

FoxP2 基因在脊椎動物中的演化功能與魚類聲音行為的潛在角色

劉恩良 摘譯 / 水產試驗所淡水養殖研究中心

結語

語言與聲音傳播行為是動物社會中極為關鍵的能力。人類語言的產生與語音協調仰賴複雜的神經系統與分子調控網絡。FoxP2 (forkhead box protein P2) 是第一個被證實與人類語言缺陷相關的基因，自 KE 家族研究以來，成為探索語音與認知行為演化的關鍵焦點。KE 家族為英國三代家族，約 15 位成員出現嚴重語言與言語障礙。其研究揭示了常染色體顯性遺傳模式，並直接導致 FOXP2 基因的發現，為語言與神經發展研究的重要里程碑。隨後的動物研究顯示，FoxP2 具有高度保守性，且在無語言能力的物種中亦參與運動、發聲與學習行為，顯示其功能早於語言演化。FoxP2 是一種廣泛存在於脊椎動物中的轉錄因子，在其他動物中也參與聲音控制、運動協調與認知行為的調節。特別在魚類中，初步研究顯示 FoxP2 於特定神經區域 (如 TPp、POA) 中有高度表現，可能與發聲行為有關。本文先回顧 FoxP2 在不同動物中的功能表現與保守性，並以光斑蟾魚 (*Porichthys notatus*) 為例，探討其在魚類中與聲音行為及神經內分泌系統的潛在關聯，提供語音基因演化起源的新視角。魚類不僅具備聲音產生與感知能力，且其神經結構在演化上與其他脊椎動物具有同源性。透過比較研究與基因表現分析能更全面理解 FoxP2 在動

物界中的普遍功能，並了解如何作為一個「前語音功能」基因參與神經與行為調控。

FoxP2 分子特性與跨物種表現

FoxP2 是一個位於人類第 7 號染色體 (7q31) [註：7q31 是人類第 7 號染色體的 7q31 區段，指的是第 7 條染色體長臂 (q arm) 上的特定區域，人類有 23 對染色體，每條染色體有兩個臂：p 臂 (短臂，來自法文 petit) 及 q 臂 (長臂)] 的轉錄因子，隸屬於 Fox 家族，該家族成員具有保守的 DNA 結合結構域。FoxP2 能調控多種下游基因的表現，特別與神經發育、神經可塑性、突觸形成與運動學習相關。在分子層級上，FoxP2 包含一個 Forkhead 結構域 (負責 DNA 結合)、一個 Zn finger 結構、一個酸性轉錄活化及一個抑制轉錄的蛋白交互區域 (圖 1)。這些結構使其能同時參與基因啟動與抑制的轉錄調控，對大腦發育與功能維持極為關鍵。自 2001 年 KE 家族研究中發現

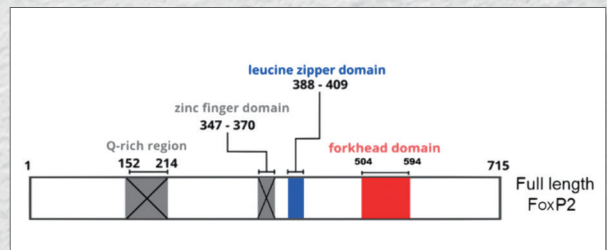


圖 1 人類 FoxP2 的蛋白質功能區結構圖示 (資料來源：Perumal et al., 2024)

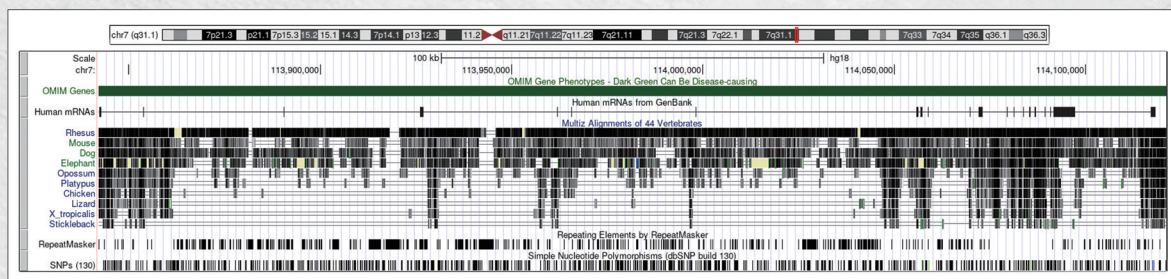


圖 2 FoxP2 基因在人類染色體 7q31.1 區段中的演化保守性與基因結構 (資料來源：<https://genome.ucsc.edu/>)

FoxP2 基因位於人類第 7 號染色體 (7q31.1) 上的基因區段，範圍約為 113.9-114.1 百萬鹼基對。圖中包括 OMIM 疾病基因、mRNA 表現、44 種脊椎動物的多序列比對 (Multiz)、重複序列 (RepeatMasker) 與單核苷酸多型性 (SNPs)。黑色區域表示高度保守序列，顯示 FoxP2 在多種脊椎動物間的演化穩定性，與其在語言與神經功能中的關鍵角色密切相關

FoxP2 突變與語言障礙的直接關聯後，隨即在多種物種中展開序列比較與表現分析，結果顯示 FoxP2 在脊椎動物中具有高度保守性 (圖 2)。

這些研究共同指出，FoxP2 並非語言特异性基因，而是參與運動與聲音控制的核心分子之一，其原始功能可能與動作規劃、神經可塑性與行為學習有關。這種跨物種的功能保守

性提示我們：語言能力很可能是早期神經調控系統的延伸，而非完全新創之機制 (表 1)。在昆蟲中並非具多個 FoxP 基因亞型 (如脊椎動物的 FoxP1 - 4)，而是單一的 FoxP 基因。這個基因同樣屬於轉錄因子家族，具有典型的 Forkhead 結構域，在昆蟲的神經發育與行為控制中發揮重要作用，這種保守性暗示

表 1 FoxP2 基因在不同物種中的表現與功能比較

物種 / 模型生物	主要發現	相關腦區 / 功能	原始文獻
人類 vs. 黑猩猩	FoxP2 蛋白僅有兩個胺基酸差異，可能與語言能力的演化相關	語言相關腦區	Enard et al., 2002, Nature
小鼠 (<i>Mus musculus</i>)	FoxP2 在基底神經節、腦幹與小腦高度表現，與發聲與動作學習相關	紋狀體、小腦等	Lai et al., 2001, Nature
大鼠 (<i>Rattus norvegicus</i>)	表現模式與小鼠相似，常用於神經發育研究	基底神經節、大腦皮質等	Takahashi et al., 2003, Brain Res. Dev. Brain Res.
斑胸草雀 (<i>Taeniopygia guttata</i>)	鳴唱學習期 FoxP2 表現下降，與聲音模仿學習密切相關	Area X、RA、HVC	Haesler et al., 2004, J. Neurosci.
果蠅 (<i>Drosophila melanogaster</i>)	FoxP 同源基因參與運動學習與飛行控制	蘑菇體 (學習中心)	Dasgupta et al., 2014, Cell
蝙蝠	FoxP2 表現演化加速，涉及回聲定位與聲音學習	聽覺與發聲運動控制腦區	Li et al., 2007, PLoS One



FoxP2 參與神經發育與認知功能的基礎角色在無脊椎動物中可能早就存在 (Mendazo et al., 2014)。

■ FoxP2 在魚類中表現與神經功能

儘管魚類不具語言能力，其行為仍涉及複雜的感官整合與社交互動，其中聲音產生與感知在部分魚種中扮演重要角色。光斑蟾魚與鯰魚等具明確發聲機構與繁殖期鳴叫行為，成為研究魚類聲音行為與神經控制的理想模型。近年研究顯示，在與聲音行為相關的腦區，如 TPp (Tegmental Pedunclopontine nucleus) 與 POA (Preoptic Area)，可觀察到 FoxP2 高度表現。光斑蟾魚雄魚於繁殖季節發出長時間鳴音吸引雌魚產卵，研究者以原位雜交與 qPCR 技術發現 TPp 與 POA 中 FoxP2 表現上升，尤以鳴音活躍的第一型雄魚最明顯。這些區域與多巴胺系統、社交行為與聲音運動控制密切相關，顯示 FoxP2 在此類行為的參與。魚類 TPp 區與哺乳動物中腦腹蓋區 (VTA) 及基底神經節在結構與功能上對應，皆為多巴胺投射與動作啟動中樞。POA 則對應哺乳動物視前區，為內分泌調節、性行為與聲音啟動的重要腦區。FoxP2 在這些腦區的高表現支持其參與神經激發、運動節律與社交性聲音行為的產生。在鯰魚與脂鯉等骨鰾類 (Otophysi) 物種中，FoxP2 亦集中於與發聲、聽覺、空間記憶與電感知行為相關腦區。這些行為與語音行為的節奏控制、動作整合、訊號反饋與辨識相似。FoxP2 在這些腦區中可能促進相關神經路徑發育與可塑性，進一步支持其為跨物種「聲音調控模組」的可能性。FoxP2 在魚類中的神經表現特徵與其行為功能高度一致，即便在無語言

能力的物種中，仍展現與聲音控制相關的調控角色。

■ FoxP2 與魚類內分泌及行為之關聯

在調控複雜行為如發聲與求偶行為時，神經系統與內分泌系統間的交互作用不可忽視。性激素 (如雄激素與雌激素) 不僅調節性成熟與行為激發，也會影響神經基因的表現模式，進而形塑個體的行為表型。在魚類中，研究已顯示 FoxP2 可能受到這些內分泌因子的調節，形成一套涵蓋基因—激素，行為的整合性路徑。光斑蟾魚的第一型雄魚擁有高濃度的 11-ketotestosterone (11-KT)，此為魚類中一種功能強大的雄激素，其與築巢、發聲與社會優勢行為密切相關。相對地，第二型雄魚則以潛行策略進行繁殖，缺乏發聲能力且 11-KT 濃度顯著較低。研究發現，第一型雄魚在 TPp 與 POA 的 FoxP2 表現遠高於其他型別，且與血漿中 11-KT 濃度呈正相關。這暗示 FoxP2 可能為激素調控下的效應基因，其表現受性激素影響，進而調控與聲音產生有關的神經網絡。雌激素及其轉化酶—芳香化酶 (aromatase) 在魚類腦部中也具有高度活性。TPp 與 POA 在光斑蟾魚腦中為芳香化酶活性熱點，亦為雌激素敏感區。雌激素可能透過調節 FoxP2 影響神經發育，進一步影響性別差異與可塑性。FoxP2 作為神經激素介導的關鍵節點綜合觀察，FoxP2 可能位於神經—內分泌，行為交互作用的交匯點上，透過激素調控其在特定腦區的表現，進而改變神經路徑活性與行為反應。這與人類及鳥類觀察到的 FoxP2 及性別差異鳴唱或語音控制的研究趨勢相符，顯示在脊椎動物的調控角色具有一致性。

■ FoxP2 的演化觀點與語音基因起源推論

FoxP2 作為一種高度保守的基因，橫跨無脊椎動物至哺乳類皆有表現，顯示其功能對動物神經發展具有深遠影響。儘管在哺乳類與鳥類中其與語音行為高度關聯，魚類中 FoxP2 研究卻提供了一種原始語音模組演化的線索，顯示語言基因功能可能遠早於語言行為的出現。FoxP2 胺基酸序列在物種間相似度極高。人類與小鼠的 FoxP2 蛋白序列相似度高達 98%，與鳥類亦相近。這種高度保守性支持「共用遺傳工具箱理論 (conserved genetic toolkit theory)」，即許多參與高等行為的基因其實源自古老的發育與感覺調控基因，其功能隨物種演化被重新配置至新行為模組中。在魚類中，FoxP2 可能最初參與的是動作控制與聲音節律調節等功能，而這些功能後來在鳥類與人類中被納入語音產生與模仿機制。這說明語言演化並非來自單一突變或新基因出現，而是對舊有基因系統的擴充與複用。魚類的 Tpp 與 POA 區域 (圖 3)，在解剖與功能上可分別對應於哺乳類的中腦多巴胺系統與視前區，這些區域在所有脊椎動物中皆參與聲音產生與社交行為。FoxP2 在這些區域的表現提示其可能早期便介入這類神經系統，後經由神經網絡與學習能力的進化，支持複雜語言產生的可能性。FoxP2

可能為實現語音學習能力的重要演化關卡之一。魚類中節律性聲音產生、鳥類鳴唱學習及人類語音控制皆需高度動作精準度與神經回饋調整，這些能力皆依賴 FoxP2 參與的神經回路。從演化角度來看，FoxP2 的功能可能先用於動作計畫與聲音產生，再逐步與語音模仿及文法運用結合。進一步透過比較演化學視角研究不同物種 FoxP2 的表現與功能，將有助於釐清語音與語言演化的多階段過程。

總結而言，FoxP2 的研究不僅深化我們對語音控制的理解，更為語言演化提供一條可追溯至水生脊椎動物的分子演化線索。未來藉由魚類模型進一步研究，包括無發聲魚類與電感知魚類，進行功能與演化比較；應用基因編輯技術驗證 FoxP2 對神經路徑與行為因果影響；以及透過神經追蹤與功能成像技術，建立魚類腦中 FoxP2 相關神經網絡圖譜；和建構 FoxP2 與其他語言相關基因 (如 FoxP1、CNTNAP2) 的互動模組與轉錄網絡模型等，有望將語言神經生物學的理解知識向前延伸至演化歷史更早的階段。

主要參考文獻：

Ian G. G. Pengra, Margaret A. Marchaterre, Andrew H. Bass (2018) FoxP2 Expression in a highly vocal teleost fish with comparisons to tetrapods. *Brain Behav. Evol.*, 91(2): 82-96.

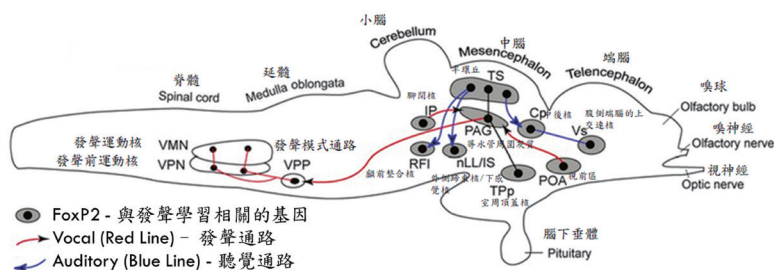


圖 3 魚類大腦中與發聲學習相關的神經通路與 FoxP2 表現區域 (資料來源: Ian et al., 2018)

黑點：FoxP2 表現腦區；紅線：發聲通路；藍線：聽覺通路。發聲訊號由延腦的運動核出發，經發聲模式調控區 (VPP) 上行至中腦的 PAG，再連接至前腦如 POA 與 Tpp 等區域，參與聲音產生與調控。聽覺訊號則經由中腦視丘 (TS) 整合後傳至終腦的聽覺處理區 (Vs、Cp)。圖示 FoxP2 同時參與聲音產生與聽覺處理，是聲音學習與溝通行為中的關鍵基因