

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19297

研究課題名（和文）刺胞動物の放射対称性と左右対称性を調節する原理の構成的理解：実験と数理モデル

研究課題名（英文）Constructive understanding of the principles regulating radial and bilateral symmetry in cnidarians: experiment and modeling

研究代表者

藤本 仰一（Fujimoto, Koichi）

広島大学・統合生命科学研究科（理）・教授

研究者番号：60334306

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では刺胞動物の体の対称性の多様性を生み出す仕組みについて、野外調査、イメージング、数理モデル等を統合して解明を進めた。タテジマイソギンチャクの同一種内において、左右対称性および放射対称性の内臓配置を持つ個体が共存すること（種内多型）を発見した。加えて、タマウミヒドラの同一種内において、触手配置が3放射と4放射と5放射対称性の種内多型を示すことを見出した。さらにミズクラゲでは、触手配置の放射対称性が栄養に依存した逐次的な触手形成により一過的に乱れるが、場所特異的な組織の偏差成長を通じて対称性が復活することを見出し、その分子機構の一端を実験的に明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動物の体の多様な対称性がどう進化・発生したか？については、多くの謎が残されている。本研究では、左右対称な個体と放射対称な個体の共存を、タテジマイソギンチャクで発見し、これら二つの異なる対称性が同じ遺伝子のプログラムから出現し得る仕組みを数理モデルから提案した。タマウミヒドラでは、放射対称な触手配置の基本原則として、複数の触手が等角度に配置されることと、その周期的な繰り返しを明らかにした。ミズクラゲでは、放射対称性が栄養条件に応じて動的に変動しながら維持されていることを明らかにした。本研究で確立した定量的な解析方法や数理モデルを他の動物に応用することで、多様な対称性の新たな知見が期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we integrated field studies, imaging, and mathematical modeling to elucidate the mechanisms that generate diversity in cnidarian body symmetry. We found that within the same species of sea anemone *Diadumene lineata*, individuals with both bilateral and radial symmetrical internal organ arrangements coexist indicating the intraspecific polymorphism. In addition, we found that the tentacle arrangement of the hydra *Coryne uchidai* exhibits polymorphism with 3-radial, 4-radial, and 5-radial symmetry. Furthermore, we found that the radial symmetry of the moon jerry *Aurelia* sp. tentacle arrangement is transiently disrupted by nutrient-dependent sequential tentacle formation, but the symmetry is restored through site-specific differential tissue growth, and experimentally partially clarified the underlying molecular mechanisms.

研究分野：理論生物学

キーワード：進化発生 対称性 数理モデル 形態形成 刺胞動物 器官配置

1. 研究開始当初の背景

動物はカンブリア爆発の多様化にもかかわらず大多数の種は左右対称な体制を持ち、放射対称性と左右対称性を調節する仕組みは不明なままである[1]。基部で分岐した刺胞動物は放射対称な種と左右対称な種が存在するユニークな門であり(図 1)、対称性の成り立ちを知る鍵となる。我々は、植物全体にわたる放射対称および左右対称な花器官配置の多様性を調節する仕組みを、野外調査と数理モデルから包括的に予測してきた [2]。このモデルは一般性が高いため、動物の器官配置対称性の調節機構解明へ応用しよう。

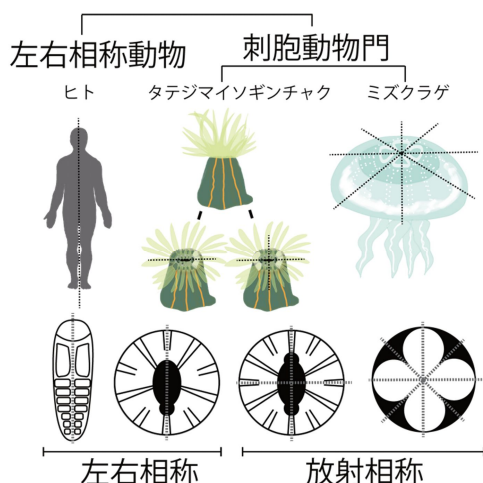


図 1. 動物の体の対称性。

脊椎動物や節足動物など、体の基本構造が左右相称である動物は左右相称動物と総称される。一方、クラゲ、イソギンチャク、サンゴなどが属する刺胞動物門では、多くの種が放射相称であるが、一部に左右相称の種を含む。なかでも本研究で見いだしたタテジマイソギンチャクは、種内にいずれかの相称性を持つ個体が混在する。点線は対称軸を指す。

2. 研究の目的

本研究では、複数の刺胞動物種(クラゲやイソギンチャクなど)を比較し、器官配置の多様な対称性形成過程の共通性と差異を明らかにする。特に、左右対称および放射対称な体制が同一の種内で共存することを多角的に証明する。これらの知見を統一的に説明する器官配置モデルを構築し、対称性を調節する発生基盤を予測する。動物の対称性調節原理を構成的かつ統一的に理解する。左右/放射対称性を選択的に発生させる実験系を構築し、対称性を切替える発生学的特徴を明らかにする。

3. 研究の方法

動物の多様な対称性の調節原理を構成的かつ統一的に理解するために、比較形態学研究、対称性の選択的発生実験の構築、数理モデル構築を連携して進めた。

タテジマイソギンチャク: *Diadumene lineata* は、2019年3月から12月の干潮サイクルの間に、和歌山県の城ヶ崎と磯ノ浦で採集した。実験室では、イソギンチャク試料を室温(23~27) 昼夜12時間周期の人工海水中で飼育し、実験過程を通じて週に1回 *Artemia salina* (ブラインシュリンプ) を与えた。これまでの研究では、触手、胃袋、サイフォングリフ、筋肉など、異なる器官に現れる対称性の組み合わせから、花虫綱(イソギンチャクとサンゴを含む)の対称性を決定することがほとんどであった。とはいえ、どの器官が花虫綱の対称性を定義するかについては、研究間でコンセンサスが得られていない。触手はそれぞれの胃袋から形成されるので、胃袋の配置の対称型は触手の対称型に従う。本研究では、すべての花虫綱に共通する胃袋と筋肉を対称性の指標とした(図2)。

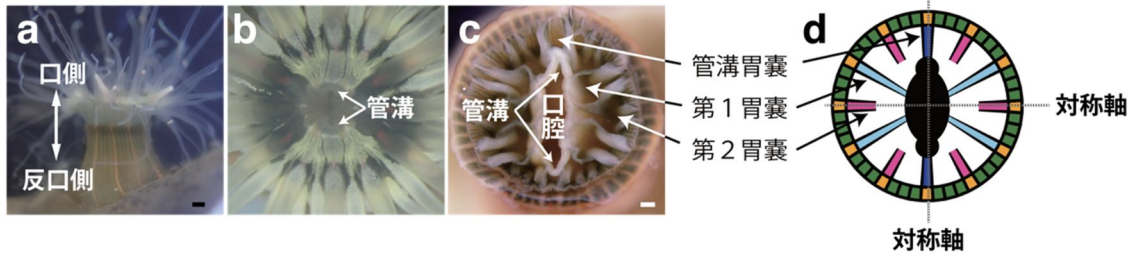


図2. タテジマイソギンチャク *D. lineata* の体の構造。

- a) タテジマイソギンチャクの外観。反口側（写真下側）で岩に付着し、口側の触手で食べ物を取る。オレンジ色の縦の縞が明瞭に見える。スケールバーは 2mm。
 b) 口側から見た口腔。管溝の周りには、扇形に広がる薄緑色の構造が見られる。
 c) 口腔の水平断面図。スケールバーは 200 マイクロメートル (μm 、 $1\mu\text{m}$ は 1,000 分の 1mm)。
 d) 胃囊の配置パターンを示した模式図。管溝に接続する胃囊（管溝胃囊：濃い青）、長さの異なる第1胃囊（青）、第2胃囊（ピンク）の配置により、放射相称か左右相称かを判断できる。この模式図は、管溝胃囊を結ぶ縦の軸と、それに直行する第2胃囊を結ぶ横の軸の二つの対称軸がある二放射相称を示す。

タマウミヒドラの近縁種：ポリプを国内で採取し、DNA バーコーディング法から種を同定した（*Coryne uchidai* と 98% 一致）。研究室でポリプを飼育し、固定し、DAPI 染色後、共焦点顕微鏡で 3D 撮影した（図 3）。

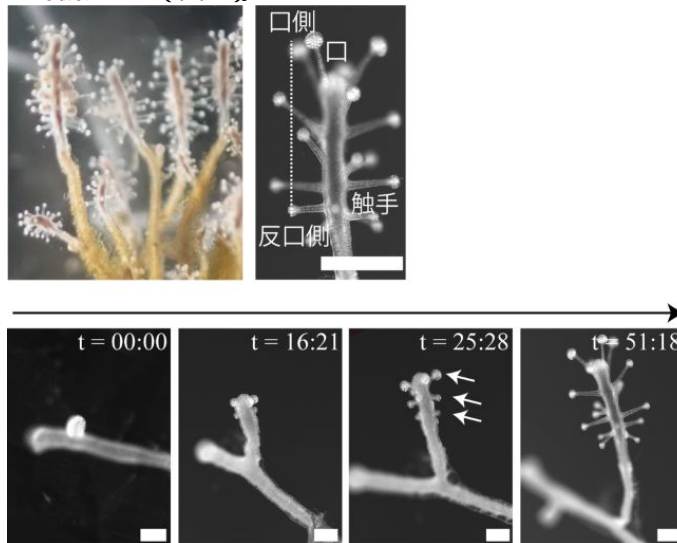


図3 *C. uchidai* のポリプ形成のライブイメージング。

(上) *C. uchidai* の全体像。複数の触手が、ポリプの口側と口の反対側を結ぶ軸を中心に展開している。スケールバーは 500 マイクロメートル (μm 、 $1\mu\text{m}$ は 1,000 分の 1mm)。(下) 出芽したポリプの成長を捉えたライブイメージング。タイムスケールは時：分を示す。スケールバーは 250 μm 。

ミズクラゲ：*Aurelia sp.* ポリプを数日間にわたり継続観察し、触手が形成し配置する過程の時空間パターンの詳細を明らかにした ($n=100$)。触手の形成と成長の制御機構を解明するために、餌 (*A. salina*) を投与する頻度の効果、触手が形成する領域での増殖活性 (EDU) や TOR (the target of the rapamycin) の活性 (pRPS5) や *fgfr b* (fibroblast growth factor receptor b) の発現を見るとともに、これらの機能を薬剤添加 (hydrouxexa, rapamycin, SU5402) により阻害した。

数理モデル構築：刺胞動物の触手などの器官発生や配置に関わる本研究および過去の研究の知見に基づき、植物器官配置の数理モデル[2]を改訂した。各器官の形成を促進あるいは抑制、あるいは、器官の運命を誘導する因子が一部の器官から分泌するモデルを構築した。

4. 研究成果

主に 3 種の刺胞動物に対して、器官配置の多様性の定量解析系を構築した。まず、我々はタテジマイソギンチャク（イソギンチャク目）の形態に注目し、野外採集した同種の集団内において、左右対称個体と放射相称個体が共存していること（種内多型）を発見した（図 4）[3]。さらに、 MgCl_2 の一時的投与により、（親体から一部分が切除される欠片化による）無性生殖の誘導実験系を確立した。切除後の個体再生過程において、胃袋、口、管溝が生じる時空間パターンを顕微鏡下でライブ観察する系を構築した。その結果、切除された欠片は、分節構造を含む組織へ再生し、分節構造から複数の胃袋が生じた。親個体由来の胃袋から最も離れた場所に、

管溝胃袋がまず生じた後、その周囲から 1 次胃袋と 2 次胃袋が逐次的に生じた。親由来の胃袋のアイデンティ（1 次、2 次、管溝）は、維持され、胃袋の再生と配置への寄与が示唆される。加えて、管溝胃袋による他の胃袋の配置制御が示唆される。この系によって、成体の個体の一部分（裂片）をピンセットなどでちぎり、他のシャーレに移して器官配置の時空間パターンを観察することが可能になった。

左右相称

放射相称

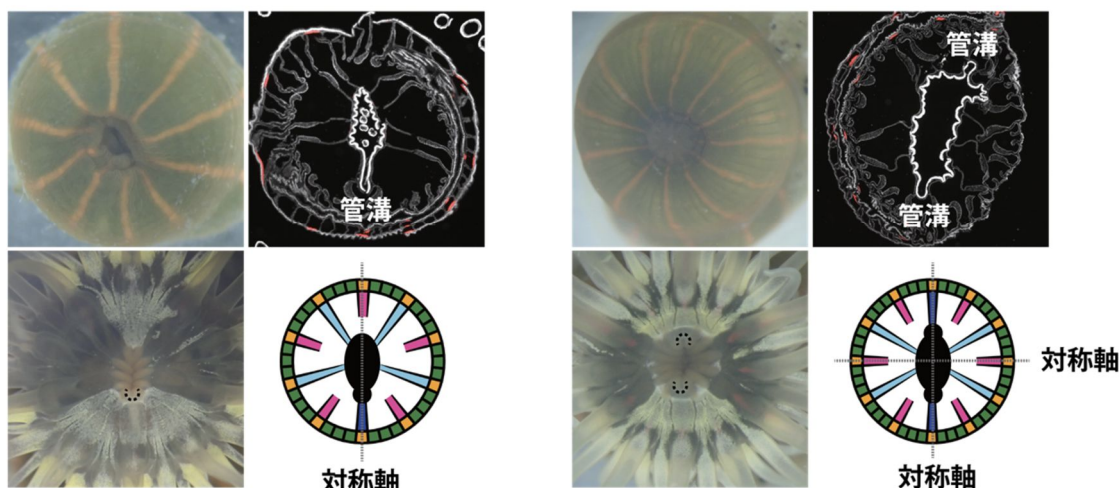


図 4. タテジマイソギンチャク個体の相称性の種内での共存（多型）。左右相称個体（左）と放射相称個体（右）。それぞれ、左上から時計回りに、外観、断面像、体内構造の模式図、口腔の拡大像を示した。左下写真内の黒点の円弧は管溝を指す。

並行して、放射相称性を示すヒドロ虫綱（刺胞動物門でイソギンチャク目の後に分岐）のタマウミヒドラの近縁種 *C. uchidai* の器官配置（触手配置）を定量的に解析する実験系を確立した。その結果、*C. uchidai* のポリプでは、複数の触手が口を囲む円周上の等角度に位置し、さらにそれが複数回繰り返されてリング状（列）のパターンを作ることを見出した。さらに、連続するリングの間で触手の数は共通であり、個体内で一貫して同じ数の対象軸を持つ放射相称性がみられることを発見した。最も多かったタイプは、四つの触手が等角度でリングを作り、各触手の長軸方向の位置に周期 4 を示す四放射相称性であった。一方、三放射相称と五放射相称もみられ、種内多型を見出した。さらに、放射相称の多様性は個体のサイズと正に相関し、五放射相称のポリプの直径は四放射相称のポリプよりも、四放射相称のポリプは三放射相称のポリプよりも大きかった（図 5）[4]。

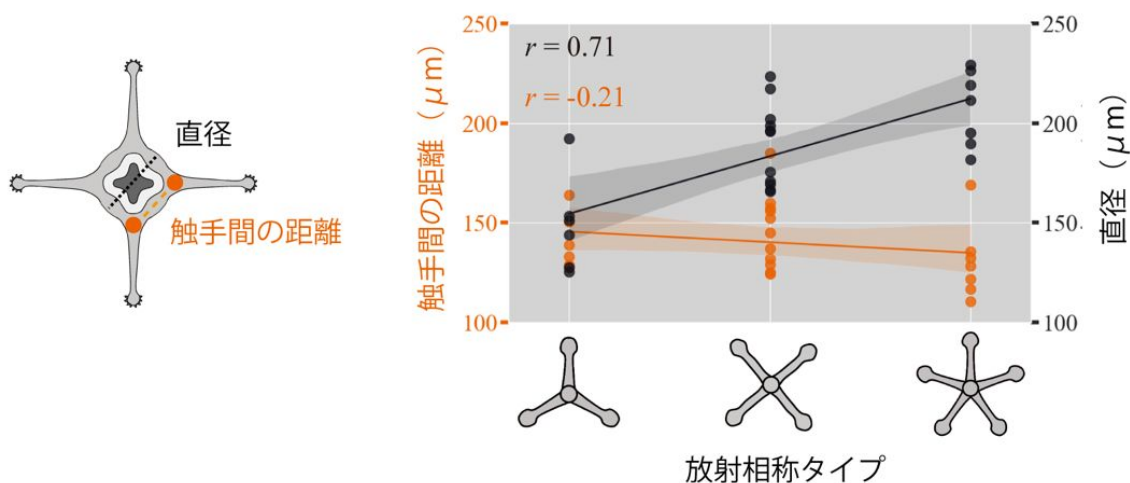


図 5. *C. uchidai* に見られる放射相称タイプと個体サイズ。

(左) ポリプの第 1 リングの直径と触手間の距離を示す模式図(断面図)。(右) 放射相称のタイプ(横軸)と、触手間の距離(左の縦軸)、ポリプの直径(右の縦軸)の関係を示したグラフ。相称面の数の増加(三放射 四放射 五放射)はポリプの直径と正に相関するが、触手間の距離とは相関しない。

さらにミズクラゲのポリプでは、クラゲ特有のボディプランである 4 放射相称性が、器官（触手）形成により一時的に乱されながらも、場所特異的な増殖等を介して対称性を回復する現象

を発見した。8本の触手形成時にどの個体も放射対称であるのに対して、9本目以降に形成される触手は栄養依存的に一つずつ逐次的に形成され、位置やタイミングはほぼランダムであった。そのため、対称性は、不可避に乱れるが、触手が16本形成時に回復することを発見した。加えて、触手の形成される位置は、両側に隣接する触手の中点から有意にずれていた。後に、触手が近接する領域に細胞増殖が局在することで、触手は等間隔に配置し、4放射相称性が回復した。これらポリプの成長と触手形成が、栄養依存的に働く Fgf-TOR 経路に制御されることを見出した。これらの結果を基に数理モデルを構築し、放射相称性が乱れ・回復する仕組みを提案した。

参考文献

- [1] Manuel M. Early evolution of symmetry and polarity in metazoan body plans. *Comp Rendus Biol.* (2009) 332(2–3): 184–209.
- [2] Nakagawa A[#], Kitazawa M. S[#], Fujimoto K. (#Equal contribution) A design principle for floral organ number and arrangement in flowers with bilateral symmetry. *Development* (2020) doi: 10.1242/dev.182907
- [3] Sarper, S.E., Hirai, T., Matsuyama, T. Kuratani S., Fujimoto K. Polymorphism in the symmetries of gastric pouch arrangements in the sea anemone *D. lineata*. *Zoological Lett.* (2021) 7, 12.
- [4] Sarper S., Kitazawa M. S., Fujimoto K. Size-correlated polymorphisms in phyllotaxis-like periodic and symmetric tentacle arrangements in hydrozoan *Coryne uchidai*. *Front. Cell Dev. Biol.* (2023)11 doi: 10.3389/fcell.2023.1284904

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sarper Safiye E., Hirai Tamami, Matsuyama Take, Kuratani Shigeru, Fujimoto Koichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Polymorphism in the symmetries of gastric pouch arrangements in the sea anemone <i>D. lineata</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Zoological Letters	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40851-021-00180-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sarper Safiye E., Kitazawa Miho S., Nakanishi Tamami, Fujimoto Koichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Size-correlated polymorphisms in phyllotaxis-like periodic and symmetric tentacle arrangements in hydrozoan <i>Coryne uchidai</i>	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcell.2023.1284904	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Sarper S.E., Hirai T., Kuratani S., Fujimoto K.
2. 発表標題 The riddle of the symmetry; Unraveling by the Cnidarian organ arrangement analysis
3. 学会等名 RIKEN BDR Retreat.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sarper S.E., Hirai T., Fujimoto K.
2. 発表標題 Tetradial symmetry disturbance and recovery at feeding-dependent tentacle initiations in <i>Aurelia aurita</i> polyps
3. 学会等名 RIKEN BDR Symposium 2023 "Transitions in Biological Systems"
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sarper S.E.
2. 発表標題 タテジマイソギンチャクの胃の分節構造に現れる相称性の種内多型
3. 学会等名 三崎談話会 Misaki Marine Biological Station, The University of Tokyo. (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Safiye Sarper
2. 発表標題 Developmental mechanisms arranging spatiotemporal coordinates of tentacles in Cnidarian polyps
3. 学会等名 日本動物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Safiye Sarper
2. 発表標題 Polymorphism in the symmetries of gastric pouch arrangements in the sea anemone <i>D. lineata</i>
3. 学会等名 International Webinar Series. From Cellular Dynamics to Morphology II (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>イソギンチャクの体の構造に“相称性の二刀流”を発見 https://www.riken.jp/press/2021/20210908_1/ 動物の触手は植物の葉と同じルールで配置される？ - ヒドロ虫の触手の配置原理と個体サイズによる多型を発見 - https://www.hiroshima-u.ac.jp/news/80969</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	Sarper Safiye (Sarper Safiye) (90899915)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究セン ター・学振特別研究員PD (82401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------