



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和3年11月30日

岡山大学

免疫に働く Toll 受容体がコオロギの再生を促進するメカニズムを解明

◆発表のポイント

- ・免疫に働く Toll 受容体がコオロギの脚再生を促進することを発見しました。
- ・Toll 受容体の発現の低下や Toll 受容体を発現する免疫細胞の減少により、コオロギの脚の再生が阻害されました。
- ・Toll 受容体の機能を解析することは、ヒトの器官再生の可能性につながると期待されます。

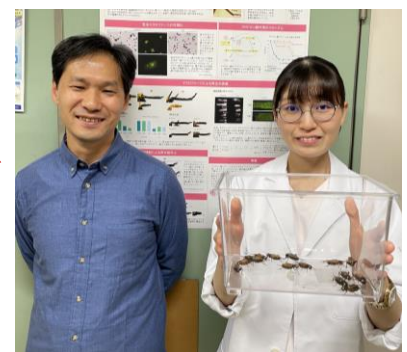
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）の板東哲哉講師、大内淑代教授、徳島大学の野地澄晴教授（現 徳島大学 学長）、京都大学の阿形清和教授（現 基礎生物学研究所 所長）らの研究グループは、再生モデル昆虫フタホシコオロギの脚の再生において、再生の初期に働く因子を探索。感染性の細菌やカビ、傷ついて死んだ細胞などを認識する Toll 受容体が再生を促進することを発見しました。

本研究成果は11月9日、英国の発生生物学雑誌『*Development*』に掲載されました。

コオロギなどの昆虫や小型魚類、両生類などは高い再生能力を持っており、付属肢などの器官を完全に再生することができます。これまでも再生と免疫の関連は報告されていましたが、Toll 受容体を介した再生の促進メカニズムは未解明でした。本研究により、再生において最も重要なステップである再生芽の形成と再生芽細胞の増殖を免疫の観点から解析することが可能となり、再生能の低いヒトの再生医療への応用につながると期待されます。

◆研究者からのひとこと

医学部医学科の研究体験型講義『医学研究インターンシップ』から始まった研究です。医学科学生の中村美紗さん、坂東優希さん、萩原万瀬さんが精力的に研究を行いました。論文の追加実験が膨大で大変でしたが、コオロギクッキーやコオロギせんべいを食べながら頑張りました！



板東哲哉講師と中村美紗大学院生

PRESS RELEASE

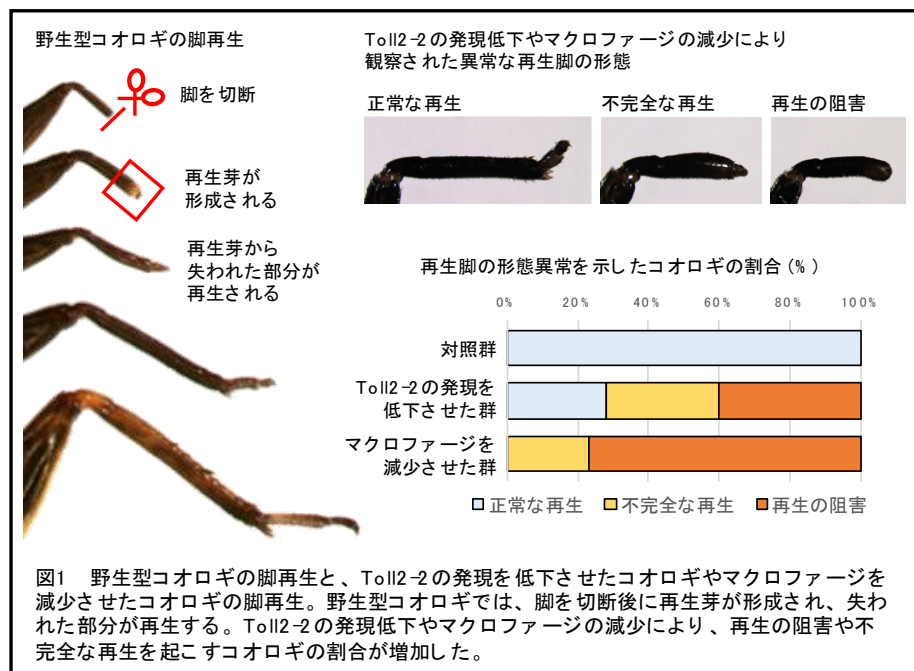
■発表内容

<現状>

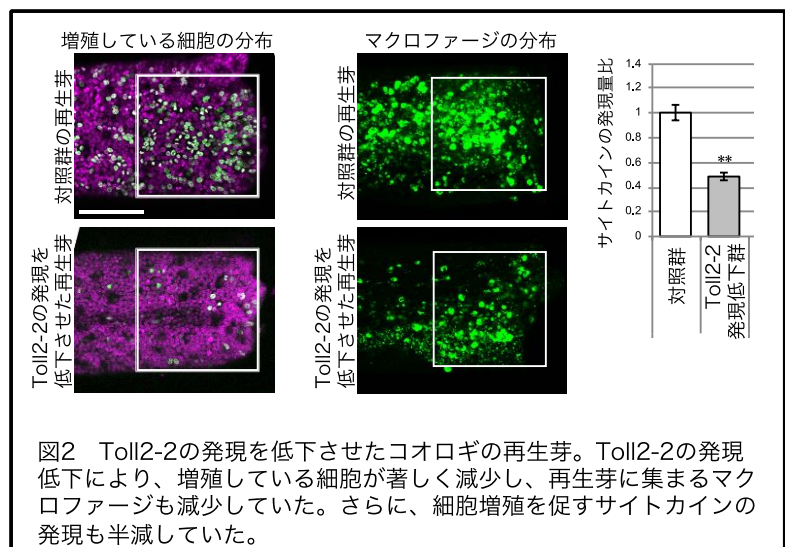
ヒトの再生能は限られており、事故などで手足を失うと再生することはありません。一方で、両生類や昆虫類は再生能が高く、失った手足を元通りに再生できます。再生研究のモデル昆虫であるフタホシコオロギでは、脚の一部分が失われると、まず傷口がかさぶたと上皮で覆われます。続いて、傷口の周辺で細胞増殖が起こり再生芽*1が形成されます。その後、増殖した再生芽の細胞が分化して、失われた部分が元通りに再生されます。このような再生過程において、再生芽が形成されるメカニズムには未解明な点が多く、再生芽形成を促進する遺伝子や細胞を解明することは、ヒトの再生医療を進める上でも重要と考えられています。

<研究成果の内容>

再生芽の形成に働く遺伝子を同定するため、コオロギの脚再生過程で発現する遺伝子を網羅的に調べたところ、感染性の細菌や死んだ細胞の認識に働く Toll 受容体*2の発現が再生に伴って上昇していることを発見しました。11 種類の Toll 受容体のうち、発現が最も上昇した Toll 受容体を Toll2-2 と名付けました。Toll2-2 の発現を低下させたコオロギでは、脚の再生が異常になりました（図1）。



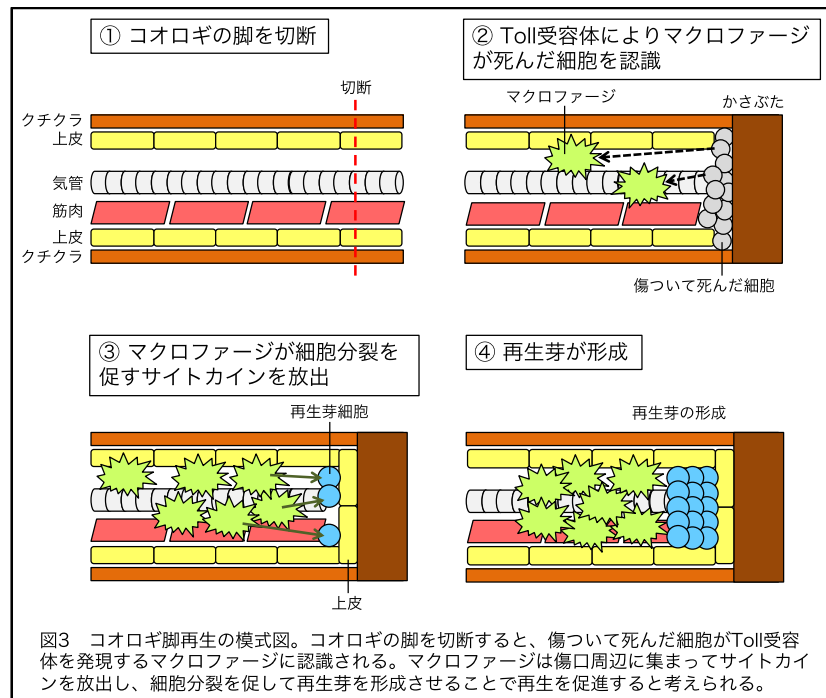
Toll2-2は免疫に働く細胞の1種マクロファージ*3に強く発現していました。そこでマクロファージを減少させたコオロギの再生過程を観察したところ、脚の再生が異常になりました（図1）。Toll2-2の発現を低下させたコオロギやマクロファージを減少させたコオロギの再生脚では、再生芽細胞の増殖や傷口に集まるマクロファージも減少し、細胞増殖を促進するサイトカインの発現も低下し



PRESS RELEASE

ていました（図2）。

Toll 受容体はヒトにも存在し、コオロギと同様に免疫に働くことが知られています。コオロギの再生過程で働くマクロファージは、Toll2-2 などの受容体を介して死んだ細胞を認識することも分かりました。これらの結果から、Toll2-2 を発現するマクロファージは、死んだ細胞を認識して傷口周辺に集まり、サイトカインを放出して再生芽細胞の増殖を促すことで再生を促進すると考えられます（図3）。



<社会的な意義>

アホロートル（ウーパールーパー）などの再生能が高い生物でも、マクロファージを減少させると再生能が著しく低下します。つまり Toll 受容体を発現するマクロファージが死んだ細胞を認識して再生を促進するメカニズムは昆虫に限ったことではなく、脊椎動物でも共通していると考えられます。ヒトの体内でもマクロファージは働いており、Toll 様受容体を介して感染性の細菌などを認識しています。良く似た遺伝子や細胞が存在するにも関わらず、コオロギは失った脚の一部を再生でき、ヒトは手足を再生できません。Toll 受容体やマクロファージの働きをコオロギとヒトで比較して違いを明らかにすることは、ヒトの再生医療への応用につながると期待されます。

■論文情報

論文名：Toll signalling promotes blastema cell proliferation during cricket leg regeneration via insect macrophages (Toll 受容体シグナル経路は、昆虫マクロファージを介して、コオロギの脚再生において再生芽細胞の増殖を制御する)

掲載紙：Development

著者：Tetsuya Bando, Misa Okumura, Yuki Bando, Marou Hagiwara, Yoshimasa Hamada, Yoshiyasu Ishimaru, Taro Mito, Eri Kawaguchi, Takeshi Inoue, Kiyokazu Agata, Sumihare Noji, Hideyo Ohuchi

DOI：https://doi.org/10.1242/dev.199916

■研究資金

本研究は、科学研究費補助金の支援を受けて実施しました（新学術領域：22124003、基盤 C：15K06897、18K06184）



PRESS RELEASE

■補足・用語説明

- *¹ 再生芽：失われた手足などを再生する際に、再生する部分の元となる細胞の集団。再生芽の細胞は高い増殖能を持ち、さまざまな細胞へ分化することができる。
- *² Toll 受容体：細胞の表面に分布して、感染性微生物や死んだ細胞などを認識して細胞内に情報を伝えるタンパク質。認識のメカニズムは昆虫と脊椎動物で異なるが、情報の伝達は昆虫と脊椎動物でほぼ共通している。
- *³ マクロファージ：感染性微生物や死んだ細胞、外来の異物などを食べて排除する免疫細胞。

<お問い合わせ>

岡山大学 大学院 医歯薬学総合研究科 細胞組織学
講師 板東 哲哉
(電話番号) 086-235-7081



岡山大学は持続可能な開発目標(SDGs)を支援しています。