

7億年にわたる血液細胞の家系図

—T細胞の祖先はマスト細胞だった—

概要

京都大学医生物学研究所の河本宏教授と長畑洋佑特定助教（現所属スペイン進化生物学研究所）の研究グループは、血液細胞の7億年にわたる進化の過程を解明しました。

本研究では、様々な動物と単細胞生物における、多種多様な細胞の遺伝子の使われ方を比較する手法を開発することで、①動物の祖先は、まだ単細胞生物であった頃の遺伝子プログラムを用いて、マクロファージ様の血液細胞として誕生させ、②マクロファージからマスト細胞が分岐し、③そのマスト細胞から原始的なT細胞が、④マクロファージから原始的なB細胞が、⑤マスト細胞から赤血球が、それぞれ分岐していった事がわかりました（図1）。私達の体内を巡る血液細胞・免疫細胞は、単細胞生物時代の祖先が私達に遺したレガシーをうまく拡張・発展させたものと言えます。

今回の研究により、いわば7億年間の血液細胞の家系図が復元されました。この7億年間の進化の記憶は、現在生きる我々の体内にも刻まれていることもわかり、血液細胞の性質のさらなる理解と、病気の解明や治療への応用への発展が期待されます。

本研究の成果は、2026年5月25日15時（米国東部標準時間）解禁で、29日（日本時間30日）に国際学術誌「*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*」にオンライン掲載されます。

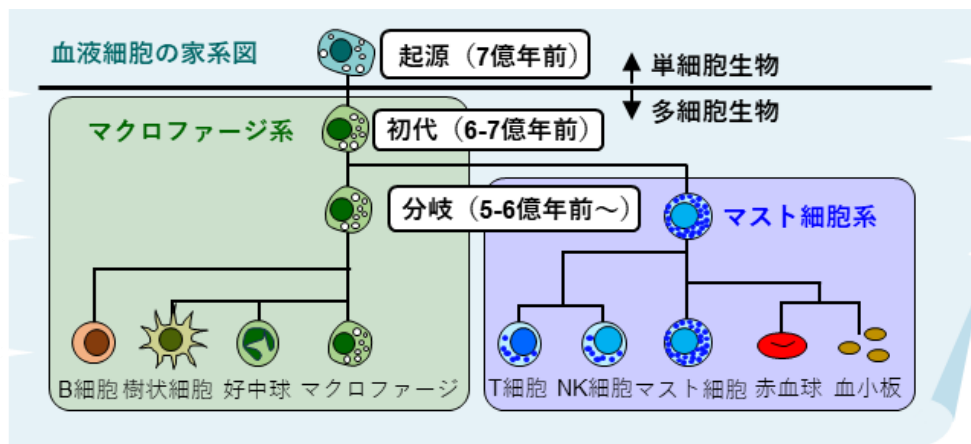


図1：血液細胞の誕生と多様化の歴史

血液細胞の起源は約7億年前、まだヒトの祖先が単細胞生物だった頃にまで遡れる。そして、祖先が多細胞生物（動物）として進化した際に、初代の血液細胞としてマクロファージが誕生した。その後の進化の歴史のなかで、マスト細胞などの様々な血液細胞が分岐していった。

研究のポイント

- 血液細胞の進化の歴史が7億年にわたって明らかとなりました。
- 多細胞生物の祖先の中で、単細胞生物であった頃の遺伝子プログラムを用いて、マクロファージ様の食細胞として血液細胞が誕生しました。
- 最初にマスト細胞が、寄生虫に対抗する細胞として、マクロファージから分岐・進化しました。
- マスト細胞からT細胞、続いて赤血球が、分岐・進化しました。
- 一方でB細胞はマクロファージから分岐・進化しました。
- 進化の歴史は、発生・分化経路として、私達の体内に刻まれていることがわかりました。

1. 背景

ヒトの血液には赤血球や血小板、白血球が存在します。そして、白血球には、Tリンパ球、Bリンパ球、好中球、単球・マクロファージなど、様々な細胞が含まれています。また、ほぼすべての動物が血液細胞を持っていますが、どのような種類の血液細胞を持っているかは、動物の種類によって異なります（図2）。そしてこの多様性は、動物がどのように感染症から身を守り、進化してきたかの記録でもあります。血液学・免疫学の発展により、ヒトやマウスの血液細胞の機能・役割はかなり詳細にわかってきましたが、その進化過程については、そのほとんどが未解明のままです。そこで、本研究では、血液細胞がいつ誕生に、そしてどのように多様化していったのかを明らかにすることで、血液細胞・免疫細胞を新たな視点から理解することを目指しました。

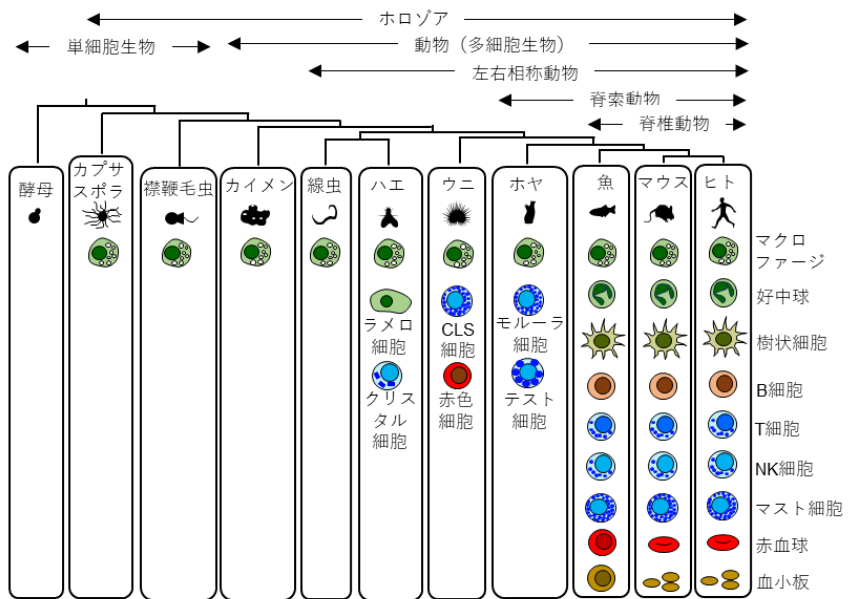


図2：さまざまな動物の血液細胞

脊椎動物は、ヒトとほぼ同じ外観と機能の血液細胞を保持しているが、無脊椎動物は異なる外観の細胞を保持している。いくらかの単細胞生物は、マクロファージのような外観や機能を保持している。

2. 研究手法・成果

研究グループは、異なる生物種間で、遺伝子発現状態^{*1}を比較する

手法を開発し、ヒトを含む様々な動物の細胞における遺伝子の使われ方を比較し、細胞系列の系統樹^{*2}を作成することで、細胞系列の進化過程を推測することに挑みました。また、単細胞生物とも比較することで、血液細胞の起源が、単細胞生物時代の祖先にまで辿れるかにも挑みました。

まず、動物の血液細胞と非血液細胞、単細胞生物の遺伝子発現状態を比較すると、動物の血液細胞は互いに類似していることがわかりました。これは、動物の血液細胞は共通の祖先から進化してきたことを意味します。解析した動物（ヒト、マウス、魚、ホヤ、ハエ、線虫、カイメン）すべての血液細胞の遺伝子発現が類似していたことから、動物の共通祖先が出現したころには既に血液細胞が体内に存在していたと考えられました。

また、血液細胞は単細胞生物とも遺伝子発現が類似していたことから、原始の動物は、単細胞生物時代の遺伝子の使い方を再利用することで、血液細胞を生み出したということもわかりました（図3）。

ヒトが保持している血液細胞のうち、マクロファージが最も単細胞生物に類似していたことから、地球上に最初に出現した血液細胞はマクロファージ様であったと考えられました。各々の遺伝子発現の詳細な解析により、*Fos* という遺伝子が動物の血液細胞で共通してよく使われていること、この *Fos* の起源は約 7 億

年前の単細胞生物時代の祖先（ホロゾア^{※3}祖先）にまで遡れること、単細胞生物においても *Fos* は細胞を血液細胞のようにバラバラの状態に維持することもわかりました。すなわち、我々の祖先は、まだ単細胞生物だった約 7 億年前に *Fos* 遺伝子と原始的な血液細胞プログラムを獲得し、そして、多細胞性の動物へと進化したのと時を同じくして、このプログラムを利用することで血液細胞を誕生させたと推測されました（図3）。その後、他の動物種に感染する動物である寄生虫の誕生とともに、その脅威に対抗するために、左右相称動物^{※4}の祖先が原始的なマスト細胞^{※5}を獲得したと考えられました。さらに、このマスト細胞から、原始的な T 細胞や NK 細胞が分岐し、次いでマクロファージから B 細胞や樹状細胞が分岐、そして再び、マスト細胞から赤血球や血小板が分岐したと考えられました（図4）。また、血液細胞の多様化と同時に、造血組織も進化し、脊索動物^{※6}の祖先では、エラに原始的な胸腺^{※7}が存在していたこともわかりました。

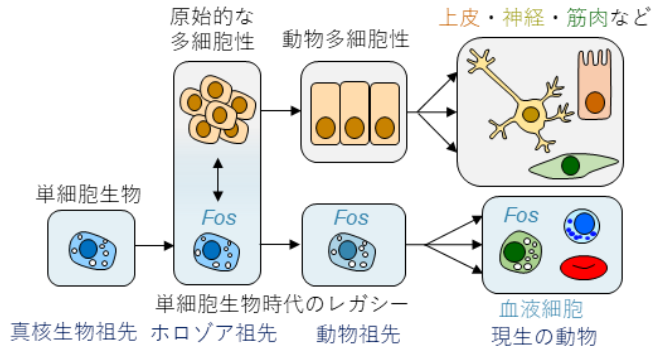


図3：単細胞生物から動物への進化と血液細胞の誕生
動物が多細胞生物となり、上皮と内腔が形成された際に、*Fos*発現による単細胞生物時代の遺伝子プログラムを継承して原始的な血液細胞が誕生した。

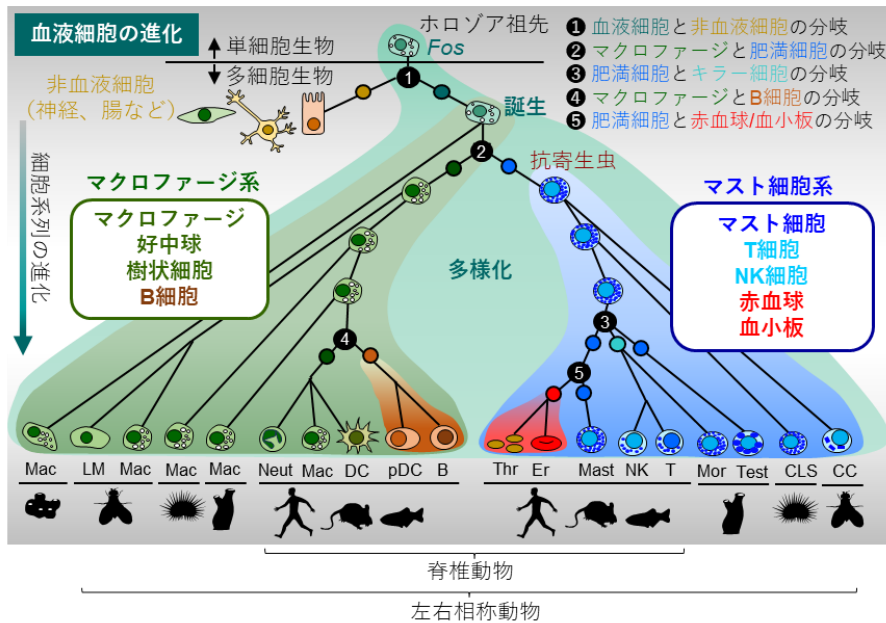


図4：血液細胞の誕生と多様化の歴史

動物の出現と時をほぼ同じくして、マクロファージ様の血液細胞が誕生し(①)、左右相称動物祖先時代に、寄生虫から身を守るために、原始的な肥満細胞が分岐した(②)。その後、肥満細胞系としてT細胞(③)や赤血球(⑤)が、マクロファージ系としてB細胞(④)が分岐した。

興味深いことに、このような進化の過程は、血液細胞の分化経路として、我々の体内に引き継がれていることもわかりました。血液細胞は、造血幹細胞^{※8}から、個々の血液細胞に分化^{※9}していきますが、マクロファージやマスト細胞などの古い細胞系列の分化能は様々な前駆細胞で広く保持されており、進化的に近縁な細胞同士は、分化経路においても近縁であることが明らかとなりました（図5）。

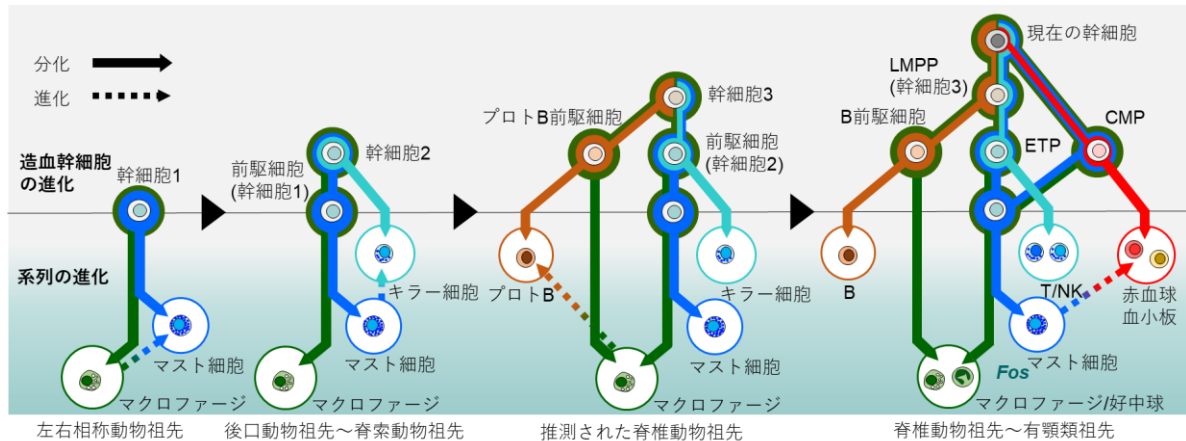


図5：血液細胞の進化と分化の関係

進化的に古いマクロファージやマスト細胞などの分化能は広く保持され、進化的に近縁な細胞同士は、分化経路でも近縁である。また、新しい細胞系列ができる時にその細胞への分化能を有する新しい幹細胞が生成され、新しい細胞系列を作る前駆細胞は新しい幹細胞から直接分岐する。祖先の造血幹細胞は、前駆細胞として、新しい造血にも継承される。

CMP：赤血球や血小板、マスト細胞、マクロファージ、好中球などに分化する前駆細胞。

LMPP：B細胞やT細胞、NK細胞、マスト細胞、マクロファージ、好中球などに分化するが、赤血球や血小板には分化しない分化細胞。

ETP：T細胞やNK細胞、マスト細胞、マクロファージ、好中球などに分化する前駆細胞で胸腺に存在する。

3. 波及効果・今後の予定

今回の研究により、いわば7億年間の血液細胞の家系図が復元されたと言えます。血液細胞の進化過程と、現在生きている動物個体内での血液細胞の発生・分化との関係も明らかになったことから、進化的知見を通じて、血液細胞・免疫細胞の性質の理解が深まることが期待されます。特に、T細胞とマスト細胞の類似性・近縁性はこれまでほとんど研究されてこなかった点であり、T細胞・マスト細胞を新たな視点から調べることができると期待しています。また、本研究で開発した、異なる生物種間での遺伝子発現状態の比較という手法を、病気の細胞に応用することにより、癌などの疾患の進化的起源を解き明かし、病態の解明や治療法の開発にもつながることが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は京都大学医生物学研究所再生免疫学分野および免疫制御分野、京都大学理学研究科動物発生学、総合研究大学院大学、東京大学、千葉大学、スペイン進化生物学研究所、スペインカタルーニャ国際大学との共同研究として行われました。本研究は日本学術振興会(JSPS)の科研費および海外特別研究員制度(JP19H05747、JP23K15324、JP 202460347)、京都大学共同利用・共同研究拠点事業、京都大学医生物学研究所 Director's Research Grants (2022 No. 6, 2023 No.7)、ERDF/EU および MICIU/AEI/10.13039/501100011033 (Grant PID2023-153273NB-I00、RYC2023-0 45787-I)、カタルーニャ州政府研究・大学局(exp. 2021 SGR 00751)、PIE-202120E047- Conexiones-Life より資金的支援を受けて実施されました。また、ナショナルバイオリソースプロジェクトのカタユレイボヤを使用しました。

5. 研究者のコメント

(長畑) 今回の研究で明らかになった血液細胞の家系図の中で、特に、T細胞、マスト細胞、赤血球、血小板が近縁であるということは、驚くべきことであり、血液細胞・免疫細胞という存在を正確に把握する上で、重要な知見になります。また、7億年前の先祖の遺産が、血液細胞として、現在生きている我々の体内を巡っていると思うと、遠い祖先も身近に感じられて、ロマンチックな気持ちになります。

(河本) 私達の研究室は、個々の前駆細胞の分化能を調べる事により、造血幹細胞が赤血球やT細胞、B細胞へと分化していく際に、マクロファージへ分化する能力が長く保持されているというモデル(ミエロイド基本型モデル)(図6)を、20年以上前に提唱しました(Int. Rev. Immunol, 20: 1-20, 2001)。その後、実際にT前駆細胞がマクロファージ分化能を保持している事を実証して、T細胞とB細胞が遠縁であることを示しました(Nature, 452: 768-772, 2008)。そして私達は、当時から分化経路と進化過程を関連づける考察をしていました(Immunol. Rev., 238:23-36, 2010)。最近、私達は「単細胞生物から脊椎動物までの進化の中で、食細胞の分化プログラムが連綿と受け継がれてきた」事を示しました(Blood, 140:2611-2625, 2022)。これは上記の「各種前駆細胞がマクロファージへの分化能を有している」という知見が血液の進化過程を反映している事を示す成果でした。そして、今回の研究により、マスト細胞がT細胞の祖先である事が明らかになり、またT細胞とB細胞が進化の過程において遠縁であることも示されました。今回の成果は、ミエロイド基本型モデルとして提唱した脊椎動物の血液細胞の分化経路が、7億年の血液細胞の進化過程を反映している事を示す、いわば集大成的な成果であり、とても感慨深く思います。

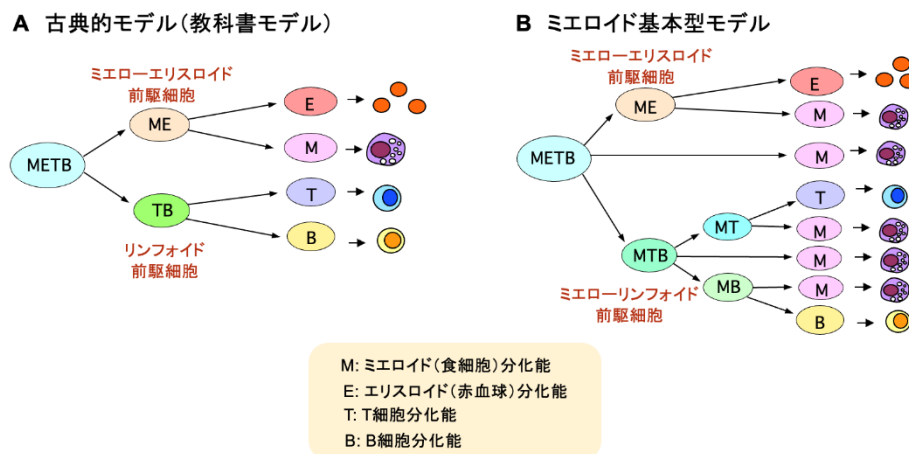


図6 血液細胞の分化経路を表す古典的モデルとミエロイド基本型モデル

全ての血液細胞が単一の幹細胞から生成することが1970年代に示されてから、まずリンパ球系とミエロイド-エリスロイド系に分岐するという古典的モデルが1980年代に提唱された。このモデルは特に根拠となるデータは示されていないにもかかわらず、多くの教科書に採用された。一方、個々の前駆細胞の分化能を調べた結果に基づいて、我々は赤血球、T細胞、B細胞に分岐する際に食細胞(ミエロイド細胞)の分化能を保持するという「ミエロイド基本型モデル」を提唱した(Int. Rev. Immunol, 20: 1-20, 2001)。今回の研究により、このモデルが進化の過程を反映している事が示された。

<論文タイトルと著者>

タイトル: Animals have expanded the evolutionary legacy of unicellular ancestors in blood cells. (動物は単細胞生物時代の祖先のレガシーを血液細胞として拡張させた)

Yosuke Nagahata^{a,b,c}, Yuji Nishimura^a, Ryota Kaitani^a, Jason Cheok Kuan Leong^d, Izumi Oda-Ishii^e, Hisanori

Kohtsuka^f, Shinya Abe^{g,h}, Tasuku Ishida^e, Marina Carmona-Rivas^b, Sebastian R. Najleⁱ, Elena Casacuberta^b, Koichi Ikuta^g, Toru Miura^f, Michio Ogasawara^j, Naoki Irie^d, Yutaka Satou^e, Iñaki Ruiz-Trillo^{b,k}, Hiroshi Kawamoto^a

長畑洋佑^{a,b,c}、西村有史^a、貝谷亮太^a、Jason Cheok Kuan Leong^d、小田いずみ^e、幸塚久典^f、阿部真也^{g,h}、石田祐^e、Marina Carmona-Rivas^b、Sebastian R. Najleⁱ、Elena Casacuberta^b、生田宏一^g、三浦徹^f、小笠原道生^j、入江直樹^d、佐藤ゆたか^e、Iñaki Ruiz-Trillo^{b,k}、河本宏^a

^a 京都大学医生物学研究所 再生免疫学分野

^b Institut de Biologia Evolutiva (CSIC-Universitat Pompeu Fabra), Barcelona, Spain.

^c 日本学術振興会海外特別研究員

^d 総合研究大学院大学統合進化科学研究センター

^e 京都大学大学院理学研究科 動物発生学

^f 東京大学三崎臨海実験所

^g 京都大学医生物学研究所 免疫制御学分野

^h 東京科学大学難治疾患研究所 恒常性医学分野

ⁱ Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Internacional de Catalunya (UIC), Barcelona, Spain.

^j 千葉大学理学部生物学科

^k Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, Spain

責任著者：長畑洋佑、河本宏

掲載誌：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

DOI: 10.1073/pnas.2528110123

<用語解説>

※1 **遺伝子発現状態**：DNA から転写された RNA の種類と量に基づいて測定された細胞の状態。DNA から RNA が転写されること、あるいは、そこからアミノ酸へ翻訳されてタンパク質が合成されることを遺伝子の発現という。

※2 **系統樹**：生物の特徴や遺伝子情報に基づいて、多様な生物種がどのように進化してきたかを、枝分かれで示した図。今回の研究では、遺伝子発現状態という情報に基づいて、生物種ではなく、細胞の系列・種類の系統樹を作成した。

※3 **ホロゾア**：動物と、動物に近縁な単細胞生物（襟鞭毛虫やカプサスポラなど）を含む生物群。酵母やキノコなどの真菌類は含まれない。

※4 **左右相称動物**：脊椎動物とそれに近縁な脊索動物、ウニ・ヒトデなどの棘皮動物、昆虫やエビ・カニなどの節足動物、タコ・イカ・貝などの軟体動物などを含む動物のグループ。イソギンチャクやサンゴ、海綿動物は含まれない。

※5 **マスト細胞**：寄生虫、あるいは花粉症における花粉などのアレルギー原因物質の侵入に際して、ヒスタミンなどを放出し炎症を惹起する細胞。T細胞との近縁性はない細胞と考えられてきた。

※6 **脊索動物**：脊椎動物と、尾索動物（ホヤ）、頭索動物（ナメクジウオ）を含む動物の分類。発生過程で、脊索と呼ばれる構造物を有する共通点がある。

※7 **胸腺**：ヒトでは胸部中央に位置して、T細胞の分化・成熟が行われる造血組織。鰓弓から発生し、魚類で

はエラの近傍に存在する。

※8 **造血幹細胞**：マクロファージや好中球、赤血球、血小板、T細胞、B細胞など全ての系列の血液細胞へと分化することができ、また、自己複製することができる細胞で、血液における幹細胞である。

※9 **分化**：幹細胞や前駆細胞から、ある系列の細胞へ成熟していくこと。幹細胞や前駆細胞がある系列へ分化できることを、その系列の分化能という。