

## 細胞社会のコミュニケーション（全12回）

### 第8回 無脊椎動物型から脊椎動物型の脳へ

浦野明央（北海道大学名誉教授）

進化の歴史の中で、より早い時期に出現してきた動物群<sup>1)</sup>がその体内に作っている細胞社会では、細胞同士のコミュニケーションの主役は、ニューロンとしての機能を持ちながら内分泌機能をもあわせ持つ神経分泌細胞であった。前回、これまで最も原始的な動物群とされてきた海綿動物<sup>2)</sup>が、パラニューロンと呼んでも神経分泌細胞と呼んでもよい特徴を備えた細胞、プロトニューロンを持つことを述べた。海綿動物のプロトニューロンを（真正）ニューロンと言うのはばかられるのは、刺激によって活動電位を生じること、およびシナプスの存在とそれを介した情報伝達を確認されていないためである<sup>3)</sup>。

原始的な多細胞動物で、ニューロンとそれが作る神経系を持っている、すなわちシナプスの存在とそれを介した活動電位の発生が確認されているのは、刺胞動物と有櫛動物だとされている（Bullock and Horridge, 1965；ただし、有櫛動物の系統上の位置には、註2に記した問題がある）。刺胞動物の神経系は、散在しているニューロンの突起が、網状の構造を作っている（図1）ことから、網状神経系とも散在神経系とも呼ばれてきた<sup>4)</sup>。この単純な神経系から、より進化した動物の、膨大な数のニューロンからなる脳が、どのようにしてできてきたのだろう。まだ分からないことだらけであるが、主な要因は、ニューロンの分業化、左右相称性の獲得、神経系の中枢化（頭化）、および中腔脳の出現であると考えられる。

#### ニューロンの分業化とシナプスの形成

神経系の基本的な役割は、体外あるいは体内の環境の変化を検知し、その情報を他の情報と較べ合わせながら、置かれている状況に素早く対処することである。このような能力は、原核や真核の単細胞生物であれ多細胞生物であれ、地球上に生きている全ての生物が持っているが、多細胞生物は、細胞間のコミ

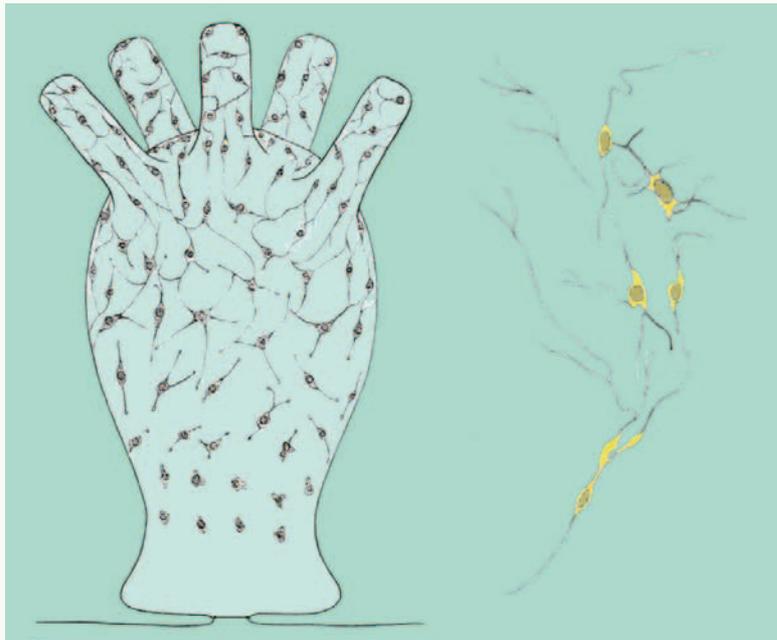


図1 McConnell (1932) による刺胞動物・ヒドラの網状神経系 (左) と外胚葉に見られるニューロンネットワーク (右). (Bullock and Horridge, 1965 を改変)

コミュニケーションの方法を発達させることで、多様化し繁栄してきた。中でも、多細胞動物は、生体制御系の機能を、システムとして進化させることで、環境への適応能力を高めてきた。

**分業化** ニューロンは、システムとしての神経系の情報処理能力を高めるために、環境の変化を検出する感覚ニューロン、情報を処理する介在ニューロン、および変化に対応する信号を出力するニューロン(運動ニューロンも含まれる)に分業化したと言ってもよい(本連載第7回・図4参照)。もちろん分業化したニューロンは、お互いの中で効率よくコミュニケーションする手段として、シナプスを形成することになる。このようなニューロンの分業化とシナプスの存在が、刺胞動物のヒドラで詳しく調べられている。

**ヒドラのシナプス** シリンダー状のヒドラの体(図2)は、外側(外胚葉)と内側(内胚葉)の上皮細胞層、およびそれに挟まれた細胞外基質の中膠から成る。また上端は触手と口のある頭部、下端は足盤のある足部である。内腔の上皮細胞層(胃層)にはおそらくペプチドを情報分子とする感覚ニューロンがある。このニューロンが、消化細胞内の糸筋のある部分とシナプスを形成する一

方で、ganglion細胞<sup>5)</sup>とは相互シナプスを作っている。話は複雑になるが、このganglion細胞は消化細胞ともシナプスを作っている (Westfall et al, 1991)。このような構造はイソギンチャクの触手にも見られる (Westfall et al, 2002)。脊椎動物の中樞ニューロンに見られる複雑な局所回路<sup>6)</sup> (図3) とそれによる情報処理の原型が、すでに刺胞動物の神経系に見られるのである。

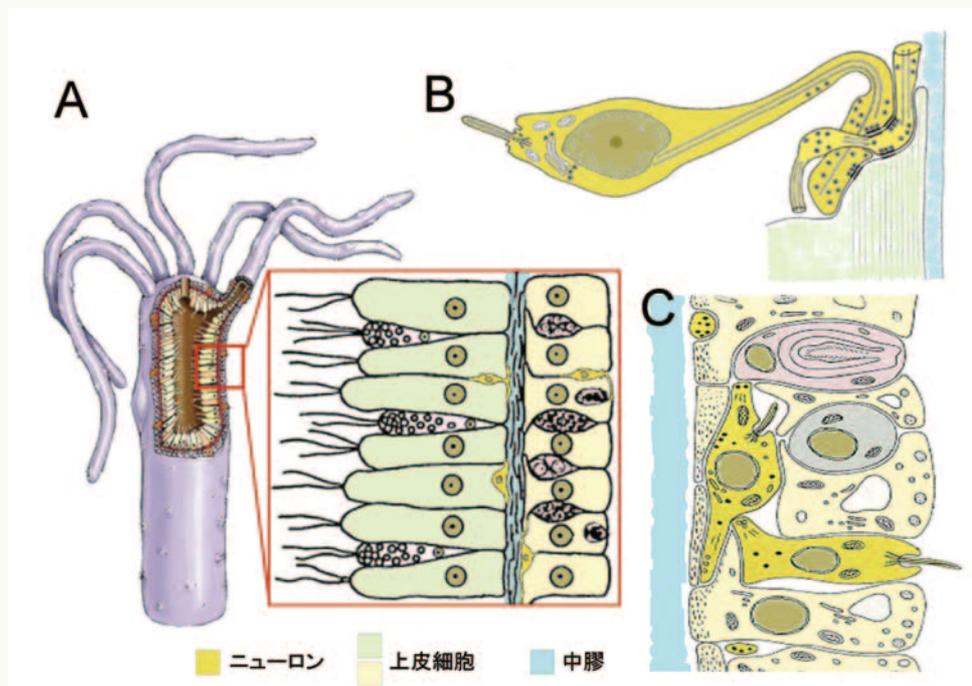


図2 A, ヒドラの体制; B, 内胚葉の感覚ニューロンが作るシナプス; C, 外胚葉に分布するニューロン。説明は本文。(A, 藤沢, 1998; B, Westfall, 1991; C, 日本比較内分泌学会, 1987 を改変)

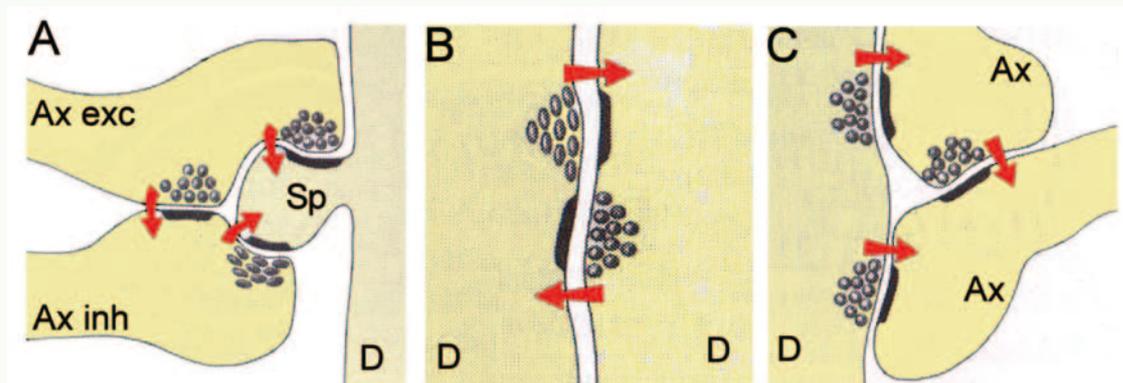


図3 脊椎動物の中樞で見られる複雑なシナプス。A, シナプス前抑制に関わる樹状突起棘 (Sp) 上のシナプス。Ax exc, 興奮性軸索; Ax inh, 抑制性軸索; D, 樹状突起。B, 樹状突起間の相互シナプス。C, 連続的なシナプス。

## 左右相称な神経系と頭化

刺胞動物と有櫛動物を除く後生動物は、左右相称な体制を持つので、左右相称動物と呼ばれており、前後、左右、および背腹の体軸がある。ほとんどの動物群を含む左右相称動物類には、前後軸に沿って走る神経索があり、進化のごく初期に出現したプラナリアなどの扁形動物でも、その前方にニューロンが集まる頭化が始まっている（図4）。なお、扁形動物のニューロンの集まりを脳と言うかどうかは議論の分かれるところである。

**刺胞動物におけるニューロンの集中化** 放射動物類と総称される刺胞動物と有櫛動物は、真正の後生動物ではあるが、放射相称の体制を持ち、ヒドラのようなポリプ型の個体なら、頭部と足部の間に口-反口軸が認められる。これまで、放射動物類には、上に述べたように、網状に広がる放射状の散在神経系があるとされてきた。しかし、刺胞動物のニューロン、とくにペプチドニューロン、の細胞体と投射線維は口丘部に集中しており<sup>4)</sup>、その分布には部域性がある、あるいはニューロンの集中化があると言える（Watanabe et al, 2009）。

**刺胞動物のゲノム** 分子レベルの研究により、このような刺胞動物の神経系から、前後軸に沿って走る左右相称動物の神経系がどのようにして出現したかが、

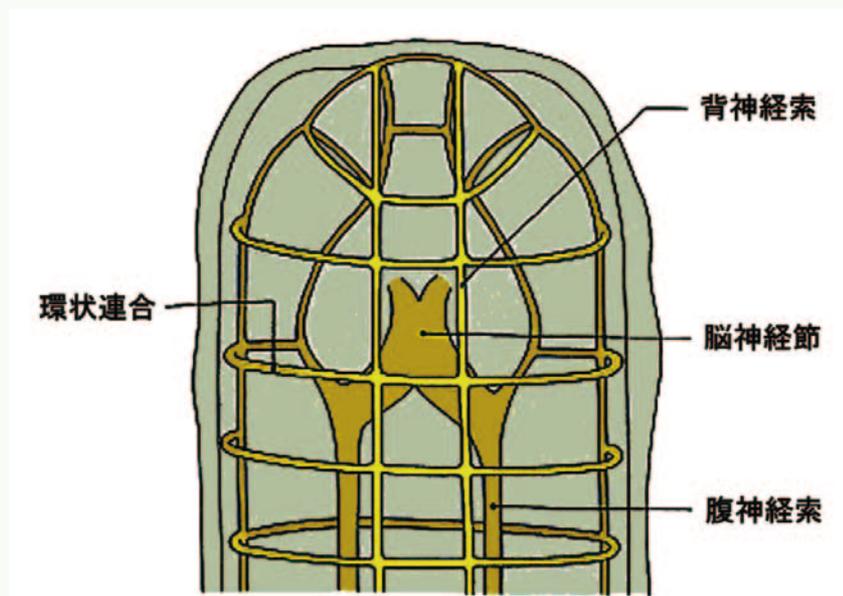


図4 扁形動物・ヒメヒラウズムシの神経系. 説明は本文. (日本比較内分泌学会, 1987 を改変・作画)

いくらかではあるが見えてきた。イソギンチャクの仲間のネマトステラとヒドラのゲノム中には、左右相称動物の神経発生に重要な役割をもつ遺伝子と相同の遺伝子が、ほとんど揃っているのである (Watanabe et al, 2009)。

**神経系の初期発生を制御する因子** 脊椎動物の中樞神経系の初期発生では、線維芽細胞成長因子 (FGF) や腫瘍細胞成長因子 (TGF) ファミリーのアクチビンなどによって、まず原口が分化する。次に、 $\beta$ -カテニンが、原口背唇部のオーガナイザーとしての機能を活性化するので、神経誘導因子が分泌される。それと同時に、神経誘導の阻害因子である骨形成因子 (BMP) と拮抗するコーディンなどのタンパク質が作られるとされている。刺胞動物のゲノム中にも複数の FGF とその受容体 (FGFR) および BMP とコーディンの遺伝子が存在し、しかもそれらが神経感覚細胞などに発現しているというのだが、今のところ、発現している時期や場所を左右相称動物のそれと対比させるのは難しいと言わざるをえない。

**プラナリアの *nou-darake*** 刺胞動物と違って、原始的な左右相称動物の扁形動物には頭と尾があり、体の前後軸がはっきりしているので、運動方向の先端である頭部が最も刺激を受ける。そのため感覚細胞が前方に集中したので、それとともにニューロンも頭部に集まるようになり、原始的な脳ができたとされている。原始的な動物だからであろうか、多くの扁形動物は優れた再生能を持っており、体をバラバラにしても、断片に神経組織があれば、もとの形と神経系を持った個体に再生できる。プラナリアを材料として再生の分子機構を調べたところ、*nou-darake* (*ndk*) という遺伝子が見つかった。*ndk* は FGFR の細胞外ドメインと似た免疫グロブリン様のドメインを持つ膜タンパク質をコードしており、再生しつつある組織片の前端で特異的に発現するのだが、刺胞動物のネマトステラのゲノム中にはこの遺伝子が見つからないという (Umesono and Agata, 2009)。扁形動物 (少なくともプラナリア) は、*ndk* 遺伝子を獲得することで、FGF シグナル系を制御して体の前部を決めることができるようになったのではないだろうか。

**中枢化** よく知られていることだが、左右相称動物の神経系では、進化とともに、ますます前部の神経節 (ニューロンの集まり) が大型化し、脳と呼べるほ

どに複雑になり部域化していった。部域化の制御に関わる因子は、無脊椎動物とか脊椎動物とかに関わりなくよく似ている。すなわち、前後軸の決定にはホメオボックスタンパク質の Otx や Hox が、背腹軸の決定には BMP4 (BMP には幾つかの種類がある) とソニック・ヘッジホッグ (Shh) が重要な役割を持っている。詳細は省くが、これらの因子に相同なタンパク質が、ヒドラやプラナリアでも発現し、機能している (Umesono and Agata, 2009; Watanabe et al, 2009)。動物は、神経系を進化させて中枢化していくのに、新しく遺伝子を作るのではなく、持っているものを融通し活用してきたのであろう。

### 中腔脳

左右相称動物の中枢神経系は、体の前後軸 (頭尾軸ともいう) に沿って縦走しており、その最前部はニューロンが数多く集まった神経節 (脳) になっている。しかし、無脊椎動物と脊椎動物、というよりは旧口動物と新口動物 (とくに脊索動物) の中枢神経系の基本構造には大きな違いがある (図 5)。旧口動物の中枢神経系は、体の腹側を縦走しており、単極で細胞体上にシナプスを持たないニューロンは神経節の外縁に分布している。中実な神経節の内部は、樹状突起とシナプスが集まったニューロパイルになっている。

一方、脊索動物 (頭索類、尾索類幼生<sup>7)</sup>、および脊椎動物) の中枢神経系は体の背側を縦走する中腔の管 (中腔脳) である。ニューロンは、中央部の腔 (脳では脳室、脊髄では中心管) を中心に分布し、中心部の灰白質から外方の白質に向かって樹状突起を広げている。

**中腔脳のメリット** 脊椎動物の脳が、大きく複雑になれたのは、上に述べたような中腔の構造に起因する。中心部の腔は柔軟に形を変えることができるので、ヒトの脳のような大きな膨らみを作れた。また、腔に沿って分布する幹細胞から分裂し増殖したニューロンは、外側に移動して層状に並び、複雑な神経回路を作ることができるのである。

**神経発生に関わる因子** 旧口動物と脊索動物の間に見られる中枢神経系の基本構造の違いは、どのような原因によるのだろうか。答えは、神経発生に関わる因子の発現と発生様式が違うからに他ならない。神経発生に関わる因子のうち

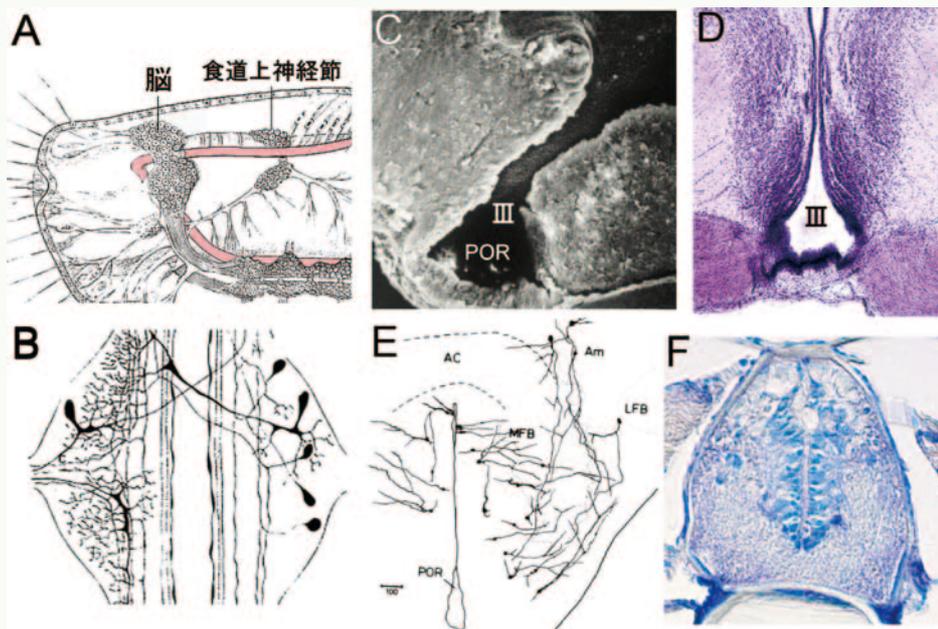


図5 無脊椎動物型の脳と脊椎動物型の脳. A, 環形動物・貧毛類の頭部の神経系. 脳から出た太い神経索が腹側を走っていることに注意. 薄い赤色の管は背側および腹側の血管. B, 環形動物・多毛類の神経節におけるニューロンとその神経突起の分布. 神経節外縁に位置する単極ニューロンが内部のニューロパイルに突起を伸ばしている. C, D, E, ウシガエルの間脳レベルで見られる腔所, 第三脳室 (Ⅲ), とそれに面して集まっているニューロン集団, および脳室から外側に向かって伸びている神経突起. F, ナメクジウオの神経索. ウシガエルに較べて数は少ないが, 中心部の腔所に面してニューロンが分布していることに注意. (A, B, Bullock and Horridge, 1965 を改変して作画; F, 窪川かおる博士の提供)

BMP2/4 は外胚葉から神経外胚葉が誘導されるのを抑制するが, ノギンやコーディンは, この BMP2/4 の抑制作用をキャンセルして, 神経外胚葉を誘導することができる. 旧口動物の環形動物や昆虫類では, 背側に BMP2/4 が, 腹側にコーディンが強く発現しているので腹側に中枢神経が誘導される. 一方, 脊索動物・頭索類のナメクジウオや脊椎動物では, 逆に腹側で BMP2/4 が, 背側でコーディンが強く発現しているので, 背中側に中枢神経が誘導される.

**発生様式 - 旧口動物** 旧口動物の神経系の発生様式は, センチュウやショウジョウバエ (図6) でよく研究されている. ショウジョウバエでは, 外胚葉細胞の肥大と葉裂によって生じた個々の神経幹細胞が, 上皮層のすぐ内側に並ぶ. この幹細胞は, 上皮面の反対方向に向かって非対称分裂し, 娘細胞である神経幹細胞と, より分化したガングリオン母細胞 (GMC) を生ずる. GMC は一度だけ分裂して1組のニューロンとなり, 娘幹細胞は再度分裂して新たな GMC

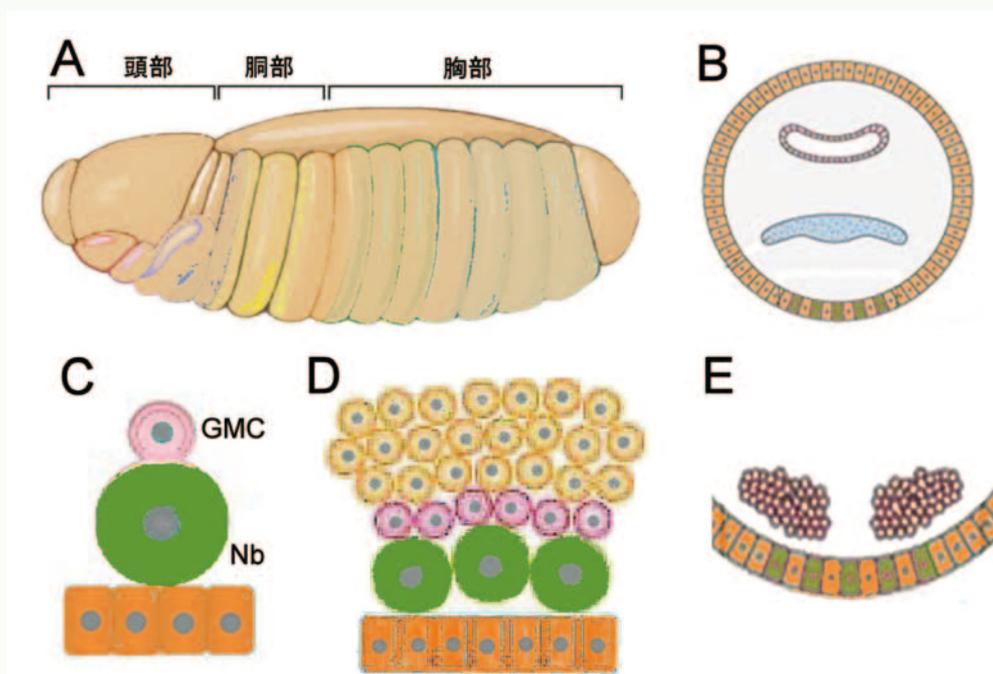


図6 旧口動物・シヨウジョウバエにおける神経系の形成. A, 胚の体節構造, および B, その横断面. C, D, 腹側の外胚葉細胞が葉裂によって上皮層の内側に並び, 神経幹細胞 (Nb), 次いでガングリオン母細胞 (GMC) を生ずる. E, GMC の分裂によって生じたニューロンが胚の腹側に胚神経系を形成する. (C, D, 吉浦と松崎, 2012 を参考に作図)

を生じる. この繰り返しによって, 片側の体節当たりで 300 個ほどの, 細胞系譜が分かっているニューロンからなる胚神経系が腹側に完成する.

**発生様式 - 脊索動物** 頭索類および脊椎動物の中腔脳が出来上がる様式は, 動物群によって異なる部分もあるが, 基本的には図7に示したような様式によって進行する. 受精した卵の発生が原腸胚期から神経胚期に進む段階になると, 原口の背側正中の外胚葉に神経板が形成される. この時期にすでに, 神経板の前後軸に沿った分化が認められている. 発生がさらに進むと, 神経板の周囲の外胚葉が隆起して神経褶が, 次いで神経板の正中に沿って神経溝と呼ばれる浅い溝ができる. 神経褶は, 左右から正中の上方に向かって近づき癒合するので, 神経板が管状に閉じて中腔の神経管になる. やがて, 神経管の前方からは前方化シグナルである Cerberus や Dkk1 によって前脳が, 後方からは後方化シグナルの FGF や Wnt などによって菱脳や脊髄が誘導されてくる.

多細胞動物が作る細胞社会のコミュニケーションでは, 神経系が重要な役割

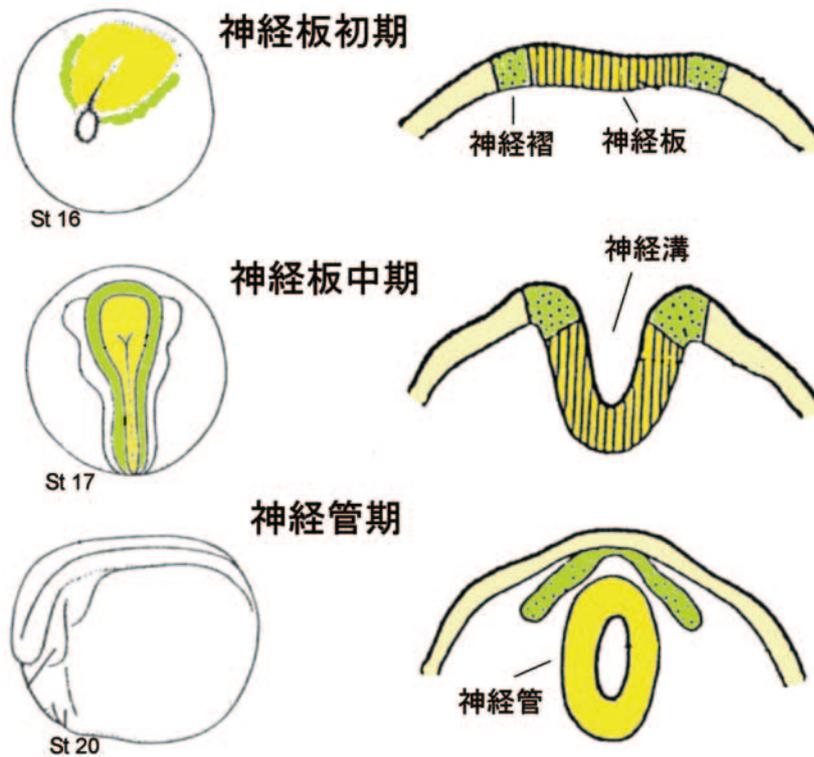


図7 脊索動物の神経系の発生様式. 動物群によって発生様式が異なるので, ここでは無尾両生類のヒキガエルの例を模式化して示した. 説明は本文.

を果たしている. その神経系を構成するニューロンは, 海綿動物から脊椎動物に至るまで, 共通する性格を持ち続けてきた. 一方, システムとしての神経系は, 進化とともに情報処理能力を高めてきた. しかし, 無脊椎動物型の脳から脊椎動物型の脳がどのようにして出現したかは, 遺伝子レベルで多くの共通性があるにも拘わらず, まだ分からないことが多い. この謎を解く鍵は, 無脊椎動物ではあるが, 脊索を持つ動物群に見いだせるかもしれない.

#### 註

- 1) 系統発生学的には, 生物を下等とか高等とか言うのは正確な表現ではないとされている. 下等に対してはより '早く分岐した (出現した)' あるいは '原始的' という表現が, 高等に対しては '進化した' と表現するのがよいようである.
- 2) クシクラゲ類 (有櫛動物) が, 海綿動物や平板動物よりも前に出現した最も原始的な動物だという説が, 全ゲノムを解読した結果の解析から提唱されている. しかも, クシクラゲ

類の神経系を構成するタンパク質が、ヒドラやクラゲなどの刺胞動物とは異なっているという (Miller, 2009; Pennisi, 2013).

- 3) 脊椎動物の中枢でも、樹状突起間のシナプスによる情報処理など、古典的な神経生理学では語られていなかった現象が広く知られるようになってきた。海綿動物に見られる細胞間のコミュニケーションは、脊椎動物の中枢でも見られるもので、原始的であると言ってよいかは疑問である。
- 4) ヒドラからは多くの神経ペプチドが精製されている。それらに対する抗体を用いた免疫染色は、触手を含めた頭部、とくに口丘部に、脳と言いたいくらいに陽性細胞が多く集まっているので、散在神経系という言葉は使わないほうがよいという話である (小泉修, 私信)。
- 5) 原著には ganglion cell とある。この語は、通常は神経節細胞と訳すが、ヒドラには神経節と呼べる構造がないので、ガングリオン細胞としておいた。
- 6) 局所 (神経) 回路は、神経系内の特定の部域 (例えば神経核) にあるニューロンが作っているネットワークで、ニューロンによる情報処理の最小単位になっている。神経回路は、幾つかの局所回路が集まって作るネットワークを指す。なお局所 (ニューロン) 回路は、個々のニューロンの電気活動に関わる電気回路をいう。
- 7) 尾索類 (ホヤ類) の幼生はオタマジャクシのような形で、中腔の脊索を持つが、定着して変態すると中実の神経節を1つ持つようになる。

#### 参考文献

日本比較内分泌学会 [編]: 内分泌器官のアトラス. 講談社 (1987)

藤沢敏孝: 新規ホルモン探索の新戦略と腔腸動物のホルモン. 日本比較内分泌学会編ホルモンの分子生物学, 学会出版センター (1998)

レーヴン他著 R/J Biology 翻訳委員会監訳:レーヴン/ジョンソン生物学 [下] 培風館 (2007)

Bullock T., Horridge G.A. (eds) : Structure and function in the nervous systems of invertebrates. Freeman (1965)

Miller G.: On the origin of the nervous system. Science 325: 24-26 (2009)

Pennisi E.: Meeting Briefs\_2013 Society for Integrative and Comparative Biology Annual Meeting. Science 339: 390-391 (2013)

Umesono Y., Agata K.: Evolution and regeneration of the planarian central nervous system. Develop Growth Differ 51: 185-195 (2009)

Westfall J.A., Wilson J.D., Rogers R.A., Kinnamon J.C.: Multifunctional features of a gastrodermal sensory cell in *Hydra*: three-dimensional study. J Neurocytol 20: 251-261 (1991)

Westfall J.A., Elliott C.F., Carlin R.W.: Ultrastructural evidence for two-cell and three-cell neural pathways in the tentacle epidermis of the sea anemone *Aiptasiapallida*. J Morphol 251: 83-92 (2002)

Watanabe H., Fujisawa T., Holstein T.W.: Cnidarians and the evolutionary origin of the nervous system. Develop Growth Differ 51: 167-183 (2009)

本稿へのコメント・質問は [aurano@sci.hokudai.ac.jp](mailto:aurano@sci.hokudai.ac.jp) でお待ちしています。