

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07059

研究課題名(和文)脳はどこから来てどこへ行くのか；終脳発生機構の進化的変遷

研究課題名(英文)Origin and diversification of the vertebrate telencephalon

研究代表者

村上 安則 (Murakami, Yasunori)

愛媛大学・理工学研究科(理学系)・教授

研究者番号：50342861

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は脊椎動物における最高次の脳中枢である終脳の進化的変遷を探るべく、脊椎動物の全系統を網羅し脳の形態と回路形成に関わる発生機構の解析を進めた。その結果、終脳のパターンングに関わる分子機構の多くが円口類ヤツメウナギや軟骨魚類のサメで見られた一方で、条鰭魚類のナマズでは一部の遺伝子発現様式が変化していることが明らかになった。さらに脳の多様化の鍵を握る遺伝子について、新規な脳領域であるナマズの顔面葉の発生には、FGFやWNTなどの分子シグナルが関わることを判明した。したがって、脊椎動物の脳は最初期の段階で基本発生機構が確立され、一部の系統で発生機構の改変によって多様化してきたと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の意識の源であり、自分自身そのものともいえる脳がどのようにして進化してきたのかは、一般の人々にとってもたいへん興味深いテーマである。本研究では脳の起源と多様化の仕組みを明らかにすることで、一般の人々の興味にも応えられる研究成果を得た。この結果について、その他の動物の脳の知見もまとめつつ、高校生以上を対象にした書籍「遺伝子から解き明かす脳の不思議な世界(一色出版)」として出版することで、国民に脳の進化過程についてわかりやすく紹介することができた。

研究成果の概要(英文)：Vertebrate brains have evolved a variety of morphology. Recent studies have revealed that some signaling molecules and transcription factors play a fundamental role in the regionalization of the telencephalon. Our recent study using cyclostomes (lampreys and hagfishes) suggested that combinatorial expression of regulatory genes may have been established before the split of cyclostomes and gnathostomes (jawed vertebrates). On the other hand, the size and functions of integrative centers are thought to have been modified in vertebrate lineages. To identify the molecular mechanism underlying brain diversification, we studied the development of catfish facial lobe, a center for the gustatory system. We found that FGF and WNT signal-inhibitor treated embryos resulted in the reduction of the facial lobe. Therefore, the modification of expression domains of signaling molecules may play a key role in the lineage-specific morphological change of the brain regions.

研究分野：進化形態学

キーワード：脳 進化 遺伝子 脊椎動物

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脊椎動物はその進化の初期に脳による情報処理システムを確立し、進化の過程で様々な脳形態や機能を発展させてきた。脳の中でも情報処理の最高中枢である終脳(大脳)は、様々な感覚を集約し、適切な処理をおこなって運動プログラムを作ったり、得た経験を記憶として貯蔵したりする極めて重要な場所である。終脳の形態は哺乳類や鳥類で大きく異なっており、それらがどのようにして進化してきたのかは多くの研究者の関心を集めているが、終脳がいかなる起源を持ち、どのように多様化してきたのかについては不明な点が多かった。

2. 研究の目的

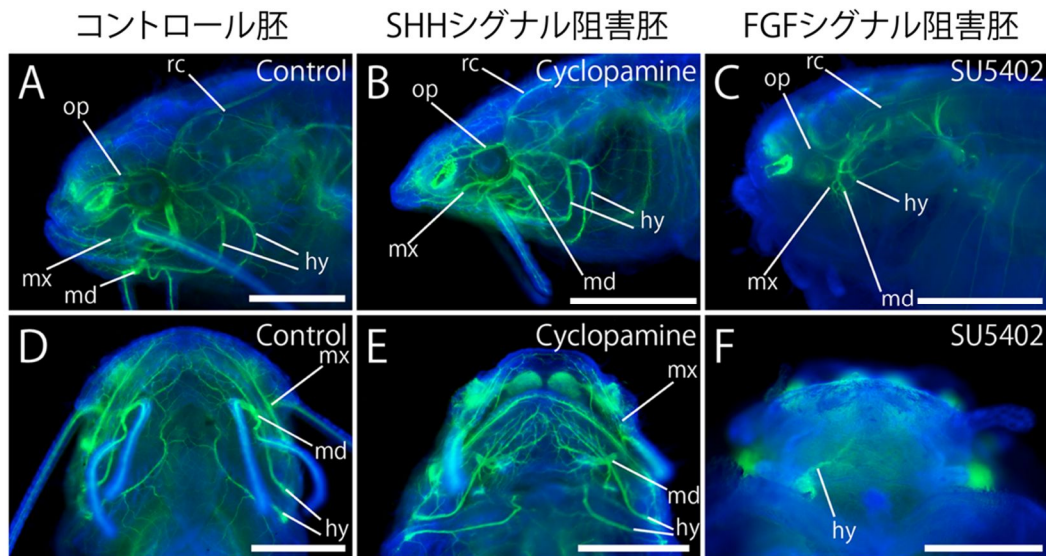
本研究では、終脳システムを生み出し、さらに多様性をもたらした鍵革新となる発生機構を明らかにするため、円口類、条鰭魚類、羊膜類(哺乳類、鳥類、爬虫類)の胚を用いて終脳の発生期に発現している複数の遺伝子の発現様式を調べ、共通に見られるパターンと個々の系統で独自に見られるパターンを抽出し、終脳を生み出すきっかけになった発生機構と、多様化を促した発生機構をつきとめること、さらには動物の外部形態の変化に従って神経系の形態も変化する仕組みを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、終脳形成期の円口類ヤツメウナギ、軟骨魚類のサメ、条鰭類のナマズ、爬虫類のスッポン、ソメワケササクレヤモリ、コーンスネークの胚から RNA-seq により脳形成に関わる遺伝子情報を得て、それらの中から終脳形成や神経回路形成に関わる可能性がある遺伝子の発現様式を調べた。ヤツメウナギでは終脳形成に関わる遺伝子の機能を調べるため、シグナル分子の阻害剤を用いた機能解析を行った。さらに脳の多様化に関わる分子機構について調べるため、新規に獲得された脳領域である顔面葉について、ナマズを材料として、シグナル分子阻害剤を投与することで、どのような分子が新規脳領域の発達や神経回路形成に関わっているかを調べた。

4. 研究成果

研究の結果、終脳の形成に関わる遺伝子群の発現の組み合わせが、円口類のヤツメウナギにおいて、他の脊椎動物と同様であることが判明した。このことは、終脳を形成するための仕組みが、円口類と顎口類の分岐以前に確立されていたことを示唆している。しかし、転写因子の Sp8 については、複数の相同遺伝子がヤツメウナギに存在していたが、どれも終脳では発現していなかった。また、転写因子の Pax6 については、条鰭類のナマズでの発現が他の脊椎動物とは異なっていた。このことから、終脳形成機構は進化の過程で系統毎に改変されて来たと考えられる(村上ら、投稿準備中)。こうした脳の多様化を更に明らかにするために、独自の求愛行動を進化させているハゼ類のヨシノボリの終脳を調べたところ、他の魚には見られない構造があることが判明した(Kawaguchi et al., 2017)。さらに、脳の中でも新規に獲得されたことが分かっている顔面葉について、ナマズを材料としてシグナル分子阻害剤を用いて研究を行ったところ、FGF シグナルを阻害した胚と Wnt シグナルを阻害した胚で、その形成が妨げられることが判明した。増殖細胞のマーカーである PCNA を用いて観察したところ、これらの阻害胚では顔面葉の原基での細胞増殖がコントロールに比べて減少していた(村上ら、投稿準備中)。さらに FGF シグナル阻害では末梢神経の神経枝が著しく減少し、Wnt シグナル阻害胚では顔面葉に入力する神経軸索が減少していた(Itoyama et al., 2019)。したがって、これらの分子シグナルは脳の前駆細胞の増殖と神経入力を制御することで、新規な脳領域の進化に関与している可能性が示唆された。また、かねてより、神経系の進化においては動物の外部形態の変化と神経系をリンクさせる機構が存在すると考えていたが、神経ガイド因子の一種である sema3A が軟骨原基に発現していることを突き止めた。つまり、骨格の形態が変化するとそれにあわせて神経系が変化する仕組みの一端を明らかにすることができた(Noguchi et al., 2017)。



FGFシグナルは頭部の鰓弓神経の形成に関わる (Itoyama et al., 2019)

本研究については、学会からの評価が高く、Noguchi らの論文 (2017) は日本発生学会の DGD 奨励賞を受賞した。また、2017 年度には、日本発生学会の学会誌にて脳進化に関する特集号の作成に携わり、2019 年には同学会にて脳進化に関するシンポジウムを企画・運営した。本研究の内容について、2016 年度に 5 回、2017 年度に 1 回、2018 年度に 2 回、2019 年度には 4 回の招待講演を行っている。本研究は一般の人々からも興味を持たれており、2018 年度には脳の進化について一般向けに紹介する書籍「遺伝子から解き明かす脳の不思議な世界」(一色出版)の編集と執筆を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawaguchi M, Hagio H, Yamamoto N, Matsumoto K, Nakayama K, Akazome Y, Izumi H, Tsuneoka Y, Suto F, Murakami Y, Ichijo H.	4. 巻 527
2. 論文標題 Atlas of the telencephalon based on cytoarchitecture, neurochemical markers, and gene expressions in <i>Rhinogobius flumineus</i> [Mizuno, 1960].	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Comp Neurol.	6. 最初と最後の頁 874-900
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cne.24547	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 Noguchi K, Ishikawa R, Kawaguchi M, Miyoshi K, Kawasaki T, Hirata T, Fukui M, Kuratani S, Tanaka M, Murakami Y.	4. 巻 59(4)
2. 論文標題 Expression patterns of Sema3A in developing amniote limbs: With reference to the diversification of peripheral nerve innervation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dev Growth Differ.	6. 最初と最後の頁 270-285
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/dgd.12364.	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 Sugahara F, Murakami Y, Pascual-Anaya J, Kuratani S.	4. 巻 59(4)
2. 論文標題 Reconstructing the ancestral vertebrate brain.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dev Growth Differ.	6. 最初と最後の頁 163-174
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/dgd.12347.	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 該当する
1. 著者名 Hibi M, Matsuda K, Takeuchi M, Shimizu T, Murakami Y.	4. 巻 59(4)
2. 論文標題 Evolutionary mechanisms that generate morphology and neural-circuit diversity of the cerebellum.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dev Growth Differ.	6. 最初と最後の頁 228-243
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/dgd.12349.	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 Fukui M, Fujita M, Tomizuka S, Mashimo Y, Shimizu S, Lee CY, Murakami Y, Machida R.	4. 巻 47(1)
2. 論文標題 Egg structure and outline of embryonic development of the basal mantodean, <i>Metallyticus splendidus</i> Westwood, 1835 (Insecta, Mantodea, Metallyticidae).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arthropod Struct Dev.	6. 最初と最後の頁 64-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.asd.2017.11.001.	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 該当する

1. 著者名 Koichi Kawakami, Yasunori Murakami	4. 巻 59(4)
2. 論文標題 Preface to Vertebrate Brains: evolution, structures and functions.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dev Growth Differ.	6. 最初と最後の頁 160-162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12375.	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 Tatsuya Itoyama;Moe Kawara;Makiko Fukui;Yuki Sugahara;Daisuke Kurokawa;Masahumi Kawaguchi;Shin-ichi Kitamura;Kei Nakayama;Yasunori Murakami	4. 巻 124(2)
2. 論文標題 Nervous system disruption and swimming abnormality in early-hatched pufferfish (<i>Takifugu niphobles</i>) larvae caused by pyrene is independent of aryl hydrocarbon receptors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 MARINE POLLUTION BULLETIN	6. 最初と最後の頁 792-797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.marpolbul.2017.02.058.	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 Itoyama T;Fukui M;Kawaguchi M;Kaneko S;Sugahara F;Murakami Y.	4. 巻 5(19)
2. 論文標題 FGF- and SHH-based molecular signals regulate barbel and craniofacial development in catfish.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Zoological Letters	6. 最初と最後の頁 eCollection
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40851-019-0135-1.	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19件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 金子紗希, 舞田穂波, 川中寅生, 糸山達哉, 村上安則.
2. 発表標題 ナマズ目の顔面葉形成に関わる分子機構
3. 学会等名 第8回Tokyo Vertebrate Morphology Meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上安則
2. 発表標題 円口類ヤツメウナギの脳に関する進化発生学的研究
3. 学会等名 動物進化研究集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金子紗希, 糸山達哉, 川中寅生, 村上安則.
2. 発表標題 ナマズ (<i>Silurus Asotus</i>) の顔面葉の発生起源とその形成機構
3. 学会等名 日本動物学会 第89回 札幌大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasunori Murakami
2. 発表標題 Origin and evolution of the cerebellum.
3. 学会等名 The 75th FUJIHARA seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上安則
2. 発表標題 鰓弓神経の起源と進化
3. 学会等名 第124回日本解剖学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上安則
2. 発表標題 円口類の神経発生から解き明かす脳の起源と多様化
3. 学会等名 日本動物学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河原萌恵, 奥村光祐, 楠原佑基, 菅原文昭, 工樂樹洋, 倉谷滋, 村上安則
2. 発表標題 脊椎動物における終脳発生機構の進化的変遷
3. 学会等名 日本動物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 有田光宏, 原田千春, 平尾綾子, 土佐靖彦, 村上安則
2. 発表標題 爬虫類の終脳発生と軸索投射に関わる分子機構：羊膜類の終脳形成機構の進化
3. 学会等名 日本動物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金子紗希, 川中寅生, 舞田穂波, 糸山達哉, 村上安則
2. 発表標題 ナマズ目の顔面葉形成におけるシグナル分子の役割: 菱脳の多様化に関わる分子機構
3. 学会等名 日本動物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金子紗希, 川中寅生, 舞田穂波, 糸山達哉, 村上安則
2. 発表標題 ナマズ (Silurus asotus) の脳形成に関わるシグナル分子の役割
3. 学会等名 第38回菅平動物学セミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 有田光宏, 今井ひとみ, 平尾綾子, 土佐靖彦, 村上安則
2. 発表標題 ソマワケササクレヤモリ (Paroedura picta) の終脳形成に関わる分子基盤; 羊膜類の終脳発生機構の起源と進化
3. 学会等名 第38回菅平動物学セミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河原萌恵, 菅原文昭, 菅原由貴, 倉谷滋, 村上安則
2. 発表標題 トラザメ (Scyliorhinus torazame) とナマズ (Silurus asotus) の終脳形成機構とその進化的変遷
3. 学会等名 第38回菅平動物学セミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 飯村彬仁、川口将史、村上安則.
2. 発表標題 鯨偶蹄目の大脳皮質層構造の解析
3. 学会等名 2019年度日本動物学会中国四国支部愛媛県例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 友近啓志、村上安則.
2. 発表標題 ナマズの電気感覚性側線葉の形成とシグナル分子の関係
3. 学会等名 2019年度日本動物学会中国四国支部愛媛県例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田村元樹、村上安則.
2. 発表標題 円口類の鰹弓神経形成におけるFgfシグナルの働き
3. 学会等名 2019年度日本動物学会中国四国支部愛媛県例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上安則
2. 発表標題 脊椎動物の脳の起源と新規領域の獲得
3. 学会等名 121回日仏生物学会例会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上安則
2. 発表標題 脊椎動物の脳における新規構造の獲得
3. 学会等名 日本動物学会 第90回大阪大会シンポジウム 動物形態のパターン形成：アロモルフォーゼ再考（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上安則
2. 発表標題 脊椎動物の高次中枢の起源
3. 学会等名 日本進化学会シンポジウム こころの進化の神経基盤（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasunori Murakami
2. 発表標題 The role of signaling molecules in the evolution of the vertebrate brain
3. 学会等名 52nd Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 滋野修一（編著）、野村真（編著）、村上安則（編著）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 一色出版	5. 総ページ数 520
3. 書名 遺伝子から解き明かす脳の不思議な世界	

1. 著者名 村上安則	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 140
3. 書名 脊椎動物の小脳の起源と構造Clinical Neuroscience 小脳学習説 Marr-Albus-Ito理論の50年(担当: 共著, 範囲: 脊椎動物の小脳の起源と構造)	

1. 著者名 村上安則	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日仏生物学会	5. 総ページ数 42
3. 書名 日仏生物学会誌第58巻(担当: 共著, 範囲: ストラスブールでの生活)	

1. 著者名 村上安則	4. 発行年 2018年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 800
3. 書名 動物学の百科事典(担当: 共著, 範囲: 神経系の発生、脊椎動物の脳)	

1. 著者名 村上安則	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本神経科学会	5. 総ページ数 神経科学会が主催するウェブサイト
3. 書名 脳科学辞典(担当: 間脳の発生)	

〔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
---------------------------	-----------------------	----