



2025 年 12 月 2 日

報道関係者各位

慶應義塾大学

光でホヤの変態を人工的に誘導することに成功

—神経細胞が刺激時間を積分し、変態のスイッチが入る仕組みを発見—

慶應義塾大学大学院理工学研究科の博士課程 3 年 戸塚望、同大学理工学部生命情報学科の堀田耕司准教授らは、光遺伝学的手法を用いて、ホヤの感覚神経細胞に約 6 分間の光刺激を与えることで変態を人工的に誘導できることを実証しました。

海洋生物の多くは幼生期から成体にかけて変態により体構造を大きく変化させます。これまでの研究で、ホヤは体幹部先端にある付着器という器官への機械刺激を受容すると、細胞内の Ca^{2+} 濃度や cAMP 濃度が上昇し、その後変態を開始することが知られていました。しかし、付着器を構成するどの細胞が変態開始を担っているのか、また Ca^{2+} 上昇と変態に必要な刺激時間との関係は不明でした。本研究では、光遺伝学（オプトジェネティクス）技術により、光で Ca^{2+} 上昇を操作し可視化できる遺伝子をホヤに導入し、付着器内の 1 2 個の感覚神経細胞 PSN を選択的に興奮させる実験系を構築しました。その結果、PSN への約 6 分間の刺激のみで変態が誘導されることがわかりました。さらに、光を断続的にあてた場合でも、合計刺激時間は約 6 分で変態が誘導されることから、PSN を介した神経回路が刺激の「時間の合計」を記録・判断する機構を持つことが示唆されました。

本成果は、少数の神経細胞が外界からの刺激を時間的に積分して行動（変態）を引き起こすという新たな原理を示すものであり、神経系が行う情報処理の基盤理解に資する重要な知見です。また、今回使用した実験系は、ホヤ以外の付着動物への応用も期待され、水産養殖・海洋バイオ・防汚技術など実用分野への貢献も見込まれます。

本成果は 2025 年 11 月 25 日に発生生物学の国際専門誌『*Developmental Biology*』（オンライン版）に掲載されました。

1. 研究の背景

フジツボ、イガイ、ヒトデなど多くの海洋生物において、プランクトン性の幼生は海底や岸壁等の基質に付着することで変態を開始し、固着性の成体へと姿を変えます。このような二相性の生活環は多くの動物門に共通する現象であり、その変態メカニズムの解明は長年多くの研究者を惹きつける重要なテーマでした。

我々ヒトと同じ脊索動物門に属するホヤも変態する生物の一つです。ホヤの幼生はオタマジャクシのような形をしていますが、体幹部^{*1}の先端にある付着器と呼ばれる突起が基質に付着すると変態を開始し、尻尾が退縮することが知られています。付着器には 3 つの突起があり、1 つの突起は 4 個の軸柱状細胞（ACC）、4 個の一次感覚神経（PSN）、12 個のコロサイト（CC）とい

った3種類の細胞群で構成されています。付着器は変態開始に必要な器官ですが、これら3種類の細胞のうちどの細胞が変態開始を制御しているのか未解明でした。

本研究グループは以前、付着器に持続的に機械刺激を与えるだけで変態を誘導できることを見出し、変態開始までに付着器において2度 Ca^{2+} 濃度が上昇すること (Wakai *et al.*, 2021) や、変態開始時、体幹部表皮が集団的に後方に移動し、間充織細胞が体外へ溢出すること (Totsuka *et al.*, 2023)、cAMP の濃度が持続的に上昇すること (Hozumi *et al.*, 2025)、などをライブイメージングによって明らかにしてきました。しかし、機械的な刺激は付着器全体に伝わるため、実際にどの細胞が変態を誘起するのに十分なのかを特定することはできませんでした。そこで本研究では、オプトジェネティクス^{※2} 技術を用いて PSN のみを光刺激によって活性化すると同時に、神経応答を Ca^{2+} イメージングにより可視化させる実験系の構築に取り組みました。

2. 研究の概要

まず、光刺激によって開く陽イオンチャネル ChrimsonR、および蛍光 Ca^{2+} センサー GCaMP6s を、同時に PSN 特異的に発現させるための遺伝子コンストラクトを作製しました (図1)。次に、この遺伝子コンストラクトをホヤ幼生に導入し、光照射中の Ca^{2+} 濃度変化を計測しました。この PSN に 561 nm のレーザー光を照射したところ、光刺激に対応した Ca^{2+} 濃度上昇が観察され、光刺激によって PSN の神経興奮を誘導し、その応答を測定することに成功しました (図2)。

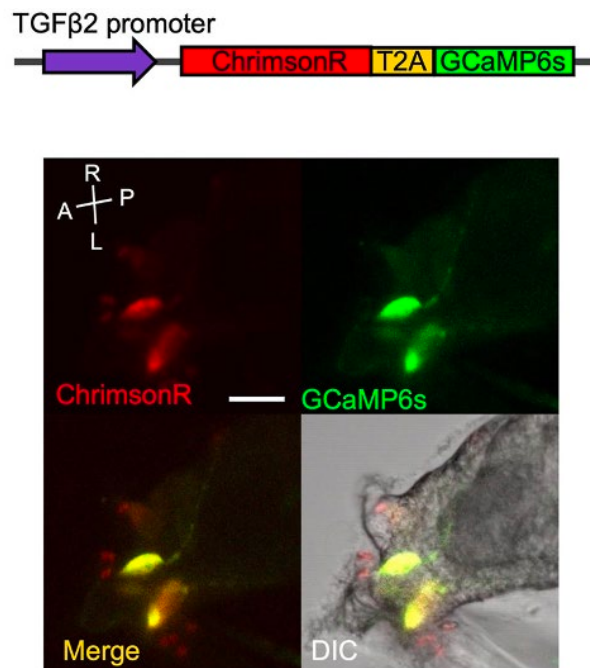


図1 ChrimsonR-T2A-GCaMP6s を付着器 PSN に発現させた幼生

光刺激によって開く陽イオンチャネル ChrimsonR と Ca^{2+} 濃度変化を可視化できる蛍光 Ca^{2+} センサー GCaMP6s を、ホヤ用に最適化した自己切断配列 T2A でつなぐことにより、両者を PSN に同時に発現させた。上の図はコンストラクトの概略図を示し、下の画像はそれぞれの蛍光を示す。

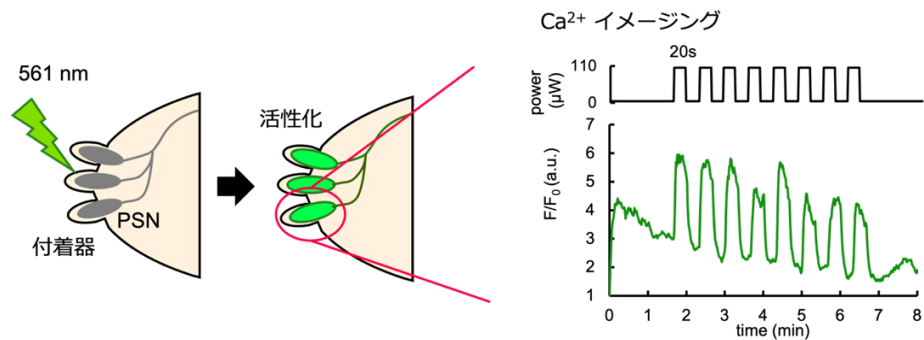


図2 PSNの活性化の模式図（左図）と光刺激時の Ca^{2+} 動態（右図）

PSNを波長561nmのレーザー光で刺激し、その際の神経興奮の様子を蛍光 Ca^{2+} センサーで可視化した（左）。20秒ごとに照射した光と同じタイミングで Ca^{2+} 濃度上昇の様子が観察された（右）。グラフ上段は与えた光刺激の強度とタイミングを示し、グラフ下段はGCaMP6sの相対輝度変化を示す。

次にこの実験系を用いてPSNに長時間光刺激を与え、変態を誘導できるかを検証しました。その結果、光刺激開始から約6分後、変態の第一段階である、体幹部表皮の集団的な後方移動が始まり、続いて間充織細胞の溢出や尾部の退縮など、変態時に観察される一連のイベントが正常に誘導されました（図3）。一方で、ChrimsonRを発現しない個体に光刺激を与えても変態は誘導されなかったことから、PSNへの光による活性化のみによって変態を誘導できることを明らかにしました。

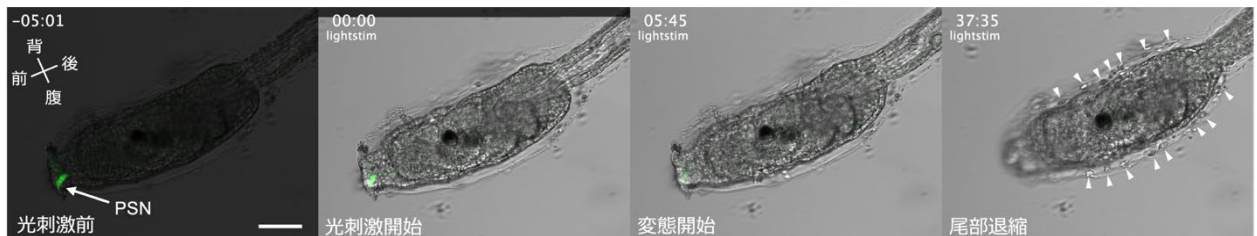


図3 光刺激によるPSNの活性化によって変態は開始する

幼生のPSNに光刺激を与えることで、変態が誘導された。光刺激から約6分後、表皮の後方移動開始に続き、細胞の溢出（矢頭）や尾部退縮などが観察された。

さらに、ホヤの変態開始に必要な刺激時間について、連続して刺激を与える必要があるかを調べました。30秒間毎に光刺激と光を一切与えない暗状態とを交互に与えた結果、刺激開始から約12分後（変態開始までに与えた合計の刺激時間は約6分）に変態が始まり、断続的な光刺激でも変態が誘導されることを明らかにしました。さらに、同様に光刺激を15秒と暗状態を45秒あるいは、光刺激を10秒と暗状態を50秒とを交互に与えた場合、一度に与える光刺激時間が短いほど変態開始までに必要な刺激時間は増加しましたが、どの条件でも変態開始までの合計刺激時間は約6分間となりました（図4）。次に一度の光刺激を30秒に固定し、暗状態を30秒、60秒、90秒、180秒に変化させた実験では、暗状態が長いほど変態開始までの時間が長くなる傾向が見られましたが、変態開始までの合計の刺激時間は約6-7分でした。以上のことから、変態までの刺激時間は積算されることが示唆されました。一方で、暗状態が180秒の場合、合計10分以上

刺激を与えても変態は誘導されませんでした。これらの結果から、刺激間隔が長すぎる場合には刺激時間は積算されず、変態を開始できないことが判明しました。

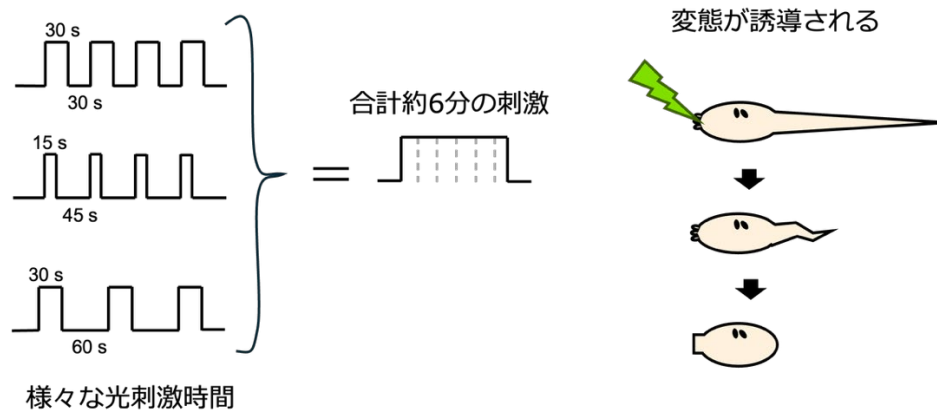


図4 合計約6分間の光刺激によって変態する

PSN への光刺激のみによって変態が誘導された。刺激の与え方を変えても、変態開始までに与えた合計の刺激時間は約6分で一定だった。

3. 今後の展望

本研究により、PSN を介した神経回路が刺激の「時間の合計」を記録・判断する機構を持つことが示唆されました。しかし、時間の合計を判断するには PSN のみで可能なのか、PSN からどの神経細胞へ情報が伝達されるのか、いまだ変態開始までの神経回路の全貌は明らかではありません。今後さらにオプトジェネティクス技術を応用することで、変態における神経機能の全貌が明らかになると期待されます。また、今回用いた実験系はホヤ以外の生物の変態メカニズムの解明や神経情報伝達機構の解明にも応用可能であり、水産養殖・海洋バイオ・防汚技術など実用分野への貢献も期待されます。

<原論文情報>

【題名】 Optogenetic activation of primary sensory neurons induces metamorphosis in *Ciona* (PSN の光遺伝学的活性化によってカタユレイボヤの変態は誘導される)

【著者名】 Nozomu M. Totsuka and Kohji Hotta

【掲載誌】 *Developmental Biology*

【論文 URL】 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012160625003215>

【DOI】 <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2025.11.014>

<用語説明>

※1: 体幹部：ホヤの遊泳幼生はオタマジャクシのような形をしており、頭部や内蔵を含む体幹部と尾部に分けられる。

※2: オプトジェネティクス：特定の光に反応してタンパク質の性質を変化できる分子を生体の細胞に発現することで、その細胞の働きを光によって制御する技術のこと。

<研究資金>

本研究は JSPS 科研費（21H00440, 23H04717, 24K02038, 25H01799）、白石科学振興会研究助成、JST SPRING（JPMJSP2123）、慶應義塾大学博士課程学生研究支援プログラムによる助成を受けて行われました。

<謝辞>

本研究は以下の方にご協力いただきました。

・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)、笹倉靖徳 教授（筑波大学）、佐藤ゆたか 准教授（京都大学）、吉田学 准教授（東京大学）、三浦徹 教授（東京大学）

・DNA コンストラクトの提供:

Alberto Stolfi, Associate Professor (ジョージア工科大学)、大川奈菜子 博士（京都大学）、日下部岳広 教授（甲南大学）

※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 Twitter/X : @HottaKohji

・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 <https://www.keio.ac.jp/>