

## 第 8 期（2024 年度）第 2 回創発セミナー報告 — 「動植物ハイブリッド細胞から見えてきたもの」 —

大隅基礎科学創成財団は 2024 年 10 月 25 日午後 4 時から、東京大学の松永幸大教授を講師に迎えて「動植物ハイブリッド細胞から見えてきたもの」をテーマにオンラインでセミナーを開催いたしました。参加登録者は全国から約 200 人、飯田秀利財団理事の司会で興味深い講演と活発な質疑があり、午後 5 時 40 分に閉会しました。以下に講演要旨をお届けします。

公益財団法人大隅基礎科学創成財団  
理事 大谷 清

### 講演『動植物ハイブリッド細胞から見えてきたもの』

東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授  
松永 幸大 氏

#### ■ 松永 幸大 氏のプロフィール ■

1995 年 3 月 東京大学大学院理学系研究科植物学専攻修士課程修了  
1998 年 4 月 日本学術振興会・DC1 特別研究員  
1998 年 3 月 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻博士課程修了、博士（理学）取得  
1998 年 4 月 日本学術振興会・PD 特別研究員  
1998 年 10 月 米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校理学部生物学科・博士研究員  
2000 年 4 月 東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻・助手  
2002 年 11 月 大阪大学大学院工学研究科・講師  
2008 年 10 月 大阪大学大学院工学研究科・准教授  
2011 年 4 月 東京理科大学理工学部応用生物科学科・准教授  
2014 年 4 月 東京理科大学理工学部応用生物科学科・教授  
2020 年 4 月より現職



#### ■ 講演要旨 ■

太古の昔、真核細胞が光合成細菌や藻類を消化せずに受け入れ、共生することによって植物が誕生した。そのメカニズムを知るために、葉緑体あるいは藻類を動物細胞と融合し、動物細胞に導入した。取り込まれた葉緑体や、動物と藻類の両方のゲノムを持つハイブリッド細胞がどのような挙動を示すのか、紹介したい。

我々の研究室は、合成生物学の研究として植物の機能を持った動物細胞、つまり葉緑体を持ち光合成できる動物培養細胞（プラニマル:plant+animal 細胞）の創出を目指している。プラニマル細胞とは植物の光合成に関するゲノム情報と葉緑体を丸ごとを持った動物培養細胞だ。その第一段階として細胞融合（セル・フュージョン）を通じて植物の染色体を動物細胞に移植させ、安定的に維持できる融合細胞を構築する。

そもそも植物の起源である藻類がどのようにして葉緑体を獲得し、光合成ができるに至ったかは進化的背景から説明されている。今からおよそ 16 億年前にシアノバクテリアと呼ばれる光合成細菌が真核細胞と細胞内共生（1 次共生）の関係を築き、シアノバクテリア由来の遺伝情報が長い年月をかけて宿主である真核細胞の核内に移動する「遺伝子の水平伝播」が生じた。その結果、シアノバクテリアは遺伝子情報をいくつか欠けた DNA を持つことになり、宿主の細胞分裂と半自律的に複製する現在の葉緑体として宿主に依存する形になった。これが植物（1 次植物）の誕生で、現在の陸上植物や藻類のほとんどが該当する。

光合成能の獲得は進化の中だけでなく、自然界を見渡すと現在の動物界でも観測される。例えば刺胞動物であるサンゴは褐藻類と細胞内共生し、褐虫藻から光合成された炭素源を獲得する一方、褐虫藻はサンゴから生存に必要な窒素源を獲得している。褐虫藻がなくなるとサンゴは白化して死ぬ。また軟体動物のウミウシは成長の過程で藻類を餌として捕食するが葉緑体のみを器用に抽出して体内に取り込む（盗葉緑体现象）。このため幼虫では灰色だった体色が次第に緑色になり、葉緑体の光合成機能を利用して半年は生きられる。ギボシサンショウウオも幼生の時に緑藻を取り込み、光合成能を持つ。

このように植物の誕生や光共生生物の存在の背景には光合成細菌や藻類のような微細な光合成生物が関わっている。中でも地球上の光合成の 40% が藻類によって賄われていることから、我々は藻類を光合成遺伝子の提供者として動物培養細胞に丸ごと取り込ませるプラニマル細胞の創出を試みた。

藻類の中で我々は原始紅藻類のシズンを使うことにした。シズンは全ゲノム配列が解読された最小ゲノムの真核藻類で、細胞 1 個あたり 1 個しか葉緑体を持たず、葉緑体制御が極めてシンプルなこと、細胞壁がなく動物培養細胞と融合しやすいなどの特徴を持つ植物ゲノムを動物細胞に移植するのに最適な藻類だ。

細胞融合の方法については、岡田善雄先生や長田敏行先生ら日本の研究者の貢献を含め合成生物学の発展に伴って様々な手法が開発されているが、我々はシズンの染色体を丸ごと動物（ハムスター）の核内に移植するアプローチを採用した。融合の成否を判断するためにシズンの染色体に動物細胞の核内でのみ発言する緑色蛍光やタンパク（GFP）遺伝子を組み込み、融合した細胞の単離を確実にするために薬剤耐性遺伝子を組み込んだ。

その結果、シズンのゲノムの 97% が動物細胞に転移していることが確認できた。シズンの染色体は染色体ごとに維持され、動物細胞の核の中の 1 箇所に固まった状態で収納されていた。また動物細胞の染色体との間に強い相互作用は見られなかった。この結果を踏まえ、我々は藻類の染色体を動物の染色体上で安定的に保持した動植物ハイブリッド細胞の構築に成功した。

ただ伝播したのは染色体だけで葉緑体は持たない。そこで単離した葉緑体を入れて光合成活性を確認すると、動植物細胞に取り込まれた葉緑体は核膜近傍に移動し、またミトコンドリアに囲まれ、光合成活性を測定すると 48 時間（2 日間）維持されたことがわかった。動植物細胞に取り込まれた微細藻類が光合成活性を示したことが確認された。

一方で課題も見つかった。シズンを取り込んだ細胞は連続赤色光の下では増殖を停止すること、光合成の負の局面である ROS（活性酸素、reactive oxygen species）が発生することなどだ。したがって我々の研究のゴールは、宿主側では光照射で細胞が死なないこと、シズンの分裂を制御すること、そして共生側では細胞内の消化から免れること、シズンが生存するための栄養源（=窒素源）を手に入れること、となる。

それはともかくシズンの葉緑体は、2日間、動物培養細胞内で光合成活性（PS II）を維持した。この葉緑体をより長期に維持できる動植物細胞を作出できれば、人工臓器の光成型などのオルガノイド作製、細胞の多層化や細胞組織構築の効率化などによる細胞シートや培養肉への活用などの細胞組織工学の発展、光合成活性を活用した心疾患や神経治療への応用などが期待できる。

時々、小学生などから「光合成のできる人間は作れますか」という質問を受ける。確かに人間も光合成ができれば食べるために働く必要がなくなる。しかし成人男性が1日活発に活動するために必要な ATP 量は 60kg、その ATP 量を生み出すためのグルコース量は 700g、そのグルコースを作り出すために必要な葉緑体を持つ皮膚の面積は 195 m<sup>2</sup>と、約テニスコート 1 面分（約 195 m<sup>2</sup>）となる。大人の体表面積は約 16 m<sup>2</sup>なので、残念ながら「光合成人間」は遠い未来の話になるだろう。

ここで話題を転換して「メダカモ」という新種の藻の話をしたい。我々が原始紅藻類のシズンに代わる緑藻を探していたところ、金魚やメダカを飼っていた水槽で新種の微細藻類を発見、単離、培養することに成功した。我々はこれをメダカモと命名、登録した。調べると直径が 1 マイクロメートルと最小クラスの藻で、遺伝子の数が 7,629 個という光合成真核生物の中でも最小の遺伝子セットを持つ、ミニマムゲノムを教えてください的存在であることがわかった。そこでそのゲノムを解読するプロジェクトを立ち上げ、2年かけて解読した。

そのメダカモをメダカの胚に注入すると胚は正常に孵化し、藻類も生きていた。シズンをメダカに注入してもシズンが魚の中で生きていた。微細藻類の注入が魚類にどんな影響を与えるかを調べたところ、卵が孵化するときに注入すると孵化率が上昇することがわかった。藻類と魚類の共生システム（ALGISH）のプラス効果が確認された。

最後に夢を語らせてほしい。プラニマル細胞の可能性として、エネルギー摂取が減ることで食料などをめぐる紛争が少なくなり人口増にも対応できること、CO<sub>2</sub> 排出が減るので脱酸素社会、持続的社會を実現できる切り札となりうること、さらに光合成により生命維持に必要なエネルギーを食料摂取なく供給し、低エネルギー状態（仮死状態、コールドスリープ）を作出して長期間の宇宙旅行、人類の多惑星移動にも応用できることを期待している。

以上