

脊椎動物に最も近縁な姉妹群のホヤにおける卵成熟・排卵制御機構の解明

eLife に掲載

(令和元年 10 月 10 日)

当財団の松原 伸 特別研究員（筆頭著者）および佐竹 炎 主幹研究員（責任著者）らは、脊椎動物の最も近縁な姉妹群に分類されるカタユウレイボヤにおいて、バソプレシンのホヤ同族体ペプチドが卵成熟と排卵を促進させることおよびその分子機構について明らかにしました。この成果は、2019年10月10日に eLife 誌に出版されました。

【発表論文】

“The regulation of oocyte maturation and ovulation in the closest sister group of vertebrates”

eLife, 2019, 8:e49062, DOI: 10.7554/eLife.49062

<https://elifesciences.org/articles/49062>

松原 伸^{1,2}、白石 慧¹、大杉知裕¹、川田剛士¹、佐竹 炎¹

1 公益財団法人サントリー生命科学財団 生物有機科学研究所

2 日本学術振興会特別研究員 (PD)

【研究の背景】

卵成熟・排卵は受精可能な卵の形成に決定的なステップで、有性生殖の生物が子孫を残すために必須のイベントです。卵に生じる変異は生物個体にとっては不妊の原因になり得るだけでなく、長い年月をかけて蓄積された変異は最終的に亜種や新種の出現につながります。したがって、卵成熟・排卵を含む卵形成の本質は『生物多様性の仕組みの一つ』であり、この理解は生物種が遂げてきた進化の道筋の解明につながります。

カタユウレイボヤ (*Ciona intestinalis* Type A) は、脊椎動物と共通の先祖生物から派生した無脊椎動物です。そのため、ホヤはヒトなどの脊椎動物と共通する特徴を保存していると考えられています。一方で、ホヤには脊椎動物の卵成熟・排卵制御に中心的な役割を果たす脳下垂体に相当する器官が存在しないため、中枢神経に発現する神経ペプチドが直接ホヤの卵巣を制御すると考えられていました。しかしながら、どの神経ペプチドがどのようなメカニズムでホヤの卵成熟・排卵を制御するかは全くわかっていませんでした。

【研究の内容】

ホヤの卵成熟・排卵に対する作用およびその分子メカニズムを明らかにするために、まずホヤの卵巣および卵巣から単離した卵胞を培養することで、ホヤの卵成熟と排卵の両方を評価できる実験系を構築しました (図1)。この実験系に様々な神経ペプチドや阻害剤などを加えて培養することによって、神経ペプチドや阻害剤がホヤの卵成熟・排卵に与える影響およびその分子メカニズムも調べることが可能になり

ました。

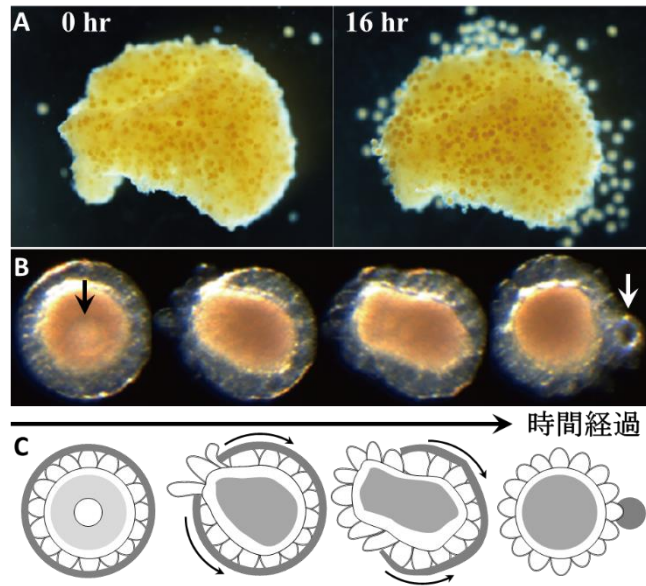


図1 ホヤのin vitro卵成熟・排卵

(A) ホヤ卵巢を単離して培養したところ、0 時間 (左) で卵巢中にあった卵胞が、16 時間後 (右) に卵巢外に放出される排卵が見られました。(B) 排卵前の卵胞を単離して同様に培養したところ、卵成熟の指標である卵核胞 (黒矢印) の消失が起こり、その後時間経過とともに卵が外側の細胞層から放出され、脱げた細胞層 (白矢印) が残る排卵が見られました。(C) Bの模式図。外側のグレーで示した細胞層に穴があき、中の卵胞が飛び出します。

この実験系に、脊椎動物で血管収縮や浸透圧調節などに関わるバソプレシンペプチドのホヤ同族体、ホヤバソプレシン (CiVP) を加えて卵胞を培養すると、ホヤの卵成熟と排卵の両方が促進されることがわかりました。中枢神経から分泌されたCiVPは卵母細胞に発現する受容体に作用し、CiErk1/2というシグナル分子を活性化します。その後MPFという実行因子の活性化を介して卵成熟を、MMPというタンパク質分解酵素の活性化とコラーゲン分解を介して排卵を制御することがわかりました (図2)。

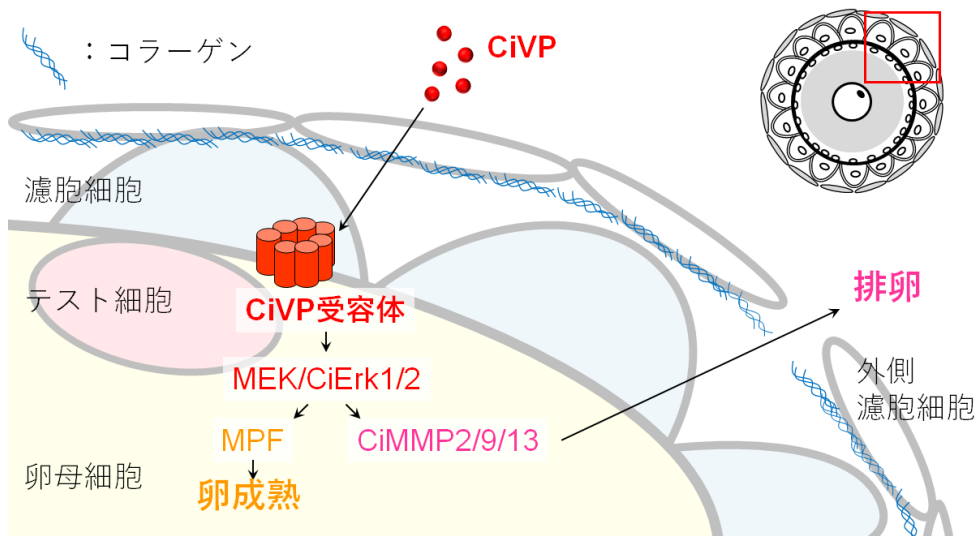


図2 CiVPが制御するホヤ卵成熟・排卵の分子メカニズム

ホヤ卵胞 (右上) の赤四角部分の拡大図を表しています。卵母細胞内で一連のシグナリングが作動し、卵成熟・排卵が達成されます。

この結果から、卵成熟や排卵の実行因子であるMPFやMMPは基本的に脊椎動物にホヤを含めた脊索動物全体で保存されていることがわかりました。さらにバソプレシンペプチドによる卵成熟・排卵促進作用は一部の硬骨魚類でも保存されていました。すなわち、この機構はホヤと脊椎動物が分岐する以前の共通祖先の段階で獲得され、その後種特異的な進化を遂げたことが示唆され、進化の道筋の一端が明らかになりました。

【今後の展望】

本研究成果により、これまで不明だったホヤの卵成熟・排卵を制御する因子の一つが神経ペプチドであるCiVPであることがわかりました。また、最近の研究によって卵成熟・排卵に先立つ初期卵胞時にはいくつかのホヤ特異的なペプチドの受容体が発現することや、卵巣自身がペプチドホルモンを合成・分泌することで卵巣を制御する可能性もわかってきました。したがって今後はホヤ卵胞成長を様々な角度から分析し、それらの知見を統合することによってホヤ卵胞成長機構を体系的に理解できると考えられます。また、その機構を他の無脊椎動物や脊椎動物と比較解析することで、生物がどのように進化・多様化したのかを明らかにしていきたいと思えます。

以上