

解説

進化的新機軸としての哺乳類の顔

東山 大毅

Key words : 進化, 形態学, 頭蓋, エボデボ, 発生学

哺乳類は可動式の鼻を持つことで特徴づけられる。これは、上あごの先に直接鼻孔が開いているような爬虫類や両生類の顔とは決定的に異なる特徴である。こうした哺乳類特有の顔の進化は長い間見過ごされてきたが、近年筆者らは比較発生学や古生物学的な手法を用い、哺乳類顔成立の背景に劇的な形態学的変更が隠されていたことを見出した¹⁾。

I 哺乳類の顔には口先のほかに可動する鼻先がある

顔の真ん中にヒクヒク動く鼻がある——われわれヒトにはごく当たり前のことのように思えるだろうが、実はこれが哺乳類の顔の大きな特徴である。哺乳類は他の四肢動物と比べて嗅覚や聴覚が極めてよく発達することが知られているが、鼻を機能的なモジュールとして捕食器官たる口から独立させ、能動的な“嗅ぎ”行動ができるようになったこの変化も、そうした高い嗅覚能力の発達を後押ししたと考えられよう。こうした上あごと鼻の形態的・機能的な分離の起源は、しかしながら長い間見過ごされてきた謎でもある。なるほど爬虫類のなかには時々鼻が尖って突き出ているように見える種もいるし、取るに足らない些細な変化に感じられたとしても無理はない。ところが、哺乳類の顔、特に鼻や上あごの先(口先)を含む吻部においては、実は後述するような解剖学上の齟齬が

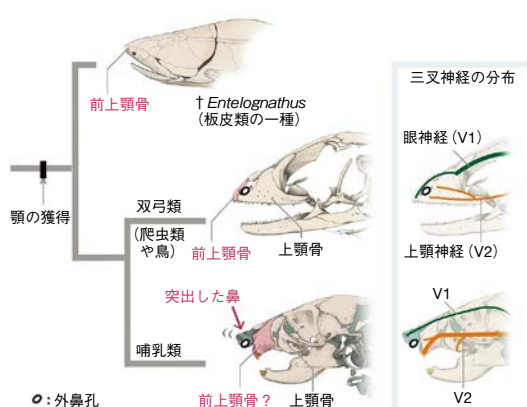


図1 上あごの骨格, 神経にみる哺乳類の異質さ

幾つも同時に生じているのである。

四肢動物に限らず、硬骨を持つ脊椎動物の顎の骨格は、ある一定のパターンに制約されていると考えられてきた。なかでも、上あご前端的要素は前上顎骨 (premaxilla) と呼称され、あらゆる四肢動物や硬骨魚類、また初期顎口類である板皮類においてさえ、形態学的に相同な要素が見いだされてきた(図1)²⁾。しかし、どうも哺乳類における“前上顎骨”の位置関係がおかしい。例えば、図1にみられるようにトカゲの前上顎骨は口の先をキャップのように覆い、つまり一対の鼻孔に対して吻側かつ正中に存在するわけだが、哺乳類の前上顎骨(哺乳類では切歯骨; incisive bone と呼ばれる)は鼻腔を両側方から包み込むように、鼻

The mammalian-specific face as an evolutionary novelty

Higashiyama Hiroki : 東京大学大学院医学系研究科代謝生理化学教室 (〒113-0002 東京都文京区本郷 7-3-1)

0370-9531/06/¥500/論文/JCOPY

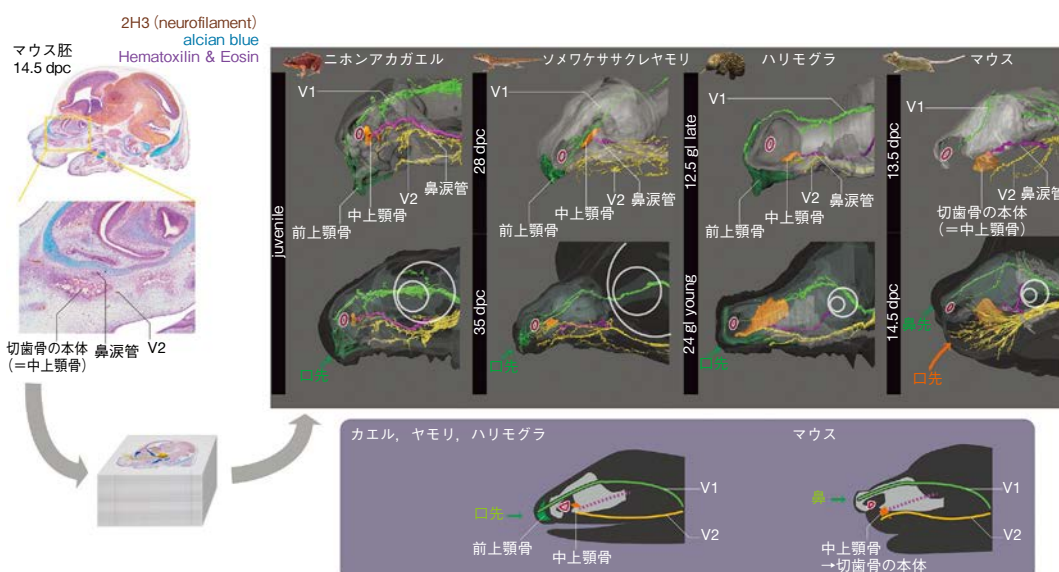


図 2 上あごの先の構造はマウスと他の動物とで大きく作り方が異なる

組織切片からの三次元構築。哺乳類の上あごの先の骨は前上顎骨だと思われてきたが、実は中上顎骨に相当する。(文献 1 の図に基づく)

孔に対して後方に存在するのである。口先の骨と鼻の構造との位置関係がまるで入れ替わっているのだ。更に、あらゆる脊椎動物の顔面の各部を支配する三叉神経の 3 つの枝のうち、眼神経は哺乳類以外の四肢動物では前上顎骨の領域を支配しているが、哺乳類ではこの神経はもっぱら鼻を支配し、上あごはすべて三叉神経のうち上顎神経が支配する³⁾。むしろ、“前上顎骨”やそこに生える切歯も同様に上顎神経で支配される。以上を総合すると、どうも哺乳類の顔というのは単にトカゲのような顔にチョット鼻が突き出た程度ではない、もっと劇的な変形を遂げたように思えてならない。では、その発生過程は哺乳類と非哺乳類の間でどのように異なり、それはどのようなプロセスで進化してきたのだろうか。

II 哺乳類と爬虫類の間で口先の骨は相同ではない

まず、顔面の構造、特に口先の骨格の発生位置を確認するために、マウス (*Mus musculus*)、ニワトリ (*Gallus gallus*)、ソメワケササクレヤモリ (*Paroedura picta*; トカゲの一種)、ニホンアカガエル (*Rana japonica*) の様々な発生段階の胚を入手し、組織切片を作製した。その後、末梢神経

を免疫組織化学染色で標識したのち、アルシアンブルー、ヘマトキシリン-エオシン染色で組織を可視化、AMIRA で三次元構築を行った(図 2)。結果、ニワトリ、トカゲ、カエルでは同じような発生過程で上あごが作られることが支持された。これらの動物では、軟骨性の神経頭蓋の先端にして 2 つの鼻囊の正中、眼神経の支配領域に前上顎骨が骨化し、やがて歯の生えた口先の骨を形成する。これに対し、マウスでは相同な領域には発生過程を通じて骨要素がまるで形成されない。軟骨頭蓋の形態や神経の分布において、確かに他の動物の前上顎骨に相当する領域を見いだすことはできるのだが、その領域は発生後期において顎よりもむしろ突出した鼻に分化する。では、マウスの口先の骨はどこから骨化するのかといえば、鼻囊の側方、上顎神経の分布する鼻涙管の前端開口部付近に生じ、これが発生を通じて切歯を備えた骨になる。つまり、口先の骨はマウスと他の動物とではまるで異なる位置から生じるわけである。

実は、トカゲやカエルにも、マウスの口先を作る骨とちょうど同じ位置に小さな骨要素の発生を見いだすことができ、これは“中上顎骨(septomaxilla)”と呼ばれる。この中上顎骨は、両生類や爬虫類の成体において鼻孔の内側にとどまるご

く小さな構造であり、現生哺乳類では後述する単孔類 (monotreme; 祖先的な特徴を多く保持した哺乳類の系統) を除いて失われたと考えられてきた⁴⁾。しかし、筆者らによる胚発生の観察に基づくなら、この通説には疑問符を付けざるを得まい。実際に単孔類のハリモグラ (*Tachyglossus aculeatus*) 胚の組織切片をベルリン自然史博物館で取得し三次元構築したところ、マウスと他の動物との間をつなぐような発生過程が観察された。つまり、発生の早い時期には大きな前上顎骨を持つものの、発生を通じて次第に中上顎骨が肥大化し、前上顎骨と置き換わっていくのである (図2)。

以上の観察結果から、長い間前上顎骨と呼ばれてきたマウスの口先の骨は、その相対的位置関係から中上顎骨に入れ替わったのだということが示唆されるのである。

Ⅲ 顔を作る顔面原基の組み方そのものが哺乳類では変更されている

マウスと他の動物との間での顔面の解剖学的構造の入れ替わりは、一体どのような発生上の改変を表しているのだろうか。頭部顔面領域は脊椎動物の体制のなかでも特に入り組んだ複雑な部位だが、発生を遡ればおおむねどの動物も同じ位置に同じ数の顔面原基を持つ咽頭胚の状態に還元できる。咽頭胚に生じる咽頭弓のうち、最前の第一咽頭弓は顎骨弓とも呼ばれ、その背側と腹側から上顎突起と下顎突起が前方に向かって伸長する。顎骨弓よりも更に前、脳胞や眼胞、鼻を包む広大な領域は顎前領域と呼ばれ、ここにも前頭鼻隆起など幾つかの顔面原基が生じる⁵⁾。脊椎動物の顔はこれらの原基の組合せで生じるわけだが、少なくとも四肢動物ではそれらの長さや幅はともかくとして、組み方は一貫していると考えられてきた。つまり、上あごの基部や頬にあたる側方部が上顎突起に由来し、上あごの先端——すなわち前上顎骨の領域は顎前領域のテリトリーとされてきたのである。これは、特にニワトリでは発生段階の細胞標識実験などで示されてきたのだが⁶⁾、ひょっとしたら哺乳類では顔面突起の組み方そのものが変わっているのではないだろうか。

顔面原基の貢献を調べるなら、特定の原基の間

葉細胞を標識し、その系譜を発生を通じて追えばよい。筆者らは *Dlx1* という遺伝子に着目した。これは、咽頭胚期の顎骨弓に一過的に発現する遺伝子である⁷⁾。もしこの *Dlx1* の発現細胞を特定のタイミングで標識できたなら、上顎突起と顎前領域の細胞とを視覚的に分離できるはずである。そこで、筆者らは遺伝子改変マウスである *Dlx1-CreER^{T2}* マウスを準備してレポーターマウスと掛け合わせ、*Dlx1* 遺伝子の局在が明瞭な胎齢 9.5 日胚で標識ができるように実験を設定した (図 3A)。すると、10.5 日胚や 11.5 日胚のような顔面原基の明瞭な時期のみならず、おおむね顔の概形が成立する 14.5、15.5 日胚、18.5 日胚のような生まれる直前の胚においても、標識された細胞群の連続的な広がり確認できた (図 3B, C)。こうした標識細胞の集団は顔が形成されるにつれて上あごのほぼ全域を覆い、更に口先の骨にも標識が観察された (図 3D)。骨芽細胞の分化に関わる *Runx2* との共染色では、これら標識細胞が確かに口先の骨の骨化に関与することが明示された (図 3E)。つまり、通説と異なり、マウスの上あごは“前上顎骨”と呼ばれてきた口先の骨まで、実はほぼすべてが上顎突起に由来することが示唆されたのである。

これに対し、鼻部と一次口蓋は標識細胞が分布しなかった。1つ強調すべきことは、この標識実験でみられた標識細胞の広がりには上顎神経の分布に極めてよく一致するというところだろう (図 3F)。三叉神経の主要な3つの枝、眼神経、上顎神経、下顎神経はそれぞれ顎前領域、上顎突起、下顎突起に付随するということが咽頭胚の観察で知られる (顎前領域の腹側……すなわち将来の一次口蓋部には鼻口蓋神経が分布する。これは肉眼解剖学では上顎神経の一部に含まれがちだが、発生上は異なる発生原基モジュールに付随する構造である)³⁾ わけだが、この発生原基と神経分布との対応関係は、どうやらすっかり形態形成が完了した後でもほとんど崩れることがないらしい。

Ⅳ 口唇口蓋裂

では、顔面原基同士の結合を阻害したときに、顔の構造はどのような配置になるだろうか。筆者らはシクロパミン (cyclopamine; *Sonic hedgehog*

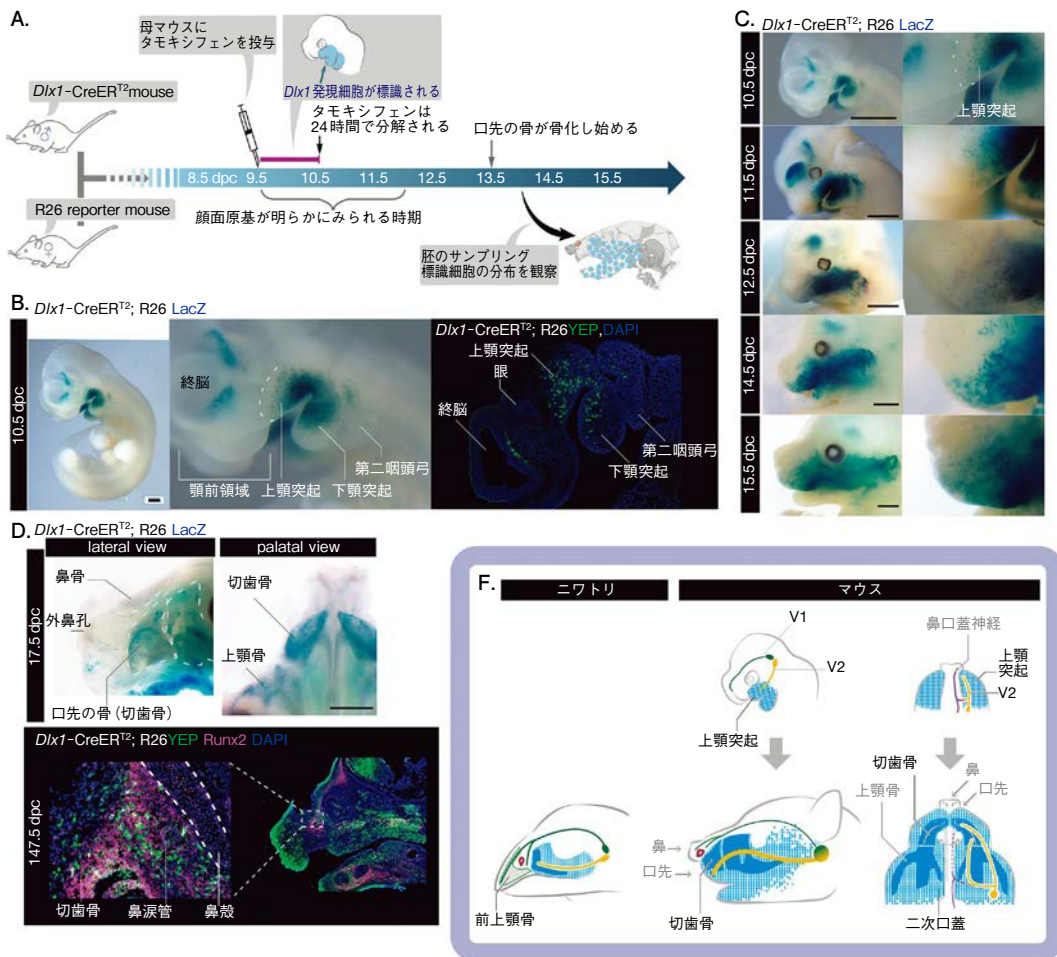


図 3 哺乳類の上あごはほぼ全域が上顎突起に由来する

- A. *Dlx1-CreER^{T2}* マウスを用いた実験の模式図
 B. *Dlx1-CreER^{T2}* マウスによる上顎突起と下顎突起 (顎骨弓要素) の標識
 C. 上顎突起の伸長により上あごの間葉が形成される。鼻部に標識細胞はみられない。
 D. 標識された細胞が口先の骨にも貢献する。
 E. 上顎突起の間葉は他の動物では上あごの付け根に分布するが、マウスでは全域を形成。その分布は三叉神経の上顎神経 (V2) の支配領域にオーバーラップする。(文献 1 の図に基づく)

遺伝子の伝達経路の阻害物質)を用いた顔面原基の縮小を講じ、それに伴う顔面原基同士の結合不全をマウスやニワトリで観察した。つまり、人為的な口蓋口唇裂モデルの作出と比較観察を行ったわけである。この実験では、顔面原基同士の間に確かに隙間が生じ、その隙間の位置を維持したまま後期の発生段階まで観察することができた(図 4)。むしろ、この隙間は三叉神経の主要な枝の支配領域の間に位置する。ニワトリでは両隙間の正中の領域、すなわち顎前領域に由来する内側鼻隆起の伸長に前上顎骨が生じた。口唇口蓋裂のヤモ

リもこのニワトリに類似した領域に隙間ができ、その正中に前上顎骨が、側方に中上顎骨が生じることから、前上顎骨が顎前領域に、中上顎骨が上顎突起に由来することが示唆される(図 4B)。マウスでは口先の骨の大部分がヤモリでの中上顎骨と同じ、隙間の側方に生じた。正中にもわずかに骨化がみられたが、これはおそらく本来の前上顎骨の名残であり、第Ⅲ節で標識されなかった一次口蓋の領域に該当するものであろうと考えられる。

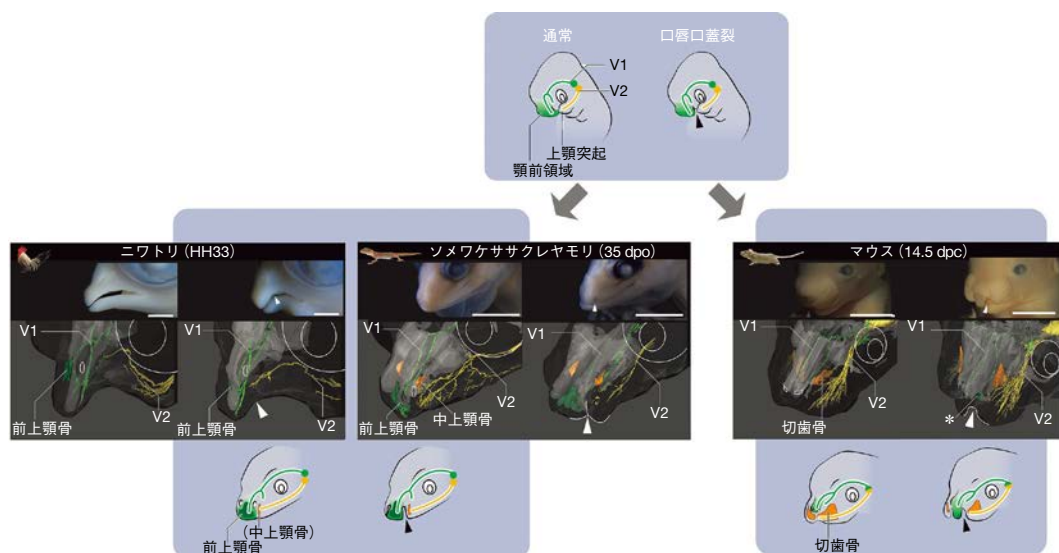


図 4 口唇口蓋裂モデルにおける顔面構造の発生位置

口先の骨格はニワトリやヤモリでは顔面原基間にできる裂目(矢頭)よりも正中に前上顎骨として生じるのだが、マウスの口先の骨は大部分が裂目より外側に生じる。(文献1の図に基づく) *痕跡的な前上顎骨要素

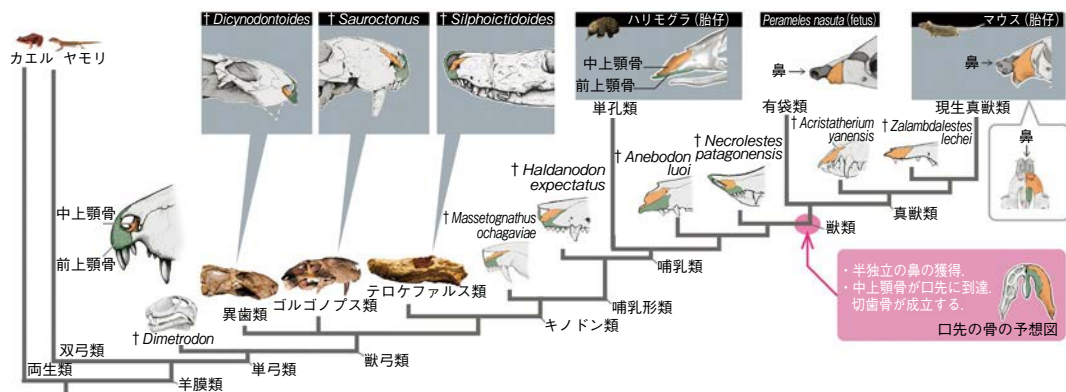


図 5 上あごの骨格の進化的変遷

単弓類(哺乳類に至る多くの化石動物を含む系統)のうち、最も祖先的な形態はカエルやヤモリ同様、前上顎骨が口先を占めており、中上顎骨は鼻孔の脇の小さな骨にすぎない。しかし、このプロポーションは哺乳類に至るにつれ大きく変遷してゆく。一般的な現生哺乳類に特徴的な鼻を持つ顔面は、厳密には有袋類と胎盤類の共通祖先、獣類(Theria)の系統で生じたと考えられる。(文献1の図に基づく)

V 哺乳類の進化における口先の入れ替わりは化石記録に反映されている

以上の発生学実験から、哺乳類に至る過程で顔面原基の組合せの大幅な改変が起こり、それによって口先の骨が前上顎骨から中上顎骨へとシフトしていることがわかった。では、進化過程は化石記録に現れているだろうか。筆者はドイツ、テュービンゲン大学の収蔵庫に眠っている単弓類

(哺乳類に至る四肢動物の系統)の化石を子細に観察し、前上顎骨から中上顎骨への移行が約1億年かけて漸進的に生じていることを見いだした(図5)。単弓類のなかでも比較的古いディメトロドン(*Dimetrodon* sp.)などでは、口先の骨格のプロポーションはヤモリやカエルなどと類似しているが、より哺乳類に近縁なゴルゴノプス類のサウロクトヌス(*Sauroctonus parringtoni*)やディノ

ゴルゴン (*Dinogorgon rubidgei*) では中上顎骨が大きく顔面に張り出し、更に近縁なグループでは前上顎骨の正中が細くなっていることが観察された。過去の文献などとも照らし合わせると、半独立の鼻や特徴的な口先の骨を持った哺乳類の顔は、まさに胎盤類と有袋類の共通祖先のあたりで成立したのではないかと考えられる。

VI 進化的新機軸としての哺乳類の顔

これまで、少なくとも顎の進化的成立を経て以降の脊椎動物においては、顔の形態学的な位置関係はおおむね画一的なパターンに制約されているという見方が大半だった。しかし、今回の研究は、そうした祖先的な制約が哺乳類に至る過程で打破られ、その結果として半独立した可動する鼻と、ごく一部(一次口蓋の部分)を除き、もっぱら中上顎骨に由来する“切歯骨”がもたらしたことを示唆する(図6)。この現象は、顔面原基という発生モジュール同士が、それまで一様に拘束されてきた結合関係を逸脱して新たな結合を設け、その結果として、形態・機能的に新しい構造を生み出すという面で進化的新機軸(evolutionary novelty)の代表的な例としてみなせよう。

もちろん今回の研究で哺乳類顔の進化のすべてが解明されたというわけではない。例えば、顔の表面を覆い、唇や鼻、前頭部の運動をもつかさどる表情筋も哺乳類に特有の構造であり、その進化は長い間謎に包まれたままであるわけだが、その成立が今回の結果で説明できるかと言われれば難しいところである。とはいえ、上顎突起のような咽頭弓の要素が哺乳類では例外的に顔の先まで伸長するという今回の発見は、同じく(第二咽頭弓由来とはいえ)咽頭弓領域に起因する表情筋の顔面への伸長と何らかの関連を疑わずにはいられないのも確かである。

今回の成果は哺乳類の進化的起源を探る多くの研究の足場となると考えられ、例えば表情筋の進化をはじめ、更なる多くの研究への発展が期待できるだろう。

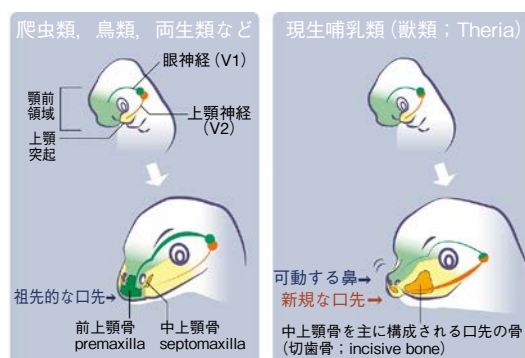


図6 “哺乳類顔”の作り方

おわりに

近年、発生学的手法の発展と共に、頭部領域における伝統的な古典性のスキームが見直されてきている。筆者らの研究は、骨や三叉神経のような解剖学的構造の位置関係が、胚における顔面原基の配置に対応することを現象論として強く支持する。しかし、いまだこうした構造と胚原基の間葉との密接な対応関係は経験則的な説明にとどまり、それがいかなる機構で維持され、どのような条件で破綻するかは現在でもよくわかっていない。もし、この機構が解明できれば、脊椎動物の複雑な構造の進化を胚原基の変遷として捉え直すことができるのみならず、現在までの進化傾向の先に将来どのような形態が生じ得るかという、未来の形態進化の可能性を予測するような議論も、ひょっとしたら可能になるのではないだろうか。

●文 献

- 1) Higashiyama H, Koyabu D, Hirasawa T et al : *Proc Nat Acad Sci U S A*. 118 : e2111876118, 2021
- 2) Zhu M, Yu X, Ahlberg PE et al : *Nature*. 502 : 188-193, 2013
- 3) Higashiyama H, Kuratani S : *J Morphol*. 275 : 17-38, 2014
- 4) Wible JR, Miao D, Hopson JA : *Zool J Linn Soc*. 98 : 203-228, 1990
- 5) Kuratani S : *Evol Dev*. 14 : 76-92, 2012
- 6) Lee SH, Bédard O, Buchtová M et al : *Dev Biol*. 276 : 207-224, 2004
- 7) Depew MJ, Lufkin T, Rubenstein JL : *Science*. 298 : 381-385, 2002