

<まえがき>

神経機能の進化的起源に関する研究

Studies on the Evolutionary Origin of the Nervous System Function

(日本発生物学会推薦)

代表研究者 お茶の水女子大学 服田昌之 Ochanomizu University Masayuki Hatta

<本文>

研究目的

動物における神経系機能は複雑多岐にわたり、人々の興味も高く多くの研究がなされている。特にその高次機能については学際的な広がりをもって研究されて目覚ましい成果を上げている。しかしながら動物進化の歴史において初めて神経系が獲得されたときに、神経系がどのような機能を有していたのか、その進化的起源に関する理解は得られていない。きわめて多様化著しい神経系を包括的に理解するためには、神経系の原初機能から複雑化高度化の道筋を辿るような進化的アプローチが必要である。そこで本研究では、神経を有する動物のなかで最も進化的起源の古い刺胞動物のサンゴ、特にその幼生における神経機能を明らかにすることで、神経系の原初機能を推定することを目的とした。

研究経過

本研究に先だって、刺胞動物に属する淡水生のヒドラ（ヒドロ虫綱）からペプチド性シグナル分子を網羅的に単離同定するプロジェクトに参画してきたが、その過程で、海産のカイウミヒドラ（ヒドロ虫綱）の幼生に対して着生変態を誘導する神経ペプチド群が同定された。これはカルボキシル末端に GLWamide (Gly-Leu-Trp-NH₂)というモチーフを有する分子ファミリーである。そこで太平洋に優先する造礁サンゴのミドリイシ属各種（花虫綱）のプラヌラ幼生に対して、これらのファミリーペプチドが変態誘導活性を持つかどうかを検討した。その結果、9種類のペプチドのうち2種類が、ミドリイシ幼生の変態誘導活性を示すことを見いだした。カイウミヒドラではすべてのファミリーペプチドに加え、カルボキシル末端に共通するアミノ酸3残基(GLWamide)断片でも変態が誘導されるのと対照的な結果であった。次に、ミドリイシサンゴ幼生が認識するペプチドの構造を特定するために、アミノ末端からの欠失と1残基の置換変異ペプチドを合成し、それらの構造と活性の相関を調べた。その結果、ミドリイシサンゴ幼生の変態誘導には6残基のアミノ酸数が必要で、(LI)PIGLWamide (Leu/Ile-Pro-Ile-Gly-Leu-Trp-NH₂)というアミノ酸配列構造が厳密に要求されることが判明した。さらに、変態に伴う形態的变化に先だって幼生の繊毛運動が激しくなるという行動面の変化を引き起こされることも見いだされた。いっぽう、GLWamide断片に対する抗体を用いて免疫組織化学的検出を行ない、この GLWamide モチーフがミドリイシサンゴ幼生の網目状分布をなす神経ネットワークに存在することが確かめられた。すなわち、GLWamide ペプチドはミドリイシサンゴ幼生の神経系に局在するとともに、幼生の変態を誘導することができる。

次に、もうひとつのペプチドファミリーについて、ミドリイシサンゴ幼生における作用を調べた。これはカルボキシル末端に GRFamide (Gly-Arg-Phe-NH₂)モチ

ープを共有する神経ペプチドのファミリーで、刺胞動物に広く存在することが知られている。しかし幼生におけるその機能は知られていない。イソギンチャク（花虫綱）とヒドロクラゲ（ヒドロ虫綱）において同定された2種類の GRFamide ペプチドを化学合成し、ミドリイシサンゴ幼生に添加した。GRFamide 単独では幼生の繊毛運動停止と形態伸長を引き起こすこと、さらに先の GLWamide による変態誘導を阻止することが分かった。GRFamide 断片に対する抗体を用いた免疫組織化学的検出によって、このモチーフがミドリイシサンゴ幼生の網目状分布をなす神経ネットワークに存在することが確かめられた。すなわち、GRFamide ペプチドはミドリイシサンゴ幼生の神経系に局在するとともに、幼生の変態を阻止することができる。

また、ミドリイシサンゴ幼生が着生変態しやすい長期沈水基盤上から海産バクテリアの単離培養を行い、多数分離した菌株のうちのいくつかは、ミドリイシサンゴ幼生の繊毛運動停止と形態伸長を引き起こすことを見いだした。この効果は GRFamide を添加した場合と同様であり、変態阻止活性が期待された。

考察

刺胞動物は現存する動物のなかでは神経を有する最も下等な分類群である。刺胞動物の神経系は高度な集積が見られないため散在神経系と呼ばれ、複雑な情報処理はできないと考えられてきた。刺胞動物の幼生（プラヌラ幼生）における神経系の構造は、成体よりもさらに単純であり、明瞭なネットワークを認めることが困難である。しかも、プラヌラ幼生には筋肉組織は無く、神経は筋肉運動の制御には働いていないことになる。生活史のなかで幼生と成体が明瞭に異なり、幼生がより単純な体制であることは、進化の過程をある程度反映している可能性もあり、多細胞体制が進化する過程ではプラヌラ幼生型の動物を経たという仮説も提唱されている。このようなことから、刺胞動物の幼生における神経系の機能を明らかにすることは、神経系の起源を理解するうえで重要である。ではその機能はいかなるものであろうか。

本研究では、2種類の分子ファミリーに属する神経ペプチドがそれぞれミドリイシサンゴ幼生の変態を誘導または阻止することを明らかにした。そこでまず、サンゴ幼生における変態の制御様式について考察してみる。サンゴの成体は固着性であり、幼生がどのような環境下で変態を行なうかの選択はその後の生存を左右することになる。何らかの環境情報を検知して生存に適した場所であるかどうかを判断できれば有利であり、このような形質は容易に進化定着するであろう。これまでにミドリイシサンゴ幼生の変態を誘導できるバクテリアと付着性藻類が報告されており、本研究では変態阻止作用が期待できるバクテリアが数多く単離できることを明らかにした。これらの微生物群集の組成をもって、サンゴは環境を計る指標としていることが考えられる。そしてこれらの環境情報（体外情報）を体内情報に変換して変態の開始または遅延を行なうものと考えられるが、ここで神経ペプチドが働いている可能性を指摘することができる。変態を誘因するバクテリアを感知した感覚神経細胞は GLWamide を体内に分泌し、変態を忌避するバクテリアを感知した感覚神経細胞は GRFamide を分泌し、これらのホルモンの働くペプチドの量比によって変態の開始または阻止が起こると考えることができる。

生物にとって最も原初的な反応のひとつは環境の変化への応答である。環境中の情報に応じて体内に応答を引き起こすには、感覚受容細胞による内分泌作用を想定するだけでよく、この機能には神経ネットワークも長い神経線維も必須ではない。プラヌラ幼生の変態制御における2種類の神経ペプチドの作用は、このような原初的な神経系機能を示しているのではないだろうか。これが神経系の起源だとすれば、高等動物において神経内分泌が環境変化に応答してホメオスタシスを保ち生命維持の根幹を支えていることも、進化的起源とその保守性の結果であると理解することができよう。しかもそこではペプチドが伝達物質として使われている。アミン類等の典型的神経伝達物質は刺胞動物に対しては作用を及ぼさず、これらは進化的に新しく伝達物質に転用されたことが推測される。ペプチド性分子が内分泌的に使われているところに神経系の進化的な軸があり、高次機能を派生的と見なすことが必要であると思われる。また、プラヌラ幼生における神経の観点から、神経細胞は上皮細胞が特殊化して進化したであろうことが推測され、個体発生における神経細胞の分化についても上皮細胞の特殊化として理解することができる。

研究発表

口頭発表

1. Hatta M. ; Diversity and conservation of metamorphic peptides in cnidarians, International Workshop on Hydra and the Evolution of Metazoan Development, 2001,9,ドイツ
2. Hatta M., Iwao K. ; Metamorphosis induction and its possible application to coral seedlings production, The Pacific Congress on Marine Science and Technology, PACON International 2002, 2002,7,千葉
3. 藤澤敏孝、清水裕、藤澤千笑、早川志帆、五條堀孝、服田昌之、小早川義尚、小泉修；ヒドラペプチドプロジェクトとESTプロジェクト：神経ペプチドの網羅的同定、日本動物学会第73回大会、2002,10,金沢
4. 下村優子、服田昌之、綿貫啓、青田徹、岩尾研二；ミドリイシ幼生の大量飼育ーサンゴ種苗生産に向けてー、日本サンゴ礁学会第5回大会、2002,11,東京

誌上発表

1. Hatta M., Iwao K.: Metamorphosis induction and its possible application to coral seedlings production. Recent Advances in Marine Science and Technology 2002 (in press)
2. Morishita F., Nitagai Y., Furukawa Y., Matsushima O., Takahashi T., Hatta M., Fujisawa T., Tunamoto S., Koizumi O.: Identification of a vasopressin-like immunoreactive substance in hydra. Peptides 24: 17-26 (2003)
3. Iwao K., Fujisawa T., Hatta M.: A cnidarian neuropeptide of the GLWamide family induces metamorphosis of reef-building corals in the genus *Acropora*. Coral Reefs 21: 127-129 (2002)

Studies on the Evolutionary Origin of the Nervous System Function

Ochanomizu University Masayuki Hatta

The nervous system represents tremendous complexity and diversity. However, little light has been shed on the origin of the nervous system and its original function in the evolutionary history. An evolutionary approach is essential for proper understanding of the nervous system. The nervous system in planula larvae of cnidarians, which is the most primitive animal, is much more simple than the diffuse nervous system of their adults, and they might still reveal the past original function the nervous system when acquired in evolution. In this study, I investigated nervous system functions in planula larvae of reef-building corals focusing on peptide neurotransmitters. One neuropeptide family, GLWamide, induced metamorphosis of coral larvae, and another neuropeptide family, GRFamide, inhibited metamorphosis. Coral larvae seem to sense environmental cues to choose places for their future sedentary life in nature. In this process, positive or negative cues may be converted to corresponding internal signals, and the neuropeptides are the candidates for the internal signal molecules acting hormonally to regulate metamorphosis. This is a simple response to environments, and will be the original function of the nervous system. The neuroendocrine will be the ancestral system and controls the bases of life activities even in the higher animals.