

## ホヤから始める下田臨海実験センターの研究拠点化

笹倉靖徳

生命環境科学研究科情報生物科学専攻講師

(ささくら やすのり／発生遺伝学)

### ホヤについて

私の研究材料はホヤという動物である。「ホヤ貝」などとも一般には呼ばれ、赤い殻（正確には殻ではなく被のう）を持ったマボヤはいわゆる珍味として、東北地方を中心に食べられており、養殖もされている。ホヤは海産の動物で、成体は岩などに固着して生活し、ほとんど動かない。外見からは動物であるのか植物であるのかも区別がつきにくい（マボヤはよく「海のパイナップル」とたとえられている）。食べ物は海水中のプランクトンなどを濾過摂取する。このようなホヤであるが、幼生の時期には頭部（正確には体幹部）と尾部を持ち、一見してオタマジャクシのような形態をとる。また、まるで魚が遊泳するように尾部をくねらせて積極的に泳ぐ。外見や動きだけでなく、ホヤの幼生は脊索や背側の中枢神経系など、我々脊椎動物が持っている特徴に非常に似た体制を持っている。これらの特徴、また近年のDNAの塩基配列を用いた分子系統学的解析から、ホヤは我々脊椎動物と極めて

近縁な無脊椎動物であることが判明している。現在では、ホヤが含まれる尾索動物（脊索が尾部にある動物という意味）は、ナメクジウオが含まれる頭索動物（頭まで脊索がある動物という意味）と脊椎動物と共に、脊索動物門に分類されている。つまりホヤはヒトにかなり近い、いわば兄弟のような動物である。元々同じであった動物が、このように見た目や複雑さだけでなく、生活様式もかなり異なる動物に分かれたのか、これは生物の進化の興味深い点である。

このようにホヤ類は我々に最も近い無脊椎動物であるが、いくつか奇妙な特徴も持っている。その代表的なものがセルロースの合成である。セルロースは通常、植物と一部の細菌や菌類が合成する高分子物質で、紙の主成分として我々の生活にもなじみ深い。ホヤは被のうと呼ばれる膜で体を覆っているが、この被のうにセルロースが含まれることは昔から知られていた。動物においてセルロースを合成する動物は極めて珍しく、なぜホヤがセルロース合成能力

を獲得出来たのかが進化の大きな謎であった。近年の研究から、ホヤはセルロースを合成する酵素「セルロース合成酵素」を持ち、自分自身でセルロースを合成していることが分かっている。また、ホヤのセルロース合成酵素は進化の過程で細菌から水平伝搬という仕組みで獲得されたであろうことが推定されている。

## ホヤ研究の現状

上記のようにホヤは系統学的に重要な位置にあるという理由や、典型的なモザイク卵であるという発生の特殊性などから古くから研究者の注目を浴びており、例えばホヤの発生の研究だけでも100年以上の歴史がある。近年ではホヤの一種のカタユウレイボヤのゲノム配列が決定され、遺伝子の機能を調べる良い材料として注目されている。またホヤ研究の特徴として、日本人研究グループが非常に良い研究を進め、世界のホヤ研究者をリードしていることが挙げられる。

このように長い研究の歴史、ゲノム、日本人研究者の活躍などの特徴があるホヤ研究であるが、マウス、線虫、キイロショウジョウバエといったモデル生物に比べると、今ひとつ研究者人口が多くない。これにはいくつか理由が挙げられる。ひとつはホヤが海産動物であるという理由から実験室内

飼育が難しく、研究材料として供給体制が整っていなかったことと、それと関連があることだが、遺伝子機能を調べる王道である遺伝子改変技術や突然変異体（遺伝子が破壊された個体のこと）を作製する技術が整備されてこなかったことが挙げられる。

## ホヤにおける遺伝子改変技術の開発

私は大学院博士課程3年の時に、上記のホヤ研究の欠点、特に遺伝子改変技術や突然変異体作製技術がないことに由来する研究レベルの限界をひしひしと感じた。今まで誰も成功していないのならば、私がやってやろう、という少し功名心をくすぐる考えと、これらの技術がホヤに隠された興味深い生物現象を必ず明らかにしてくれるだろうという純粋な研究上の動機に後押しされ、大学院卒業後の研究テーマを、「ホヤにおけるゲノム・遺伝子改変技術と突然変異体作製技術の開発」とした。

私はショウジョウバエなどの知見を基に、トランスポゾンと呼ばれる「動くDNAエレメント」を媒体にして人工DNAをホヤのゲノムに挿入させ、ホヤのゲノムや遺伝子を改変した「トランスジェニック・ホヤ」を作製すること、その技術を応用して突然変異体を作製することを目指した。

このプロジェクトのキーとなるのはホヤの安定した飼育系の構築と、活性の高いト

ランスポゾンの発見であった。飼育系に関しては当時所属していた京都大学は海からかなり遠い場所にあり、海水の使用や場所の問題をクリアするのに大変苦労したが、周囲のサポートもあり何とか室内で飼育出来るシステムを構築することができた。またトランスポゾンに関しては、2番目にテストしたMinosトランスポゾンがホヤ内で高い活性を示すことが分かり、このトランスポゾンを利用した遺伝子改変ホヤの作製に成功した。続いて突然変異体の作製に取りかかり、最初に得られた突然変異体が、セルロース合成酵素が破壊されセルロースが合成出来なくなった変異体ホヤであった。この変異体の解析を基に、ホヤのセルロースの機能に関して新知見が得られている。実は、変異体作製のプロジェクトを進めている時に友人たちと「どのような変異体が欲しいか」について話したことがある。このときに真っ先にセルロース合成酵素の変異体が挙げられていたが、本当に最初に取りれてくるとは夢にも思わなかった。誰も手をつけていない研究を続けて本当に良かったと思える瞬間であった。

## 現在の研究状況と私の夢

現在、私は下田臨海実験センターの講師として研究室を構えている。私の研究室が保有するトランスジェニック・ホヤや突然

変異体の種類数が増え、ホヤの飼育に大量の海水が必要になっているため、臨海実験所は飼育環境として理想的であり、逆に私の研究プロジェクトはまさに臨海実験所で進めるべきプロジェクトであると自負している。私はこの遺伝子改変技術をさらに発展させ、ホヤの発生や細胞・神経生理などのメカニズムを独自の視点から解明している。現在ではホヤを一度に6,000匹飼育出来る施設をセンターに作り、80を超えるホヤの系統を飼育している。これらの努力が実り、ホヤは平成19年度からナショナルバイオリソースプロジェクトに採択され、下田臨海実験センターはその1拠点として重要なポジションを担っている。このプロジェクトの採択から、ホヤの供給など研究基盤を支える体制が整備され、ホヤ研究者の増加と発展が期待されている。

ホヤにおいてトランスポゾンを用いた技術を保有しているのは現在でも私の研究グループのみである。つまり世界で唯一のグループとして、その技術を基にした研究を展開出来るのである。この利点をフルに生かして、下田臨海実験センターから「他の研究グループではなし得ない」新知見を発信し、ホヤを他のモデル生物と肩を並べる発生遺伝学の研究材料に押し上げたい。特に、ホヤのコンパクトなゲノムに着目し、全ての遺伝子の変異体を網羅した「飽和突

然変異体作製」を目指している。そして下田臨海実験センターのホヤリソースが世界でも希な規模であることを足がかりにして、下田に所属すれば「ホヤ系統をすぐに利用出来る」という利点をアピールした、ホヤ研究の世界トップの研究拠点としたいと考えている。

また、ホヤという柱を確固たるものにできれば、次に臨海実験センターに所属する利点を生かして研究の幅を広げたい。私の持つトランスポゾン技術は、ホヤに限らず様々な生物の研究に必要なものである。特に海産生物においては、遺伝子改変技術の導入があまり進んでおらず、その理由で研究に限界があるのが実情である。私のこれまでの研究から、非モデル生物においてもトランスポゾン技術が導入出来ることが示された。このトランスポゾン技術を他の海産生物、例えば甲殻類や軟体動物、環形動物、海草などに応用することにより、海産生物の発生、進化、生理、行動、そして生態に至るまでの研究分野に新たな方向性を作り上げたい。ホヤにおけるこれらの技術の導入がホヤ研究に与えたインパクトを考えると、他の生物でも同様な効果があることは容易に想像出来る。そして下田臨海実験センターを、「海産生物のトランスポゾン技術の総本山」ということを一つのキーワードとした、海産生物の世界トップレベルの

研究を展開する臨海実験所にすることを夢見ている。

## 謝辞

私の研究に対して、またこの原稿を執筆するにあたりまして、多くの方々のご協力を賜りました。特に京都大学の佐藤矩行教授、京都大学大学院理学研究科佐藤教授研究グループの皆様、下田臨海実験センターの稲葉一男教授、下田臨海実験センターのメンバーの皆様、国立遺伝学研究所の川上浩一先生には日頃より研究を支えていただいております。生命環境科学研究科・研究科長の田瀬則雄教授には原稿執筆のご推薦を賜りました。この場をお借りして、篤くお礼申し上げます。