

メダカでは独自に進化した遺伝子が形の認識能力を制御する

～視覚を用いた高度な認知能力の起源解明に期待～

ポイント

- ・メダカを含めた棘^{きょく} 鱗^{きん} 上^{じょう} 目^{もく} 類では Hmgn2 遺伝子の配列が他種とはかなり異なることを発見。
- ・Hmgn2 遺伝子を欠損させたメダカでは、形の好み（丸よりも三角形が好き）が消失。
- ・魚類の形認識に関与する遺伝子の初同定を通じ、視覚依存の高度な認知能力メカニズム解明を期待。

概要

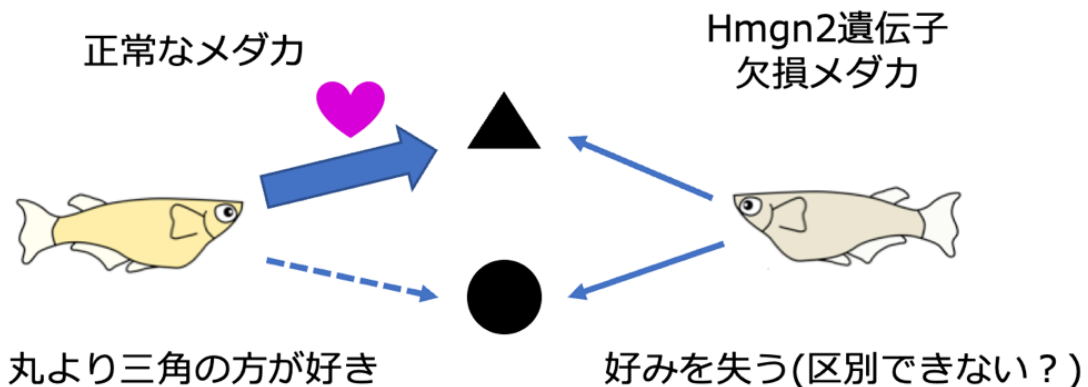
北海道大学大学院薬学研究院の横井佐織助教らの研究グループは、メダカにおいて Hmgn2 遺伝子が、形の認識能力に関与することを明らかにしました。魚類の形認識に影響する遺伝子の報告は今回が初めてです。

Hmgn2 遺伝子は魚類から哺乳類まで、配列保存性が高い遺伝子として知られていましたが、メダカの Hmgn2 は他の動物種と比べるとかなり配列が異なることが分かりました。実際、細胞内の局在や、他のタンパク質との立体的な相互作用もこれまで報告されていた Hmgn2 とは異なり、機能的にも違いがあると考えられました。Hmgn2 遺伝子が欠損したメダカでは、哺乳類の脳にあたる終脳の一部の領域が小さくなっており、この領域はゼブラフィッシュにおいて、形の認識に関わることが報告されている領域でした。

そこで研究グループは、形の認識能力を検証する新たな行動実験を開発しました。メダカが、丸が描かれているゾーンと三角形が描かれているゾーンとで、どちらのゾーンを好むか検証したところ、正常なメダカは三角形が描かれているゾーンを好むことが分かりました。一方、Hmgn2 遺伝子を壊したメダカでは、この好みが見られ、形の認識能力が異常であることが示唆されました。

この変わった Hmgn2 遺伝子は、脊椎動物の中でもメダカが属する棘^{きょく} 鱗^{きん} 上^{じょう} 目^{もく} 類のみで見つかり、棘^{きょく} 鱗^{きん} 上^{じょう} 目^{もく} 類は他の魚類と比較して、視覚情報を用いた詳細な対象物の認識が可能だとされています。今後の研究で、視覚を用いた高度な認知能力に必要なメカニズムが明らかになることが期待されます。

なお、本研究結果は、2024 年 8 月 23 日（金）公開の Communications Biology 誌に掲載されました。



正常なメダカは丸よりも三角を好んだが、Hmgn2 遺伝子を欠損させると好みが見えなくなった

【背景】

Hmgn2 遺伝子は神経前駆細胞で主に発現する遺伝子で、魚類から哺乳類まで配列保存性が高く、機能的にも保存されている遺伝子として知られています。また、マウスでは Hmgn2 遺伝子を欠損させると、脳が小さくなる小頭症を示し、死にやすい傾向があることが報告されていました。

研究グループは、メダカの脳で発現する機能未知遺伝子を探索する過程でメダカの Hmgn2 遺伝子に着目し、他種と比較するとその配列保存性が低いことから、メダカにおいては他種とは別の機能を示すのではないかと考えて、研究を進めました。

【研究手法】

メダカの Hmgn2 が他種の Hmgn2 や他の Hmgn ファミリーとどれくらい類似しているかを、系統樹を書いて明らかにしました。また、Hmgn はヒストンと結合することで遺伝子発現制御をすると考えられているので、AlphaFold2^{*1} を用いて構造レベルでのヒストンとの相互作用を予測し、他種と比較しました。さらに、ゲノム編集技術^{*2}によって機能的な Hmgn2 を合成できないメダカを作製し（以下、Hmgn2 欠損メダカ）、個体の大きさや脳の大きさを比較しました。

最後に、形の認識能力を検証する新たな行動実験を開発し、この行動実験において Hmgn2 欠損メダカが異常を示すかを検討しました。Y 字の先に丸が描かれているゾーンと三角が描かれているゾーンがある水槽を準備し、メダカがどちらのゾーンを好むかを検証する、という実験です。

【研究成果】

メダカの Hmgn1、Hmgn3 は他種との類似性が高い一方、メダカの Hmgn2 は他種との類似性が低いことが分かりました（図 1）。また、この変わった Hmgn2 は魚類の中でもメダカが属する棘鱗上目類のみに存在することが判明しました。AlphaFold2 による予測から、ゼブラフィッシュの Hmgn2 とヒストンはがっちりと組み合っている一方で、メダカの Hmgn2 とヒストンは離れてしまっていることが分かりました（図 2）。したがって、メダカの Hmgn2 は他種と比較して Hmgn2 の機能が弱まっていることが考えられます。実際、Hmgn2 欠損マウスでは脳が小さくなる、死にやすい、といった症状が出る一方で、Hmgn2 欠損メダカは見た目上特に異常はありませんでした。その後の詳細な検証により、Hmgn2 欠損メダカでは哺乳類の脳にあたる終脳の一部の領域が小さくなっていることが分かりました。この領域はゼブラフィッシュにおいて、形の認識に関わることが報告されている領域でした。

新しく開発した行動実験により、正常なメダカは丸よりも三角を好むことが明らかとなった一方で、Hmgn2 欠損メダカではこの好みを失っていました（図 3）。したがって、Hmgn2 欠損メダカでは特定の脳領域が小さくなった影響で、形の認識に異常が生じ、行動異常を示したと考えられます。

【今後への期待】

棘鱗上目類は外洋からサンゴ礁まで幅広い環境に適応し、生態学的に多様性をもったグループとして知られています。それぞれの環境に適応するためには高度な形態認識能力が必要であり、実際にメダカは他個体を顔で区別するなど、視覚を用いた高度な認知能力をもつことが知られています。

本研究により、Hmgn2 の独自の進化がその能力に貢献した可能性が考えられました。魚類の形認識に影響する遺伝子の同定はこれが初めてのことであり、今後、さらに研究を進めることで、視覚を用いた高度な認知能力に必要なメカニズムが明らかになることが期待されます。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費助成事業 (JP21H05708、JP23K05841、JP23H03839)、基礎生物学研究所共同利用研究 (23NIBB336)、アステラス病態代謝研究会研究助成金、武田科学振興財団薬学系研究助成、内藤記念女性研究者研究助成金の助成を受けたものです。

論文情報

論文名 An Evolutionarily Distinct Hmgn2 Variant Influences Shape Recognition in Medaka Fish
(進化的に異なる Hmgn2 バリエントがメダカの形状認識に影響を与える)
著者名 井ノ上俊太郎^{1*}、正木佑芽^{1*}、中川真一¹、横井佐織^{1*} (¹ 北海道大学大学院薬学研究院、* 共同第一著者)
雑誌名 Communications Biology (生物学の専門誌)
DOI 10.1038/s42003-024-06667-8
公表日 2024 年 8 月 23 日 (金) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 助教 横井佐織 (よこいさおり)

T E L 011-706-3731 F A X 011-706-4988 メール yokois@pharm.hokudai.ac.jp

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

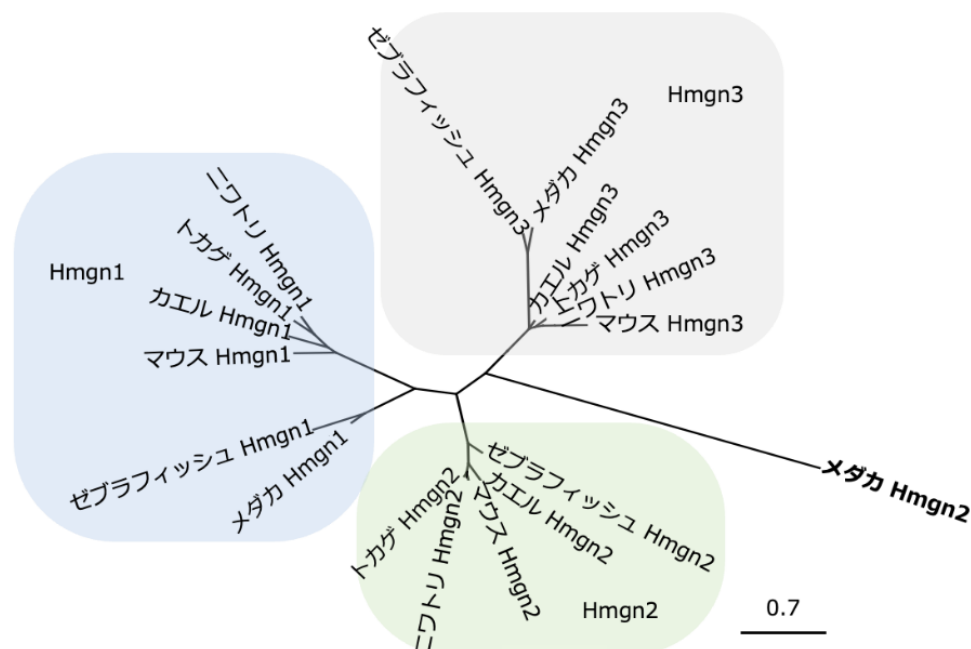


図 1. 脊椎動物における Hmgn の系統樹

枝分かれの位置が近いほど、相同性が高いことを意味する。メダカの Hmgn1、Hmgn3 は他種とも相同性が高いが、Hmgn2 は相同性が低い。

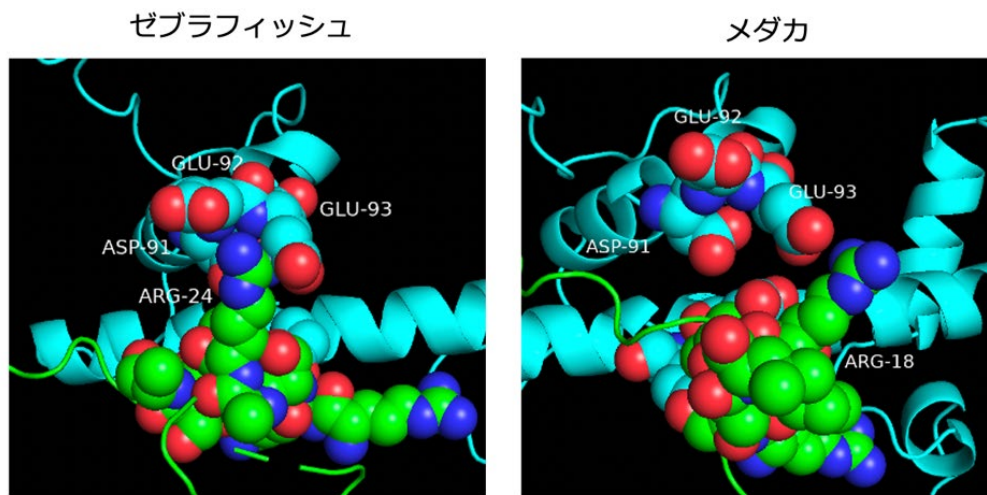


図 2. Hmgn2（緑）とヒストン（水色）の立体構造予測
 ゼブラフィッシュでは両者が組みあっているのに対し、メダカでは離れてしまっている。

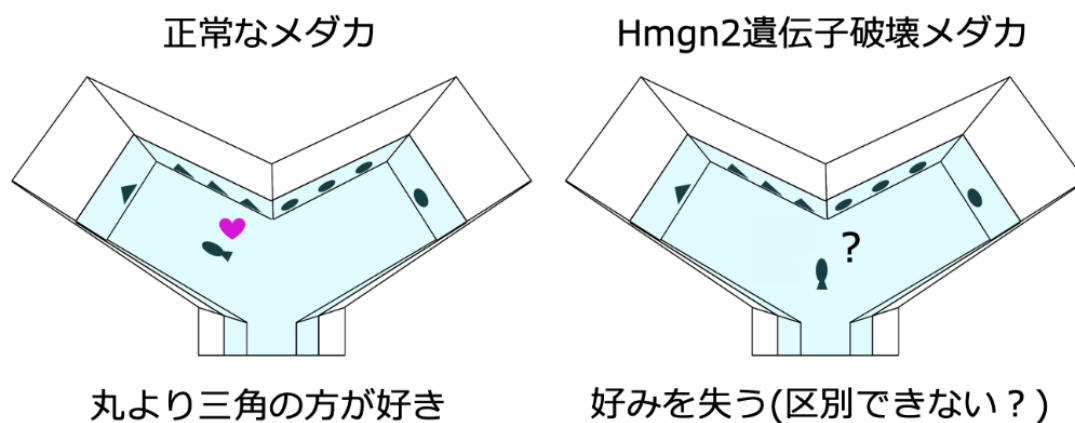


図 3. 正常なメダカは三角が描かれているゾーンを好んだが、Hmgn2 遺伝子を破壊すると、この好み
 が失われた。

【用語解説】

- *1 AlphaFold2 … タンパク質の 3 次元構造をアミノ酸配列から高精度で予測する人工知能システム。
- *2 ゲノム編集技術 … 遺伝子の中の狙った場所を切断し、編集する技術のこと。特定の遺伝子の機能を欠損させることが可能。