



Evolutionary Theory for

CONSTRAINED & DIRECTIONAL DIVERSITIES

Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas

Constrained & Directional Evolution Newsletter Vol. 5 No. S1 (2021)

新学術領域研究

# 進化の制約と方向性

～微生物から多細胞生物までを貫く表現型進化原理の解明～



号外 哺乳類の顔を作ったダイナミックな進化過程  
～哺乳類の鼻は祖先の口先だった～

表紙: 現生四肢動物(マウス、ハリモグラ、ニワトリ、ソメワケササクレヤモリ、ニホンアカガエル)の頭蓋と絶滅した単弓類(*Dimetrodon*、*Dicynodontoides*、*Sauroctonus*、*Silphoictidoides*)の化石。

手前には典型的な羊膜類の咽頭胚。図案化した三叉神経の分布も示した。

(東京大学 東山大毅)

# Mammalian face as an evolutionary novelty

Hiroki Higashiyama, Daisuke Koyabu, Tatsuya Hirasawa, Ingmar  
Werneburg, Shigeru Kuratani, Hiroki Kurihara

*Proceedings of the National Academy of Sciences*  
(2021) 118, e2111876118

<https://doi.org/10.1073/pnas.2111876118>

The anterior end of the mammalian face is characteristically composed of a semimotile nose, not the upper jaw as in other tetrapods. Thus, the therian nose is covered ventrolaterally by the “premaxilla,” and the osteocranium possesses only a single nasal aperture because of the absence of medial bony elements. This stands in contrast to those in other tetrapods in whom the premaxilla covers the rostral terminus of the snout, providing a key to understanding the evolution of the mammalian face. Here, we show that the premaxilla in therian mammals (placentals and marsupials) is not entirely homologous to those in other amniotes; the therian premaxilla is a composite of the septomaxilla and the palatine remnant of the premaxilla of nontherian amniotes (including monotremes). By comparing topographical relationships of craniofacial primordia and nerve supplies in various tetrapod embryos, we found that the therian premaxilla is predominantly of the maxillary prominence origin and associated with mandibular arch. The rostral-most part of the upper jaw in nonmammalian tetrapods corresponds to the motile nose in therian mammals. During development, experimental inhibition of primordial growth demonstrated that the entire mammalian upper jaw mostly originates from the maxillary prominence, unlike other amniotes. Consistently, cell lineage tracing in transgenic mice revealed a mammalian-specific rostral growth of the maxillary prominence. We conclude that the mammalian-specific face, the muzzle, is an evolutionary novelty obtained by overriding ancestral developmental constraints to establish a novel topographical framework in craniofacial mesenchyme.

# 哺乳類の顔を作ったダイナミックな進化過程 ～哺乳類の鼻は祖先の口先だった～

2021年11月1日 東京大学プレスリリース

## 【発表者】

東山 大毅(東京大学 大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 特任研究員)

小藪 大輔(筑波大学 プレシジョン・メディスン開発研究センター 准教授)

平沢 達矢(東京大学 大学院理学系研究科 地球惑星科学専攻 准教授)

インマー・ヴェルネブルク(Ingmar Werneburg)(テュービンゲン大学ゼンケンベルク人類進化・古環境研究センター キュレーター)

倉谷 滋(理化学研究所 倉谷形態進化研究室 主任研究員)

栗原 裕基(東京大学 大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 教授)

## 【発表のポイント】

◆哺乳類の進化の鍵を握るダイナミックな顔面形成のメカニズムを、胚発生を用いた実験や化石を含めた比較調査により発見した。

◆哺乳類の顔は、顎をもつ脊椎動物に広く共通する顔面形成パターンを大きく逸脱しており、爬虫類や両生類でいう上あごの先端部を使いまわして突出した鼻を作ると同時に、新しい骨を発達させ口先を作り替えている。

◆本研究結果は、哺乳類進化研究の基盤となるとともに、解剖学的構造の配置がどうやって決まるのかという形態形成への理解を深めるものである。

## 【発表概要】

哺乳類の顔には動く鼻があり、また上あごの骨格や神経の位置関係も爬虫類や両生類とは大きく異なります。こうした哺乳類特有の顔の進化は全くの謎でした。東京大学大学院医学系研究科の東山大毅特任研究員を中心とする研究チームは、筑波大学、東京大学大学院理学系研究科、テュービンゲン大学、理化学研究所のメンバーとともに、さまざまな動物の発生過程の比較や、遺伝子改変マウスを用いた分子発生学実験、さらに化石を使った古生物学的解析など多面的な手法を持ちいてこの問題に挑みました。その結果、これまで画一的と見なされてきた顔面の形成過程が、哺乳類において大幅に変更されていることが判明しました。爬虫類で上あごの先端部を作る発生原基は哺乳類では主に鼻を生じ、その代わりに哺乳類では別の発生原基が上あごの先を作っています(図1)。骨格や神経など、顔の構造の位置関係はこの発生原基の系譜の差を反映しており、脊椎動物進化を通じて保存されてきたと考えられてきた上あごの先の骨「前上顎骨」も、哺乳類では進化の過程で別の骨に入れ替わっていたことが示唆されました(図2)。これらの結果は、哺乳類の進化研究の基盤となるとともに、顔面の解剖学的構造の位置関係やその発生についてのこれまでの教科書的知見を書き換えるものです。

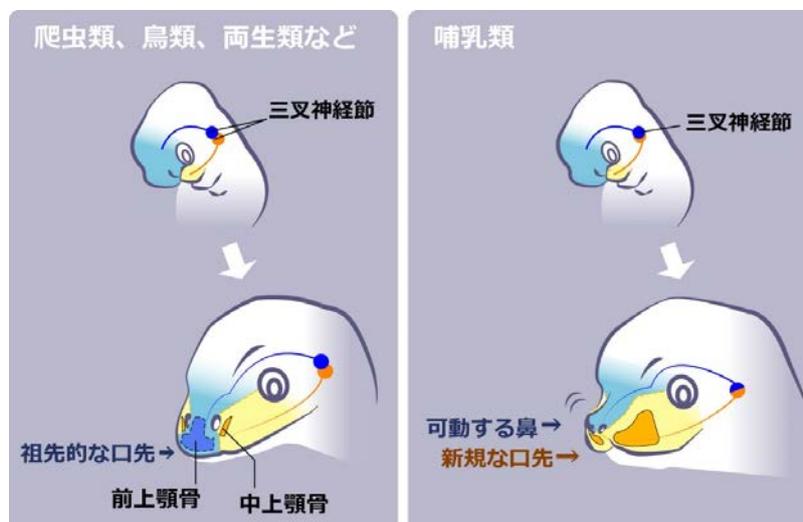


図1: 哺乳類と他の動物との顔面の形成過程の違い

## 【発表内容】

哺乳類の顔面は上あごから独立した可動式の鼻を持つことが特徴です。一方で爬虫類や両生類の顔といえば、上あごの先に直接鼻孔が開いており、哺乳類とは大きく異なる顔つきをしています。また同時に、上あごに分布する三叉神経など、解剖学的構造の位置関係は、哺乳類とそれ以外の動物とで明らかな違いがあり、例えば爬虫類や両生類で上あごの先を支配する三叉神経の末梢の枝は哺乳類では主に鼻を支配します。こうした形態的な差が哺乳類とそれ以外の脊椎動物との間にあるにもかかわらず、その差異にどのような進化的な背景があるのかはこれまで全くの謎でした。哺乳類は、トカゲのような顔つきをしていた祖先から、どうやって特徴的な顔を進化させたのでしょうか。

東京大学大学院医学系研究科の東山大毅(ひがしやま ひろき)特任研究員や栗原裕基(くりはら ひろき)教授を中心とする研究チームは、さまざまな動物を用いた発生過程の比較、遺伝子改変マウスを用いた分子発生学実験、さらには哺乳類の祖先を含む化石記録の比較など多面的な手法を持ちこたえてこの問題に挑みました。

マウス(哺乳類)、ハリモグラ(卵を産む原始的なタイプの哺乳類)、ニワトリ(鳥類)、ソメワケササクレヤモリ(爬虫類; トカゲの一種)、ニホンアカガエル(両生類)などの胚発生を、組織切片標本から三次元モデルを作って比較したところ、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分かりました。これら哺乳類以外の動物では前上顎骨という骨が上あごの先端部を作っています。これに対して、マウスでは、前上顎骨が生じる領域に相当する部位には骨が形成されず、むしろ主に突出した鼻に分化することが分かりました。その代わり、マウスでは中上顎骨(注1)という異なる位置にある骨が発生を通じて肥大し、口先を作ります。ハリモグラではまるでそれらの中間段階のように、発生早い時期には大きな前上顎骨をもつものの、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ゆく様子が観察されました。

この哺乳類における口先の変化は、単に骨の入れ替わりに留まらず、顔全体を形成する発生原基の組み変わりそのものを反映していることも分かりました(図1)。これは *Dlx1-CreER<sup>T2</sup>* マウスという、特定の発生原基を標識できる遺伝子変異マウスを主に用いて示されたものです。この実験からは、骨格や三叉神経の分布パターンのような解剖学的特徴の位置関係が、こうした顔面原基の発生系譜に従って分布することも示唆されました。

さらに、ディメトロドンやゴルゴノプス類など、哺乳類に至るさまざまな過程の化石記録をもちいて古生物学的な解析をおこなったところ、哺乳類の成立とともに口先の骨が前上顎骨から中上顎骨へと徐々に入れ替わる過程が観察されました。これは上記の発生の比較と整合的であり、発生原基の組み替わりがペルム紀からジュラ紀まで約1億年かけて漸進的に哺乳類の祖先系統で起こったことを示唆します(図2)。

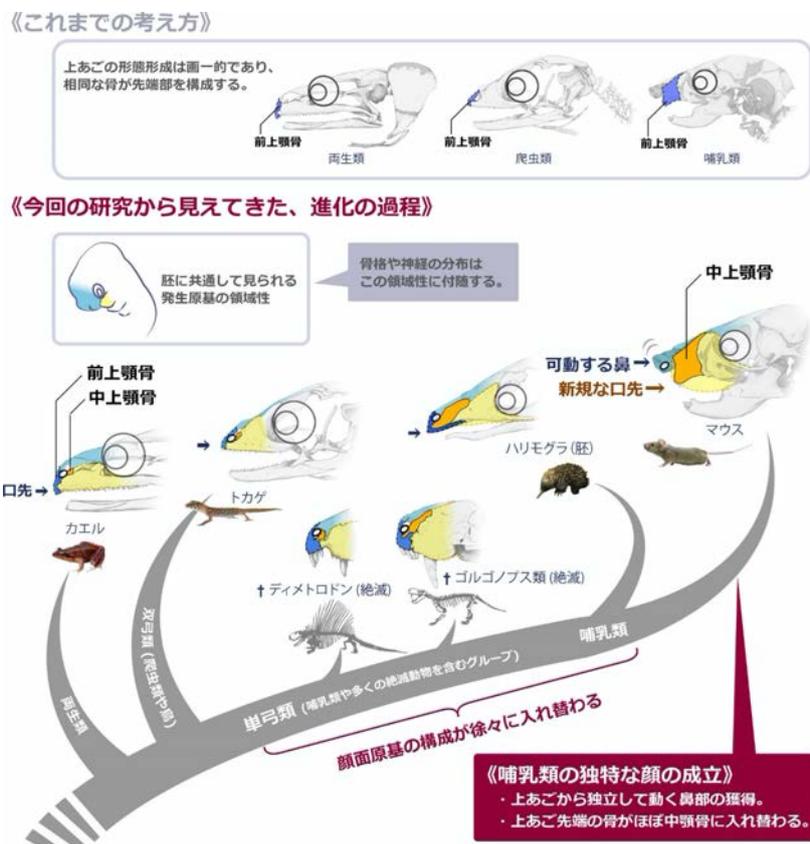


図2: 今回の研究で明らかになった、顔面の進化過程

これまで顔の作られ方、すなわち顔面を形づくる発生原基の組み合わせ方は、顎をもつ脊椎動物を通じて概ね画一的なルールに制約されていると考えられてきました。また、上あごを構成する骨格もある決まったパターンに制約され、特に先端部の骨は前上顎骨という同じ骨が使われて続けていると200年以上に渡って思われてきました。しかし今回の研究は、哺乳類に至る系統でこうした祖先的な制約が破られ、その結果として上あごから独立した可動式の鼻を持つ哺乳類特有の顔が進化的新規性として生じたのだということを示唆します。この形態的な変化は、おそらく嗅覚の劇的な発達など哺乳類の繁栄に関わる様々な革新をもたらしたと推測されます。今回の研究の成果は、哺乳類の進化的起源を探る多くの研究の基盤となるとともに、顔面の解剖学的構造の位置関係やその発生についてのこれまでの教科書的知見を書き換えるものです。

本研究は、日本学術振興会特別研究員奨励費(17J11177)、科学研究費助成事業 新学術領域研究「進化の制約と方向性」(20H04858)および若手研究(20K15858)等のもとで行われました。

#### 【発表雑誌】

雑誌名: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS) (10月30日オンライン掲載)

論文タイトル: Mammalian face as an evolutionary novelty

著者: Hiroki Higashiyama\*, Daisuke Koyabu, Tatsuya Hirasawa, Ingmar Werneburg, Shigeru Kuratani, Hiroki Kurihara

DOI 番号: 10.1073/pnas.2111876118

#### 【問い合わせ先】

東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻

特任研究員 東山大毅 (ひがしやま ひろき)

#### 【用語解説】

(注1) 中上顎骨 septomaxilla。四肢動物(脊椎動物のうち水から陸に上がった四つ足の動物)の祖先で初めて獲得したとされる骨。両生類や爬虫類では、鼻孔の外側方にある小さな骨として知られていたが、哺乳類ではずっと失われたとされていた。決まった日本語名はこれまで存在しなかったため、今回新しく日本語訳を与えた。



Skulls of extant tetrapods (mouse, echidna, chicken, gecko, and frog) and fossil synapsids. A typical amniote embryo and simplified distribution of trigeminal nerves are also shown.

“In This Issue” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2021. 118 (44) eiti4421118  
<https://doi.org/10.1073/iti4421118> より

## **Constrained & Directional Evolution Newsletter Vol. 5 No. S1**

発行：2021年12月1日

発行者：新学術領域研究「進化の制約と方向性～微生物から多細胞生物までを貫く表現型  
進化原理の解明～」(領域代表者 倉谷 滋)

編集：Constrained & Directional Evolution Newsletter 編集委員会(編集責任者 深津 武馬)

領域 URL：<http://constrained-evo.org/>