Otx 遺伝子の機能的互換性が示す脳の起源

安 達 在 嗣*・古久保一徳 永 克 男*

近年、脳の発生を制御する進化的に保存された遺伝子群が複数の動物門で発見されている。これらの遺伝子群の中でも *otd/Otx* 遺伝子は脳および頭部形態形成において中心的役割を担うホメオボックス遺伝子であり、そのホメオドメインは原始的なヒドラなどの無脊椎動物からヒトを含む脊椎動物に至るまで後生動物の広大な範囲にわたり保存されている。このことは脳・頭部形成メカニズムの分子的基础が節足動物と脊椎動物が分岐する以前に獲得された可能性を示唆する。

我々はこれまでにショウジョウバエとヒトの間での *otd/Otx* 遺伝子の脳・頭部形成過程における互換性を確認している。さらに、ホヤ *Otx* 遺伝子である *Hroth* 遺伝子がショウジョウバエ頭部形態形成および脳形成においてショウジョウバエとヒトの *otd/Otx* 遺伝子とほぼ同等に機能することをも明らかにした。この結果はショウジョウバエと脊索動物の間の *Otx* 遺伝子機能の保存性をさらに支持すると同時に、明確な脳や頭部を持たないとされてきた原索動物の *Otx* 遺伝子にもヒト *Otx* 遺伝子とほぼ同等の脳・頭部形成能力があることを示している。

このショウジョウバエと脊索動物と間の *otd/Otx* 遺伝子の機能的保存性は、脳の進化的起源に関する2つの可能性を提示する。一つは古典的学説に沿ったもので、前口動物と後口動物が分岐する以前の段階では脳形成の遺伝的基礎のみが存在し、器官としての脳は各動物の進化過程で二次的に発達した可能性である。もう一つは分岐以前に *Otx* による遺伝的基盤とともに脳の基本構造が獲得されていた可能性である。

1. かたちづくりの分子メカニズム…その保存性

現在地球上に生息する動物の多くは、その体の前方に発達した神経構造を有し、それらはまとめて「脳」と呼ばれている。我々人類が君臨する脊椎動物と背骨を持たない動物の寄せ集めからなる無脊椎動物の脳の起源については19世紀から続く100年以上の長い長い議論の歴史がある。古典的な解剖学や比較形態学等の観点からは、両者の脳を含む体制はそれぞれ独立に獲得されたものとされてきた。両者の脳に明らかな解剖学的相同性がほとんどないことや、脊椎動物の中枢神経系は背側に位置するのに対し、昆虫類の中枢神経系は腹側に位置することがその根拠である。また、後口動物の進化は無頭の単純な体制から出発し、脊椎動物の脳や頭部の獲得は前口動物とは進化的に独立した現象とされている²⁴⁾。「脳」という器官は脊椎動物に固有のものであり、昆虫などの頭部にある発達した中枢神経系を「脳」と呼ぶのはけしからん、あれは「頭部神経節」というべきなの

だ、と1990年代半ばの大学の講義ではいわれていたはずだ。しかし、これらの古典的な見解は近年大幅な見直しを迫られている^{11, 20)}。

De Robertis と笹井は昆虫と脊椎動物で背腹の関係が逆転していることを解明した⁹⁶⁾(図1)。脊椎動物の背側形成には分泌因子 *chordin* が、キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*, 以下ショウジョウバエ) では *chordin* 相同因子である *short gastrulation (sog)* が腹側形成に機能している。つまり *chordin/sog* という相同遺伝子が脊椎動物と節足動物で、背腹の違いはあれ中枢神経系のできる側を規定しているのだ。ショウジョウバエの背中側は TGF- β スーパーファミリーに属する *dacapentaplegic(dpp)* により作られていくが、脊椎動物の腹側では *dpp* とよく似たアミノ酸配列を持つ骨形成タンパク質 BMP4 がその形成に機能している。こうしたかたちづくりの分子メカニズムの保存性は背腹軸だけでなく頭尾軸にもみられる³⁷⁾。ショウジョウバエで発見された *HOM* 遺伝子群はホメオドメインをコードしている転写調節因子の一群で、体の前後軸にそって発現し、体節の特徴

図1 背腹軸の逆転¹⁸⁾ ショウジョウバエの背腹軸は *sog* と *dpp* の濃度勾配の拮抗により決定されていく。一方、脊椎動物ではオーガナイザーの活性により中枢神経系が背側に作られるが、オーガナイザーの「正体」とよぶべき中核的分子はショウジョウバエ *sog* の相同遺伝子 *chordin* であり、*dpp* の相同遺伝子 BMP4 が *chordin* と拮抗して脊椎動物の背腹軸を形成していく。pros; prosencephalon(前脳), mes; mesencephalon(中脳), romb; rombbencephalon(菱脳), SPC; spinal cord(脊髄), supra; supraesophageal ganglia(食道神経節), sub; subesophageal ganglia(食道下神経節), VNC; ventral nerve cord(腹髄)

*Yoshitsugu ADACHI, Katsuo FURUKUBO-TOKUNAGA, 筑波大学生物科学系(〒305-8572 つくば市天王台1-1-1)

を決定している。ショウジョウバエ *HOM* 遺伝子群と相同な *Hox* 遺伝子群は脊椎動物など他の動物門にも存在することから、これらの動物の前後軸の発生制御メカニズムは共通祖先に由来する基本的に同じものであると考えられるようになった³⁷⁾。そして、*HOM/Hox* の発現がカバーして

いない体軸の先端、脳・頭部領域でも共通して発現する遺伝子群が発見されている(図2)。

ショウジョウバエの中枢神経系前方部は食道上部神経節(脳)と食道下部神経節からなり、食道はこれら二つの神経節の境界部を貫通している。食道下部神経節は大顎、小顎、

ショウジョウバエの中枢神経系

図2 中枢神経系の発生に関与する保存された転写因子群⁴⁵⁾ 上：ショウジョウバエの中枢神経系 下：マウスの中枢神経系 脳後端および体幹部の中枢神経系(ショウジョウバエの食道下神経節と腹髄、マウスの菱脳後部と脊髄)は *HOM/Hox* クラスター遺伝子群による発生調節を受ける。一方、脳の先端部であるショウジョウバエの食道上部神経節やマウスの前脳・中脳は *otd/Otx*, *ems/Emx* 遺伝子の制御下にある。

b1, b2, b3; ショウジョウバエの脳を形成する神経節, md, mx, lb; 食道下神経節を構成する神経節。それぞれ大顎、小顎、下唇神経節, T1-T3; 3つの胸部神経節, A1-A9; 9個の腹部神経節, fb; 前脳, mb; 中脳, hb; 菱脳, r1-r8; 菱脳後端の分節1-8, spinal cord; 脊髄

図3 ショウジョウバエ胚期脳と調節遺伝子発現パターンの模式図³⁴⁾ 食道上部神経節の形成には *otd*, *ems* 等の遺伝子が重要な機能を果たす。食道下神経節ではホメオティック遺伝子群の *lab*, *Dfd*, *Scr* が発現している。この他、*eyeless (ey)* 遺伝子などが中枢神経系の構造形成に重要な役割をになっている。灰色の小円は各神経節を区分する分節遺伝子 *engrailed* を発現する細胞を示す。

下唇の3つの神経節からなり、HOM 遺伝子群による発生制御を受けている(図2, 図3)。これに対し、ショウジョウバエの脳である食道上部神経節は3つの神経節からなり、前方からそれぞれb1(前大脳), b2(中大脳), b3(後大脳)神経節と呼ばれている。b1, b2, b3神経節は分節遺伝子 *engrailed* の発現により明確に区別される²¹⁾。b1神経節の形成にはホメオボックス遺伝子の *orthodenticle* (*otd*) 遺伝子が、b2およびb3神経節の形成にはホメオボックス遺伝子 *empty spiracles* (*ems*) 遺伝子がそれぞれ必要である²¹⁾(図3)。一方、マウスの中枢神経系は脳を構成する前脳、中脳、菱脳とそれにつづく脊髄から構成され、菱脳と脊髄は *Hox* 遺伝子群の制御下にある。前脳・中脳領域で *otd/ems* の相同遺伝子 *Otx1*, *Otx2/Emx1*, *Emx2* が発現しており、マウスの脳発生に重要な役割を果たしている²⁾(図2)。このようにショウジョウバエとマウスは *HOM/Hox* に加えて *otd/Otx*, *ems/Emx* の発現パターンが明らかにされており、両者の脳形成メカニズムの共通性が示唆されている³⁹⁾。とりわけ *otd/Otx* 遺伝子は脳の前端部の形成に必須となるもので、ショウジョウバエと哺乳類の両者において *otd/Otx* 遺伝子の変異は脳・頭部形成に重篤な障害をもたらす。*otd/Otx* 遺伝子は、記憶・学習などの高次機能を司る脳前端部の形成を支配する遺伝子プログラムの土台となる遺伝子の一つである^{22, 45)}。

2. *Otx* 遺伝子は後生動物に広く存在する

otd/Otx ファミリーに属する遺伝子は脊椎動物や節足動物の他、刺胞動物のヒドラ⁴¹⁾ (*Hydra vulgaris*) やクラゲ³²⁾ (*Podocoryne carnea*)、扁形動物プラナリア⁴⁶⁾ (*Dugesia japonica*)、環形動物ヒル¹⁰⁾ (*Helobdella triserialis*)、線形動物の代表的モデル生物センチュウ³⁸⁾ (*Caenorhabditis elegans*)、棘皮動物ウニ^{27, 30)} (*Hemicentrotus pulcherrimus*, *Strongylocentrotus purpuratus*)、そして脊椎を獲得する以前の原始的形態をとどめる原索動物のマボヤ⁵⁰⁾ (*Halocynthia roretzi*) などにも発見されている(図4, 図7)。刺胞動物ヒドラの *Otx* 遺伝子, *CnOtx* はヒドラの前方組織の特殊化に関与する可能性が示されている⁴¹⁾。クラゲの *Otx* 遺伝子は後口動物の *Otx* 遺伝子と高い相同性を示すが、発現はクラゲの横紋筋に局限している³²⁾。扁形動物プラナリアは *DjotxA*, *DjotxB* の2つの *Otx* 遺伝子を持ち、これらが脳の領域化に関与していると考えられている⁴⁶⁾。ヒルの *Otx* 発現は発生中の頭部にみられ、このことから *Otx* 遺伝子発現により頭部と体幹部分が分子レベルで区別されている可能性が論じられている¹⁰⁾。センチュウの *Otx* 遺伝子ホモログとして単離された *ttx-1* は頭部に存在する温度感受神経の形成に関わる³⁸⁾。Satterlee らはショウジョウバエ *otd* や脊椎動物の *Otx*, さらに脊椎動物にみられる *Otx* ファミリー遺伝子の *Crx*

(A)

図4 OTX ファミリーの比較

A: OTD/OTX はDNA 結合配列であるホメオドメイン(HD)をコードする遺伝子ファミリーである。タンパク質のアミノ基末端側にHDが位置するのがOTD/OTX ファミリーの特徴である。ホメオドメインは高度に保存されており、アミノ酸レベルではヒト OTX とショウジョウバエ OTD の間で95%以上保存されている。ホメオドメイン以外の領域で保存された配列はいくつか存在するが、全ての OTX に見られる配列は発見されていない。B: OTD/OTX のホメオドメインのアミノ酸配列比較。-はショウジョウバエ OTD と同一のアミノ酸残基であることを示す。50番目のリジン(枠囲みの部分)が保存されているのが特徴。出典: Drosophila OTD¹⁵⁾, Human Otx1/2³⁹⁾, Ascidian Otx(Hroth)⁴⁹⁾, HpOtxL²⁷⁾, SpOtx³⁰⁾, Lox 22-Otx¹⁰⁾, TTX-1³⁸⁾, DjOtxA⁴⁶⁾, CnOtx⁴¹⁾

(B)

が視覚系の形成にも関与することから、センチウの温度感受神経回路形成機構と脊椎動物等の光受容回路形成メカニズムの進化的関係を指摘している³⁸⁾。

脊索動物門尾索類ホヤの *Otx* 遺伝子である *Hroth* 遺伝子はホヤオタマジャクシ型幼生の脳胞で発現しており、ホヤの前方体軸形成に関わると考えられている⁵⁰⁾。脊椎動物の頭部獲得に関する旧来の見解では、後口動物の祖先は無頭の動物であり、明確な脳を獲得したのは脊椎動物の段階になってからであるとされている。脊椎動物の祖先に近い原始的な体制をとどめる尾索類ホヤに *Otx* 遺伝子が存在することは脊椎動物の脳の進化的起源を論じる上で興味深い。

3. *Otx* 遺伝子の機能は進化的に保存されている

otd/Otx 遺伝子ファミリーの各動物での発現パターンの類似性は、動物の脳の発生が高度に保存された遺伝的プログラムによって制御されていることを示している。現在までにショウジョウバエと脊索動物の間での *otd/Otx* 遺伝子の機能的互換性が示されている。長尾らは *otd* 発現異常によっておこるショウジョウバエの単眼異常 *ocelliless* 変異をヒト *Otx* 遺伝子を用いて救済し、さらにこの救済が形態だけでなく、正確な遺伝子発現調節に基づくことを示した³³⁾。また平行して Leuzinger らは *otd* 変異に起因するショウジョウバエ胚期中枢神経系形成異常が、ヒト *Otx* 遺伝子により回復することを示した²⁹⁾。さらに、ショウジョウバエ *otd* 遺伝子のマウスへの導入実験が行われている。マウス *Otx1* 遺伝子をコードする領域をショウジョウバエ *otd* 遺伝子に置換したトランスジェニックマウスで、*Otx1* $-/-$ マウスの持つ脳形成異常の大半がショウジョウ

ウバエ *otd* 遺伝子により救済できることが示された¹⁾。加えて我々は脊索動物の中でも原始的な形態をとどめている尾索類ホヤから単離された *Otx* 遺伝子、*Hroth* を用いてショウジョウバエ *otd* 突然変異の救済実験を行ない、ホヤ *Hroth* 遺伝子がショウジョウバエの中でショウジョウバエ *otd* 遺伝子やヒト *Otx* 遺伝子とほぼ同等の機能を果たすことを実験的に確認した³⁾ (図5)。これらの結果はショウジョウバエと脊索動物の間の *Otx* 遺伝子に明らかな機能的保存性があることを示すと同時に、尾索類ホヤの *Otx* 遺伝子がヒト *Otx* 遺伝子に匹敵する脳・頭部形成機能を持つことを示している。さらに、*otd/Otx* 遺伝子の機能的保存性は脳・頭部形成だけではない。*Otx* 遺伝子過剰発現による体軸後半部の形成抑制現象が、複数の動物の発生過程で観察されている。ショウジョウバエ胚発生期に *otd* を過剰発現させると腹部軸索束の形成が阻害され、脳領域の肥大が見られる³⁾。ヒト、あるいはホヤの *Otx* 遺伝子をショウジョウバエの中で過剰発現させても *otd* 遺伝子と同様の効果が得られている^{3, 29)}。アフリカツメガエルの *Otx* 相同遺伝子である *Xotx* の過剰発現でも、アフリカツメガエル幼生の胴部や尾部の発生が阻害されることが知られている⁶⁾。これらのことは節足動物と脊索動物の間で *otd/Otx* 遺伝子の生体内での前後軸にそった機能が高度に保存されており、いずれの動物においても *Otx* 過剰発現は胴体部と尾部の発生阻害をひき起こすことを示している。

4. 哺乳類の脳の起源は原索類にさかのぼる

一連の実験は脊椎動物と節足動物の間で *Otx* 遺伝子の機能が進化的に保存されていることを示した^{1, 3, 29, 33)}。また、

図5 ショウジョウバエ *otd* 遺伝子突然変異の救済実験³⁾ 写真は胚発生後期のショウジョウバエの脳を蛍光色素を用いて抗体染色し、共焦点レーザー顕微鏡で撮影したもの。上段は背側前方観、下段は側面観を示す。(A, F)野生型ショウジョウバエの胚期脳。左右の脳半球を連絡する横連合(矢印)とそれより後方の横連合(アスタリスク)がみえる。(B, G)ショウジョウバエ *otd* 突然変異系統 *otd*^{JA101} の脳。最前部の横連合と b1 神経節が形成されていない。(C, H) *otd*^{JA101} バックグラウンドにショウジョウバエ *otd* 遺伝子を発現誘導したもの。b1 神経節や横連合の回復が見られた。(D, I) *otd*^{JA101} バックグラウンドにヒト *Otx2* を導入した結果、脳形成の回復が見られた。(E, J) *otd*^{JA101} 突然変異にホヤ *Otx* 遺伝子を発現誘導した結果、脳形成の異常が救済された。スケールバー: 10 μ m

図6 18SrDNAに基づく分子系統樹と *Otx* および脳の起源³⁾ 従来の体腔制に基づく系統樹と異なる動物門の系統関係を分子系統樹は提唱している⁵⁾。前口動物と後口動物の分類は旧来と同様だが、18SrDNA 配列によれば前口動物はエクディソゾアとロフトロコゾアという二つの大きなグループにわけられる。エクディソゾア、ロフトロコゾア内部での系統関係ははっきりと分かっていない。従来、プラナリアは三胚葉制、左右相称、中枢神経系という特徴を進化上はじめて獲得した動物に近いと考えられていたが、近年の分子データはプラナリアの単純な体制が二次的に形成された可能性を示唆するものもある。

ヒト *Otx* 遺伝子とホヤ *Hroth* 遺伝子の機能的類似性は、脊椎動物の脳形成機序の起源が脊椎動物の出現以前に求められる可能性を示唆した³⁾。今までにナメクジウオ (*Branchiostoma floridae*) やホヤなど脊索動物の *Otx* を含む発生制御遺伝子の発現様式から、脊椎動物の脳の起源が論じられてきたが^{23, 49, 51)}、これらの結果は、脊椎動物の出現以前、原索動物の段階で脳をつくる分子基盤が確立しており、その機能が脊椎動物でも保存されている可能性を実験的に示唆するものである(図6)。これらの分子発生学的研究に加えて、中国で発見されたカンブリア紀の脊索動物化石(*Haikouella lanceolata*)に比較的大きな脳らしき構造があることも、脊椎動物の脳の起源が内骨格の獲得以前に求められることを示している¹³⁾。

5. *Otx* 遺伝子研究の今後

脊索動物門の *Otx* 遺伝子はショウジョウバエの中で *otd* 遺伝子と同様に機能する。それでは他の動物門の *Otx* 遺伝子はどうか？我々は扁形動物プラナリアの *DjotxA* 遺伝子と刺胞動物ヒドラの *CnOtx* 遺伝子をショウジョウバエに導入し、それらの脳形成機能を解析したが、残念ながらショウジョウバエ *otd* 遺伝子と同様の機能を見出すことはできなかった(著者ら、未発表)。プラナリアは従来の形態分類では左右相称動物の中で最も原始的なものと考えられてきた。しかし、最近の分子系統樹はプラナリアの単純な体制がむしろ二次的なものである可能性を示している⁵⁾。また、ヒドラを含む刺胞動物は二胚葉性、散在神経系や放射相称体制など多くの点で左右相称動物と隔たりがある。プラナリアやヒドラの *Otx* 遺伝子配列は進化の過程で特殊化している可能性がある。ホメオドメインのショウジョウバエとの相同性もアミノ酸レベルで70%台と、ヒトやホヤの90%以上の保存性に比べると比較的低い(図4)。*Otx* 遺伝子ファミリーのホメオドメイン以外の相同性については、C末側にある保存されたアミノ酸配列の *Otx tail*¹⁷⁾ や、最C末端の K₁₇Q₁₈L₁₉ 配列¹⁰⁾ (*は任意のアミノ酸)のほか、N末側にある YPWM 様モチーフ

ショウジョウバエ

嗅覚受容体 → 触角葉 → キノコ体

脊椎動物

嗅覚受容体 → 嗅球 → 嗅皮質

eyeless/Pax6の発現

図7 昆虫と脊椎動物の嗅覚情報処理経路の比較

嗅覚中枢は脳の最前部に位置する。ショウジョウバエの第三触角節や小顎肢上に分布する嗅覚受容体が感知した嗅覚情報は触角葉を経由してキノコ体に送られる。脊椎動物の嗅覚系の一次中枢である嗅球は、糸球体を形成する点でショウジョウバエの触角葉と神経解剖学的共通性がある。ショウジョウバエの触角葉とキノコ体、脊椎動物の嗅球と嗅皮質では *eyeless/Pax6* という保存された遺伝子の発現がある。嗅覚受容神経から一次嗅覚中枢に投射する過程では、嗅覚神経の発現する受容体の種類によって軸索の投射先は一定の糸球体に決定される。つまり、ショウジョウバエでも脊椎動物でも同様の受容体を発現する神経の軸索は同様の糸球体に投射し、情報の収束が起こると考えられている。このように、両者の間で嗅覚中枢形成に関与する遺伝子の共通性や嗅覚情報処理機構の類似性が指摘されている。

フ^{33, 35)}など短いアミノ酸配列の報告がある。しかし、これらのモチーフは機能的互換性を示した *Otx* 遺伝子のすべてに存在するわけではない。では、ホメオドメインが *Otx* 遺伝子の機能中枢なのであるか？最近、ドイツの Ernst Wimmer 博士らが、ショウジョウバエ *otd* のN末端側を融合させた刺胞動物の *Otx* 遺伝子(ホメオドメインは刺胞動物のもの)によるショウジョウバエ *otd* 突然変異のレスキューに成功した(私信)。この結果は *Otx* 遺伝子のホメ

オドメイン以外の機能ドメインの獲得が、進化の上でも新しい中枢神経系の形成に機能していることを示唆する。今後は *Otx* 遺伝子の機能モチーフ等の探索の他、*Otx* 遺伝子の上流⁹⁾や下流⁹⁾で機能する脳形成遺伝子ネットワークの解析と動物間での比較が重点化するだろう。

6. 脳形成分子基盤の進化的起源

これまで、脊椎動物と節足動物との間の脳・頭部の形態的相同性はしばしば皆無とされてきたが、定説とは逆に、脊椎動物と節足動物の中枢神経系の形態や形成機構にも実は類似性を指摘することができる^{7, 8, 12, 14)}。

各動物門での *Otx* 遺伝子の発現パターンや機能の類似性は脳の進化的起源についての2つの可能性を提示している。1つは、*Otx* 発現の位置情報に基づいて各動物がそれぞれ独自に脳を発達させたとする考え²⁶⁾であり、もう1つは共通祖先“Urbilateria”³⁶⁾に *Otx* による遺伝的基盤とともに脳構造が存在したとする考え^{7, 8, 18)}である。*Otx* や *Emx* のほかにも *eyeless/Pax6* など複数の遺伝子が脳の発生に共通して発現する^{28, 42)}ことは、共通祖先“Urbilateria”にすでに脳構造が存在した可能性を支持する。地球環境に適応し、摂餌や繁殖などの活動をするために動物の脳が発達したと考えるなら、遺伝的メカニズムの他、知覚情報処理機構などの基本的メカニズムも保存的である可能性が高い。実際、前口動物、後口動物のいずれにおいても脳の前端部には嗅覚中枢が形成され、嗅覚情報処理系はショウジョウバエと脊椎動物をくらべると、驚く程よく似ている(図7)。

ショウジョウバエでも脊椎動物でも一つの嗅覚受容細胞の発現する受容体は基本的に一種類であり、それらの塩基配列に相同性はみられないものの、いずれも七回膜貫通型Gタンパク質共役受容体である^{16, 48)}。嗅覚神経が投射する一次嗅覚中枢である脊椎動物の嗅球とショウジョウバエの触角葉は糸球体構造から成り立つ。嗅覚神経から触角葉や嗅球の糸球体へむけて軸索が投射する過程で嗅覚情報が集約されるという点で両者は著しく類似している^{25, 44, 52)}。さらに一次嗅覚中枢から投射を受ける二次嗅覚中枢であるショウジョウバエのキノコ体と哺乳類の嗅皮質や扁桃核の形成には共に進化的に保存された *eyeless/Pax6* 遺伝子が重要な役割を担っている^{28, 43)}。これらの神経解剖学的、発生学的類似性は単なる収斂の結果による偶然であろうか? 20世紀前半に遺伝学の実験に使われだした体長わずか2~3ミリの小蠅は今や生物学のみならず、医学、とくに遺伝的神経疾患をあつかう領域でも有効なモデル系として脚光を浴びつつある³¹⁾。ショウジョウバエを用いて得られる遺伝学的知見がヒトにも多くあてはまることが分かり、ショウジョウバエをヒトの医学研究に利用し、さらに新薬のスクリーニングにも利用しようという新しい流れが米国を中心として出来つつある。この潮流の根底にあるのは、ヒトとショウジョウバエが共通の遺伝子プログラムを祖先から受け継いでいるという認識であり、そのような認識は事実ゲノムレベルの明確な共通性としてとらえることができる^{4, 47)}。左右相称動物の共通祖先として提唱される“Urbilateria”³⁶⁾は *Otx*, *Emx*, *Pax6* 等の遺伝子により形作られる、発達した情報処理機構を有する脳をすでに持っていたのではないだろうか。

7. 結 語

今後の脳形成分子基盤の研究には、①; 各動物門での脳形成遺伝子ネットワークの解析、②; 脳形成の遺伝子ネットワークがつくり出す脳の情報処理機構の各動物間での対比、③; 遺伝子ネットワークの保存性がどのようにして解剖学的共通性と多様性をつくり出すかという点についてのより総合的な解析、の3点が重要である。

文 献

- 1) Acampora, D., Avantaggiato, V., Tuorto, F., Barone, P., Reichert, H., Finkelstein, R. & Simeone, A.: Development, 125, 1691-1702 (1998)
- 2) Acampora, D. & Simeone, A.: Trends Neurosci., 22, 116-122 (1999)
- 3) Adachi, Y., Nagao, T., Saiga, H. & Furukubo-Tokunaga, K.: Dev. Genes Evol., 211, 269-280 (2001)
- 4) Adams, M.D. et al.: Science, 287, 2185-2195 (2000)
- 5) Adoutte, A., Balavoine, G., Lartillot, N. & de Rosa, R.: Trends Genet., 15, 104-108 (1999)
- 6) Andreazzoli, M., Pannese, M. & Boncinelli, E.: Development, 124, 1733-1743 (1997)
- 7) Alendt, D. & Nübler-Jung, K.: BioEssays, 18, 255-259 (1996)
- 8) Alendt, D. & Nübler-Jung, K.: Development, 126, 2309-2325 (1999)
- 9) Boncinelli, E. & Morgan, R.: Trends Genet., 17, 633-636 (2001)
- 10) Bruce, A.E.E. & Shankland, M.: Dev. Biol., 201, 101-112 (1998)
- 11) Butler, A.B. & Hodos, W.: Comparative vertebrate neuroanatomy, Wiley-Liss, New York (1996)
- 12) Chang, T., Mazotta, J., Dumstrei, K., Dumitrescu, A. & Hartenstein, V.: Development, 128, 4691-4704 (2001)
- 13) Chen, J.-Y., Hang, D.-Y. & Li, C.-W.: Nature, 402, 518-522 (1999)
- 14) Chisholm, A. & Tessier-Lavigne, M.: Curr. Opin. Neurobiol., 9, 603-615 (1999)
- 15) Finkelstein, R., Smouse, D., Capaci, T.M., Spradling, A.C. & Perrimon, N.: Genes Dev., 4, 1516-1527 (1990)
- 16) Freitag, F., Ludwig, G., Andreini, I., Rossler, P. & Breer, H.: J. Comp. Physiol. A, 183, 635-650 (1998)
- 17) Furukawa, T. & Morrow, E.M.: Cell, 91, 531-541 (1997)
- 18) 古久保一徳永克男: 細胞工学, 16, 355-365 (1997)
- 19) Gao, Q. & Finkelstein, R.: Development, 125, 4185-4193 (1998)
- 20) Gee, H.: Before the backbone, Chapman and Hall, London (1996)
- 21) Hirth, F., Therianos, S., Loop, T., Gehring,

- W.J., Reichert, H. & Furukubo-Tokunaga, K.: *Neuron*, 15, 769-778 (1995)
- 22) Hirth, F. & Reichert, H.: *BioEssays*, 21, 677-684 (1999)
- 23) Holland, L.Z. & Holland, N.D.: *Curr. Opin. Neurobiol.*, 9, 596-602 (1999)
- 24) Jefferies, R.P.S.: *The ancestry of the vertebrates*, British Museum, London (1986)
- 25) Jefferis, G.S.X.E., Martin, E.C., Watts, R.J. & Luo, L.: *Curr. Opin. Neurobiol.*, 12, 80-86 (2002)
- 26) Karten, H. & Lumsden, A.: *Curr. Opin. Neurobiol.*, 9, 579-581 (1999)
- 27) Kiyama, T., Akasaka, K., Takata, K., Mitsunaga-Nakatsubo, K., Sakamoto, N. & Shimada, H.: *Dev. Biol.*, 193, 139-145 (1998)
- 28) Kurusu, M., Nagao, T., Walldorf, W., Flister, S., Gehring, W. & Furukubo-Tokunaga, K.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 2140-2144 (2000)
- 29) Leuzinger, S., Hirth, F., Gerlich, D., Acampora, D., Simeone, A., Gehring, W.J., Finkelstein, R., Furukubo-Tokunaga, K. & Reichert, H.: *Development*, 125, 1703-1710 (1998)
- 30) Li, X., Wikramanayake, A.H. & Klein, W.H.: *Dev. Biol.*, 212, 425-439 (1999)
- 31) Muqit, M.M. & Feany, M.B.: *Nat. Rev. Neurosci.*, 3, 237-243 (2002)
- 32) Müller, P., Yanze, N., Schmid, V. & Spring, J.: *Dev. Biol.*, 216, 582-594 (1999)
- 33) Nagao, T., Leuzinger, S., Acampora, D., Simeone, A., Finkelstein, R., Reichert, H. & Furukubo-Tokunaga, K.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 3737-3742 (1998)
- 34) Nagao, T., Endo, K., Kawauchi, H., Walldorf, U. & Furukubo-Tokunaga, K.: *Dev. Genes Evol.*, 210, 289-299 (2000)
- 35) Passner, J.M., Hyung Don Ryoo, Shen, L., Mann, R.S. & Aggarwal, A.K.: *Nature*, 397, 714-719 (1999)
- 36) De Robertis, E.M. & Sasai, Y.: *Nature*, 380, 37-40 (1996)
- 37) 佐藤矩行: 生物の種多様性(若槻邦男, 馬渡俊輔編), pp102-114 裳鼻房 (1999)
- 38) Satterlee, J.S., Sasakura, H., Kuhara, A., Berkeley, M., Mori, I. & Sengupta, P.: *Neuron*, 31, 943-956 (2001)
- 39) Sharman, A.C. & Brand, M.: *Trends Genet.*, 14, 211-214 (1998)
- 40) Simeone, A., Acampora, D., Mallamaci, A., Stornaiuolo, A., D'Apice, M.R., Nigro, V. & Boncinelli, E.: *EMBO J.*, 12, 2735-2747 (1993)
- 41) Smith, K.M., Gee, L., Blitz, I.L. & Bode, H.R.: *Dev. Biol.*, 212, 392-404 (1999)
- 42) Stoykova, A. & Gruss, P.: *J. Neurosci.*, 14, 1395-1412 (1994)
- 43) Stoykova, A., Fritsch, R., Walther, C. & Gruss, P.: *Development*, 122, 3453-3465 (1996)
- 44) Strausfeld, N.J. & Hildebrand, J.G.: *Curr. Opin. Neurobiol.*, 9, 634-639 (1999)
- 45) Thor, S.: *Neuron*, 15, 975-977 (1995)
- 46) Umesono, Y., Watanabe, K. & Agata, K.: *Dev. Genes Evol.*, 209, 18-30 (1999)
- 47) Venter, J.C. et al.: *Science*, 291, 1304-1351 (2001)
- 48) Voss hall, L.B., Amrein, H., Morozov, P.S., Rzhetsky, A. & Axel, R.: *Cell*, 96, 725-736 (1999)
- 49) Wada, H., Saiga, H., Satoh, N. & Holland, P.W.H.: *Development*, 125, 1113-1122 (1998)
- 50) Wada, S., Katsumata, Y., Sato, Y., Itoh, C. & Saiga, H.: *Mech. Dev.*, 60, 59-71 (1996)
- 51) Williams, N.A. & Holland, P.W.H.: *Nature*, 383, 490 (1996)
- 52) Zou, Z., Horowitz, L.F., Montmayeur, J.P., Snapper, S. & Buck, L.B.: *Nature*, 414, 173-179 (2001)