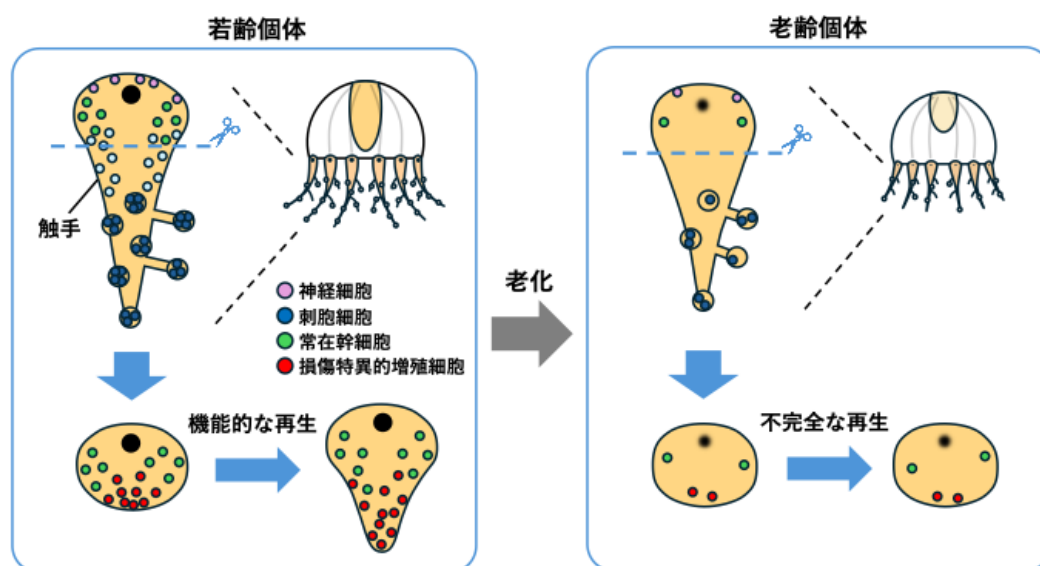


高い再生能力をもつクラゲも老いる ——加齢による組織恒常性の低下と再生芽形成不全を解明——

発表のポイント

- ◆ 高い再生能力をもつ刺胞動物エダアシクラゲを長期間飼育・観察し、加齢に伴って体の縮小や生殖・摂食機能の低下、DNA 損傷の蓄積が起こることを明らかにしました。
- ◆ 老齡クラゲでは、触手を構成する刺胞細胞や神経細胞、幹細胞様細胞が減少するとともに、細胞増殖活性が低下し、組織恒常性が損なわれることを見出しました。
- ◆ 加齢に伴って触手再生能力も低下し、その背景に再生芽における細胞増殖と幹細胞様細胞の集積の低下があることを示しました。本成果は、動物における老化と再生能力の関係を動物進化の観点から理解する新たな手がかりになると期待されます。



エダアシクラゲの加齢に伴う組織恒常性と再生能力の低下（概念図）

概要

東京大学大学院薬学系研究科の金久礼武 大学院生、中谷容子 学術専門職員、高鳥翔 助教、富田泰輔 教授、中嶋悠一朗 准教授と、基礎生物学研究所の三浦正幸 所長らの研究グループは、高い再生能力をもつ刺胞動物エダアシクラゲ (*Cladonema pacificum*) (注 1) を用いて、加齢に伴って組織恒常性と再生能力がともに低下することを明らかにしました。

エダアシクラゲの触手は、切断後 2～3 日以内に機能的に再生する高い再生能力を示します。本研究では、クラゲを長期間飼育して加齢過程を解析したところ、体や触手の縮小、生殖・摂食機能の低下、DNA 損傷の蓄積に加え、刺胞細胞、神経細胞、幹細胞様細胞および細胞増殖活性が加齢とともに低下することを見出しました。さらに、老齡クラゲでは触手切断後の創傷治癒から機能回復までの再生過程が低下し、特に再生の起点となる再生芽 (注 2) で細胞増殖と幹細胞様細胞の集積が著しく減少していました。本研究は、高い再生能力をもつ動物であって

も、加齢が組織維持と再生の双方を制限しうることを示す成果であり、老化と再生の関係を動物進化の観点から理解するための新たな基盤になると期待されます。

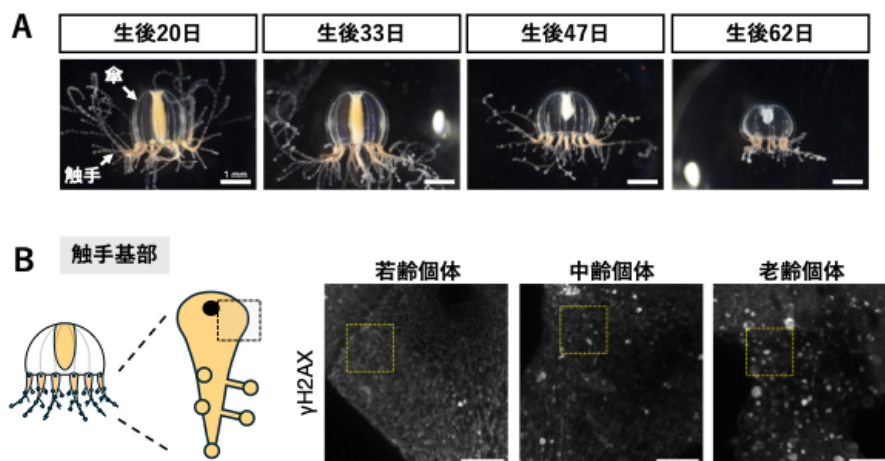


図 1：エダアシクラゲの加齢に伴う変化

A: 若齢から老齢までのエダアシクラゲの代表的な写真。加齢に伴って体や触手が縮小する。B: 触手基部における γ H2AX 染色像。加齢に伴って DNA 損傷蓄積細胞が増加する。

発表内容

失った体の一部を修復して復元する再生現象は動物界に広くみられますが、その能力は動物種によって大きく異なります。ヒドラやプラナリアなどの一部の動物は、極めて高い再生能力を示し、その背景には組織を継続的に維持する多能性幹細胞の存在があります。一方、私たちヒトを含む多くの動物では、加齢に伴って組織の恒常性や損傷後の修復・再生能力が低下します。では、もともと高い再生能力をもつ動物が老いると、その再生能力はどうなるのでしょうか。

中嶋准教授らの研究グループは 2023 年に、エダアシクラゲの触手が切断後 2～3 日以内に機能的に再生し、その過程で触手に常在する幹細胞と、損傷に応答して出現する再生特異的な未分化細胞が協調することで再生芽を形成し、迅速な触手再生を実現することを明らかにしました(注*)。しかし、この高い再生能力がクラゲの一生を通じて維持されるのかは分かっていませんでした。そこで本研究では、「高い再生能力をもつクラゲも老いるのか、そして加齢すると再生能力はどうなるのか」という問いに着目しました。

まず、同じ条件で飼育したエダアシクラゲを長期間にわたって観察しました。その結果、加齢に伴って傘や口柄、触手が縮小し、生殖能力や摂食機能も低下しました(図 1 A)。また、触手では DNA 損傷の指標である γ H2AX(注 3)陽性細胞が増加し、外見上の変化だけでなく細胞レベルでも加齢に伴う変化が蓄積することが分かりました(図 1 B)。次に、触手を構成する細胞を調べたところ、老齢クラゲ(60 日齢～)では餌の捕獲に必要な成熟刺胞細胞とその前駆細胞の数、神経細胞の数が減少していました。さらに、触手の根元に存在する幹細胞様細胞数も減少し、DNA 合成や細胞分裂を指標とした細胞増殖活性も大きく低下していました。これらの結果から、加齢によって特定の細胞だけではなく、幹細胞様細胞から前駆細胞、分化細胞へとつながる組織全体の維持機構が低下することが示されました。さらに、30、40、50、60、70 日齢のクラゲで触手を切断し、再生能力を体系的に比較しました。若齢クラゲ(～40 日齢)では切断後に創傷治癒と再生芽形成が進み、触手が伸長・分岐して機能を回復しました(図 2)。一

方、加齢とともに触手再生能は低下し、特に 50 日齢から 60 日齢の間でその低下が顕著でした。老齢クラゲでは創傷治癒も遅れ、切断 7 日後になっても再生触手による餌の捕獲・摂食機能が十分に回復しませんでした(図 2)。

この再生能力低下の細胞基盤を調べるため、損傷部位に形成される再生芽を解析しました。若齢クラゲでは再生芽で活発な細胞増殖が起こり、*Piwi* や *Nanos1* などの幹細胞関連遺伝子を発現する細胞が集積しました。これに対して老齢クラゲでは、損傷部位での細胞増殖と幹細胞様細胞の集積が著しく低下していました。興味深いことに、老齢個体でも形態的に幹細胞様と判断される細胞が完全に消失するわけではなく、残存する細胞が再生に必要な増殖・分子状態へ移行または維持できなくなる可能性が示唆されました。

以上の結果から、高い再生能力をもつエダアシクラゲであっても加齢に伴って組織恒常性と再生能力がともに低下し、再生芽形成不全がその再生能力低下を特徴づけることが明らかになりました。高い再生能力そのものが老化に対する抵抗性を保証するわけではないことを示すとともに、エダアシクラゲを「老化と再生」の関係を研究する新たな実験モデルとして位置づける成果です。今後、加齢に伴って幹細胞やその周囲の環境がどのように変化するのかを明らかにすることで、動物進化の過程で老化と再生能力の関係がどのように形成されてきたのか、その普遍性と多様性の理解につながることを期待されます。

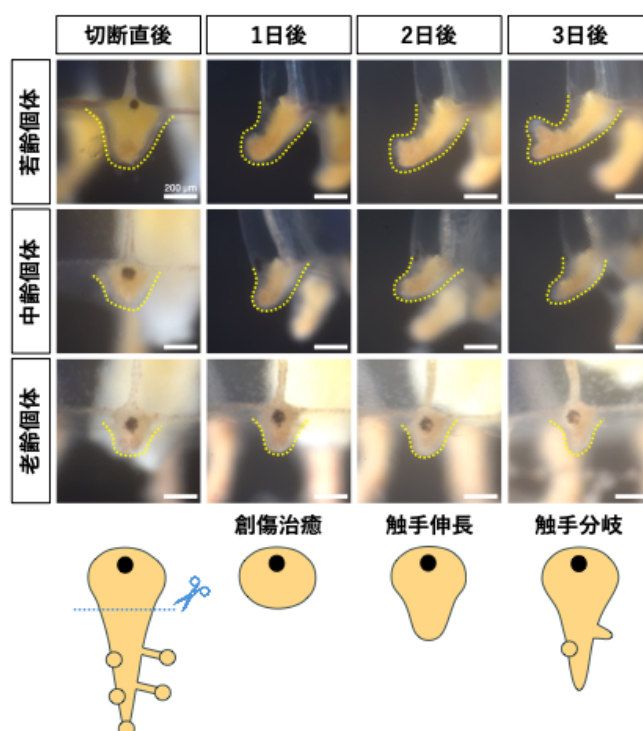


図 2：若齢クラゲと老齢クラゲにおける触手再生の比較

若齢クラゲ（～40 日齢）では切断後に創傷治癒、再生芽形成、触手伸長・分岐、機能回復が進む。中齢クラゲ（41～60 日齢）では進行が遅れるものの、時間と共に触手伸長がみられる。一方、老齢クラゲ（61 日齢～）では切断後の触手伸長がほとんどみられず、再生と機能回復が不十分になる。

○関連情報（注＊）：

「クラゲの触手はなぜ素早く再生できるのか？——常在する幹細胞と再生特異的な未分化細胞の協調——」（2023 年 12 月 13 日）

※2023 年の PLOS Biology 論文に関する東京大学・東北大学プレスリリース：
https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0111_90045.html

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院薬学系研究科

金久 礼武 大学院生（修士課程）

中谷 容子 学術専門職員

高鳥 翔 助教

富田 泰輔 教授

中嶋 悠一郎 准教授

基礎生物学研究所

三浦 正幸 所長

研究当時：東京大学大学院薬学系研究科 教授

論文情報

雑誌名：Aging Cell

題 名：Aging disrupts tissue homeostasis and constrains blastema-mediated regeneration in the *Cladonema* medusa (10 月 2 日付け掲載)

著者名：Ren Kanehisa, Hiroko Nakatani, Sho Takatori, Taisuke Tomita, Masayuki Miura, and Yu-ichiro Nakajima*

DOI: 10.1111/ace.70727

URL: <https://doi.org/10.1111/ace.70727>

研究助成

本研究は、科研費・基盤研究 (A) 「中枢神経系プロテオパチー発症機構の統合的解明 (課題番号：JP23H00394、富田泰輔)」、学術変革領域研究 (A) 「原始後生動物における個体再編成を制御する力学-化学クロストークの解明 (課題番号：JP23H04696、中嶋悠一郎)」、挑戦的研究 (萌芽) 「エダアシクラゲの低温休眠から理解する温度応答の祖先的な仕組み (課題番号：JP26K23190、中嶋悠一郎)、JST 創発的研究支援事業 (課題番号：JPMJFR233E、中嶋悠一郎)、細胞科学研究財団 (中嶋悠一郎)、武田科学振興財団 (中嶋悠一郎)、笹川研究財団 (金久礼武) の支援により実施されました。

用語解説

(注 1) エダアシクラゲ (*Cladonema pacificum*)

刺胞動物門・ヒドロ虫綱に属する小型のクラゲ。成体クラゲの触手は枝分かれした特徴的な形態をもち、切断後 2~3 日以内に機能的な触手を再生する。研究室内で生活環を維持でき、再生研究の実験動物として用いられている。

(注 2) 再生芽

失われたり損傷したりした組織や器官が再生する際に、傷口付近に形成される未分化な細胞を含む細胞集団。細胞増殖などを伴い、新しい組織を構築する中心的な場となる。

(注3) γ H2AX

DNA 損傷に応答して生じるリン酸化ヒストン H2AX。DNA 損傷の蓄積を調べる指標として広く用いられる。

問合せ先

〈研究内容について〉

東京大学大学院薬学系研究科

准教授 中嶋 悠一郎 (なかじま ゆういちろう)

Tel : 03-5841-4863 E-mail : nakaji97@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

〈機関窓口〉

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp