

氏名	山川 隼平		
学位の種類	博士（理学）		
学位記番号	博 甲 第 10299 号		
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Metamorphosis Regulation by Retinoic Acid Signaling in Echinoderms: Insights into the Evolution of Animal Life Cycle (棘皮動物におけるレチノイン酸シグナル経路による変態制御:生活環進化への考察)		
主査	筑波大学教授	博士（理学）	和田 洋
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	徳永 幸彦
副査	筑波大学准教授	博士（生命科学）	谷口 俊介
副査	筑波大学教授	博士（理学）	笹倉 靖徳

論 文 の 要 旨

多くの多細胞動物が幼生期と成体期で全く異なる形態を見せることは、様々な視点で動物学者の関心を惹き付けてきた。まず、種の有する単一のゲノムが2つの全く異なる形態をコードしているという事象が、全く新しいボディープランを生み出す原動力となってきたことについて、Garstang(1928)やGould(1970)などによって論じられてきた。また、1990年代以降には、先カンブリア紀の卵の化石が発見され、その大きさから多細胞動物の祖先は、卵に栄養を蓄えた非摂餌型の直接発生を行っていたのではないかという推論に端を発して、多細胞動物の祖先は、幼生期と成体期で異なる形態を示す間接発生型であったのか、卵黄栄養によって発生を進行させる直接型であったのか、議論が交わされてきた。

このような背景のもとで、著者は、幼生期を経て変態過程を経て成体の形態へと発生する海産無脊椎動物ヒトデの生活環がいかに制御され、また進化したのか、進化発生学的な研究に取り組んできた。その中で2018年に脊椎動物において体軸形成に関与するレチノイン酸(RA)シグナルが、ヒトデにおいては変態プロセスを制御することを報告した。著者はこれらの成果を踏まえ、本論文では、棘皮動物におけるRAによる変態制御のメカニズムおよび進化史に関連した以下の3つの研究成果について述べている。

本論文の中でまず著者は、ゲノム編集技術および質量解析を用いることで、ヒトデにおけるRAによる変態制御メカニズムの詳細を明らかにした。ヒトデの幼生は十分に成長すると、環境シグナルを頼りに外部基質へと着底し、変態プロセスを開始する。著者はRAシグナルが着底時の環境シグナルの受容と変態開始プロセスを仲介するような機能を持つことを示唆した。しかしながら、ヒトデの着底時にRAシグナルがどのように活性化し、変態開始を制御するのかは明らかではなかった。そこで、著者はまず質量分析を用いてイトマキヒトデ(*Patiria pectinifera*)の幼生期および変態期のRA量を測定した。結果としてRAは幼生期を通して常に合成され、着底前後でRA量の変化は認められなかった。一方で、TALENを用いたゲノム編集アッセイでRA受容体*rar*の遺伝子機能を解析したところ、*rar*のノックアウトにより変態過程が抑制されることが分かった。したがって、ヒトデの変態はRA合成量またはRA濃度の増加によって引き起こされず、RA受容の段階で調節されると結論づけた。

次いで、著者はヒトデ類の中でも派生的な幼生形態を示すヒラモミジガイに着目した。典型的なヒトデの幼生は採餌することで成長するが、幾つかの系統では口などの採餌器官を二次的に喪失し、採餌することなく変

態を遂げる。さらには、ヒラモミジガイ (*Astropecten latespinosus*) などは採餌に加えて着底のための感覚・接着器官をも喪失し、ヒトデ類の中でも極めて派生的な幼生形態を示す。著者はこのような派生的な特徴を持つヒトデではいかに変態が制御されているか、研究を進めた。結果、ヒラモミジガイの幼生も生息地の砂と共に飼育することで変態が促されることを見出した。加えてRAシグナルが、採餌型幼生と同様に環境刺激による変態過程を仲介することを見出した。結論として、ヒラモミジガイの変態においても特定の環境的合図の受容およびRAシグナルの機能が必要であることが示唆された。

最後に著者が着目した点は棘皮動物におけるRAシグナルの祖先的な機能であった。棘皮動物はウニやナマコ、ウミユリ等も含み、分類群毎に幼生形態や着底様式が多様である。そのため、ヒトデにおけるRA依存的な変態が棘皮動物に祖先的なのかは疑問が残った。そこで、棘皮動物の基底分類群であるウミユリ類、特にこのグループに典型的な変態を示すトゲバネウミシダ (*Antedon seratta*) の幼生を用いた実験を行った。まずトゲバネウミシダ幼生も外因的なRA処理によりヒトデと同様に変態を誘導することを見出した。さらに、RA合成またはRA受容体へ結合の阻害は変態を抑制することを確認した。これらの結果から、RAシグナルが棘皮動物の共通祖先においても変態の調節因子として機能していたことを示唆した。

動物の生活環進化を考える上で、RAシグナルが棘皮動物においても変態過程を制御しているという知見は興味深い示唆を与える。刺胞動物クラゲ類においても、RAシグナルがポリプからエフィラへの生活環転換制御を担うことが報告されているからである。著者が明らかにした棘皮動物での変態過程の制御と合わせると、RAシグナルが祖先的な生活環転換因子である可能性が示唆される。またRA受容体の一つであるRXRはクラゲの他にも両生類や昆虫類の変態にも用いられている。動物進化の中で生活環が多様化した一方で、RXRの機能は広く保存されている生活環制御の進化シナリオが示唆された。本論文で得られた知見は、多細胞動物の祖先は、幼生期から変態過程を経て成体へと発生する二相性の生活様式を提示していたのか、という問題に関して新たな証拠に基づいて議論ができる可能性を示した。さらには、単一のゲノムが異なる形態をコードしているという性質が新たなボディープランの進化に結びつくことメカニズムについても新たな視点を提供する。

審 査 の 要 旨

長く議論されてきた多細胞動物の生活環の進化について、棘皮動物の変態過程にレチノイン酸シグナルが関与しているという新たな、そして驚くべき知見を提示したことが評価された。この知見について、レチノイン酸受容体をゲノム編集技術で不活性化すると変態過程の進行が抑制されるという結果と、発生過程を通じてのレチノイン酸の量的な変化について解析することで、制御機構についても理解を深めることができた。さらに、この知見を元に、すでに報告されている知見を俯瞰し、多細胞動物の生活環の進化をバランス良く論じていることも評価された。

令和4年1月24日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。