

報道発表・Press Release

令和2年9月7日

取扱注意：日本時間9月10日午前3時報道解禁

**周期パターンを生む多様な波の振る舞いを卵の中に発見
動物のからだにある繰り返し構造の起源に迫る研究成果
身近なクモ、オオヒメグモに世界が注目****[発表のポイント]**

- ・ 独自に開拓したオオヒメグモを用いた最初の本格的なゲノム規模の解析。高度な技術、扱いやすさ、シンプルな形態を生かせる新たな研究モデルとしての価値を証明。
- ・ からだの3つの領域に対応した3種類の異なる波の振る舞いが空間的周期パターンを生み、その多様な波の振る舞いが大きなひとつの仕組みで支配されていることを証明。
- ・ 昆虫で築かれた知識とは大きく異なる一方、脊椎動物の四肢形成の仕組みと共通点。動物のからだに見られる繰り返し構造の起源に迫る研究成果。

[概要]

JT生命誌研究館（館長：永田和宏）細胞・発生・進化研究室室長小田広樹と大阪医科大学（学長：大槻勝紀）非常勤講師秋山-小田康子の研究グループは、ヘッジホッグシグナル^{*1}と呼ばれる細胞間情報伝達システムの働きに注目し、オオヒメグモ^{*2}の卵を用いたゲノム規模の解析を行って、節足動物のからだの繰り返し構造（体節）の基となる空間的周期パターンを生む仕組みを解明しました。オオヒメグモでは、からだの頭部・胸部・後体部の3領域で遺伝子発現が示す周期パターンの現れ方に違いがあることが分かっていましたが、今回の研究では、既知の2種類の遺伝子発現の波^{*3}に加えて第3の波の存在を示し、それらの波がからだの3領域に対応して空間的周期パターンへと転換することを明らかにしました。さらに、これら3つの波が示す異なる振る舞いすべてが、ヘッジホッグシグナルによって負の制御を受ける *msx1* 遺伝子^{*3}を介して制御されていることを証明しました。遺伝子発現の周期パターンはすべての節足動物の胚で共通して観察されますが、その形成様式には多様性があることが知られています。今回のオオヒメグモでの発見は、多様な波の振る舞いが大きなひとつの仕組みによって支配されていることを示した点で注目されます。この研究成果は、動物の祖先が有していた体節形成の仕組みとその多様化機構の理解に繋がることが期待されます。今回発見した仕組みは、脊椎動物の四肢やヒレに見られる空間的周期パターンの形成の仕組みとも共通点が見られ、動物のからだにある繰り返し構造の起源に迫る研究成果です。オオヒメグモ胚のシンプルな細胞構成は今後の理論研究への展開にもメリットがあります。

この成果は9月9日（日本時間9月10日午前3時報道解禁）に米国のオンライン科学雑誌 *Science Advances* にて発表されます。

[背景]

動物のからだの軸に沿った繰り返し構造は、卵の中の胚において形作られる体節と呼ばれる繰り返し単位に由来します。この体節が形作られる過程（体節形成）は、生物において空間的周期パターンがどのような仕組みで作り出されるかを理解するための格好の研究対象であり、これまで理論と実験の両面から研究されてきました。特に、ショウジョウバエの仕組みは、高校の生物の教科書にも大きく取り上げられているように、詳細に研究されています。しかし、この仕組みは、昆虫の初期発生が細胞間の仕切り（細胞膜）が未完成のまま進行することに依存したもので、節足動物に共通の仕組みではないと考えられます。祖先の動物でどのような仕組みにより周期パターンの形成が成立したのか、また、その仕組みがどのように多様化したのかは、まだ分かっていません。昆虫以外で仕組みを解明できるモデル生物は乏しく、研究が進んでいませんでした。

研究グループは20年前から、身近に生息するオオヒメグモを基礎研究に用いるために技術面の開発を行い、分子発生学的研究を展開してきました。このクモの有用性は海外の研究者に広く認知され、国際的なゲノムプロジェクトが実現するに至っています。研究グループはこれまでに、オオヒメグモ初期胚において、ヘッジホッグが将来の頭部側で発現し、ヘッジホッグシグナルがからだの頭尾軸に沿ったパターン形成を制御することを見出していました。そして、体節の基となる遺伝子発現の空間的周期パターンはからだの頭部・胸部・後体部で異なる様式により形成されることを明らかにし、頭部では時間的に反復される既存の遺伝子発現波の分裂（スプリット）で、後体部では遺伝子発現のオン/オフの反復（振動）によって引き起こされる新たな遺伝子発現波の発生で、空間的周期パターンが形成されることを示してきました。しかし、ヘッジホッグ遺伝子の機能阻害胚で周期パターンの形成が全く起こらないことは分かっていたものの、ヘッジホッグシグナルと空間的周期パターンの形成をつなぐ仕組みは未解明でした。

[研究の成果]

今回の研究では、ヘッジホッグシグナル経路を構成する遺伝子成分のうち、正の制御因子としてヘッジホッグそのもの、負の制御因子としてパッチトに注目し、RNA 干渉と RNA

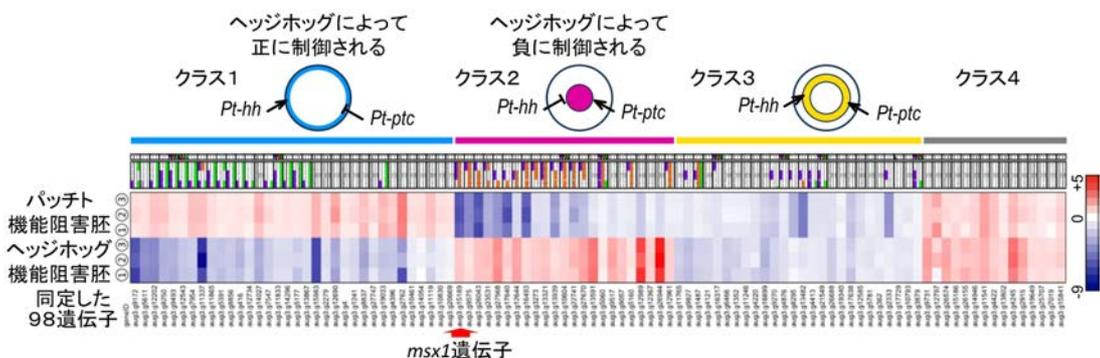


図1.ヘッジホッグシグナルの制御下にある遺伝子のゲノム規模での網羅的探索

sequencing を組み合わせた方法^{*5}によって、オオヒメグモ胚のパターン形成時にヘッジホッグシグナルの制御下にある遺伝子をゲノム規模で網羅的に探索しました。

第1の成果は、この探索でヘッジホッグシグナルにより正または負に発現制御を受ける遺伝子を多数発見し、これらの遺伝子が頭尾軸上の様々な領域に発現することを明らかにしたことです(図1)。ヘッジホッグシグナルの制御により、初期胚の頭尾軸上に多様な細胞状態が形成されることが示されました。同時に、ゲノムプロジェクトで築かれたリソースを活用したこの実験方法が有効であることも示されました。

第2の成果は、ヘッジホッグシグナルによって負に発現制御を受ける遺伝子の多くが、ヘッジホッグのシグナル源から最も離れたからだの後端部付近から発現が開始され、波のような振る舞いを示すことを発見したことです。*msx1*はこのカテゴリーに分類された遺伝子の1つで、その遺伝子発現波は早いタイミングで現れ、将来の胸部領域まで伝播した後に3本の縞に同時に分割しました(図2)。この*msx1*の遺伝子発現波は、既知の2種類(頭部と後体部)の遺伝子発現波に先行して現れて胸部の空間的周期パターンを生むことが示されました。最初の*msx1*の遺伝子発現波が過ぎ去った領域では、*msx1*やヘッジホッグを含む様々な遺伝子の発現が新たに始まり、異なる位相で振動して後体部の空間的周期パターンが形成される様子も観察されました(図2、黄色線の右側の領域)。

Pt-*msx1*Pt-*noto1* (DNA)

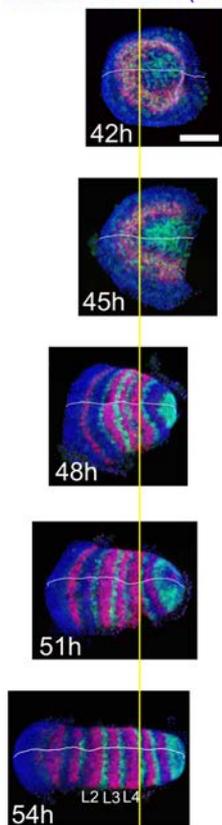


図2 .*msx1* 遺伝子の動的な発現

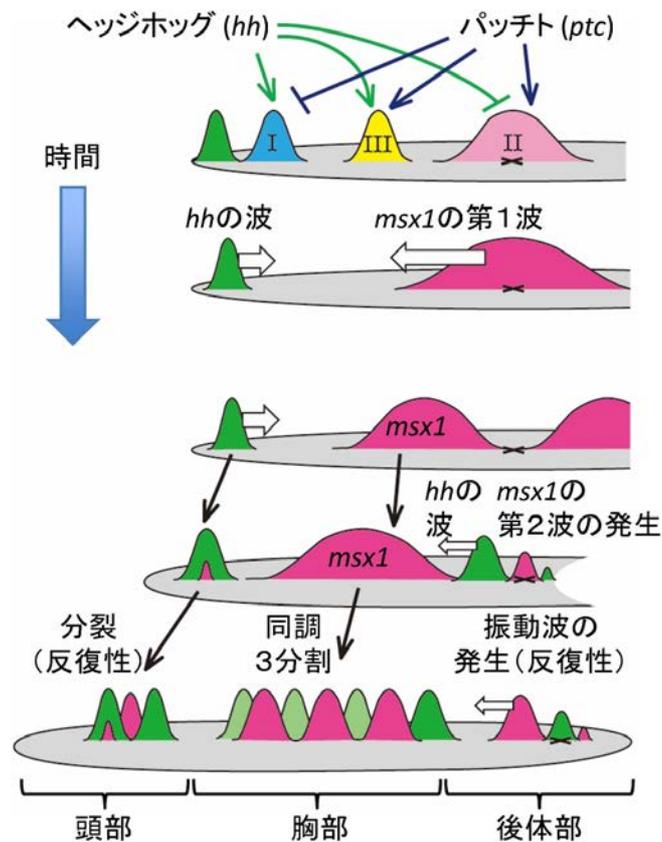


図3. 空間的周期パターンを生む多様な遺伝子発現波の振る舞い。*msx1*を介した大きなひとつの仕組みで支配される。

第3の成果は、頭部・胸部・後体部の波の振る舞いがすべて、ヘッジホッグシグナルによって負の制御を受ける *msx1* を介して制御されていることが明らかとなったことです。*msx1* 遺伝子の機能阻害胚では、ヘッジホッグに支配された頭尾軸に沿った初期段階のパターンは形成されるものの、空間的周期性を生み出す遺伝子発現の動的な振る舞い、すなわち、頭部での既存の波の分裂、胸部での同調3分割、後体部での振動波の生成がすべて阻害されました(図3)。

これらの結果から、オオヒメグモのからだの空間周期性を生む多様な波の振る舞いが、*msx1* 遺伝子が介在する大きなひとつの細胞間情報伝達の仕組みによって支配されていることが分かりました。

[研究成果の意義]

i) 本研究では、動物の体節形成の仕組みに関して、昆虫を除く節足動物で最初のゲノム規模の解析を行い、その結果として、昆虫で築かれた知識とは大きく異なる仕組みを見出しました。この事態は、細胞間の仕切りが未完成な状態で進行する体節形成と、細胞間の仕切りが早くに確立された状態で進行する体節形成の違いを反映したものと考えられます。節足動物以外の動物を考えると、後者の状態が祖先に存在したと考えられるため、今回の研究成果は、節足動物の祖先での体節形成の仕組みとその多様化機構の理解に繋がることが期待されます。

ii) 空間的周期パターンを生む遺伝子発現波の振る舞いを研究するモデルは他にもありますが、今回の研究成果は、多様な遺伝子発現波の振る舞いをひとつのシステムの中で研究できるモデルを示した点で斬新さを持ちます。高度な技術、扱いやすさ、シンプルな形態を生かせることで実験研究及び理論研究の両面で発展が期待できます。

iii) 今回発見した仕組みは、多数の細胞からなる広い場にヘッジホッグシグナルの活性で極性が築かれ、そこに空間周期性が生まれるという点で脊椎動物の四肢やヒレのパターン形成の仕組みとも類似しています。脊椎動物の四肢やヒレの進化では、ヘッジホッグシグナルに関わる遺伝子制御ネットワークが多様に変容していることが知られています。節足動物の体節形成の進化においても、同様に遺伝子制御ネットワークの変容があったと推測され、それらの遺伝子制御ネットワークの追究を通して、動物のからだに見られる繰り返し構造の起源に迫れると考えています。

[発表雑誌]

雑誌名: *Science Advances*

論文タイトル: Hedgehog signaling controls segmentation dynamics and diversity via *msx1* in a spider embryo

著者: Yasuko Akiyama-Oda and Hiroki Oda

DOI 番号: 10.1126/sciadv.aba7261

論文 URL: <https://advances.sciencemag.org/content/6/37/eaba7261>

[特記事項]

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業の（基盤研究(C) 課題番号 26440130, 17K07418, 15K07139）の助成を受けて行われました。

[用語説明]

*1 ヘッジホッグシグナル：

ヘッジホッグ (*hedgehog*) はもともとショウジョウバエで同定された拡散性のシグナル蛋白質をコードする遺伝子の名前。ショウジョウバエのヘッジホッグの変異体がハリネズミのような表現型を示すことから名付けられた。脊椎動物を含め多細胞動物に広く存在し、離れた細胞間での情報のやりとりに関わる。ヘッジホッグの活性化産物の生成や修飾、およびシグナルの受容、伝達、制御には多くの遺伝子やその産物に関わっており、パターン形成に働くためにそれらの成分は複雑なネットワークを構成している。パッチト (*patched*) はヘッジホッグの受容体をコードしているが、ヘッジホッグの非存在下ではシグナルを抑制する活性があり、ヘッジホッグの存在下ではその抑制が解除される。そのため、ヘッジホッグを機能阻害した状態とパッチトを機能阻害した状態では反対の影響が現れる。

*2 オオヒメグモ：

学名は *Parasteatoda tepidariorum*。ショウジョウバエと同じ節足動物であるが、昆虫類ではなく、ダニやカブトガニと同じ鋏角類に属する。家屋やコンクリートの建物の外壁に普通に見つかるクモ種。世界中に広く分布。2017年にゲノム配列が報告されている。

*3 遺伝子発現の波：

細胞の中で遺伝子の転写が活性化され、転写産物が生じることを遺伝子発現と言うが、組織の中でその活性化領域が特定の細胞集団に固定化されずに波のようにダイナミックに位置や形を変える場合、そのような遺伝子発現を波として表現する。遺伝子発現波ともいう。

*4 *msx1* 遺伝子

ショウジョウバエで *muscle segment homeobox (msh)* と呼ばれる遺伝子の相同遺伝子。ホメオボックスをもつ転写因子をコードする。脊椎動物にも対応する遺伝子が存在する。

*5 RNA 干渉と RNA sequencing を組み合わせた方法：

RNA 干渉とは、細胞内に導入された二本鎖 RNA と相補的な配列をもつ mRNA が分解される現象をいう。オオヒメグモの場合、雌成体の腹腔内に特定の遺伝子に対して合成した二本鎖 RNA を導入すると、RNA 干渉の作用で、産卵された卵の中でその遺伝子の発現を抑制することができる。そのようにして遺伝子の機能を阻害した胚を材料として、次世代シーケンシング技術で mRNA の配列を大量に解析することで、機能阻害の標的とした遺伝子の制御下にある遺伝子をゲノム規模で網羅的に特定することができる。

<お問い合わせ先>

(研究内容に関する問い合わせ)

大阪医科大学 秋山-小田 康子

E-mail: yasuko@brh.co.jp

TEL: 072-681-9751 /FAX: 072-681-9757

JT 生命誌研究館 研究セクター 細胞・発生・進化研究室

室長 小田 広樹 (おだ ひろき)

E-mail: hoda@brh.co.jp

TEL: 072-681-9751 /FAX: 072-681-9757

URL: <http://www.brh.co.jp/kenkyu/labo04/>

(取材対応窓口、資料請求など)

プレス担当 JT 生命誌研究館 多田 TEL: 072-681-9750 / EMAIL: tada@brh.co.jp