



2023年7月13日

報道関係者各位

慶應義塾大学

## 親からのひとり立ち？

### －自分の身は自分で守る、ホヤ変態時の体外細胞の置き換わり－

慶應義塾大学大学院理工学研究科の博士課程1年 戸塚望、同大学理工学部の岡浩太郎教授、堀田耕司准教授らは、東京大学大学院総合文化研究科の澤井哲教授、桑名悟史博士、筑波大学下田臨海実験センターの笹倉靖徳教授と共同で、ホヤ変態時に細胞が表皮を突き抜けて体外に飛び出す現象（細胞溢出）を発見し、体外細胞が置き換わる過程を明らかにしました。

ホヤの体は生体防御に関わるとされる細胞に囲まれており、発生時期によってその種類は異なります。変態前までは親から与えられた細胞（テスト細胞）で生体防御し、成体では自分で作った細胞（ひのう細胞）を利用しています。しかしこれらの細胞がいつ・どのように置き換わるかは長い間謎でした。今回、機械刺激によりホヤの変態のタイミングを制御し、この体外細胞が置き換わる様子の撮影に成功しました。ひのう細胞は変態初期に特定の間充細胞が体外へ溢出することによって生じ、その後親由来のテスト細胞の脱落が進行することで、体外の細胞がスムーズに置き換わることを初めて明らかにしました。このような体外細胞の置き換わりは他の生物では類をみない現象です。また外部からのメカニカルな刺激が生体内で生じるさまざまな化学シグナルに変換される機構を理解するのに役立つ知見です。

本成果は2023年6月21日に発生生物学の国際専門誌『*Developmental Dynamics*』に掲載されました。

#### 【概要】

ホヤという海の生き物をご存じでしょうか。別名「海のパイナップル」とも呼ばれますが、本物のパイナップル同様に外側は硬い膜で覆われています。この膜は被囊（ひのう）と呼ばれ、表皮よりも外側に形成されます。この被囊の中にはひのう細胞と呼ばれる細胞が存在します。つまりホヤは体の外側にも細胞を持っています。しかし幼生の時期には体外にひのう細胞はなく、代わりに卵の時期から親に与えられたテスト細胞と呼ばれる細胞が体を覆っています。どちらの細胞も体の外側にあるという点で非常によく似ていますが、これらテスト細胞とひのう細胞はその成り立ちが全く異なる細胞です。テスト細胞は母体内で卵が成熟する段階で外側から付け加えられる、母親由来の非自己細胞です。一方で、ひのう細胞は間充細胞<sup>※1</sup>から分化し、自身と同じ遺伝子を持つ自己細胞です。これらの細胞が体の外側で、いつ、どのように置き換わるのかは長年謎でした。

本論文で著者らは、ライブイメージング技術と遺伝学を組み合わせることでホヤが変態する過程の詳細を観察し、テスト細胞とひのう細胞が置き換わる瞬間を撮影することに成功しました。著者らが注目したのは、ホヤの変態誘導直後の瞬間です。ホヤの成体は丸いタルのような形ですが、卵から生まれた時はしっぽを持ち、オタマジャクシのような形をしています。変態の最初の

イベントは尾部退縮と呼ばれ、まるでオタマジャクシからカエルに変化するようにしっぽが体内に吸収されていきます。変態を機に多くの組織や体構造が作り替えられます。

著者らは以前、顕微鏡下で人工的に変態を誘導する系を開発しました (Wakai *et al.*, 2021)。この系を用いることで変態開始のタイミングを正確に決め、変態中のさまざまなイベントの生じる時間や各々の順番を明らかにすることができます。本論文ではこの系に改良を加え、より高解像度の共焦点顕微鏡での観察を可能としたことで、変態中の細胞一つ一つの変化や動きを追跡できるようになりました。

共焦点顕微鏡下での観察により、変態誘導後約 10 分で、一斉に体表面より特定の細胞が表皮を通り抜けて体外に飛び出す現象を発見しました ([1] 変態誘導後に細胞が溢出する様子 (動画) : [dvdy636-sup-0003-sup.mov1.mov](#))。この非常に興味深い現象は白血球細胞が血管内皮から血管外へ出ていく現象に似ていたため、「細胞溢出 (さいぼういっしゅつ)」と名付けました。細胞溢出は変態誘導後約 20~30 分で生じる尾部退縮に先行し、尾部を体内に収めるために生じる表皮の尾部側への拡大 (表皮の後方移動) と同時に生じていました。トランスジェニックライン<sup>※2</sup>を用いて間充織細胞のみに蛍光ラベル<sup>※3</sup>をすると、溢出する細胞は全て間充織由来の細胞であり、これらはその後ひのう細胞へと分化していくことが確認されました (図 1A-D)。また、ライトシート顕微鏡<sup>※4</sup>を用いて溢出細胞の動きを 3 次元で追跡すると、速く移動する細胞と遅く移動する細胞の 2 種類が存在することが明らかになりました。

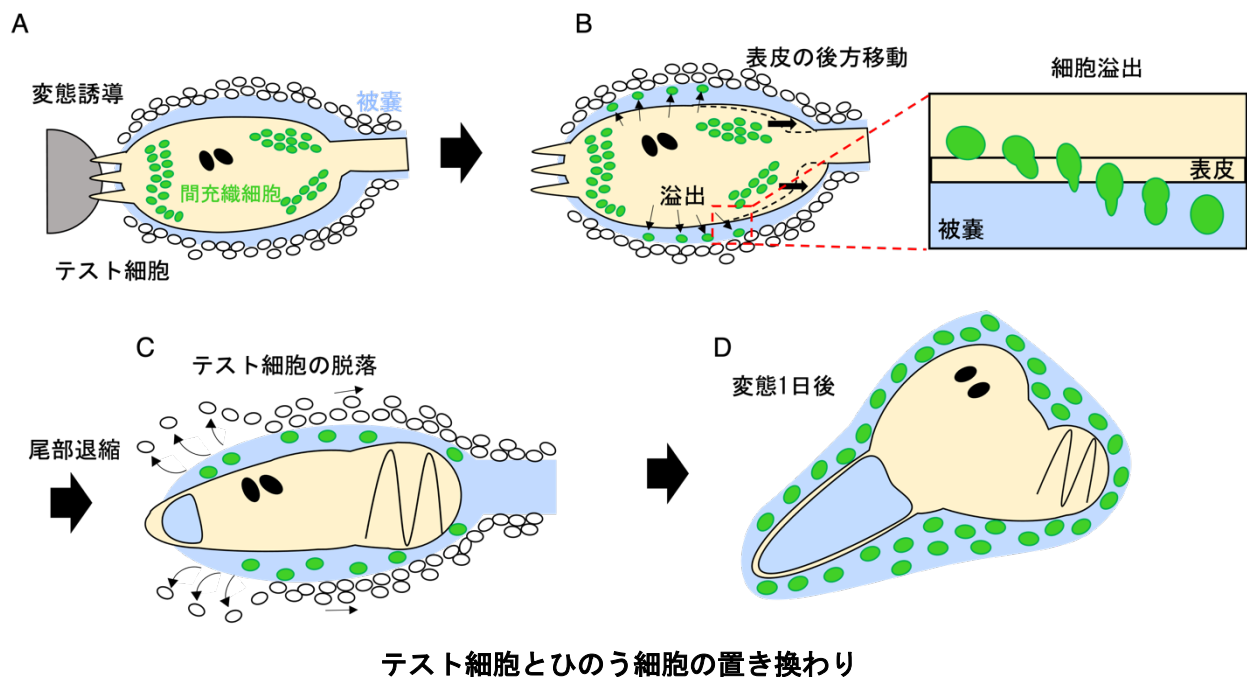


図 1: 変態誘導(A)から間充織細胞が溢出し(B)、尾部退縮後にテスト細胞が脱落する(C)ことで、体外のテスト細胞とひのう細胞の置き換えが完了する(D)様子。

一方、変態前から体外に存在するテスト細胞には蛍光ラベルが付与されていないため、蛍光の有無によってテスト細胞とひのう細胞を見分けることができます。細胞溢出時にはテスト細胞は体外に残っており (図 1B ; [2] 蛍光ラベルした間充織細胞が溢出す様子 (動画) : [dvdy636-sup-0006-sup.mov4.mov](#))、体外には蛍光のある将来ひのう細胞になる細胞と無蛍光の

テスト細胞が混在した状態になっていました。変態誘導から数時間経過した尾部退縮完了後もテスト細胞は残り続けていましたが、徐々に体の前方からテスト細胞が脱落していく様子を捉えました（図 1C；[3] 無蛍光のテスト細胞が前方から脱落していく様子（動画）：[dvdy636-sup-0008-sup.mov6.mov](https://doi.org/10.1002/dvdy.636-sup-0008-sup.mov6.mov)）。変態開始から 1 日経つと、体外のほぼ全ての細胞は蛍光ラベルのある、変態開始時に溢出した間充織細胞になっていました（図 1D）。

以上本論文では、将来ひのう細胞へと分化する間充織細胞が変態開始時に溢出することで体外に出現し、尾部退縮完了後にテスト細胞が前方から脱落していくことで、体外のテスト細胞とひのう細胞の置き換わりが生じることを明らかにしました。

テスト細胞とひのう細胞の役割について、完全には明らかになってはいませんが、どちらも生体防御に関わることが示唆されています。これら細胞の置き換わりは、親由来のテスト細胞による防御から、自己由来の細胞による防御へのシフトを意味し、生体防御システム全体を一瞬で大幅に変化させる非常に興味深い現象といえます。

#### <原論文情報>

【題名】 Distribution changes of non-self-test cells and self-tunic cells surrounding the outer body during *Ciona* metamorphosis（カタユレイボヤ変態時における、非自己由来テスト細胞と自己由来ひのう細胞の体外分布変化）

【著者名】 Nozomu M. Totsuka, Satoshi Kuwana, Satoshi Sawai, Kotaro Oka, Yasunori Sasakura, and Kohji Hotta

【掲載誌】 *Developmental Dynamics*

【論文 URL】 <https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dvdy.636>

【DOI】 10.1002/dvdy.636

【Twitter】 @HottaKohji

#### <参考文献>

Wakai MK, Nakamura MJ, Sawai S, Hotta K, Oka K. Two-Round Ca<sup>2+</sup> transient in papillae by mechanical stimulation induces metamorphosis in the ascidian *Ciona intestinalis* type A. *Proc Biol Sci.* 2021 Feb 24;288(1945):20203207. DOI: 10.1098/rspb.2020.3207.

#### <用語説明>

※1: 間充織細胞：発生中の体内において組織の間を埋める細胞群。中胚葉に由来し、変態後はひのう細胞の他に血球細胞や筋肉細胞などにも分化する。

※2: トランスジェニックライン：外部から特定の遺伝子を人為的に導入した動物。ここでは間充織細胞のみに蛍光タンパク質 Kaede を発現する個体を用いた。

※3: 蛍光ラベル：GFP などに代表される、レーザーを当てることで光を発するようになるタンパク質（蛍光タンパク質）を特定の細胞に導入し、蛍光によってその細胞に標識をつけること。

※4: ライトシート顕微鏡：レーザー照射により蛍光像を点で撮影する共焦点顕微鏡に対して、ライトシート顕微鏡は、薄いシート状の励起光を試料に照射することで蛍光像を面で撮影することができる。励起と検出を直行する 2 つの異なる光路によって行う仕組みで、一方の対物レンズから照射された光シートで試料をスキャンし、もう一方の対物レンズで蛍光像を取得する。これ

により、光毒性や蛍光褪色を抑えつつ、試料全体の3次元蛍光像を高速に取得することが可能となる。

<謝辞>

- ・カタユウレイボヤの提供  
ナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP):  
筑波大学 下田臨海実験センター 笹倉靖徳 教授  
京都大学 大学院理学研究科 生物科学専攻 佐藤ゆたか 准教授  
東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻 吉田学 准教授
- ・本研究は、以下の研究助成の支援を受けて実施されました。  
JSPS 科研費：21H00440、23H04717  
JST SPRING：JPMJSP2123

※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  
TEL：03-5427-1541 FAX：03-5441-7640  
E-mail：[m-pr@adst.keio.ac.jp](mailto:m-pr@adst.keio.ac.jp) <https://www.keio.ac.jp/>