

ることを初めて明らかにしました。この成果により、*Hox* 遺伝子の働く場所が魚の種類によって異なることで、バラエティーに富んだヒレが生み出されることが示唆されました。つまり、多様なヒレの位置やヒレの幅の違いは、*Hox* 遺伝子からなるシステムを一部、変化させることで生じていることが分かりました。さらに、本研究から、進化の過程で、魚のヒレの形成位置が変化してきた仕組みについて、新たなモデルが提唱されました。

本成果は、『米国科学アカデミー紀要』(PNAS、インパクトファクター12.8)に掲載されました。

【ポイント】

- ・ 「背ヒレ」や「臀(しり)ヒレ」は、魚の種類によって、からだの前後軸に沿って、「ヒレの形成される位置」や「ヒレの幅(前後に沿った長さ)」が異なります。どのようにして、このような多様性が生じるのか、全くの謎でした。
- ・ からだの位置情報を担う *Hox* 遺伝子に着目し、さまざまな *Hox* 遺伝子を破壊したゼブラフィッシュやメダカを作製した結果、「ヒレ形成」を促進する *Hox* 遺伝子と、「ヒレ形成」を抑制する別の *Hox* 遺伝子があり、ヒレの前端と後端の位置を決めていることが分かりました。
- ・ *Hox* 遺伝子の働く場所は、動物種によって変化することが知られています。ヒレにおいても、*Hox* 遺伝子の働く場所が、魚種によって異なることによってパラメーターのように機能し、ヒレの形成位置を変え、バラエティーに富んだヒレが生じることが、本研究によって初めて明らかとなりました(図 4)。
- ・ また、進化の過程で、ヒレの形成位置が変化する仕組みについて、新たな進化モデルを提唱しました(図 5)。
- ・ 本研究で発見された *Hox* 遺伝子による魚のからだづくりのシステムを標的とすることで、人工的に「カタチ」を変えた養殖魚や観賞魚の作出が期待されます。

【研究内容】

■研究背景

水族館を訪れると、魚の「カタチ」の多様さに驚かされます。特に、魚を特徴づける「ヒレ」は、魚種によって大きく異なり、バラエティーがとても豊かです。例えば、魚の背なかに形成される「背ビレ」や、反対側にある「臀(しり)ビレ」に着目すると、幅が広いヒレをもつ魚もいれば、幅が狭いヒレをもつ魚もいて、千差万別です。また、背ビレが臀ビレよりも前に位置する魚、逆の魚もいれば、背ビレと臀ビレが同じ位置の魚もいて、多様性の宝庫と言えます。「いったい、どのような仕組みによって、魚のヒレができる位置や幅が異なるのでしょうか？」この問いに関する答えは、これまで全くの不明でした。

■研究結果

埼玉大学の川村准教授らは、動物の発生において位置情報を与える *Hox*(ホックス)遺伝子に注目しました。1 番から 13 番の *Hox* 遺伝子があり、1 番は頭部側で働き、番号が大きくなるに連れて、より尾部側のからだ作りを担うことが知られています。ゼブラフィッシュで、さまざまな *Hox* 遺伝子の機能を破壊した場合、どういう影響が生じるかを解析しました。その結果、魚の腹側に位置する「臀ビレ」において、*hoxc11* を壊すと、臀ビレが完全に消失し、*hoxc12*、*hoxc13* を壊すと、逆に臀ビレの幅が 2 倍以上に広がることが観察されました。これらの結果は、臀ビレが形成される領域の前端と後端が、*hoxc11* と *hoxc12* 遺伝子という複数の *Hox* 遺伝子によって決定されていることが分かりました(図 1)。

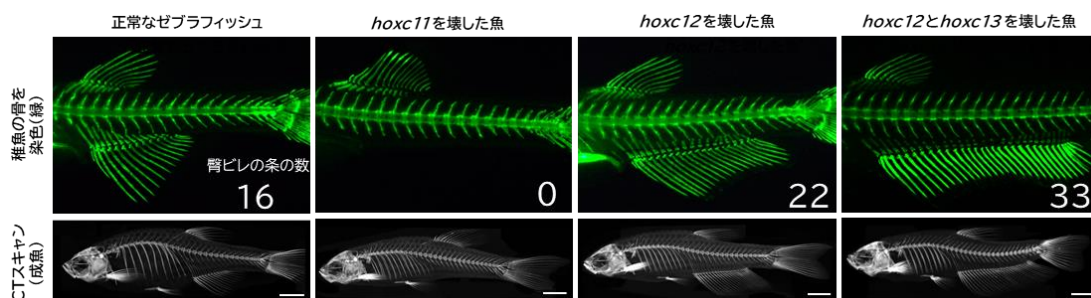


図1. ゼブラフィッシュ臀ビレが形成される領域は、*hoxc11*と*hoxc12*によって決定される。*hoxc11*を壊すと、臀ビレが消失することから、*hoxc11*は臀ビレの形成に必須である。一方、*hoxc12*を壊すと、臀ビレが後方へ伸びる。さらに*hoxc13*を同時に壊すと、さらに臀ビレは後方へ大きく広がり、ヒレを構成する「条」の数は2倍以上になる。

一方で、背側にある「背ビレ」はどうでしょうか。*hox10*を壊すと、背ビレが消失しました。また、*hoxc11*～*13*を同時に壊すと、背ビレの幅が 4 倍以上に広がることが観察されました(図2)。

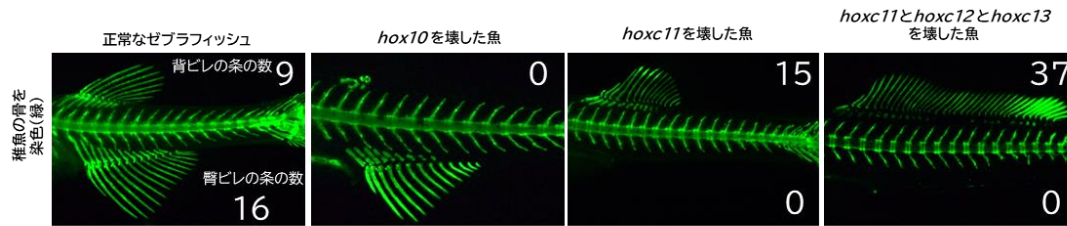


図2. ゼブラフィッシュ背ビレが形成される領域は*hox10*, *hoxc11*によって決定される。*hox10*を壊すと、背ビレの消失することから、*hox10*は背ビレの形成に必須である。一方、*hoxc11*を壊すと、背ビレが後方へ伸びる。さらに*hoxc11*~*13*を同時に壊すと、さらに背ビレは後方へ大きく伸び、ヒレを構成する「条」の数は4倍以上になる。

ゼブラフィッシュの結果をまとめると、「背ビレ」や「臀ビレ」が形成される魚のからだの領域が異なる *Hox* 遺伝子によって区分されていることが分かりました。重要なポイントは、魚のからだの前後に沿って、*Hox* 遺伝子が番号順に並んでいる点です。これは *Hox* 遺伝子群にみられる重要なルールです。

一方で、ゼブラフィッシュと同じ真骨魚類に分類されますが、進化的に離れているメダカではどうでしょうか。メダカは、ゼブラフィッシュとは反対に、臀ビレが背ビレよりも前側に存在します。ゼブラフィッシュで観察された *Hox* 遺伝子が、メダカにおいても、同じように機能していると仮定すると、*Hox* 遺伝子にみられる「番号順に並ぶ」という先ほど説明した重要なルールが満たされない可能性があります。そこで、メダカにおいても、*Hox* 遺伝子の機能を破壊した影響を観察しました(図3)。その結果、メダカでは、背ビレの形成において、ゼブラフィッシュとは異なる *Hox* 遺伝子を使用することで、*Hox* 遺伝子が「番号順に並ぶ」という重要なルールが維持されていることが分かりました。

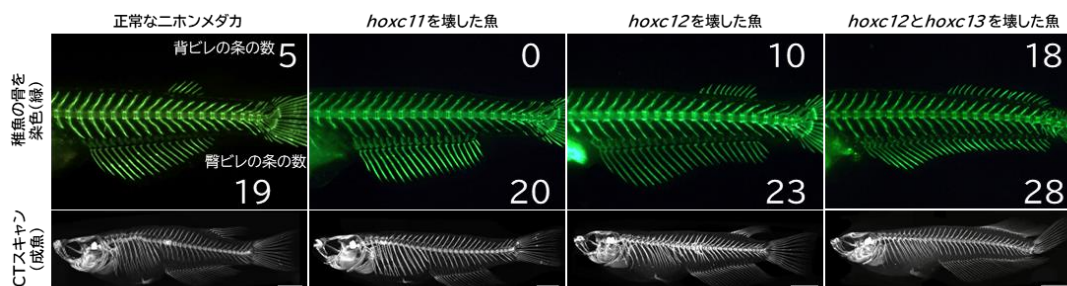


図3. メダカの背ビレが形成される領域は*hoxc11*, *hoxc12*によって決定される。メダカは、ゼブラフィッシュと反対で、背ビレが臀ビレよりも後方に位置する。ゼブラフィッシュでは、*hox10*が背ビレの形成に必須であった(図2)。一方、メダカでは、*hoxc11*が背ビレの形成に必須であることが分かり、ゼブラフィッシュとは異なる *Hox* 遺伝子を用いている。また、*hoxc12*~*13*を壊すと、背ビレや臀ビレは後方へ大きく広がった。

【モデル】

ヒレの形成位置や長さのバリエーションをもたらす *Hox* システム

本研究では、小型魚類のゼブラフィッシュとメダカを併用した解析によって、ヒレが形成されるからだの領域が、複数の *Hox* 遺伝子によって区分されていることが分かりました。これまでの研究から、*Hox* 遺伝子の働く場所は、動物種によって、パラメーターのように前後に変化することが知られています。魚においても、*Hox* 遺伝子の働く場所が変化することによって、ヒレが形成される位置や、ヒレの長さが変化することが分かりました(図 4)。

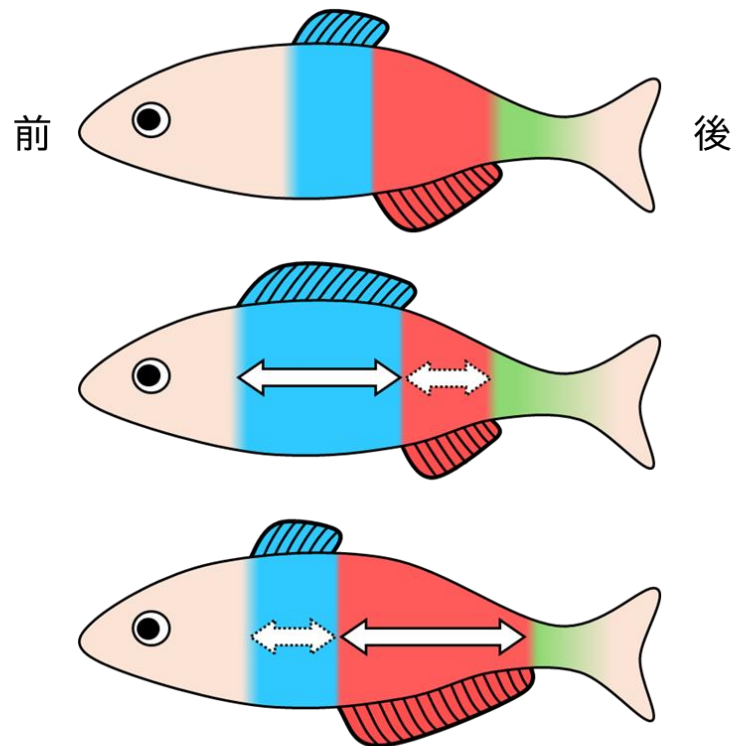


図4. 背ビレと臀ビレの形成されるからだの領域を規定する*Hox*遺伝子色で示すように、背ビレや臀ビレが形成される魚のからだの領域が、複数の*Hox*遺伝子によって区分されている(図:上)。 *Hox*遺伝子の働く場所は、前後にシフトすることが知られている。 *Hox*遺伝子の働く場所が、パラメーターのように変化することで、形成位置や長さが大きく異なったヒレが生じることが示された。(図:中央、下)

ゼブラフィッシュとメダカなどの共通の祖先は、シルル紀後期に出現したと考えられています。その当時の原始的な魚(条鰭類)は、背ビレと臀ビレが同じ位置にあり、その後、進化の過程で背ビレと臀ビレの形成位置が離れた魚が誕生したと考えられています。この進化において、担当する *Hox* 遺伝子を別の *Hox* 遺伝子にスイッチすることで、ヒレの形成位置が乖離されたという、新たなヒレの進化モデルが本研究において提唱されました(図 5)。

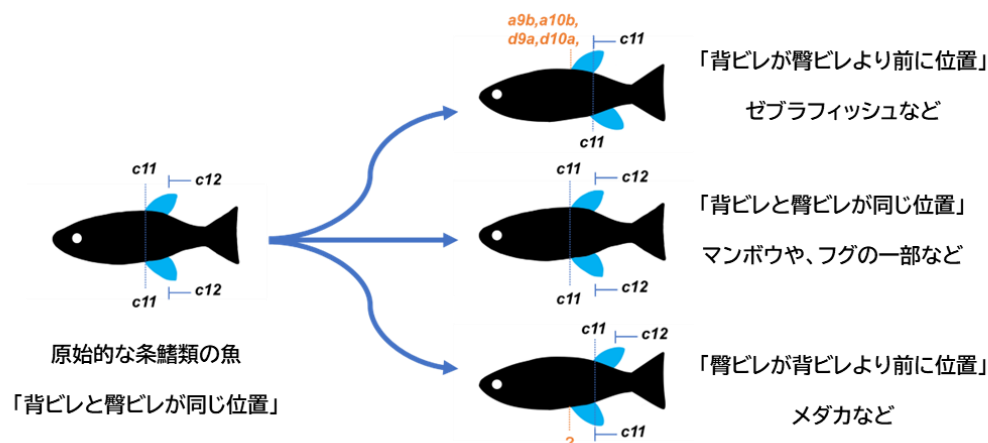


図5. 背ビレと臀ビレの形成位置を乖離させた*Hox*遺伝子のスイッチング

古生代・シルル紀に出現した原始的な条鰭類の魚は、背ビレと臀ビレが同じ位置にあったことが化石研究から示されている。ゼブラフィッシュやメダカのように、背ビレと臀ビレの形成位置を分離した魚は、その後誕生したと考えられる。マンボウのように、背ビレと臀ビレが同じ位置にある魚は、原始的なシステムを現在でも維持していると想像される。本研究から、ゼブラフィッシュでは、背ビレの形成に必須な*Hox*遺伝子を、別の*Hox*遺伝子にスイッチさせたと考えられる。

【用語解説】

「ゼブラフィッシュとメダカ」

ゼブラフィッシュとメダカは、真骨魚類と呼ばれる脊椎動物において最も多くの種からなるグループに分類される。両者ともに、成魚において体長は4-5cm程である。外見上、両者は似ていると思われがちであるが、真骨魚類のなかでは進化的に離れている。インド原産のゼブラフィッシュは、コイ目コイ科に属しているのに対して、メダカはダツ目メダカ科に属し、サンマやトビウオと近縁の関係にある。

「魚のヒレ」

一般的に魚には、胸ビレ、腹ビレ、背ビレ、臀ビレ、尾ビレの5種類のヒレがある。胸ビレ、腹ビレは「対ビレ」と呼ばれており、四足動物の前肢・後肢と進化的に起源を同じにする。一方で、本研究で中心に取り上げる背ビレ、臀ビレ、そして尾ビレは、正中線上に存在する「正中ビレ」であり、魚特有の構造である。魚はさまざまな水息環境に適応するために、ヒレの位置や長さを変化させたと考えられている。

「ヒレを構成する条(じょう)」

魚のヒレを支持する細い骨。背ビレと臀ビレでは平行に並んでおり、鰭条(きじょう)とも呼ばれる。

「*Hox* 遺伝子群」

動物の発生において、からだに位置情報をもたらす(座標のような)役割をもつ重要遺伝子群。ショウジョウバエを使った研究で見出されたホメオティック遺伝子が端緒であり、ヒトをはじめとする脊椎動物において*Hox*遺伝子が存在することが示され、1995年に3人の研究者にノーベル生理学・医学賞が授与された。脊椎動物では、1～13番の*Hox*遺伝子が並んだ遺伝子クラスターを形成する。ゼブラフィッシュでは、7つの遺伝子クラスターに合計49個の*Hox*遺伝子が存在している。

「遺伝子を壊す意味」

生命科学研究において、遺伝子の機能を明らかにする際には、遺伝子を破壊し、その影響を観察することで、目的の遺伝子の機能を解析することが、常套手段である。ある遺伝子を壊した際、ヒレが無くなった場合は、この遺伝子はヒレの形成に必須な機能をもつことが分かる。

【論文情報】

掲載誌 Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)
 URL <https://www.pnas.org/>
 論文名 Teleost *Hox* code defines regional identities competent for the formation of dorsal and anal fins
 (真骨魚類 *Hox* コードは、背ビレや臀ビレが形成可能な領域を規定する)
 著者名 Urara Adachi, Rina Koita, Akira Seto, Akiteru Maeno, Atsuki Ishizu, Sae Oikawa, Taisei Tani, Mizuki Ishizaka, Kazuya Yamada, Koumi Satoh, Hidemichi Nakazawa, Hiroyuki Furudate, Koichi Kawakami, Norimasa Iwanami, Masaru Matsuda, and Akinori Kawamura

安達うらら¹、小井田理奈¹、瀬戸 彬²、前野哲輝³、石津克己¹、及川紗英¹、
 谷 太晟¹、石坂瑞樹¹、山田一哉¹、佐藤こうみ¹、中澤秀道¹、古舘宏之¹、川
 上浩一³、岩波礼将²、松田 勝²、川村哲規¹

¹ 埼玉大学大学院理工学研究科

² 宇都宮大学・バイオサイエンス教育研究センター

³ 情報システム研究機構・国立遺伝学研究所

DOI 10.1073/pnas.2403809121

【研究支援】

科学研究費補助金

基盤研究(C) 18K06177, 23K05790

国立遺伝学研究所

NIG-JOINT 38A2019, 7A2020, 66A2021,
18A2022, 31A2023

【問い合わせ】

(研究に関して)

国立大学法人埼玉大学 大学院理工学研究科 生体制御学プログラム 准教授

川村 哲規 (カワムラ アキノリ)

国立大学法人宇都宮大学 バイオサイエンス教育研究センター 教授

松田 勝(マツダ マサル)

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 教授

川上 浩一(カワカミ コウイチ)