

twitter
@keiokyuri

facebook
はじめました!
"keiokyuri"

K y u r i z u k a i

新版

窮理図解

2013 October
no.

14

慶應義塾大学理工学部広報誌

<http://www.st.keio.ac.jp/kyurizukai>

English versions are also available:

<http://www.st.keio.ac.jp/kyurizukai/english/index.html>



慶應理工の 発生・進化的研究

シンプルなモデル生物、
ホヤから探る動物の形作りと進化

生命情報学科

ほ っ た こ う じ

堀田耕司

(専任講師)



ホヤ研究で生物の発生と進化を明らかにする

新しい実験法や技術を駆使して進む

生物研究では、「何を研究対象に選ぶか」によって、得られる成果が大きく変わってくる。生命情報学科の堀田耕司専任講師は、大学院生の頃に「ホヤ」という海洋生物に出会い研究を続けている。尽きることのないホヤへの興味と最新のホヤ研究について聞いた。

ヒトの親戚と言われる「ホヤ」

「ホヤ」という海洋生物を知っているだろうか。運河やヨットハーバーなど流れが緩やかな海に生息し、種類によっては養殖されて食べられたりもしている。岩場などに固着している様子はまるで植物のようだが、心臓を持ちプランクトンを捕食するれっきとした動物である。

堀田さんはホヤという動物の印象を、「植物に憧れを抱いているのだと思います」と話す。その理由は、卵からかえったばかりのホヤの幼生は、オタマジャクシのような形をしていて、尾を振りながら海の中を泳ぎ回るのに、成長して成体になると尾もそれを動かすための筋肉も失い、あえて動かない生き方を選択するからだ。ほかにセルロースを生産できるという点でも植物に近い。

「ホヤは個性的な特徴を持った面白い動物ですが、実は、進化の過程をたどるとヒトを含む脊椎動物の親戚筋に当たります」。ホヤの幼生は尾を形成する際に、体の中に「脊索」をつくって体長を前後に伸ばす。ヒトにもこの脊索がある（やがて脊椎に置き換わる）ことから、ホヤとヒトは生物学的に親戚関係にあるとされている。そのため、ホヤとヒトの発生過程（卵から基本的な体が構築されるまで）の共通点を見つければ、生物のもっとも原始的な構造（体制）がわかると考えられており、ホヤをモデルに用いた発生の研究が行われている。また、「個体発生は系統発生を繰り返す」と言われ

るように、ある動物の発生過程は、その動物の進化の過程をたどっているようにみえることから、発生研究は進化の解明にもつながる。

どうして尾が伸びるのか

「尾を持つことで、ホヤの幼生はそれまでの繊毛によってゆらゆらと漂う動物とは違い、圧倒的な推進力をもつようになりました。また、同時に出現した中枢神経系により、自らの意思で移動できるようになりました。どうしてホヤの尾が

この形になるのか。私の興味は今ここに移ってきています」と堀田さん。カタユウレイボヤの幼生の模型を手に、尾は脊索や神経、筋肉などの器官から構成された複雑な構造体で、各器官がバランスよく伸びないと正常な形にならないのだと説明する。

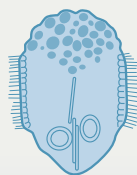
堀田さんはホヤ研究を始めて15年、その時々の実験手法を駆使してホヤの発生や進化を研究してきた。そんな堀田さんが目指す「尾の研究」とは、単に「伸びるときに働く遺伝子を突き止める」ことではない。遺伝子が働いて、尾が伸び完全な形になるまでにいったいどのような細胞のふるまいが必要なのか、その一部始終を解明することだと言う。「尾の先端にどのような力がかかっているのか、物質がどのように流れているのかを知る

多細胞生物
の祖先

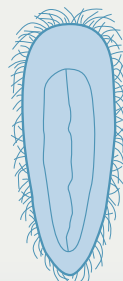
はいよう
胚葉

はいふくじく
背腹軸、中枢神経系

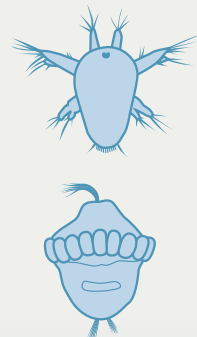
ヒトやホヤの仲間（新口動物）は体を前後に伸ばして尾をつくる能力（尾芽胚）を獲得し、海の中を力強く動きまわるよう進化したと考えられる。ホヤは体の構造が単純なため尾がどうやってできるかを探るのにとても適している。



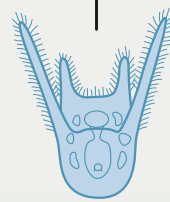
かいめん
海綿動物



しほう
刺胞動物



きゆうこう
旧口動物



きよくひ
棘皮動物

繊毛または繊毛帯で泳ぐ幼生

必要があるの、物理学的な研究手法やモデル化といった手法を取り入れなくてはなりません。そのためには、多くの人たちの協力が必要です」と話し、他大学の研究者たちとともにホヤの尾にかかる力を測る方法を探ったり、計算機科学の研究者と尾の形成過程をシミュレーションするためのプログラム開発に取り組みつづける。

神経はどのように形成されるのか

堀田さんは、ホヤの神経ができる過程にも注目している。ホヤの神経管は、シート状に並ぶ細胞が変化して管状になったものだ。この神経管の一端が大きくなって脳になり、もう一端が脊髄になる。こうして光を感じ、尾の動きをコントロールする神経系ができる。堀田さんは、ホヤの神経細胞を蛍光で光らせ、シート状の細胞が管状になる様子をとらえることに成功しており、今後はより詳細な研究を行いたいと考えている。

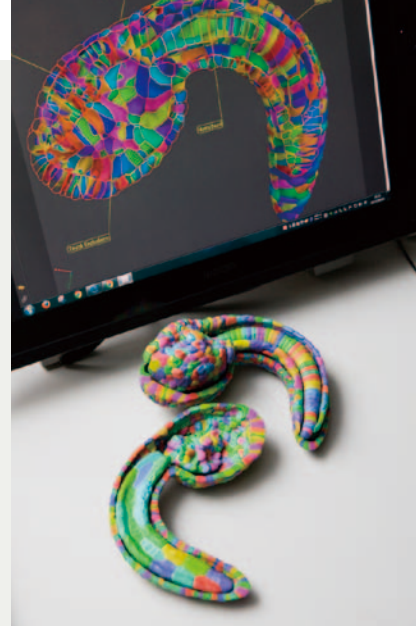
「ヒトでは、神経管が閉じない先天的な奇形（神経管閉鎖障害）が知られていますが、その原因はわかっていません。ヒトの脳や脊髄もホヤの神経系と同じような発生過程をたどるので、この研究は

ヒトの神経疾患の解明にもつながるのではないかと期待されています」。

シンプル・イズ・ベスト

「多くの研究者から、ホヤは本当に素晴らしい生き物だと言われます。それは、ホヤの幼生が、私たち脊椎動物の要素だけを取り出したようなシンプルな存在で、余計なものがなく美しいからです。モデル生物は、シンプル・イズ・ベストなんです」と堀田さん。例えば、ホヤの幼生は体長が200μm、全細胞数がたったの3000個ととても小さい。小ささゆえに、全体が顕微鏡の一視野に収まり観察しやすい。全細胞数が3000個と少ないから、発生過程における細胞の挙動を容易に追跡できる。だから、尾を構成する器官がそれぞれどのように伸びるのかを明らかにできるし、神経管についても、はじめ32個だった細胞が分裂を繰り返して約300個になる様子を映像におさめることができる。細胞数が少ないために、少ない計算量で観測データを用いた形成過程シミュレーションを行うことができる。

しかし、ホヤが観察しやすい生物だからと言って、実験が簡単なわけではない。「卵に精子を加えて受精させると、受精



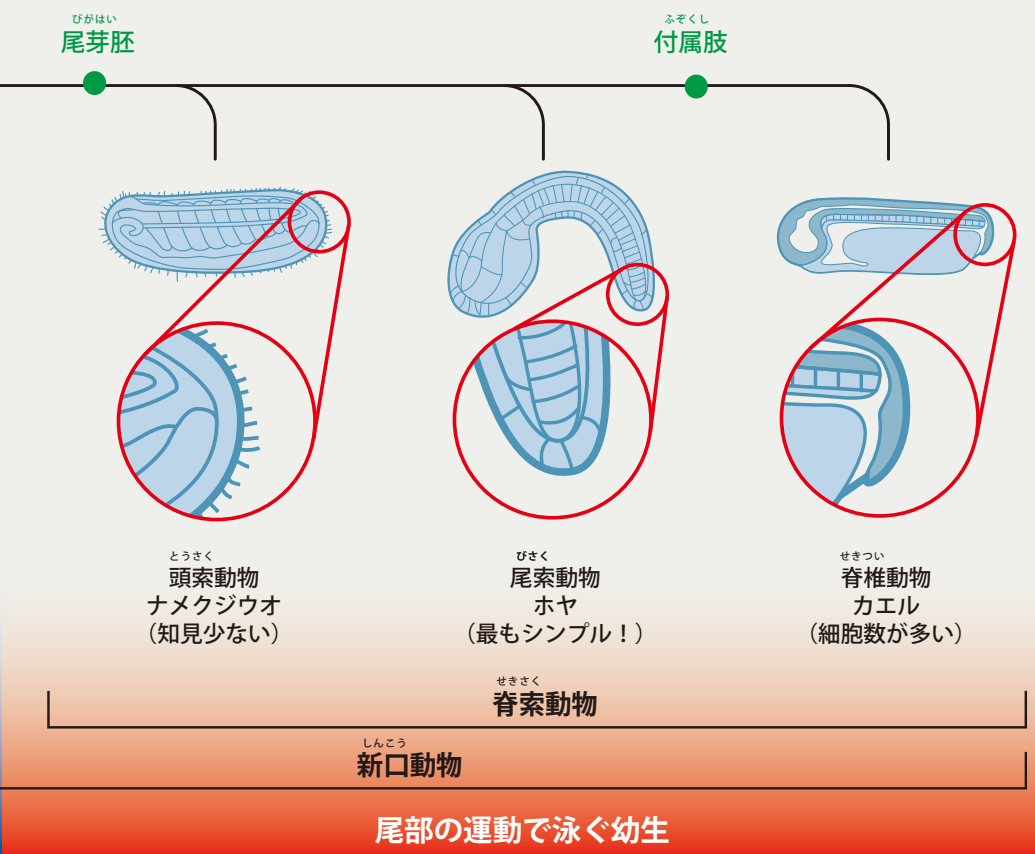
ホヤの尾芽胚を1細胞ごとに色分けすると実際に少ない細胞で体が構成されていることがわかる。

後7～11時間の間に神経管が形成されていく様子が観察されます。その間の3～4時間は、成長に合わせて顕微鏡のピントを調整しなくていけないので、離れることはできません」。3～4時間という時間は、ほかの生物の発生時間に比べたら非常に短い。しかし、ひたすら顕微鏡をのぞき続けるにはとても長く、実験する者には忍耐力が求められる。その上、卵の状態などさまざまな要因によって、必ずしもいい結果が得られるとは限らない。ただ、苦労して得られた映像や成果は、貴重であり高く評価されている。

堀田さんがいい映像を撮影できるのは、ホヤというモデル動物が優れているだけでなく、ともに研究室を運営している岡浩太郎教授がイメージングや計測技術に力を入れていることがある。イメージング技術の強みを活かして、堀田さんはFABA（ファバ）というホヤのデータベースを作っており、各成長段階のホヤの形態を3D画像として公開している（<http://chordate.bpni.bio.keio.ac.jp/faba>）。各成長段階には「Hotta's Stage」と自身の名前を付けており、堀田さんの遊び心と研究への愛情を感じる。このFABAは、今では世界標準になっている。

ホヤ研究は世界中で行われているが、堀田さんら日本人が進める最先端研究がこれからも世界をリードしていくことは間違いなさそうだ。

（取材・構成 池田亜希子）





悩んだり迷ったりしながら、好きな研究を続けてきた

「ホヤへの興味がこれほど持続するとは思っていませんでした」と話しながら、ますますホヤ研究に力が入る堀田さん。子どもの頃から生物が大好きだったにもかかわらず、すぐには研究者になる自信を持つことはできなかったと言う。そして、これまでに「それは自分にできるのか」と何度も自問することがあった。堀田さんは何を感じながら研究者として歩んできたのだろうか。

——どんな子ども時代を過ごしたのでしょうか？

小学校1年生まで愛知県東海市に住んでいました。その頃は、虫を取ったり、絵を描いたり、生物を観察したりするのが大好きでした。特に、小川からすくってきた水を顕微鏡で観察して、ミジンコなどのプランクトンを見つけては、その動く様子にワクワクしたものです。うちには立派な木箱に入った顕微鏡があったのですが、今考えると、普通のサラリーマンの父がどうして持っていたのか不思議です。

かすかな記憶ですが、粘土で「鬼」の体の内部構造をつくって、祖父に熱心に説明したこともありました。その時「坊は大きくなったら学者になるよ」と言われたのを覚えています。

滋賀県大津市で過ごした中学・高校時代には、陸上部に所属して、琵琶湖岸沿いを毎日走っていました。その後、北海道大学に進学。迷うことなく基礎研究のできる理学部を選びました。基本的に生物が好きなので、獣医学や薬学、水産学なども私に合っていたかと思っています。

——ホヤには、どのようにして出会ったのでしょうか？

北海道大学では、卒業研究としてカエルの受精に関わる研究を行いました。そのまま大学院に進学するつもりでしたが、指導教官の片桐千明教授が定年を迎えられたため、別の進学先を探さなくてはなくなりました。そんな時、京都大学の佐藤^{のりゆき}矩行教授の特別講義を聞く機会があり、佐藤研究室へ進むことを決めました。佐藤教授は、日本のホヤ研究の第一人者で、ホヤをモデル生物にまで昇華させた人です。

佐藤研究室は、とても活気のあるところで、いろいろな刺激を受けました。まず、研究室に顔を出した翌日から、青森県にある東北大学の浅虫臨海実験所に行かされ、それから1カ月間ひたすらホヤの発生を顕微鏡で観察しながら、脊索細胞を集める仕事をしました。今考えると、この時に生物の発生について1から学んだのです。以来15年間、ホヤの研究をしています。

——ごく自然に生物の研究者になる道を選んだのでしょうか？

実は、そうではありません。昆虫の研究者がいる一方で、昆虫採集を趣味にしている人がいるように、両者の間には何か敷

居があると思っていました。佐藤教授のもとにいた大学院時代、なかなか研究者として生きていくことに自信が持てませんでした。同期生が5人いたのですが、1人は京都大学出身の四天王などと呼ばれていた秀才で、早くから自力で論文を書いていました。東京大学から来た同期はフロンティア精神にあふれていて、手つかずのまま残されていた「オタマボヤ」の研究をしたいと、飼育システムづくりをしていました。それに対して、佐藤研究室に入ったばかりの頃の私は、「生き物って面白いな」くらいにしかなかったのです。最初は、同期との温度差に戸惑いましたが、私もいつしか研究に没頭するようになっていきました。

きっかけは、学会発表を経験したり、論文を出したりして、達成感と世の中に認められた喜びを経験したことでした。私は、研究は社会に還元されなければならないと思っていたので、これで、研究を続けていく自信がついたのです。

この自信は、佐藤研究室が育んでくれたものだと思います。佐藤研究室は小さな発見でも大切にするとところで、成果をできる限り論文として世の中に出していました。学生が大変な労力を割いて出した結果に対して、それに見合った何かを用意してくれたのです。

今、学生を指導する立場になって、このことを心がけています。もちろん頑張ったからといって、いい結果がでるとは限らないのが研究です。それでも、学生たちには発見を経験して欲しいので、筋のいい研究方針を立てられるように助言しようと思っています。そして、得られた結果はなるべく論文などの形



学生たちには発見を経験して欲しい。
それにより達成感や
世の中に認められた喜びが得られるから！

堀田耕司

Kohji Hotta

北海道大学理学部生物科学科卒業。京都大学大学院理学研究科時代に、ホヤに出会う。京都大学大学院理学研究科博士課程修了。国立遺伝学研究所 生命情報・DDBJ 研究センターの学振 PD ポスドク、基礎生物学研究所 形態形成部門、イタリアのナポリ臨海実験所を経て、2005 年に慶應義塾大学理工学部生命情報学科助手。2007 年同助教。2009 年より同専任講師。専門は、進化・発生生物学、分子生物学、バイオイメージング、バイオインフォマティクス。



学生の論文がアクセプトされる度に OB・OG たちも呼んで祝っている。

にして欲しいと考えています。

——慶應義塾大学に来るまでにいろいろな経験をされたようですね。

15 年間ホヤの研究を続けていますが、場所はいろいろと移ってきました。ホヤのゲノム配列が決定される時期には静岡県三島市にある国立遺伝学研究所の五條堀孝教授のもとでバイオインフォマティクスや進化を学びました。愛知県岡崎市の基礎生物学研究所やイタリアのナポリにある世界最古の臨海実験所でも研究していました。ポスドク時代に多くの方々にお世話になりました。私はのびのびと研究に没頭させていただくことができました。場所を変えることで、新しい出会いがあったり、実験手法を学んだり、たくさんのことを吸収してきました。

しかし、慶應義塾大学で職を得られることになったときに思い悩んだのは、自由を失うということよりも、後進を育成する責任の重さについてでした。私なりに覚悟をして、ここに来たつもりでいます。

2005 年に移ってきたので、慶應義塾大学にはかれこれ 8 年間在籍しています。これだけ長くいられるのは居心地がいいからです。岡教授をはじめ周りの人たちが、私が研究に没頭できる環境をつくってくださっていると感じています。岡研究室では、岡動物園と呼ばれるほどいろいろな動物の研究が行われていて、ホヤ研究を専門にする私にはとても面白い環境です。ま



た、慶應義塾大学では申請して認められれば、学内研究資金も十分に得られますし、教員を育てるシステムも充実しています。優秀な教員がいれば、学生たちもいい教育が受けられるわけです。

——教員仲間とスイーツ部をつくっているそうですね。

私にとっては研究が趣味みたいなもので、特にこれといった趣味はないのですが……。実はかなりの甘党なんです。教員仲間と甘党部をつくって、たまに甘いものを食べに行っています。ただ、最近太り始めたので、自転車を買って、この 4 月からはサイクリングを始めました。自分の力でどこへでも行ける感覚や道すがら偶然発見するさまざまな街の様子が楽しくて、結構気に入っています。ホヤの幼生が尾を振りながらどこにでも泳いで行く感覚に近いのかな。ホヤは親からできるだけ離れて、固着する場所を求めて移動していきますが、私の場合サイクリングで目指すのは、美味しいスイーツ店です。自転車で気軽に立ち寄れるスイーツ店があったら、ぜひ教えて下さい。

◎ちょっと一言◎

学生さんから：

●堀田先生は、対等に言い合える存在です。議論を交わすことで、自分も成長できたと感じています。何より先生の研究者らしいこだわりと、興味があることに向かっていくひたむきな姿勢を尊敬しています。ただ、これもあれもやってみようとか次にアイデアがわくので、時々仕事がいっぱいになってしまうことはあります。

(取材・構成 池田亜希子)

さらに詳しい内容は
<http://www.st.keio.ac.jp/kyurizukai>

堀田耕司の甘党ポタリング

メタボ対策と甘いものが両立可能なすばらしい趣味だと思っています。また、私はものすごい方向音痴なのですが、偶然迷い込んだ場所に面白い発見があったり、とても楽しく気に入っています。

① 厚木飛行場

境川サイクリングロードを目指すも、見慣れない飛行場にたどり着く。



⑨ シャトレーゼ

偶然見つけたが迷わず立ち寄り、シュークリームとどら焼きを食べ、エネルギー補給。家路へ。



② 目久尻川サイクリングロード

境川サイクリングロードと思い、目久尻川サイクリングロードをひた走る。

③ ⑧ 面白い建物

道すがら偶然発見するさまざまな街の様子も楽しい。が、寒川と書かれた看板でやっと大幅に目的地からずれていることに気付く。



④ 境川遊水地公園

目的のルートにたどり着きいったん休憩。ジェラートの食べられる牧場まであと一息。



⑤ 飯田牧場

ボリューム満点のコーヒースoftクリームはうまかった！ 今回の旅の目標の半分を終える。



総走行距離
95km !!

⑥ 鵜沼海岸

目的地に到着し記念撮影。背後は江ノ島。



⑦ 白旗神社

ちょっと立ち寄って、「無事帰れますように」。



⑧



私の 本棚

My favorite books

佐藤教授退官記念にいただいた8細胞期のホヤの置物



● **Endless Forms Most Beautiful: The New Science of Evo Devo and the Making of the Animal Kingdom** 進化発生学に関する読み物としておすすめの一冊。タイトルは、ダーウィンが「種の起源」で用いた言葉を引用しています。さまざまな生物の美しい形がどのようにしてできるのかを発生と進化との結びつきとともに、とてもわかりやすいストーリーでまとめられています。

● FIVE KINGDOMS

この地球にはどんな生物がいますか?と宇宙人に聞かれたときに教養として地球人が読んでおくべきおすすめの一冊。地球上の全生物の世界を原核生物界、原生生物界、菌界、植物界、動物界の5界に分け、5界それぞれに属する門の動物の特徴が記載されています。地球にはこんなにも面白い生物がいたのか!と驚くでしょう。

● Developmental Biology of Ascidians

ホヤの発生研究をする上でバイブル的な本。受精、胚発生、細胞系譜、各器官の発生、生殖についてまとめられています。ホヤの細胞系譜を明らかにした実験など、ホヤが今日のモデル生物へと発展してきたのはこの本に載っている多くの基礎研究の積み重ねのおかげです。近いうちに著者の佐藤先生による新版が出版されるそうです。

● **FROM DNA TO DIVERSITY** 「Endless Forms Most Beautiful」よりも少し専門的な進化発生学の本。生物の形がどのような遺伝子がどのように変化することで進化してきたかがわかる本。これを読めばますます進化発生学の魅力がわかると思います。「DNAから解き明かされる形づくりと進化の不思議」というタイトルで日本語版もあります。

● **磯の生き物図鑑** 日本の磯でよく見かける生物をカラー写真入りでまとめた本です。毎年、私は臨海実習に行き磯採集を行っています。そして行くたびに違った生物に出会います。そして学生にこの生き物は何でしょうか?と尋ねられます。そんな時、この本で事前に予習しておくとなったかぶりをして答えることができます。

● **EMBRYOLOGY** 生物の異なる形は発生様式の違いに由来するため、異なる生物の発生過程の比較は欠かせません。この本では、異なる動物門に属するさまざまな動物の胚発生過程が、多くの図や写真でわかりやすく説明されまとめられています。精巧な胚発生のスケッチは美しく、眺めているだけでも楽しい本です。

● **発生と進化 (シリーズ進化学)** 生物は、共通性と多様性という一見相反する性質を併せ持っています。この2つの性質をどうして生物

物がもつに至ったかを矛盾なく説明するには?多細胞生物はどのように起源したのか?動物の前後軸と背腹軸の形成はどのように進化してきたのか?神経系はどのように進化してきたのか?などといった動物の進化発生学的な問題に対する現在持ち合わせている知見がまとめられています。

スタディー・ネチャー

堀田耕司

生物学を学ぶ第一歩は、自然と触れ合うことです。まずは外に出て、自然がどうなっているかを観察したり触ったりすると、そこから生き物に対する興味や疑問がどんどん湧いてきます。現象を面白いと感じる好奇心からその現象のからくりを自分で探ってみたいと思うようになり、生物学という学問に対する情熱が生まれてきます。生物学はまず自然から学ぶ必要があります。そのように自然の中で、生き物と触れ合うことで気づくのは、「生物のもつ美しさ」です。

熱帯魚の美しい模様。タテジマキンチャクダイは成長に伴い、縞模様は多様化し複雑に変化することが知られています。このような模様は実はイギリスの数学者A・チューリングが予見した「反応拡散波」

によってすべての模様をつくりだすことができることが、生物学者の近藤滋によって示されています。成魚と幼魚とで模様の違いがあるのは、幼魚は、成魚と違った模様を持つことによって、縄張りに入っても攻撃されないといった「生存」のためだと言われています。

アメリカでは13年周期や17年周期といった素数で発生する「周期ゼミ」が知られています。どうして周期が素数なのでしょう？一説によるとかつてはいろいろな周期のゼミがいましたが、自然選択の結果、これらのゼミのみが生き残ったと考えられています。

植物の例で言えば、「ロマネスコ」という名前の、花蕾群の配列がフラクタル模様であるブロッコリーが知られています。他にも、いろいろな植物の葉の出る順番（葉序）を観察してみると、最初の葉が出てから、次の葉がどこに出てくるかに注目するとフィボナッチ数列になっています。しかし、当然のことながら、

植物は「フィボナッチ数になろう」と思って葉を出しているわけではなく、光合成をする際に、葉が効率的に太陽光を受けるために行っていることが、結果としてフィボナッチ数になっています。

生物の発生もとても複雑な様式をとり、できてくる形は様々です。しかしながら、発生のある段階はどの生物もとてもよく似た共通の形（これを器官形成期という）をとりますが、それがなぜだかわかっていません。

「生物の美しさ」の謎を解いてみたいとき、こうした表向きの現象にとらわれずに、生命現象をシンプルな論理、厳しい生存競争を生物が長い年月を積み重ね、一生懸命生き抜いてきたこと、つまり「進化」や「自然選択」といった観点で考えていけば、生き物の構造や生理現象がどうなっているのか、糸口が見つかるでしょう。そして、「一生懸命生きること」がやがて「美しさ」につながることに気づくのです。

理工学 Information

KEIO TECHNO MALL 2013

第14回 慶應科学技術展「育てる産学、育つ夢」

日時：12月13日（金）10:00~18:00

場所：東京国際フォーラム 地下2階（展示ホール2）

内容：実演中心の展示と研究者による技術セミナー・ラウンドテーブル

イベント：理工学部創立75年記念パネルディスカッション「今こそ大学に求められる世界人の育成：理系男女の挑戦」（パネラー）辻野晃一郎氏（アレックス株式会社代表取締役社長兼CEO）、那珂通雅氏（ストームハーバー証券株式会社代表取締役社長兼CEO）、遠藤謙氏（株式会社ソニーコンピュータサイエンス研究所アソシエイトリサーチャー）他
入場無料 ※事前登録は不要です



慶應—神奈川ものづくり技術実証・評価センター 開設

矢上キャンパステクノロジーセンター棟（07棟）1階に、「慶應—神奈川ものづくり技術実証・評価センター」が開設され、9月25日（水）に開所式が行われました。このセンターは、経済産業省の先端技術実証・評価設備整備等事業として採択され、地域企業の活性化を目的に開設されました。成膜技術、表面改質、ナノ加工技術に関する装置を導入、実用化がきわめて近い製品を実証するための施設として、学内外の研究者・技術者に広く活用されることが期待されています。



©慶應義塾大学

編集後記

表紙は毎号違う構図になるようにと悩みますが、今回の表紙は初めて横に寝た上からの構図です。撮影当日、特に気にしなかったとおっしゃる堀田先生はグリーンの柄のシャツを着ていらっしゃいました。そこで、多彩色のホヤの幼生の3D模型を明確にするために堀田先生にはいろいろなポーズを試していただき、思わぬ新しい構図の発見となりました。

採集やサイクリングで真っ黒に日焼けし、普段はTシャツに短パンと気取らない方ですが、研究、教育、そして趣味にも一生懸命に取り組まれています。（中野祐子）

新版 窮理図解

No.14 2013 October

編集 新版窮理図解編集委員会

写真 邑口京一郎

デザイン 八十島博明、石川幸彦（GRID）

編集協力 サイトテック・コミュニケーションズ

発行者 青山藤詞郎

発行 慶應義塾大学理工学部

〒223-8522 横浜市港北区日吉3-14-1

問い合わせ先（新版窮理図解全般）

kyurizukai@info.keio.ac.jp

問い合わせ先（産学連携）

kll-liaison@adst.keio.ac.jp

web版 http://www.st.keio.ac.jp/kyurizukai

twitter http://twitter.com/keiokyuri

facebook http://www.facebook.com/keiokyuri



2014年、理工学部創立75年。