



2021年2月19日

報道関係者各位

慶應義塾大学

## 変態スイッチ発見 ホヤの「鼻先」を押すと大人になる仕組み —環境からのシグナルを体内に伝え変態を促すカルシウムイオン—

慶應義塾大学大学院理工学研究科基礎理工学専攻修士2年若井舞希、岡浩太郎教授、堀田耕司准教授らは、環境の変化を体内のカルシウムイオンに伝えることでホヤは大人になることを明らかにしました。カルシウムイオンはセカンドメッセンジャーとして生命現象の様々なシグナル伝達に関わっています。この研究ではホヤが大人へと変態する過程の体内カルシウムイオン濃度の時空間変化を可視化し、変態を誘導する体内分子のメカニズムを調べました。

海洋生物の多くは浮遊性の幼生から岩場などに固着する大人になるために変態します。変態は光、化学物質、機械刺激など、様々な環境からのシグナルが引き金になるといわれていますが、これらの刺激がどのように体内へ伝えられ変態するのか分かっていませんでした。

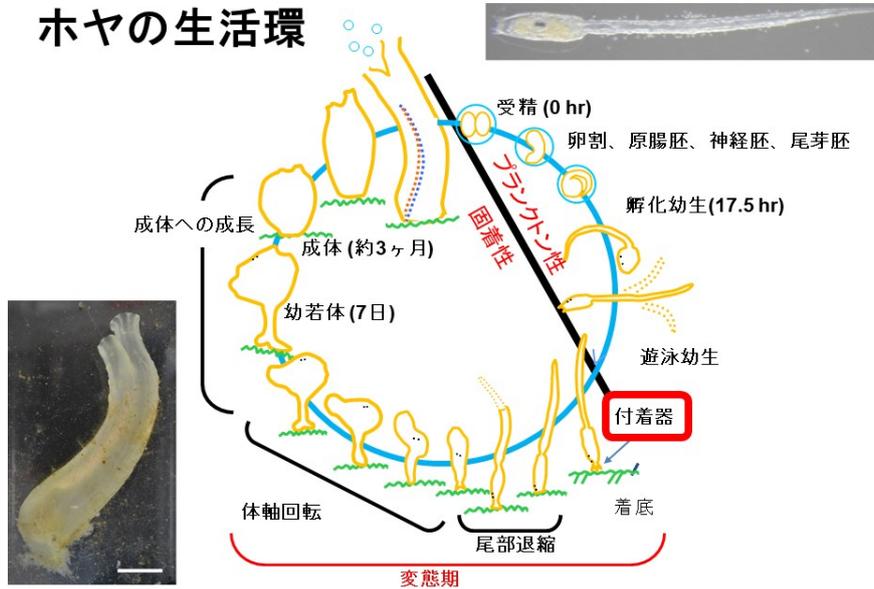
ホヤにおいてもオタマジャクシ型幼生の先端に位置する「付着器」とよばれる感覚器官を介して付着し、この付着により変態は引き起こされます。付着器は環境からの刺激を変態の合図として体内に伝えていると考えられますが、動き回る幼生の体内で生じる現象を捉えるのは難しく、どのように変態シグナルを伝えているかは分かっていませんでした。本研究グループは幼生の付着時間と場所を制御することで変態を自在に誘導し、世界で初めて変態時のホヤ幼生のカルシウム動態を観察することに成功しました。その結果、付着器への一定時間以上の機械刺激が変態のスイッチとなり、変態開始の合図をカルシウムイオン濃度の変化として体内の様々な器官へ伝えていることがわかりました。

付着から変態までの一連のメカニズムは未だ不明点が多く、本研究成果は海洋生物の変態メカニズムの理解に大きく貢献し、水産養殖や漁業被害、生物多様性の維持などの問題解決に役立つと期待されます。研究成果は、2021年2月17日（英国時間）に英国科学誌『*Proceedings of the Royal Society B*』にオンライン掲載されました。

### 1. 研究背景

フジツボやイガイなど、多くの海洋生物は遊泳型の幼生から固着型の成体になる過程で大きく姿を変える変態という機構をもっています。ホヤの変態初期にはオタマジャクシ型幼生の尾部の退縮が観察されます。この退縮には幼生の体幹部前方にある付着器が岩などに一定時間以上付着する必要があることから、付着器を介して体外の刺激を体内に伝え変態を誘導していると考えられます。しかし、付着器が体外の何（化学刺激か、あるいは機械刺激であるかなど）を感知し、どのような体内分子の働きに変換して変態を制御しているか分かっていませんでした。

## ホヤの生活環



一方、カルシウムイオンは生命現象においてさまざまなセカンドメッセンジャーとして働き、体内のシグナルを伝える重要な役割を果たします。しかし、これまで顕微鏡下で動き回る幼生の付着する位置やタイミングを制御できなかったため、付着の瞬間を含む変態のカルシウムイオン動態は観察されていませんでした。そこで本研究では新規の実験系を確立することで、カタユレイボヤの変態を人為的に誘導し、変態期のホヤのカルシウムイオンの動態観察に世界で初めて成功しました。

### 2. 研究内容・成果

まず、ホヤ幼生を顕微鏡下で観察できるように幼生体幹部をシャーレに固定し、次に人工的に付着器に機械刺激を与えることで、退縮を誘導する実験系を構築しました (図1)。この実験系を、カルシウムセンサー (※1) を導入した幼生に対して用いることで、変態時の体内のカルシウムイオン動態を可視化することに成功しました。

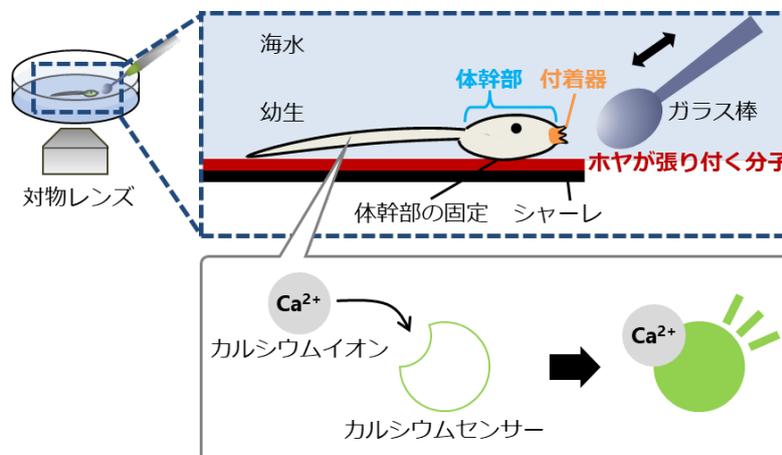


図1 変態過程のカルシウム動態を観察する実験系 ホヤ幼生の体幹部をホヤが張り付く分子 (ポリ L リジン) を介してシャーレ底に固定し、ガラス棒で付着器に機械刺激を与える実験系を構築した。

その結果、付着器への機械刺激から退縮までの間に、感覚器官である付着器においてカルシウムイオンの二段階の濃度上昇が観察されました（図 2A、B の I および II）。

一段階目のカルシウムイオン濃度上昇は機械刺激直後、10 秒以内に付着器と体幹部後方の組織で濃度上昇が一過的に観察されました（図 2A）。体幹部後方の組織はライトシート顕微鏡（※2）での観察から後に腸管になる組織であると分かりました。これら一段階目のカルシウムイオン濃度上昇は機械刺激により生じたことが明らかになりました。二段階目のカルシウムイオン濃度上昇は一段階目よりも長く、数分間観察されました（図 2B）。また、短時間の刺激では生じませんでした（図 2C）。この二段階目において、体表全体にカルシウムイオン濃度上昇の波が伝わる様子（上皮伝導、epithelial conduction）も観察されました。上皮伝導後、表皮の細胞は大きく後方に動くことから、尾部の退縮はこの上皮伝導により引き起こされた表皮張力の増加が寄与しているのではないかと考えられます。

次に、二段階目のカルシウムイオン濃度上昇と付着器感覚神経との関係を調べました。付着器には感覚神経が存在し、この感覚神経の運命決定には *Foxg* 遺伝子が必要であることが分かっています（Liu and Satou, 2019）。この特性をふまえ、*Foxg* 遺伝子の発現を阻害した幼生に対し退縮誘導のための機械刺激を与えたときのカルシウム動態を観察した結果、二段階目のカルシウムイオン濃度上昇は生じなかった（図 2D）ことから、二段階目のカルシウムイオン濃度上昇には *Foxg* 遺伝子による付着器の感覚神経が必要であることが明らかになりました。さらにこのとき退縮もしなかったことから、二段階目のカルシウムイオン濃度上昇は退縮を誘導するのに必須のシグナルであることが強く示唆されました（図 3）。

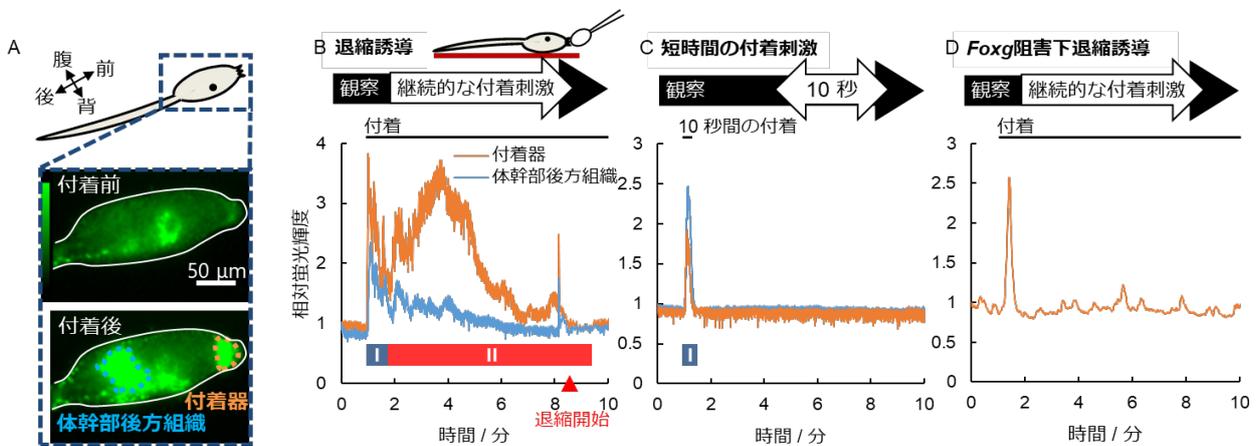


図 2 様々な条件でホヤ幼生に付着刺激を与えたときのカルシウム動態 (A) 付着時に付着器（オレンジ）と体幹部後方組織（青）でカルシウム濃度が上昇した画像。(B) 退縮を誘導したときの付着器（オレンジ）と体幹部後方組織（青）におけるカルシウム動態を表したグラフ。縦軸は付着刺激前を基準としたときの明るさ。輝度が高いほど濃度が高い。二段階のカルシウムイオン濃度上昇（図中 I および II）が観察された。(C) 10 秒間の付着刺激をした時の付着器と体幹部後方組織におけるカルシウム動態を表したグラフ。一段階目のカルシウムイオン濃度上昇のみが観察された。(D) *Foxg* 遺伝子を阻害したホヤ幼生を退縮誘導したときの付着器と体幹部後方組織におけるカルシウム動態を表したグラフ。二段階目のカルシウムイオン濃度上昇は観察されなかった。

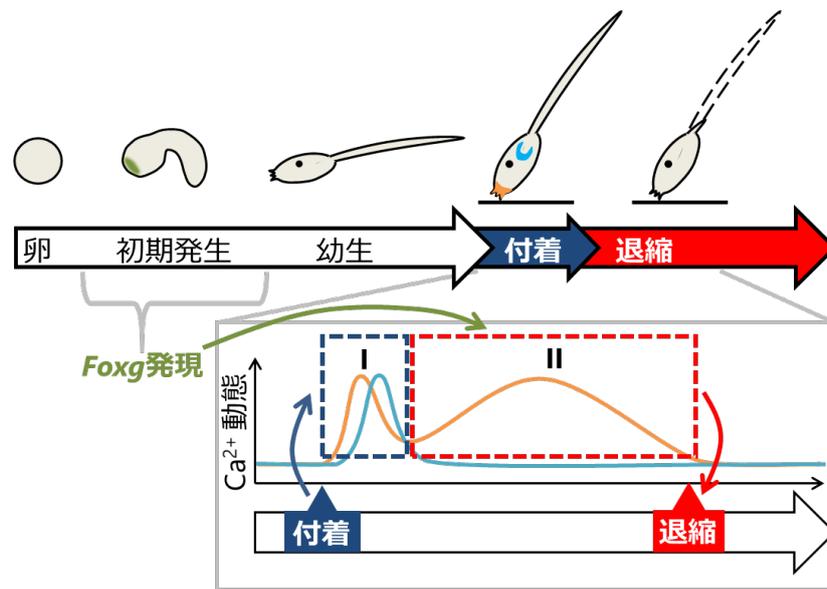


図3 退縮の誘導に関わる一連のメカニズム 付着から退縮までの間には二つの異なるカルシウムイオン濃度上昇が生じる。一段階目は付着への機械刺激によって付着器と体幹部後方組織で生じる。二段階目は再び付着器で生じ、その後退縮を誘導する。この二段階目のカルシウムイオン濃度上昇には、幼生になるまでの初期発生過程における *Foxg* 遺伝子による付着器の感覚神経への分化が必須である。

### 3. 今後の展開

本研究により、ホヤは体外の物理的な機械刺激のみで変態を誘導可能であること、体外からの変態シグナルの合図は体内のカルシウムイオンを介して伝えられ退縮を誘導することが明らかになりました。しかし、変態は複数の組織・器官が同時に退化・分化する動的で複雑な現象であるため、まだ多くの謎が残されています。付着器の感覚神経のどのような分子が機械刺激を体内の変態シグナルへと変換しているのか、カルシウムイオン以降にどのような分子が関わって最終的に尾部の退縮を引き起こすのかなど疑問は尽きません。また、カルシウムイオンの他にもこれまでに多くのシグナル分子が変態に関わることが報告されていますがこれらの分子が互いにどのように連携するかは不明です。これらの謎を解明するうえで様々な顕微鏡を用いたイメージングは強力なツールとなります。

最近、著者ら (Hotta et al., 2020) はホヤ幼生の変態前後の解剖学的オントロジー情報を網羅的にまとめ、変態時に約 90 の幼生特有の組織・器官構造 (神経系や脊索など) が退化する一方、約 90 の成体特異的な構造物 (消化管や心臓など) が新たにつくられることを明らかにし、データベースとして誰でも参照できるように整備しました (※参考資料参照)。イメージングやこれらのツールを活用することで、変態における謎をひとつひとつ解明し、最終的にどのようにして生物は一度分化した形態を大きくつくりかえるのかという大きな問いに答えられると期待しています。

日本で養殖しているマボヤなどは水産資源として重要です。一方、外来のヨーロッパザラボヤは生息域を広げ船舶や養殖ホタテなどに付着して生態系を破壊したり、漁業へ損害を与えたりします。付着から変態までのメカニズムを明らかにすることはこれら生物がいつどこで変態するかを制御する技術につながるため、経済的利益の創出にも役立ちます。

なお、本研究は、日本学術振興会科研費（JP16H01451 および JP16K07426）の支援を受けて行われました。本研究は、東京大学大学院総合文化研究科 澤井哲教授、中村允博士との共同研究です。

<参考資料>

TunicAnatO: <https://www.bpni.bio.keio.ac.jp/tunicanato/Latest/index.html>

<原論文情報>

Maiki K. Wakai, Mitsuru J. Nakamura, Satoshi Sawai, Kohji Hotta, and Kotaro Oka: Two-Round  $\text{Ca}^{2+}$  Transient in Papillae by Mechanical Stimulation Induces Metamorphosis in the Ascidian *Ciona intestinalis* typeA.

(ホヤ付着器に対する機械刺激は二段階の $\text{Ca}^{2+}$ 濃度上昇を介して変態を誘導する)

***Proceedings of the Royal Society B***

DOI: <https://doi.org/10.1098/rspb.2020.3207>

<用語説明>

※1 カルシウムセンサー

細胞内のカルシウムイオンの濃度変化に応じて蛍光の輝度が増減するタンパク質。もともとオワンクラゲ由来の蛍光タンパク質である GFP を改変して作られたもので今回用いられたのは GCaMP6s と呼ばれる。

※2 ライトシート顕微鏡

励起レーザーをシート状に標本に照射することで生体内の様子を高速・高解像度で撮影可能な顕微鏡。本研究では生きたホヤ幼生のカルシウムイオン濃度変化を高速で3D立体撮影するのに活躍した。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

---

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科 准教授 堀田耕司 (ほったこうじ)

TEL : 045-566-1700 FAX : 045-566-1789 E-mail : [khotta@bio.keio.ac.jp](mailto:khotta@bio.keio.ac.jp)

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (澤野)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : [m-pr@adst.keio.ac.jp](mailto:m-pr@adst.keio.ac.jp) <https://www.keio.ac.jp/>