

# JADCI

# News



No.56 2022.6.20

## Contents

- 2 会長挨拶
- 3 第33回学術集会のお知らせ
- 6 特別寄稿 「ゲノム重複をめぐる」  
北海道大学名誉教授 笠原 正典
- 9 連載 私の実験動物 #11  
イトマキヒトデ  
慶應義塾大学 自然科学研究教育センター 古川 亮平
- 14 連載 この論文 推します！  
腸内常在菌寛容機構としてのオートファジー  
～常在菌と私たちの危うい関係～  
東北大学大学院薬学系研究科 矢野 環
- 18 事務局からのお知らせとお願い





# 会長挨拶

日本比較免疫学会会長  
九州大学大学院農学研究院  
中尾 実樹

コロナ禍の波から、このところ世の中が落ち着きを取り戻しつつあるように感じております。一方で、連日 COVID-19 感染者数の速報値が報道発表されており、まだまだ完全にはコロナ禍から抜けきれず、「慎重な感染対策」が依然として求められ、皆様もまだまだ解放感を得られない日々をお過ごしかと存じます。

このような状況下で、本年度の本学会学術集会は、昨年度と同様にオンライン開催とさせていただくこととなりました。集会長の中村修先生は、ぎりぎりまで北里大学での対面開催の可能性を探ってくださいましたが、このような決断をさせていただきました。会員の皆様に直に会って近況・研究の進捗などを話し合う機会を持ってないのは残念です。それでも、昨年度の学術集会オンライン開催で、オンラインなりのメリットを感じることができましたので、本年度の集會も同様にスムーズに、効果的に運営できるように、集会長・学会が協力して取り組みます。奮って演題をお寄せくださいますよう、お願い申し上げます。

さて、コロナ禍において感染者数は依然として多いものの、その症状重篤化の心配はほぼ高齢者に限られるほどに軽減されているようです。その要因としてマスク・三密回避などの感染防止策、変

異によるウイルスの弱毒化、ワクチンの普及などが挙げられております。特にワクチンの効果については、その副反応・副作用のリスクを含めて議論が喧しくなってきました。正しい疫学的データの評価、ワクチン作用機構の網羅的な解析などはまだまだ不十分ではないかと、私は感じております。

コロナワクチンのヒトにおけるベネフィットとリスク評価について、比較免疫学が短期的に貢献できるかどうかはわかりませんが、コロナウイルスへの自然・獲得免疫応答、コロナワクチン(特に mRNA-リポナノ粒子製ワクチン)の作用機構の理解に対して、比較免疫学的なアプローチも有効かもしれません。

コロナワクチン問題は、私自身が免疫学を学び直す(正確には、勉強不足を痛感する)機会にもなりました。たとえば、“抗原原罪 Original Antigenic Sin”や“抗体依存性感染増強 Antibody-dependent enhancement”については、恥ずかしながらこれまでに注意して文献をあたったことがありませんでした。1 メチル・シュードウリジン(N1mΨ)置換 RNA の自然免疫への影響についても、もっと学ぶ必要があるようです。ヒトなど哺乳類で新たな免疫学的問題が生じると、必ず比較免疫学的な見方が問題の包括的な理解に役立つと

信じております。皆様の専門分野から見た、新型コロナウイルス感染症の問題はいかがでしょうか。

近年、JADCI ニュースでは、さまざまな実験用生物や実験手法の紹介を掲載し、会員間の情報交換を測っています。今後は、これらの取組強化に加えて、会員外への情報発信も重要です。たとえば、現在、様々な学会が高校生まで遡っての研究奨励に取り組んでいます。そのような取組は、比較免疫学にとっても次世代の育成に非常に重要です。比較免疫学の魅力、重要性を若い世代に伝える取組みに、本学会としても着手したいと考えております。大学生以上向けの教科書、中高生向けの入門書などの編纂、それらのホームページ公開など、さまざまな方法を検討したいと存じます。役員を含めた会員の皆様のご協力をお願い申し上げます。

最後になりますが、本年度の学術集会への積極的なご参加を再度お願いして、挨拶とさせていただきます。

## 第 33 回学術集会のお知らせ

学術集会事務局から



**日本比較免疫学会**

The Japanese Association for  
Developmental & Comparative Immunology

### 第33回日本比較免疫学会学術集会

2022年8月26日（金）-28日（日）

オンライン開催

シンポジウム 「血管・リンパ管・内皮細胞の比較生物学」

事務局：北里大学海洋生命科学部水族病理学研究室

集会長：中村 修



日本比較免疫学会会員の皆様におかれましては、時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

第 33 回学術集会を下記の通り、オンライン形式で開催いたします。今年こそは対面での開催できることを願って準備を進めておりましたが、諸般の事情を勘案し、今年度もやむなくオンラインでの開催となりました。皆様とお会いできないことは誠に残念であります。会員の方は参加無料とさせていただきますので、多数のご参加をお待ちしております。

#### 1. 日時

令和 4 年 8 月 26 日(金)～ 28 日(日)

#### 2. 集會会場:

参加登録していただいた方には事務局より集會会場 URL をメールにてご連絡致します。

#### 一般講演:

Zoom ウェビナーを利用した口頭発表です。発表時間は 12 分、質疑応答は 3 分を予定しております。

特別講演・受賞者講演・シンポジウム：  
Zoom ウェビナーを利用して行います。

役員会：  
Zoom ミーティングによるオンライン形式で行います。出席者には事務局より参加 URL をメールにてお知らせいたします。

総会：  
Zoom ミーティングによるオンライン形式で行います。参加会員の皆様には事務局より参加 URL をメールにてお知らせいたします。

### 3. 日程と概要(予定)

・8月26日(金)

<午後> 開会

一般講演(口頭発表)

終了後 役員会

・8月27日(土)

<午前> 一般講演(口頭発表)

<午後> 総会

古田優秀論文賞受賞者講演

特別講演

渡邊壮一 (東京大学大学院 農学生命科学研究科)

「魚類消化管における新奇キチンメッシュ膜による生体防御機構」

岩室祥一 (東邦大学理学部)

「百花繚乱にして一騎当千:両生類の生体防御ペプチド」

川畑俊一郎(九州大学大学院 理学研究院 生物科学部門)

「リポ多糖(LPS)を介したセリンプロテアーゼ前駆体の自己触媒的活性化の分子機構」

・8月28日(日)

<午前> シンポジウム「血管・リンパ管・内皮細胞の比較生物学」

(講演順未定)

山口和人 (山口大学名誉教授)  
(タイトル未定)

齊藤絵里奈(弘前大学大学院 医学系研究科)

「リンパ管の起源を探る

～オーストラリアハイギョを用いたリンパ管の系統発生的解析～」

出口友則 (国立研究開発法人 産業技術総合研究所)

「リンパ管可視化免疫不全メダカを用いたがん転移阻害剤スクリーニングを目指した研究」

田井育江 (慶應義塾大学医学部)

(タイトル未定)

閉会

### 4. 参加費

日本比較免疫学会会員:無料

非会員:2000円 (参加申し込みについては事務局までご連絡ください)

### 5. 参加申し込み(締切り:2022年7月15日)

別添の参加申込書にご記入のうえ、

[jadci33@kitasato-u.ac.jp](mailto:jadci33@kitasato-u.ac.jp) までメールにてご送付ください。

### 7. 講演要旨(締切り:2022年7月15日)

発表される方は、学会 HP の「ひな形」を利用して、Word にて講演要旨を作成し、**Word ファイル、および PDF に変換したファイルの両方をお送りください。**

### 8. 一般講演における発表形式

Zoom ウェビナーを用いて、リアルタイム形式で行います。当日のパワーポイント等の不具合に備えて、PDF に変換したファイルを事前に集会事務局までお送りください。

質疑はチャット形式で受け付け、座長が質疑を代読します。

## 9. その他

- ・録音、録画、撮影等は禁止します。
- ・発表内容が漏洩する可能性がゼロではないことをご認識の上、研究発表に臨んでください。
- ・ご不明な点がありましたら、遠慮なく事務局までお問い合わせください。

## 連絡先

日本比較免疫学会第33回学術集会事務局  
(神奈川県相模原市南区北里1-15-1  
北里大学海洋生命科学部水族病理学研究室)

[jadci33@kitasato-u.ac.jp](mailto:jadci33@kitasato-u.ac.jp)

tel. 042-778-9391

tel. 042-778-9366

集会長 中村 修

事務局長 筒井 繁行



## 特別寄稿

## ゲノム重複をめぐって



名誉会員

北海道大学名誉教授

笠原 正典

長年にわたって私が興味を抱いてきたテーマの一つに脊椎動物進化の初期に起きたとされるゲノム重複(ゲノム全体の重複)がある。ご存じと思うが、この重複は 50 年ほど前に故 大野 乾博士 (City of Hope National Medical Center, Beckman Research Institute) によって提唱されたものである<sup>1)</sup>。魚類や両生類に多倍数体種が存在すること、直列重複のみで飛躍的な進化を達成することは困難であることなどを踏まえ、さまざまな動物種のゲノム量や核型の比較から、哺乳類、鳥類、爬虫類の祖先種は魚類または両生類のどちらかの段階で少なくとも 1 回のゲノム重複(4 倍体化)を経た可能性があるとした。この仮説は提唱当初から多くの注目を集めたが、それを支持する実験的証拠は乏しい状況が続いた。

ところが、1980 年代以降、ヒトやマウスで遺伝子の同定とマッピングが進み、さらに今世紀に入ってさまざまな動物でゲノムプロジェクトが加速すると、脊椎動物進化の初期に起きたと考えられるブロック重複(染色体セグメントの重複)の痕跡が、ゲノムのいたるところに残されていることが明らかになった。これによりゲノム重複仮説は強い支持を得ることになり、脊椎動物の出現後、軟骨魚類の出現以前に 2 回のゲノム重複が起きたとする 2R 仮説(two-round hypothesis)が提唱されるに至った。

しかし、ゲノム重複の回数と時期については意見の一致を見ず、最近まで論争が続いて来た。こ

こでは、私がこの問題に興味を抱くようになった経緯と最近の注目すべき報告について紹介したい。

**MHC パラロガス領域の同定**

私がゲノム重複に興味を持つきっかけになったのは、20S プロテアソームの $\beta 2$  サブユニット遺伝子(当時、このサブユニットはZと呼ばれていた)のクローニングであった。マウスの $\beta 2$  サブユニット遺伝子の染色体局在を決定したところ、その周囲に H2 complex (マウス MHC) 領域に位置する遺伝子のパラロガスコピーが複数存在することに気付いたのである<sup>2)</sup>。例えば、 $\beta 2$  サブユニット遺伝子(第 2 染色体)の近隣には補体の C5 遺伝子、*Pbx3* 遺伝子、*Notch1* 遺伝子、レチノイド X 受容体  $\alpha$  遺伝子(*Rxra*)などが存在するが、H2 complex 領域(第 17 染色体)には免疫プロテアソーム遺伝子、補体の C4 遺伝子、*Pbx2* 遺伝子、*Notch4* 遺伝子、レチノイド X 受容体 $\beta$  遺伝子(*Rxrb*)が存在する。つまり、MHC 領域と遺伝子組成が類似し、MHC 領域のコピーともいえる遺伝領域(パラロガス領域)が MHC とは別の染色体上に存在するのである。当時、より詳細なゲノム情報が入手可能であったヒトで解析を行うと、HLA 領域の位置する第 6 染色体、 $\beta 2$  サブユニット遺伝子の位置する第 9 染色体の他に、もう 2 か所、すなわち第 1、第 19 染色体上にもパラロガス領域が存在することが明らかになった(図 1)<sup>3)</sup>。これら 4 個のパラロガス領域は、もともとは単一の遺伝領域が 2 回のブロック重複を経て形成されたと考えるのが妥当である。そこで、この重複

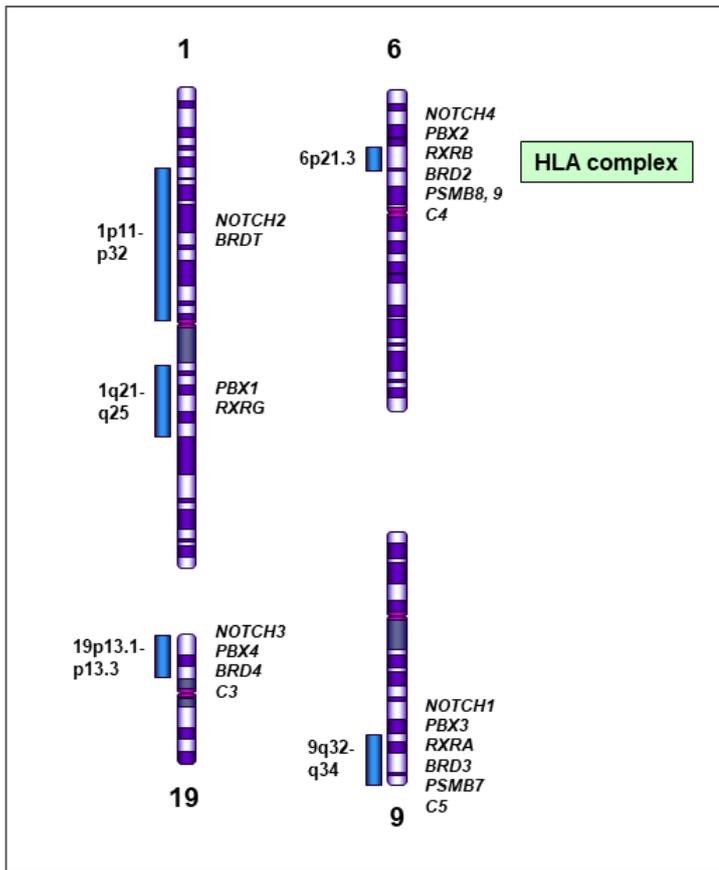


図1. ヒトゲノムにおける MHC パラログス領域の分布

MHC パラログス領域間にコピーを共有する遺伝子ファミリーは優に 100 を超えるが、ここではごく一部の代表的なもののみを示す。*PSMB7*はヒトプロテアソームβ2 サブユニット遺伝子、*PSMB8*、*PSMB9*は免疫プロテアソームサブユニット遺伝子である。本文中に記したようにマウスの遺伝子記号は最初の 1 字のみを大文字にするのがルールであるが、ヒト遺伝子記号はすべて大文字で表記することになっている。

に 2 回のゲノム重複、具体的には無顎類と有顎類の共通祖先で 1 回、有顎類の共通祖先で 1 回の重複が起きたとする古典的 2R モデルである。モデル B は脊椎動物が出現した後、無顎類と有顎類の共通祖先で 2 回のゲノム重複が起きたとするものであり、モデル C は 1 回のゲノム重複とそれに先立つ 3 回の染色体規模の重複ならびに複数のブロック重複を想定するものである。ここではそれぞれのモデルの詳細については述べないが、一般的にはモデル A が最も支持を集めて来たと思う。私自身もモデル A が最も可能性が高いと考えて来た。

がいつ起きたのかを調べてみると、無脊椎動物では重複の痕跡はないが、軟骨魚類ではすでに 4 個のパラログス領域が存在することが判明した。

この当時、Joseph Nadeau 博士、Lars-Gustav Lundin 教授らによって、ゲノムのところどころに認められる大小のパラログス領域はゲノム重複の痕跡ではないかと指摘されていた。私は確かにそのとおりであると思い、ゲノム重複仮説に興味を抱くとともにその信奉者になったのである。今日、MHC 領域は HOX 遺伝子クラスター領域と並んでゲノム重複の痕跡を示す典型領域として広く認知されているが、我々の MHC 領域の重複に関する研究はゲノム重複時期の特定にも貢献することになったと思っている。

ゲノム重複仮説をめぐる論争に終止符か

さて、ここでこれまでに提唱された主なゲノム重複仮説モデルを示そう(図2)。モデル A は脊椎動物が出現した後、軟骨魚類が出現する前

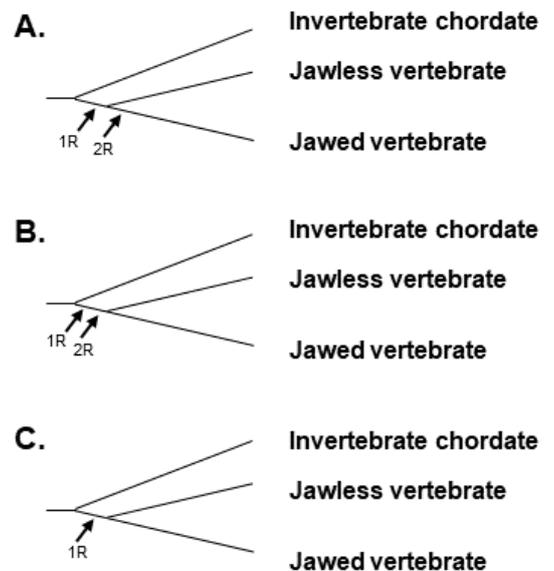


図2. 主なゲノム重複仮説モデル

1R, 2R はそれぞれ 1 回目、2 回目のゲノム重複(4 倍体化)を指す。C にはゲノム重複のみを示し、染色体重複などは示していない。

このような状況の中、最近、二つの注目すべき論文が発表された<sup>4,5)</sup>。これらの論文は、系統発生的に重要な位置を占める動物の染色体レベルのゲノムアセンブリーを隈なく比較することにより、脊椎動物、無顎類、有顎類の祖先がそれぞれどのようなゲノム・染色体構成を有していたかを推定し、進化の過程でそれらがいかに変化したかを染色体セグメントごとに解析したものである。その結論はいずれもモデル A を支持している。また、両論文とも1回目のゲノム重複は同質倍数体化 (autopolyploidization)、2回目のゲノム重複は異質倍数体化 (allopolyploidization) であったと結論付けている。さらに、Nakatani ら<sup>5)</sup>は、無顎類のヤツメウナギは1回目のゲノム重複を経た後、無顎類独自の多倍数体化により6倍体化したとしている。

両論文の結論は個別の遺伝子ファミリーについてこれまで行われてきた解析結果と概ね合致しているように思われる。解析に用いた動物種がやや異なる二つの論文の結論が驚くほど一致していること、研究手法の信頼性が高く網羅的であることなどを勘案すると、ゲノム重複に関する論争はついに終わりを告げたのではないかと思う。と同時に、ゲノム重複はもはや「仮説」と

してではなく、「事実」として受け入れられるべきと思う。

私の手元に大野博士の著書<sup>1)</sup>の邦訳がある。この本の本扉に博士の署名がある(図3)。今から40年ほど前にマックスプランク生物学研究所(ドイツ連邦共和国チュービンゲン市)のJan Klein教授のもとでポスドクとしてH2 complexの研究をおこなっていた時に、研究所を訪問された博士に署名していただいたものである。この本を留学先に持って行ったことからして、その頃から遺伝子重複に興味を持っていたことは確かであるが、後に自らの研究が、しかもプロテアソームに端を発した研究がMHCパラログス領域の発見につながり、この本で博士が提唱されたゲノム重複に結びつくとは思っても及ばなかった。チュービンゲンでの留學生活を懐かしく思い起こしながら、研究がどういう方向に進むかを予想するのは難しいものだと思しながら感じている。

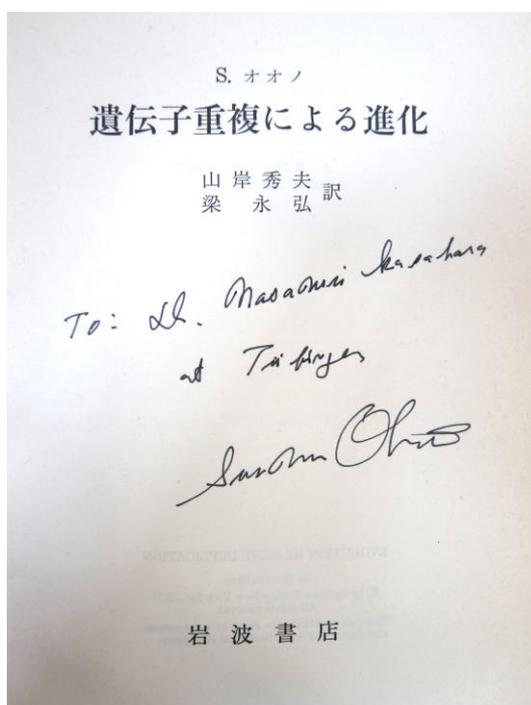
1) Ohno S. *Evolution by Gene Duplication*, Springer-Verlag, New York, 1970

2) Kasahara M et al. Chromosomal localization of the proteasome Z subunit gene reveals an ancient chromosomal duplication involving the major histocompatibility complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 9096, 1996

3) Kasahara M et al. Chromosomal duplication and the emergence of the adaptive immune system. *Trends Genet* 13: 90, 1997

4) Simakov O et al. Deeply conserved synteny resolves early events in vertebrate evolution. *Nat Ecol Evol* 4: 820, 2020

5) Nakatani Y et al. Reconstruction of proto-vertebrate, proto-cyclostome and proto-gnathostome genomes provides new insights into early vertebrate evolution. *Nat Commun* 12: 4489, 2021



## 私の実験動物 #11

## イトマキヒトデ

慶應義塾大学 自然科学研究教育センター  
発生・免疫生物学研究室  
古川 亮平

ヒトデというと、誰もがまずその星型の形態をイメージすることでしょう。そのイメージ通り、ヒトデは漢字では海星と書きまますし、欧米でも starfish(あるいは sea star)を書きます。ヒトデは棘皮動物と呼ばれる、系統進化的には後口動物の基部に位置する動物群に属し、ヒトデ類の他には、ウミユリ類、クモヒトデ類、ウニ類(JADCI News No.49 の日比野先生による動物紹介を参照)、ナマコ類(同じくNo.51の田口先生による動物紹介を参照)の5つの綱からなります。動物界を広く見渡して

も、五角形という形のユニークさは棘皮動物のみに見られる特徴であり、古くから発生学の材料として、多くの研究者を魅了してきました。

ヒトデ類は棘皮動物の中ではウミユリ類に次ぐ古いグループで、古生代のオルドビス紀に出現して以来、5億年もの長い間繁栄してきた動物です。現生するヒトデは2000種ほど(そのうち日本沿岸には300種が生息)だと言われており、生息圏も幅広く、潮溜まりから深海底まで、サンゴ礁から氷山下の海底まで、地球上のほとんどの海域で生息

しているようです。ヒトデがこれほど成功している理由は、海中のほとんどすべての生物を食料源とする広食性です。そのため、生態系へ大きな影響を与える動物でもあります。例えば、北太平洋岩礁潮間帯のヒトデは生態系で頂点に君臨するキーストーン種で、このエリアからヒトデを除去するとそのエリアの生物多様性が激減することが知られています。このように生物学全般において様々な魅力に溢れたヒトデ類の中から、今回は私の実験動物であるイトマキヒトデ



図1 イトマキヒトデの採集

A: 成体。5本足が特徴とはいえ、6本足や4本足の個体もそこまで珍しくはない。

B: イトマキヒトデにそっくりという理由で愛車に履かせているタイヤホイール。

C&D: 合同採集の様子。大量のヒトデを取り囲んで雌雄の仕分けをする。通りすがりの人が驚いて声をかけてくることも多い。その場合、研究内容などの話も含めて丁寧に説明するように心がけている。

*Patiria pectinifera*を紹介したい  
と思います。

### 【イトマキヒトデ成体の採集と飼育】

イトマキヒトデは体長 10 cm 程度で、日本全国の沿岸域に生息しています。その名の通り「糸巻き」に似た形をしていることが名前の由来だそうです。私の世代でも糸巻きと言われてもピンときません(むしろ、車のタイヤのホイールのほうがイメージが湧きます)(図1A&B)。護岸のテトラポットや磯、砂浜で見かけることも多いです。水族館のタッチボールで触ったことがある人も多いのではないのでしょうか？ただし、研究に使う場合は、そこらの海からちょっと採ってきて、という訳にはいきません。特に発生学に用いる場合は、成熟した配偶子を持つ成体が相当数必要になるため(我々の研究室では、数人で年間 100 匹以上の雌と 50 匹程度の雄を使用していま

す)、ダイバーを雇い、毎年決まった場所で決まった時期に、全国のイトマキヒトデの研究グループと合同で採集作業を行っています(図1C&D)。近年は、5月に東京湾、9月に青森県の陸奥湾での合同採集が定例となっています。ヒトデは雌雄異体で、外見では雌雄の判別ができません。そのため、ヒトデが水揚げされると、その場でハサミで小さな切れ込みを入れ、生殖巣の色で雌雄の仕分けをします(図1D)。

採集後は、研究室の 14~15°C の海水槽に入れて維持します(図2A)。これによって、年間 10 ヶ月間程度は成熟した配偶子を研究室で得ることができ、人工授精によって生きた発生材料を準備します。

### 【イトマキヒトデの人工授精】

イトマキヒトデの卵巣中の卵は、第一減数分裂前期の状態にある未成熟な一次卵母細胞で

す。このままでは受精できないため、受精可能な成熟卵に成熟させる必要があります。これに必要な卵成熟誘起物質として、1-メチルアデニンが故金谷晴夫先生らによって 1969 年に特定されました。外科的に取り出した卵巣を 1-メチルアデニンで 15~20 分程度処理するだけで、減数分裂が再開し、放卵が促され、その後 30 分程で卵が成熟して受精が可能になります。あとは同様に外科的に取り出した精巣を海水に懸濁し、海水中に出てきた精子をかけるだけで受精することができます。この 1-メチルアデニンの発見により、ヒトデは文字通り、一躍卵成熟過程研究のスターになりました。ヒトデで得られた卵成熟メカニズムに関する知見は、その後の生殖生物学や生殖医療のみならず、畜産や養殖などの分野にも多大な貢献をもたらしています。



図2 イトマキヒトデの飼育

- A: 私たちの研究室の成体飼育水槽。90 cm のオーバーフロー水槽2台で、約 60~90 匹程度の成体を維持している。雌雄が混じらないように、それぞれの水槽内に数が少ないオスの隔離スペースを作っている。
- B: 胚、幼生の飼育。モーターに自作のプロペラを装着し、海水を攪拌しながら 20°C のインキュベーターで飼育する。

受精後は、ビーカー内で、海水をお手製のプロペラで攪拌しながら飼育します(図2B)。当然、受精がうまく行かなかった卵や、発生が正常に進行しない個体が含まれますが、大量の個体の中からこれらをうまく除去する方法は紙面の関係で割愛します。ヒトデ研究者のtipsだと思いますが、興味のある方は直接ご連絡ください。

【イトマキヒトデの発生】

イトマキヒトデの胚は、受精後、典型的な等割を繰り返します。20℃で飼育した場合、16時間で孵化胞胚となり、24時間で中期原腸胚、36時間で後期原腸胚に達します(図3)。その後48時間で口が開き、ビピンナリアと呼ばれる幼生になります(図3)。胚、幼生の体制は非常にシンプルで、後口動物の基本的な発生様式がそのまま当てはまります。ビピンナリア幼生の形態を見ると、左右相称で、口から肛門まで貫通し

た消化管があり、体腔嚢と呼ばれる上皮性の体腔が存在するなど、基本的な体制は我々ヒトと何ら変わりません。

開口後は餌を摂ることができるようになります。研究室では、珪藻 *Chaetoceros calcitrans* を餌として与えています。摂餌によって順調に成長すれば、受精後2週間程度でブラキオラリア幼生になります。我々が調べたところ、体長が1mmを超えないとブラキオラリア幼生にはならないようです。順調に発生させるためには、毎日の水換えと投餌に加え、過密状態での飼育を避けることが重要です。感覚的には、1個体/mL程度の密度がベストだと思います。ブラキオラリア幼生になると、成体原基が発達してきて、変態できるようになります(図4)。変態には環境中のバクテリアバイオフィームが必要で、おそらくある特定のバイオフィームを認識することで、変態を

開始するようです。成体になって底生生活を送る上でベストな環境を、特定のバイオフィームを介して感知しているのだろうと思います。研究室では、生態飼育水槽の濾過砂利を用いることで100%変態を誘起できます。この成体飼育水槽にはイトマキヒトデしか入れていないため、この変態誘起バクテリアはイトマキヒトデの共生細菌ではないかと推測しています。

胚や幼生は、3つの単層上皮シート(外胚葉、内胚葉、および内胚葉から派生した中胚葉である体腔嚢)と、遊走性を持った1種類の間充織細胞からなります。中期原腸胚のサイズは約0.5mmで、1個体当たり約5,000個の細胞から、受精4日後のビピンナリア幼生になると、約0.8mm程度で1個体あたり約15,000~18,000個の細胞で構成されます。体はすこぶる透明で、生きたままの状態で形態形成運動や後述する間充織細胞による免疫行動などを簡単に観察することができ、顕微注射や手術などの細胞レベルでの実験が非常に

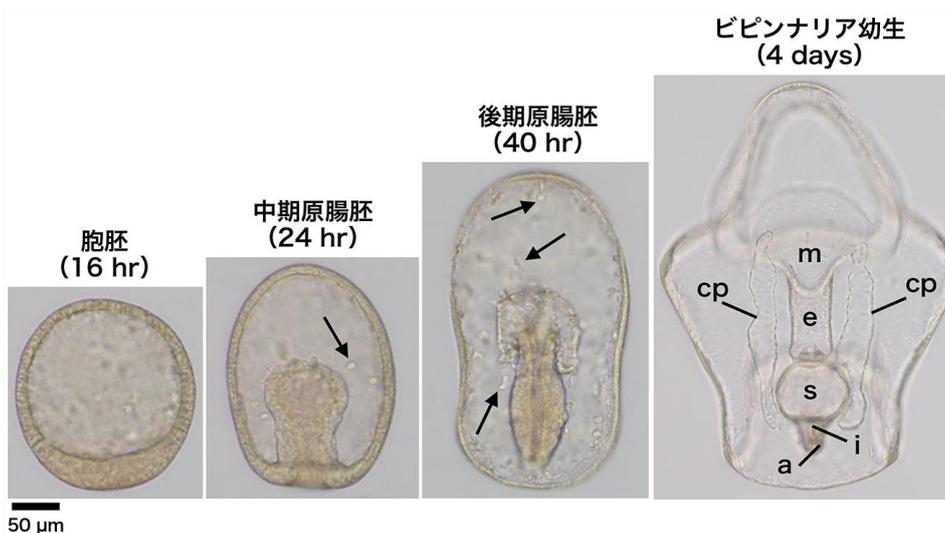


図3 イトマキヒトデの発生過程  
単層の上皮シートと遊走性を持った間充織細胞(矢印)からなる。間充織細胞は、中期原腸胚期に原腸先端から胞胚腔と呼ばれる間充織領域に移入してくる。ビピンナリア幼生の体制は我々とほとんど変わらない。m: 口、e: 食道、s: 胃、i: 腸、a: 肛門、cp: 体腔嚢。

## ブラキオラリア幼生

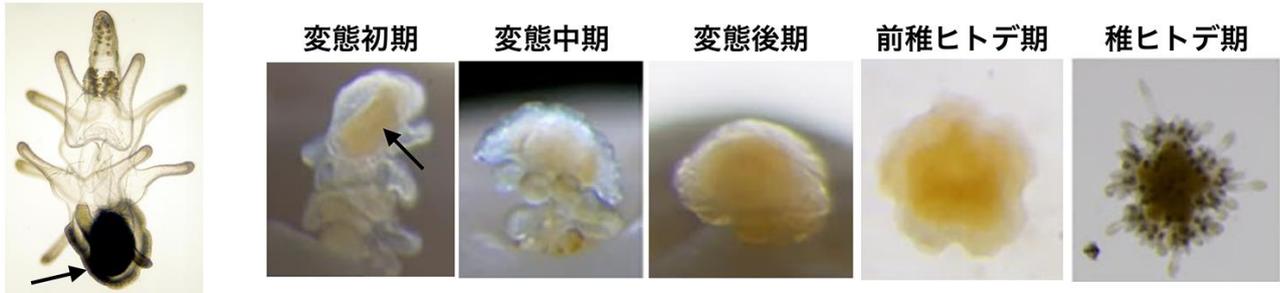


図4 イトマキヒトデの変態過程

ブラキオラリア幼生になると成体原基(矢印)が形成される。ブラキオラリア幼生は頭部の付着器官で基質表面のバイオフィルムを認識した後に固着し、逆立ち状態で変態をスタートする。変態開始から1~2日程度で稚ヒトデになる。

行いやすいという利点があります。また、1匹の成体の卵巣から得られる胚の数は $10^9$ オーダーであり、生化学や分子生物学的研究の材料としても十分に耐えることができます。

## 【免疫研究の材料としてのヒトデ】

一般的には、受精や発生学の材料として重宝されてきたヒトデですが、比較免疫学会の会員の皆様にとっては、免疫研究の材料として、特別で記念碑的な動物ではないでしょうか。まだ免疫を担う細胞が存在するなど誰も知らなかった19世紀後半に、メチニコフによってヒトデの幼生の間充織細胞が貪食作用能を持っていることが発見され、細胞性免疫学の扉が開かれました(図5A-C)。ヒトデは比較免疫学の始まりの動物なのです。

私は学部生の時に、ヒトデを材料とした発生研究を行っていた研究室に配属され、

縁あって一人で免疫システムの研究を進めてきました。当初は、ヒトデの幼生の免疫研究が、メチニコフ以来ほとんどなされていないことなど知りませんでした。そのような中、メチニコフが行った実験を現代の観察技術で再検証するところから研究を始めました。上述したとおり、幼生の免疫細胞は1種類の間充織細胞のみであり、多細胞動物において最も原始的な細胞性免疫システムがどのようなものなのかを明らかにできる可能性があります。

これまで、いくつかの遺伝子についてヒトデ幼生における免疫機能を明らかにするとともに、幼生の間充織細胞が生きた同種細胞は全て自己とみなして攻撃しないこと、成体になると、成体の免疫細胞である体腔細胞は同種異個体由来の細胞を非自己と識別できること、この成体の同種異個体認識能力は稚ヒトデ期に獲得されることなど、多少なりとも面白い知

見を提供していただくことができましたのではないかと自分では思っています。少なくとも、「自己とは何か」を考える上で、ヒトデは最高の研究材料の一つです。最近、トランスクリプトーム解析も積極的に取り入れ、個体発生を通してヒトデの免疫システムを解析していきたいと考えています。まだまだ面白い研究テーマはたくさんあり、教科書に載る可能性のある(と自分では思っている)テーマもいくつか抱えています。ラボメンバーが少なくてなかなか手を広げることができないのが悩みの種です。ヒトデの免疫研究に興味がある方、是非一緒にやりましょう。お気軽にご連絡ください。

最後に、一言。メチニコフはウクライナ第二の都市ハルキウ出身の動物学者です。ウクライナにはメチニコフを記念したコインがあります(図5D)。私の研究者人生に多大な影響を与えた偉大な研究者を輩出した土地が、戦火に包ま

れている様子を見るのは辛い  
ものがあります。一日も早くこ

の戦争が終わることを祈って  
います。

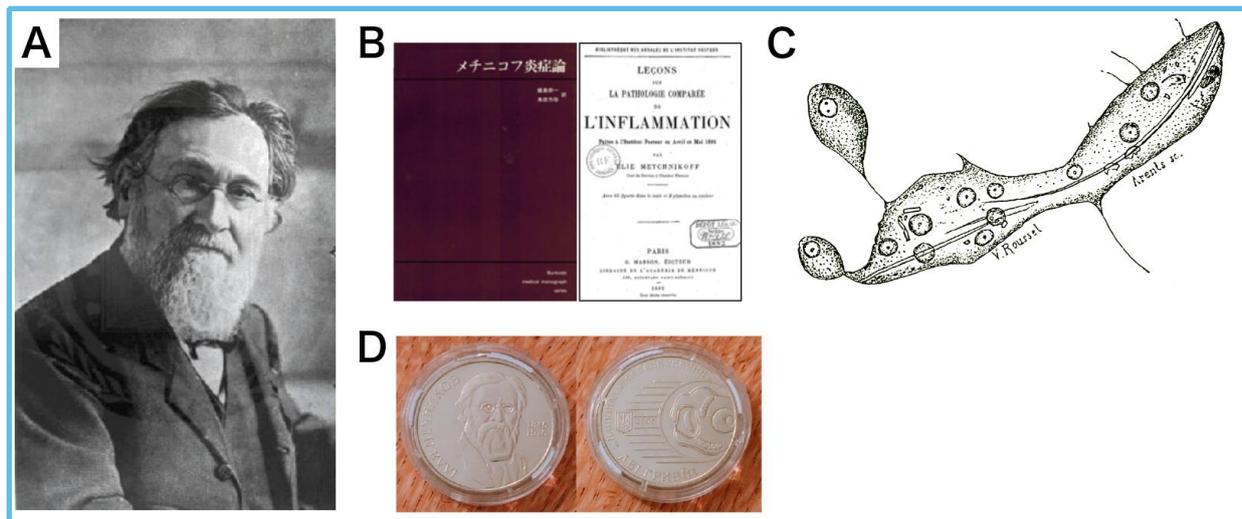


図5 メチニコフによる貪食作用の発見

- A: イリヤ・メチニコフ(1845-1916年)。1908年、パウル・エールリヒと共にノーベル生理学・医学賞を授賞。
- B: メチニコフ炎症論(1892年)。メチニコフが1891年にパスツール研究所で行った講義録を、メチニコフ自身がまとめたもの。日本語版は1976年に出版された。2011年にJAMSTECで開催された第23回学術集会において、東日本大震災被災地への義援金を集めるためのチャリティーオークションが企画され、丹羽充先生が出品された本書を私が落札させていただいた。私の宝物の一つである。
- C: メチニコフ炎症論に収録されている、間充織細胞による貪食作用のスケッチ。
- D: メチニコフの功績を讃えたウクライナの記念コイン。メチニコフの肖像と食細胞による貪食作用がモチーフとなっている。



著者プロフィール

古川 亮平 (Furukawa Ryohei)

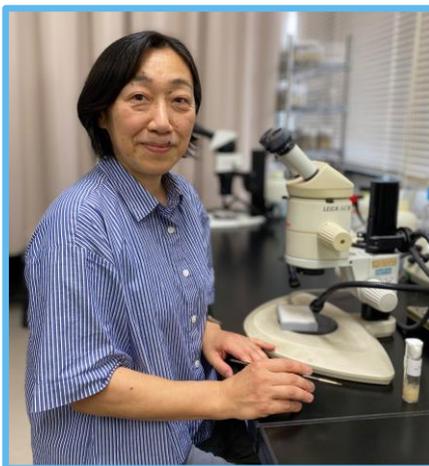
卒業研究のテーマを選ぶ際、なぜか同期の誰もがやりたがらなかったテーマが、ヒトデ幼生の免疫システムに関するテーマだった。天の邪鬼な私は、だからこそこのテーマを選んだ。それを今でも続けているのは自分でも驚きである。研究を初めてしばらく経った頃、自分の研究がもしかしたらメチニコフ以来かもしれない事実に気づき戦慄したが、私がやらなければまた100年以上誰もやらないかもしれないという妙な責任感と、故古田恵美子先生の「あなた、この学会から逃さないわよ！」という叱咤激励にさらされるうちに、いつの間にかこの領域に魅せられてしまっている。最近は変態過程における神経系-免疫系相互作用に興味を持って研究を進めている。趣味は酒盛り、音楽、美術館巡り。

研究室 web サイト: <http://deci.biology.hc.keio.ac.jp/>

## 連載企画 この論文、推します！

## 腸内常在菌寛容機構としてのオートファジー

~常在菌と私たちの危うい関係~

“Homeostatic Regulation of ROS-Triggered Hippo-Yki Pathway via Autophagic Clearance of Ref(2)P/p62 in the *Drosophila* Intestine”by Nagai et al. *Developmental Cell* (2021) ほか

## 東北大学大学院薬学研究科

矢野 環

腸内に共生細菌がいるという発見は、17世紀に Leeuwenhoek が細菌を見ることのできる倍率の顕微鏡を作製し、ヒトの糞便中の細菌を観察したことに始まる。それから何百年もたった今では、多くの人が「おなかに良さそうな乳酸菌」や「腸活」やらに興味を持ち、「善玉菌」である腸内常在菌がヒトの健康に重要であるというイメージを持つようになった。もちろん腸内細菌に関する論文数も右肩上がりであり、常在菌叢と宿主の健康、疾患に密接な関係のあることが、今やコンセンサスとなっている。しかし、疾患を明確に悪化させる菌種が存在する一方で、腸内常在菌であり健康人にはさほど悪影響を与えない菌種が、何らかの理由で有害な作用を与えることも事実であり、腸内細菌は“善玉、悪玉”と割り切れる訳ではない。この日和見な有害作用が何に起因しているのかを明らかにすることは、プロバイオティクスの有効性を向上させる、あるいは有効な利用法を広げるだけではなく、腸内細菌依存的

に病態が悪化する疾患の理解につながる。しかし、腸内細菌叢は食餌や生活習慣などによる変動や個体差が大きく、またヒトの腸内細菌種は1000種類を超えるとされていることが、その解明を複雑にしている大きな要因である。本稿では、腸内常在菌叢がほ乳類と比較して単純であり、かつ腸内細菌叢のハンドリングが容易なショウジョウバエをモデル系として行った我々の論文を紹介したい。手前味噌で恐縮だが、本論文は細胞生物学を主たるスコープとした雑誌に掲載を得たが、腸内常在菌と宿主の関係という免疫学上の側面も報告できたと自負しており、それは日本比較免疫学会の学術集会での議論と、筆頭著者へ古田奨励賞をいただいた励ましあってこそその成果である。ここに感謝を申し上げると共に、論文発表に至ったまでの裏話的経緯も報告したいと思い、取り上げる。

腸内常在菌は腸管内に定着してその表面を覆うことで、病原性細菌の増殖と競合して感染に防衛的に働くだけでなく、代謝反応によって宿主の

栄養摂取にも有利に働いている。したがって、宿主は病原性細菌を免疫応答によって排除すると同時に、常在菌に対する免疫応答は抑制して常在菌の存在を継続させる。しかし自然免疫の側面から見ると、常在菌であっても病原性細菌であっても特殊な共生細菌を除いては、宿主によって微生物として認識されるパターン分子を有しており、宿主が常在菌に対して自然免疫応答としての炎症応答を起こさない分子機構は長く不明であった。この問題に対して一つの答えを与えたのが、ショウジョウバエをモデルとして Won-Jae Lee のグループにより行われた研究であった(Lee et al. 2013)。腸管上皮組織が自然免疫によって病原体を殺傷する機構は、パターン認識により自然免疫経路を活性化させ抗菌ペプチド等を分泌させることと、活性酸素種(ROS)を dualoxidase (DUOX)などの酵素が産生して管腔内に放出するという、大別して2通りがあることが知られていた。Lee らはショウジョウバエ腸管で DUOX が殺菌的に機能する ROS 産生に重要である事をそれまでに示していたが、DUOX を活性化させる分子が、細菌の代謝産物である uracil であることを同定し、uracil によって活性化する腸管幹細胞分裂を介した損傷応答が、細菌がもたらす損傷とバランスが取れていないと慢性炎症による寿命の短縮が生じることを示した。興味深いことに、腸内常在菌は炎症応答を誘起する細菌と比較して uracil 産生量が極めて低く、DUOX による損傷応答を惹起しない。以上から、常在菌と非常常在菌の違いはパターン分子ではなく、uracil 産生量が低い常在菌が宿主に余計な応答を起こさず腸内に維持されると考えられた。

今回紹介したい我々の論文の仕事は、結果的にはこの常在菌寛容の分子機構にもう一步踏み込むことのできた内容となったが、研究のきっかけは別の点であった。ヒトの炎症性疾患であるクローン病は遺伝的な背景と環境要因がその病態に影響しており、遺伝的要因としてオートファジー因子の変異が挙げられている。我々は細胞内寄生細菌に対する自然免疫応答としてのオートファジーとその誘導機構を 2008 年に比較免疫学会でも報告させていただいていたが、それに続く研究

として、腸管上皮組織におけるオートファジーの機能とその不全による異常の機構を解析しようと考えた。ショウジョウバエの様々な組織はモデル系として多様に利用されてきた歴史がある。腸管も例外ではなく、構成する細胞種とそのマーカー、細胞種特異的ノックダウンなど、様々な手法が整備されており、モデルマウスで解明しきれなかったことが見えてくるのではないかと期待したからである。実際、オートファジーの機能を不全にするにあたっては、オートファジーの誘導、膜の伸長、リソソームとの融合など、各段階に関与する因子のノックダウンを行うことが可能で、オートファジーという分解系そのものが寄与している現象を解析することが容易であった。

腸管上皮組織は幹細胞の分裂による分化した細胞のターンオーバーがその機能維持に重要なため、マウスでもショウジョウバエでも、多くの研究が幹細胞に着目して行われてきていた。これに対して、我々は分化した上皮細胞におけるオートファジー機能に着目したことで、後々じっくりと研究を進められたと感じている。といっても、従来の研究で解明できていないなら着眼点をずらさないとくましくないのでは、というくらいの軽い気持ちで始めたのも事実である。

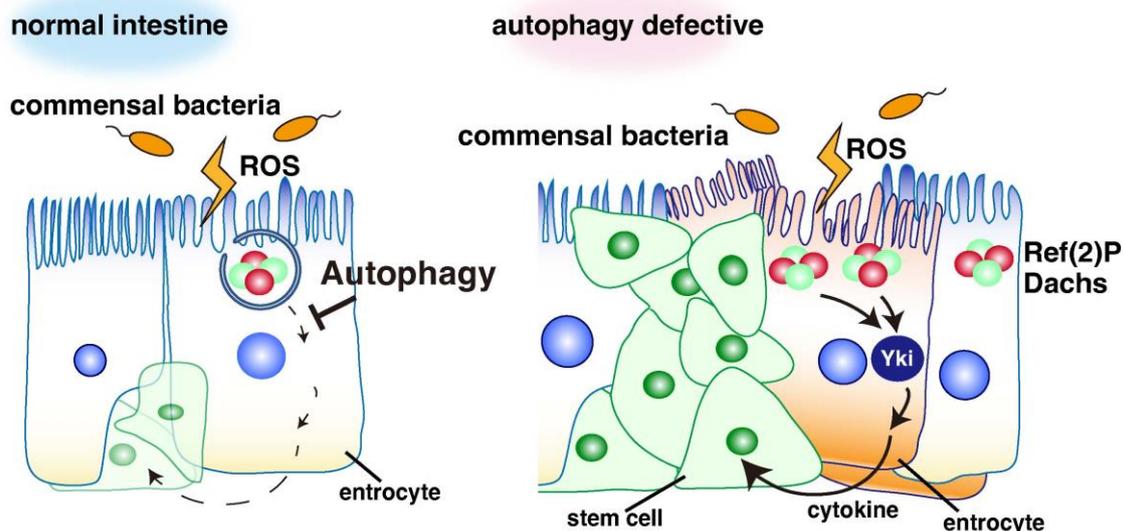
上皮細胞特異的にオートファジーを不全にしてやると、密着結合因子 Dlg の局在異常が生じ、個体は腸管損傷に対して脆弱になる。解析を続けると、これはオートファジーが不全になった細胞のみが原因なのではなく、それまでは未解明だった機構によって幹細胞分裂が亢進し、その結果として細胞接着異常が生じていることが分かってきた。そこで、その分子機構を明らかにしようと、まず、非常常在菌が経口感染したときに、分化した細胞で起きている損傷応答を検証することにした。エルヴィニア菌などが経口感染すると、上皮細胞において Hippo 経路の不活化、転写因子 Yki の活性化がおこり、これが IL-6 様サイトカイン upd3 産生を生じさせて、幹細胞分裂を促すことで死滅した損傷細胞を補填する。興味深いことに、上皮細胞におけるオートファジー不全腸管では、オートファジー機能が正常な場合はこれらの応答を全く起こさない腸内常在菌に反応して損傷応答が生

じていた。すなわち、上皮細胞でオートファジーが機能なくなると、上皮細胞が死滅することはないのに、あたかも病原性細菌に対するかのように損傷治癒のための応答が生じてしまうのである。つまり、オートファジーは常在菌に対する不要な損傷応答を抑制していたわけで、常在菌は uracil を産生しないから損傷応答を起こさないのではなく、実はわずかの uracil を産生しており、それに対して起きてしまう応答を宿主細胞でオートファジーが抑制することが、腸管恒常性の維持に重要であった。検討を始めた当初はそんなことは予想もできていなかったが、当時学部学生だった筆頭著者の長井君が「なんか変なんです、損傷を与えなくてもおかしくなっているんですよ。」と腸管の顕微鏡写真を見せてきた時のことを、今でも鮮明に思い出す。運も良かったが、実験結果に素直な気持ちで向き合うことの大事さを再確認させてくれた。

この研究でもう一つの転機となったのは、オートファジー不全がどのような分子機構で Yki 活性化を生じさせるのかという点に、選択的オートファジーのアダプターであり分解される基質である Ref(2)P/p62 タンパク質が鍵となる因子であることに偶然気づいた点である。仕事の合間やちょっと疲れたときに、何を探すともなくいろいろなジャーナルを眺めるとということが研究者にはよくあると思

う。ちょっとした“さぼり”とも言えなくはないが、私もぼんやりと論文を眺めていたときに、Hippo 経路因子と相互作用する因子を網羅的に探索した論文に、Hippo 経路上流因子 Dachs との相互作用因子として Ref(2)P/p62 が釣れているのに気がついた (Kwon et al. 2013)。この論文では培養細胞を使用して網羅的解析を行っていたが、実際に腸管上皮細胞で調べてみると、見事なまでの共局在と機能的な関連が見えてきた。この Ref(2)P/p62 を介した Yki 活性化は、オートファジー不全時に限らず、それまで不明であった ROS が活性化する細胞内シグナルである JNK 経路と Hippo-Yki 経路の双方のシグナルプラットフォームとして機能していた。ほ乳類細胞で p62 が液滴様構造体を形成することから類推すると、おそらくショウジョウバエ Ref(2)P/p62 も液—液相分離により集まって機能すると考えられ、オートファジー機能の不全によって量が増加すると、より多くの構造体が形成されてしまうと思われる。

このように今から振り返ると、スマートな研究者なら直線距離を走るところを、長い道の間を歩いて少ずつ進んできたものだと、自分たちのことながら、なかば呆れ、なかば感心する。腸管上皮組織におけるオートファジー機能の低下がもたらす病態の、病気としての本当の問題は、そ



オートファジー機能が低下すると Ref(2)P-Dachs 構造体が蓄積し、常在菌に対して過剰な損傷応答が起きるようになる。

の異常が緩やかに長く続くことであろう。上皮細胞におけるオートファジー不全が起こす幹細胞分裂亢進は比較的穏やかで、tumor 形成を研究している人から見たらたいした異常ではない程度であり、実際、個体は一見元気である。しかし、これが腸内常在菌に対して生じているということ、すなわち、慢性的に長期間起き続けることが、歳をとったときに健康に決定的な問題をもたらす。腸管上皮細胞特異的にオートファジー不全を起こした個体は生存期間の後半、ヒトでいう中高年になると、腸管から物質が体腔内に漏れ出し、それが原因で全身性の自然免疫活性化と寿命の中央値の短縮が生じる。この「若いときは一見なんでもないのに、歳をとってくると問題が出てくる」というのがいかにも“加齢疾患”という感じで、そんなショウジョウバエを眺めていると、こんなふうに歳をとりたくはないと身につまされる思いがする。加齢依存的な腸管上皮組織の機能低下について、この論文ではメカニズム面では深く踏み込めてはいないが、ショウジョウバエをはじめとした寿命があまり長くない生物は、加齢による問題を解くのにモデル生物としてもっと使われて良いのではと思っている。

腸管上皮組織においては、オートファジー機能低下は幹細胞の老化にも影響しており、加齢によりオートファジー機能が低下すると幹細胞増殖の受容体の1つである EGF 受容体の分解が低下し、幹細胞の過剰増殖の原因となる(Du et al. 2020)。組織幹細胞の老化抑制としてのオートファジー機能は筋組織など他の幹細胞でも証明されており(García-Prat et al. 2016)、オートファジーが損傷ミトコンドリアの除去や、タンパク質凝集体の除去に機能していることを考えると、さまざまな組織幹細胞の維持に重要であると考えられる。一方で、組織としての加齢に依存した機能低下を考えると、様々な細胞種が互いに連携しながら全体の機能を支えているわけで、それぞれの細胞種ごと、あるいは1細胞解析などを行い、それらを統合して考えていくことが、これからますます必要になっているように思われる。

#### 参考文献

- Lee, K.A. et al. *Cell* 153, 797–811 (2013)  
Kwon, Y. et al. *Science* 342, 737–740 (2013)  
Du, G. et al. *EMBO Reports* 21:e49583 (2020)  
García-Prat, L. et al. *Nature* 529 37–42 (2016)

### 広報からのお願い

広報では、会員の皆様からの JADCI News へのご寄稿を募集しております！

実験動物紹介、論文紹介は、レギュラーコンテンツとして継続中です。皆さまのご寄稿をお待ちいたしております。

その他、エッセイ、JADCI へのご意見・ご提言をはじめ、書評や書籍の紹介なども歓迎いたします。また、会員のユニークな取組み(研究だけでなく教育も含め)についても紹介していきたいと考えています。自薦・他薦問いませんので、どうぞよろしく願いいたします。

ご寄稿の際は、事務局(jadci2office@gmail.com)までお寄せ下さい。

## 事務局からのお知らせとお願い

### ●所属・住所が変わったらご連絡を！

所属や住所に変更が生じた場合には、学会事務局まで至急ご連絡下さい。E-mail(郵送、Fax も可)でお願いいたします。学会 HP 上に会員名簿記載事項変更届があります(下記)ので、「氏名、住所、所属、電話/Fax 番号、メールアドレス」をご連絡下さい。

( <https://plaza.umin.ac.jp/jadci/wp/index.php/nyukai/hennkou/> )

### ●退会についてもご連絡を

今年度で卒業、修了する学生さんなど、今年度で退会予定の方は、学会事務局までご連絡ください。E-mail か Fax でお願いいたします。退会年度の 2 月末日までにご連絡いただくと助かります。

### ●新会員の入会を歓迎いたします！

皆様のお近くに、比較免疫学にご興味の方がおられましたら、本学会への入会をぜひともお勧めいただけますようお願い申し上げます。メールで下記の情報を事務局までお知らせ下さい。

年会費(一般の個人会員:5,000 円、博士後期課程院生:3,000 円、ともに入会金なし)の振替用紙を郵送いたします。

1. 氏名
2. 氏名(ローマ字)
3. 所属
4. 連絡先(所属先か自宅かを明記して下さい)  
郵便番号・住所・電話/Fax 番号
5. E-mail アドレス
6. 専門分野
7. 学生会員の場合は、指導教員の名前と学生証のコピーあるいはスキャン画像

#### 発行者

日本比較免疫学会長 中尾 実樹

#### 事務局

庶務担当 近藤 昌和(補佐:安本信哉)  
住所 〒759-6595  
山口県下関市永田本町2-7-1  
水産大学校 生物生産学科  
資源増殖学講座内  
電話(ダイヤルイン) 083-227-3932(近藤)  
083-227-3934(安本)  
Fax 083-286-7435  
E-mail jadci2office@gmail.com

#### 編集

広報担当 中村 修

