MOUTH TO MOUTH

顎のない口から顎のある口へ

Henry Nicholls

Nature Vol. 461(164-166)/ 10 September 2009

ヌタウナギ類とヤツメウナギ類は、顎のない魚 — 無顎類として、現在まで生き残っているただ2つの分類群である。これらは、進化の謎の1つを解くカギとなるかもしれない。

フランス・パリにある国立自然史博物館の地下には、「潜水艦」という愛称で知られる、長くて薄暗い廊下がある。その「潜水艦」を男性が2人、歩いていた。1人は同博物館の古生物学シニア研究員のPhilippe Janvier、もう1人は岡山大学(当時)の発生生物学者で、ヤツメウナギの研究をしていた倉谷滋。ヤツメウナギ類は、顎のない魚類(無顎類)として現存する2分類群のうちの1つである。廊下の行き止まりまで来ると、Janvierはある扉のかぎを開けて明かりをつけ、中へと客人を案内した。この部屋は「魚の広場」とよばれ、同博物館秘蔵の化石魚類コレクションが保管されている。倉谷がこの日ここへやってきたのは、ヤツメウナギ類の「従兄弟」にあたる、大昔に絶滅した化石魚類の標本を見るためだった。

倉谷は、およそ4億年前の岩に刻み込まれた無顎類の鮮明な化石をのぞき込んでいた。すると、Janvierは倉谷に、ヌタ

ウナギ類の胚を手に入れるよう勧めた。ヌタウナギ類は、無顎類のもう1つの現生種である。当時、これを入手できた研究者はほとんどいなかった。もし倉谷が入手できれば、1世紀以上にわたって研究者を悩ませてきた系統分類学上の議論に決着がつくかもしれない。

2000年のこの出会いから数年にわたり、倉谷はヌタウナギの胚採取をじっくり検討した。そして2004年、彼は、理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター(神戸市)の自分の研究室に、太田欽也をポスドクとして採用し、数十人もの研究者が失敗に終わっているこの研究をやってみないかともちかけた。「わずか1個か2個の胚を得るだけで、ものすごく重要な論文を1本書けるよ」と、倉谷は太田に請け合った。

ヌタウナギ類とヤツメウナギ類を熱心に研究しているのは、倉谷やJanvierだけではない。この研究に執念を燃やしている生物学者たちは、これらの「生きた化

石」によって、脊椎動物進化の最初期に起こった出来事を一部明らかにできるだろうと、大きな期待をかけているのだ。そして、発生生物学や分子遺伝学の進歩によって、期待は現実のものになろうとしている。

ヌタウナギ類とヤツメウナギ類は、約5億年前、最初の顎のある脊椎動物(顎口類、有顎類ともいう)が真の「脊椎動物の体制」とともに進化した時代へと、研究者たちを誘ってくれる。やがて、年代が進むにつれて顎口類が優勢となり、最終的にはヌタウナギ類やヤツメウナギ類以外の無顎類は絶滅してしまった。問題は、ヌタウナギ類、ヤツメウナギ類、顎口類(上の写真で左から右へ)が厳密にどう分かれたのかであり、「脊椎動物の系統分類学で最も厄介な問題の1つ」だといわれているように、研究者たちの見解が食い違っていることである¹。「脊椎動物の系統樹の根幹に関するこうした解釈の食い違いに、我々は悩まされ続けています。これは、

ただちに解決できることではありません。もっと多くの多種多様なデータを見つけ出す必要があります」と、Janvier はいう。

ちょっとした歴史をもつ問題もある。1806 年、フランスの動物学者 André Duméril は、ヌタウナギ類とヤツメウナギ類の口部が特徴的だが似通って見えることから、これらを 1 つの分類群にまとめるべきだとし（下図「2 つの系統樹」参照）、「円口類」と名付けた。しかし、1970 年代以降になると、形態学者たちはこれに疑問を抱き始めた。口以外の点を調べると、ヤツメウナギ類の成体がヌタウナギ類にはない特徴をいくつかもっていることに気付いたのである。その特徴とは、脊柱の要素、浸透圧調節によって含水量を制御する能力、真のリンパ球（白血球の一種）の存在などである。このことから、ヤツメウナギ類は顎口類に近縁であって、ヌタウナギ類系統はもっと原始的だとする系統樹が考えられた。

これでやっと決着はついたかと思われた。ところが、分子生物学のおかげでそうはいかなくなった。単なる塩基配列データからあふれんばかりのバイオインフォマティクス情報に至る、およそあらゆる分子生物学解析によって、Duméril の正当性が示唆されたのである。ヌタウナギ類とヤツメウナギ類は、どちらも顎口類に対してよりも、お互いどうしのほうがずっと近縁だという結果になったのだ。この場合、両方の最終共通祖先は脊柱その他の特徴を備えていたが、ヌタウナギ類ではこれらが二次的に失われたことになる。

さて、この 2 つの仮説に基づく系統樹

のうち、一方だけが正しいことになるが、それがどちらなのかが大いに重要である。というのは、これらの正確な分枝ルートが、初期脊椎動物について推測される進化に対して大きな影響をもつからだ。多くの研究者にとっては、形態学者たちの提唱する系統樹のほうが魅力的である。頭部のない無脊椎動物から、頭部はあるが脊椎のないヌタウナギ類を経て、脊椎はあるが顎のないヤツメウナギ類、顎のある顎口類までという進化の過程で起こった種々の出来事が、この系統樹でうまくまとめられそうだからである（25 ページコラム「化石発見」を参照）。しかし、形態学者と分子生物学者はそれぞれ自分たちの系統樹の正当性を主張し、いかなる合意にも至りそうにない。こうしたさまざまな種類のデータを 1 つの複合解析に当てはめて考えるなんて、Janvier にとってはあまり意味がないことである。

2009 年初めの研究で、こうしたデータが実際に統合され、それによって両者の亀裂の深さがあらわになった。エール大学（米国コネティカット州ニューヘイブン）の分子系統学者 Thomas Near は、形態学データと分子データのセットを 1 つの解析に詰め込んだ最初の人物である¹。4638 のリボソーム RNA 部位と 1 万を超えるアミノ酸を合わせた分子データでは、ヌタウナギ類とヤツメウナギ類は明らかに姉妹分類群となった。しかし、わずか 115 種類の形態的特徴（骨格系、感覚系、神経系、循環系由来など）を加えて解析すると、系統樹は根本から再編され、ヤツメウナギ類は顎口類により近縁なこと

が示唆された。Near によれば、紛らわしい結果を招いているのは、おそらく分子データだろうという。分岐が非常に短い時間スケールで起こった一方で（ヌタウナギ類、ヤツメウナギ類、顎口類のすべてが数百万年以内に分岐した）、分岐点から現在までは数億年という非常に長い年月が経っているため、現生種の DNA 塩基配列やタンパク質アミノ酸配列を用いて分岐当時の出来事を解明するには無理があるからだ。論文では、今回の知見が、「分子データセットから推論された円口類の単系統群説に対する強い裏付けに、少なからず疑いの目を向ける」理由になると結論付けている¹。では、この問題はいったいどうやれば解決できるのだろうか。

最初から始める

そこで倉谷の胚の出番である。進化上の類縁関係を解明する 1 つの方法は、胚の形や成長に共通の発達曲線があるかどうかを探ることであり、この研究分野は「エボデボ（evo-devo）」とよばれる。「進化学では、とにかく成体に注目してしまったり、異なる構造どうしの相同性を調べてしまったりする危険性があります。発生学では、そうした問題を断ち切ることができます」と倉谷はいう。

研究者がやりたいのは、ヌタウナギ類、ヤツメウナギ類、そして初期顎口類の子孫種（熱帯産のイヌザメ *Chiloscyllium punctatum* など）の胚を並べて、それらの形態発生だけでなく、遺伝子発現パターンも比較することである。しかし、これらそれぞれの代表種から胚を採取するのは一筋縄ではいかないことも承知している。

エボデボ生物学の研究対象となってきた円口類は、長年にわたってヤツメウナギ類のみだった。この細長い動物は、一生の大部分を泥の中で濾過食をする幼生として過ごし、やがて変態して歯のある成体になる。成体はたいてい魚に吸い付き、獲物の体に舌でヤスリをかけてたっぷり血を吸う。ヤツメウナギ類の胚が入

2つの系統樹

ヤツメウナギ類がヌタウナギ類と同じ分類群に入る系統樹（左）と、ヌタウナギ類よりも顎口類のほうに近い系統樹（右）が考えられる。

手できる期間は、1年のうちわずか2、3週間だけである。例えば、カリフォルニア工科大学（米国パサデナ）のMarianne Bronner-Fraserの研究室では、数年にわたって野外でヤツメウナギ成体を採取し、体をもんで配偶子（卵や精子）を絞り出し、その場で体外受精させて発生の基礎研究を行ってきた。しかしあるとき、Bronner-Fraserは、ヤツメウナギ類の成体をフェデックスで配送できると気づき、その後、その繁殖期間を研究室で伸ばす方法をなんとか考え出したのだと話す。

ヌタウナギ類の胚の採取はさらに困難を極めた。記載報告のある数十種の自然生息域は、海洋底の泥の中である。ヌタウナギ類があまりに捕まらないため、1860年代、コペンハーゲンにある王立デンマーク科学文学アカデミーは、大西洋産ヌタウナギの一種 *Myxine glutinosa* の生殖と発生の謎を初めて解明した者には報奨金を出す、と約束したほどだった。それからおよそ1世紀半が経ったが、この報奨金の受け取り手はいまだに現れていない。

倉谷から難題を託された太田は、まず地元の漁業者を訪れた。すると漁業者の1人が、日本産のヌタウナギ（*Eptatretus burgeri*）の成体を何匹か提供してくれることになった。太田はそれらを倉谷研究室の奥にある大型タンクに入れ、その底に、隠れ場所になるようなカキの殻やプラスチック製のドレン管を置いた。そして、それらを定期的にロープで持ち上げて、卵の有無をチェックした。やがてとうとう、太田は探し求めていたものを見つけた。細かい砂の上に卵の塊が載っていたのである²。その1年後、ヌタウナギの胚が目で確認できるようになり、ほどなくして *Nature* に論文が掲載された³。

ただし、太田たちは系統発生上の論争にピリオドを打ったわけではなかった。彼らの論文は、ヌタウナギの胚の神経堤とよばれる構造の発生とそこでの遺伝子発現が、ヤツメウナギ類と顎口類の両方でみられるものと極めてよく似ていることを示し

ヌタウナギの胚を得るため、太田欽也（手前）は地元漁業者の協力を得て成体のヌタウナギを入手した。

たものだった。論文の発表以降、新しい胚がさらに手に入るようになった。「我々は、脊椎動物の基本設計を突き止めようと考えています。ヤツメウナギ類、ヌタウナギ類、サメ類の間の系統発生上の類縁関係を解明することができれば、脊椎動物の最終共通祖先がどんな形の動物だったかを明らかにできるでしょう」と倉谷は話す。

頭と頭を付き合わせ

現在、倉谷と太田はヤツメウナギ類とヌタウナギ類の頭部の比較を重点的に行っている。頭部は「脊椎動物を特徴づける」高度に特殊化した構造だ、と倉谷は話す。鼻孔や口の開口部などの特徴が形作られるには、進化史の過程で、発生上の特異的で「緻密な」変化が必要とされるからだ。倉谷たちは、一例として第一咽頭弓を比較解析しているところである。この部分は、脊椎動物胚の初期に現れて顎などの頭部構造になる結節状組織である。これを比較解析することで、倉谷たちが考えているように、発生中のヤツメウナギ類の遺伝子発現パターンが顎口類でみられるパターンに近いかがわかるかもしれない。

胚に注目する研究者がいる一方で、遺伝的塩基配列に集中的に取り組んでいる研究者もいる。ヌタウナギ類のゲノム配列決定は、米国立ヒトゲノム研究所（メリーランド州ベセスダ）で予定されている。既に海産ヤツメウナギ類は、6倍のカバー率

で塩基配列決定されており、さらに、ゾウギンザメ（原始的な顎口類）の概要ゲノム塩基配列もまとめられている。したがって、系統樹問題に決着をつけるための遺伝学的証拠は既に大量に出そろっているのだ。

しかし、Nearが自分の解析研究で気付いたように、標準配列データでは不十分かもしれない。そこで現在は、ほかの分子データ、特にマイクロRNA（miRNA）に注目している研究者もいる。miRNAは短いRNA断片で、タンパク質に翻訳されないが、重要な制御機能をもっている。miRNAは、脊椎動物などの複雑な真核生物のゲノムに恒常的に加えられており、遺伝子ネットワーク内で使い道がいったん見つかると、進化によって高度に保存され、ほとんど消失しない。このことから、どの種類のmiRNAが存在するかを知ることができれば（形態学者が身体的特徴の有無を点数化するのと同じように）、2つの系統が分かれた時期について、これ以外の遺伝的塩基配列で複雑な統計学の必要な解析を詳細に行うよりもより明らかにできる可能性がある。「このような分子データセットはほかにありません」と、ダートマス大学（米国ニューハンプシャー州ハノーバー）の古生物学者Kevin Petersonはいう。「ほかの分子データと違って、miRNAは一組の2進数文字として扱うことができるのです。形態学者はこれらのデータに対処できます」と彼は話す。

Peterson は 2 年前、ウニなどの無脊椎動物からサメなどの脊椎動物まで、さまざまな動物の miRNA 塩基配列を比較した。そして、5 億 5000 万年～5 億 500 万年前までのどこかの時点で、並外れて大量の miRNA が急激に獲得されたことを明らかにした。これは、脊椎動物の頭部やエラ、腎臓、胸腺といった複雑な特徴が進化したのとほぼ同じ時期にあたる⁴。「その当時の脊椎動物のゲノムには、何か驚くべきことが起こったのです」と Peterson はいう。彼によると、細胞はこうした miRNA を獲得したことで、より複雑な制御システムを導入できるようになり、新しい多様な細胞機能を発達させることができたのだという。「つまり、私がいいたいのは、こうした miRNA によって誰も新しい細胞種を獲得することができるということです」と彼は話した。

しかし、このデータは「ヌタウナギーヤツメウナギ問題」を解く手助けとなるのだろうか。Peterson は、ブリストル大学（英国）の古生物学者 Philip Donoghue とともに、ヌタウナギ類、ヤツメウナギ類、そしていくつかの現生顎口類（ゾウギンザメ、ゼブラフィッシュ、ヒト）にみられる miRNA のライブラリーを作製しようと研究してきた。「（報奨金の公示から）150 年経ってやっと、miRNA の有無を利用して、ヌタウナギ類、ヤツメウナギ類、顎口類の間の類縁関係を最終的に解明して、顎口類の体制の組み立てパターンを明らかにできるのです」と Donoghue はいう。これらのライブラリーは既に塩基配列が決定され、解析されている。しかし、Peterson も Donoghue もその結果をまだ公表していない。今のところ物語は宙ぶらりんの状態で中断しているのだ。

Peterson は、自分の出す結果がどちらの系統樹に好都合なものであっても、形態学者も分子生物学者もじっくり検討してほしいと考えている。「我々のデータは明らかに、一方の答えが正しいことを示しています」と Peterson は思わせぶりに話す。「これで論争に、はっきりと決着がつきます」。

（船田晶子 訳）

Henry Nicholls は、ロンドンに活動拠点を置くフリーランスのライター。

1. Near, T. J. *J. Exp. Zool.* **B312B**, 749-761 (2009).
2. Ota, K. G. & Kuratani, S. *Zool. Sci.* **23**, 403-418 (2006).
3. Ota, K. G., Kuraku, S. & Kuratani, S. *Nature* **446**, 672-675 (2007).
4. Heimberg, A. M., Sempere, L. F., Moy, V. N., Donoghue, P. C. & Peterson, K. J. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **105**, 2946-2950 (2008).
5. Zhu, M. et al. *Nature* **458**, 469-474 (2009).
6. Brazeau, M. D. *Nature* **457**, 305-308 (2009).

化石発見

古生物学では、顎のない脊椎動物（無顎類）から顎のある脊椎動物（顎口類）までの変遷の解明を試みることで、脊椎動物の進化の初期に起こった出来事を明らかにしようとしてきた。まず取り組むべきことは、この進化移行段階の前後に栄えていたとみられる絶滅したさまざまな有顎魚類を明らかにし、解剖学的な特徴の獲得を時系列に沿って並べていくことだった。すると、発見された一部の化石から、厚い鎧をもつ板皮類や大きなトゲのあるサメのような棘魚類などが分類群として正当でないかもしれないという疑問が浮上してきた。

2009 年初めに発見された太古の硬骨魚類である *Guiyu oneiros*（写真）の化石は、セ

ンセーションナルなものだった⁵。この 4 億 1900 万年前の実に複雑な姿の魚は、現生脊椎動物の進化における重要な出来事のほとんどが、これまで考えられていたよりもずっと早い時期に起こったことを物語っている。ただ、軟骨魚類や肉鰭魚類、硬骨魚類の痕跡は、*G. oneiros* より古い化石として記録されているはずだが、いまだに見つかっていない。

では、これらの化石はどこにあるのだろうか。大いに考えられるのは、一部の遺骸化石（ばらばらになった歯や鱗、棘）は既に出土しているものの、間違って分類されている可能性である、とシカゴ大学（米国イリノイ州）の古生物学者 Michael Coates はいう。「こういった化

石片を見つけても、初期のサメ類ではなく板皮類や棘魚類を見つけたのだと勘違いしてしまうのです。こうして、サメ類が硬骨魚類からどのように分かれたかを示す古い証拠を追う機会が失われていくのです」。

彼の考えは最近の研究報告によって裏付けられている。2009 年初め、当時スウェーデンのウプサラ大学の博士課程の学生だった Martin Brazeau は、異なるいくつかの分類群の特徴を合わせもつ、それまで見過ごされていた棘魚類の頭蓋の解析を発表した⁶。

Brazeau の研究成果は、板皮類と棘魚類のどちらも本当は生物学的には存在しないことを示唆しており、両分類群の崩壊に一步近づいたと Coates はいう。人為的な分類が、古生物学者にとって胸躍る好機につながる可能性もある。こうした寄せ集めの分類群には豊富な情報が詰まっていると考えられ、脊椎動物が初期進化の最中に、顎や歯、対びれや体内受精などの重要な特徴をどんな順序とタイミングで獲得したかを解明するのに役立つかもしれないのだ。

H.N.