

2021年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	イベリアトゲイモリにおける再生様式遷移スイッチの探索 －非再生動物を再生させる第一歩－
キーワード	① イベリアトゲイモリ、②再生、③幹細胞

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	モリヤマ ユウキ 森山 侑輝
配付時の所属先・職位等 (令和3年4月1日現在)	中央大学 理工学部 生命科学科 助教
現在の所属先・職位等 (令和4年7月1日現在)	民間企業 バイオ部門
プロフィール	高等学校の化学の教員を目指し教育学部に入学したが、在学中に発生生物学の面白さに目覚め、大学院から生命科学の研究者の道を目指す。学位取得後はUniversity of California, Los Angelesにおいて博士研究員として5年間の研究留学を経験。帰国後は中央大学で助教として自身の研究を進めると共に大学教員としてのやりがいを実感する。現在はアカデミックの世界を離れ、民間企業に就職。現段階までの研究人生を振り返ると一般的ではないが、だからこそできるサイエンスの世界への貢献があるのではないかと、できて欲しいと願う。

1. 研究の概要

本研究は非再生動物を再生させるという究極のゴールを達成させるために、再生メカニズムの解明を試みる研究である。再生の王様と言われているイモリの中でも近年モデル動物化されたイベリアトゲイモリを用いて、再生様式が幹細胞型(幼生)から脱分化型(成体)に変わる時期の同定とメカニズムの解明を試みる。また、個体レベルでの解析は複雑になることが予想されるため、皮膚、筋肉、そして、再生芽細胞から採取した組織を培養し試験管内で単独培養することでシンプルな系を確立する。個体レベルで得られた結果を培養細胞系のシンプルな系で実証することにより再生のメカニズムを解明し、将来、再生医療等に応用できる基盤を構築、及び、知識を提供することを目指す。

2. 研究の動機、目的

我々人間は外部から損傷を受けると異物の侵入を防ぎ、損傷箇所を「修復」するシステムが働くことにより個体としての生命活動を維持している。一方で、多くの両生類では失われた部位を元通りに作り直す再生システムが働く。特に、有尾両生類であるイモリは肢、網膜、肺、心臓、脳、顎等の様々な部位を再生する事が可能な事から「King of Regeneration(再生の王様)」と呼ばれている。なぜ、イモリは再生が可能なにもかかわらず、我々人間をはじめとする多くの生物では再生ができないのであろうか？多くの科学者がこの疑問を抱き、再生動物と非再生動物を比較した研究を数多くおこなった。その積み重ねとして、イモリとヒトの遺伝子を比較すると83%と非常に高い相同性を持つこと、両生類において再生に関わる特別な遺伝子やシグナル経路が存在する可能性は非常に低いということがわかっており、基本的にはイモリも人間も持っている材料である遺伝子はほぼ同じであるが、損傷を受けた際に働く

システムが異なるのだろうと考えられている。

さらにイモリでは変態前の幼生と変態後の成体では再生メカニズムが異なる事が知られている。具体的には幼生イモリの肢を切断すると、衛星細胞と呼ばれる幹細胞が損傷部位に集まり再生を進める。一方で、成体イモリの肢再生では幹細胞が集まる事はなく、損傷部位の周辺に存在する一度分化を完了した細胞が脱分化し、多能性の細胞になる事で、損傷部位の環境に応じて必要な細胞へと再び分化し、再生すると言われている。この様に変態の前後でメカニズムを変えるとされているが、具体的な時期や詳細なメカニズムは明らかになっていない。特に、脱分化型の再生様式に関しては、分化が完了したと考えられる多核の細胞が再生中に確認できなくなると言う事を指標にして脱分化とされているが、その指標だけで脱分化を示すには不十分である。

本研究の目的は幹細胞型から脱分化型へ遷移する時期・メカニズムの解明である。これらが解明されることは究極のゴールである我々人間などの非再生動物を再生可能にするための第一歩になることが期待される。

3. 研究の結果

本研究を遂行するにあたり、実験動物であるイベリアトゲイモリの供給元である広島大学両生類研究所のバイオリソース事業が新型コロナウイルスの影響を受けた。それ故、研究に必要な発生段階のイモリが手に入らず、自らの手で育てなくてはいけない状況になり、時間を費やすことになり、また、十分な数も確保することができなかった。一方で、文献調査、あるいは様々な会議やセミナーにオンラインで参加し、多くの科学者の方とコミュニケーションをとる機会が増えたために、新たなアイデアも生まれた。以下にそれらを記載していく。

① 幹細胞マーカーPax7の検出

本研究では再生様式が幹細胞型から脱分化型に変わるタイミングを明らかにするために幹細胞型マーカーPax7がどのタイミングで検出されなくなるのかを同定する必要があるがあった。その前段階として変態前の幼生に対して免疫染色法を用いてPax7検出プロトコルの作成を試みたが、実験個体数が不十分であったために十分な系を確立するまでには至らなかった。

② 培養細胞系の樹立

イモリの個体レベルでは解析が複雑になるということとを考慮し、皮膚や筋肉、再生芽を培養細胞系として樹立し、解析を行おうとした。実験動物の個体数が少なかったために再生芽のみに注目した。脚再生中のイモリから再生芽を取り出して培養を行うことで再生芽由来の培養細胞系を樹立しようと試みたが、細胞を増殖させるまでには至らなかった。

③ 脱分化しないという新たなモデル

再生や幹細胞に関する学会やセミナーを聴講、文献調査、研究者の方との議論を進めたところ、これまで成体型で起こっていると考えられていた脱分化型の再生は、様々な実験・観察結果からどうやら起きていない可能性が高いということが示唆された。特に生体内において神経冠細胞がどのような細胞なのかということを見ると、ある程度納得のいく説明ができる。神経冠細胞はこれまでは胚の中での分布から、一度外・中・内胚葉が形成されたのちに神経細胞から派生した神経系細胞群と考えられていたが、最近の研究では外・中・内胚葉のどれにも分化できなかった幹細胞様の細胞群であると言う報告がある。また、損傷を受けて再生をしている領域では、神経冠細胞マーカーの発現が非常に高くなることが報告されている。つまり、これまでは再生が起きる領域では特定の細胞が脱分化して周りの環境を読み取って必要なものに分化する不自然な事象が起こると考えられていたが、そうではなく、もともと組織に常在している未分化な細胞である神経冠細胞が再生領域において細胞数を増やす、あるいは移動・集合し、周りの環境に応じて必要な細胞に分化するというものである。

上述のように、新型コロナの影響もあり予定していた研究の進捗具合は芳しくなかったが、様々な研究者とディスカッションしていく中で新規のモデルを発想するに至った。

4. 研究者としてのこれからの展望

これまでは大学というアカデミックな環境に身を置いて基礎生物学である発生・再生学研究を進めて参りましたが、本研究を進めていくにあたり、幹細胞に非常に興味を持つようにな

りました。この幹細胞の研究を進めるにあたり、実験施設・予算・スピード感等を考慮に入れると、日本ではアカデミックの環境よりもベンチャー企業等の民間企業の方が相性が良いのではないかと考え、研究の場をアカデミックから民間企業へと変えることに致しました。これまでの研究人生を振り返ってみても、そもそもの入口が教育学部からであり、アカデミックの研究者としてもユニークだと感じておりました。今後は、さらに民間企業で研究を進めるという変化に挑戦することになります。アカデミックの環境ではじっくりと学問を突き詰めていくと魅力があり、民間企業では利益を得るためにスピード感があるという魅力があります。突き詰めていくピントの合わせ方に違いはありますが、アカデミックの環境で学んだピントの合わせ方や能力を発揮することで、多様性を持ったユニークなサイエンティストとして民間企業で活躍していきたいと考えています。そして、企業として得た利益を還元することで日本のサイエンスに貢献していきたいと考えております。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究助成金の為に寄付をしてくださった企業様や社会一般の皆様には第一に感謝の気持ちをお伝えしたいです。そして、日本の科学の発展には科研費よりも本助成金のような支援制度が非常に重要であるということをお伝えしたいと同時に、今後のご支援の継続を未来の研究者のためにお願ひしたいです。現在の日本において科研費を獲得できない若手研究者の将来は割と悲惨だと思います。科研費の獲得には近い将来に論文が出ることが予想される、いわば「ある程度形になっている研究」が必要です。そのある程度かたちになる研究がなされるためには科研費のスタートアップあるいは若手で科研費を獲得することが必要です。そこで漏れた場合は研究費がない為、直属の教授や知り合いの研究者等の研究費で研究をするしかありません。その研究費を使用させていただくには、「自由」がなく、場合によっては対価を払うことになる場合もあると聞きます。その状況を打破するために自腹を切って試薬を購入して研究する研究者もいます。つまり、科研費を得るために様々な面において、まさに身を削ると言う事を強いられます。しかし、本研究助成金はそのような科研費を獲得することが叶わなかった研究者に対して、経済的に、そしてなによりも精神的に支援して下さるものとなります。今回の私の結果は予想していたものとは程遠く、自身の研究を発展させるには至りませんでしたが、本助成金のおかげで、特に精神的に健全に研究活動を行うことができました。ぜひ、支援者の皆様には日本の若手研究者、そして、日本の科学の未来を支えていることに誇りを持って頂き、未長く支えて頂きたいと思ひます。

本助成金のおかげで1年間、健全に研究活動が行えました。改めて感謝の気持ちを述べさせていただきますと共に、引き続きの支援をよろしくお願い申し上げます。