



2022 年 12 月 14 日

報道関係者各位

慶應義塾大学

イトマキヒトデの免疫学的「自己」は稚ヒトデ期に確立される

慶應義塾大学文学部生物学教室の田口瑞姫助教、古川亮平助教、および同大学大学院理工学研究科の大学院生 南方宏太らのグループは、イトマキヒトデの免疫学的自己が変態後の稚ヒトデ期に確立されることを発見しました。同グループは、イトマキヒトデの胚・幼生期の免疫系が同種異個体に対して免疫応答（注 1）を生じないのに対し、変態後の成体の免疫系は同種異個体を拒絶することから、免疫系が変態の前後で成熟すると予想しました。そして、複数の胚の細胞から作成したキメラ（注 2）幼生の発生を追跡することで、すべての同種異個体混合キメラが、変態して稚ヒトデまで成長した後 2 週間から 2 ヶ月の間に死滅することを明らかにしました。これらの結果から、イトマキヒトデの免疫系が稚ヒトデ期に成熟し、同種異個体を拒絶する能力を獲得することが示されました。本研究は、無脊椎動物における免疫系の個体発生や、その自己・非自己認識メカニズムに関する研究の基盤となるものです。

本研究成果は、2022 年 12 月 6 日に「Frontiers in Immunology」オンライン版に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- ・ 複数のイトマキヒトデ胚に由来する細胞を混合したキメラ個体を作製した。
- ・ キメラ稚ヒトデの生存時間解析により、イトマキヒトデの免疫学的自己が変態後の稚ヒトデ期に確立されることを明らかにした。
- ・ 無脊椎動物の免疫系における自己・非自己認識メカニズムを研究するための有用なモデルを提供した。

2. 研究背景

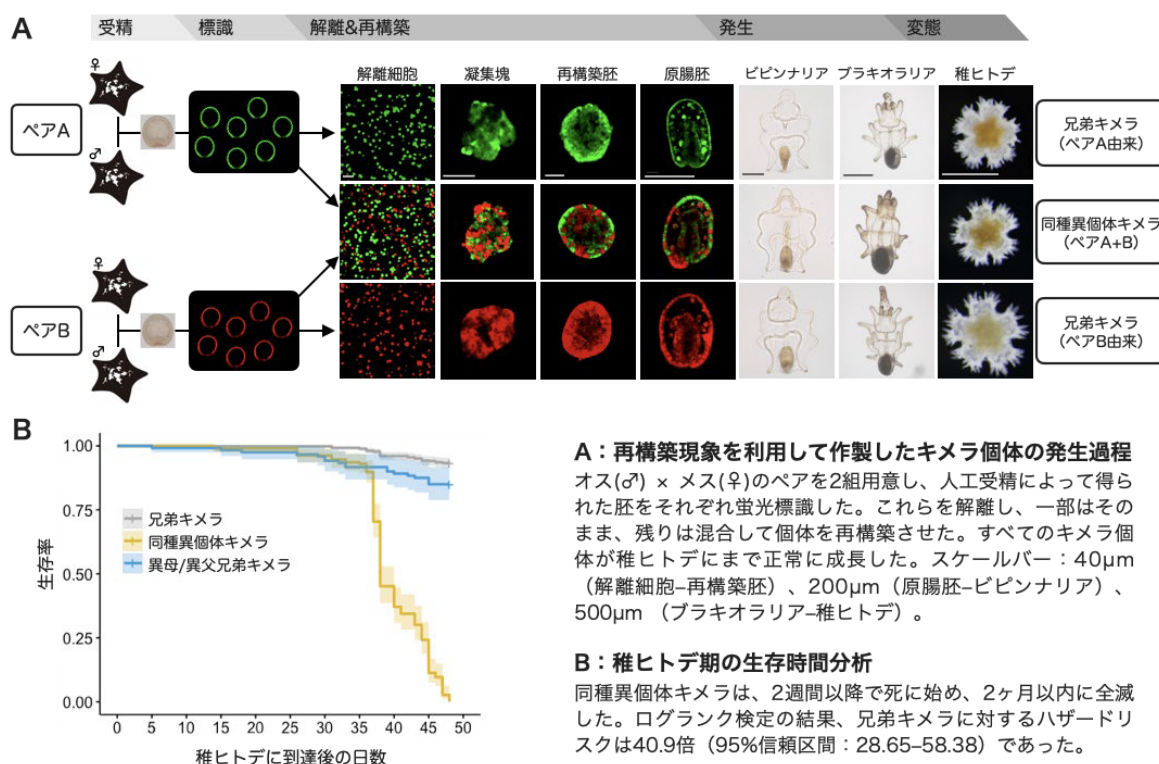
私たちが自分自身の個性を保ちながら生きていくことができるのは、免疫系が「自己」と「非自己」を識別し、非自己を体内から排除することで個体の自己同一性を維持しているからです。これはヒトに限られた現象ではなく、ほとんど全ての動物の免疫系は、同種異個体の細胞を非自己として識別する能力を備えています。実際、成体のヒトデ（一般に見られる星型の大人の個体）も、私たちと同じように同種異個体の移植片に対して拒絶反応を起こすことが古くから知られています（Karp and Hildemann, 1976）。

一方、本研究グループは先行研究で、成体になる前の幼生期のヒトデは同種異個体を拒絶せず、生きた同種細胞であれば免疫応答を生じないことを明らかにしていました（Furukawa *et al.*, 2009）。この事実は、幼生から成体へと発生が進行する過程で、免疫系が同種異個体を非自己とみなす能力を獲得する、すなわち「免疫学的自己」が確立されることを意味します。しかし、無脊椎動物の個体発生において、免疫系がいつ成熟するのかはこれまでほとんど明らかにされていませんでした。本研究では、幼生から成体へ移行する変態期に着目し、ヒトデの免疫学的自己がいつ獲得されるのかを明らかにすることを目的としました。

3. 研究内容・成果

イトマキヒトデの胚・幼生は、単一の細胞にまで解離しても再び凝集して個体を再構築することができます（図A：解離&再構築）。幼生期には同種異個体を拒絶することがないため、この再構築現象を利用し、遺伝的に異なる細胞集団で形成された再構築キメラ個体を作製しました。再構築の材料として複数胚を用いているため、対照群は兄弟キメラ、実験群は同種異個体キメラになります。これらの再構築キメラ個体は変態可能なブラキオウリア幼生まで成長しただけでなく、正常な変態過程を経て稚ヒトデにまで成長することができました（図A）。ところが、同種異個体キメラは、稚ヒトデに成長後約2週間から2ヶ月の間にすべての個体が死に至りました（図B）。これに対して、対照群である兄弟キメラはその大半が生存しました。同種異個体キメラの内部形態を詳細に観察したところ、表皮細胞層の消失や消化管における細胞死、免疫応答中の免疫細胞などが観察されました。さらに、比較的早期に死亡した同種異個体キメラ個体では、激しい組織の変形や萎縮も観察されました。このような異常は、兄弟キメラでは全く観察されませんでした。これらの観察結果から、稚ヒトデ期に免疫系が成熟して同種異個体を非自己と識別する能力を獲得すること、そして同種異個体キメラ個体は、キメラ形成に伴う組織不適合が顕在化したことによって死滅したことが示唆されました。以上の結果から、ヒトデの免疫学的自己は、変態後の稚ヒトデ期に確立されると結論づけました。

一方、私たちヒトの免疫系は、臓器移植の例でも明らかのように、兄弟であっても非自己として識別します。これは主要組織適合遺伝子複合体と呼ばれる自己マーカーが個体ごとに違うためです。では、ヒトデの兄弟キメラはなぜ稚ヒトデになっても生存できるのでしょうか？そこで、異母兄弟キメラ、異父兄弟キメラを作製し、同様に生存できるかも検証したところ、これらのキメラ稚ヒトデも大半の個体が生存しました。この結果から、イトマキヒトデ成体の免疫系は、両親からそれぞれ1セットずつ受け継いだ自己マーカーのうち、少なくとも片方の遺伝子型が一致すれば自己とみなすというメカニズムによって自己・非自己認識を行っていると予想されます。



4. 今後の展開

本研究により、イトマキヒトデの再構築現象を利用して作製したキメラ個体は、無脊椎動物の免疫系における自己・非自己認識メカニズムを研究するための有用なモデルであることが示されました。今後は、このキメラ個体を用いて、自己マーカー遺伝子（群）を探索する予定です。また、変態過程で発現する遺伝子を網羅的に調べることで、成体の免疫系の成熟に関わる分子メカニズムも明らかにしていきたいと考えています。これらの研究を通して、「自己とは何か？」という問題に対して生物学的視点から有用な知見を提供することを目指します。

<謝辞>

本研究は、JSPS 科研費 22K14949、慶應義塾学事振興資金の支援によって行われました。

<参考文献>

Karp RD, and Hildemann WH. Specific allograft reactivity in the sea star *Dermasterias imbricata*. *Transplantation* (1976) 22:434–439. doi: 10.1097/00007890-197611000-00004

Furukawa R, Takahashi Y, Nakajima Y, Dan-Sohkawa M, and Kaneko H. Defense system by mesenchyme cells in bipinnaria larvae of the starfish, *Asterina pectinifera*. *Dev Comp Immunol* (2009) 33:205–215. doi: 10.1016/j.dci.2008.08.011

<原論文情報>

掲載誌：Frontiers in Immunology

論文名：Establishment of the immunological self in juvenile *Patiria pectinifera* post-metamorphosis

著者：田口瑞姫（慶應義塾大学文学部生物学教室）

南方宏太（慶應義塾大学大学院理工学研究科）

多米晃裕（株式会社マリン・ワーク・ジャパン）

古川亮平（慶應義塾大学文学部生物学教室）

掲載日：2022 年 12 月 6 日

DOI: 10.3389/fimmu.2022.1056027

<用語説明>

（注 1）免疫応答：免疫系は、外界から体内に侵入した異物に対する攻撃や、死細胞や老廃物といった内因性の異物的成分の除去などを通して身体を守っている。この過程で生じる一連の反応のことを免疫応答と呼ぶ。免疫反応と呼ばれることもある。

（注 2）キメラ：同一個体内に、異なる遺伝情報を持つ細胞が混じって存在する状態、あるいはそのような状態にある個体のこと。ギリシャ神話に登場する怪物キマイラが語源となっている。キメラは人工的に作り出すことができ、発生生物学の分野を中心に古くから利用されてきた。キメラの最大の利点は、個体内で、遺伝的に異なる 2 種類の細胞の挙動や作用が調べられる点である。

※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 文学部 助教 古川 亮平（ふるかわりょうへい）

TEL：045-566-1340 E-mail：furukawa@keio.jp

慶應義塾大学 文学部 助教 田口 瑞姫（たぐちみずき）

TEL : 045-566-1339 E-mail : m_taguchi@keio.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 <https://www.keio.ac.jp/>