

2023年12月13日

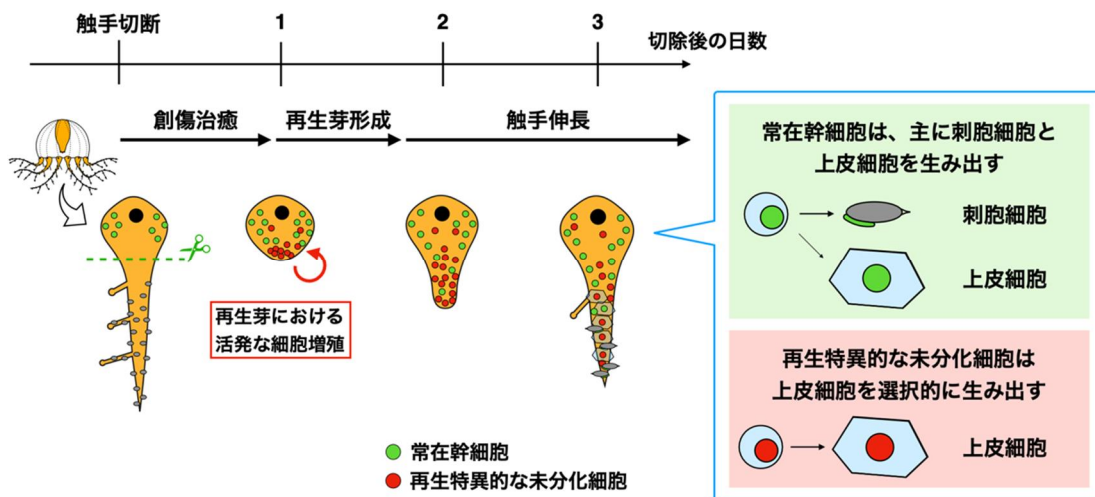
東京大学

東北大学

## クラゲの触手はなぜ素早く再生できるのか？ ——常在する幹細胞と再生特異的な未分化細胞の協調——

### 発表のポイント

- ◆クラゲの触手は切断後2-3日以内に機能的な再生を示しますが、その過程で損傷に応答して出現する再生特異的な増殖性の未分化細胞が再生芽を形成することを見出しました。
- ◆触手に常在する幹細胞は再生過程においても分化細胞系列を供給する一方で、再生特異的な未分化細胞は新しく形成される触手の上皮細胞へと分化することを明らかにしました。
- ◆再生特異的な未分化細胞はイモリなどの再生可能な左右相称動物でも見つかっていることから、動物門ごとに再生芽形成機構が独自に進化した可能性を示唆しました。



エダアシクラゲ触手再生における常在幹細胞と再生特異的な未分化細胞の概念図

### 概要

東京大学大学院薬学系研究科の富士田壮佑特任研究員、三浦正幸教授、中嶋悠一郎講師らによる研究グループは、東北大学と共同で、刺胞動物のエダアシクラゲを用いて、触手再生過程において特異的に出現する未分化細胞が再生芽を形成して、常在する幹細胞と協調することで迅速な器官再生を実現する仕組みを明らかにしました。損傷後の器官や組織の再生において、未分化性の増殖性細胞を含む再生芽（注1）の形成は、それぞれの器官や組織が再生可能かどうかを決める最も重要なプロセスの1つです。これまでの再生研究の多くは左右相称動物（脊椎動物や節足動物など）を用いて行われてきたこともあり、それ以外の動物における再生芽形成メカニズムはほとんど不明でした。本研究グループは、再生能力が高いことで知られる刺胞動物（注2）のエダアシクラゲを用いて、触手の切断部位近傍に未分化細胞が集積して再生芽を形成することを見出しました。また、再生芽を形成する未分化細胞は増殖能や分化能を含む幹細胞としての特徴を示すものの、常在する幹細胞とは異なる由来と機能を示し、特に新しく

形成される触手の上皮細胞に選択的に分化することを明らかにしました。再生特異的に出現する未分化細胞は、左右相称動物のイモリの肢再生などでもその関与が示唆されていることを考えますと、本研究成果は、動物門ごとに複雑な器官や形態を獲得する中で再生芽形成メカニズムが独自に進化した可能性を示唆します。

## 発表内容

失った体の一部を修復して復元する再生現象は、動物界において広く観察されますが、再生できる程度は動物種によって大きく異なります。再生過程は傷の修復に始まって組織を新たに構築するプロセスを含みますが、その中でも再生芽の形成は、器官や組織が再生可能かどうかを左右する最も重要な再生プロセスの1つです。イモリやゼブラフィッシュ、プラナリアといった再生能力が高い左右相称動物を用いた研究から、再生芽形成メカニズムは動物種ごとに多様化していることが想定されます。しかしながら、左右相称動物以外において再生芽形成の仕組みは未解明のままで、再生芽の進化的な起源も不明でした。

イソギンチャクやサンゴ、クラゲを含む刺胞動物は、左右相称動物の姉妹群に位置付けられる原始後生動物の1グループとして、左右相称動物とは独立して進化してきたと考えられます。刺胞動物という名前が示すように、刺胞という毒針を備えた刺胞細胞をもつことを特徴とし、刺胞細胞が多く存在する触手は獲物を捕獲して外敵から身を守るのに不可欠な器官です。また、刺胞動物は動物門として高い再生能力を示すことから、様々な再生研究が刺胞動物モデルであるポリプ型の動物 (*Hydra*, *Nematostella*, *Hydractinia* など) を用いて行われてきました。先行研究では、ポリプの再生においては全身に散在する多能性幹細胞が傷口付近に移動して集積することで再生芽を形成することが示唆されてきました。一方で、刺胞動物の中で明確な器官や比較的複雑な形態を示すクラゲにおける再生芽形成メカニズムは不明でした。

日本近海に生息するヒドロ虫綱 (注3) エダアシクラゲ (*Cladonema pacificum*) は、成体であるメデューサの触手が枝分かれしていることを特徴とし、研究室環境で飼育や維持が容易なクラゲです。エダアシクラゲのメデューサ触手は、触手の付け根側を残した状態で切断後 48-72 時間以内に機能的な触手を素早く再生する (図1) ことから、本研究では触手再生を刺胞動物クラゲにおける器官再生のモデルとして使用しました。まず、触手切断後 24 時間以内に傷口周辺に増殖性細胞が集積することを見出しました。次に、再生芽を構成する細胞タイプを検証すると、幹細胞の形態的特徴やマーカー遺伝子を発現する未分化細胞であることが示唆されました。さらに、チミジンアナログ (注4) を用いた細胞追跡解析によって、触手の付け根に幹細胞が常在するにも関わらず、再生芽を形成する未分化細胞の多くは常在幹細胞とは異なる細胞に由来することが明らかとなりました。再生特異的に出現する未分化細胞の存在を証明するために、常在幹細胞を X 線照射や薬剤によって除去した状況下においても再生芽形成が誘導されることを確かめています。さらに、触手に常在する幹細胞は恒常性を維持する組織幹細胞として刺胞細胞を含む全ての分化細胞系列を生み出すのに対して、再生芽における未分化細胞は新しく構築される触手の上皮細胞に選択的に分化することを見出しました。一連の結果によって、触手に常在する幹細胞と再生特異的な未分化細胞が協調することによって、迅速な触手再生が実現する仕組みが示唆されました。

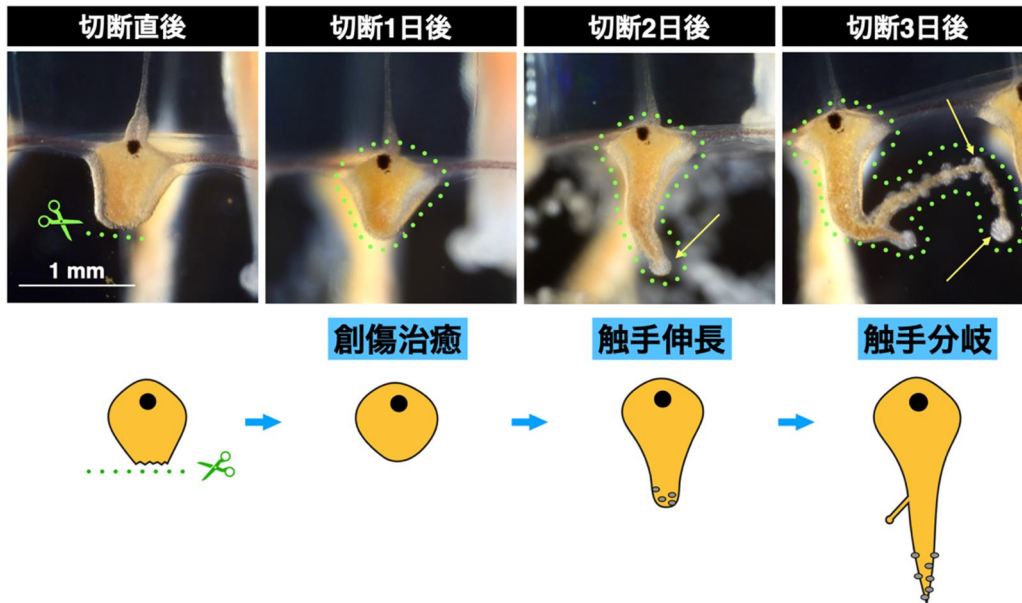


図1：触手切断後の再生過程

エダアシクラゲの付け根側を残した状態での触手切断後の時間経過を示す。切断後1日以内に創傷治癒が起こり、2日目には触手が伸長し始めて3日目には枝分かれ（分岐）する。2日目にはすでに半数程度の個体が餌を捕獲可能な機能的な触手を再生する。写真中の矢印は刺胞細胞のクラスターを示す。

損傷に応答して再生特異的な未分化細胞が出現し、これらの細胞が再生芽を形成する仕組みは、左右相称動物のイモリやウーパールーパーの肢再生においても観察されていることから、刺胞動物の中でも複雑な器官や形態を備えたクラゲは収斂進化によって同様の再生芽形成メカニズムを独自に獲得している可能性が考えられます（図2）。今後、クラゲの再生芽形成を誘導する分子メカニズムや再生特異的な細胞の由来を明らかにすることで、器官再生における再生芽形成メカニズムの多様性や進化についての理解が深まることが期待されます。

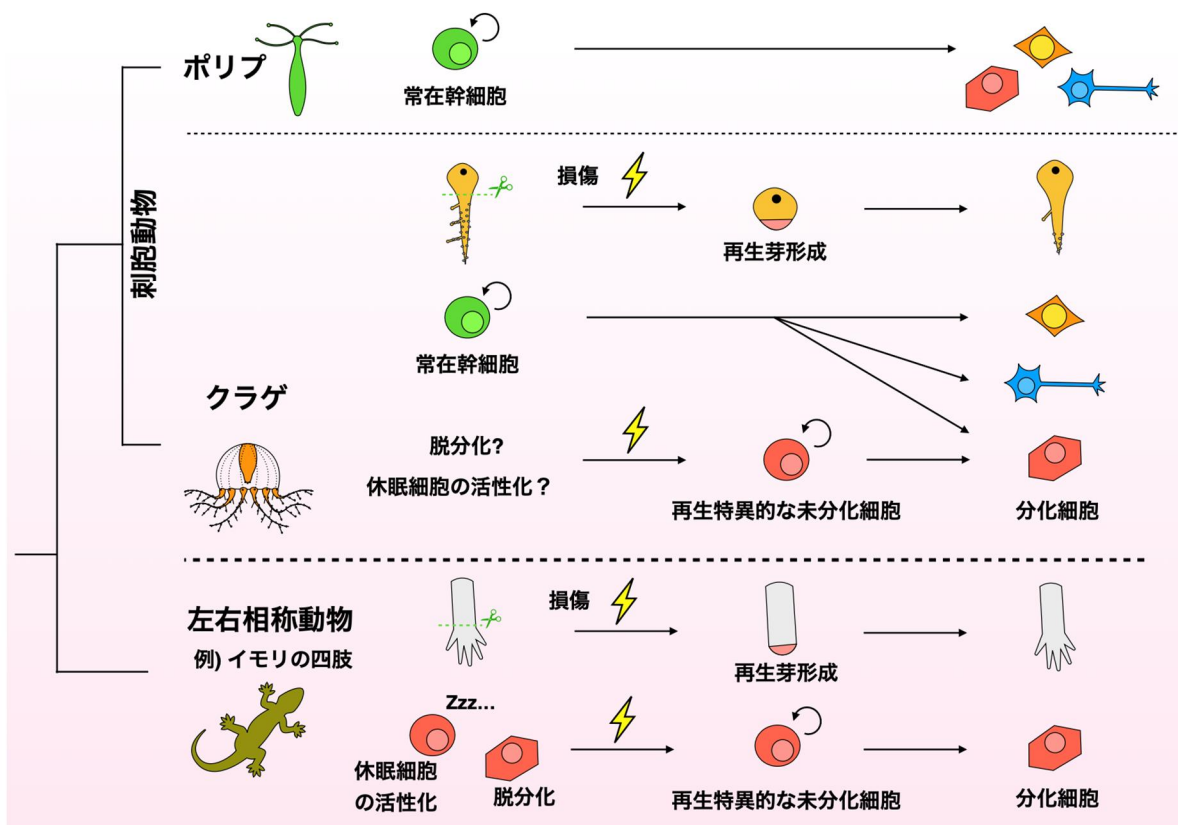


図 2：刺胞動物および左右相称動物における再生芽形成メカニズム

ポリプ型の刺胞動物においては常在する多能性幹細胞が再生芽を形成すると考えられている。一方、本研究では、エダアシクラゲのメデューサ触手をモデルとして、損傷に反応して誘導される再生特異的な未分化細胞が再生芽を形成して上皮細胞に選択的に分化することを見出した。左右相称動物の中でも器官再生可能なイモリなどでは、損傷に反応して出現する再生特異的な未分化細胞が再生芽を形成することが報告されており、それぞれの動物門において再生芽形成メカニズムは多様化していることが考えられる。

### 発表者・研究者等情報

東京大学 大学院薬学系研究科  
 富士田 壮佑 特任研究員  
 三浦 正幸 教授  
 中嶋 悠一郎 講師

東北大学  
 大学院生命科学研究科  
 倉永 英里奈 教授

大学院生命科学研究科・附属浅虫海洋生物学教育研究センター  
 熊野 岳 教授  
 高橋 真湖 博士課程

## 論文情報

雑誌名 : PLOS Biology

題名 : Distinct stem-like cell populations facilitate functional regeneration of the *Cladonema* medusa tentacle

著者名 : Sosuke Fujita, Mako Takahashi, Gaku Kumano, Erina Kuranaga, Masayuki Miura, and Yu-ichiro Nakajima\*

DOI:10.1371/journal.pbio.3002435

URL: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3002435>

## 注意事項（解禁情報）

日本時間 12 月 22 日午前 4 時（米国東部時間：21 日 14 時）以前の公表は禁じられています。

## 研究助成

本研究は、文部科学省科学研究費・学術変革領域研究(A)「キチンと多能性幹細胞の協調によるクラゲ触手枝分かれ機構の解析(課題番号:21H05767、熊野岳)」、学術変革領域研究(A)「クロススケール細胞内分子構造動態解析が解明する体軸形成と恒常性維持(課題番号:21H05255、倉永英里奈)」、基盤研究(A)「個体ごとの表現型を決める非細胞死カスパーゼ活性化機構の解明(課題番号:21H04774、三浦正幸)」、学術変革領域研究(A)「無脊椎動物免疫センサーTollによる自己免疫応答の分子機構と生理機能(課題番号:23H04766、三浦正幸)」、新学術領域研究「ショウジョウバエを用いた細胞ダイバーシティの個体レベルでの解析と検証(課題番号:17H06332、中嶋悠一郎)」、基盤研究(B)「栄養依存的な腸管上皮の脱分化機構の分子基盤と生理的意義の解明(課題番号:22H02762、中嶋悠一郎)」、学術変革領域研究(A)「原始後生動物における個体再編成を制御する力学-化学クロストークの解明(課題番号:23H04696、中嶋悠一郎)」、JST-CREST「オールオプティカルメカノバイオロジーの創出に向けた技術開発と発生生物学への応用(課題番号:JPMJCR1852、倉永英里奈)」、JST-SPRING「エダアシクラゲの触手再生における細胞メカニズムの解明(課題番号:JPMJSP2114、富士田壮佑)」、AMED-Aging(課題番号:JP21gm5010001、三浦正幸)、AMED-PRIME(課題番号:JP22gm6110025、中嶋悠一郎)、自然科学研究機構基礎生物学研究所・新規モデル生物開発共同利用研究(課題番号:23N1BB202、中嶋悠一郎)の支援により実施されました。

## 用語解説

### （注1）再生芽

失われたり損傷したりした組織や器官が再生する際に形成される細胞の塊のこと。新しく構築される組織や器官のタネ細胞として、様々な細胞種に分化できる未分化性や増殖能を示す細胞を含む。

### （注2）刺胞動物

刺胞動物門は、大きく花虫綱/花虫亜門 (Anthozoa) とクラゲ亜門 (Medusozoa) の2つに分けることができる。胚、幼生、ポリプ、メデューサ（いわゆるクラゲ）といった多様な生活環を示す。幼生やポリプのステージは刺胞動物のほとんどの種に含まれるが、クラゲ亜門はメデューサのステージを含む。

### （注3）ヒドロ虫綱 (Hydrozoan)

刺胞動物門に属する綱（生物の分類における階級）の1つでクラゲ亜門の1つ。ヒドロ虫綱におけるクラゲの中では、クリティア (*Clytia*) が実験生物として確立している。また、ヒドロ虫綱に属していてもメデューサのステージを持たず、ポリプのみのヒドラ (*Hydra*) やカイウミヒドラ (*Hydractinia*) なども刺胞動物モデルとして広く使用されている。

### （注4）チミジンアナログ

DNAを構成する4つのヌクレオチド塩基の1つであるチミジンと構造的に類似した物質であり、EdU (5-エチニル-2'-デオキシウリジン) や BrdU (ブロモデオキシウリジン) を代表とする。複製DNAに取り込まれることを利用して、細胞増殖のS期のマーカーとして使われるだけでなく、これらを取り込んだ細胞を追跡することが可能となる。

## 問合せ先

### 〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科

講師 中嶋 悠一郎 (なかじま ゆういちろう)

Tel : 03-5841-4863 E-mail : nakaji97@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

### 〈報道に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp