

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：63801

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23370098

研究課題名(和文) 感覚器としての眼の起源と分子進化

研究課題名(英文) Evolution of Eye as sensory organ

研究代表者

池尾 一穂 (IKEO, KAZUHO)

国立遺伝学研究所・生命情報研究センター・准教授

研究者番号：20249949

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円、(間接経費) 4,380,000円

研究成果の概要(和文)：感覚器の起源と進化を明らかにすることを目的に眼を例にとり比較進化学的な解析を進めた。神経系が未発達にもかかわらずレンズ眼を有する枝足クラゲや単細胞にも関わらずレンズを有する眼点を持つ渦鞭毛虫を対象として、次世代型シーケンサーによるRNA-seqを行い、発現遺伝子を比較した。結果、渦鞭毛虫では、視物質として、原核生物タイプの遺伝子を用いている可能性が示唆される結果を得た。また、クラゲのレンズ形成に関わる遺伝子は、我々の遺伝子との進化的な関係が示唆された。これらの結果は、眼は神経系の複雑化の前に光受容器官として高度化を始めていた可能性を示唆するものである。現在データの詳細な解析を更に進めている。

研究成果の概要(英文)：To understand the process and origin of various eyes, I conducted comparative evolutionary study by using next generation sequence technology. For the purpose, I took two different types of Jellyfish with and without eye and also dinoflagellate with different types of lens eye. RNA-seq by next generation sequence technology performed collection of gene expression profiles of the species. The visual pigment of dinoflagellate showed the similarity with bacterial pigment and it suggests the origin of their eye-like structure related to bacterial origin. The other side, the result of jellyfish showed the molecules related their lens development evolutionarily related with our genes, thus, jellyfish already gain molecular system for lens conformation before establishing nervous system. Now, we still continue more fine analysis of the data.

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・進化生物学

キーワード：分子進化

1. 研究開始当初の背景

眼は高度に完成された器官であり、光を受容し外部からの情報を得るための情報器官として広く動物に存在するとともに、機能的にも発生的にも脳と密接な関係を持つ中枢神経の一部と捉えることができる。その形態や個数は動物種毎に非常に多様である。その進化と起源に関しては、既にダーウィンがその著書「種の起源」において、自然選択による説明の困難を指摘している。分子生物学の発展により、眼のマスターコントロール遺伝子としての PAX6 の発見により、眼の単一起源が強く示唆された。申請者らは、分子進化学、ゲノム比較を駆使して、眼の多様化に関する進化モデルが提唱し (Gehring and Ikeo, 1999) し、眼の多様化と遺伝子特に遺伝子発現制御変化を研究し、世界的にも評価されてきた (Ogura et al. 2004)。しかしながら、眼を情報受容器官として捉えた場合、依然として大きな謎が残っている。受容した情報は、脳において情報処理される必要があるが、両者の進化的関係はどのようになっているのかという点である。この点に関しては、眼のみならず、他の感覚器官と神経系の進化的関係を含めて非常に興味深い点である。レンズ眼に焦点を絞ると、従来高度な神経系と密接に関わりながら進化してきたと考えられていたが、例えば、単細胞生物である渦鞭毛虫のある種では、非常に精巧なレンズ眼を有する。すなわち、情報処理器官としての神経系を持たなくともある程度複雑な眼は出現しうるのである。渦鞭毛虫レンズ眼と他生物種の眼を遺伝子レベルで比較することは、どのようにして眼が出現し、感覚器として機能するに至ったかを明らかにしていく上で重要な情報を我々に与えることが期待できる。また、エダアシクラゲは、中枢神経系を有さないにもかかわらず、渦鞭毛虫と同様にレンズを有する眼を持つため、比較対象として用いる。

2. 研究の目的

感覚器の起源と進化を明らかにすることを目的に眼を例にとり比較進化学的な解析をおこなう。

レンズ眼の起源と進化を理解することは、生物における表現系や形態・機能の多様化を考える上で重要であるばかりでなく、生命における他者の認識にまで至る、高次機能の理解にも関わるものである。神経系が未発達にもかかわらずレンズ眼を有する枝足クラゲや単細胞にも関わらずレンズを有する眼点を持つ渦鞭毛虫を対象として、哺乳類に代表される高度な神経系と連携している眼を比べることにより、遺伝子レベルで、このような複雑な感覚器がどのように出現したかという感覚器の進化と、感覚器からの情報を処理する神経系の進化上の関わりを遺伝子レベルから明らかにすることを旨とする。

3. 研究の方法

本研究では、『高度な神経器官としての眼の進化を遺伝子発現の制御システムの進化の観点から比較進化学とバイオインフォマティクス的手法により明らかにする』ことにより、感覚器官の進化と神経系の進化の関係を理解することにより、高次神経活動の成立過程を理解することに繋げることにある。具体的には、多様な形態の眼を有する無脊椎動物を主な材料として

I. 最も原始的なレンズ眼を持つと考えられる渦鞭毛虫とエダアシクラゲ (cladnema) から遺伝子発現プロファイルを得ることを目的に次世代シーケンサーによる大規模な発現遺伝子の配列決定をおこなう。

II. 得られた配列を用いて、神経系の進化段階の異なる他の種 (マウス、ホヤ、タコ、プランナリア、クラゲなど) と発現を比較することにより遺伝子発現の特徴より神経器官の代表としての眼を定義することを試みる。

III. 遺伝子発現プロファイルの比較進化学・情報科学的手法を導入した解析により、

眼における発現遺伝子セットの再構築をおこない、機能・形態形成に関する生命システムの進化を調べる。(独自サンプル以外に、現在利用可能なプラナリア、ホヤ、マウス等のデータとの比較を行う)。

具体的には、渦鞭毛虫、クラゲの眼点に着目して、神経系と感覚器(レンズ眼)の進化的関わりを解明することを目的に、次世代シーケンサーによる遺伝子発現解析を行うことにより、両者から眼に関わる遺伝子もしくはその相同遺伝子の単離および発現解析を行い、それらについて高次神経系を伴う生物種(ヒトやタコなど)のデータと比較解析することにより、感覚器の起源と高度化、および進化における神経系との相互関係を明らかにする。そのために、比較進化学、比較ゲノムの立場から、情報科学的手法を用いた進化モデルの構築と関連遺伝子候補の探索を進めるとともに、候補遺伝子の機能解析を行うことにより、感覚器の成立過程にどのように神経系の発達が関与したのかを分子進化学的に明らかにしていく。

4. 研究成果

眼の起源に関する研究対象として、神経系が未発達にもかかわらずレンズ眼を有する枝足クラゲや単細胞にも関わらずレンズを有する眼点を持つ渦鞭毛虫を対象として、次世代型シーケンサーによる RNA-seq を行い、発現遺伝子を比較した。渦鞭毛虫の RNA-seq の結果、複数の眼、特に光受容もしくは網膜に関係すると予測される遺伝子が見つかった。これらの光関係の遺伝子の中には、同時に葉緑体に見られる遺伝子のホモログも見られた。この結果は、渦鞭毛虫のレンズ眼状の眼点は、光合成に関わる葉緑体が起源と考えられていることを指示するものである。また、渦鞭毛虫で見られたロドプシンは、真核生物タイプのものではなく原核生物タイプのものに近かった。この結果は、前記の結果と矛盾しないだけでなく、少なくとも、渦鞭

毛虫においては、レンズ眼様の眼点は、感覚器としてよりは光合成に関する光受容を起源としていることが示唆された。この結果は、今後、遺伝子発現の確認や全長配列の比較等により検証されることが必要である。また、クラゲのレンズ形成に関わる遺伝子は、我々の遺伝子との進化的な関係が示唆された。この結果は、神経系の複雑化の前に、少なくともレンズ形成能の基礎的な遺伝子ネットワークが形成されていた可能性を示唆しており、光受容器官として高度化を始めていた可能性を示唆するものである。現在、データの詳細な解析を更に進めている。

一方、クラゲには、レンズ眼様の感覚器官を保持する種(エダアシクラゲ)と眼点のみでレンズを持たない種(ミズクラゲ)が存在する。ゲノムを調べたところ、両種ともに、Pax, Six, Opsin 等の光受容器官として、またレンズ形成に必要な遺伝子を保持していることが明らかになった。これらの配列を比較したところ、エダアシクラゲの種間ではもちろんのこと、エダアシクラゲとミズクラゲ間でも大きな違いは見られなかった。このような、クラゲ類におけるレンズ形成関連遺伝子の機能と眼のタイプの違いを説明するために、両種におけるこれらの遺伝子の発現を調べた。(図1)

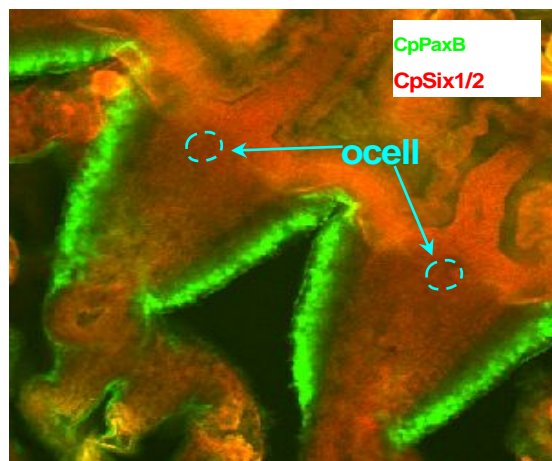


図1 エダアシクラゲにおける PaxB および Six1/2 の発現パターン

その結果、エダアシクラゲにおいては、発生

過程において、触手部分とレンズ眼の領域に強く発現していることが確認された。クラゲ類は、Pax 遺伝子として PaxA, PaxB の二つを *motteiruga, edaashikuragenioiteha*, PaxA は生殖腺のみで発現しており、一方、PaxB は眼点のみで発現していることが明らかになった。また、ミズクラゲにおけるこれらの遺伝子の発現を調べたところ、PaxA は眼点で発現し PaxB は生殖腺で発現していた。(図2)



図2 エダアシクラゲにおける PaxB の発現パターン

ミズクラゲの *paxB* 遺伝子は、眼点の発生過程において強く発現されることも確認された。これらの結果は、クラゲ類の進化の過程において、Pax 遺伝子の全体としての機能は保存されたまま、その遺伝子の発現部位が PaxA, PaxB の間に入れ替わったことを示している。このような、遺伝子族内での利用遺伝子に入れ替わりが、レンズ形成の進化に関してどのような役割を担っていたのか、今後より詳細な解析を進め明らかにしていく。また、生殖腺における光受容機能としっかり受容器官と関連もまた、非常に興味深い発見であり、今後、これらの眼、レンズ形成関連遺伝子が生殖腺の発生に、どのような貢献をしているか解析を進める。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

1: Kuniyoshi K, Sakuramoto H, Yoshitake K, Abe K, Ikeo K, Furuno M, Tsunoda K, Kusaka S, Shimomura Y, Iwata T. Longitudinal clinical course of three Japanese patients with Leber congenital amaurosis/early-onset retinal dystrophy

with RDH12 mutation. *Doc Ophthalmol.* 2014 Jun;128(3):219-28. 24752437. (査読有)

2: Katagiri S, Akahori M, Hayashi T, Yoshitake K, Gekka T, Ikeo K, Tsuneoka H, Iwata T. Autosomal recessive cone-rod dystrophy associated with compound heterozygous mutations in the EYS gene. *Doc Ophthalmol.* 2014 Jun;128(3):211-7. (査読有)

3: Katagiri S, Yoshitake K, Akahori M, Hayashi T, Furuno M, Nishino J, Ikeo K, Tsuneoka H, Iwata T. Whole-exome sequencing identifies a novel ALMS1 mutation (p.Q2051X) in two Japanese brothers with Alström syndrome. *Mol Vis.* 2013 Nov 24;19:2393-406. (査読有)

4: Asato R, Yoshida S, Ogura A, Nakama T, Ishikawa K, Nakao S, Sassa Y, Enaida H, Oshima Y, Ikeo K, Gojobori T, Kono T, Ishibashi T. Comparison of gene expression profile of epiretinal membranes obtained from eyes with proliferative vitreoretinopathy to that of secondary epiretinal membranes. *PLoS One.* 2013;8(1):e54191. (査読有)

[学会発表](計0件)

[図書](計0件)

[産業財産権]
出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:

番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池尾一穂 (IKEO, KAZUHO)
国立遺伝学研究所・生命情報研究センター・
准教授

研究者番号：20249949

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：