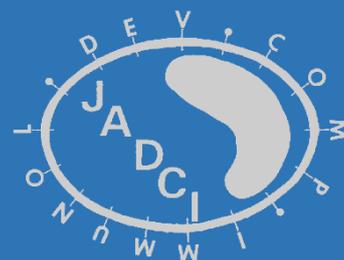


# JADCI

# INews



No.58 2023.6.29

## Contents

2 会長挨拶

3 第34回学術集会のお知らせ

6 連載 私の実験動物 #12

オーストラリアハイギョ

弘前大学大学院 齊藤絵里奈

15 連載 この論文 推します！

初期胚で起こる協働的な食作用が

エラー修復を可能にする

埼玉大学教育学部 日比野 拓

19 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

ついに COVID19 による行動制限が実質的に解除され、私が勤務する九州大学のキャンパスにも学生の賑わいが戻ってきました。学食のテーブルに立っていた飛沫防止用プラスチック遮蔽板も撤去され、学生が語らう姿が見通せる、見晴らしの良い景色となって喜んでいきます。いったい行動制限、マスク、消毒、そして新型 mRNA アナログワクチンなどによる COVID19 対策とは何だったのか、いくつもの波をくぐり抜けた今、いろいろな角度から検証する必要があるように思っています。それに比較免疫学が貢献できるのか？皆様、どうお考えでしょうか。

対面による授業、実験、会議、そして宴が戻ってきました。そして今年度は、JADCI&ISDCI が久しぶりの対面による学術集会を開催します。楽しみですね！

今回の第 15 回 ISDCI Congress (8 月 28 日～9 月 1 日)はオランダのワーヘニンゲン(Wageningen)で開催されます。ワーヘニンゲンは 29 年前に第 6 回が開催された地でもあります。個人的な話で恐縮ですが、その第 6 回は私が初めて参加・発表した ISDCI Congress でした。たくさんの JADCI の先達の先生方に連れて行っていただきました。

た。その際に交わった先生方には大変良くしていただきました。その頃、研究者の初期キャリアを踏み出した先生方が、今の JADCI を支えてくださっていることに万感の思いです。

若い研究者の皆さん、あらゆる機会を利用して、ISDCI のような国際学会で発表してください。そして、国際的な研究コミュニティで仲間を増やしてください。

JADCI 学術集会に目を向けますと、今年のシンポジウムで、私が特に重要な研究対象として取り組んでいる「補体系」を特集させていただきます。皆様にとって補体は、細胞傷害活性、オプソニン活性を示す自然免疫の液性因子と理解されていると想像いたします。近年、ヒト(医学系分野)では、補体が媒介する炎症に起因する様々な疾病・症状を、抗補体薬を使って治療・緩和できることがつぎつぎと報告されています。多様な炎症性疾患に補体が関与することは、多くの臨床家・製薬会社の興味を引き、補体学は近年大きな隆盛期を迎えています。このような補体の好ましくない効果は、これまで私達が生体防御因子として捉えてきた補体の一面的な見方を超えて、補体が果たす広い生理作用を理解する必要が

あることを教えてください。このような免疫因子＝生体防御因子の機能的多面性は、補体に限らず多くの自然免疫・獲得免疫因子について、開拓・再考されなければならないでしょう。

今回は補体を例として、自然免疫の多面的機能を考えるきっかけとしていただければ幸いです。

また、皆様すでにご存知かとは存じますが、本年 3 月をもって、本学会副会長・監事をご歴任の川畑俊一郎先生が九州大学大学院理学研究院を定年退職されました。川畑先生には、JADCI 学術集会において、先生が長年に渡って先駆的に進めてこられたカプトガニ免疫の分子機構に関する研究の成果を、特別講演として最終講義のように解説していただく予定です。JADCI 学術集会への皆様のご参加をお願い申し上げます。

本年もよろしく願い申し上げます。

## 第34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 第34回学術集会

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

第34回学術集会を下記の通り、九州大学伊都キャンパスにて、久しぶりに対面で開催いたします。多数のご参加をお待ち申し上げます。

集会長 中尾実樹  
(九州大学大学院農学研究院)  
集会事務局長 杉本智軌  
(九州大学大学院農学研究院)  
集会副事務局長 長澤貴宏  
(九州大学大学院農学研究院)

### 1. 会期・

令和5年9月10日(日)～12日(火)

9月10日(日)

〈午後〉

開会  
一般講演(口頭発表)

9月11日(月)

〈午前〉 一般講演(口頭発表)  
〈午後〉 総会  
古田賞受賞講演

特別講演「カプトガニ生体防御研究(仮題)」  
川畑俊一郎(九州大学名誉教授)

特別講演「衛生昆虫学の新展開(仮題)」  
藤田龍介(九大院農・准教授)

懇親会

9月12日

〈午前〉 シンポジウム  
「補体研究の新時代(仮題)」

「魚類補体制御因子の多面的機能」  
中尾実樹(九大院農)

「補体レクチン経路の活性化機構」  
町田 豪(福島県立医大)

「補体系と凝固系との相互作用」  
宮田敏行(国立循環器病研究センター)

「補体遺伝子異常と疾病」  
井上徳光(和歌山医科大学)

(シンポジストの各演題は仮題です。)

## 2. 学会会場

九州大学伊都キャンパス ウエスト5号館(農学部  
総合研究棟)大講義室

<https://admission.kyushu-u.ac.jp/oc/map/>

※懇親会会場は追ってご連絡いたします。

※学会会場へのアクセス

・福岡空港もしくは博多駅からお越しの方  
地下鉄空港線 西唐津行または筑前前原行に  
乗車

(姪浜(めいのはま)行に乗車の場合は、姪浜駅  
で上記接続電車に乗換え)

↓

九大学研都市駅 下車

↓

九大学研都市駅バス停から、下記のいずれか  
の昭和バスに乗車

・「九大総合グラウンド 行先番号1」

・「九大総合グラウンド 行先番号 1, 1A」

・「九大総合グラウンド 行先番号 2, 2A, 2M」

↓

「九大農学部」バス停下車

・本数は少ないですが、博多駅や天神から伊都キ

ャンパス直行の西鉄バスもございます。

## 3. 参加申込

受付期間 2023年6月9日(金)~7月21日(金)  
参加申込書(下記リンクからダウンロードできます)  
にご記入の上、[jadci2023kyudai@gmail.com](mailto:jadci2023kyudai@gmail.com) にメール  
でご送付ください。

講演要旨

受付期間 2023年6月9日(金)~7月21日(金)  
研究発表される方は、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。  
Word ファイルテンプレートは下記からダウンロードできます。

<https://plaza.umin.ac.jp/jadci/wp/index.php/meeting/34-meeting/>

注意事項

- 1) A4 用紙縦に設定し、1 ページの行数 46 行、1 行の文字数 45 文字(2 段組:23+23 文字)程度で作成してください。多少の変更は構いません。
- 2) 所属が 1 行に収まらない場合は改行して 2 行以上にまたがっても結構です。また、省略名で記入しても結構です。
- 3) 英文氏名、所属も、それぞれ複数行にまたがっても結構です。また、省略名を使っても構いません。
- 4) タイトル、著者名、所属、本文の間に、原則として、それぞれ 1 行のスペースを入れてください。

参加費

・学会参加費

<事前払い>

日本比較免疫学会会員 4000 円

非会員 5000 円

博士後期課程学生 3000 円

修士課程・学部学生 無料

## &lt;当日払い&gt;

日本比較免疫学会会員	5000 円
非会員	6000 円
博士後期課程学生	4000 円
修士課程・学部学生	無料

## ・懇親会費

## &lt;事前払い&gt;

正会員・非会員	5000 円
博士後期課程学生	3000 円
修士課程・学部学生	2000 円

※当日の懇親会参加は、空きがある場合にのみ、上記料金でお受けします。

## ・参加費、懇親会費の振込み

2023 年 7 月 28 日(金)までに、下記の銀行口座にお振込みください。

※例年のような郵便振替口座が開設できませんでしたので、11 年前の国際比較免疫学会用銀行口座を流用しています。また、恐れ入りますが、振込料金は参加者の皆様がご

負担ください。ご理解の程よろしくお願い申し上げます。

## ・振込先

西日本シティ銀行(銀行コード 0190)  
箱崎支店(支店コード 206)  
普通預金:2109210

名義:第12回国際比較免疫学会学術集会 組織委員長 中尾実樹

## その他

学術集会に関するお問い合わせは、

[jadci2023kyudai@gmail.com](mailto:jadci2023kyudai@gmail.com)

または、

第34回日本比較免疫学会学術集会 事務局  
〒819-0395 福岡市西区元岡 744 九大院農  
水族生化学研究室  
杉本智軌

TEL: 092-802-4792, 4791

FAX: 092-802-4791

にお願い致します。



(左より 杉本, 中尾, 長澤)

## 私の実験動物 #12

## オーストラリアハイギョ

弘前大学大学院 医学研究科 神経解剖・細胞組織学講座  
齊藤絵里奈

そのつぶらな瞳にハートを射抜かれたのは今から12年ほど前の話。

私がポスドクとして岩手医科大学の解剖学教室(人体発生学分野)に着任してすぐのことである。とはいえ、当時はまだゼブラフィッシュを使って血管の研究をし始めたばかりで、この

瞳の主に会うのは飼育室でゼブラの世話をするときぐらいであった。「足が無いサンショウウオみたいだな…」「手(胸鰭)の動きが可愛いな…」「咀嚼するときの口の動きがたまらんっ」と横目で見つつ、このときはまだ研究対象として扱うことになるとは想像もしていなかった。

それが今やすっかりハイギョの世界にはまってしまった。研究をしていると何がどこでどうつながるかわからない。それが研究の醍醐味であり面白さであると思う(と、偉そうに言ってみる)。今回は、知れば知るほど奇妙で面白いオーストラリアハイギョ

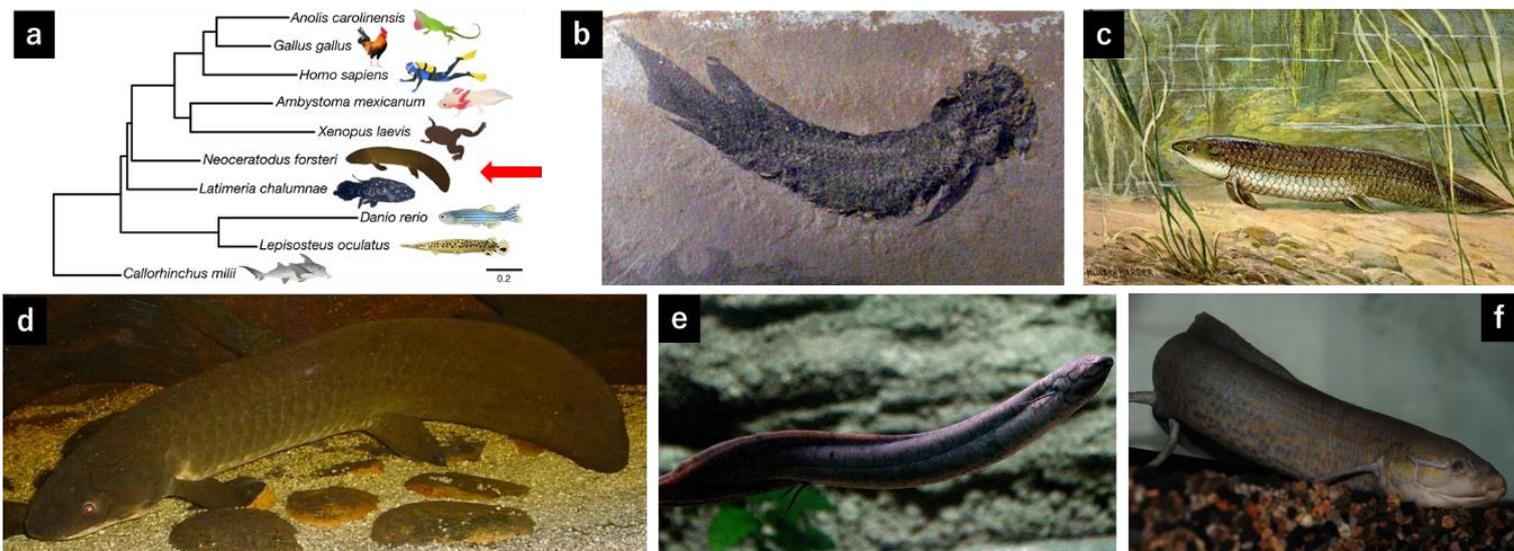


図1. ハイギョ類

a. オーストラリアハイギョとシーラカンスと四足類の関係を表した系統樹 (Mayer *et al.*, 2021 より引用)

b. ディアボレピス *Diabolepis* (en) 中国雲南省の前期デボン紀の地層から産出し、最古の肺魚とされる。著作者: Haplochromis -CC 表示-継承 3.0 [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dipterus\\_valenciennesi.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dipterus_valenciennesi.jpg) より引用

c. ケラトドウス *Ceratodus* (en) 著作者: [Heinrich Harder](#) *Animals of the Prehistoric World. The Wonderful Paleo Art of Heinrich Harder* より引用

d. オーストラリアハイギョ *Neoceratodus forsteri* 著作者: Tannin -CC 表示-継承 3.0 <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Australian-Lungfish.jpg> より引用

e. ミナミアメリカハイギョ *Lepidosiren paradoxa* 著作者: OpenCage -CC 表示-継承 2.5 [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lepidosiren\\_paradoxa\\_0.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lepidosiren_paradoxa_0.jpg) より引用

f. アフリカハイギョ(アネクテンス) *Protopterus annectens* 著作者: Takada@mex -CC 表示-継承 3.0 <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=25232670> より引用

オーストラリアハイギョの鰭は肉厚でパドル状をしており、大きく固い鱗で全身覆われているのに対し、ミナミアメリカハイギョとアフリカハイギョは鰭が鞭状で鱗は二次的に退化傾向にある。

*Neoceratodus forsteri* をご紹介したいと思う。

【オーストラリアハイギョの系統発生的な重要性について】

我々ヒトを含む四足類は肉鱗類から進化したとされ、現存する肉鱗類はシーラカンスとハイギョのみである。また最近の研究ではシーラカンスよりハイギョの方が系統発生的に四足類に近いことがわかっている<sup>1)</sup> (図 1a)。

ハイギョが化石記録に登場するのは約4億年前のデボン紀で高等脊椎動物が進化し始めた頃と重なる<sup>2)</sup> (図 1b)。本種とほぼ同じ形態的特徴を持つ1億年以上前のハイギョの化石がオーストラリアで発見されていることから<sup>3)</sup>、オーストラリアハイギョは1億年以上もの間ほとんど変化せず、「生きた化石」

として地球上最も古い脊椎動物の1つとなった。

オーストラリアハイギョは肉鱗綱ケラトドゥス目ネオケラトドゥス科に属する唯一の現生種とされている。現存するハイギョの仲間にはオーストラリアに1種 (*Neoceratodus*, 図 1d)、南米に1種 (*Lepidosiren*, 図 1e)、アフリカに4種 (*Protopterus*, 図 1f) の全部で6種類しかいない。その中でもオーストラリアハイギョは「原型」となる絶滅した祖先の特徴(体型、大きな鱗、パドル型の鰭、歯板など、図 1c)を備えていることから、他の2系統に比べて最も原始的な形質を残していると言われている。本当の意味で原始的かどうかは今後ゲノム研究などから明らかになっていくと思うが、脊椎動物がいかんして水中から陸上に上がったか、この進化上の大イベントとそれに伴う前

適応を理解する上でオーストラリアハイギョを研究することは重要な鍵になると考えられる。

【発見された経緯】<sup>4)</sup>

1860年代にシドニーの博物館で研究員をしていた生物学者ジェラード・クレフト(図 2a)は入植者で政治家のウィリアム・フォスター(図 2b)から「バーネットサーモン」と呼ばれている軟骨質な淡水サーモンのことをしばしば聞いていた。(当時サーモンとして食べられていたのだから驚きである。しかも美味しいらしい。)当初、フォスターの言うようなサーモンは存在しないという否定的な見解を示していたクレフトだったが、1870年にフォスターは従兄弟から送られてきた約3フィート(92cm)のバーネットサーモンの標本をクレフトに贈った。その標本を目にしたクレフトは関連する文献

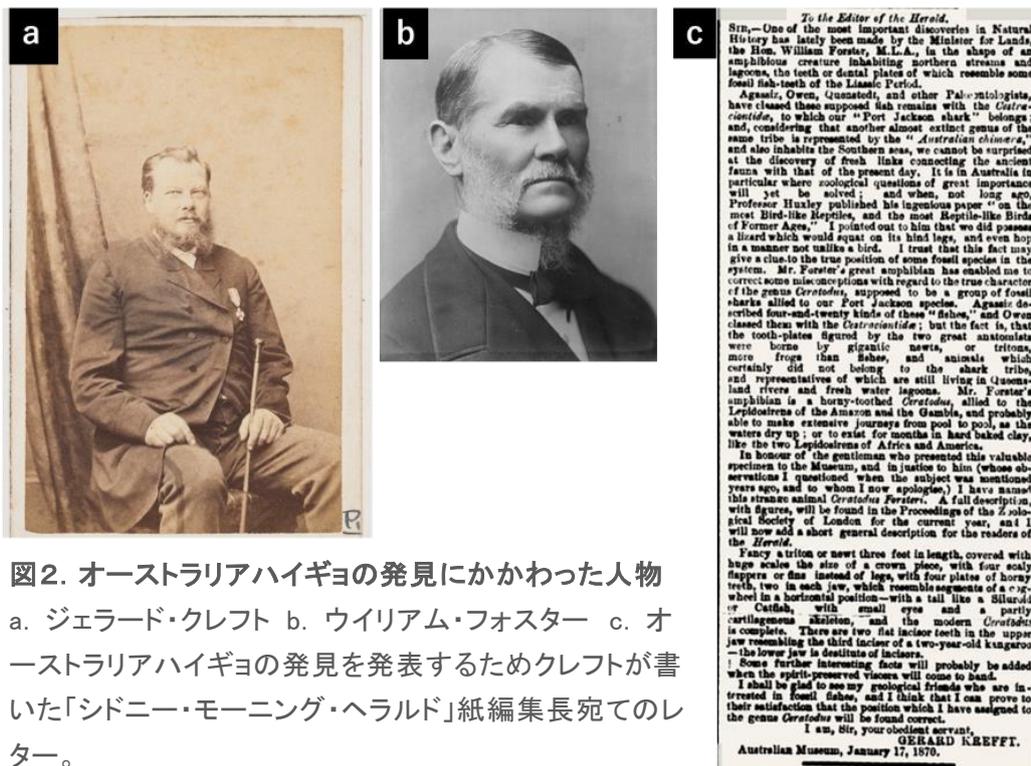


図2. オーストラリアハイギョの発見にかかわった人物  
a. ジェラード・クレフト b. ウィリアム・フォスター c. オーストラリアハイギョの発見を発表するためクレフトが書いた「シドニー・モーニング・ヘラルド」紙編集長宛てのレター。

やその珍しい歯の形(図 4b)からすぐにその重要性を理解したという。そして「死んだもの(化石化した生物)と生きたもの(現存種)の中間のようなもの」であるとの認識を示し、その種々の特徴からこの魚が中生代のハイギョ「*Ceratodus* の生き残り」(図 1c)であると考えた。そして標本を寄贈したフォスターに敬意を表し、また彼に対すると正義の意(当初フォスターの言い分に疑問を抱いたため)を表し、*Ceratodus forsteri*と命名した(図 2c)。後に本種は新設された *Neoceratodus* 属に移された。

## 【オーストラリアハイギョの生態】

### 1) 分布と生息地

オーストラリアハイギョはクイーンズランド州南東部のメアリー川とバーネット川の水系にのみ分布している<sup>5)</sup>(図 3a)。流れ

の穏やかな河川や、土手に水生植物がある静水に生息し<sup>6)</sup>(図 3b)、一般的には水深 3-10 m の深い底に沈んだ丸太や水生植物、水中洞窟などに隠れて生活しており<sup>7)</sup>、主に夜行性である。ハイギョを研究しているマッコーリー大学では大学敷地内にユンボで大きな穴を掘り、人工の貯水池を作って飼育しているそうだ(図 3d)。寒さには強いが適温は 15-25°C の範囲とされる<sup>8)</sup>。他の 2 系統のハイギョとは異なり、繭を作って泥の中で乾季をしのごうなことはできないため完全な乾燥には耐えられないが、皮膚の表面が湿っていれば数日間水面から出て生活することができる<sup>9)</sup>。

### 2) 繁殖と発生

オーストラリアハイギョの繁殖期は 8-11 月 9 で現地ではボトルブラッシュという赤い花が咲く頃に産卵すると言われている

(図 3c)。他のハイギョとは異なり巣は作らず、卵を守ったり世話したりすることはなく<sup>10)</sup>、水生植物などに産み落とされる。直径は約 3 mm でゼリー状の包みに包まれており、全体で直径約 1 cm ほどである<sup>11)</sup>(図 8c)。卵と仔魚はカエルのそれに似ているが、仔魚はカエルの幼生や他のハイギョ類とは異なり外鰓を持たない(図 4a)。孵化後最初の 1 週間は横向きに寝て触れられた時だけ泳ぐ。孵化したばかりの仔魚は皮膚と鰓の表面に絨毛流を形成するが、これは呼吸のためやゴミや寄生虫などが皮膚へ付着するを防ぐためと考えられている<sup>10)</sup>。

食性は基本的には肉食性で、カエルや小魚、無脊椎動物などを捕食するが、水草などの植物も食べる<sup>2)</sup>。飼育下では底生肉食魚用のペレットを基本に時々水草、バナナなども餌として与えられていた。

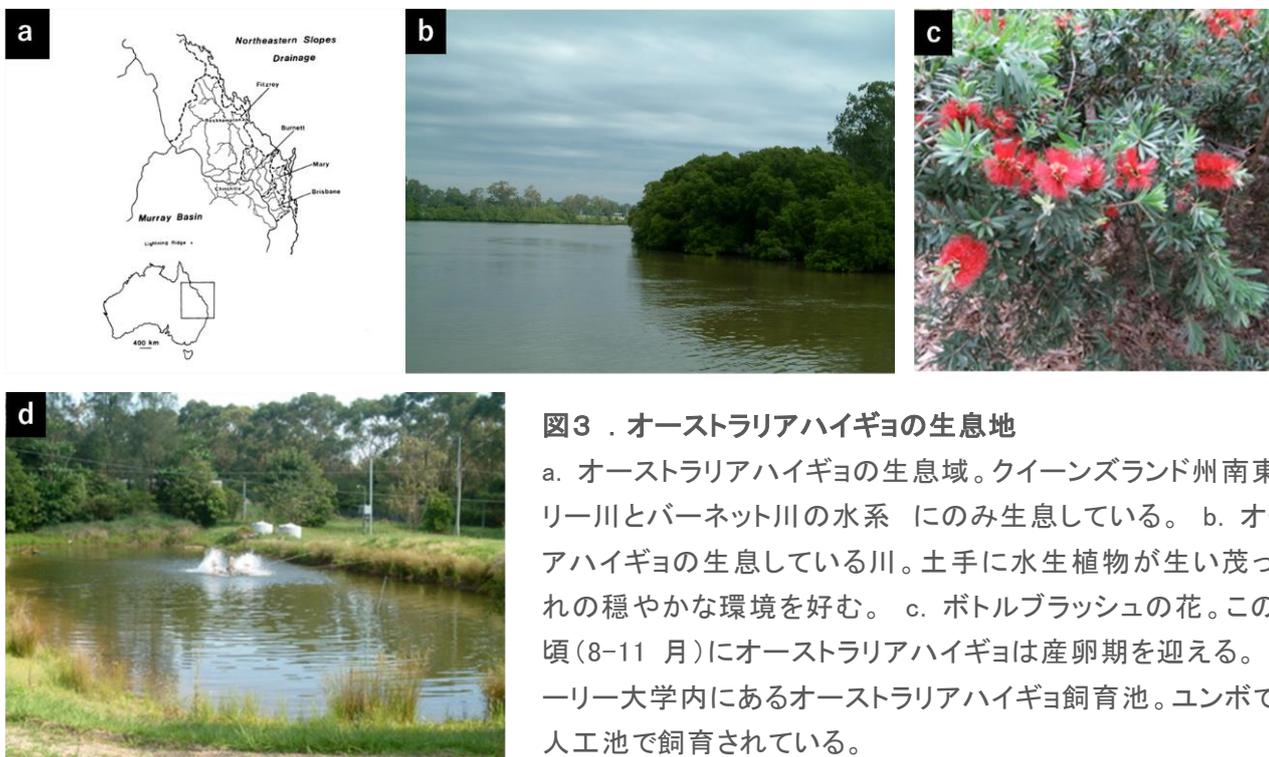


図3 . オーストラリアハイギョの生息地

a. オーストラリアハイギョの生息域。クイーンズランド州南東部のメアリー川とバーネット川の水系にのみ生息している。 b. オーストラリアハイギョの生息している川。土手に水生植物が生い茂っている流れの穏やかな環境を好む。 c. ボトルブラッシュの花。この花が咲く頃(8-11月)にオーストラリアハイギョは産卵期を迎える。 d. マッコーリー大学内にあるオーストラリアハイギョ飼育池。ユンボで掘られた人工池で飼育されている。

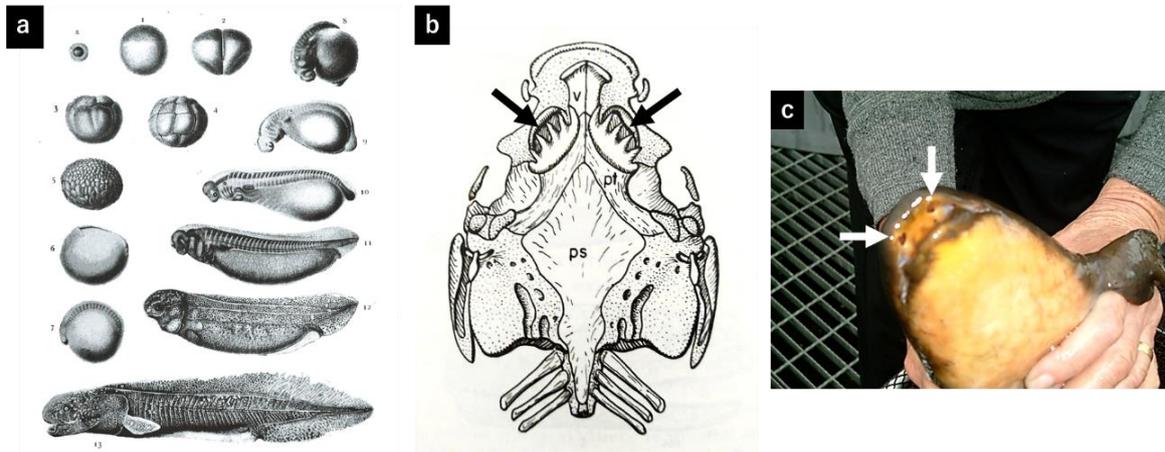


図4. オーストラリアハイギョの発生と形態的特徴

a. オーストラリアハイギョの発生過程 (Semon R., 1896)。胚や仔魚はカエルやサンショウウオと似ているが外鰓はない。 b. オーストラリアハイギョの頭蓋骨(上顎)を腹側から見た図 (After Goodrich., Romer AS., 1963)。鹿の角のような特徴的な歯板(黒矢印)が絶滅したハイギョ *Ceratodus* (図 1c) に見られる特徴と一致していたことが本種同定の決め手の一つとなった。 c. オーストラリアハイギョの口腔に開口する内鼻孔(白矢印)。内鼻孔は四足類にも共通する特徴であるが、四足類とは異なり外呼吸には用いられていない。

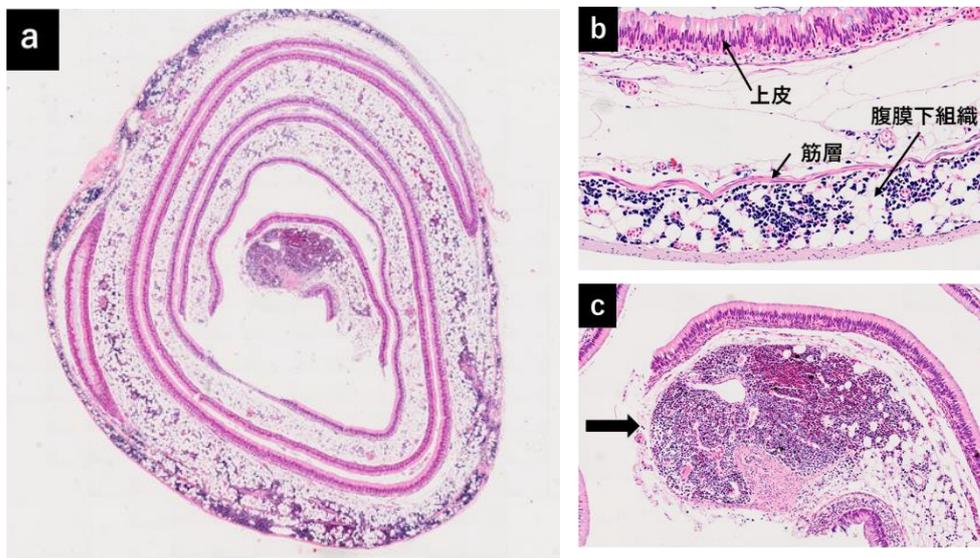


図5. オーストラリアハイギョ腸組織像

a. らせん腸全体像(横断面図)。絨毛を持たないらせん弁がロールケーキ状に渦を巻いている。 b. らせん腸の最外層(横断面図)。2-3層の平滑筋層と腹膜下組織には多数の白血球が見られる。 c. らせん腸の中心部(横断面図)。多数の白血球の集積が見られる(黒矢印)。

### 3) 身体的特徴

体長は 150 cm、体重 43 kg に成長する<sup>5)</sup>。推定寿命は 60-100 歳とされており、2017 年には世界最高齢のオーストラリアハイギョがシカゴのジェット水族館で 109 歳の生涯に幕を閉じ

たそうだ 12。性成熟には 20 年前後かかるとされており、寿命と共に人間とそう変わらないライフサイクルだという印象を持つ。

体色(背中と側面)および鰭はオリーブグリーンからくすんだ茶色で、腹側は淡い黄色か

らオレンジ色をしており、頭部は扁平で目は小さく、観察した限りでは視力はあまりよくなさそうである(図 1d)。代わりに口周辺の感覚器や嗅覚器などを駆使して獲物を探したりしているようだ。絶滅したハイギョ *Ceratodus* (図 1c) と類似した鹿

の角状の特徴的な歯板をもつ<sup>13)</sup>(図 4b)。口腔内には四足類と同様に内鼻孔が開いている(図 4c)。体表は固く大きな鱗に覆われ、特に骨が薄い頭部には異様に大きく分厚い鱗が2枚重なり合っている。その一方で椎骨はほぼ軟骨であり肋骨も中心部に軟骨性の中空管が存在している。この外骨格はガッチリで内骨格は柔いという特徴は絶滅した魚類(甲冑魚など)に見られる特徴であり、これを知った当初、魚類の進化を垣間見ているようでとても感動したのを覚えている。背鰭、尾鰭、尻鰭は途切れず一続きの大きな鰭を形成している。胸鰭と腹鰭は大きくパドル状の形態をしており、筋肉質で内部に支持骨をもつ。腹鰭は真骨魚類に比べてかなり後方の総排泄口付近に位置する(図 1d)。

ハイギョの解剖をしていて一番驚いたことのひとつが腸の構造である(図 5)。ハイギョの腸はらせん弁をもついわゆるらせん腸で、一般的な腸に見られる絨毛構造は見られない(図 5a)。平らな単層円柱上皮が内腔を覆っており、それがロールケーキのように渦を巻いている。組織像を見ると筋層は最外層にか細い平滑筋が2-3層ほどしか存在せず(図 5b)、蠕動運動などどうしているのだろうかと思っただほどだ。絨毛がない分、らせん弁によって消化に必要な表面積を補完していると思うが、組織を観察すると消化にだいぶ時間がかかるだろうなあという印象を持つ。そして、この腸管組織中には多数の白血球が存在しており(図 5b)、らせん腸の中心部の特に白血球が密集した組織は脾臓に相当する

器官だと以前聞いたことがある(図 5c)。その白血球の多くは好酸性の顆粒を持つ顆粒球で、そのほかにマクロファージ系の細胞やリンパ球系の細胞も存在していた。これらのことはハイギョの腸が免疫系にとって重要な器官として機能していることを予見させる。

#### 4)呼吸について

ハイギョ(肺魚)の大きな特徴はその名の通り肺を持つことである。オーストラリアハイギョはその呼吸の大部分を鰓に依存している<sup>14)</sup>が、過度の活動や干ばつ、高温時など鰓からの酸素供給を補うために水面に上がって肺に空気を飲み込み呼吸することができる<sup>5)</sup>。

オーストラリアハイギョの肺の形態は気管が消化管の腹側から出芽し背側へと回り込み、肺

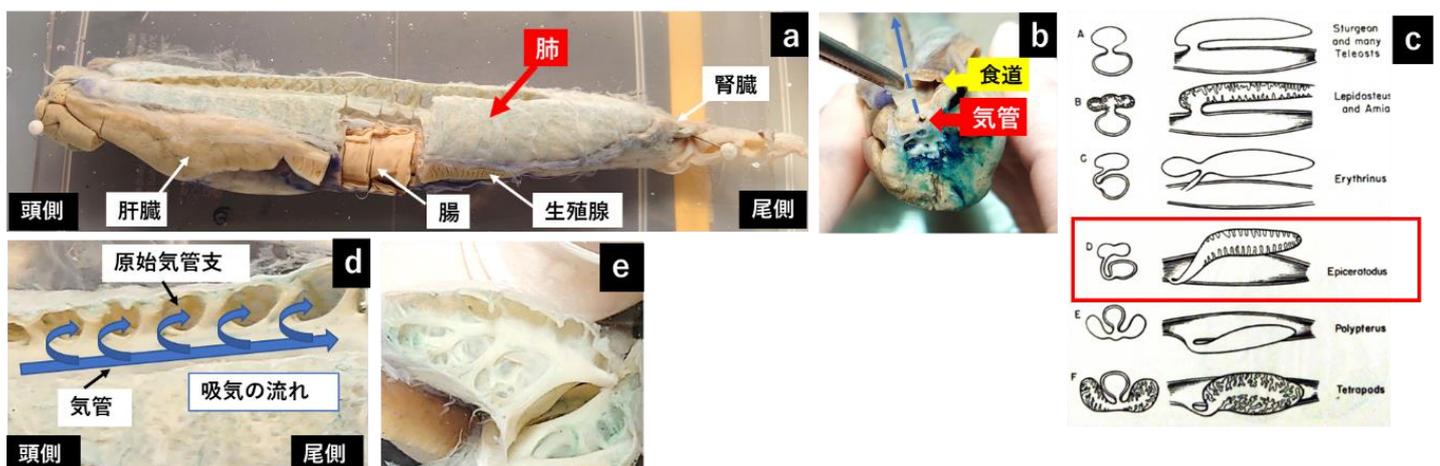


図6. オーストラリアハイギョの肺

a. 内臓の全体像。肺はほぼ腹腔全体にわたって脊椎を挟み込むように最背側に位置していた。外観は一つのがば細い袋状だが内部は気管を挟んで2葉に分かれている。b. aを頭側から見た図。気管は食道の腹側を通り背側へ回り込んでいた。c. 魚類と四足類の消化管と肺(鰓)の位置関係の比較<sup>13)</sup>。多くの硬骨魚(A)は消化管の背側から気道が起始しているのに対し、オーストラリアハイギョ(D)は四足類(F)と同様に消化管の腹側から気管が起始している。d. 気管から原始気管支の分岐。気管を挟んで左右の葉に原始気管支が分枝している。e. 肺の内腔。蜂の巣状の細かい腔所(原始肺胞)が存在していた。

本体は体腔のほぼ全長にわたって脊椎を挟むように位置している(図 6a-c)。外見的には一つの長細い袋状の構造に見えるが(図 6a)、内部は部分的に2葉に分かれ、それぞれ隔壁によって隔てられた細かな腔所に分かれている(図 6d)。肺の内腔には蜂の巣状の凹凸が存在しており(図 6e)、この構造が肺表面の面積を拡大することによりガス交換の効率を高めていると考えられる。また肺の壁を構成する細胞について詳細に観察したところ、肺の内腔表面には多数の毛細血管が存在しており(図 7a)、その血管を覆うように扁平な細胞(図 7b)とドーム状に膨隆した細胞(図 7d)が存

在していた。透過型電子顕微鏡による観察から、扁平な細胞は毛細血管の内皮細胞とその基底膜と共に「血液—空気関門」を形成しており(図 7c)、膨隆した細胞は内部に層板小体を有していたことから(図 7e)、これらの細胞は前者がI型肺胞上皮細胞(図 7b)であり、後者がII型肺胞上皮細胞(図 7c)であることが示唆された。これらの上皮細胞の特徴は哺乳類の肺胞上皮細胞と共通していることから、肺を最初に獲得した魚類の原始的な肺はすでに哺乳類と同等の機能を果たしていることが機能形態学的に明らかになった。

### 【日本への移入にあたって】

日本にオーストラリアハイギョを移入するにあたり岩手医科大学の磯貝純夫先生がオーストラリアに直接出向き、交渉を行った。その頃まだ私は岩手医大へ赴任する前であったため、磯貝先生から聞いた話を少し紹介する。

オーストラリアハイギョはワシントン条約で保護されている(ICUN レッドリスト:絶滅危惧B2ab(ii,iii))ため、日本国内に持ち込む際にはパンダ並みの厳しい税関手続きが必要だったそうだ。マッコーリー大学のジーン・ジョス教授(図 8a)から供与を受けることが決まったものの、日本へ移入するための手

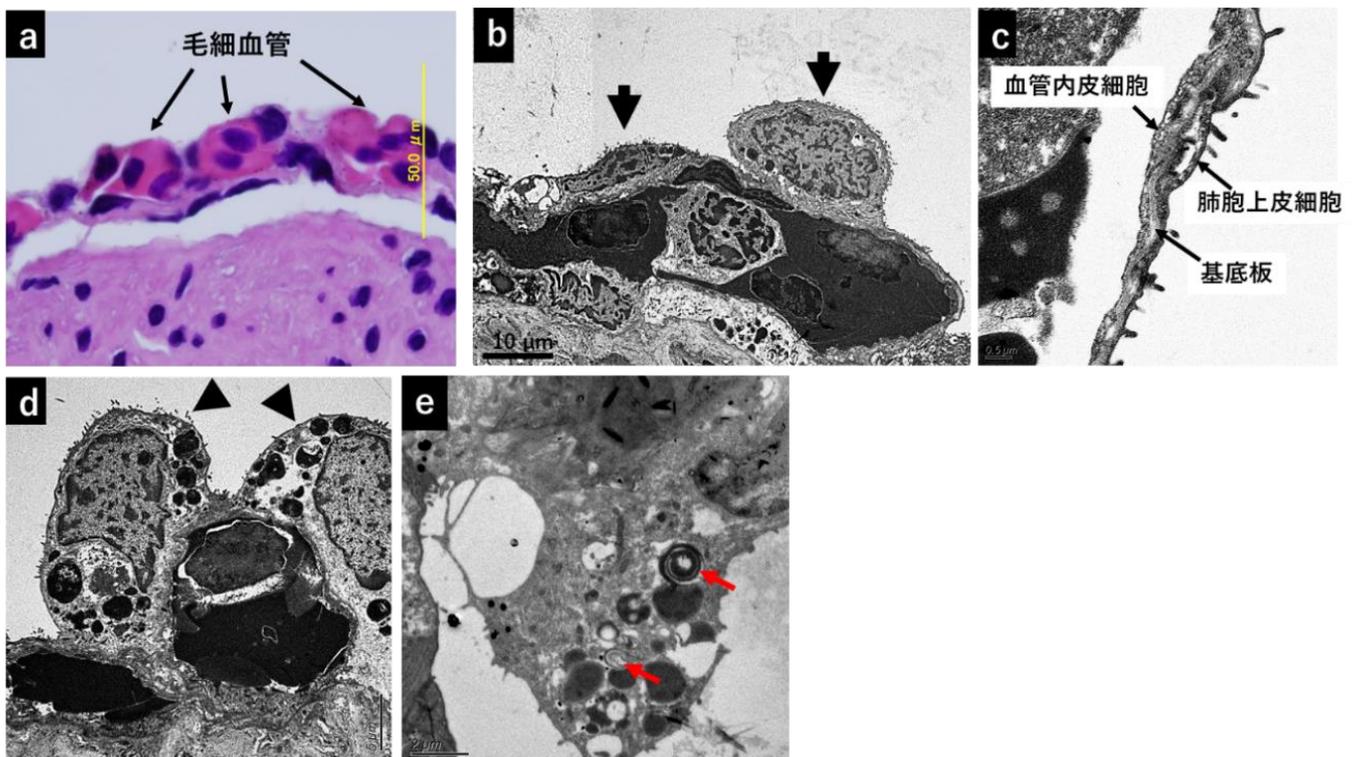


図7. 肺胞上皮の組織像(a HE 染色, b-e TEM 像)

a. 肺胞上皮には多数の毛細血管が分布していた。b. I型肺胞上皮細胞。毛細血管を覆う小型で扁平な細胞が見られた(黒矢印)。c. 肺上皮に見られる血液—空気関門。bの上皮細胞と毛細血管内皮細胞および両者の基底膜からなる基板により血液—空気関門が形成されていた。d. II型肺胞上皮細胞 bの上皮細胞よりも大型で膨隆し小胞が豊富な上皮細胞(黒矢頭)。e. d同様の上皮細胞拡大図。層板小体(赤矢印)が見られた。



図8. オーストラリアハイギョ移入にあたって

a. マッコーリー大学のジーン・ジョス教授。ジーン教授と岩手医大の磯貝先生間で MTA (Material Transfer Agreement) を結んだことによりオーストラリアハイギョを日本に移入することができた。b, c. オーストラリアハイギョの採卵風景

続きが非常に大変で、オーストラリアと日本両国政府の許可がなかなか下りず、日本へ帰国するための飛行機が飛びギリギリまでかかったらしい。持ち込んだ後も個体ごとにシリアルナンバーで管理されている。卵の状態に移入(図 8b, c)し孵化させたが、最初の頃は一匹ごとに分けて丁寧に飼育していたにも関わらず、バタバタ死んでしまい一匹も残らないのではないかと心配したそうだ。しかし、ある時から全く死ななくなり(おそらく免疫系が発達したことにより?)、今度は飼育スペースの問題に頭を悩ませることになった。今はアクアマリン福島にその管理をお願いしており、うまくいけば繁殖もできるようになるのではないかと期待している。もし繁殖がうまくいけば、発生に関する研究も可能になり、また個体数を確保できれば研究対象として今より扱いやすくなるのではないだろうか。

### 【最近の研究】

このように進化的には非常に重要であるものの、その希少さ故なかなか研究対象としては扱いにくい側面をもつオーストラリアハイギョだが、最近のホットトピックスを紹介する。2021年にドイツの研究グループによってオーストラリアハイギョの全ゲノム配列が解読され Nature に掲載された (Mayer A., et al., 2021)<sup>1)</sup>。最近ではゲノムを解読しただけでは Nature に載ることは非常に稀なことらしいので、学術的なインパクトの大きさがうかがえる。では何が強烈なインパクトを与えたかということ、ハイギョは陸上脊椎動物と魚類をつなぐ重要な位置にある現生生物であるだけでなく、既知の脊椎動物の中で最大の巨大ゲノムを有していたからである。これまで解読された脊椎動物のゲノムの中で最大であったのはアホロートル(ウーパールーパー)で 32Gb であったが、オーストラリアハイギョのゲノムは 43Gb とアホロートルのゲノムサイズと比較して 30%も大

きかった。ヒトの 14 倍だそうだ。とにかく巨大なゲノムであったがゆえに、ゲノム研究者の間では難攻不落とまで言われていたらしい。

ゲノム構成を解析してみると、大部分(約 90%)が巨大な遺伝子間領域とリピート配列からなるイントロンであり、その構成要素は条鰭類よりも四足類に近いことがわかった。またオーストラリアハイギョのゲノムはサンショウウオ類の巨大なゲノムとは異なるメカニズムで今なお拡張し続けている(トランスポーザブル要素がまだまだアクティブである)点も大変興味深い。オーストラリアハイギョの 17 個のマクロ染色体は他の脊椎動物の染色体とシンテニーを保ち、すべてのマイクロ染色体は祖先の脊椎動物の核型と保存された相同性を保っている。本論文における系統解析により、オーストラリアハイギョが四足動物の近縁種として進化的に重要な位置を占めているというこれまでの報告が裏付けられ、脊椎動物の陸上進出に伴うイ

ノベーションを理解する上でのオーストラリアハイギョの重要性を強調する結果となった。さらに、ハイギョの陸上生活への前適応として、lobed fin に四肢発生にかかわる *hoxc13* や *sall1* などの遺伝子の発現が見られる点や、肺サーファクタントや臭気受容体遺伝子ファミリーの発現拡大など空気呼吸に関する遺伝子の進化速度の上昇や重複が見られる点が、オーストラリアハイギョの四足類様の生態に関与しているのではないかと筆者たちは述べている。

素人的に考えると、オーストラリアハイギョとアホロートルのゲノムが巨大なことから、このゲノムの巨大化が脊椎動物の陸上進出に何かかわりがあるように思えるが、アシナシモリのゲノムは大きくないみたいなのでどうもそうではないらしい。でもそれでも何かありそうに思えてならないのは私だけだろうか。

### 【自分の研究について】

私は現在リンパ管系の系統発生について興味を持ち研究を進めている。特に「リンパ節出現の謎」について系統発生的に解き明かそうと密かに野望を抱いている。リンパ節は一部の鳥類を除き哺乳類で突然出現する。血管を上水道に例えるならリンパ管は下水道であり、その下水道がリンパ節を経由することにより、より効率的で高度な免疫システムを確立することができたと考えられる。まだ論文にしていないので詳細

は伏せるが、オーストラリアハイギョのリンパ管系はゼブラフィッシュなどの他の条鰭類や哺乳類と比較して共通な部分と異なる部分の両方が存在しており大変興味深い。今後、両生類や爬虫類などとも比較しながらこの謎解きに挑んでいきたいと考えている。

一方でシーラカンスやオーストラリアハイギョのような「生きる化石」を研究する上で常に念頭においておかなければならないのは、その明らかになった事象が進化的に「原始的」な状態を意味するのか、それともその生物の持つ特有の「特殊化」を表しているのか冷静に見極めなければならないことだと思う。生きる化石が生き延びてこられたのは外敵のいない環境でたまたま生き延びられた偶然によるものか、はたまたその生き物がその生育環境(シーラカンスであれば深海など)に適応するために特殊化したからなのか、あるいはその両方か。いずれにせよ生物の進化を紐解くためには、オーストラリアハイギョで明らかになったことに対して一喜一憂するのではなく(それも大事ではあるが)、解剖学、生理学、免疫学、遺伝学、古生物学等々あらゆる方面から多角的に比較し考察する必要がある。そう考えるつけその膨大な知識の泉を前に途方に暮れ、なんて沼に足を踏み入ってしまったんだとも思うが、だからこそやりがいがあり、それこそが“ロマン”なのだと思う。

最後に今回このような貴重な機会を与えてくださった広報担当の中村先生を始め比較免疫学会運営事務局の先生方に深く感謝を申し上げたい。私の頭の中にあるモヤモヤを整理するのに非常に手こずり多大なご迷惑をおかしてしてしまったが、おかげで少しスッキリすることができ、今後の方向性も見えてきたような気がする。この記事を読み少しでもオーストラリアハイギョに興味を持っていただけたら望外の喜びである。ご意見やご感想、ご質問などありましたら遠慮なくご連絡をいただけますと幸いです。

### 【引用文献】

1. Meyer A., et al. Giant lungfish genome elucidates the conquest of land by vertebrates. *Nature* (2021).
2. Allen G.R., et al. *Field Guide to the Freshwater Fishes of Australia*. Eds. Jan Knight, Wendy Bulgin. Perth, W.A.: Western Australia Museum, (2002) pp. 54-55.
3. Kemp A. The biology of the Australian lungfish, *Neoceratodus forsteri* (Krefft 1870). *J. Morphol.* 190, 181-198 (1986).
4. H.ヴェント 『世界動物発見史』平凡社 (1988).
5. Whitley G.P. Ed. Jack Pollard (ed.). *G.P. Whitley's Handbook of Australian Fishes*. Victoria: Wilke and Company Ltd. (1960) p. 334.
6. Martin F.G. & Dianne J.B. *Queensland Lungfish*,

- Neoceratodus forsteri*, in Fishes of Australia, (2011)
7. Kemp A. "Threatened Fishes of the World: *Neoceratodus forsteri* (Krefft, 1870) (Neoceratodontidae)". Environmental Biology of Fishes. (1995). 43 (3): 310.
8. Pusey B., et al. Freshwater Fishes of North-eastern Australia. Nathan, QLD: CSIRO Publishing. (2004) pp. 49-59.
9. Lake J.S. Australian Freshwater Fishes. Nelson Field Guides. Melbourne: Thomas Nelson Australia Pty. Ltd., (1978) p. 12.
10. Kemp A. "Spawning of the Australian lungfish, *Neoceratodus forsteri* (Krefft) in the Brisbane River and in Enoggera Reservoir, Queensland". Memoirs of the Queensland Museum. 21. (1984) p. 391-399.
11. Kemp A. "The embryological development of the Queensland lungfish, *Neoceratodus forsteri* (Krefft)". Memoirs of the Queensland Museum. 20. (1982) p.553-597.
12. Benjamin M., et al., "Tell Us a Story Granddad: Age and Origin of an Iconic Australian Lungfish". Frontiers in Environmental Science. 10. (2022)
13. Romer A.S., The Vertebrate Body, 3rd edition., W. B. Saunders Company., (1963)
14. K.E. バニスター編 『動物大百科 13 魚類』 平凡社 (1987)



## 著者プロフィール

齊藤 絵里奈 (Saito Erina)

研究テーマを解剖学にシフトしたため 10 年以上比較免疫学会から遠ざかっていたが、リンパ管研究を進めていくうち個体発生から系統発生、さらには比較解剖学など動物の進化に興味を持つようになった。オーストラリアハイギョの研究を進めていくうち「今やっていることは比較免疫学にも通じるのでは？」と思うようになり、本学会での発表の機会を模索していたところ今年のシンポジウムで発表の機会を頂き 14 年ぶりにカムバックを果たすことができた。比較免疫学会の活発で鋭い意見の応酬を久しぶりに目の当たりにし、懐かしさと共に身の引き締まる思いがしている。

趣味: 祭り、和太鼓、お酒、動物の骨格標本を比較すること。

研究室 web サイト: <https://www.med.hirosaki-u.ac.jp/~anatomy2/index.html>

**連載企画 この論文、推します！****初期胚で起こる協働的な食作用がエラー修復を可能にする**

“Hoiyman, Esteban, et al. "Cooperative epithelial phagocytosis enables error correction in the early embryo." Nature 590.7847 (2021): 618-623.

**埼玉大学教育学部****日比野 拓**

食作用の発見という金字塔を立てたイリヤ・メチニコフは、ヒトデの幼生にバラのトゲを差し込むことで初めてこの現象を観察した。その後、メチニコフは、ヒトデの発生期のいろいろな時期に異物を差し込む実験を行い、原腸胚期に原腸先端から放出される間充織細胞が、食作用を担うということを発見した。この業績により、1908年にノーベル医学生理学賞を受賞した。メチニコフは食作用を発見したときに一人実験室で喜んだというエピソードが残っているが、単に現象を発見しただけでなく、個体発生の中のどの時期に食作用が開始したのか、食細胞はどこから発生するのかについて研究している点もすばらしい。さらに、メチニコフは、この発見から多細胞動物の進化について次のように考察した。貪食能をもつ単細胞性の原生動物が集合して外層を形成し、徐々に貪食能を失うが、内部に移動した遊走性の単細胞は貪食能を保持していた。動物にはこのような進化の前段階があったのではないかと。

と。私はタコノマクラというウニを用いて食作用の実験を行っている。タコノマクラは、他のウニやヒトデとは異なり、原腸が陥入するよりも前に、胞胚腔内に分化した食細胞が出現し、異物の排除が開始される。私はこの現象を見たときに、タコノマクラ胚こそがメチニコフが考えた多細胞動物の進化の前段階を表しているのではないかと、一人実験室で喜んだ覚えがある。

今回の論文で実験動物として使われているゼブラフィッシュ胚では、受精後 24 時間の約 30 体節期に、卵黄嚢内で最初にマクロファージが出現することが知られている [1]。前方の側板中胚葉で形成されたマクロファージは卵黄嚢内に入り、その後、数時間遅れで分化した血管循環系によってマクロファージは全身に運ばれる。脊椎動物と棘皮動物の発生段階を比較するのは乱暴であるが、一層の細胞層とその内部の遊走細胞だけという胞胚期に食細胞が発生するタコノマクラ胚と比較すると、ゼブラフィッシュ胚でマクロフ

アージュが出現する時期はかなり遅いという感想を持っていた。

今回の論文は、スペイン・バルセロナの若手女性研究者が主幹で、顕微鏡イメージング技術を用いて、ゼブラフィッシュ胚の細胞の形や挙動を丁寧に研究されている方によって書かれたものである。免疫を主戦場とはしていないものの、ぽんっとトップジャーナルに論文を発表したのはすごいことだと感じる。

初期胚では、細胞分裂の異常などで細胞にエラーが起こりやすく、このエラーによって細胞死が起こり、発生に異常をきたす可能性が高い。一般的には、細胞の残骸はマクロファージなどの食細胞によって除去されるが、免疫系が成熟する前の初期胚ではどうなのだろうか。この点に着目して研究を行っている。以下にこの研究の結果を解説する。

ゼブラフィッシュ受精後 5 時間の胞胚期では、胚盤葉上部の扁平な上皮様の細胞である「被覆層」とその内側の「深部細胞」に分けられる(図 1)。被覆層は胚体には寄与しない組織で、その後、表皮形成に伴ってはく離する [2]。細胞の形態や断片化、Phosphatidylserine (PS) の露出を指標として、この時期にアポトーシス細胞を検出すると、被覆層よりも内側の深部細胞に存在していることがわかった。一方、被覆層には細胞の残骸が細胞内に飲み込まれている様子が観察された。アポトーシスを誘導するために、Bax 遺伝子を過剰発現したり、UV 照射した細胞を移植したり、Raptinal 処理を行ったりしているが、いずれにおいてもアポトーシス細胞は被覆層細胞によって高効率で飲み込まれたのに対し、深部細胞では非常に低い割合でしか飲み込みが行われなかった。これらの観察から、胞胚期に被覆層細胞にはエラー細胞を除去する仕組みがあることを示している。

次にシングルセルイメージングで、アポトーシス細胞が被覆層細胞に飲み込まれる瞬間を観察している。その結果、被覆層細胞はアクチンを豊富に含む「ファゴサイトカップ」を形成することでアポトーシス細胞を取り囲んだ後、カップの底を締め

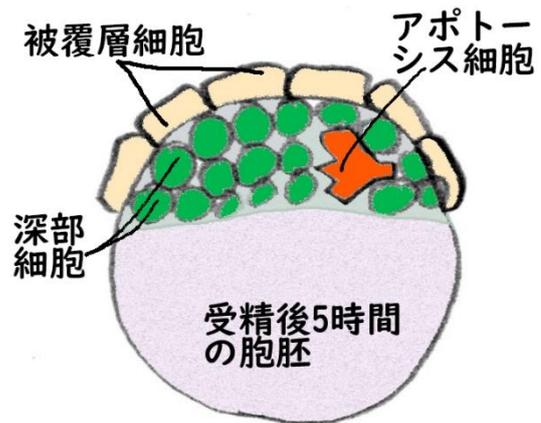


図 1 ゼブラフィッシュ胞胚

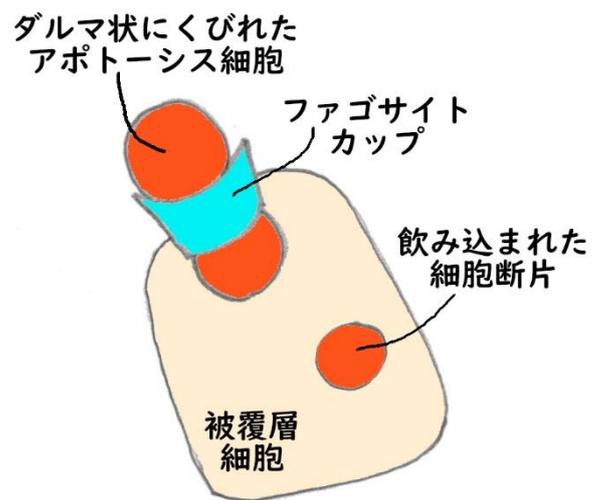


図 2. 食作用の瞬間

付けることでアポトーシス細胞をくぶりきって断片化させていることがわかった(図 2)。顕微鏡写真を見ると、ファゴサイトカップがまるで飛び出した唇のような形状をしており、ハンバーガーに食いついて、食いちぎるような印象を受けた。その後、被覆層細胞内に飲み込まれたアポトーシス細胞の断片はファゴソーム内に送られ、活性酸素種などで分解されることも観察している。

一般的にアポトーシス細胞では、負電荷をもった PS が外側に転移する現象がみられ、この PS 露出をマクロファージが認識し、貪食が起こる。この論文では、PS に結合する性質をもつ AnnexinV をゼブラフィッシュ胚の深部細胞エリアへインジェクションしたところ、アポトーシス細胞の除去が抑制されて、胚発生の異常を引き起こした。さらに、PS を含んだ脂質の人工粒子を深部細胞エリア

にインジェクションしたところ、この粒子が被覆層細胞に飲み込まれることも明らかにした。多量の PS(-)脂質粒子の挿入では、貪食されずに深部細胞エリアに粒子が残り、発生に影響を与えて胚の高い死亡率を示したが、多量の PS(+)脂質粒子の挿入では、被覆層で貪食されて深部細胞エリアから除去され、死亡率は軽減した。これらの実験から被覆層細胞には、マクロファージと同様に PS 依存的な食作用機構が存在することと、この機構が胚のホメオスタシスの維持を担うことを明らかにしている。上記の実験はマウス胚でも検証しており、内部細胞塊ではなく、栄養膜がアポトーシス細胞を除去することを明らかにした。これらの実験によって、今回、ゼブラフィッシュで観察された現象が脊椎動物全般に保存されたものであることを示している。

もう少し貪食作用について詳しく観察している。被覆層細胞は結合組織を作りお互いの拘束があるものの、原腸形成(エピポリー)時には指向性をもってゆっくり移動する様子が観察された。一方、BAX 遺伝子を強制発現させたアポトーシス細胞は、被覆層細胞と比較して 5~15 倍のスピードで無指向に移動することを発見した。加えて、速いスピードで移動するアポトーシス細胞には、F アクチンの蓄積が起こっていることも観察された。ここでシングルセルイメージングを使って

調べてみると、被覆層細胞からアクチンを含む細い仮足「被覆層の腕」が伸びていて、腕の先端部分はアポトーシス細胞に結合し、アポトーシス細胞の動きに沿って、この腕が伸長することを発見した。アポトーシス細胞は自律的に移動しているのではなく、被覆層の腕で運ばれていたのだ。こちらも PS(+)の脂質粒子で実験し、被覆層の腕の伸長という力学的な力が物質を移動させることを明らかにした。つまり、被覆層細胞は一方でターゲットを飲み込むために「ファゴサイトカップ」を作り、もう一方でターゲットを押しやるために「被覆層の腕」を作っていたのである。この被覆層の腕の押しやりは、アポトーシスしたターゲットが飲み込まれる前に行われるが、複数の被覆層細胞が一つのターゲットを押しやることで、ターゲットは長距離(平均 0.5mm)を運搬されることとなり、遠くの被覆層細胞でも貪食が可能となるのである(図 3)。アポトーシス細胞を被覆層直下に局所的に移植すると、1 時間で約 22 細胞分の面積に分散することがわかった。つまり、より多くの被覆層細胞が貪食を担うことができる。では、大量のアポトーシス細胞をインジェクションした場合はどうなるか? 2 時間後、各被覆層細胞は平均 2.8 個のアポトーシス断片を飲み込んで飽和状態になった。断片の面積を考えると、アポトーシス細胞

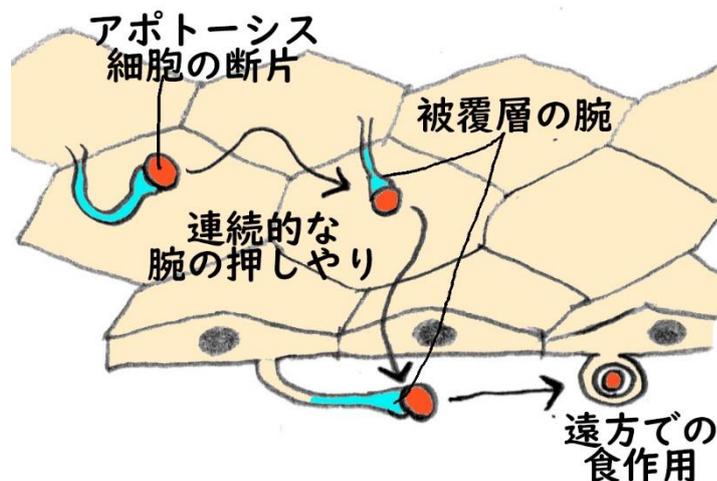


図 3. アポトーシスターゲットの移動

約 0.5 個分を飲み込んでおなか一杯になっていることを示している。このしくみによって、局所的に大量の細胞死が起こった場合であっても、被覆層細胞による協働的な運搬と遠方の細胞の参加によって、効率的に貪食および排除を行うことができるだろう。これによって胚体全体の恒常性を維持しているのである。

本論文に掲載された結果は以上であり、マクロファージの出現前に、上皮様細胞によってアポトーシス細胞を効率的に取り除くしくみが、脊椎動物の胚発生の早い段階で行われていることを明らかにした。メチニコフは、貪食能をもつ原生動物の外層を多細胞生物の前段階と考察したが、この論文の被覆層細胞はまさしく、メチニコフのイメージと合致するように思えた。加えて、私はこの論文を読んだときに、当学会会員の古川さんの論文を思い出した。ポリステレンビーズを含む海水でヒトデ幼生を飼育すると、外側のビーズが外胚葉細胞に取り込まれるという内容である [3]。不健康な状態のヒトデ幼生では、外胚葉細胞によるビーズの取り込みが行われないと報告されていた。これは、近隣のアポトーシス細胞を飲み込んで、おなか一杯の状態だからだろうか？ヒトデ幼生も脊椎動物

と共通した上皮様細胞の食作用のしくみを持っていて、ヒトデ幼生の場合は内側外側どちらに存在する物質も飲み込むことが可能なのかもしれない。ウニ胚の胞胚腔内にはアクチンを含む細胞の仮足や長鎖の多糖が無数に伸びていて、網目状に展開している。これらを介した細胞間の相互作用については詳しいことはわかっていない。今回の論文から、間充織細胞だけでなく、外胚葉にも着目し細胞間相互作用による食作用メカニズムについて調べてみると、新たな発見が見つかるかもしれない。

#### 参考文献

1. Herbolme, Philippe, Bernard Thisse, and Christine Thisse. "Ontogeny and behaviour of early macrophages in the zebrafish embryo." *Development* 126.17 (1999): 3735-3745.
2. 浅島誠, 武田洋幸. 発生(シリーズ 21 世紀の動物科学 5). 培風館 (2007).
3. Furukawa, Ryohei, et al. "Defense system by mesenchyme cells in bipinnaria larvae of the starfish, *Asterina pectinifera*." *Developmental & Comparative Immunology* 33.2 (2009): 205-215.

### 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り組み(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、どうぞよろしくお願いいたします。

## 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

