

2026 年 9 月 11 日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
国立大学法人宇都宮大学

ヒトが進化で失った遺伝子がイモリの肢再生を制御していた

これまでイモリ特有の *CCN* ファミリー遺伝子と考えられてきた *nsCCN* が、実は哺乳類などには存在しない *CCN-like* (*CCN* 様) ファミリーという新しい遺伝子群に属すること、その遺伝子が成体イモリの栓球（ヒトの血小板に相当）に発現し、肢再生の初期過程で働いていることを見いだしました。

イモリはヒトと同じ四肢動物でありながら、成体になっても体のさまざまな部分を何度でも再生できます。その中で注目されてきたのが、細胞の外に分泌されて体のさまざまな活動を調節するタンパク質のグループである「*CCN* ファミリー」の一種 *nsCCN* (*newt-specific Cellular Communication Network*) です。

本研究チームは今回、イモリ特有の再生因子と考えられてきた *nsCCN* が、*CCN* ファミリーの未知の姉妹グループ「*CCN-like* (*CCN* 様) ファミリー」に属することを明らかにしました。これらをコードする遺伝子群は肉鰭（にくぎ）類（四肢動物やシーラカンス、ハイギョなどの仲間の総称）の共通祖先で出現し、両生類には残る一方、ヒトを含む有羊膜（ゆうようまく）類（哺乳類や爬虫類など）では進化の過程で消失していたことが分かりました。成体イモリの肢の再生における役割を調べたところ、*nsCCN* は主に血液中の栓球（ヒトの血小板に相当）並びに再生芽（切断端に形成される組織）に集まる免疫細胞で作られていました。栓球は肢の切断に伴い活性化し、血液凝固時に *nsCCN* を分泌しますが、抗体でその働きを阻害すると再生芽の成長が遅れました。また、血液の動態解析から、切断面が傷表皮で覆われた後、*nsCCN* がその隙間（組織間隙）への血液の流入と循環を促すことが判明しました。つまり、この血流により、再生を担う細胞が集まる環境が整うと考えられます。

本研究により、*nsCCN* が局所の血栓溶解や組織間隙の血流循環を介して細胞外環境を制御し、適切な再生芽形成を保證する仕組みが明らかになりました。

当研究グループは、イモリの再生原理をヒトの医療に応用する研究に取り組んでいます。今回の成果は、再生初期に働く重要な遺伝子がヒトにないことを示す画期的な発見であり、今後は *nsCCN* の働きを詳細に解明することで、将来の再生医療への手がかりが得られることが期待されます。

研究代表者

筑波大学生命環境系

千葉 親文 教授

筑波大学大学院生物学学位プログラム

安藤 凌 博士後期課程 3 年次

宇都宮大学工学部

外山 史 教授

研究の背景

私たちヒトを含む哺乳類は、病気や大けがをして手足を失ってしまうと、それを元通りに再生することはできません。傷口は線維化^{注1)}という現象によって硬い組織で覆われ、傷口を塞ぐのが限界です。しかし、地球上には驚異的な再生能力をもつ生物がいます。両生類のイモリです。イモリの切断された肢(手足)の傷口では、ヒトのような線維化は起こりません。代わりに、切断面に再生芽と呼ばれる未分化な細胞の塊が作られます。この再生芽が徐々に大きくなり、元通りの新しい肢へと成長していくのです。

イモリはいかにしてこの再生プログラムを始動させるのか、そしてヒトにはなぜそれができないのかという謎は、再生医学における長年の大きな壁でした。その中で注目されてきたのが、細胞の外に分泌されて体のさまざまな活動を調節する CCN ファミリー^{注2)}の一種、nsCCN です。この nsCCN は長年、CCN ファミリーに属し、イモリ特有の再生因子と考えられてきましたが、それが進化の過程でどこから現れ、再生の現場でどのように働いているのか、詳しいメカニズムは謎に包まれていました。

研究内容と成果

本研究グループは、最新の遺伝子解析技術と分子生物学の手法を用いて、この nsCCN の「進化の謎」と「再生における役割」の二つを同時に解き明かしました。

第一の発見は、nsCCN の正体(進化的ルーツ)です。遺伝子の系統を詳しく調べた結果、nsCCN は標準的な CCN ファミリーではなく、全く新しい姉妹グループである CCN-like (CCN 様) ファミリーに属することが判明しました(参考図1)。この CCN-like ファミリーの遺伝子は、大昔に魚類から四肢動物(手足を持つ脊椎動物)へと進化する過程で、肉鰭類^{注3)}の共通祖先において誕生したものです。現存するイモリやカエルなどの両生類には大切に受け継がれていますが、驚くべきことに、ヒトを含む哺乳類や爬虫類、鳥類などの有羊膜類^{注4)}では、進化の過程で完全に失われてしまいました。

第二の発見は、この nsCCN がイモリの再生においてどのような働きをしているかです。研究グループが成体イモリの肢(手足)の再生過程をシングル細胞解析^{注5)}などの最新技術で追跡したところ、nsCCN を専門に作っているのは、血液中にある栓球^{注6)}(ヒトの血小板に相当する有核の細胞)(参考図2)と、再生芽に集まってくる免疫細胞の一種(ヒトの骨髄系白血球に相当)であることが分かりました。

イモリの肢が切断されると、出血に伴って栓球が局所的に活性化され、血液が固まる際に nsCCN が細胞外に放出されます。実験において、この nsCCN の働きを邪魔する抗体をイモリに注射したところ、再生芽の成長が遅れることが確認されました(参考図3)。さらに血液の動態を詳しく調べた結果、切断面が新しい皮膚(傷表皮)で覆われた後に、nsCCN が重要な役割を果たしていることが判明しました。nsCCN は、傷口の血管に詰まった血の塊を溶かす働き(血栓溶解)を助けることで、切断面と傷表皮の間にできた隙間(将来、再生芽細胞が集まる場所)への血液の流入と循環を可能にしていたのです。これにより、再生を担う細胞が集積する適切な環境が整備され、再生芽の形成が促進されと考えられます。

今後の展開

ヒトの医療において、組織の線維化は臓器の機能不全などを引き起こす大きな問題となっています。本研究グループは、イモリの比類なき再生能力が「線維化を土台として進化した」という仮説を持っています。今回の研究成果は、「イモリの再生初期に働く極めて重要な遺伝子が、ヒトには存在しない」という画期的な発見です。今後は、nsCCN が調節している分子ネットワークの解明を進めていきます。将来的には、ヒトにはないこの nsCCN の働きを模した薬剤や治療法を開発することで、失われた組織や臓器をきれいに元通りに修復する「イモリ能力を取り入れた次世代の再生医療」への応用が期待されます。

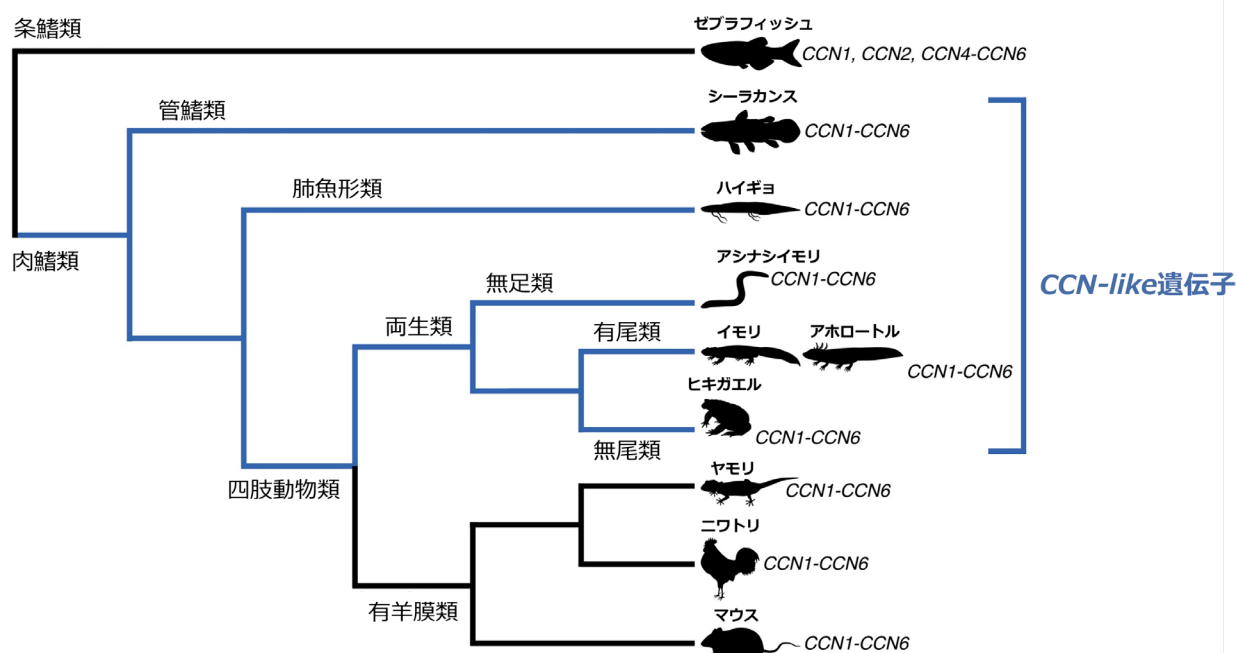


図1 系統樹上での *CCN-like* 遺伝子の分布

CCN-like 遺伝子は、有羊膜類（爬虫類、鳥類、哺乳類）を除く肉鰭類（シーラカンスやハイギョ、イモリ、カエルなど）に広く分布する。その一方で、肉鰭類には *CCN* ファミリーのすべての遺伝子（*CCN1* ~ *CCN6*）が存在している。

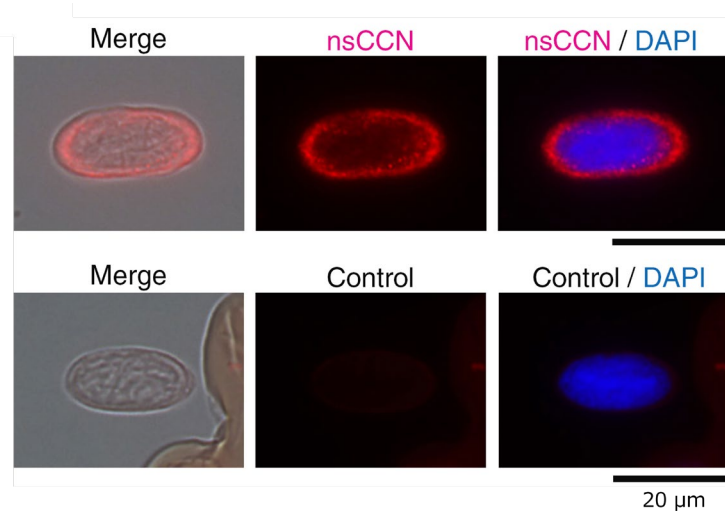


図2 イモリの血液中にある栓球と nsCCN の局在

上段は抗 nsCCN 抗体による免疫染色、下段は抗 RPE 抗体（コントロール）による免疫染色を示す。赤色が抗体による反応（各タンパク質が存在する場所）を、青色が DAPI による核染色を示している。栓球は小判型（楕円形）をしており、nsCCN はその細胞質に存在していることが分かる（Merge 画像）。栓球は活性化すると、この形状をダイナミックに変化させながら、蓄えていた nsCCN を細胞外へと放出する（本論文ではその様子が動画と共に示されている）。

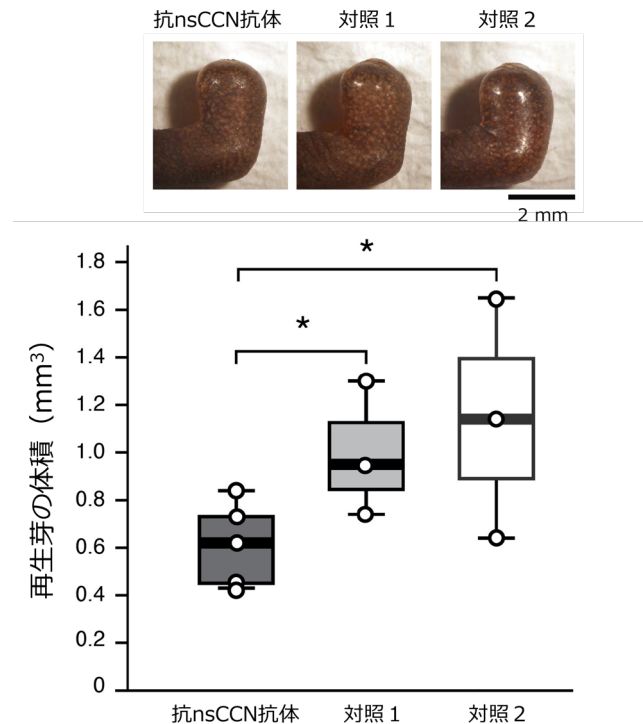


図3 再生芽形成に対する抗 nsCCN 抗体の効果

生理的塩類溶液で希釈した「抗 nsCCN 抗体」、「抗 RPE 抗体（対照 1）」、そして「生理的塩類溶液のみ（対照 2）」を、それぞれ前腕を切断する 3 日前から毎日 1 回、イモリの足の裏から静脈注射した。前腕の切断後も週に 2 回、10 週間にわたって同様の静脈注射を続けた。上段の写真は切断後 21 日目（3 週間後）の再生芽の様子、下段は同じく切断後 21 日目の再生芽の体積を測定・比較したグラフ。抗 nsCCN 抗体を静脈注射した個体では、対照群と比べて再生芽の成長が有意に遅れることが分かった。抗 nsCCN 抗体群：n = 5、対照 1：n = 3、対照 2：n = 3。Steel's test による統計解析、*：P < 0.05。

用語解説

注 1) 線維化 (fibrosis)

大きなけがをした際、傷口にコラーゲンなどの繊維状の組織が過剰に作られ、傷跡（瘢痕）になって治る現象のこと。ヒトなどの哺乳類では傷を早く塞ぐためにこの現象が起こるが、一方で、元の形や機能を復元する「再生」の妨げになってしまう。

注 2) CCN ファミリー (Cellular Communication Network family)

細胞の外に分泌され、細胞同士のコミュニケーションを仲介するタンパク質のグループ。細胞の増殖、移動、組織の修復など、生き物の体をつくり、維持するためのさまざまなプロセスをコントロールする「司令塔」のような役割を果たしている。

注 3) 肉鰭類 (Sarcopterygii)

四肢動物やシーラカンス、ハイギョなどの仲間の総称。魚類から両生類へと進化し、陸上へ進出する足がかりとなった、頑丈なヒレ（肉鰭）を持つ共通の祖先を指す。

注 4) 有羊膜類 (Amniota)

胚を保護する羊膜という膜を持つ四肢動物のグループで、爬虫類、鳥類、哺乳類がこれに属する。

注5) シングル細胞解析 (single cell analysis)

組織や血液に含まれる細胞をバラバラに抽出し、「細胞1個(シングル細胞)単位」で、どんな遺伝子が働いているかを網羅的に調べる解析技術。

注6) 栓球 (thrombocyte)

哺乳類(ヒトなど)以外の脊椎動物(両生類、爬虫類、鳥類、魚類)の血液中にある、出血を止めるための細胞。ヒトの血小板に相当する役割を持っているが、ヒトの血小板には核がないのに対し、栓球には核がある。活性化するとダイナミックに形態を変化させ、血液凝固や免疫に関わるさまざまな物質を細胞外に分泌する。病原体を貪食する働きも知られている。

研究資金

本研究は、科研費による研究プロジェクト(18H04061、23H05483、25K24602)並びに JST SPRING 事業(JPMJSP2124)の一環として実施されました。

掲載論文

【題 名】 Implications for the involvement of a *CCN-like* gene in the initial process of adult newt limb regeneration.

(成体イモリ肢再生の初期過程における CCN 様遺伝子の関与の示唆)

【著者名】 R. Ando¹, Z. Wang¹, M. M. Casco-Robles², F. Maruo², F. Toyama³, and C. Chiba²

¹ Graduate School of Science and Technology, University of Tsukuba

² Institute of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba

³ School of Engineering, Utsunomiya University

【掲載誌】 *Scientific Reports*

【掲載日】 2026 年 9 月 3 日

【DOI】 <https://doi.org/10.1038/s41598-026-69428-z>

問い合わせ先

【研究に関すること】

千葉 親文(ちば ちかふみ)

筑波大学 生命環境系 教授/副学長(学生担当)

TEL: 029-853-4667/029-853-2004

E-mail: chichibai@biol.tsukuba.ac.jp

URL: <https://www.biol.tsukuba.ac.jp/~chichiba/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

宇都宮大学広報・渉外係

TEL: 028-649-5201

E-mail: kkouhou@a.utsunomiya-u.ac.jp