

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02446

研究課題名(和文) 獲得・喪失・収斂に見る新規形態創出メカニズム

研究課題名(英文) Mechanisms for creating neomorphs in acquisition, loss, and convergence

研究代表者

田村 宏治 (Tamura, Koji)

東北大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：70261550

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：「ある動物グループに固有かつ共通の転調節配列が作用する形態形成メカニズムが、共有派生形質を生み出す」という概念を、新奇形質の獲得とその喪失さらに収斂という現象に対して実証していくことを目的とした。多種の全ゲノム配列が利用可能で(申請者の自の系として)複数種の動物胚を入手できる鳥類を中心として、比較ゲノム解析とRNAseqを併用して候補配列と遺伝子を絞り込み、複数の鳥類胚および脊椎動物胚を用いて機能解析するという手法を用いた。鳥類の中で収斂形態である水かきの形成を主導する転調節配列とその近傍遺伝子に関して解析し、また魚類に関する研究を行い、ヒレという新奇形質の成立に関する新規仮説を提案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「特徴的な共有派生形質」「豊富なゲノム配列情報」「形態形成メカニズム解析系」が必要となる学術研究分野において、本研究では全ゲノム配列が解読されている種数が脊椎動物の中で最も多い動物群である「鳥類綱」を主に用いた。鳥類は、飛翔に特化した形態を固有に進化させているなど、特徴的な形質を多数もっており、本研究ではニワトリ胚に加え、複数種の鳥類胚を用いることで独自性の高い成果をもたらした。本研究目的が達成されることで新しい概念が実証でき、それ自体意義が高い。さらに、固有かつ共通のゲノム配列と遺伝子発現解析から候補配列を絞り込み、胚を用いて候補遺伝子と配列の機能解析を行う、という方法論が構築できた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this project was to demonstrate the concept that "morphogenetic mechanisms specific to a group of animals, in which common trans-regulatory sequences act, give rise to synapomorphy" in the evolutionary process of acquisition, loss and convergence. Focusing on birds for which a wide range of embryos and whole genome sequences are available (as our own systems), a method was used in which candidate sequences and genes were narrowed down using a combination of comparative genome analysis and RNAseq. Functional analyses using multiple avian embryos and other vertebrate embryos was performed. We obtained and analyzed the trans-regulatory sequences and their neighboring genes that may have led the convergent web formation in birds. We also studied fish and proposed a novel hypothesis on the acquisition of a novel trait, fin, in vertebrates.

研究分野：動物発生学

キーワード：収斂 獲得 新奇形質 共有派生形質 発生 進化

1. 研究開始当初の背景

鳥の羽毛や魚類の鰭、哺乳類の乳腺など、ある動物群に共通かつ固有の特徴的形態(共有派生形質)の創出には、その動物群に固有かつ共通のゲノム配列が関与していることが予想される。そして、そのようなゲノム配列の獲得によってもたらされる遺伝子発現と形態形成メカニズムの変化が共有派生形質を生み出す、ことが想定される。共有派生形質の形成メカニズムにゲノム配列が作用するには、①アミノ酸配列を変更する、②転写状態(遺伝子発現の時期・場所・量)を変更する、の2通りが考えられる。このような「固有かつ共通の転写調節配列が作用する形態形成メカニズムによって、共有派生形質が生み出される」という論理展開は、興味深く重要な命題であるが、よいモデルケースが提案されておらず研究もほとんどなかった。

2. 研究の目的

上記の学術的背景と課題、そして申請者のこれまでの成果をもとに、本研究は「ある動物グループに固有かつ共通の転写調節配列が作用する形態形成メカニズムが、共有派生形質を生み出す」という概念を、新奇形質の獲得とその喪失および収斂という現象に対して実証していくことを目的とした。

3. 研究の方法

この目的の達成のために、実証モデルとなり得る「特徴的な共有派生形質」「豊富なゲノム配列情報」「形態形成メカニズム解析系」の3つをセットで用意した。とくに本研究では、全ゲノム配列が解読されている種数が脊椎動物の中で最も多い動物群である「鳥類綱」(10000種のうち200種以上(含、未発表))を主に用いた。以下には、3つに分けた課題それぞれの方法(研究計画内容)を示す。併せて魚類を用いた実験系においても、新奇形態(とくにヒレ(鰭))の獲得メカニズムについても研究を行なった。

鳥類は、飛翔に特化した形態を固有に進化させているなど、特徴的な形質を多数もっている。また本研究では、ニワトリ胚という古典的な発生モデルに加え、ペンギンという特殊形態を有する二次的に飛ばなくなった鳥の胚を用いることが、大きな独自性となる。ペンギン胚のモデル動物化は、昨年度まで進めていた科研費挑戦的萌芽研究において確立しており、申請者だけが有するおそらく世界で唯一の実験系であった。

課題1(獲得)鳥類が獲得した風切羽特異的 Sim1 発現の機能

- a. 風切羽形成領域特異的 Sim1 遺伝子発現をもたらず、鳥エンハンサーの上流解析
- b. Sim1 遺伝子自身の機能解析
- c. 四肢の軸性形成(shh, Lmx1, Hoxa11/a13)と Sim1 発現、風切羽形成位置の関係の解析

課題2(喪失)ペンギン類が喪失した「風切羽」とゲノム配列・遺伝子機能の喪失の関係

- a-1. ペンギン類における風切羽の発生過程を詳細に記述し、喪失の仕組みを考察する
- a-2. ペンギン類での Sim1 エンハンサー解析(機能は残っているか?)
- b-1. 特異的に保存度が下がっている(変異している)ゲノム配列の網羅的抽出
- b-2. 風切羽喪失タイミングで機能する、b-1で抽出したゲノム配列を有する遺伝子の探索

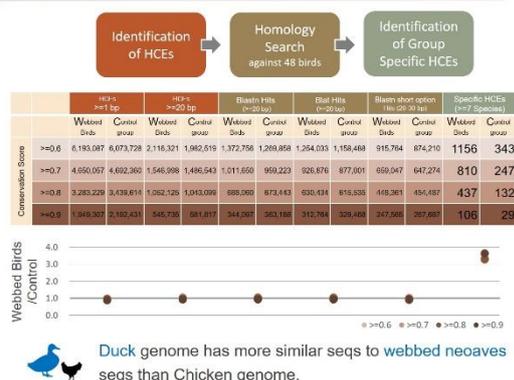
課題3(収斂)鳥類の中で収斂形態「水かき」を主導する転写調節配列の同定と解析

- a. アヒル類と水鳥類で保存され、他の鳥類では保存されていないゲノム配列の抽出
- b. アヒルおよびペンギンの予定水かき領域とニワトリの後肢指間部における RNAseq 解析
- c. aおよびbの比較により、水かき形成時に発現する特異的配列を持つ遺伝子の同定
- d. cにおいて同定された保存配列を用いたエンハンサー解析
- e. cにおいて同定された保存配列を持った遺伝子の水かき形成における機能解析

4. 研究成果

多種の全ゲノム配列が利用可能で(申請者の独自の系として)複数種の動物胚を入手できる鳥類を中心として、水かきをもつ収斂鳥類種と水かきをもたない鳥類種の比較ゲノム解析(図1)を行なうことで、水かきをもつ収斂鳥類種に共通かつ固有のゲノム配列を獲得した。さらに、発生中の水かき組織を用いた RNAseq を行ない、(図2)水かき形成に関わる候補遺伝子を複数獲得した。これら2つの解析を併用して収斂したゲノム配列の候補配列と遺伝子を絞り込み、複数の候補配列と遺伝子を獲得することに成功した。さらに、複数の鳥類胚および脊椎動物胚を用いてこれらの配列の機能解析を行ったが、単独の発現誘導は

図1: webbed bird-Specific Highly Conserved Elements (WeSHCEs)



見られなかった。そこで、鳥類の中で収斂形態である水かきの形成を主導する転調節配列とその近傍遺伝子に関して解析し機能を推定した。

また魚類に関しても研究を進め、ヒレという新奇形質の成立に関する新規仮説を提案した(図3)。脊椎動物固有の新奇形質である正中ヒレは膜ヒレ構造から発生進化したと長年にわたり考えられてきたが、この仮説を覆し正中ヒレは膜ヒレとは独立に発生し、新奇の発生メカニズムを進化させたことがこの新奇形質の獲得に関わったことを考察した。この研究成果については、論文として発表を行った(Miyamoto et al., 2022)。

図2: identification of candidate genes

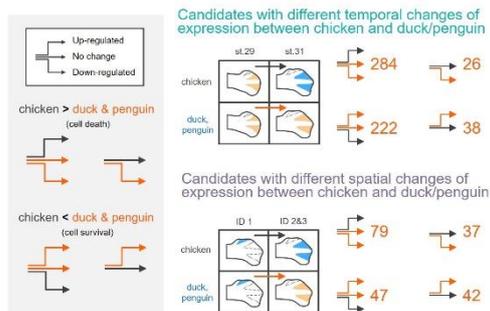


図3 正中ヒレの発生過程と獲得過程の新たな仮説
 正中ヒレが作られる領域で間葉系細胞が出現・増殖することで正中ヒレが形成(青矢印)、全身の成長に伴い、膜ヒレが退縮(オレンジ矢印)
 青矢印で示した発生メカニズムが進化の中で生じたことで、正中ヒレが獲得された

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hamada Hiroki, Uemoto Toshiaki, Tanaka Yoshitaka, Honda Yuki, Kitajima Keiichi, Umeda Tetsuya, Kawakami Atsushi, Shinya Minoru, Kawakami Koichi, Tamura Koji, Abe Gembu	4. 巻 5
2. 論文標題 Pattern of fin rays along the antero-posterior axis based on their connection to distal radials	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Zoological Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40851-019-0145-z	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 Abe Gembu, Hayashi Toshinori, Yoshida Keigo, Yoshida Takafumi, Kudoh Hidehiro, Sakamoto Joe, Konishi Ayumi, Kamei Yasuhiro, Takeuchi Takashi, Tamura Koji, Yokoyama Hitoshi	4. 巻 100
2. 論文標題 Insights regarding skin regeneration in non-amniote vertebrates: Skin regeneration without scar formation and potential step-up to a higher level of regeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Seminars in Cell & Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 109 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semcdb.2019.11.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Uemoto Toshiaki, Abe Gembu, Tamura Koji	4. 巻 10
2. 論文標題 Regrowth of zebrafish caudal fin regeneration is determined by the amputated length	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-57533-6	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 Yoshida Keigo, Kawakami Koichi, Abe Gembu, Tamura Koji	4. 巻 463
2. 論文標題 Zebrafish can regenerate endoskeleton in larval pectoral fin but the regenerative ability declines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 110 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2020.04.010	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamanaka Satoshi, Murai Hidetaka, Saito Daisuke, Abe Gembu, Tokunaga Etsuko, Iwasaki Takahiro, Takahashi Hirotaka, Takeda Hiroyuki, Suzuki Takayuki, Shibata Norio, Tamura Koji, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 40
2. 論文標題 Thalidomide and its metabolite 5 hydroxythalidomide induce teratogenicity via the cereblon neosubstrate PLZF	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2020105375	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 Murai Hidetaka, Shibuya Minami, Kishita Ryohei, Sunase Chihiro, Tamura Koji, Saito Daisuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Envelopment by endothelial cells initiates translocation of avian primordial germ cell into vascular tissue	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Developmental Dynamics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dvdy.332	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitajima Keiichi, Kawahira Naofumi, Lee Sang Woo, Tamura Koji, Morishita Yoshihiro, Ohtsuka Daisuke	4. 巻 63
2. 論文標題 Light induced local gene expression in primary chick cell culture system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 189 ~ 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12721	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 Wakamatsu Yoshio, Egawa Shiro, Terashita Yukari, Kawasaki Hiroshi, Tamura Koji, Suzuki Kunihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Homeobox code model of heterodont tooth in mammals revised	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49116-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamada Hiroki, Uemoto Toshiaki, Tanaka Yoshitaka, Honda Yuki, Kitajima Keiichi, Umeda Tetsuya, Kawakami Atsushi, Shinya Minori, Kawakami Koichi, Tamura Koji, Abe Gembu	4. 巻 5
2. 論文標題 Pattern of fin rays along the antero-posterior axis based on their connection to distal radials	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Zoological Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40851-019-0145-z	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 Egawa Shiro, Saito Daisuke, Abe Gembu, Tamura Koji	4. 巻 5
2. 論文標題 Morphogenetic mechanism of the acquisition of the dinosaur-type acetabulum	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Royal Society Open Science	6. 最初と最後の頁 180604 ~ 180604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rsos.180604	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Mao, Sekine Tomoe, Miyakoshi Taku, Kitajima Keiichi, Egawa Shiro, Seki Ryohei, Abe Gembu, Tamura Koji	4. 巻 4
2. 論文標題 Flight feather development: its early specialization during embryogenesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Zoological Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40851-017-0085-4	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyamoto Kazuhide, Kawakami Koichi, Tamura Koji, Abe Gembu	4. 巻 12
2. 論文標題 Developmental independence of median fins from the larval fin fold revises their evolutionary origin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-11180-1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 関谷洸、宮腰拓、米井小百合、阿部玄武、田中良和、牧野能士、田村宏治
2. 発表標題 ゲノム比較と発生学的手法を用いたアプローチから脊椎動物の形態進化を考察する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉木恵、村井英隆、米井小百合、阿部玄武、田村宏治、齋藤大介
2. 発表標題 鳥類始原生殖細胞が持つ微絨毛の機能解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 工藤栄大、米井小百合、牧野能士、阿部玄武、田村宏治
2. 発表標題 鱗から四肢への進化に関わった魚類・四足動物特異的遺伝子の探索
3. 学会等名 日本動物学会 第90回 大阪大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部玄武、梅田哲也、田中祥貴、田村宏治
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ胸ヒレ鱗条の前後軸パターンと条鱗類 胸ヒレ骨格の進化傾向
3. 学会等名 日本進化学会第22回オンライン大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中祥貴、阿部玄武、田村宏治
2. 発表標題 糸鱈類の胸ビレ骨格における多様性と発生拘束
3. 学会等名 日本動物学会 第91回大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 田村 宏治	4. 発行年 2022年
2. 出版社 岩波書店	5. 総ページ数 190
3. 書名 進化の謎をとく発生学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------