



Tokyo Tech

2019年6月10日

報道機関各位

東京工業大学広報・社会連携本部長

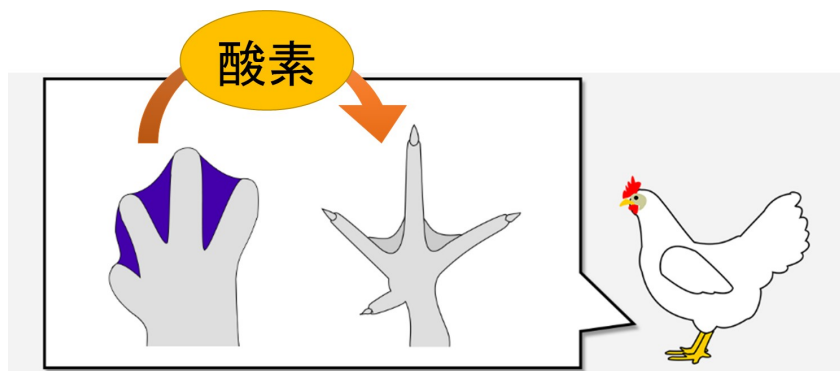
佐藤 勲

「酸素」が手足の形作りの進化に 重要な役割を果たしていることを発見

—四肢動物の陸上進出に伴う環境変化によって、
手足を形作るメカニズム「指間細胞死」が誕生—

【要点】

- 手足を形作るメカニズムとして「指間細胞死（しかんさいぼうし）」が知られているが、生物の進化と共に、なぜそのような仕組みが生まれたのかは、これまで解き明かされていなかった。
- 「指間細胞死」は通常アフリカツメガエルの手足では起こらないが、幼生（オタマジャクシ）を高酸素濃度の環境に曝すと起こるようになる。
- 通常、ニワトリの足には「指間細胞死」が起こるため、水かきはできないが、低酸素濃度の環境では、ニワトリの足でも「指間細胞死」が起こらなくなる。
- 手足ができる幼生期を陸で過ごすコキコヤスガエルでは「指間細胞死」が起こる。
- 「指間細胞死」は、進化の過程において陸で幼生期を過ごす四肢動物が出てきたことで、高濃度の酸素に曝されて誕生した発生メカニズムであるようだ。



指間細胞死によって水かきのない足ができるためには、酸素が必要である。

【概要】

東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系の田中幹子准教授とイングリッド・ローゼンバーグ・コルデイロ (Ingrid Rosenberg Cordeiro) 大学院生らは、山形大学医学部の越智陽城准教授、ハーバード大学のジェームス・ハンケン (James Hanken) 教授らと共同で、大気中の酸素が手足を形作るのに重要な役割を担っていることを明らかにした。田中准教授らは、指の間の細胞が細胞死によって取り除かれる「指間細胞死」が起こるためには、活性酸素種が必要であること、さらに、発生中の胚が高濃度の酸素に曝される必要があることを見いだした。

今回の研究成果は、生物の進化の過程で、手足を形作るメカニズム「指間細胞死」が誕生した謎を解き明かすものである。また、生物の陸上進出に伴う環境の変化が、体の形成において新たなメカニズムを誕生させうることを示すものとなった。

研究成果は6月13日(米国東部時間)に国際科学誌「*Developmental Cell*」で公開される。

●研究の背景

カエルやイモリなどの両生類は、指や指間の成長(細胞増殖)の違いで手足の形を作っている。一方、鳥類や哺乳類などの羊膜類[用語1]では、これに加えて「細胞死」によっても手足が形作られる。手足の細胞の一部が細胞死によって削り取られるようになると、手足の形は多様に進化した。例えば、オオバンと呼ばれる水鳥は細胞死によって木の葉の形をした水かきを持つように進化した。馬やラクダは数本の指を細胞死で削り取るように進化した。しかし、こうした「細胞死」による形作りのメカニズムがどのように出現したのかについては、これまで明らかにされていなかった。今回、田中幹子准教授らは、四肢動物の進化の過程で出現した指間細胞死に、驚くべき要素が必要であったことを見いだした。それが、大気中の「酸素」である。

●研究の成果

手足の形作りに「酸素」が重要な役割を果たす

研究チームは、大気中の酸素が手足の形作りに果たす役割を解明するため、まず、アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) という足に水かきを持つ両生類の幼生(オタマジャクシ)に注目した。アフリカツメガエルの幼生を高濃度の酸素環境で飼育した結果、足の指の間で、本来起こらないはずの細胞死が起こっていることが観察された。さらに、指の間の血管—すなわち酸素の供給源—を増やした幼生でも、指間細胞死が起こることが明らかとなった。これらの結果は、幼生の育つ「環境」が変わるという一つの要因だけで、体の特定の部位の発生様式を変化させることがあると示していた。

さらに面白いことに、このプロセスには「活性酸素種[用語2]」が作られる必要があった。一般的に、活性酸素種は、老化や不妊の原因になるなど、健康を害する毒として知られている。しかし、活性酸素種は常に悪者というわけではなく、

細胞内のシグナル経路を活性化するという重要な役割も持っている。研究チームは、ニワトリの胚において、指間細胞死のスイッチをオンにするシグナル経路を活性化するためには、指間で活性酸素種が産生される必要があることを示した。活性酸素種による指間細胞死の活性化は、マウスの胚でも報告されていることから、ヒトを含む羊膜類に共通する機構である可能性がある。一方で、アフリカツメガエルやアカハライモリのように、通常は指間細胞死の見られない動物の指間では、活性酸素種の産生は認められなかった。

●研究の経緯

両生類の生態と手足の進化

多くの両生類は、そのライフサイクルの中で幼生期には水棲であり、水中にわずかに溶けた酸素を使って呼吸を行う。彼らの手足は、水中で過ごしている幼生期に形作られる。一方で、ニワトリのような卵の中で発生する胚の場合は、卵の中で胚を取り囲むように血管が発達しており、大気中の酸素が取り込まれる。また、マウスやヒトのような哺乳類の胚の場合は、胎盤を介して、母親が取り込んだ酸素を得ている。このように羊膜類は、幼生期を水中で過ごす両生類よりも、とても効率的に酸素を取り込むことができる。そこで、研究チームは、両生類が幼生期に水棲であることが指間細胞死の有無に関係しているのではないかと考え、幼生期に陸棲である両生類で解析を行った。

そこで研究チームが注目したのが、ハーバード大学自然史博物館でコロニーを維持しているコキコヤスガエルだ。コキコヤスガエルは、オタマジャクシとしての幼生期がない珍しいライフサイクルのカエルだ。陸で産み落とされた卵の中で小さなカエルの形をした幼生となる「直接発生」を経るため、幼生は大気からの酸素を得て呼吸する。面白いことに、この幼生の足の指間には、ニワトリ胚の指間で見られるように、高レベルの活性酸素種を生成し、細胞死を起こしている細胞が確認された。この結果は、胚の置かれる環境特性 — すなわち、どれだけの酸素に囲まれているか — が、手足に指間細胞死が起こるか・起こらないかに直接関わっていることを示していた。

●今後の展開

四肢動物の陸上進出に伴う環境の変化と共に、手足を形作るメカニズム「指間細胞死」が誕生

「生物の進化の過程で、指間領域を細胞死によって取り除くということが、鳥類や哺乳類のような羊膜類の手足の発生プログラムに必須のメカニズムになったということです」と田中准教授は強調する。今後は「指間細胞死」が羊膜類の手足の発生プログラムに欠かせないものとなるまでに、どのように酸化ストレスへの応答経路が発生プログラムに組み込まれていったかを明らかにする必要があるだろう。

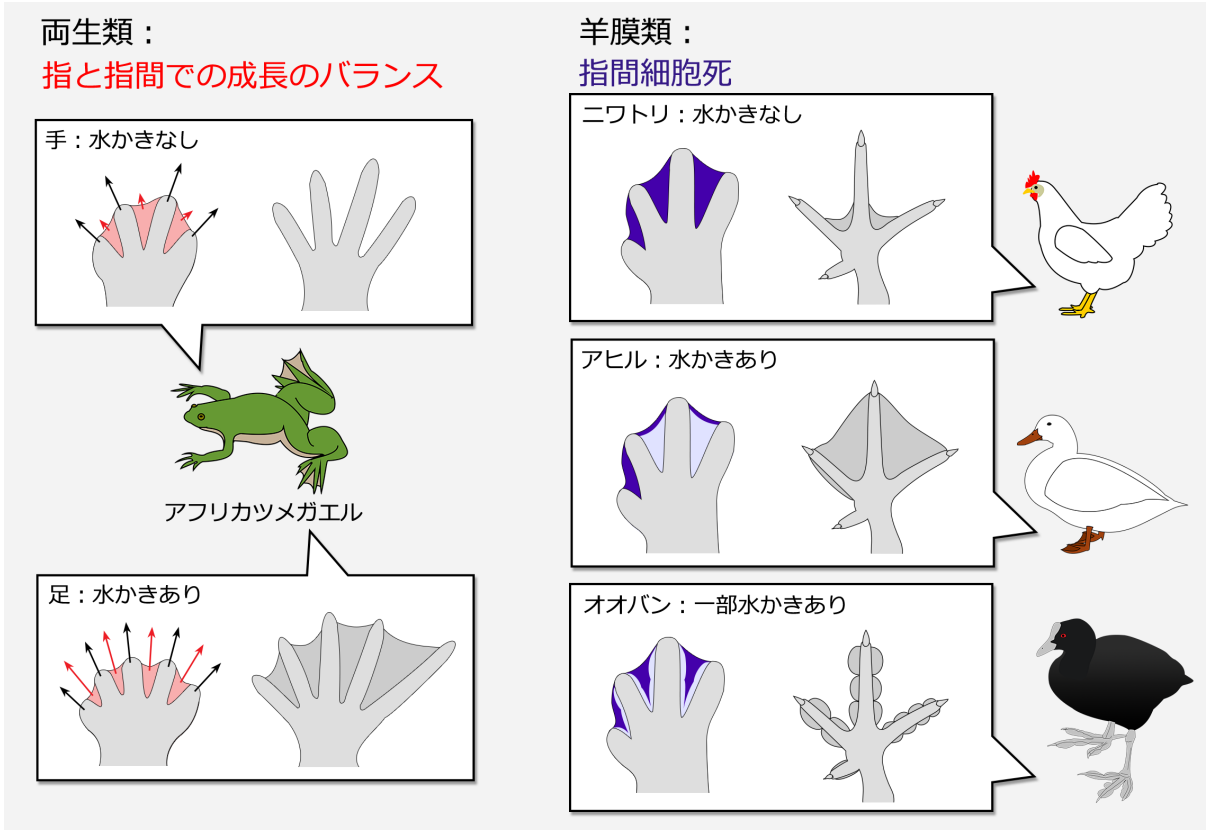


図1. 手足の形の作り方の違い：両生類の場合、指の成長（黒矢印）と指間の成長（赤矢印）のバランスで水かきができるかどうかが決まる。一方、羊膜類の場合、指間を細胞死（青紫）によって削り取る（「指間細胞死」）。アヒルやオオバンなどでは、指間細胞死を阻害することで（薄青）水かきができる。

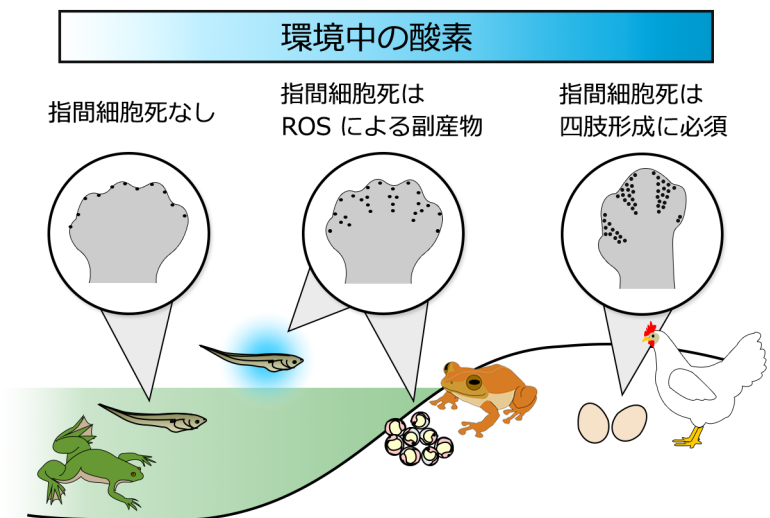


図2. 「指間細胞死」という発生システムが誕生するまでのモデル。「指間細胞死」は、陸で幼生期を過ごす四肢動物が出現したことで生成された活性酸素種による副産物として誕生したのであろう。羊膜類になると、「指間細胞死」は手足の形作りに必須なプロセスとなった。

本研究は、科研費 基盤研究 (B) 16H04828、新学術領域 進化の制約と方向性 18H04818、武田科学振興財団 研究助成、藤原ナチュラルヒストリー振興財団 学術研究助成、および AMED ナショナルバイオリソースプロジェクト・ネットアイツメガエル JP18km0210085 などの支援を受けて行われた。

【用語説明】

- (1) **羊膜類**：有羊膜類とも呼ぶ。初期の発生過程において、羊膜が形成される四肢動物の総称。爬虫類、鳥類、哺乳類が含まれる。
- (2) **活性酸素種**：酸素分子から生成される反応性の高い化合物の総称。Reactive Oxygen Species (ROS)。

【論文情報】

掲載誌：*Developmental Cell*

論文タイトル：Environmental oxygen exposure allows for the evolution of interdigital cell death in limb patterning

著者：Ingrid Rosenburg Cordeiro, Kaori Kabashima, Haruki Ochi, Keijiro Munakata, Chika Nishimori, Mara Laslo, James Hanken and Mikiko Tanaka

DOI：10.1016/j.devcel.2019.05.025

公表日：2019年6月13日（オンライン公開）

【問い合わせ先】

東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系
准教授 田中幹子

E-mail: mitanaka@bio.titech.ac.jp

Tel: 045-924-5722

【取材申し込み先】

東京工業大学 広報・社会連携本部 広報・地域連携部門

Email: media@jim.titech.ac.jp

TEL: 03-5734-2975 FAX: 03-5734-3661