

【総説】 メダカの色素胞と体色変化 生物学実験:実験6について

岡村直道 (人間総合科学研究科・分子情報・分子統御医学専攻/基礎医学系)

はじめに

動物の体色や模様は、彼らが生活している環境の中で生き残っていくために重要な役割を果たしている。一方では隠蔽色(保護色)として自分の存在を隠して外敵から身を守ったり、獲物に気付かれないようにして狩を成功させる。他方、積極的に自分の存在を示すものは標識色と呼ばれ、同種の異性に向けられる婚姻色や外敵に対する警告色・威嚇色などがこれに含まれる。魚の体色や模様も同様な機能を果たしていると考えられるが、その色彩の多様さや変化の速さは特徴的である。本稿では、「生物学実験」(1年・2学期)で観察した野生(クロ)メダカの背地適応による体色変化のメカニズムについてこれまでの知見をまとめてみた。

メダカ (*Oryzias latipes*) の体色と色素胞

魚をはじめとする変温脊椎動物の体色は皮膚などにある色素胞(chromatophore)と呼ばれる色素細胞の働きによって発現する。色素胞は一層の限界膜に囲まれた細胞内小器官であるクロマトソーム(chromatosome)を持ち、それに含まれる色素物質の呈する色によって黒色素胞(melanophore)、赤色素胞(erythrophore)、黄色素胞(xanthophore)、青色素胞(cyanophore)、白色素胞(leucophore)、虹色素胞(iridophore)の6種類に分類されている。

メダカはこの内の黒色素胞、黄色素胞と白色素胞を持つことが知られている。黒色素胞は多くの動物種に認められ、そのクロマトソームは広い波長域の光を吸収する性質を持つメラニン色素として多量に含んでおり、メラノソームと呼ばれる。黄色素胞も光吸収性のカロテノイドとプテリジンを色素として持つ。一方、白色素胞はメダカやメバルなど限られた種に認められるもので、前2者と異なり、クロマトソーム

に含まれる物質が光を吸収するのではなく広い波長域の光を散乱することによって白く見える。その光散乱性物質の同定はまだなされていない。いずれの色素胞においてもクロマトソームが細胞全体に拡散するとその色調が増強し、細胞中央部に凝集すると薄くなる。この時、細胞の形そのものには変化は認められない。剥離鱗を顕微鏡観察した際に、黒色素胞が樹枝状の突起を放射状に伸ばしている様子が神経細胞とよく似ていると言った学生がいたが、その通りで、色素胞は発生学的には神経冠由来の細胞である。

メダカの黒色素胞の発現は常染色体上の一つの遺伝子(B・b)によって支配されており、典型的なメンデル型遺伝をする。「実験」に用いたクロメダカ(BB,Bb)は黒色素胞を持つ野生型で優性、これを殆んど持たないものが劣性のヒメダカ(bb)である。ヒメダカをよく見ると、わずかに黒色素胞を持ち、斑入りとなっているものがある。これを支配する遺伝子(B)もBの対立遺伝子であり、BB、Bbは斑入りヒメダカとなり、BBはクロメダカとなる。また、黒色素胞も黄色素胞も持たないものがシロメダカでメスにのみ出現する。これは、黄色素胞が性染色体にある遺伝子(R・r)に支配されており、Y染色体にはその優性遺伝子(R)が乗っているためである。近交系Hd-rR系統のメダカは、体色がオスは赤く、メスは白いのので、体色で性を判別することができる。

メダカの背地適応

1)生理学的体色変化

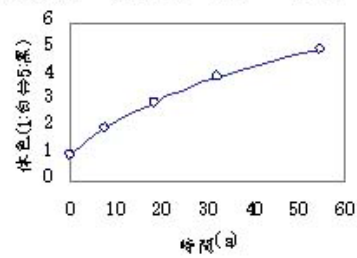
背地適応とは、自分が置かれた背地色に自分の体色をできる限り近づける反応であり、メダカのような小さい魚にとっては重要な生き残り手段となる。「実験」では、まず、白背地または黒背地に一昼夜置いたメダカをそれぞれ黒背地あるいは白背地に移したときの体色の変

化を観察した。白背地から黒背地へ移したメダカの体色が 1~2 分の内に白から黒へ変化するのが観察されたと思う(図1 - 上)。逆の場合も同様に速やかに背地の色への適応が観察される。

体色変化は、比較的長時間をかけて色素胞の数や色素の量が変化する形態学的体色変化と、クロマトソームの凝集・拡散によって速やかに起こる生理学的体色変化とに分けて扱われている。今回の「実験」で観察したのは、主に黒色素胞の運動性に基づく生理学的体色変化である。では、この現象はどのように説明できるのだろうか。メダカにとって体色変化のもとになる情報が眼から入る光であることは容易に想像できる。実際に、メダカは上方から背地に入射される光を腹側の網膜視細胞で受容し、背地から反射した光は背側の網膜視細胞で受容する。その情報は中枢神経系に送られ、「背地への入射光の強さ」/「背地からの反射光の強さ」の比が判断される。もし、メダカが白背地に入れられると、この比は小さくなる。すると、交感神経が刺激されて節後繊維末端から伝達物質のノルアドレナリンが分泌される。ノルアドレナリンは黒色素胞表面の アドレナリン受容体を介してメラノソームを凝集させ、体色は速やかに白くなる。さらに、脳下垂体後葉からメラニン凝集ホルモン(MCH)が分泌され、白い体色が保たれる。逆に、黒背地に入れられると、前述の比は大きくなって交感神経は抑制され、ノルアドレナリンの分泌が止まる一方、脳下垂体中葉から黒色素胞刺激ホルモン(MSH)が分泌されてメラノソームの拡散が起こり、黒背地に同化するのである。剥離鱗の「実験」で、外液にカリウムイオンを加えたときに認められたメラノソームの凝集は、カリウムイオンが色素胞に直接作用したのではなく、節後繊維末端から伝達物質のノルアドレナリンを放出させた結果と考えられる。

これらの伝達物質やホルモンの色素胞内におけるシグナル物質は cAMP であり、一般的に、細胞内 cAMP レベルが上がるとクロマトソームは拡散し、下がると凝集する。また、クロ

体色変化の時間経過 (白背地→黒背地)



アドレナリンによる剥離鱗のメラノフォアインデックスの変化

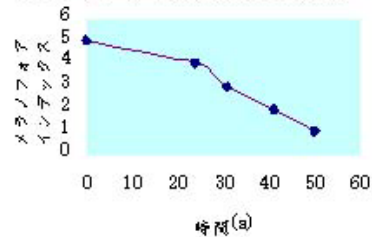


図1 メダカの背地適応と黒色素胞のアドレナリンによる凝集 (関崎沙織さんのレポートより許可を得て転載)

マトソームの凝集と拡散には色素胞の樹枝状突起の先端まで張り巡らされた微小管(microtubule)が重要な役割を演じていることが明らかにされている。即ち、凝集の際には細胞質ダイニン(cytoplasmic dynein)の、また拡散の際にはキネシン(kinesin)の ATPase 活性によって生じるエネルギーを使ってクロマトソームが微小管上をすべると考えられている。

さて、魚による光の受容は眼だけでなく松果体でも行なわれている。松果体は、頭頂部の皮膚の色素胞を欠いた部分の下にあり、メラトニン(melatonin)というホルモンを分泌する内分泌器官である。メラトニンはトリプトファンからセロトニンを介して合成されるが、松果体に光が届いている昼間は合成が抑制されており、夜暗くなると急激に合成量が高まる。これは明暗刺激によってメラトニン合成酵素の1つである N-アセチルトランスフェラーゼ(NAT)活性が周期的に変動することによっており、メラトニンは暗くなったということを末梢の組織に伝えるホルモンとして働いている。一方、メラトニンはその名前の由来となっているように、一般的に

メラノソームを凝集させる作用を持つ。「実験」で、暗黒下に置かれたクロメダカの体色が薄くなっているのを観察したが、それはまさにメラトニンのこの作用による。

ところで、光情報やホルモンに対する色素胞の反応性は単純ではなく色素胞の種類や存在部位によって異なっている。すなわち、黄色色素胞はほぼ黒色素胞の反応と同じ傾向を示すが、白色色素胞のクロマトソームは、黒背地で凝集し、ノルアドレナリンや MCH によって拡散するというように黒色素胞とは反対の反応を示すことが多い。また、同じ黒色素胞でもメラトニンによって凝集するものや拡散するもの、反応しないものがあることが知られており、これは魚などが模様を変化させるのに関係していると考えられている。このような反応性の違いは、色素胞細胞膜に存在する神経伝達物質やホルモンに対する受容体のサブタイプの分布の違いや親和性の違いによるものである。たとえば、剥離鱗を用いた「実験」では、高濃度のアドレナリンによるメラノソームの凝集反応を観察した(図1-下)。これは、黒色素胞にあるアドレナリン受容体を介した反応であるが、生理的濃度では、アドレナリンは アドレナリン受容体に選択的に結合してメラノソームを拡散させると考えられる。

これまで外界の光情報にすばやく対応する生理学的体色変化が交感神経とホルモンによって制御されていることを述べたが、色素胞が光に直接反応してクロマトソームの凝集・拡散が起こることも知られている。クロメダカの白色色素胞のクロマトソームは、黒色素胞とは反対に黒背地では凝集、白背地では拡散しているが、強い光が当たると、それに直接反応してクロマトソームの拡散が起こる。これは光反射性物質の拡散によって紫外線から体を守るためと考えられている。黄色色素胞も 1300 ルクス以上という強い光には直接反応して、この場合にはクロマトソームの凝集が起こる。黒色素胞は生体内では光感受性はないが、培養系へ移すなどして、神経やホルモンの支配を受けない条件に置かれると光に反応するようになるこ

とが報告されている。色素胞にも網膜視細胞のロドプシンに相当する光受容分子の存在が示唆されるがまだ同定はされていない。神経やホルモンによる制御から独立して直接光を受容して反応する系を持つことによって、さらに多様な体色や模様を発現することが可能になっていると言える。

2)形態学的体色変化

生理学的体色変化は、メダカが異なる背地に移動したときにすばやくその背地に適応する為のものであるが、長期間同じ背地環境に置かれると、色素胞の数や形状が変化してくる。たとえば、クロメダカを白背地に数日間置き続けると、メラノソームが凝集した状態が維持され、やがて、黒色素胞の数が減少し、個々の細胞の樹枝状突起も退縮して体色はさらに白っぽくなっていく。また、黒色素胞を直接支配する交感神経節後繊維網も著しく退縮することが報告されている。この時、黒色素胞は MCH や交感神経末端から分泌されるノルアドレナリンにさらされ続けることにより、それらに対する感受性の低下が起こっている。黒背地に長期間適応した場合には、黒色素胞や神経線維が発達し、黒色素胞の MCH やノルアドレナリンに対する感受性は高まる。このような長期間に及ぶ背地適応の結果生ずる細胞数の増減や調節因子に対する感受性の変化は、一旦背地環境が変化した際に起こるべき生理学的体色変化の効率を高めていると考えられる。

実験動物としてのメダカ

メダカが日本人にとって昔から非常になじみの深い身近な魚であったことは、5000 にも及ぶメダカの呼び名(方言)があることからよく分かる。メダカは飼育が容易であり、野外では5月から7月が産卵期であるが、飼育条件を管理すれば1年を通して産卵させる事もできること、孵化後約2ヶ月で性的に成熟し、寿命は1年程度であることなどから、学術的にも古くから研究材料として使われている。現在では、わが国で独自に開発された脊椎動物のモデ

ル生物として確固たる地位を築いていて、国際専門誌でも Medaka という日本語で通用する。

メダカの実験動物としての利点は多々あるが、まず、近交系メダカが作られていることが挙げられる。近交系とは 20 世代以上にわたって兄妹交配を繰り返してすべての遺伝子座位において対立遺伝子がホモになった系統である。同じ系統の個体同士は遺伝的に均一であるため、実験結果は常に一定になることが保証される。種々の化学物質の安全性試験等への利用も有効であろう。次に、ナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP)によるゲノム解析によって、約 800Mb と推定されているメダカの全ゲノムの 90%以上が既に明らかにされ、公開されていることもメダカを実験動物とすることの有効性を高めている。加えて、メダカの培養細胞系の確立、トランスジェニックメダカやクローンメダカの作出、ES 様細胞の分離も行われている。また、初期発生段階や器官形成期などの種々の突然変異体系も分離されており、遺伝子機能解析の基盤が整っていると言える。アフリカツメガエル、マウス、ヒトなどとの比較ゲノム解析によって、脊椎動物の進化過程の解明にも大いに貢献することが期待されている。もう一つの大きな利点は、メダカが日本をはじめアジア各地に広く生息しており、各地の野生集団を研究材料とすることができることである。一方では、生息地域による形態的・生理的変異を分子レベルで理解することにより、種分化のメカニズムの解明につながる可能性がある。他方、河川の汚染など、自然環境の変化の指標生物としての利用にもメダカは有効である。環境省は、環境ホルモンによる河川の汚染の程度を調査するため、メダカ生息数が激減している地域を報告するよう市民団体などに呼びかけている。

おわりに

「生物学実験」で行ったメダカの体色変化の実験のバックグラウンドについてまとめてみた。メダカをはじめとした動物の体色が数種類に

及ぶ色素胞の運動性や数などの精緻な調節の下に発現していることを理解して頂けたらと思う。また、そのような複雑な制御系を進化させてきたということは、環境の変化に適応して生き残るために体色や模様が発現とそれらの変化が如何に重要かということを物語っている。動物の体色変化の研究の歴史は長いがまだまだその全体像は捉えられていない印象が強い。

筆者は、これまでメダカを研究材料として使ったことは無いが、メダカとヒトのゲノムの間に多くの共通性があることが明らかになってきていることなどを考えると、メダカの研究材料としての高いポテンシャルを感じざるを得ない。少なくともマウスの臭いが充満した飼育室で汚れた床敷きの交換をするより、太陽の下で、睡蓮鉢に浮かべたホテイアオイの根に産み落とされたメダカの卵を集めるほうが性に合っていると言ったら笑われるだろうか。

1 年生の「生化学実習・タンパク質」を終えて、心地よい疲労感の中でこの拙文を書いた。と、いうのも今回のタンパク質の実習は、チクロームCの精製、精製チクロームCの吸収スペクトルの測定と SDS-PAGE による純度の検定という内容で、1 年生が 2 日間で行う実習としては少々ハードだったかもしれない。実際に 2 日目は、空き時間だった 2 時限目から始めて 6 時半過ぎまでかかってしまった。しかし、学生の皆さんからは、いつも以上に実習内容に関する質の高い質問が最後まで多かったように思う。「心地よい」というのはそのことである。実習は、マニュアルに書かれていることを機械的にこなしてクローンレポートを提出して終わりというのでは何もならない。一つ一つの操作の意味を理解して、どのようにしたら正確なデータが得られるかを常に考えて実験を進め、得られた結果についてしっかり考察することの繰り返しによってこそ実習テーマの背景が理解でき、優れた実験技術が身に付くものである。学生実習では何度も何度も同じ実験を繰り返して学ぶことは難しい。1 回のチャンスを無駄にしないよう心掛けてほしい。