

平成21年 6 月 8 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19570072

研究課題名（和文）ヒドラの散在神経系の神経生物学

研究課題名（英文） Neurobiology of the diffuse nervous system in hydra

研究代表者

小泉 修（KOIZUMI OSAMU）

福岡女子大学・人間環境学部・教授

研究者番号：50094777

研究成果の概要：

ヒドラの散在神経系について、その構造・機能・形成の全ての側面について、また、これらを分子レベルから個体レベルまで、総合的に追究した。その結果、この神経系の興味深い側面が多々明らかになった。中でも特筆すべき結果は、私達が同定したヒドラの神経分化に関連するペプチド分子が、幹細胞の神経細胞分化の決定（それに続く神経前駆細胞の形成）に効くことが判明したことである。すなわち、幹細胞の最初の運命決定の過程に作用するという非常に興味深い結果である。

もう一つの重要な発見は、散在神経系における神経環に関するものである。様々な結果は、全て、刺胞動物門の神経環は、中枢神経系様神経構造であるとの考えを強く支持するものであった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：生物学：神経生物学、動物生理学、進化学（神経系）

科研費の分科・細目：動物生理・行動

キーワード：散在神経系、ヒドラ、神経環、神経解剖学、行動生理学、神経回路網形成、ペプチド、免疫組織化学

1. 研究開始当初の背景

電卓からスーパーコンピュータまでの多様な計算機と同様に、生物界には非常に多様な神経系が存在する。計算機の色々なハードに対応したソフト面の能力の違いがあるように、多様な神経系の構造に対応した機能の

違いがあるであろう。それらの多様な神経系の構造と機能の関連の理解とそれぞれの神経系の位置づけの理解は、個々の神経系を深く理解しようとする時、有効なものと思われる。更に、研究対象の神経系がどのように機能しているかという問いと同時に、それが、

なぜ・どのようにしてその様な機能・戦略・機構を持つにいたったかの疑問に対する答えを持つことは、神経系に対する理解を格段に深めるであろう。そのためには、多様な神経系を比較検討し、神経系の進化の過程まで考察することが必要である。

更に、神経系や脳の理解のためには、神経回路の作動原理を探る神経生理学的研究と共に、それを可能にする神経系の構造の神経解剖学と、それを形成する仕組みを知る発生神経生物学の理解が必要である。また、この構造・機能・発生の軸は、分子・神経細胞・神経組織・器官の各階層を貫いていて、更にそれに進化の軸が加わる。それらの全ての側面について、全てのレベルで総合的に攻めて初めて神経系の本当の理解が出来ることと思う。細胞レベルと神経細胞同士が神経情報による相互作用をする系では全く異なる法則が現れてくるように、細胞レベルから分子レベルへの還元的な思考も、更に上のレベルへの統合的な思考も両方・同時に必要である。

私は、動物界で最も単純な腔腸動物の散在神経系の研究を通じて、その様な考えに到達した。ヒドラを含む腔腸動物は、系統樹の上では、多細胞動物としては、海綿動物の次に位置し、個体性の初めて出てくる動物群で、神経系もこの動物で初めて出てくる。その点で、神経系の起源を考える上で、重要な動物群と思われる。

ヒドラの神経系は、全ての神経細胞が感覚ニューロン・介在ニューロン・運動ニューロン・神経分泌細胞の機能を同時に持ち合わせていて、多機能的である。神経系は明確な中枢神経系を持たず、散在神経網から成り立っている。この神経系を他の動物群と系統進化的に比較すると、以前から言われている「神経系は集中化と分業化の方向に進化した」と言う考えを明確に支持している。散在神経系から他の神経系を眺めると、進化の過程がわかりやすい。

また、ヒドラの神経系では、コリン類やアミン類などの古典的神経伝達物質が機能しておらず、ペプチド類が神経伝達を取り仕切っていると思われる。この点からも、散在神経系は、神経伝達物質の起源と進化を考える上でも、重要と思われる。

様々な考慮の後結論として、散在神経系の構造・機能・発生の全ての側面を分子から個体のレベルに渡って総合的に明らかにし、そ

こから他の高等動物の神経系を眺め、神経系の起源と進化の生物学的意義の考察に役立てばと願いつつ研究を進めている。

2. 研究の目的

動物界で最も単純な神経系、散在神経系の構造・機能・形成などの全ての側面について総合的にその性質を明らかにする。その際に、分子レベルから個体レベルまでできるだけ多くの階層について調べたい。そうして、神経系の歴史において最初に神経細胞が現れたこの神経系の全体像を明らかにする。更に、これらの結果を他の集中神経系と比較を行い、神経系の起源と進化の生物学的考察の一助としたい。

腔腸動物の中で、細胞レベルを中心に生命科学的知見が最も豊富なヒドラを用いて、腔腸動物ヒドラの散在神経系を主とした実験系により、上記の点を中心に明らかにしたい。

3. 研究の方法

1. 神経系の分子レベルの研究：現在、共同プロジェクト「ヒドラのペプチド性シグナル分子の大規模スクリーニング」を進めている。これは、ヒドラの細胞間情報伝達に使われるペプチド分子を全て、網羅的に同定する試みである。この結果、新規の神経ペプチド類とともに、形態形成や細胞分化に関与する新しい発生生物学的活性を持つペプチド分子も見つかってきた。

(1)神経回路網形成の分子機構：この中には、神経細胞の分化を抑制するペプチド・ファミリーと促進するペプチドもある。これらの作用機構を解明して、神経網形成の分子機構の理解を深める。更に、共同プロジェクトを継続して、新しい神経回路網形成の制御因子の検索を行う。

(2)神経系の構造：更に、現在、ヒドラペ

チド共同プロジェクトの一環として、申請者は、ヒドラから単離・構造決定・化学合成したペプチドについては、全て抗体作製を行っている。その結果、10種の神経部分集合に特異的な抗体が得られた。このような抗体を用いて、神経回路網形成研究のための基礎的なデータとしてのヒドラの神経網の化学解剖学(chemical anatomy)の完成を目指す。更に、数種のペプチドについては、前駆蛋白質の遺伝子のクローニングにより遺伝子配列も明らかになった。これらの遺伝子断片をプローブにして、遺伝子発現レベルの化学解剖学も目指す。

2. 散在神経系の機能的特徴：(1) 従来の私たちの行動生理学的な研究により、ヒドラの神経系は複数以上の感覚入力統合による行動決定や、飽食による摂食反応の抑制・修飾など、高等動物では中枢神経系が行う中枢神経機能を持ち合わせていることが判明している。同時に、摂食化学刺激に対する各種摂食反応が切り出された身体の各部位で正常に見られることや、飽食による摂食反応の抑制が切り出された各部位で見られることなど、地方分散的な制御機構も明らかになった。これらの散在神経系の神経機能の独自性と一般性を明らかにする。

(2) さらに、ヒドラは学習の原始的な形態と言われている Habituation (慣れ) を行う能力を持つという報告もある。この点を行動生理学的に検討し、この散在神経系の機能的な上限を知ることがめざす。

(3) ヒドラの散在神経網において、頭部に神経細胞が神経束を形成して口の周りを走る神経環が観察された。この神経環は、神経細胞の集中が見られること、ヒドラの神経細胞の活発な発生活動態に対して静的な発生活動態を示し高等な神経系に似ていることなど

より、中枢神経系の原始形態ではないかと思われる。この点を、ヒドラの示す中枢機能(高等動物の中枢神経系による機能と相同の機能)との関連で、検討する。さらに、微細形態的観察により、神経環内の神経線維同士の結合(化学シナプスやギャップ結合)の詳細を明らかにする。

3. 神経回路網の形成機構：神経回路網形成にとって可能な制御要因について、ヒドラに特有の神経網形成実験系(通常の胚発生系に加え、再生系、出芽系、再導入系、正常成熟系、解離再集合系など)を有機的に利用して解明する。最近単離できた神経発生系そのものに異常を持つ摂食不能の突然変異体、また、従来より用いてきた形態形成異常の突然変異体、それらのキメラなども有効に利用する。

4. 散在神経系の神経活性物質：ヒドラを中心に各種腔腸動物を使って、「神経伝達物質の起源はペプチドである」という我々の神経伝達物質の起源と進化に関する仮説を検討する。そのためにコリン類、アミン類、アミノ酸類、等の伝達物質の合成・分解酵素・受容体・輸送体などの検索を、ヒドラのESTやゲノムのデータベースを有効に利用して、集中的に行い、それらのヒドラでの有無を明らかにする。

4. 研究成果

ヒドラの散在神経系について、その構造(神経解剖学)・機能(神経生理学、行動生理学)・形成(発生神経生物学)の全ての側面について、また、これらを分子レベルから個体レベルまで、総合的に追究した。その結果、この神経系の興味深い側面が明らかになった。中でも特筆すべき結果は、私達が同定したヒドラの神経分化に関連するペプチド分子が、幹

細胞の神経細胞分化の決定（それに続く神経前駆細胞の形成）に効くことが判明したことである。すなわち、幹細胞の最初の運命決定の過程に作用するという非常に興味深い結果である。

また、私達が中枢神経系の原型ではないかと仮説しているヒドラの頭部に見られる神経環の機能がひとつ判明した。それは、全ての触手を同調して動かす行動であった。クラゲなどでも神経環は、電気的に結合した巨大軸索的な機能と、化学シナプスによる情報統合の機能の2つが考えられていて、今回の場合は、前者にあたるものであった。さらに、この神経環の電子顕微鏡レベルの観察に成功した。それは、約30本の有芯小胞を沢山含む神経線維の束であった。この神経環内の神経結合については、化学シナプスの存在が考えられた。

散在神経系において、神経環が観察されたのは、我々のヒドラ（ポリプ型）の神経環と、ヒドロ虫類のヒドロクラゲ（メヂウサ、水母型）の2種の神経環（内側神経環、外側神経環）のみである。そのためこの神経環の存在を全ての刺胞動物門（ヒドラ、クラゲ、イソギンチャク、サンゴ）に広げて、神経環の一般性を検討した結果、多くの刺胞動物門のポリプにおいて、神経環の存在が明らかになった。

さらに、散在神経系の機能に関連して、組織レベルで散在神経網でも方向性をもった興奮の伝達を見ることができた。更に、ヒドラの散在神経系は、哺乳類などで知られている消化管の消化運動（食道反射、ぜんどう運動、脱糞反射）と同じ運動を示し、腸管神経系と散在神経系の構造的、機能的類似点が明らかになった。

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 7 件)

1 Takahashi, T, Koizumi, O., Fujisawa, T. et al. Further characterization of the PW peptide family that inhibits neuron differentiation in Hydra.

Dev. Genes Evol. 219, 119-129(2009)

2 Hamaguchi-Hamada, K., Koizumi, O. et al Immunohistochemical evidence for the existence of novel mammalian neuropeptides related to the Hydra GLW-amide neuropeptide family

Cell Tissue Res,

DOI10.1007/s00441-009-0808-8, (2009)

3 Minobe, S., Koizumi O., Yamazaki, T. et al. Highly differentiated population structure of a Mangrove species, *Bruguiera gymnorhiza* (Rhizophoraceae) revealed by one nuclear GapCp and one chloroplast intergenic spacer trnF-trnL.

Conservation Genetics, DOI

10.1007/s-10592-009-9806-3, (2009)

4 小泉修 ヒドラの飼育 比較生理生化学、26、23-26 (2009)

5 Takahashi T, Hayakawa E, Koizumi O., Fujisawa T. : Neuropeptides and their functions in Hydra. Acta Biol

Hung. ,59 ,227-35(2008)

6 Koizumi, O.: Nerve ring of the hypostome in hydra: Is it an origin of the central nervous system of bilaterailan animals?. Brain, Behavior and Evolution, 69, 151-159 (2007)

7 Tamori, M., Koizumi, O. and Motokawa,

T. (他5名、4番目): Stichopin-containing nerves and secretory cells specific to connective tissues of the sea cucumber. Proc. R. Soc. B, 274, 2279-2285 (2007)

〔学会発表〕(計 17 件)

1. 小泉修、坂本由衣、原田順子、美濃部純子、並河洋：ヒドラの神経環は中枢神経系の起源か：刺胞動物における神経環の存在と多様性 (日本動物学会第79回大会、2008年9月5~7日、福岡大学)

2. 美濃部純子、田島優美、小泉修、ファンジュンシャン、藤沢敏孝：ヒドラ EST を用いた神経網形成関連遺伝子の検索 (日本動物学会第79回大会、2008年9月5~7日、福岡大学)

3. 眞部嘉春、田守正樹、小泉修、小早川義尚、本川達雄：キャッチ結合組織の硬化因子テンシリンのナマコ内分布 (日本動物学会第79回大会、2008年9月5~7日、福岡大学)

4. 小泉修、坂本由衣、美濃部純子、並河洋：散在神経系における神経環の存在と多様性：刺胞動物門全体に渡る検討 (日本比較生理生化学会第30回大会、2008年7月19日、北海道大学)

5. 美濃部純子、田島優美、小泉修、Hwang, JS、藤沢敏孝：ヒドラ EST を用いた神経網形成関連遺伝子の検索 (日本比較生理生化学会第30回大会、2008年7月19日、北海道大学)

6. 湯浦弘江、美濃部純子、小泉修：ヒドラの神経環の微細形態学的研究 (日本動物学会

九州支部第61回大会、2008年5月18日、大分大学)

7. 坂本由衣、美濃部純子、小泉修：腔腸動物の神経環の神経生物学：各種腔腸動物における神経環の存在の有無の検索 (日本動物学会九州支部第61回大会、2008年5月18日、大分大学)

8. 田島優美、美濃部純子、小泉修：ヒドラ EST プロジェクト—発現遺伝子の網羅的検索 (日本動物学会九州支部第61回大会、2008年5月18日、大分大学)

9. 齊木瑠美子、美濃部純子、小泉修、山崎常行：マングローブの一種オヒルギの遺伝的多様性と集団構造 (日本動物学会九州支部第61回大会、2008年5月18日、大分大学)

10 (招待講演) 小泉修、ヒドラの散在神経系に見られる神経構造、神経環について(シンポジウム「水生動物神経系の多様性と進化」、2007年11月23、24日、沖縄瀬底)

11 (招待講演) 小泉修、ヒドラの散在神経系における神経再生の細胞・分子機構 (第8回日本比較3学会合同シンポジウム「再生現象の比較生物学」、2007年10月13日、日光)

12 (招待講演) Osamu Koizumi, Hiroe Yuura, Sumiko Minobe, and Masayuki Iwasaki: Nerve ring of the hypostome in hydra: Is it an origin of the central nervous system of bilaterian animals? International Workshop: Hydra and the development of animal form. Sep. 2007, Tutzing, Germany.

13. 小磯綾加、美濃部純子、小泉修：ヒドラの神経系の化学解剖学：新しい二重染色法の確立と利用 (日本比較生理生化学会第29回大会、2007年7月8日、岡山大学)

14. 小松明、山口愛莉、牧草紀子、美濃部純子、小泉修：フェニルケトン尿症モデルマウス脳におけるフェニルエチルアミンの存在（日本比較生理生化学会第29回大会、2007年7月6日、岡山大学）

15. 江藤愛子、美濃部純子、小泉修：ヒドラESTプロジェクトー発現遺伝子の網羅的検索（日本動物学会九州支部第60回大会、2007年5月20日、九州産業大学）

16. 渡辺知恵、美濃部純子、小泉修：ヒドラのムスカリン性アセチルコリン受容分子に対する抗体作製（日本動物学会九州支部第60回大会、2007年5月20日、九州産業大学）

17. 小磯綾加、美濃部純子、小泉修：ヒドラの神経系の化学解剖学：新しい二重染色法の確立と利用（日本動物学会九州支部第60回大会、2007年5月20日、九州産業大学）

〔図書〕(計 2 件)

1 小泉修：「動物はなぜ多様な神経系を持つのだろう？：神経系の比較生物学」(共立出版)小泉編、出版中(2009)

2 小泉修：「神経系の多様性：その起源と進化」(培風館)阿形、小泉編、(2007)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

小泉 修 (KOIZUMI OSAMU)

福岡女子大学・人間環境学部・教授

研究者番号：50094777

(2)研究分担者

美濃部純子 (MINOBE SUMIOKO)
福岡女子大学・人間環境学部・助手
研究者番号：80190718

(3)連携研究者

なし