

クロマチン修飾による 発生遺伝子系の異時性進化

長谷部光泰, 宮崎さおり, 岡野陽介

発生過程の進化において, 似たような遺伝子ネットワークを使い回すことによって複雑な発生過程が生じてきたことがわかってきた。従来, 動植物ともに転写因子ネットワークの進化によってこのような進化が生じてきたことが知られている。一方, クロマチン修飾はヒストンを化学修飾することにより, 多くの遺伝子の発現を同時に制御している。本稿では, 陸上植物の発生進化において, クロマチン修飾を担うポリコム抑制複合体2の発現変化が果たしてきた役割について概説する。

キーワード ● クロマチン修飾, 発生進化, ポリコム抑制複合体, 陸上植物, ヒメツリガネゴケ

はじめに

進化の源泉は突然変異である。しかし, 突然変異が起こっただけでは進化は起らない。個体に起こった突然変異が適応的に有利であり自然選択によって必然的に, あるいは, 遺伝的浮動^{*}によって偶然的に集団中に広がる必要がある。これがダーウィンの進化理論に, メンデルの遺伝法則や近代生物学の知見を取り入れた進化の総合説である¹⁾。1940年代までにこの理論が確立され, その後, 多くの観察, 実験例から総合説が正しいことがわかってきた。そして, 多様な生物が進化してきた過程で, 実際にどのような遺伝子系がどのように変化することによって進化してきたのかの実体を明らかにすることが現在の課題となっている。とりわけ, いくつかの表現型が重なり合ってはじ

めて適応度(ある個体がつくる子どものうち, 繁殖年齢に達するまで生きられる子どもの数)が上がり, 一つひとつの表現型だけではかえって適応度が下がってしまうような性質がどのように進化してきたのかは, 未だに大きな謎である。発生過程はまさにその典型である。本稿では, 新規複合適応形質の1つである発生遺伝子ネットワークがどのように進化してきたのかを, これまでの後生動物における知見にわれわれの植物を用いた最近の研究結果を対比させつつ概観し, 今後の問題点を検討したい。

1 発生遺伝子ネットワークの進化

この20年ほどの間に, 後生動物や陸上植物の発生進化学の進展によって, 発生遺伝子ネットワークの多くの点で, 総合説の範疇, あるいは少し手を加えることでうまく説明できることがわかってきた¹⁾²⁾。発生システムは, 遺伝子ネットワークを基盤とした細胞間相互作用によって成立している。発生システムで用いられ

※ 遺伝的浮動

ランダムサンプリングと偶然の要因により, 集団内の対立遺伝子の相対的頻度に変化すること。子孫の対立遺伝子は両親の対立遺伝子からのランダムサンプリングによって決まり, どの子孫が生き残るかは偶然の影響を受ける。

Heterochrony and chromatin modification in body plan evolution of land plants

Mitsuyasu Hasebe¹⁾/Saori Miyazaki¹⁾²⁾/Yosuke Okano¹⁾³⁾: National Institute for Basic Biology¹⁾/National Institute of Genetics²⁾/Japan Science and Technology Agency³⁾(自然科学研究機構基礎生物学研究所¹⁾/情報・システム研究機構国立遺伝学研究所²⁾/科学技術振興機構³⁾)

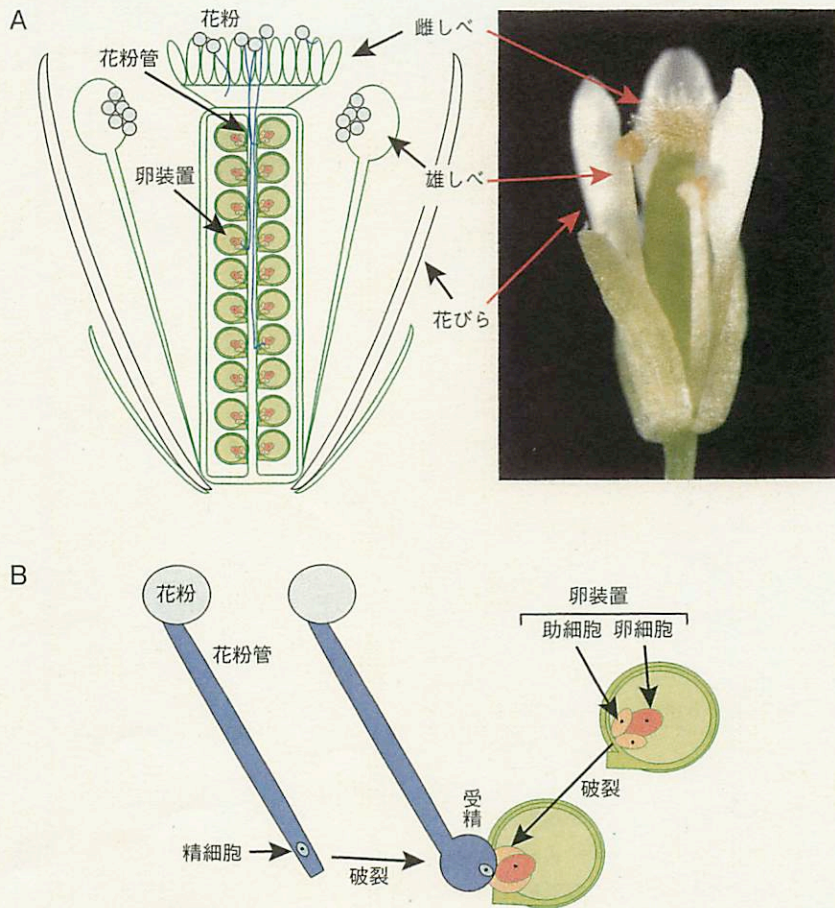


図1 シロイヌナズナの花粉管(雄)と卵装置(雌)の認識機構

A) シロイヌナズナの花の模式図。雌しべの先端についた花粉が発芽し、伸びた花粉管が卵装置に到達して受精する。B) 伸びた花粉管の中を精細胞が移動する(精細胞は2つあるが1つに略してある)。卵装置に到達すると、花粉管と卵装置が同調的に破裂し、精細胞と卵細胞の受精が起こる

ているコアとなる比較的単純な遺伝子ネットワーク、例えば、種々の転写因子制御系、リン酸化シグナル系、リガンド-受容体シグナル系などは、単細胞生物のみだった時代に徐々にできあがっていった可能性が高い。もちろん、多細胞生物特有のネットワークもあるので、多細胞生物が進化したあともステップバイステップに遺伝子系は進化していると考えられる。この過程は、今後、後生動物や陸上植物に近縁な単細胞生物(たとえば襟鞭毛虫³⁾やミカヅキモ)の遺伝子ネットワークの解析によって、少なくともどの程度の遺伝子ネットワークが単細胞段階で存在していたのかは推定できるようになるだろう。

単純な遺伝子制御系ができあがると、引き続き、あるいは同時並行的に、制御される因子が増えたり減ったり、別の遺伝子系と融合したり、いくつかの遺伝子系に分かれたりして、遺伝子系がどんどん複雑になると考えられる。実際、発生遺伝子系には転写因子が何段にも複雑に重なったものが見受けられる。このようなネットワークの複雑化は、動物、植物ともに、タンパク質-DNA間やタンパク質間の相互作用の進化によって引き起こされたと推定されている。例えば、われわれが研究してきた植物の花器官形成遺伝子の場合、LEAFYという転写因子がMADS-box転写因子の発現を誘導することによって花器官形成が引き起こされて

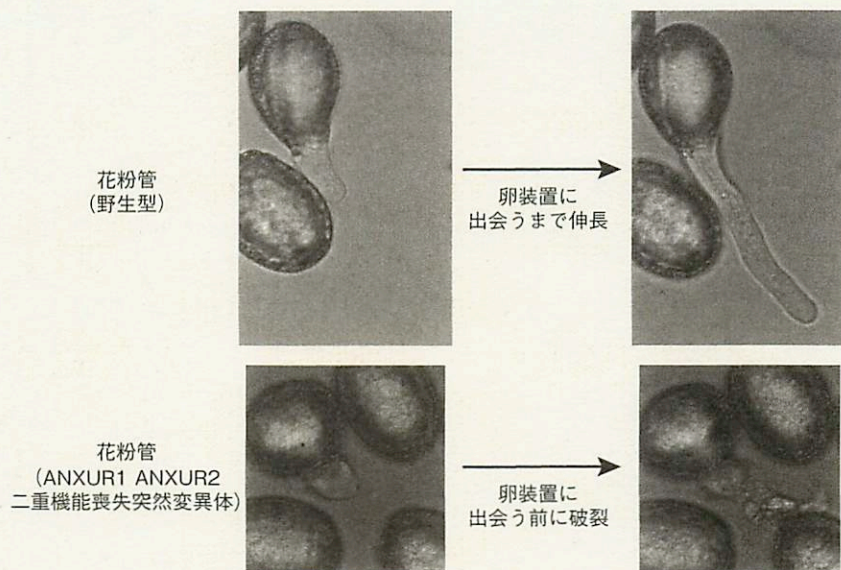


図2 野生型と ANXUR1 ANXUR2 二重機能喪失突然変異体の花粉の *in vitro* で発芽実験
野生型は伸長し続けるが、二重変異体では、花粉発芽後、すぐに破裂して精細胞を放出してしまう

いる。陸上植物の進化過程で両転写因子の制御関係を調べたところ、コケ植物の段階では LEAFY は MADS-box 遺伝子を制御できないが⁴⁾、まだ花器官が進化する前のシダ植物の段階で MADS-box 遺伝子を誘導できるように進化し、その後、MADS-box 遺伝子の遺伝子重複によって花器官が進化してきたらしいことがわかってきた⁵⁾。この際に、コケの LEAFY 遺伝子の 1 アミノ酸を変化させるだけで、MADS-box 遺伝子を制御できるようになることがわかり⁶⁾、少数の突然変異が大きな表現型変化を引き起こす出発点になっていたことがわかってきた。

2 遺伝子ネットワークの異時性と異所性

複雑化した遺伝子ネットワークを、発生プロセスの異なる時期や時間に用いることでさらなる複雑化が進行したらしいこともわかってきた。このことは、似たようなネットワークが異なる発生プロセス、例えば、蝶の翅形成と斑紋形成、脊椎動物の体軸形成と四肢形成に用いられていることなどから推測された²⁾。この場合に、ほぼ同じ遺伝子からなる遺伝子ネットワークを流用 (co-opt) している場合と、遺伝子重複によって新し

く生じた遺伝子を組み合わせて使っている場合がある。

動物に比べて、植物はゲノム重複や遺伝子重複が著しく起こっていることが、陸上植物の祖先段階で被子植物と分岐したコケ植物のゲノム解読から明らかになった⁷⁾。植物の場合には、遺伝子重複によって祖先がもっていた遺伝子ネットワーク自体を重複させ、いろいろな時と場所で用いることで、発生システムの複雑化を引き起こしているようである。例えば、オーキシンというモルフォゲンのシグナル伝達系に属する Aux/IAA 遺伝子はコケ植物のヒメツリガネゴケでは3個しかないが、被子植物のシロイヌナズナでは29個に数が増え、さまざまな器官で異なる発生プロセスに用いられている⁸⁾。また、このような遺伝子重複の頻度の多さに起因する遺伝子ネットワークの改変が、陸上植物に共通の発生遺伝子ネットワークを特定することを難しくしており、陸上植物については、未だに共通に保存された発生遺伝子ネットワークが見つからない。

遺伝子重複後の異所的発現が雄と雌の生殖器官進化にかかわったと推定される例を紹介しよう。被子植物は動けないので、精細胞と卵細胞が受精するには、複雑なプロセスが必要である。まず、花粉が雌しべの先端に付き、花粉から花粉管が雌しべの中を神経の軸索

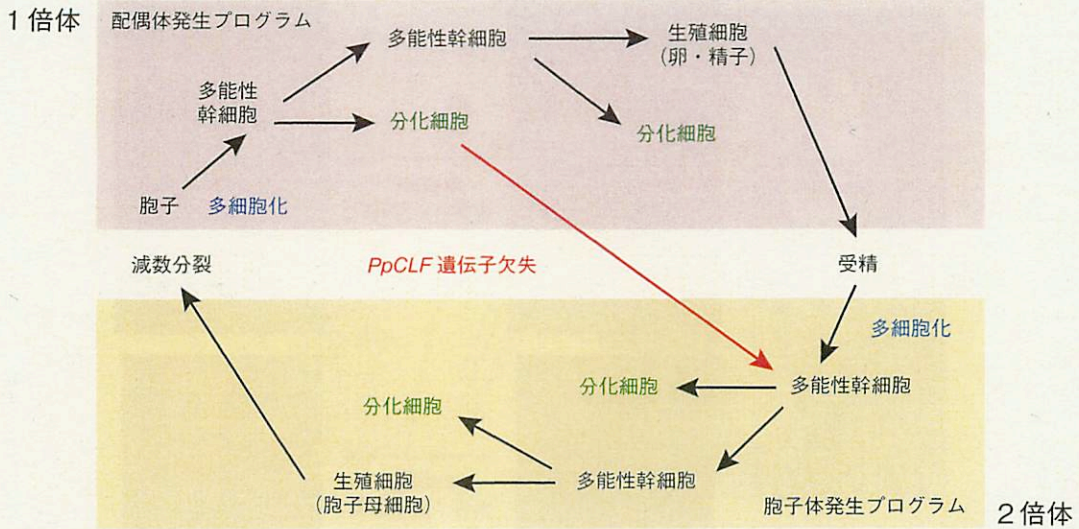


図3 陸上植物の生活史

PpCLF 遺伝子を欠失させると配偶体（1倍体）の分化細胞が孢子体の多能性幹細胞へと変化する。ただし、野生型孢子体は2倍体だが、*PpCLF* 欠失変異体にてできる孢子体は1倍体である

ガイダンスのように卵装置（卵細胞とその前面に位置する2つの助細胞からなる）に向かって伸びていき、花粉管と卵装置が接触すると、両者が同時に破裂して精細胞と卵細胞が放出され、受精が成立する（図1）。われわれは、被子植物であるシロイヌナズナを用いて、花粉管で発現し、卵装置に到達するまで花粉管の破裂を押さえる受容体キナーゼ *ANXUR1* と *ANXUR2* を同定した⁹⁾。これらのごく近縁な姉妹関係にあり、両遺伝子機能がともに損なわれると、花粉管は卵装置に到達する前に破裂して精細胞を放出してしまう（図2）。系統解析から、これらの遺伝子は卵装置で発現している受容体キナーゼ *FERONIA*¹⁰⁾ と姉妹遺伝子であることがわかった⁹⁾。そして、両遺伝子は花粉管を用いた受精が進化したところに遺伝子重複したこともわかった。もともとの機能は不明であるが、遺伝子重複によって花粉管と卵装置という別々の器官で発現することによって、受精可能な花粉管と卵装置の進化に関与したと推定されている。

3 遺伝子ネットワークの流用

遺伝子ネットワークの流用はどのように起こるの

うか。前述の *LEAFY* と *MADS-box* 遺伝子の関係のように、転写因子のネットワークが別の時間や場所で発現している転写因子の下流に取り込まれる場合には、取り込まれた転写因子の下流にある遺伝子をそっくり一式流用できるため、たくさんの遺伝子発現を変化させ、表現型の大きな変化が引き起こされると推定される。

転写因子以外の例として、クロマチン修飾酵素も流用にかかわっているらしいことがわかってきた¹¹⁾。ポリコム抑制複合体2 (*PRC2*) はショウジョウバエの *Hox* 遺伝子を制御し発現状態を維持する因子として研究がはじまった。その後、後生動物全体で広く保存されており、細胞分裂維持、幹細胞維持、インプリンティング、X染色体不活性化などに関与していることがわかり、分子機構としては、ヒストンH3の27番目のリジンにメチル化することによって、その領域の遺伝子発現を抑制していることがわかってきた^{12) 13)}。

植物は後生動物と異なり、1倍体（配偶体）と2倍体（孢子体）の両方に多細胞発生プログラムをもっている（図3）¹⁴⁾。後生動物は減数分裂によって精子と卵を形成するが、植物は減数分裂によって孢子を形成し、孢子は配偶体発生プログラムに従って多細胞化し、後に精子、卵を形成する。

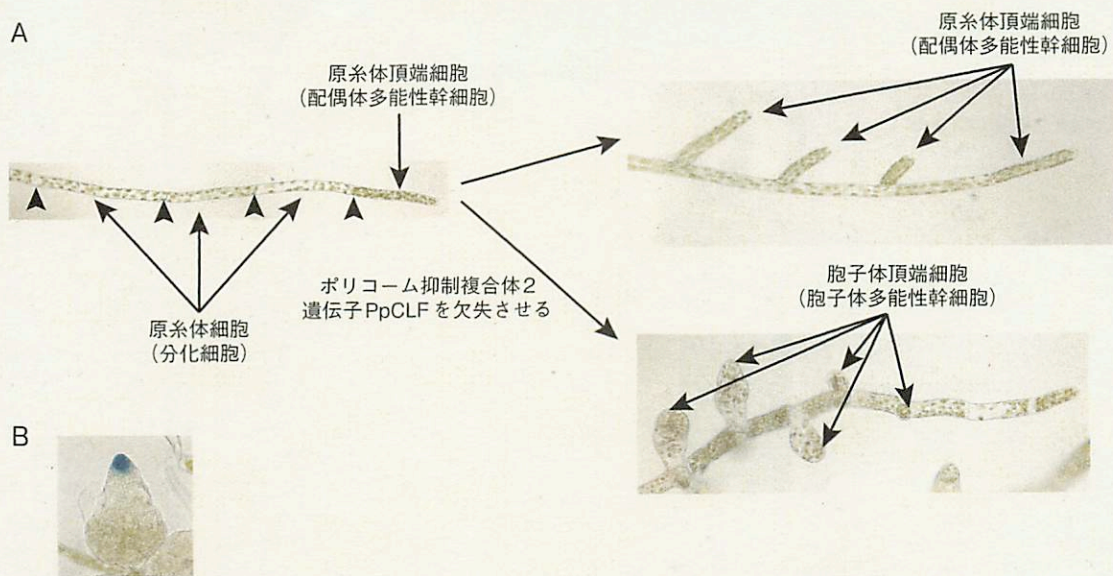


図4 ヒメツリガネゴケ原系体細胞（配偶体の分化細胞）から多能性幹細胞へのリプログラミング

A) ヒメツリガネゴケ原系体先端には原系体頂端細胞（配偶体多能性幹細胞）が位置し、その分裂によって次々に原系体細胞が作り出される。矢尻は細胞の区切り。分化した原系体細胞は、通常、しばらくするとリプログラムして、原系体頂端細胞を形成する。しかし、*PpCLF* 遺伝子を欠失させると、胞子体頂端細胞（胞子体多能性幹細胞）を形成するようになる。B) 胞子体多能性幹細胞特異的に発現するホメオボックス遺伝子が *PpCLF* 遺伝子欠失体に形成された胞子体多能性幹細胞に発現している

陸上植物の姉妹群にあたるシャジクモ藻類は配偶体発生プログラムのみをもち、受精卵の最初の分裂は減数分裂である。植物が陸に上がった後、胞子体の発生プログラムが獲得され、陸上植物は配偶体と胞子体の両方に発生プログラムをもつようになった。では、胞子体プログラムはどのように獲得されたのだろうか。われわれはコケ植物のヒメツリガネゴケを用いて、PRC2の構成タンパク質であり、ヒストンメチルトランスフェラーゼ活性のあるSETドメインタンパク質をコードする *Physcomitrella patens* *CURLY LEAF* 遺伝子 (*PpCLF*) の遺伝子欠失体を遺伝子ターゲティングにより作出した。コケ植物は胞子の最初の分裂で配偶体多能性幹細胞を形成し、それが永続的に分裂することによってつぎつぎに新しい組織や器官（原系体とよばれる糸状の組織、茎や葉）を形成していく¹⁴⁾。一方、受精卵の最初の分裂で胞子体多能性幹細胞が形成され、その分裂によって胞子体が形成されるが、形成される組織や器官（胞子嚢、枝、あし）は配偶体とは異なっている。

配偶体で *PpCLF* 遺伝子を欠失させると、配偶体の組

織から、受精を経ずに、胞子体の多能性幹細胞が形成されることがわかった（図4）。野生型株で *PpCLF* タンパク質の発現を調べると、配偶体組織では、恒常的に発現しているが、受精卵でその発現が顕著に減少し、胞子体発生初期過程では発現がみられないことがわかった。しかし、胞子体発生後期過程になると再び *PpCLF* の発現が観察された。また、*PpCLF* 欠失突然変異体では、胞子体発生初期過程のみしか進行しないが、欠失変異体に *PpCLF* を導入し発現誘導すると、発生後期過程が進行することがわかった（図5）。

以上より *PpCLF* は配偶体世代で胞子体多能性幹細胞形成を抑制し、胞子体世代では後期発生過程を進行させる働きをしていると考えられる。陸上植物で胞子体世代が進化するためには、受精卵から胞子体多能性幹細胞を形成する進化が最初に必要だったと推定される。この点は、今後、*PpCLF* 遺伝子の発現減少によって発現誘導される遺伝子群の解析によってその候補遺伝子を推定することが可能になるだろう。胞子体発生後期過程は胞子形成を含む生殖に必須の過程であるが、この過程は、*PpCLF* が再び発現することによって進行

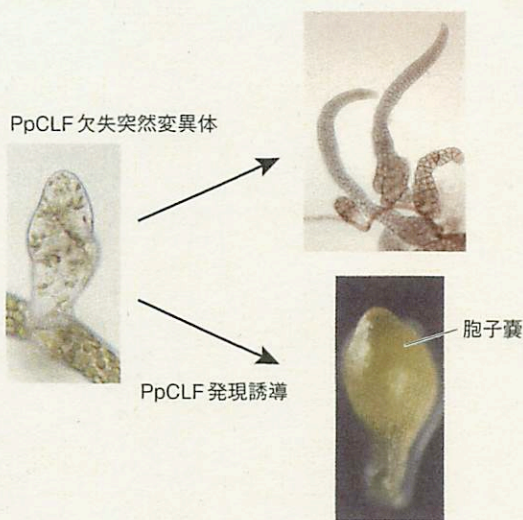


図5 PpCLF 欠失変異体における *PpCLF* 遺伝子発現誘導

PpCLF の誘導によって孢子体後期発生プログラムが開始し、孢子嚢が形成される。欠失突然変異体では孢子体前期発生プログラムのみが進行し、前期から後期への移行が起こらない(文献4より転載)

する。すなわち、配偶体世代で機能していた *PpCLF* 遺伝子の制御する遺伝子系を孢子体で流用することによって、2倍体孢子体形成後期過程が進化した可能性がある。PRC2はクロマチン修飾を介して、一度にたくさんの遺伝子の発現調整を行うことができると考えられる。したがって、転写因子同様、あるいはそれ以上に遺伝子ネットワークの異時、異所的発現を伴った進化に大きな役割を果たしてきた可能性をこの研究は示唆している。

■ おわりに

発生過程の遺伝子ネットワークとその進化については多くのことがわかってきた。しかし、本稿でも触れたように植物の発生進化についてはまだよくわかっていないし、後生動物においても個々の動物がもつ固有の発生過程の進化について興味深い現象が多々残されている¹⁵⁾。また、多くの進化的に興味深い新規複合適応形質についての研究は端緒についたばかりである。例えば昆虫の食草転換は幼虫が新しい食草を食べられるように進化するとともに、親が新しい食草に卵を産

むという幼虫と親の両方の表現型を変えないと適応度が上がらない。ハナカマキリの擬態は、体色が変わるとともに、花の上で待ち伏せるという行動が進化しなければならない。食虫植物は、葉の変形、消化酵素、分泌腺、吸収腺がすべてそろわなければ適応度は普通の植物よりも低くなってしまふ。今後、一分子シーケンサーなどゲノム解析技術の革新により、進化的に興味深い特徴をもつ非モデル生物においても遺伝子ネットワークの解析が可能になり、このような問題に挑戦できるようになることを期待したい。

文献

- 1) Barton, N. H. et al. : Evolution, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007
- 2) Carroll, S. B. et al. : From DNA to Diversity : Molecular Genetics and the Evolution of Animal Design, Blackwell, 2005
- 3) King, N. et al. : Nature, 451 : 783-788, 2008
- 4) Tanahashi, T. et al. : Development, 132 : 1727-1736, 2005
- 5) Tanabe, Y. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102 : 2436-2441, 2005
- 6) Maizel, A. et al. : Science, 308 : 260-263, 2005
- 7) Rensing, S. A. et al. : Science, 319 : 64-69, 2008
- 8) Paponov, I. A. et al. : BMC Evol. Biol., 9 : 126, 2009
- 9) Miyazaki, S. et al. : Curr. Biol., 19 : 1327-1331, 2009
- 10) Escobar-Restrepo, J. M. et al. : Science, 317 : 656-660, 2007
- 11) Okano, Y. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 106 : in press, 2009
- 12) Schwartz, Y. B. & Pirrotta, V. : Nature Rev. Genet., 8 : 9-22, 2007
- 13) Schuettengruber, B. et al. : Cell, 128 : 735-745, 2007
- 14) Sakakibara, K. et al. : Evol. Dev., 10 : 555-566, 2008
- 15) Nagashima, H. et al. : Science, 325 : 193-196, 2009

参考文献

『植物の進化—基本原理からモデル生物を活用した比較・進化ゲノム学まで』(清水健太郎, 長谷部光泰/監), 植物細胞工学シリーズ23, 秀潤社, 2007
 『発生と進化』(佐藤矩行, 倉谷 滋, 長谷部光泰, 野地澄晴/著), シリーズ進化学4, 岩波書店, 2004

Profile

筆頭著者プロフィール

長谷部光泰 : 1987年, 東京大学理学部植物学教室卒業。'91年, 東京大学大学院理学系研究科中退。同年, 東京大学理学部附属植物園助手。岩槻邦男教授研究室で植物の分子系統解析。'93~'95年, 学振海外特別研究員, 米國Purdue大学Jo Ann Banks博士研究室にて植物の発生進化学研究を開始。'97年, 基礎生物学研究所助教授, 2000年から現在, 同教授。大きな形態進化, 食草転換, 擬態, 幹細胞の進化など, これまでの知識ではうまく説明できない進化現象を解いていきたい。