

尾索動物の生殖細胞発育制御機構の解明とその進化的側面の研究

佐竹 炎（公益財団法人サントリー生命科学財団）

このたびは、日本動物学会賞を賜り、誠に光栄に存じます。本講演では、カタユウレイボヤを主な対象に、神経ペプチドやペプチドホルモン（以下、ペプチド）とその受容体の決定、それらの卵巣における役割の解明、さらに、そこから見えてきた脊索動物の生殖内分泌機構の進化や多様化について概説いたします。

私が本研究を開始した 2003 年時点では、動物のペプチド研究は「無脊椎動物」と「脊椎動物」という大きな区分で進められることが多く、無脊椎動物側の知見は昆虫、軟体動物、環形動物などの前口動物に偏っていました。そのため、脊椎動物に最も近縁な無脊椎動物群である尾索動物に、どのようなペプチドや受容体が存在し、それらがどのような生理機能を担い、どのように多様化してきたかは、ほとんど不明でした。カタユウレイボヤ（以下ホヤ）は、自己不和合性、胚発生、幼生の行動、変態、ゲノム科学の優れた研究対象である一方、成体を対象とした内分泌系や神経内分泌系の研究例は限られていました。実際、私たちがホヤのペプチド研究を開始する前にホヤから発見されていたペプチドは、2 種類だけでした。このような状況は、成体が固着生活を送り、特徴的な行動に乏しいので、研究対象として面白味を感じられないことが一因であったと考えられます。しかし、見方を変えれば、ホヤ成体は「餌を食べて成長し、繁殖する」という最小限かつ本質的な機能を備えた、いわば動物界のミニマリストです。そこで、このようなミニマリストとしての特徴を有するホヤの内分泌系、とりわけ、生殖機構の制御を明らかにすることを目指し、ホヤに存在するペプチドの同定から研究を開始しました。

まず、質量分析、分子生物学、バイオインフォマティクスを組み合わせたペプチドミクス解析を行い、ホヤから約 40 種類の神経ペプチドを同定しました。その結果、タキキニン、バソプレッシン、カルシトニン、ニューロテンシンなど、脊椎動物ペプチドの同族体がホヤにも広く存在することを明らかにしました。また、ホヤのタキキニンなどでは、無脊椎動物の同族体共通配列ではなく、脊椎動物の同族体共通配列モチーフが保存されていることを示しました。これらの成果から、ペプチドを「脊椎動物型」と「無脊椎動物型」と区別するよりも、「脊索動物型」と「非脊索動物型」に分類することが適切であると考えられました。さらに、種特異的ペプチドも同定し、最近では、MS imaging により、23 種類のペプチドについて成体中枢神経系における二次元・三次元局在アトラスを構築し、中枢神経組織におけるペプチド分布の全体像を明らかにしました。

並行して、これらのペプチドが作用する受容体の同定にも取り組み、GnRH 以外のホヤのペプチド受容体はすべて私たちが決定しました。新規ペプチドの受容体探索では、従来の逆薬理学的スクリーニングだけでは候補の絞り込みが困難です。そこで、機械学習法に基づくペプチド受容体予測システムを開発し、ペプチド配列と受容体配列の情報から相互作用候補を予測して、予測候補をシグナリングアッセイで検証する戦略を確立しました。この方法により、多数のホヤ新規ペプチド受容体を短期間で決定するとともに、それらが既知受容体とは異なる分子進化過程で生じたことを示しました。この予測システムは、尾索動物にとどまらず、刺胞動物から哺乳類に至る多様な動物のペプチド受容体ペアの予測にも応用可能であり、動物全体のペプチドシグナリング研究に新たな道を拓いたものと考えています。

さらに、ホヤにおけるペプチドの生殖制御機構の研究へと展開しました。まず、ペプチド性神経細胞を標識したトランスジェニックホヤを用いて、中枢神経系のペプチド性ニューロンが卵巣へ投射することを見出し、神経ペプチドを介した中枢性の卵巣制御機構の存在を示しました。生理機能解析の結果、タキキニンはカテプシン D 活性化を介して卵黄形成期卵胞の成長を促進し、バソプレッシンは MPF 活性化を介して卵成熟を促進すること、さらにバソプレッシンおよびコレシストキニンは MMP 活性化を介して排卵を促進することを明らかにしました。これらの成果により、ホヤにおける卵胞成長、卵成熟、排卵の各過程が、複数の神経ペプチドによって段階的に制御されることが示されました。

近年は、ホヤで得られた知見を脊椎動物へ拡張し、タキキニン-カテプシン D 経路がマウス二次卵胞成長にも必須であることを見出しました。さらにマウスでは、タキキニンがプロスタグランジン E2 (PGE2) および PGF2 α 産生を促進し、カテプシン D 活性化と協調して二次卵胞成長を促進することがわかりました。これらの結果は、タキキニン-カテプシン D 機構が、脊椎動物の視床下部下垂体-生殖腺軸を超えて、Olfactores、すなわち脊椎動物と尾索動物からなる系統群に保存された生殖細胞発育制御機構であることを示しています。以上のように、ホヤ成体を対象にして、分子から個体での役割の解明までを一貫して進めた本研究は、ホヤの生殖機能制御のみならず、脊索動物の生殖内分泌系の普遍性と多様性、さらにその進化的起源を理解するうえで重要な視座を与えるものと考えています。

本研究は、サントリー生命科学財団生物有機科学研究所の研究員、博士研究員、ならびに多くの共同研究者の方々との協働により進められたものです。本賞にご推薦くださいました高橋孝行先生（北海道大学名誉教授）、学会賞等選考委員の先生方、ならびに日頃よりご支援くださっている日本動物学会の会員・職員の皆様に、心より御礼申し上げます。