

最強とも呼ばれる愛らしい動物・クマムシ

國枝 武和

はじめに

クマムシという動物の名前を聞いたことはありますか？ 10年ほど前までは知る人ぞ知るマニアックな生物でしたが、ここ数年テレビやネットでもたびたび取り上げられるようになり、徐々に知名度が上がってきました。マスメディアなどでは、「最強の動物」とか「何をしても死なない動物」などのように紹介されることが多いのですが、もちろんこの世に不死身の動物はおりませんし、「最強」というのも嘘ではないにしても強さの定義次第というところがありますので、多少の胡散臭さを感じる方もおられるかと思います。ただ、この動物が通常の生物はとて耐えられないようなさまざまな極限的な悪環境（ほぼ絶対零度の超低温や、真空、ヒトの半数致死量の1000倍の放射線など）に耐えることができ、宇宙空間に曝露されても生存したことが確認された初めての動物であることは、科学的に正しい事実です¹⁾。さらに、この小さな動物がクマのように(?) ヨチヨチと歩き回る姿は、多少の主観を混じえていえば非常に可愛らしいのも確かです。本稿では、可愛くもヒトをはるかに超える高い耐性能力を持つクマムシについて紹介させていただくとともに、クマムシを研究するとどんなことが分かるのか、そしてどんな工学的な応用が期待されるかも合わせて紹介させていただこうと思います。

クマムシとはどんな動物か

クマムシが初めて文献に登場したのは、1773年、ドイツ人のGoezeによるもので、8本肢の動物の絵とともにkleiner Wasserbär (small water bear) と記載されています(現在でも英語での一般名はwater bearです)²⁾。その表現が示すように、クマムシは体長0.1~1.2 mmほどのとても小さな動物で、肉眼でぎりぎり視認できる程度、動くところを観察するには倍率40倍以上の顕微鏡が欲しくなるサイズです。最初の記載から240年余り、世界中の海・淡水・陸上からさまざまなクマムシが発見され、これまでに約1200種が記載されています。中には南極やヒマラヤから採取されたものもあります。いず

れも5つの体節様構造(頭部1体節と胴部4体節)を持ち、寸胴な胴部からは4対8本の肢が伸びています(図1)。ゆっくりと体を揺すりながら歩く様子は脚が少々多いことを除けばまさに熊のようにも見えます。すべてのクマムシは水生生物で、水に浸った状態で生活しています。専用の呼吸器(肺やエラ、気管)は持たず、体表からの単純拡散でガス交換をしています。また、循環器(心臓など)もないなど体構造は単純化が進んでいますが、頭部にはきちんと脳があり、昆虫のようにここからハシゴ状の神経が腹側に伸びています。神経系の形態は昆虫に似ている一方で、肢には節足動物のような節はありません。その特徴的な体構造から、クマムシ類だけで独自の分類群を構成しており、ゆっくり歩くことから緩歩動物門と名付けられています。節足動物門(昆虫や甲殻類など)と線形動物門(線虫)のおおよそ中間くらいに位置すると考えられています。

先述のように、クマムシ類は基本的に水中に生息する動物で、陸生種も土壌の隙間に残った水やコケの上でできた水膜の中で生活しています。海や湖水に生活するクマムシは周囲から水がなくなることはまずないので問題になりませんが、土壌やコケの上で生活する陸生種は周囲の水が蒸発して乾燥にさらされる危険があります。このため、陸生種には、乾燥に耐えるための「乾眠」と呼ばれる特殊な能力を備えているものが多くいます。乾眠能力を持つ種は、周囲の環境が乾燥すると自分自身も脱水してほぼすべての水を失った状態になり、乾燥に耐えます(図1)。この極度に脱水した状態は「乾眠」と呼び、この状態のクマムシは動きませんし、呼吸もしません。液体の水は生命を支えるすべての生化学反応に必須です

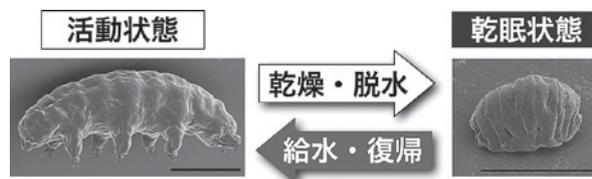


図1. クマムシの乾眠前後の形態変化. ヨコヅナクマムシの走査型電子顕微鏡像. Bar = 100 μm

ので、乾眠状態のクマムシには生き物らしいダイナミズムはなく、あたかもただの「物質の塊」になったようです。しかし死んだわけではなく、改めて水を加えると10分から20分ほどで再び動き始めます。まったく動きのなかったものが水を加えるだけでみるみる回復して動き出す様子は何度見てもなかなか興奮しますので、機会があればぜひ一度実際にご覧いただくことをお勧めしたいです。きっと驚かれると思いますし、ついでに生命とは一体何なのかという、ちょっと哲学的な思考まで始まってしまいかもかもしれません。乾眠状態のクマムシのように、生命活動はないが死んだわけでもない状態は、「生」でも「死」でもない第3の生命状態として「潜伏生命（クリプトビオシス）」とも呼ばれます³⁾。

最強の動物？クマムシの極限環境耐性

さて、乾眠状態のクマムシは図2に示すような通常生命体ではとても生存できないような極限環境にも耐えることができます。確かになかなか凄まじい条件に耐えることができるのでメディアなどで「最強の動物」などとして紹介されるのも分かりますが、見過ごされがちなのは、このような極限環境耐性は基本的には乾眠状態のみ可能になるという点です（放射線耐性と一部の凍結耐性は例外）。生命活動が停止した乾燥状態で極限環境に曝露した後に、常温常圧で水を加えて復活するかを確認しているということで、それぞれの極限環境下で生活を営むことができるというわけではありません。乾眠状態では化学反応の場となる水がほとんど存在せず生体分子が安定に存在するために、こうした極限的な環境に耐えられるようになるのだらうと考えられています。つまり、水のない安定状態に死なずに移行できる（乾眠できる）ということが極限環境耐性を実現する重要な基盤になると考えられています。

地球上の耐性実験の結果から、乾眠したクマムシなら宇宙への直接曝露にも耐えられるのではないかとされており、このことを確認する実験が2007年9月、欧州

宇宙機構により実施されました。宇宙に運ばれた乾眠状態のクマムシは穴の開いた箱に入れられて、真空の宇宙空間に直接曝露されました。10日間の曝露の後、地球に帰還した乾眠クマムシに給水したところ、紫外線を遮蔽した条件で宇宙曝露したものは特に問題なく復活し、その後産卵も可能であることが確認されました。残念ながら紫外線が当たる条件で宇宙曝露したものでは生存率の明瞭な低下が見られましたので、乾眠状態のクマムシといえども宇宙レベルの紫外線に対しては何らかの対策が必要なようです。隕石の隙間など紫外線の当たらない条件があれば宇宙空間を移動できるのかもかもしれません。

乾眠状態であることが極限環境耐性の基盤と書いてきましたが、驚くべきことに放射線耐性だけは水がある状態でもほぼ同程度の耐性（ヒトの半致死量の1000倍、4000–6000 Gy）が観察されます。放射線は直接生体分子に傷害を与える直接作用のほか、いったん水分子に衝突して活性酸素を発生させ、これらを介して生体分子に障害を与える間接作用が知られております。乾眠状態では間接作用が抑制されるため放射線耐性が向上するのは当然ですが、水がある状態でも同様の耐性能を示すことから、クマムシは放射線に耐えるための特別な仕組みを進化の過程で獲得したのだと考えられました。しかし、地球上で高線量の放射線に曝露される自然環境はほとんどなく、高い放射線耐性をもたらす直接の選択圧があったとは想定しにくい状況です。現在、有力視されている仮説は、放射線も乾燥も同じようにDNAを切断したり酸化ストレスを誘起したりすることから、乾燥に耐えるために進化した仕組みが人為的に放射線を照射したときに放射線耐性として観察されるのではないかというものです。今後、放射線耐性と乾燥耐性の分子メカニズムが明らかにされるにつれ、この仮説の妥当性が検証されていくでしょう。

身近にいるクマムシ

華々しい極限環境耐性を持ち、南極や高山から見つかるという話から、クマムシは何か特別な場所に生息している印象を与えるかもしれませんが、実は普段人が住む市街地にも結構生息しています。たとえば、道端やコンクリート壁に生えている乾いたコケ（ギンゴケなど乾燥耐性のあるものが成績良好）や、お寺などにある竹林の表層土壌からも見つけることができます。乾いたコケや表層土壌を採取してきて、水につけて数時間から一晩程度置いておくと、吸水したクマムシが動き出すので、顕微鏡で覗いて丹念に探すと見つかったりします（一晩置くと酸欠でクマムシの動きが止まっていることが多い

高温		+100°C	水の沸点
低温		-273°C	ほぼ絶対零度 (0.05K)
高压		7.5GPa	水深約750kmの水圧(※) 世界最深のマリアナ海溝は水深10km
低压		30μPa	国際宇宙ステーションが飛んでいる 宇宙と同じレベルの真空
放射線		5,000Gy	人間の半致死量の1,000倍

図2. 乾眠状態におけるクマムシ類の耐性記録。

ので、観察の前に水を入れ替えるとベター)。とはいえ、クマムシを顕微鏡で見つけるには多少のコツがあるので練習するか、どうしても難しい場合はクマムシの研究室に相談してみるのも一つの手です。これまでに少なくとも10種以上のクマムシについて飼育系が確立されており、人工飼育も基本的には可能です。ただ、これまで飼育系が確立されたのは何故かすべて真クマムシ綱という体表面が比較的滑らかなグループに限られており、鎧のようなものをまとった種や海産種（いずれも異クマムシ綱という別のグループに属する）の飼育は挑戦的かもしれません。食性は種によってさまざまで、ワムシや線虫の体液を吸うものや、クロレラなどの小さな緑藻を丸呑みするものも知られています。肉食性や雑食性の種（オニクマムシ、チョウメイムシ、ゲスイクマムシ）の飼育では餌として小型のワムシが有効なことが多いです。最近では、クマムシの餌に適したツキガタワムシを供給してくれる業者（わむし屋）もあるので、飼育を試みようと思う方はコンタクトしてみると良いでしょう。クマムシ飼育の詳細に関しては、良書がありますのでそちらを参照ください⁴⁾。

クマムシは卵から生まれた時から8本の肢をもち、成体をそのままミニチュア化したような形態をしています。脱皮しながら大きくなり、ある程度成熟すると産卵しますが、生殖様式も種によって異なります。普通の動物のように雌雄で交配して産卵するものもいれば、メスだけで交配せずに卵を生むものもいます。乾眠能力をもつクマムシ種ではメスしか存在しないものも多く、こうした種は乾燥にさらされる厳しい環境に生息しているため、一匹でも生き残れば子孫を残せるのは適応的であった可能性があります。卵は外界に産卵するもののほか、脱皮時に脱皮殻の中に産むものもいます。脱皮殻の中に産み落とされる卵は表面が平滑なことが多く、外界に産み落とされる卵は表面に金平糖のような突起があることが多く見られます。突起の形は種によってさまざまで、種同定の有力な指標となっています。なお、卵の段階でも成体同様の乾燥耐性があり、クマムシは生活環のほぼすべてのステージで乾燥に耐えることができます。

クマムシ独自の耐性メカニズムの存在

極限環境耐性はクマムシのもっとも耳目を集める特性のように思われますが、実はクマムシの研究は長らく系統分類学的解析が先行し、こうした耐性能力を支える分子メカニズムはほとんど分かっていませんでした。近年、複数のクマムシ種についてゲノムが解読されるとともに耐性に関わる遺伝子が同定され始めるなど、分子生物学

的な解析を進めるための基盤が急速に整備されつつあります⁵⁾。

動物の乾燥耐性のメカニズムについては、長くトレハロースという糖の一種が最重要だと考えられてきました。トレハロースは試験管内でさまざまな生体分子を乾燥から保護する活性を示し、一部の乾燥耐性を持つ動物で乾燥時に大量に蓄積することが知られていたためです。しかし、クマムシや乾燥耐性を持つ別の動物群であるワムシでは、トレハロースの蓄積はないか、あったとしてもわずかであり、トレハロースに依らない別のメカニズムが存在すると考えられています。

耐性に関わるもう一つの有力な候補はLEA (late embryogenesis abundant) タンパク質という植物の乾燥種子から見つかったタンパク質で、乾眠動物の多くでも乾燥時に大量に蓄積することが知られています。LEAタンパク質は、乾燥時の生体分子の凝集抑制や、ガラス化（結晶化せずに固体化すること）による安定化に寄与すると考えられています。LEAタンパク質は熱可溶性という特殊な性質を持ち、通常のタンパク質が凝集沈殿するような高温で処理しても沈殿せず溶けたままの状態を保ちます。そこで、こうした性質を持つタンパク質をクマムシから探索したところ、驚くべきことにLEAタンパク質ではなく、これまでに報告のないまったく新規な熱可溶性タンパク質群が同定されました⁶⁾。クマムシでは、細胞外・細胞質・ミトコンドリアそれぞれにクマムシ固有な熱可溶性タンパク質ファミリーが大量に発現しており、乾燥時にはこれらのタンパク質が各細胞内コンパートメントの保護を担っていると考えられます。

また、クマムシのクロマチン分画から同定された新規DNA結合タンパク質が、ヒト培養細胞においてDNAを放射線や活性酸素から保護する活性を示し、細胞の放射線耐性を向上させることも判明しました⁵⁾。

これら近年の解析結果が示唆することは、クマムシは進化の過程で独自の耐性メカニズムを獲得したというストーリーで、クマムシ固有のタンパク質がその重要な担い手になっていることが示唆されます。しかも、そのタンパク質を他種の細胞に導入することで耐性の強化が観察されたことから、クマムシ独自の耐性メカニズムは他種の細胞でも機能することが期待されます。

クマムシの耐性に死角はないのか？

先に述べたクマムシ固有の耐性タンパク質は、いずれもヨコヅナクマムシというクマムシ類の中でも非常に耐性能力の高い種を材料にして同定されてきました。ヨコヅナクマムシでは、これら固有の耐性タンパク質は大量

に発現しており、さまざまな生体分子の保護に寄与していると推定されます。耐性が高い種とわざわざ明記することから予想されるかもしれませんが、クマムシの中には耐性の弱い種もあり、中には乾燥耐性のまったく見られない種も存在します。耐性能力はあって困るものとも思えないのに、なぜ一部の種しか高い耐性を示さないのでしょうか？その回答につながるヒントは、クマムシのこんなに目立つ耐性能力がなぜ今の今まで解析が進まずに放置されてきたのかというクエスチョンにあるかもしれません。クマムシは顕微鏡サイズの小さい生き物のため、ちょっとした生化学・分子生物学的解析を行うためにも結構な匹数を集める必要に迫られます。このため、一生懸命世話をして増やそうとするのですが、これがなかなか大変なのです。しかも、耐性が高い有望な種ほど飼育が難しく増えにくい傾向が感じられます。最近、耐性がまったくないクマムシ種の飼育系を確立できたのですが、実にこの種は爆発的に増えるのです。その生活史を詳細に調べてヨコヅナクマムシと比較したところ、その増殖力の差は歴然としていました⁷⁾。どちらも1匹から飼育を開始したとして計算すると、ヨコヅナクマムシは2か月で約50匹まで増えますが、同じ期間に耐性のないクマムシ種は約32万匹まで増えます。1万倍に届こうとする差です。ヨコヅナクマムシは耐性タンパク質を大量に生産していますので、一つの仮説として産卵に割く資源があまりない可能性が考えられます。つまり、厳しい環境に生息するヨコヅナクマムシは耐性能力に資源を投入することで自身の生存を可能にしている一方、耐性のない種は、耐性の代わりに次世代に資源を投入することで爆発的な繁殖を実現しているものと推測しています。高い耐性を実現するためには犠牲しているものがあるかもしれません。

魅力的な遺伝子資源としてのクマムシ

近年解読されたヨコヅナクマムシの高精度ゲノムを見ると、クマムシ固有の遺伝子がまだまだ沢山あり、しかもその一部は非常に高い発現を示しています。これらは耐性遺伝子の有力な候補と考えられます。最近の配列決定技術の進展にともなって、さまざまなクマムシ種のゲノムが解読されつつあり、耐性の高い種とない種の比較解析などから耐性遺伝子の候補の絞り込みも進んでいくことが期待されます。ゲノム編集などの遺伝子改変技術はまだクマムシでは可能になっていませんが、RNAiによるノックダウンはできるようになってきていますので、クマムシを用いた機能解析もある程度可能です。また、クマムシのDNA保護タンパク質によるヒト培養細胞の放射線耐性強化などのように、他の生物にクマムシの遺伝子を導入することで機能獲得型の解析も進んでいくと期待されます。クマムシが長い進化の過程で獲得した耐性遺伝子の情報を利用することで、将来的にはワクチンなどのバイオ医薬品の乾燥常温保存法の開発や、ES細胞/iPS細胞など有用細胞の乾燥保存の実現につながるかもしれません。

文 献

- 1) Mobjerg, N. *et al.*: *Acta Physiol.*, **202**, 409 (2011).
- 2) 鈴木 忠: 岩波科学ライブラリー122, 岩波書店 (2006).
- 3) Keilin, D.: *Proc. Roy. Soc.*, **150**, 149 (1959).
- 4) 鈴木 忠: 研究者が教える動物飼育, **1**, p. 91, 共立出版 (2012).
- 5) Hashimoto, T. *et al.*: *Nat. Commun.*, **7**, 12808 (2016).
- 6) Yamaguchi, A. *et al.*: *PLoS One.*, **7**, e44209 (2012).
- 7) Ito, M. *et al.*: *Zool. J. Linn. Soc.*, **178**, 863 (2016).