Serpent clocks tick faster

発生生物学

ヘビの分節時計は速く進む

Freek J. Vonk & Michael K. Richardson

長くて美しいヘビの体には、背骨を作る椎骨が数百個ある。この極端な形態は、体のパターン形成を調節している発生の「時計」に、進化の途上で変化が起こったことに由来する。

Nature Vol.454 (282-283) / 17 July 2008

進化は、さまざまな生活様式に適応した、驚くほど多様な体形の生物を生み出してきた。背骨（脊柱）をもつ動物もその一種であり、縦列して脊柱を作り上げている骨（椎骨）の数が、その形態にかかわってくる重要な要素の1つとなっている。そして、一部の動物は極端な形態まで進み（p.26 図1）、なかでもヘビ類は群を抜いている。ヘビはどの現生動物よりも椎骨の数が多く、300個を超えることもしばしばで、なかには500個以上の椎骨をもつ種もいるのだ¹。今回、Gomez たちは、*Nature*2008年7月17日号 p.335に掲載の論文²で、ヘビでおびたしい数の椎骨が作られる仕組みについて述べている。そこに報告されたデータでは、体のパターン形成の重要な諸段階を制御する発生の「時計」が、ヘビでは、体長のもっと短い動物よりも（発生の速度と比較して）速く進むことが示唆されている。これは、異時性³の劇的な一例である。異時性とは、各種組織や器官の発生・成長のタイミングや速度に相対的差異があることで、形態変化の一因となる。

一見すると、ヘビは長い尾の一端に頭部をもつように見えるが、「全部が尾」なわけではない。尾の定義は、総排泄腔（生殖輸管と消化管の終末開口部）より後方にある体の部分とされ、それに基づく、ヘビの尾は実際はかなり短いことになる。確かにヘビにも、ほかのすべての爬虫類と同様に、尾より前方に頸部、胸部、腹部があるが、各領域の境界ははっきりしない。ヘビの体でこれらの境界が四肢の退化・消失と並行して消えたのは、進化の過程で、発生にかかわる *Hox* 遺伝子群の働きに変化が起こったせいだと考えられている⁴。しかし、どのようにしてヘビがこれほど多数の椎骨を形成するようになったのかは、また別の疑問である。

椎骨は体節とよばれる分節構造から発生する。体節は胚期に頭部から尾部に向かって次々と形成され（p.27 図2a）、未分節中胚葉（PSM）の頭部側の末端が切り出されるようにしてできる。未分節中胚葉は未分化の組織で、体節を作り出すよう運命づけられている。この切り出しは、1976年にCookeとZeemanによって初めて提唱された⁵、「時計と波面（clock-and-wavefront）」モデルによって制御されている。周期的な遺伝子発現の波は、分節時計とよばれる分子の振動子によって制御されており⁶、未分節中胚葉を通じて尾部から頭部へと伝わる。これらの振動は、未分節中胚葉を通じて頭部から尾部へと反対方向に伝わる成熟の波と出会うと、停止する。1回の周期ごとに新しい体節が一对作られ、成熟の波が未分節中胚葉の尾部末端に追いつくと、このプロセスは停止する。

Gomez たち²は、ヘビの椎骨の数が多いの「時計と波面」モデルの変形版にあたる仕組みによるのか、それとも何か根本的に違う仕組みで生じたのかを見極めるために、コーンスネークの胚と、椎骨の数が少なく体長も短い動物（マウス、ニワトリ、ゼブラフィッシュ）の胚を比較した。すると、コーンスネークの胚における体節形成の「分子ツールキット」、つまり発生中の未分節中胚葉における時計遺伝子の周期的な発現パターンは、ほかの脊椎動物でみられるパターンと同じであることがわかった。しかし、脊椎動物で体節を形成するためのこの「共通テーマ」に生じたわずかな変異が、ヘビの椎骨数の多さにつながっているのである。

Gomez たちは、ヘビの未分節中胚葉が、体長の短い動物よりもゆっくり発生し、寿命が長いことを見つけた。ところが、寿命が長いにもかかわらず、ヘビ

図1 ヘビ型の脊椎動物。椎骨の数の増加や脊柱の伸長といった体の伸長は、脊椎動物の中で何度も独立に進化した。a, トウブアシナシトカゲ (*Ophisaurus ventralis*)。b, ヨーロッパウナギ (*Anguilla anguilla*)。c, フレビタイアシナシイモリ属の一種、*Schistometopum thomense*。d, マレーマムシ (*Calloselasma rhodostoma*)。写真は原寸に比例していない。(a,b,d, F.J.V. & M.K.R.; c, S. Blair Hedges)

の未分節中胚葉は脊柱を作るための細胞分裂の回数を多くしているわけではない。ヘビでは細胞分裂はおよそ21回だが、ニワトリでは16回、マウスでは13回である。ヘビの椎骨数の多さを十分に説明するには、この分裂回数では少なすぎる。しかも、「時計と波面」機構の時計成分は発生速度に比べて速くなっており、およそ4倍の速さで時計が進んでいる²。つまり、ヘビの胚は、ほかの動物に比べて入手できる脊柱組織をより速く分節化し、サイズの小さい多数の体節を形成するのである(図2b)。

「時計と波面」機構は、自然選択のホットスポットかもしれない。なぜなら、椎骨の数の変化は適応度に大きく影響を与える可能性があるからだ。動物に備わる椎骨の数は、移動速度や繁殖力(雌1個体当たりの最大可能な卵仔数⁷)などの因子に影響を及ぼすことがあり、一部の種の進化の基盤となるかもしれない。ヘビ型の体型は、ヘビだけではなく、ウナギやアシナシイモリ、一部のトカゲなどの分類群でも独立して進化した(図1)。これらの細長い体形の動物は、極端な体形を進化させることが適応上有利に働き、おそらくそのおかげで生態上のさまざまなニッチを獲得できたと考えられる。

ヘビはその長い体をうまく使って、生い茂った植物の間をすり抜けたり、木の枝を伝ったり、水中を泳いだり

し、その動きはすばらしく優雅である。巻きつき型のヘビは獲物に巻きついて窒息死させるが、毒をもったヘビは渦巻きバネのように、離れている獲物を恐るべき速さで襲うことができる。ヘビは、種数の点からみても地理的分布の点からみても、最も繁栄している脊椎動物分類群の1つである⁸。長く伸びた体形は、この繁栄に確実に貢献している。また、そこに異時性がかかわっている可能性があり、生体システムにおける時間制御を研究するクロノミクス(chronomics)の現在の注目度を考えると、ヘビの形態形成はとりわけホットな話題といえる。

マウスなどのモデル生物は、制御された状態の下で、ゲノムの変化を操作したり体制に及ぼす作用を調べたりできるため⁹、常に研究対象の主流であり続けるだろう。それでも、モデル生物以外についてもしだいに研究・考察がなされつつある。ヘビでは、我々が行うような遺伝子操作を自然選択が行ったわけであり、そのため、「進化によって行われた実験の結果」としてヘビを研究することが可能である。モデル生物と並行してヘビを調べることで、進化と発生に関する全体論的視野が得られるはずである。ただ、ヘビでは、胚を傷つけずに卵を切開することはむずかしいため、胚の研究は容易ではなく、また、卵の入手も必ずしも簡単にはいかない。しかし、もしこれらの技術的難題を克服できれば、

図2 体節形成のスピードアップ。a, 体節は胚体にみられる規則的な分節構造で、一般的な「時計と波面」モデル⁵によって形成され、脊椎動物ではそれらから一部の骨（椎骨など）や筋肉その他の組織が発生する。「時計」遺伝子によって駆動される周期的な遺伝子発現の波は、未分節中胚葉（PSM）の頭部側末端で成熟して、空間的に個別の体節組織からなるブロック対を形成する。b, ヘビ（右）では、体長の短い動物（左）よりも、時計成分が（発生速度に比べて）4倍の速さで進み、数は多いが1個1個のサイズは小さい体節ができあがる²。

そして、ヘビのゲノム塩基配列が広く利用可能になれば、「エボデボ」（進化発生生物学）研究の新時代が到来することだろう。

体節の時計はヘビ以外の体の長い動物でも速く進むのか、また、自然選択がヘビ型の体を作り上げるのに別の手段を用いたのかどうかという疑問はまだ残っている。また例えば、孵卵温度が適正でないと胚の椎骨数に影響が出ることがわかっており（参考文献10の論評）、これがどのように体節時計の進み方と関係しているかがわかればさらに興味深いものとなるだろう。またヘビの仲間であっても、体長を伸ばすために別の戦略をとることも可能である。例えば、オオアナコンダ（*Eunectes murinus*）などの巨大なヘビは、長さが8メートル以上にもなるが、椎骨の数がほかのヘビより多いわけではなく、1個1個の椎骨が大

きいだけである¹¹。今後、モデル動物以外の種でさらに比較解析を行うことで、自然選択によって、どのように発生のメカニズムや経路が変化し、どのようにさまざまな体制が生み出されてきたかを知ることができるともかもしれない。 ■

Freek J. Vonk & Michael K. Richardson, ライデン大学(オランダ)

1. Marx, H. & Rabb, G. B. *Feldiana Zool.* **63**, 1–321 (1972).
2. Gomez, C. et al. *Nature* **454**, 335–339 (2008).
3. Richardson, M. K. *BioEssays* **21**, 604–613 (1999).
4. Cohn, M. J. & Tickle, C. *Nature* **399**, 474–479 (1999).
5. Cooke, J. & Zeeman, E. C. *J. Theor. Biol.* **58**, 455–476 (1976).
6. Palmeirim, I. et al. *Cell* **91**, 639–648 (1997).
7. Shine, R. J. *Evol. Biol.* **13**, 455–465 (2000).
8. Greene, H. W. *Snakes: Evolution of Mystery in Nature* (Univ. California Press, 1992).
9. Hérault, Y. et al. *Nature Genet.* **20**, 381–384 (1998).
10. Fowler, J. A. Q. *Rev. Biol.* **45**, 148–164 (1970).
11. Head, J. J. & Polly, D. *Biol. Lett.* **3**, 296–298 (2007).