2024. 6. 27 サイエンスカフェ in 静岡

比較内分泌学からみる両生類の生活

岡田令子　静岡大学理学部生物科学科

https://wwp.shizuoka.ac.jp/bio-okada/

1

両生類とは

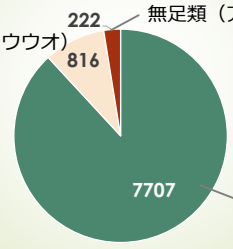
- カエル、イモリ、サンショウウオの仲間
- 脊椎動物門両生綱
- 殻のない卵を水中に産卵→オタマジャクシ（幼生）→成体
- 鱗・毛・羽毛をもたない
- 外温（変温）動物

2

両生類の分類

現存する両生類：8,745種（2024. 6. 27現在）

有尾類
（イモリ・サンショウウオ）

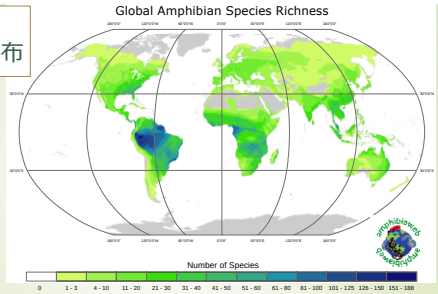


無足類（アシナシイモリ）

無尾類（カエル）

3

地球上の両生類の分布



AmphibiaWeb. 2024. <https://amphibiaweb.org> University of California, Berkeley, CA, USA. Accessed

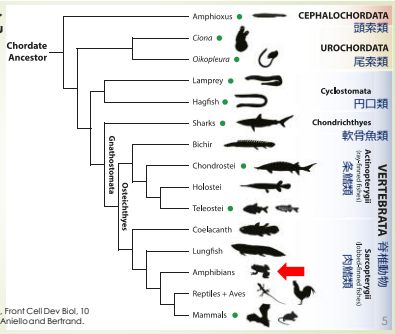
Data Sources: AmphibiaWeb, IUCN range maps for 7,063 (ca. 85% of known, including native and introduced) species.
Map Projection: World Robinson EPSG:54030

Cartography: Michelle S. Koo, with Christina Lee, UC Berkeley
Acknowledgements: GIS work supported by the Museum of Vertebrate Zoology, MVZ apprentices, and GIS assistant Zoe Yoo (2019-2021).

AmphibiaWeb © 2000-2021 The Regents of the University of California | Creative Commons Attribution Non-Commercial CC-BY-NC

4

脊索動物の進化



Pascual-Anaya et al., 2022, Front Cell Dev Biol, 10
© 2022 Pascual-Anaya, D'Aniello and Bertrand.

5

内分泌学　Endocrinology

ホルモンによる生体調節機構に関わる研究分野

個体秩序維持の3本柱

- 神経系
- 内分泌系
- 免疫系

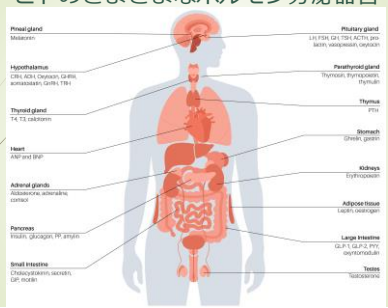
6

ホルモンとは

- 生体機能の調節に必要な情報の伝達物質
- 全身の様々な器官（ホルモン産生器官）で作られる
- 産生器官から分泌されたホルモンは、血流により標的細胞まで運ばれる
- 低濃度で作用する

7

ヒトのさまざまなホルモン分泌器官



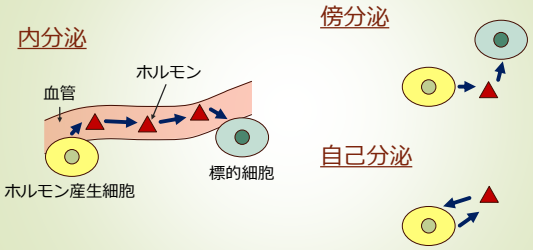
8

主なホルモン（哺乳類）

内分泌腺		ホルモン	
脳下垂体	前葉	成長ホルモン	タンパク質・ペプチドホルモン
		甲状腺刺激ホルモン	
		副腎皮質刺激ホルモン	
		生殖腺刺激ホルモン（濾胞刺激ホルモン・黄体形成ホルモン）	
		プロラクチン	
	中葉	黒色素胞刺激ホルモン	
	後葉	バソプレシン	
		オキシトシン	
甲状腺		甲状腺ホルモン（チロキシン・トリヨードチロニン）	アミノ酸誘導体ホルモン
副甲状腺		パラトルモン	
副腎	髄質	アドレナリン	
	皮質	糖質コルチコイド	ステロイドホルモン
		鉱質コルチコイド	
膵臓ランゲルハンス島	B細胞	インスリン	
	A細胞	グルカゴン	
生殖腺	卵巣	濾胞ホルモン（エストロゲン）	
		黄体ホルモン（プロゲステロン）	
	精巣	雄性ホルモン（テストステロン）	

9

ホルモンの分泌様式



10

比較内分泌学
Comparative Endocrinology

- さまざまな動物のホルモンの構造・機能を統合的に理解
- 共通点と差異→動物の進化との関係
- 新規のホルモンの発見

11

両生類の変態は内分泌学的に調節される

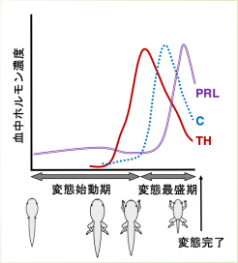
ウシガエルの変態の進行

Kikuyama et al., 2021, Mol Cell Endocrinol, 524, 111143より転載（許諾番号5811250858089）

12

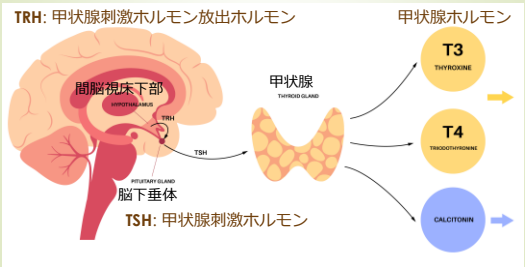
変態の進行の内分泌学的調節

甲状腺ホルモン（TH）甲状腺
副腎皮質ホルモン（C）間腎腺
プロラクチン（PRL）脳下垂体前葉



13

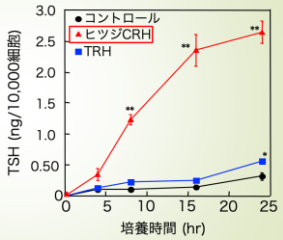
視床下部－脳下垂体－甲状腺系による甲状腺ホルモンの分泌調節（哺乳類）



14

副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）の強力なTSH放出作用（成体）

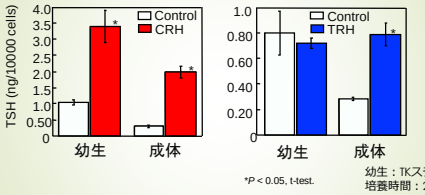
7 × 10⁴ cells/200 µL medium/well
(≈ 5–10 × 10⁵ cells/pituitary)



*p < 0.05, **p < 0.01 vs control (Scheffe's test)

15

副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）の強力なTSH放出作用（幼生）



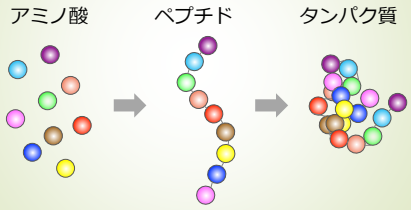
*P < 0.05, t-test.

幼生：TKステージ XVII–XXI
培養時間：24 hr

両生類TSHの主要な放出因子はTRHではなく、CRHである

16

タンパク質の構造



17

CRHとTRH（ペプチドホルモン）の構造

CRH（ウシガエル）

Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Met-Asp-Ile-Ile-NH_2

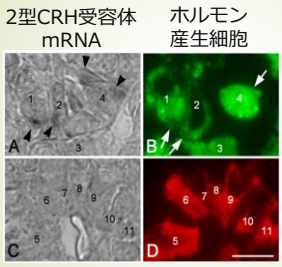
＊赤文字はヒツジCRHと異なるアミノ酸残基

TRH（脊椎動物共通）

pGlu-His-Pro-NH_2

18

脳下垂体細胞でのCRH受容体発現



Okada et al., 2009, Ann NY Acad Sci, 1163, 262–270より転載（許諾番号5812401013515）

19

さまざまな脊椎動物におけるCRHとTRHによるTSH放出効果

TABLE 1. Effects of corticotropin-releasing factor (CRF) and thyrotropin-releasing hormone (TRH) on the release of thyrotropin (TSH) among vertebrates.

Animals	Developmental stage	CRF	TRH	References
Teleost	Adult	++	0	Kagabu et al., 1998; Larsen et al., 1998
Amphibia	Larva	++	0	Okada et al., 2004
	Adult	+++	+	Okada et al., 2004
Reptilia	Posthatching	++	++	Denver & Licht, 1989
	Adult	+	++	Licht & Denver, 1988; Denver & Licht, 1991
Aves	Embryo	++	x	Geris et al., 1996, 1999
	Posthatching	++	++	De Groef et al., 2003
	Adult	+	x	Geris et al., 2003
Mammalia	Adult	x	+++	Bøler et al., 1969; Burgus et al., 1969

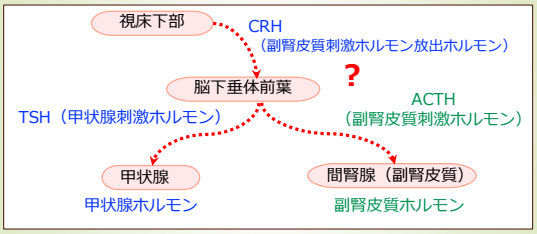
硬骨魚類
両生類
爬虫類
鳥類
哺乳類

Note: +++, strong effect; ++, moderate effect; +, weak effect; 0, no effect; x, no data available.

Kikuyama et al., 2023, Dev Growth Differ, 65, 321–226より転載（許諾番号5812400458278）

20

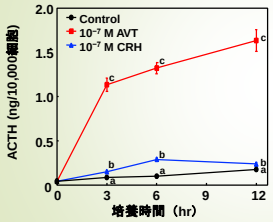
視床下部による脳下垂体の調節



両生類ではCRHはTSHだけでなく、
ACTHの放出活性も有するのか？

21

AVTおよびCRHによる下垂体前葉細胞からのACTH放出促進



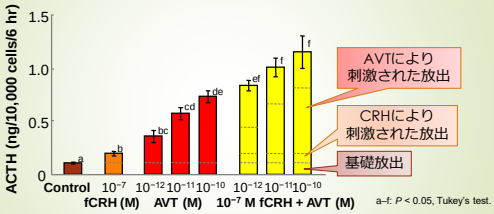
AVT：アルギニンヴァソトシン

- 哺乳類のアルギニンヴァソプレシン（AVP）の相同因子
- 哺乳類ではAVPがCRHによるACTH放出を相乗的に促進する

a–c, $p < 0.05$ vs control (Tukey's test)

22

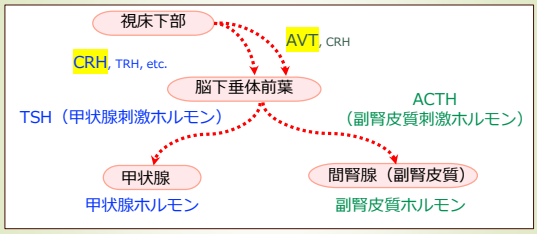
ウシガエル脳下垂体細胞からのACTH放出に対するAVTとCRHの相乗効果



- 両生類ACTHの主要な放出因子は、CRHではなくAVTである
- CRHは相乗効果によりAVTの作用を増強する

23

両生類における視床下部ー下垂体ー甲状腺/間腎腺系



進化の過程で、下垂体を調節する視床下部因子が入れ替わった

24

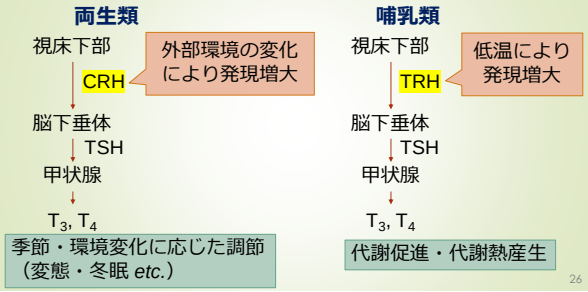
脳下垂体ホルモンを調節する視床下部因子の入れ替わり

脳下垂体ホルモン	両生類	哺乳類
甲状腺刺激ホルモン（TSH）	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）
副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）	アルギニンヴァソトシン（AVT）	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）

この入れ替わりが、脊椎動物の進化に重要であったのではないか？

25

甲状腺ホルモンの調節



26

両生類TRHの機能

視床下部
↓ TRH
脳下垂体
↓ プロラクチン（PRL）
標的器官

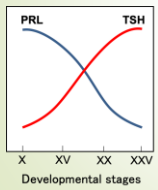
TSHではなくPRLの放出因子

27

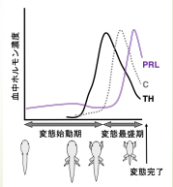
変態期のPRL分泌量の変化

プロラクチン（PRL）
脳下垂体前葉ホルモン　幼生器官の発達・変態の抑制

Etkinによる予想（1960年代）



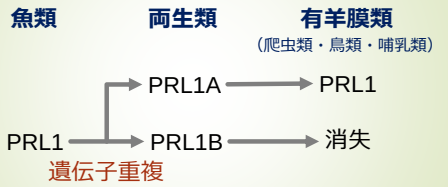
実際の血中レベルの変動



28

PRL1 (conventional PRL) の分子進化

Yamaguchi et al., 2015, Gen Comp Endocrinol, 224, 216–227



両生類だけがゲノム中に2種類のPRL遺伝子を持つ

29

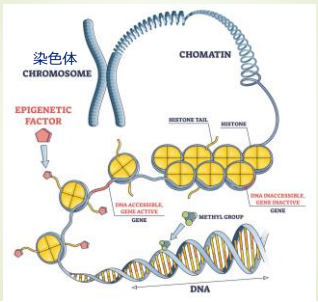
遺伝子重複

- 遺伝子を含むDNAの領域が重複する現象
- 原因は遺伝的組換えの異常、トランスポゾンの転移、染色体全体の重複など
- 重複した遺伝子にそれぞれ変異が蓄積し、発現や機能が変化していく（分岐）

遺伝子：タンパク質や機能を持つRNAの構造を指示するDNAの領域

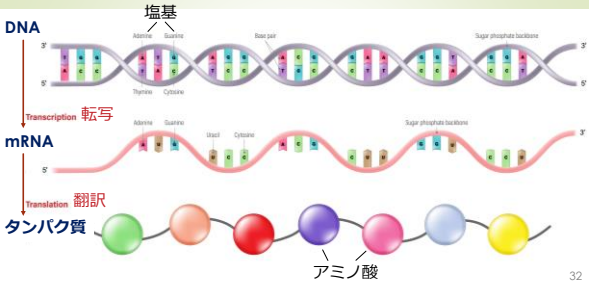
30

DNAの階層構造



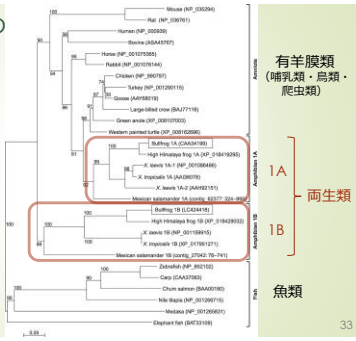
31

タンパク質の構造を指示するDNA（遺伝子）



32

両生類プロラクチンの分子系統樹



有羊膜類
（哺乳類・鳥類・爬虫類）

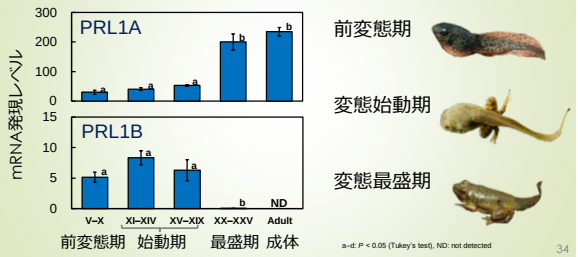
1A
1B
両生類

魚類

Okada et al., 2019, Gen Com Endocrinol, 276, 77–85より転載（許諾番号: 5811291267644）

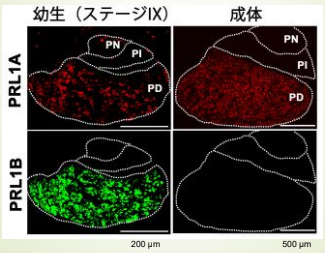
33

ウシガエル幼生および成体の脳下垂体におけるPRL1AおよびPRL1B mRNAの発現



34

幼生および成体の脳下垂体におけるPRL1A・1Bの免疫組織化学



PN: 神経葉（後葉）
PI: 中葉
PD: 前葉

35

両生類PRL

- 脊椎動物の中で唯一2種類のPRL1遺伝子をもつ
- PRL1A：幼生・成体で発現。発現レベルは成体の方が高い
- PRL1B：幼生でのみ発現

これまでに知られているはたらき
変態・成長・浸透圧・生殖行動・性フェロモン・体色などの調節

PRL1A・1Bそれぞれの機能を解明する必要がある

36

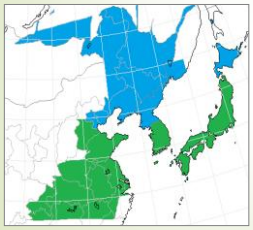
カエルの寒冷環境順応

■冬眠
■凍結耐性
■幼生越冬

37

ニホンアマガエルの寒冷順応

分布域

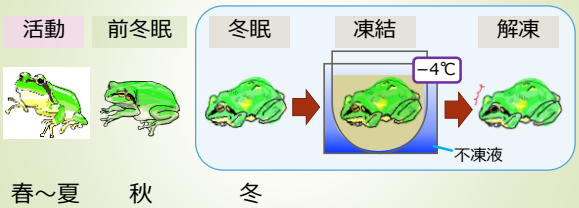


- 冬眠して越冬
- 凍結耐性を備える

亜寒帯　温帯

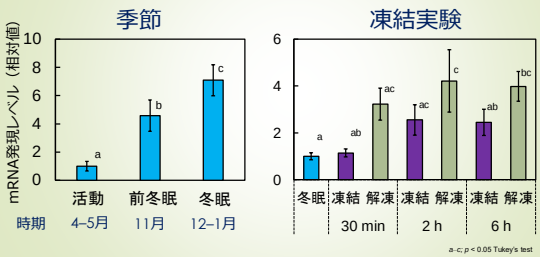
38

アマガエルの凍結耐性に関する実験



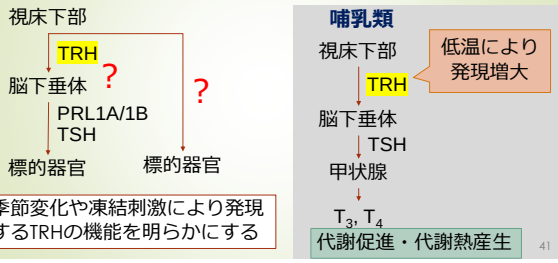
39

季節変化および凍結・解凍がアマガエル視床下部中のTRH mRNA発現に及ぼす影響



40

内分泌系によるアマガエルの寒冷順応の調節



季節変化や凍結刺激により発現するTRHの機能を明らかにする

41

おわりに

- 両生類特有の変態や冬眠などはホルモンにより調節されるが、未だ未解明な点が多い
- 脊椎動物のホルモンの機能は、進化に伴って変化してきた
- 外温（変温）動物から内温（恒温）動物、水棲から陸棲へという脊椎動物の進化の解明のため、比較内分泌学的な研究が重要である

42

謝辞

静岡大学
田中滋康・鈴木雅一・滝谷優・廣田敦司・阿達駿・矢部りさ

早稲田大学
菊山榮・山本和俊

東邦大学
蓮沼至

東京大学
兵藤晋

43