

ヒザラガイの「鉄の歯」はどうつくられる？ —酸化鉄の形成を導くタンパク質の発見—

How Do Chitons Make Their “Iron Teeth”?
— Discovery of a Protein That Directs Iron Oxide Deposition —

岡山大学 学術研究院 環境生命自然科学学域 根本 理子 (Nemoto, Michiko)

「鉄の歯」をもつヒザラガイ

「バイオミネラライゼーション」という言葉をご存じだろうか。「生体鉱物形成」とも呼ばれ、生物が鉱物をつくる現象を意味する。私たちの骨や歯、貝殻、サンゴの骨格などは、いずれも生物が鉱物を利用してつくり出した構造である。「鉱物」と聞くと、生物とは無縁の、自然界に存在する硬い岩石や結晶を思い浮かべるかもしれない。しかし、生物は体内という穏和な環境の中で、形や種類が精密に制御された鉱物をつくることができる。さらに、形成された骨や歯、殻などは、鉱物と有機物が精巧に組み合わせられることで、鉱物単体にはない強さや壊れにくさ、耐摩耗性を示す。このような優れた性質は、新たな材料開発の手本として注目され、多くの材料科学者によって生体鉱物形成機構の解明が進められてきた。

生物が鉱物をつくる際によく利用する元素が、ケイ素 (Si) とカルシウム (Ca) である。例えば、海綿の骨格や珪藻のガラス質の細胞壁には、ケイ素を含むシリカが使われている。また、私たちの骨や歯にはリン酸カルシウムが、貝殻には炭酸カルシウムが使われている。これらのバイオミネラルについては多くの生物で研究が進められ、その形成に関わるタンパク質も数多く見つかっている。

これに対し、鉄 (Fe) を主成分とするバイオミネラルを形成する生物は多くない。その代表例が、磁性細菌とヒザラガイ類である。磁性細菌は、マグネトソームと呼ばれる膜で囲まれた細胞内小器官の中に、磁鉄鉱 (Fe_3O_4) のナノ粒子を形成する。磁性細菌では、マグネトソーム膜の形成や鉄の輸送、磁鉄鉱結晶の形成、粒子の鎖状配置などを制御する多くのタンパク質が明らかにされている (Arakaki, Webb *et al.* 2003, Uebe and Schüler 2016)。

ヒザラガイは、海岸の岩場に張りついて暮らす軟体動物であ

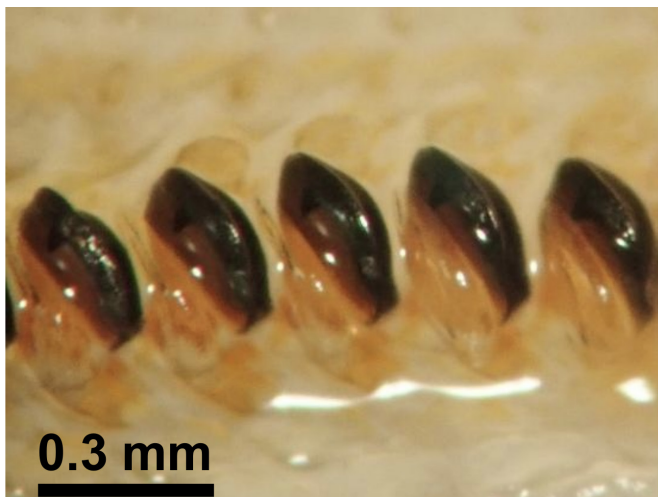
る。口には、小さな歯が数十列にわたって並ぶ「歯舌」というリボン状の摂餌器官があり、個々の歯の歯冠部には磁鉄鉱が沈着している (図1)。ヒザラガイの歯に磁鉄鉱が含まれることは、1962年に、生物がつくる磁鉄鉱の最初の例として報告された (Lowenstam 1962)。近年の研究から、磁鉄鉱が沈着した歯は高耐久性セラミックスであるジルコニアよりも高い耐摩耗性を示すことが明らかになった (Weaver, Wang *et al.* 2010)。ヒザラガイは、この頑丈な歯を使って岩の表面に付着した藻類やその他の生物を削り取り、餌としている。しかし、磁性細菌とは対照的に、ヒザラガイがどのようにして多量の鉄を歯に運び、歯の決まった場所にだけ磁鉄鉱を形成するのか、その分子機構は長い間分かっていなかった。

「鉄の歯」ができるまで

ヒザラガイの摂餌に使われるのは歯舌の前方にある数列の歯だけであり、これらの歯は使われることで次第に摩耗し、やがて脱落する。その一方で、歯舌の後方では新しい歯が絶えず形成され、成熟しながらベルトコンベアのように前方へと送られていく。そのため、一つの歯舌を観察するだけで、形成されたばかりの歯から摂餌に使われる成熟した歯まで、異なる成長段階の歯を一度に見ることができる (図2)。形成途中の歯は上皮細胞に覆われており、歯の形成に必要な鉄やタンパク質は、これらの細胞から供給されると考えられる。歯形成の最初の段階では、主にキチン繊維からなる透明な骨組みが形成される。次にキチン繊維上に結晶性の低い酸化鉄であるフェリハイドライトが沈着し、歯は赤茶色へと変化する。歯がさらに成熟すると、フェリハイドライトが磁鉄鉱へと変換し、最終的に黒色の歯が完成する (Wang, Nemoto *et al.* 2013)。



図1 瀬戸内海のヒザラガイ *Acanthopleura japonica* (左) とその歯 (右)。



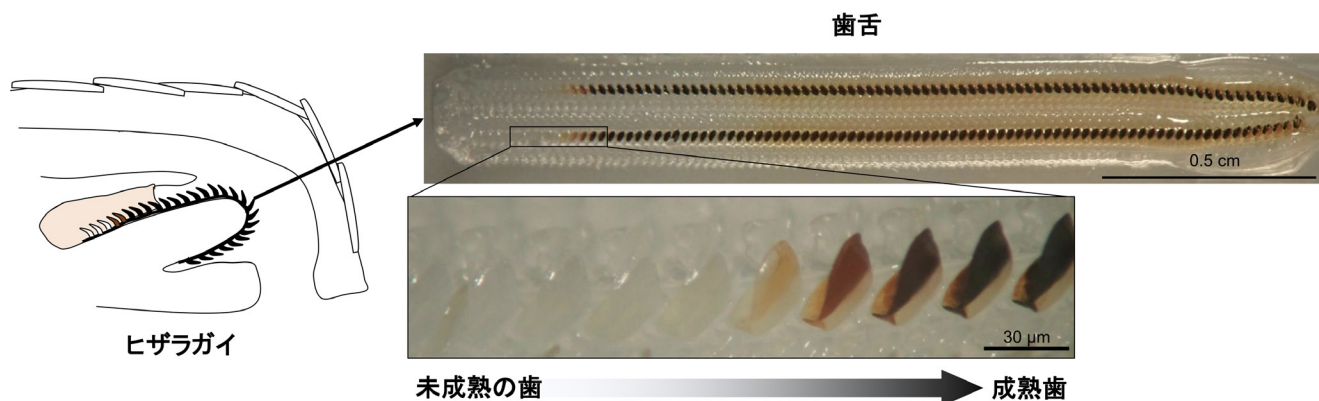


図2 ヒザラガイの歯舌。歯舌では常に歯の形成が行われており、歯の一連の形成過程を一つの歯舌上に観察することができる (Nemoto, Okada *et al.* 2025より改変)。

「鉄の歯」をつくるタンパク質の探索

歯舌の歯冠部、歯の基部、歯舌膜はいずれもキチン繊維を主成分とする骨組みからつくられている。それにもかかわらず、磁鉄鉱が沈着するのは歯冠部だけである。なぜ磁鉄鉱は、歯冠部にだけ形成されるのだろうか。私たちは、酸化鉄の形成を制御するタンパク質が歯の内部に存在するのではないかと考えた。そこでまず、世界最大のヒザラガイであるオオバンヒザラガイを用いて、歯舌でつくられているタンパク質を網羅的に調べた。歯舌組織のRNA配列を解析してタンパク質の候補リストを作成し、さらに、磁鉄鉱が沈着した歯冠部と、それを支える歯の基部・歯舌膜に含まれるタンパク質を質量分析によって比較した。その結果、歯冠部だけから検出される22個のタンパク質が見つかった。このうち一つは、既知のタンパク質と類似しない新規タンパク質であった。私たちは、このタンパク質を歯舌マトリックスタンパク質1 (radular teeth matrix protein 1: RTMP1) と名付けた。RTMP1には、細胞外へ分泌されるタンパク質に特徴的なシグナル配列があり、セリン、グリシンを多く含むユニークな繰り返し配列や、キチンへの結合に関わる可能性のある配列も見つかった (Nemoto, Wang *et al.* 2012, Nemoto, Ren *et al.* 2019)。

次に、RTMP1がオオバンヒザラガイだけに存在するのか、それともヒザラガイ類に共通して存在するのかを調べた。瀬戸内海で採集したヒザラガイ、ヒメケハダヒザラガイ、ババガセについて歯舌組織のRNA配列を解析し、オオバンヒザラガイと比較した。その結果、これら3種からも、先に同定した22個のタンパク質に類似するタンパク質が見つかった。特に、RTMP1に類似するタンパク質は、調べたすべてのヒザラガイ類から見つかった一方、既存のデータベース検索では、ヒザラガイ類以外の生物に明確な相同タンパク質は見つからなかった。このことから、RTMP1はヒザラガイ類に特有のタンパク質であると考えられた (Nemoto, Okada *et al.* 2025)。

RTMP1は歯の酸化鉄形成を導く

私たちは、ヒザラガイ特有のタンパク質であるRTMP1の機能をさらに詳しく調べることにした。まず、RTMP1に結合する抗体を作製し、免疫蛍光法を用いて、歯舌組織のどこにRTMP1が存在するのかを調べた。その結果、RTMP1は、フェリハイドライトの沈着が始まる直前の歯を覆う上皮細胞で最も多く検出された。なかでも、酸化鉄の沈着が最初に確認される歯の一つ手前の歯で、RTMP1が最も多く存在していた。共焦点レーザー顕微鏡でさらに詳しく観察すると、RTMP1は、酸

化鉄が沈着する前から、将来酸化鉄が沈着する歯の内部に存在していた。これらの観察から、上皮細胞でつくられたRTMP1は、細胞末端の微絨毛を介して歯の内部へ分泌され、歯の骨組みであるキチン繊維に結合すると考えられた。

次に、パン酵母を用いて人工的につくったRTMP1の性質を調べた。その結果、RTMP1はキチンと鉄イオンの両方に結合した。さらに、RTMP1を結合させたキチン繊維を鉄溶液に浸すと、キチン繊維上に非晶質の酸化鉄粒子が形成された (図3)。

さらに、生きたヒザラガイでRTMP1の遺伝子発現を抑える実験を行ったところ、RTMP1の発現量は約69%低下し、歯の色が赤茶色から黒色へ変化する鉱化の進行が妨げられた。これらの結果から、RTMP1は、あらかじめ歯のキチン繊維に結合して後から運ばれてくる鉄を集め、初期の酸化鉄形成を促す重要なタンパク質であることが明らかになった (図4) (Nemoto, Okada *et al.* 2025)。

一方、RTMP1のどの部分がキチンや鉄を認識するのか、RTMP1が促す初期の酸化鉄形成が、生体内でのフェリハイドライトの沈着や磁鉄鉱への変化にどのようにつながるのかは、まだ分かっていない。これらは今後明らかにしたい課題である。

海の生き物から学ぶ材料づくり

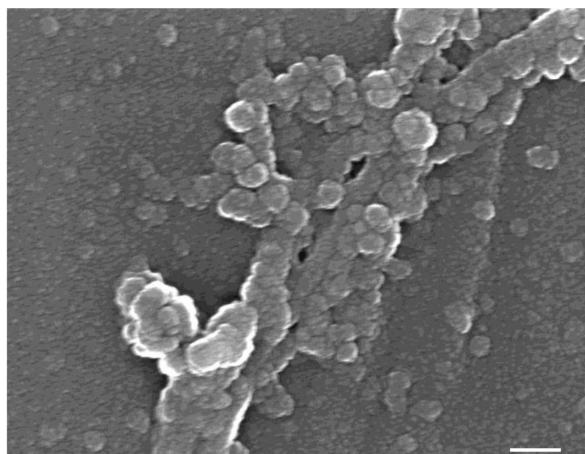
磁鉄鉱を含む酸化鉄材料は、磁気記録材料、MRI造影剤、細胞分離やDNA抽出に用いる磁性材料など、さまざまな分野で利用されている。磁鉄鉱の合成法の中には、高温処理や有害な薬品を必要とするものもある。RTMP1の働きを応用できれば、将来、穏和な条件で酸化鉄を形成する新しい技術につながる可能性がある。また、RTMP1を狙った場所に配置することができれば、必要な場所にだけ金属酸化物を形成するパターンニング技術への応用も期待できる。さらに、体内に過剰に蓄積した鉄は、がんや神経変性疾患など、さまざまな疾患と関係することが知られている。RTMP1が鉄を結合し、酸化鉄として沈着させる仕組みを理解することは、過剰な鉄を制御する新たな研究の手掛かりになるかもしれない。

海辺の岩礁に暮らすヒザラガイは、体の中に精密な「鉄の歯の製造ライン」をもっている。その仕組みをさらに読み解くことで、生物が鉱物をつくる原理だけでなく、私たちが新しい材料をつくるためのヒントも見えてくるかもしれない。

謝辞

本稿で紹介した研究は、岡田航輝氏、赤嶺晴香氏、小田垣祐生氏、橋原優佳氏、小布施祈織氏、守屋史朗氏、佐藤伸氏 (以

+RTMP1



+GFP



図3 組換え RTMP1の存在下では、キチン繊維上に酸化鉄粒子が形成された（左）。対照として酸化鉄形成に関係しないタンパク質（緑色蛍光タンパク質：GFP）を加えた場合には、粒子は形成されなかった（右）。

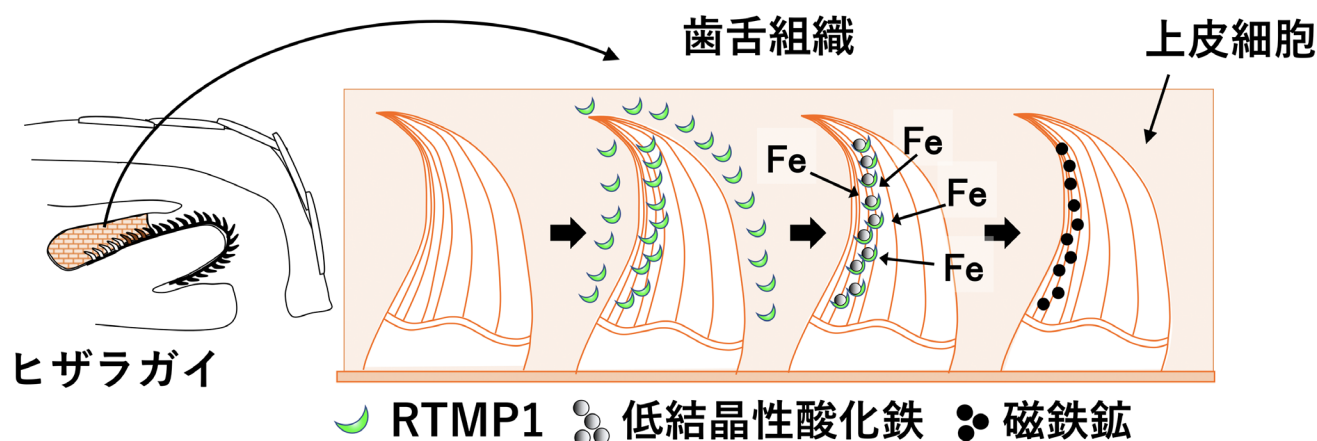


図4 歯舌上皮細胞から分泌された RTMP1は、歯の骨格となるキチン繊維に結合する。その後、歯の内部へ運ばれた鉄と相互作用し、初期の酸化鉄形成を促す。

上、岡山大学）、大越健嗣氏（東邦大学）、David Kisailus 氏（カリフォルニア大学アーバイン校）、との共同研究によるものである。各氏の多大な貢献と有益な議論に心より感謝申し上げます。本研究を進めるにあたり、ヒザラガイ類の生体試料の採集に協力いただいた濱野章一氏（北海道大学厚岸臨海実験所）、牛堂和一郎氏および齊藤和裕氏（岡山大学牛窓臨海実験所）、種同定について助言いただいた大和田正人氏（神奈川大学）に感謝申し上げます。また、試料調製および各種分析に協力いただいた物部美佳氏、塚野萌美氏、塩川つぐみ氏、多田宏子氏、中村育美氏、中野知佑氏、竹元嘉利氏（以上、岡山大学）、研究材料を提供いただいた伊福伸介氏（京都大学）および仁戸田照彦氏（岡山大学）に感謝申し上げます。本稿で扱った研究は、文部科学省科学研究費助成事業（21K05781, 22H04812）、科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業（JPMJFR210E）、公益財団法人日揮・実吉奨学会および公益財団法人加藤記念バイオサイエンス振興財団の支援を受けたものである。

引用文献

Arakaki, A., J. Webb and T. Matsunaga (2003) A novel protein tightly bound to bacterial magnetic particles in *Magnetospirillum magneticum* strain AMB-1. J. Biol. Chem. 278(10): 8745-8750.

Lowenstam, H. A. (1962) Magnetite in Denticle Capping in Recent

Chitons. Geol. Soc. Am. Bull. 73: 435-438.

Nemoto, M., K. Okada, H. Akamine, Y. Odagaki, Y. Narahara, K. Okoshi, K. Obuse, D. Kisailus, H. Moriya and A. Satoh (2025) Radular teeth matrix protein 1 directs iron oxide deposition in chiton teeth. Science 389(6760): 637-643.

Nemoto, M., D. N. Ren, S. Herrera, S. Q. Pan, T. Tamura, K. Inagaki and D. Kisailus (2019) Integrated transcriptomic and proteomic analyses of a molecular mechanism of radular teeth biomineralization in *Cryptochiton stelleri*. Sci. Rep. 9: 856

Nemoto, M., Q. Wang, D. Li, S. Pan, T. Matsunaga and D. Kisailus (2012) Proteomic analysis from the mineralized radular teeth of the giant Pacific chiton, *Cryptochiton stelleri* (Mollusca). Proteomics 12(18): 2890-2894.

Uebe, R. and D. Schüler (2016) Magnetosome biogenesis in magnetotactic bacteria. Nat. Rev. Microbiol. 14(10): 621-637.

Wang, Q. Q., M. Nemoto, D. S. Li, J. C. Weaver, B. Weden, J. Stegemeier, K. N. Bozhilov, L. R. Wood, G. W. Milliron, C. S. Kim, E. DiMasi and D. Kisailus (2013) Phase Transformations and Structural Developments in the Radular Teeth of *Cryptochiton Stelleri*. Adv. Funct. Mater. 23(23): 2908-2917.

Weaver, J. C., Q. Wang, A. Miserez, A. Tantuccio, R. Stromberg, K. N. Bozhilov, P. Maxwell, R. Nay, S. T. Heier, E. DiMasi and D. Kisailus (2010) Analysis of an ultra hard magnetic biomineral in chiton radular teeth. Mater. Today. 13(1): 42-52.