

令和 4 年 5 月 6 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16199

研究課題名（和文）棘皮動物研究から探る、脳による腸管機能制御の起源

研究課題名（英文）Origin of brain-gut interactions, explored from echinoderm research

研究代表者

谷口 順子（Yaguchi, Junko）

筑波大学・生命環境系・研究員

研究者番号：60743127

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）： 前端部神経外胚葉近隣のGo-opsinが光を受容することで前端部神経外胚葉からセロトニンが放出され、ウニ幼生の幽門が開口される一連の流れが明らかになった。また、幽門開口にはセロトニンだけでなくアセチルコリン神経も関与し、そのバランスによって開閉がコントロールされていることが示唆された。

本研究成果は、ウニ前端部神経外胚葉が脳として機能している証拠を示すと同時に、後口動物の共通祖先ですでに、脳やその周辺の神経系が、腸管の機能を制御していた可能性を示すものになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は棘皮動物における脳の存在およびその腸管への機能を実験的に示したものであり、脊椎動物などの後口動物における脳の起源と進化を考える上で、重要な研究成果になった。

また、光刺激がウニ幼生の脳を介して腸管の機能に影響を与えていることが明らかになったように、我々ヒトにおいても光などの外部環境と腸管機能の間には未知の関係性が存在することが強く示唆され、本研究成果をきっかけに、ヒトの健康維持に貢献できるアイデア等が生じることが期待される。

研究成果の概要（英文）： I revealed that series of flows, in which Go-opsin near the anterior neuroectoderm receives light stimulation, serotonin is released from the anterior neuroectoderm and finally, pylorus opens in sea urchin larvae. It was suggested that not only serotonin but also acetylcholine is involved in the pyloric opening, and the opening and closing are controlled based on their balance.

The result of this study strongly suggested that the anterior neuroectoderm of sea urchin larvae functions as a brain and nervous system in and around the brain have already controlled the function of the digestive tract in the common ancestor of deuterostomes.

研究分野：進化発生学

キーワード：セロトニン アセチルコリン Go-opsin opsin2

1. 研究開始当初の背景

脊椎動物の摂食・消化・排泄といった一連の消化活動が滞りなく機能するためには、神経系や神経内分泌による消化管のコントロールが必要不可欠である。その制御には、腸管神経系だけでなく、腸とは遠く離れた脳からの指令も強く関与している。ウニを含む棘皮動物は進化上、脊索の出現以前に分岐しているが、その消化管は、食道、胃、腸に区画されており(図1)、さらに、発現している遺伝子パターンが保存されているため、脊椎動物の腸管と相同の造りと機能を持っていると想定されている。しかし、棘皮動物の腸管の機能や腸管神経系の存在に関する報告はほとんどなく、どのように胃や腸の各部位が適切なタイミングで機能しているのかは未知のままであり、脳のような離れた器官からの遠隔制御に関する報告も一切なかった。

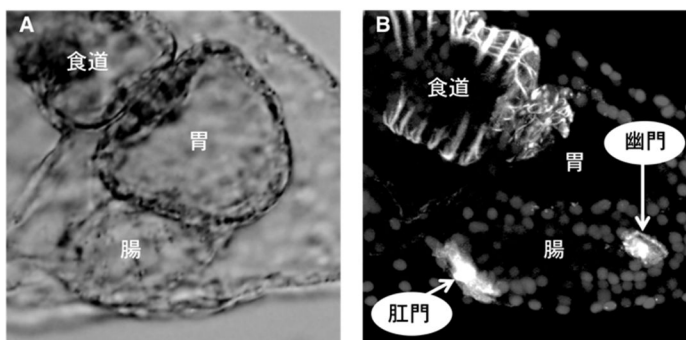


図1.ウニ幼生の腸管
(A) 透過像
(B) 幽門・肛門括約筋 白:トロポニン/灰色:核(DAPI)

2. 研究の目的

前端部神経(脳)で合成される神経伝達物質が、幽門の開閉を調節しているという、ウニ幼生においては未知の仕組みの解明を通して、脳の腸管機能制御への関与を明確に示すことを目的とする。実験から得られた成果をもとに、ウニを含む棘皮動物と、脊椎動物を含む脊索動物の共通祖先において、すでに脳と腸管神経系が共同で消化活動をコントロールする機能が備わっていたという新しい説を提唱する。

3. 研究の方法

セロトニン合成酵素や転移酵素、受容体の mRNA またはタンパク質の時空間的パターンを *in situ hybridization* および抗体染色を通して明らかにし、幽門の開閉に関与するセロトニンシグナルの伝達の流れを解明する。同時に、前端部神経を除去した胚における開口率の統計的な解析や、セロトニンレスキュー実験を通して、前端部神経から放出されるセロトニンが幽門開口に必須であることを明確に示す。また、セロトニン以外にも初期幼生期に発現が確認されているアセチルコリンやドーパミンといった神経伝達物質の腸管機能への関与を、遺伝子抑制実験などを通して探索する。さらに、エサの有無や外部環境の変化(温度、光、物理的な刺激等)による幽門の開閉の変化にも着目しながら解析を行う。

4. 研究成果

本研究の成果により、前端部神経外胚葉近隣細胞に存在する Go-opsin が幽門開口に関与する

ことが示され、さらに光受容後に前端部神経外胚葉からセロトニンが放出される現象を通して、ウニ幼生の幽門が開口されることを示すことができた(図2)。これは前端部神経外胚葉が遠く離れた器官の機能に影響を及ぼしていることを初めて示した結果であり、ウニ前端部神経外胚葉が実際に“脳”として機能していることが強く示唆された。

さらに腸管機能に関わる神経系はセロトニン以外にも存在すると考え、他の神経系にも着目した。エサの摂取が可能となる発生4日目のウニ

幼生では、セロトニン神経以外に、ドーパミン、アセチルコリン神経の存在が報告されており、それらの腸管への機能を含めたウニの様々な組織への影響について解析を進めた。その過程で、ウニ幼生の4腕のそれぞれの先端に存在する Opsin2 が光を受容することで、アセチルコリンが一時的に減少し、ウニの繊毛の動きに影響を及ぼしていることが示された。そしてこのアセチルコリンの一時的な減少は、繊毛への影響だけでなく幽門開口を抑制することが明らかになった。セロトニンを添加するとほぼ100%近くの個体が幽門を開口するのに対し、通常の光刺激での幽門開口は平均して全体の40%程度の個体に留まることから、光の刺激で生じる幽門の開口にはセロトニン神経経路による開口の誘導と、アセチルコリン神経経路による開口の抑制の二つの異なる経路の存在が関与し、そのバランスによって開閉がコントロールされていることが示唆された。ウニ幼生の神経細胞数は非常に少ないことから、その神経伝達経路は比較的単純であると思われたが、解析を進めると非常に複雑な伝達経路の存在が明らかになった。

本研究成果により、ウニ幼生の前端部神経外胚葉が脳として機能している証拠を示すことができたのと同時に、後口動物の初期の共通祖先ですでに、脳やその周辺の神経系が、そこから離れた腸管の機能を制御していた可能性を示すことができた。また、セロトニン経路には前端部神経外胚葉近隣の光受容体 Go-opsin、アセチルコリン経路にはプルテウス幼生の各腕の先端の光受容体 opsin2 がそれぞれ関与していることから、光という外的要因をきっかけとして腸管機能が複雑に制御されていることが示唆され、今後のさらなる研究の発展に繋がった。

<引用文献>

Annunziata R, Arnone MI. A dynamic regulatory network explains ParaHox gene control of gut patterning in the sea urchin. *Development* (2014) 141 (12): 2462-2472

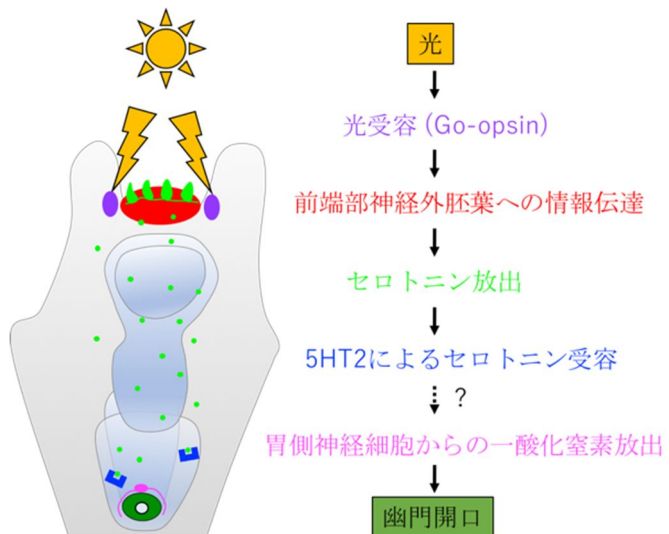


図2 光刺激から幽門開口までの経路

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5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 Yaguchi Shunsuke, Taniguchi Yuri, Suzuki Haruka, Kamata Mai, Yaguchi Junko	4. 巻 18
2. 論文標題 Planktonic sea urchin larvae change their swimming direction in response to strong photoirradiation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1010033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1010033	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 Yaguchi Shunsuke, Yaguchi Junko	4. 巻 64
2. 論文標題 Temnopleurus reevesii as a new sea urchin model in genetics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Development, Growth Differentiation	6. 最初と最後の頁 59 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12768	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 Yaguchi Junko, Yaguchi Shunsuke	4. 巻 19
2. 論文標題 Sea urchin larvae utilize light for regulating the pyloric opening	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Biology	6. 最初と最後の頁 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12915-021-00999-1	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 -
1. 著者名 Yaguchi Shunsuke, Yaguchi Junko, Suzuki Haruka, Kinjo Sonoko, Kiyomoto Masato, Ikeo Kazuho, Yamamoto Takashi	4. 巻 30
2. 論文標題 Establishment of homozygous knock-out sea urchins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 R427 ~ R429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2020.03.057	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 谷口 順子 谷口 俊介
2. 発表標題 ウニ幼生の光による幽門の開口
3. 学会等名 日本動物学会 第92回 オンライン米子大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷口 順子
2. 発表標題 ウニ幽門近郊の腸管神経系の形態と機能
3. 学会等名 日本動物学会 第90回 大阪大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------