

2025 年 11 月 28 日

前肢の起源に迫る：胸ヒレ誕生の鍵は HoxB クラスターの進化
—ゼブラフィッシュの遺伝子欠損により胸ヒレが完全消失、
長年の謎に分子レベルの手がかり—

1 ポイント

- HoxB クラスター遺伝子の欠失で胸ヒレが完全に消失することを発見。
- 胸ヒレ形成開始遺伝子 *tbx5a* が発現できないことを確認。
- HoxB クラスターが胸ヒレ形成位置の指定に関与することを解明。
- 前肢起源の謎に Hox 遺伝子機能拡張が関与する可能性を提示。

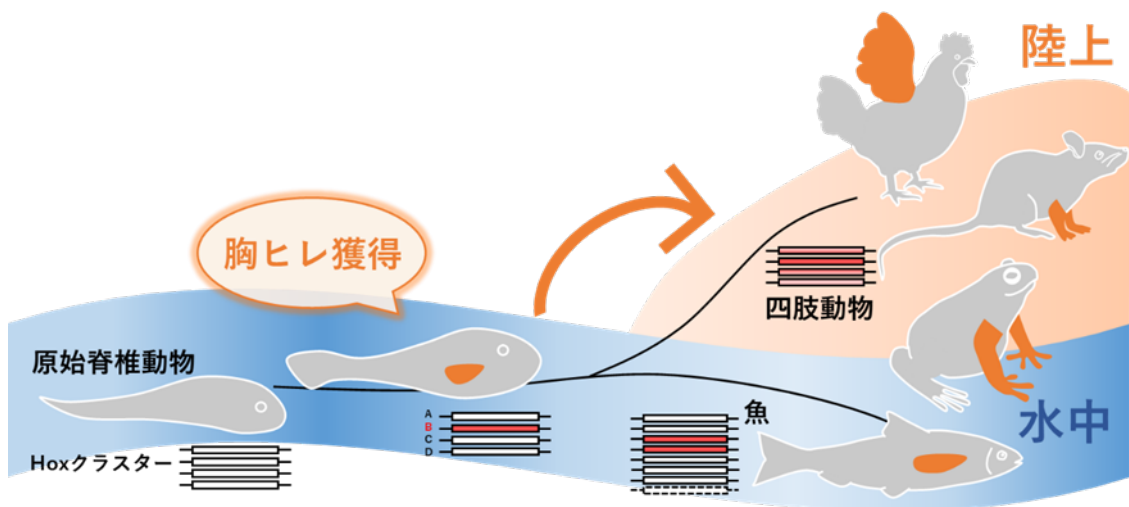


図 1 胸ヒレ獲得と前肢進化の過程を示す模式図

太古に誕生した原始的な脊椎動物には、胸ヒレに相当する構造はまだ存在していませんでした。その後の進化の過程で、脊椎動物は新たに左右対の胸ヒレを獲得し、これがやがて四肢動物の前肢（腕や翼など）へと進化しました。本研究では、この胸ヒレ誕生の分子基盤として、HoxB クラスター遺伝子群の機能拡張が関与した可能性を明らかにしました。

2 概要

脊椎動物は、どのようにして“前肢”の起源となる胸ヒレを獲得したのか。その進化の仕組みは長年、謎に包まれてきました。埼玉大学大学院理工学研究科・生体制御学プログラムの川村哲規 准教授、同大学大学院生の菊地守道さん(2020 年度博士前期課程修了)、藤井蓮花さん(博士前期課程 2 年在籍)、小林大貴さん(2022 年度博士前期課程修了)を中心とした研究グループは、小型魚ゼブラフィッシュを用いた解析により、この長年の問に迫りました。

研究グループは、動物発生を司る中心的な遺伝子群である Hox 遺伝子群に注目しました。その中でも、HoxB クラスター由来の *hoxba*・*hoxbb* 遺伝子を同時欠失させると胸ヒレが完全に形成されないことを発見しました。さらに、胸ヒレ形成の開始に必要な *tbx5a* 遺伝子が発現しないことも確認され、HoxB クラスターが「胸ヒレをつくる位置」を指定する役割を担っていることが明らかになりました。

本研究成果は、前肢の起源解明に向けた新たな分子レベルの手がかりを提示するものであり、2025 年 11 月 21 日に国際生命科学誌『eLife』にオンライン版で公開されました。

3 研究内容

私たち脊椎動物の“前肢”の進化的な起源である胸ヒレは、もともと存在していたわけではありません。脊椎動物の起源はおよそ 5 億年以上前のカンブリア紀にさかのぼりますが、当時の原始的な脊椎動物は、現在の魚がもつような左右対の胸ヒレ(のちの前肢に相当)をもっていなかったことが化石記録からわかっています。その後の進化過程で、脊椎動物は新たに胸ヒレという器官を獲得し、これが陸上生活を支える前肢へと進化しました(図 1)。胸ヒレの出現は、前肢の誕生につながる進化史上の大転換点です。その誕生のメカニズムを明らかにすることは、発生生物学・進化生物学の根源的課題とされてきました。

では、その胸ヒレはどのようにして誕生したのでしょうか。原始的な脊椎動物のゲノム(設計図)に生じた変化が胸ヒレ獲得のきっかけになったと考えられていますが、どの遺伝子が関わったのかは長い間わかっていませんでした。胸ヒレ誕生をもたらした遺伝子変化は、その重要性ゆえに、現存する脊椎動物のゲノムにも保持されている可能性が高いと考えられます。さらに、陸上へ進出し胸ヒレから前肢へと形態を発展させた四肢動物よりも、胸ヒレを獲得した古代魚に近い体制を維持している現生魚類を用いることで、その分子基盤の手がかりが得られるのではないかと研究グループは考えました。

そこで注目したのが、動物発生の中枢を担う Hox 遺伝子です。Hox 遺伝子は、体を頭から尾までどのように区切り、どの位置にどの器官を形成するかという「設計図上の座標」を決める役割を担う遺伝子群です。昆虫や線虫からヒトに至るまで、ほとんどの動物が共通して持つ進化的に古い遺伝子であり、その働きによって、体の前後方向に沿った構造配置が精密に制御されています。脊椎動物のゲノム上には、Hox 遺伝子がまとまって配置された「Hox クラスター」が 4 つ (HoxA、HoxB、HoxC、HoxD) 存在し、それぞれが体の位置情報を精密に指定する役割を分担しています。この 4 つのクラスターは、脊椎動物系統で起きた古い全ゲノム重複に由来し、動物の形態多様性を支える重要な遺伝子基盤と考えられています。胸ヒレが誕生する以前の原始脊椎動物もこれら 4 つの Hox クラスターを備えていたと考えられますが、その後の進化過程で、特定の Hox 遺伝子に新たな働きが付与された可能性が指摘されています。

今回、研究グループは胸ヒレをもつ現生脊椎動物の代表として小型熱帯魚ゼブラフィッシュを用い、Hox 遺伝子群の中でも HoxB クラスター由来の遺伝子群 (hoxba・hoxbb) を人工的に同時欠失させた変異体を作製しました。その結果、胸ヒレが完全に消失することがわかりました(図2)。この結果は、進化の過程で HoxB クラスターに存在する Hox 遺伝子が胸ヒレ形成に組み込まれるような遺伝子レベルの変化を獲得し、胸ヒレの発生に必須の役割を担うようになった可能性を強く示唆します。

さらに、胸ヒレが失われた個体では、胸ヒレ形成の開始に必要な *tbx5a* という遺伝子がスイッチオンされないことも明らかになりました(図2)。つまり、HoxB 由来の遺伝子が体の前後方向に「胸ヒレをつくる位置」を指定し、その位置で *tbx5a* の発現を誘導する役割を果たしていると考えられます。言い換えると、胸ヒレという大きな進化的出来事の背後には、Hox 遺伝子群による“位置決め(座標軸)”機能の拡張があった可能性が浮かび上がります。

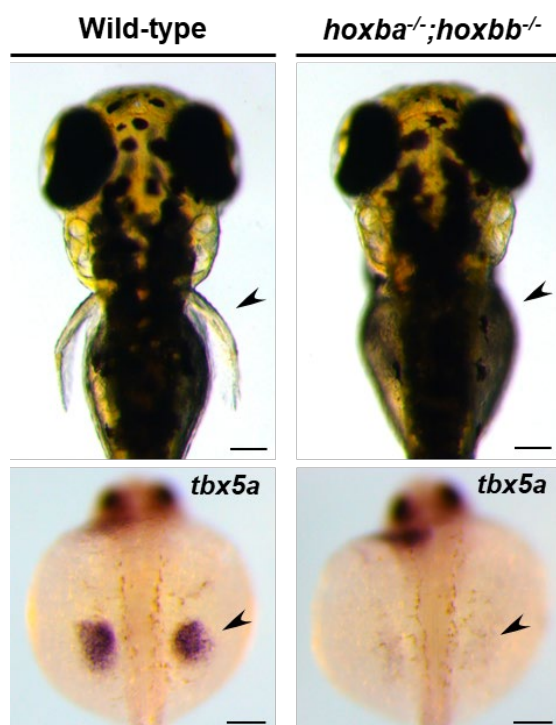


図2 HoxB クラスター欠失による胸ヒレ形成と *tbx5a* 発現の消失

上段はゼブラフィッシュ3日胚の実体顕微鏡像。野生型(左)では胸ヒレ(矢印)が形成されるのに対し、HoxB クラスター由来の遺伝子群(*hoxba*・*hoxbb*)を同時欠失させた個体(右)では胸ヒレが完全に消失しました。下段は胸ヒレ形成開始遺伝子 *tbx5a* の in situ ハイブリダイゼーション像。野生型(左)では左右の発現領域(矢印)が確認されますが、欠失個体(右)では発現が見られません。これらの結果は、HoxB クラスターが体の前後軸に沿って胸ヒレ形成位置を指定し、*tbx5a* 発現を誘導する役割を担っていることを示しています。

胸ヒレ獲得には複数の遺伝的変化が積み重なったと考えられ、その全貌が明らかになったわけではありません。しかし今回の研究により、これまで全く不明であった胸ヒレ誕生の過程において、HoxB クラスターに生じた遺伝子変異が寄与した可能性が示され、分子進理解の一端が明らかとなりました。今回の成果は、長年謎に包まれてきた「前肢の起源」という根源的な問いに対し、遺伝学的アプローチから具体的な手がかりを提示するものであり、今後さらなる研究により、胸ヒレ(前肢)の起源に関わる遺伝子変化の全貌解明へとつながることが期待されます。

4 論文情報

掲載誌	eLife
論文名	HoxB-derived <i>hoxba</i> and <i>hoxbb</i> clusters are essential for the anterior-posterior positioning of zebrafish pectoral fins
著者名	Morimichi Kikuchi, Renka Fujii, Daiki Kobayashi, Yuki Kawabe, Haruna Kanno, Sohju Toyama, Farah Tawakkal, Kazuya Yamada, Akinori Kawamura.

	菊地守道、藤井蓮花、小林大貴、河部友貴、菅野晴奈、外山蒼羽珠、Farah Tawakkal、山田一哉、川村哲規 埼玉大学大学院理工学研究科
DOI	10.7554/eLife.105889
URL	https://doi.org/10.7554/eLife.105889

5 研究支援

科学研究費補助金 基盤研究(C) (18K06177、23K05790)

6 用語解説

■ Hox(ホックス)遺伝子

生物の体を頭から尾にかけてどのように区切るかを定める「設計図上の座標軸」を与える遺伝子群。昆虫からヒトまでほとんどの動物が共通して持ち、体の位置情報(どこにどんな器官を作るか)を決定する。脊椎動物では、HoxA・HoxB・HoxC・HoxD の4つの「Hox クラスター」と呼ばれるまとまりを形成しており、それぞれが体の前後軸に沿った器官の配置を制御する。

■ HoxB クラスター

脊椎動物の4つのHoxクラスターのうちのひとつで、主に体の中～前方の位置情報を指定する。本研究では、HoxB クラスター由来の2つの遺伝子群(hoxba、hoxbb)を同時に欠失させると、ゼブラフィッシュで胸ヒレが完全に消失することが判明した。これにより、HoxB クラスターが「胸ヒレを形成する位置」を決める重要な因子であることが示された。

■ クラスター(cluster)

遺伝子がゲノム上でまとまって並んでいる構造のこと。

Hox 遺伝子のように、機能的に関連する複数の遺伝子が一列に配置されていることが多い。

クラスター構造によって、複数の遺伝子が同調的に発現(オン/オフ)し、体の構造形成を正確に制御できる。

■ 胸ヒレ(pectoral fin)

魚類の体の左右に対をなして生じるヒレで、進化的には四肢動物の「前肢」に相当する。

脊椎動物が水中から陸上へ進出する過程で、胸ヒレが変化して前肢(腕や翼など)へと進化したと考えられている。

胸ヒレの出現は「四肢の起源」に直結する大進化イベントである。

■ tbx5a 遺伝子

胸ヒレや前肢の形成を開始するスイッチとなる転写因子遺伝子。

発生初期にこの遺伝子が発現すると、胸ヒレの芽(ヒレ芽、fin bud)が形成される。

本研究では、HoxB クラスターを欠失させると tbx5a の発現が起こらないことが明らかになり、HoxB が胸ヒレ形成の開始位置を決めることが示唆された。

■ 全ゲノム重複(whole-genome duplication)

進化の過程で、生物の持つすべての遺伝子(ゲノム)が一度に複製される現象。

脊椎動物の祖先では、約 5 億年前に 2 回の全ゲノム重複(1R、2R)が起きたとされる。

その結果、Hox クラスターが 1 組から 4 組に増え、動物の体の構造の多様化と複雑化が進んだと考えられている。

■ ゼブラフィッシュ(zebrafish)

学名 *Danio rerio*。体長 3~4cm の小型淡水熱帯魚で、透明な胚をもつため発生過程を顕微鏡下で直接観察できる。ヒトを含む脊椎動物と多くの共通遺伝子をもつため、発生・遺伝・疾患研究に広く使われるモデル生物である。

■ Hox 遺伝子の機能拡張(gene co-option / neofunctionalization)

もともと別の発生過程で働いていた遺伝子が、新たな器官や構造の形成に利用されるようになる現象。本研究では、HoxB クラスターの一部の遺伝子が、進化の過程で胸ヒレ形成の位置決め機能を新たに獲得した可能性を示唆している。