

クラゲを究める

生命理工学院 生命理工学系 立花 和則 研究室

たちばな かずのり
立花 和則 准教授 名古屋大学大学院 理学研究科生物専攻 博士課程終了。2009年より、東京工業大学 バイオ研究支援総合センター 准教授、東京工業大学 生命理工学研究科 生命情報専攻 准教授。



皆さんクラゲは好きだろうか。癒しを求めて眺めたり、あるいは中華クラゲとして食べたりするのが好きという人もいるだろう。昨今ではクラゲをメインにした企画や展示が増えており、クラゲはちょっとしたブームを巻き起こしている。立花先生はこれまで研究の題材とされることが少なかったクラゲを主なテーマとしてさまざまな研究を行なっている。

なぜクラゲなのか

クラゲは刺胞動物というグループに属しており、多細胞生物のなかで海綿動物の次に分化した生物である(図1)。進化の過程でいうと、神経や免疫、目、筋肉などは刺胞動物で初めて誕生したものであり、これらの器官が形成された過程を研究するためにクラゲは非常に重要である。立花先生は主にエダアシクラゲに着目して研究を進めている。

エダアシクラゲとは花クラゲ目エダアシクラゲ科に分類されるクラゲの一種で、日本各地の近海に生息するクラゲである。日本沿岸では4月から7月頃まで観察することができる。

エダアシクラゲの受精卵は受精からおよそ1日でプラヌラ幼生へ成長する。成長したプラヌラ幼生は岩などに定着し、イソギンチャクのような形態の初期ポリプを形成する。初期ポリプが岩など

に付着しコロニーを形成し、枝のようなポリプが形づくられる。温度などの条件がそろえばポリプから植物の節から脇芽がでるように新たなクラゲが誕生する。

またコロニーの一部がちぎれてしまった場合でも、ちぎれたコロニーが別の岩などに定着することで無性的に個体を増やすことができる。この無性生殖を応用することで、遺伝的に同一なクローン個体を得ることが可能となる(図2)。

しかしこれまでクラゲが研究材料として利用されることは少なかった。なぜならクラゲを通年で飼育したり、卵子と精子を用意して繁殖させたり

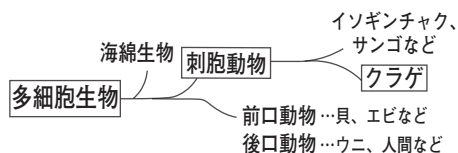


図1 多細胞生物の分類

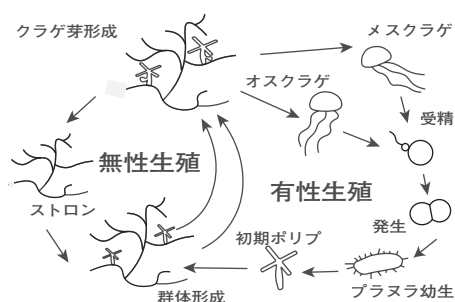


図2 クラゲ生活環

することが難しかったからである。10年ほど前に光と温度の条件を調整することでエダアシクラゲを通年飼育し、おおむね希望通りの時間に卵子や精子を取り出す方法が発見され、初めて立花先生はエダアシクラゲの研究を始めたそうだ。

近交系の作成とゲノム解析

クラゲを実験動物として確立するためには通年飼育ができるだけでなく、遺伝的背景が同じ個体を多数用意する必要がある。そのために兄弟姉妹どうしを何世代も掛け合わせてできる近交系と呼ばれる集団を作成しなければならない。

しかし一般に近交系を作ることは難しい。生物には対立遺伝子と呼ばれる父方由来の遺伝子と母方由来の遺伝子の差が存在する。近交系を作成するために兄弟姉妹を掛け合わせると、遺伝的に近くなることで潜性の形質が発現して正常に発生するものの割合が減少し、発生しても何らかの障害をもつものが非常に多くなってしまふからだ。立花先生は試行錯誤を繰り返すことでこの問題を克服し、現在では99%の対立遺伝子が一致する20世代まで掛け合わせた近交系を作成することに成功した。

立花先生はこの近交系を用いてエダアシクラゲのゲノム解析に取り組んでいる。ゲノム解析には共同研究している生命理工学院の伊藤先生が開発した「プラタナス」という対立遺伝子が異なるゲノムを読むための強力なソフトウェアが活躍して

いる。このエダアシクラゲのゲノム決定が進むと、ノックアウトジェリーフィッシュと呼ばれる、ある遺伝子を人工的に欠損させたクラゲを作成することができる。実現すれば新たにさまざまな遺伝子の機能解析が可能となるだろう。

睡眠と生物時計

非常に多くの生命現象が生物時計によって制御されており、時間生物学は近年注目を浴びている分野である。ヒトの場合、生物時計は視床下部の視交叉上核に局在しており、6種類の主要な時計遺伝子が制御していることが知られている。またこれらの6種類の時計遺伝子のなかで、5種類がクラゲにも存在することがわかっている。このことから時計遺伝子は動物の進化の過程で早期に発達したものであるのではないかとされている。これまでの研究で時計遺伝子が体内のいたるところで発現していることがわかった。これらは末梢時計と呼ばれている。この末梢時計について研究するにあたって、ヒトは脳などの中枢の支配が強く研究は難しい。その一方でクラゲには脳がないため末梢時計の機能について研究するにはよい題材なのである。

睡眠は、一日8時間眠るとすると人生の1/3を占める重要なことであるが、実際に、何のために睡眠が必要かとか、睡眠によって体（細胞）にどのような分子的な変化が起こるのかなどの重要なことが分かっていない。睡眠不足になると、意識がもうろうとなるので、睡眠は意識と関係すると思われる。しかし、散在神経系のクラゲに脳はないし、おそらく意識もないだろうから、そんなクラゲに睡眠はあるのだろうか？立花先生はクラゲが睡眠しているかどうかを解析するため、ラズベリーパイというマイクロコンピューターと赤外線カメラを用いてクラゲが睡眠しているかを調べている。実験の結果、クラゲはヒトのように夜は寝て、昼に活動するようであり、睡眠の深さも系統によって異なるようだということが分かってきた。脳のないクラゲにも睡眠があるということから、立花

先生は脳以外の組織における睡眠（末梢睡眠）が睡眠の起源なのではないかと考えて、睡眠の研究を進めている。

クラゲと光

クラゲの産卵は生物時計によって制御されている現象の一つである。クラゲは毎日正確に決まった時間に産卵する。実際にはクラゲは光が当たるとほぼ15分で産卵するため、卵を産むという行為自体は光によって誘起されている。しかし産卵するためには体内で卵の幹細胞から卵をつくり、受精に適した状態になるまで成長させる必要がある。この過程は2-3か月にわたって毎日正確に繰り返されるため、生物時計によって制御されると予測されている。ただし幹細胞から卵になる過程の解析が大変難しく、詳しいメカニズムは解明されていない。

ヒトなどの哺乳類の場合、始原生殖細胞から卵原細胞、さらには卵母細胞に分化する際の第一次減数分裂がこの過程にあたる。第一次減数分裂は母体の胎内にいる間に行われるため、解析が非常に難しい。ヒトにおいてはもちろん倫理的側面から調べることはできないが、クラゲではこの過程が生物時計に従って毎日行われていると予測され、幹細胞から卵を作るという過程を研究するには適した実験生物なのだ。

エダアシクラゲの産卵を研究するなかで、常に明るい状態（恒明状態）では、産卵するための卵が正常に形成されないことが分かった。このことは光によって卵形成が制御されることを示しており、立花先生はクラゲの卵形成にどのような光受容体が関係しているのかについて研究を行なった。

光受容体として代表的なものがオプシンである。オプシンは特定の波長に吸収ピークをもつタンパク質であり、ヒトには40種類ほど存在することが知られている。オプシンは視細胞に多く存在し、色の知覚は特定波長領域のオプシンがどれだけ光を吸収しているかを受容し、脳がその情報を再構築することによって行われている。またクラ

ゲにも40種類ほどのオプシンが存在し、さまざまな波長の光を感知することが可能であることがわかっている。そこで立花先生は産卵に関係する波長を特定するため、巨大なプリズムで分光し、クラゲの光受容体の解析を行なっている。この光受容体の候補となるタンパク質（オプシン）をクラゲのゲノムから予測して系統樹を書くと、クラゲのオプシンとヒトなどの脊椎動物のオプシンは一度分化したのちに、それぞれ独自に光受容体の機能を発達させていることがわかった。

クラゲの自然免疫

免疫とは、侵入してきた病原体や異常な自己の細胞を排除する仕組みである。臓器移植の際の拒絶反応も移植されたものが免疫系により非自己であると認識されることによっておこる。

クラゲにも自己と非自己を認識する機構があり、2つの遺伝的に系統の異なるクラゲのストロン同士がぶつかったとき、片方のクラゲの細胞が殺されてしまい、傷つけられたクラゲは別の方向に成長していくことが観察される（図3）。この際に、クラゲがどのようにして自己と他者を区別しているのか、さらにはクラゲがどのように他者と認識したものを排除しているのかということは不明である。ヒトは自己と他者の細胞の区別を免疫システムによって行なっている。抗体を持たないクラゲがヒトと同様の免疫の仕組みをもっているとは

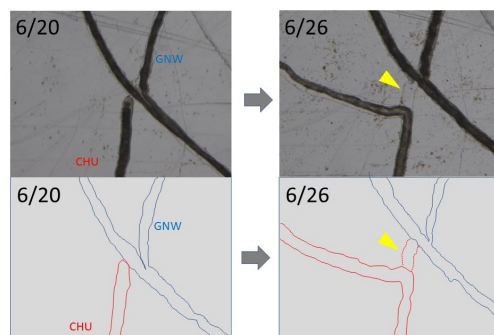


図3 クラゲの自己と非自己の認識

考えにくいですが、どのようにして自己と他者の認識を行なっているのだろうか？

免疫には、ほとんどすべての動物に存在する自然免疫と脊椎動物（魚類以上）にのみ存在する獲得免疫（抗体による免疫）があるが、自然免疫は特性が低く、同種の個体を区別するような精密な認識はできないと考えられている。しかし、最近、自然免疫を担うマクロファージは細菌やウイルスなどの十数種類の特徴をとらえて、それをもとに攻撃をしていることが明らかとなってきており、ある程度の特異性をもっていると考えられるようになってきている。クラゲはこうした特異性を発揮する機能を進化させて自己と他者の細胞の区別をしているのではないかと立花先生は考えている。抗体をもたないクラゲがどのようにクラゲが他の細胞を攻撃しているのかといった仕組みはまだまだわからないと立花先生は語るが、そこに未知の新しい免疫機構の発見があるのではないかと期待している。

に漂っているように見えるクラゲ。ときに海水浴場に現れては人々を混乱の渦へと誘うクラゲ。このようなクラゲたちも、見方を変えればこのように興味深い研究の対象になる。



図4 エダアシクラゲ

学生の皆さまへ

これまでに記したように、立花先生の研究は多岐に及んでいる。立花先生がメインで行なっているのはエダアシクラゲの近交系作成とゲノム決定、睡眠や摂食などの行動、免疫の研究であるが、その研究を行う過程で生じた疑問や興味深い点については何でも追究していくという姿勢で研究を行なっている。そのため、立花先生の研究室には得意な分野の異なる学生が所属している。生き物が好きな学生は研究の材料であるクラゲの飼育、生き物が苦手だが計算が得意な学生はゲノムやタンパク質構造などの計算や画像解析プログラムの作成などを行なっている。また、生き物が好きな学生のなかには、クラゲを採集する際に一緒にとれた研究とは関係のない（タツノオトシゴなどの）生き物を個人的に飼育している学生もいるそうだ。生命理工学院で生物を学びたい学生のみならず、生命情報に興味のある学生も是非立花研究室に足を運んでみてはいかがだろうか。一見きま