

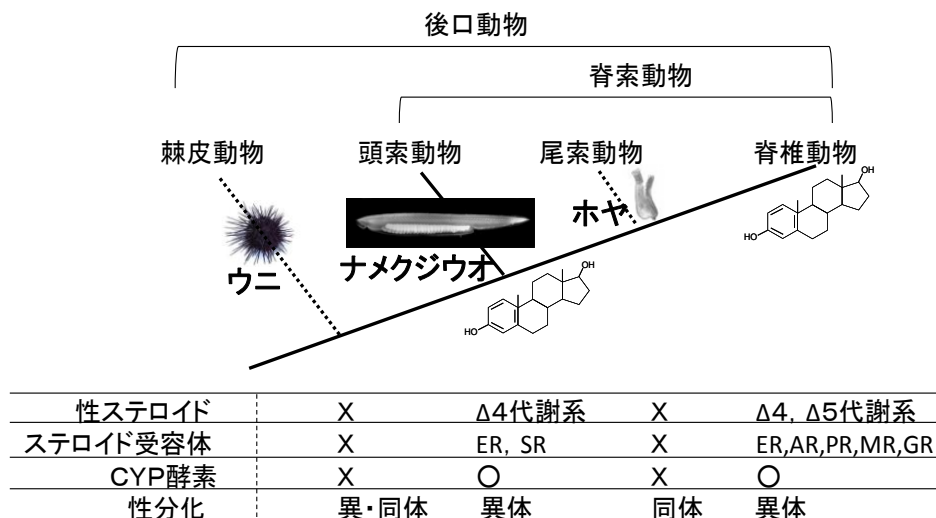
ナメクジウオのステロイド代謝系

「ナメクジウオ」の項のトップページ、および「無脊椎動物から脊椎動物へ」の項で示したように、ナメクジウオは脊索動物門に属する。この門にはホヤ類（尾索動物亜門）も含まれるが、ホヤ類は脊椎動物にもっとも近縁であり、ナメクジウオ類は脊索動物では最も古くに分化した動物である。ホヤ類は2002年にユウレイボヤのゲノム情報が、ナメクジウオは2008年にフロリダ産の個体のゲノム情報が公表された。これらのゲノムとヒトのゲノムを比較したところ、ホヤは脊椎動物がもつ多くの遺伝子を喪失したが、ナメクジウオはその遺伝子モデルの90%がヒトと相同であり、シンテニーも高く保存されていることが示された。ナメクジウオはヒトと直近の共通祖先から分岐した脊椎動物の祖先動物のモデルと言える。

無脊椎動物から脊椎動物への内分泌機構の進化を研究するのにも、内分泌関連遺伝子がほとんど失われているホヤではなく、脊椎動物に特有な性ステロイドとその代謝酵素であるシトクロム P450 酵素（CYP 酵素）および性ステロイド受容体をもつナメクジウオ（図1）を材料とするのが有利である。ステロイドは微量で核受容体に直接作用し、さまざまな遺伝子の発現を制御することが知られていたが、近年、膜にも受容体があり、細胞内情報伝達系の制御にも関わっていることが示された。ステロイドは脊椎動物の重要なホルモンであるが、多種類の微量な代謝産物があって多様な作用をもつため、まだ解明されていない点が多い。

以上のことから、多様なステロイドが司る内分泌機構の“根源”をナメクジウオに求め、脊椎動物の内分泌系を考える研究は、国内外で意義ある研究だとされている。ナメクジウオのステロイド代謝系、あるいは性ステロイド受容体の報告がないわけではないが、ナメクジウオのエストロゲン受容体（ER）にエストロゲンやアンドロゲンは結合せず、ERの役割は不明のままである。一方、エストロゲンはERに結合せず、ステロイド受容体（SR）に結合するという意外な結果が得られている。なお、核受容体としてのステロイド受容体の進化も重要である。

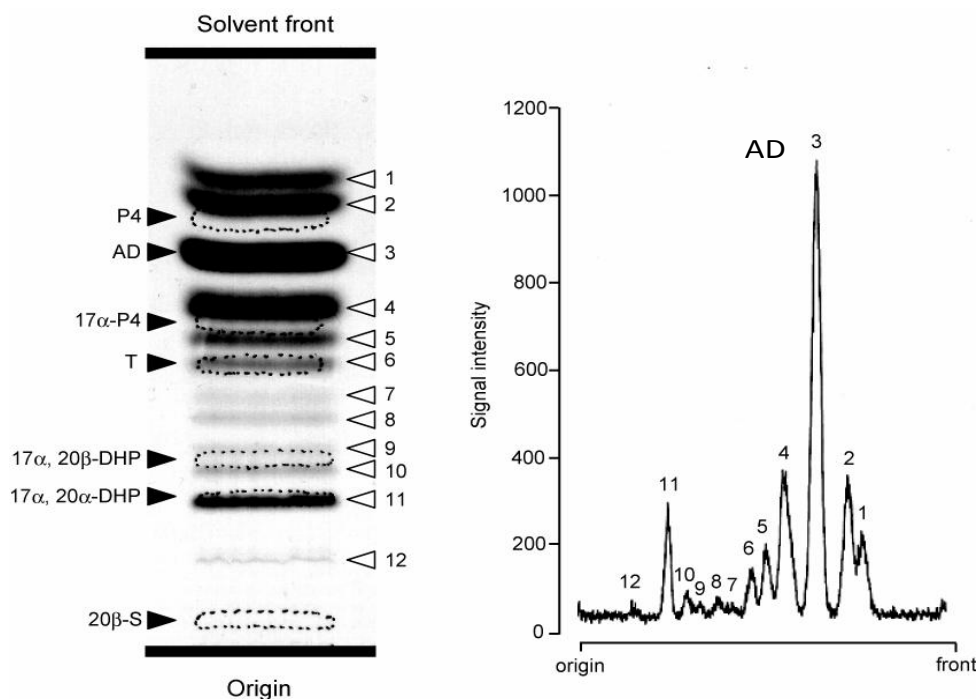
図1 系統関係と性ステロイド



ER: エストロゲン受容体, SR: ステロイド受容体, AR: アンドロゲン受容体, PR: プログステロン受容体, MR: ミネラルコルチコイド受容体, GR: グルコルチコイド受容体

窪川研究室では、今までに、ナメクジウオの卵巢と精巣から性ステロイドを抽出するとともに、代謝酵素の遺伝子クローニングと代謝実験を行い（図2）、代謝経路の一部を明らかにしてきた。また、エストロゲン受容体遺伝子の発現を調べ、さらに免疫染色法で局在を調べたところ、その神経索における分布がわかってきた。さらに解析を進めたところ、未知の性ステロイドが3種類以上あることもわかってきた。代謝系にまだ未解明な点があるだけでなく、ナメクジウオにおける性ステロイドの作用にもまだ明らかでない事が多い。今後は、個々のステロイドの性質を *in vivo* と *in vitro* で明らかにする実験が必要である。

図2 性ステロイド代謝実験結果の例



卵巢での¹⁴C-Androstenedione (AD)の代謝産物の薄層クロマトグラム展開像(左)とチャート(右)。