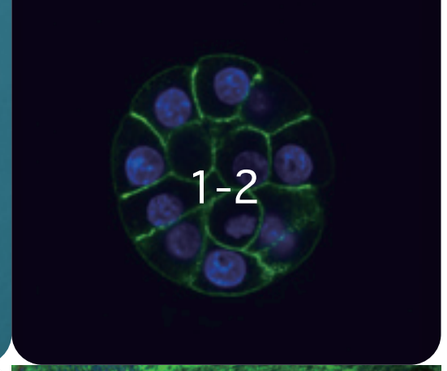
CDB

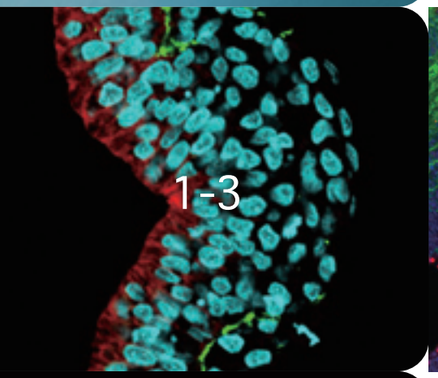
RIKEN Center for Developmental Biology

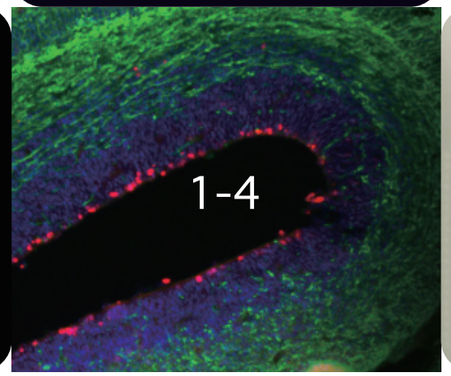
これは何?
から始まる発生学

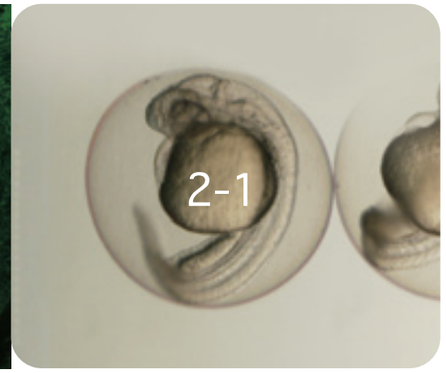




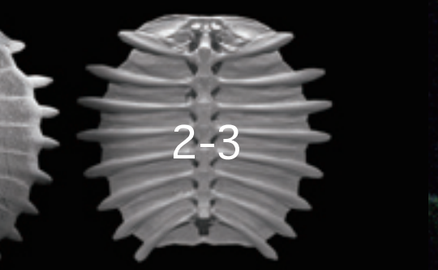


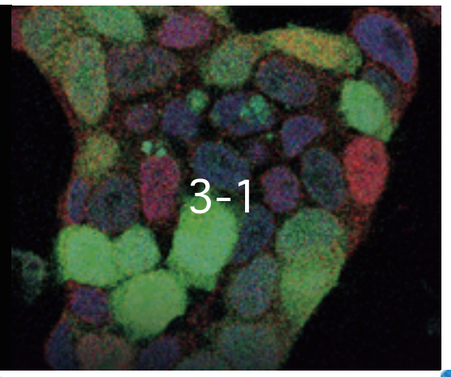




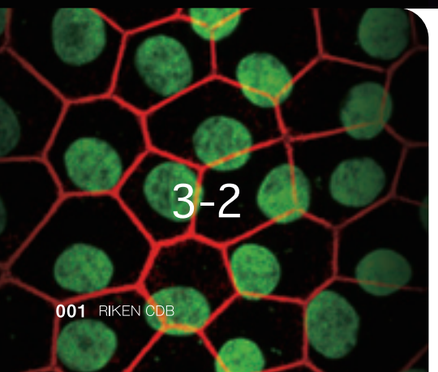








発生と再生 10の視点





Contents

003 Introduction 1
小さいけど大きな話。

005 Introduction 2
私たちの似てるところ、似てないところ。

007 Introduction 3
幹細胞って、どんな細胞?

Part 1
発生と再生10の視点

011 Chapter 1
発生の不思議

013 1-1
生き続ける生殖細胞／**山縣一夫**

019 1-2
違いを生み出すメカニズム／**今野大治郎**

025 1-3
カタチは細胞がつくるドラマだ／**大谷哲久**

031 1-4
単純から複雑へ／**中村祥子**

037 Research Technology　生命を見る
038 CDB Voices vol.1／猪股秀彦

039 Chapter.2
生物の普遍性

041 2-1
木を見て森を知る
モデル生物研究／**笹川綿子**

047 2-2
ヒトゲノム≒ハエゲノム?／**熊木勇一**

053 2-3
肋骨からできたカメの甲羅／**長島寛**

059 Research Technology　次世代の遺伝子解析技術
060 CDB Voices vol.2／Raj Ladher

061 Chapter.3
研究と医療、そして社会

063 3-1
再生と発生を繋ぐ幹細胞／**丹羽仁史**

069 3-2
網膜は再生できる?／**万代道子**

075 3-3
幹細胞と社会／**Douglas Sipp**

081 繋がる幹細胞研究
082 CDB Voices vol.3／青島達之

083 特別対談
岡田節人／阿形清和／竹市雅俊／倉谷滋

Part.2
発生・再生科学
総合研究センターとは
どんなところ?

093 CDB History
096 CDBの組織
097 センター長からのメッセージ
竹市雅俊
099 研究室紹介
107 このヒトに注目!
109 OB/OGからのメッセージ
110 CDBのアウトリーチ
111 生物の研究者に聞いてみたい
あんな疑問 こんな質問
114 生物実験屋
業界用語検定
115 DOUBTを探せ! in 実験室
117 RIKEN Network

＊表紙の写真は孵卵後3.5日のニワトリ胚です。

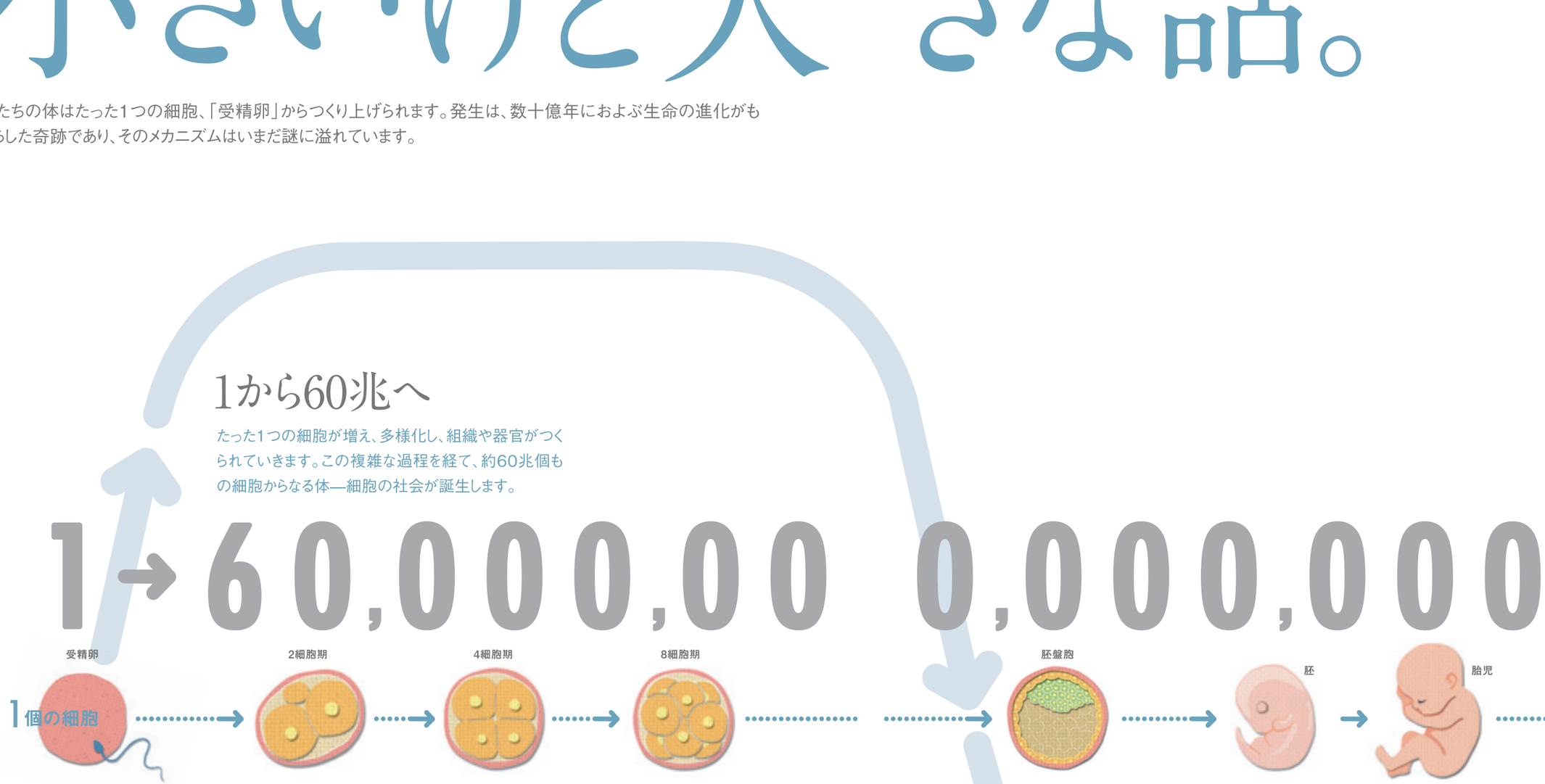
小さいけど大きな話。

私たちの体はたった1つの細胞、「受精卵」からつくり上げられます。発生は、数十億年におよぶ生命の進化がもたらした奇跡であり、そのメカニズムはいまだ謎に溢れています。

1から60兆へ

たった1つの細胞が増え、多様化し、組織や器官がつくられていきます。この複雑な過程を経て、約60兆個もの細胞からなる体—細胞の社会が誕生します。

1 → 60,000,00 0,000,000



私たちの体ができます



受精して

全ての始まり

受精の瞬間に何が起きているのだろう?

詳細は 1-1 P013

色々な細胞が増えて

細胞の増殖

多種多様な細胞はどのように生み出されるのだろう?

詳細は 1-2 P019

細胞たちが社会をつくり

細胞の社会

細胞はどのようにして組織をつくるのだろう?

詳細は 1-3 P025

組織や器官の形をつくり

器官形成

複雑な体の構造は、どのようなメカニズムでつくられるのだろう?

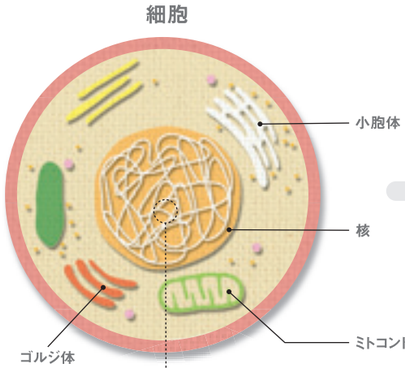
詳細は 1-4 P031

私たちの似 てるところ、似てないとこ ろ。

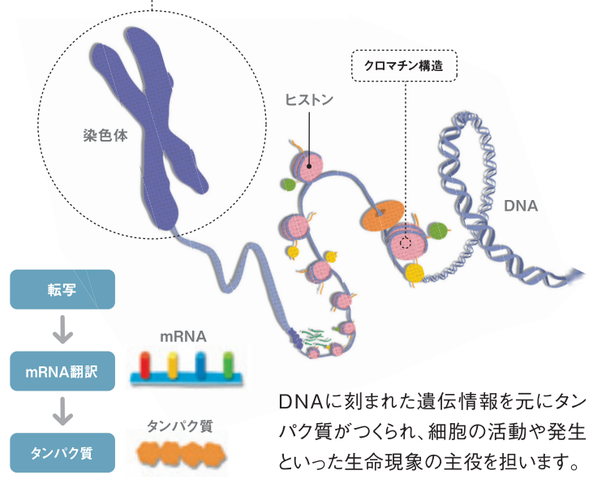
地球上の全ての生物は共通の祖先に由来すると考えられています。生物は進化の過程で遺伝情報を多様化させ、さまざまな種を生み出してきたのです。発生とはそれらの遺伝情報を元に体を形づくる過程です。

モデル生物
生物の比較から何が見えてくるのだろう?
詳細は 2-1 P041

形の進化
カメの甲羅に進化の仕組みを探る。
詳細は 2-3 P053

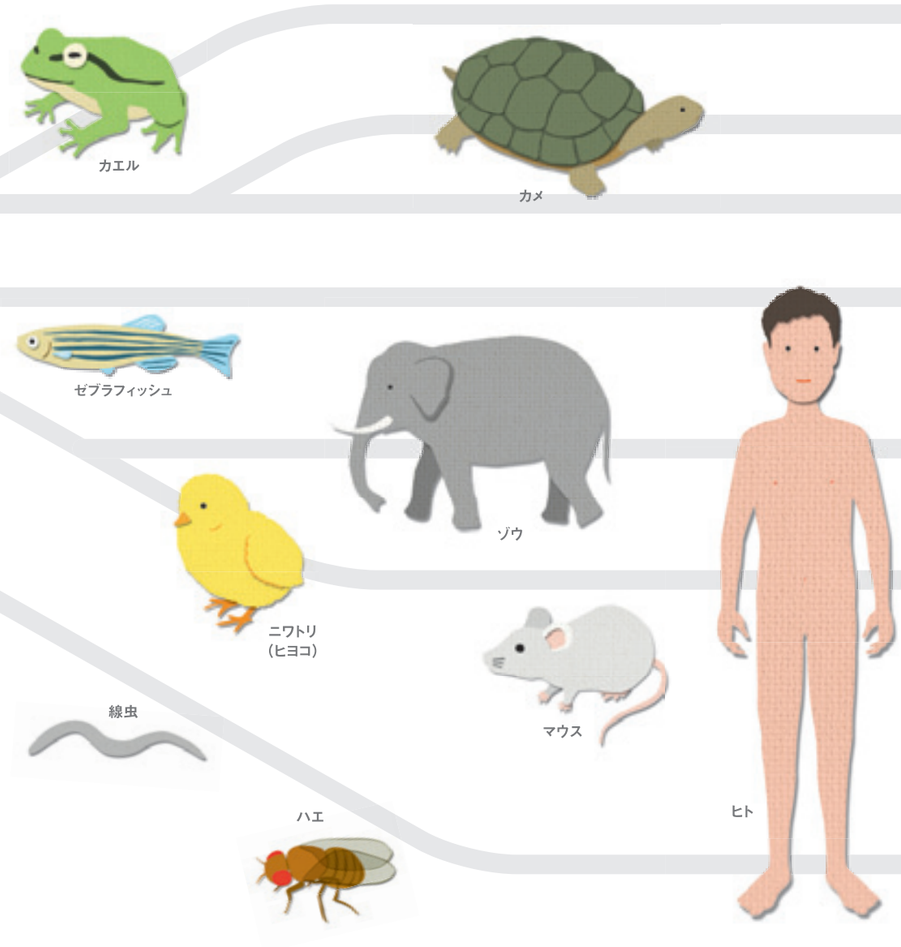


核の中にある遺伝情報を元に体がつくられます。
生物が多様なのは遺伝情報が多様だからです。



DNAに刻まれた遺伝情報を元にタンパク質がつくられ、細胞の活動や発生といった生命現象の主役を担います。

遺伝子と進化
遺伝子が多様な生命現象を生み出す仕組みとは?
詳細は 2-2 P047



幹細胞って、どんな細胞?

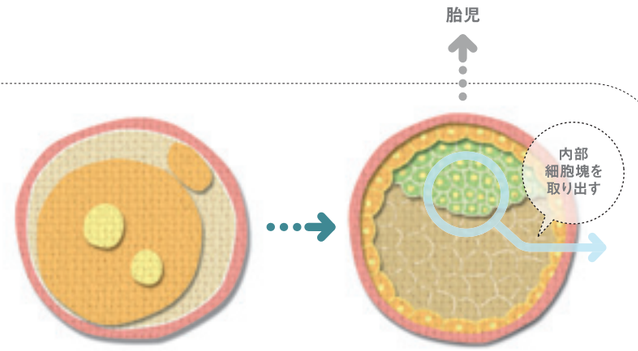
幹細胞は分裂して自らのコピーをつくる「自己複製能」と、多様な種類の細胞をつくり出す「多分化能」を兼ね備えた細胞です。幹細胞は発生の不思議を解く鍵であるとともに、再生医療への応用が期待されています。

幹細胞の基礎 詳細は 3-1 P063
幹細胞で病気を治す 詳細は 3-2 P069
再生医療と倫理 詳細は 3-3 P075

ES細胞

胚性幹細胞
Embryonic Stem Cell

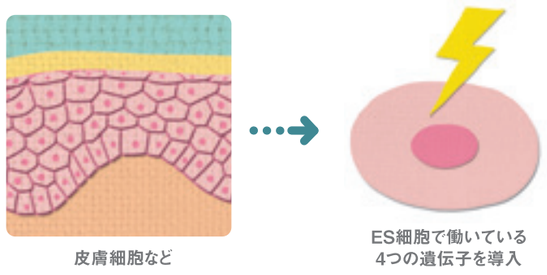
発生初期の胚(胚盤胞)から得られる幹細胞です。これらの細胞は将来1つの体をつくるため、自己複製能と多分化能を備えています。



iPS細胞

人工多能性幹細胞
Induced Pluripotent stem Cell

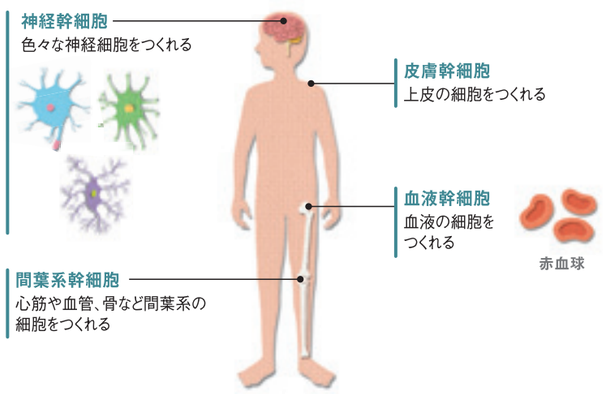
皮膚など体の細胞を取り出し、遺伝子導入によって人為的につくられた幹細胞です。ES細胞と同様の自己複製能、多分化能をもちます。

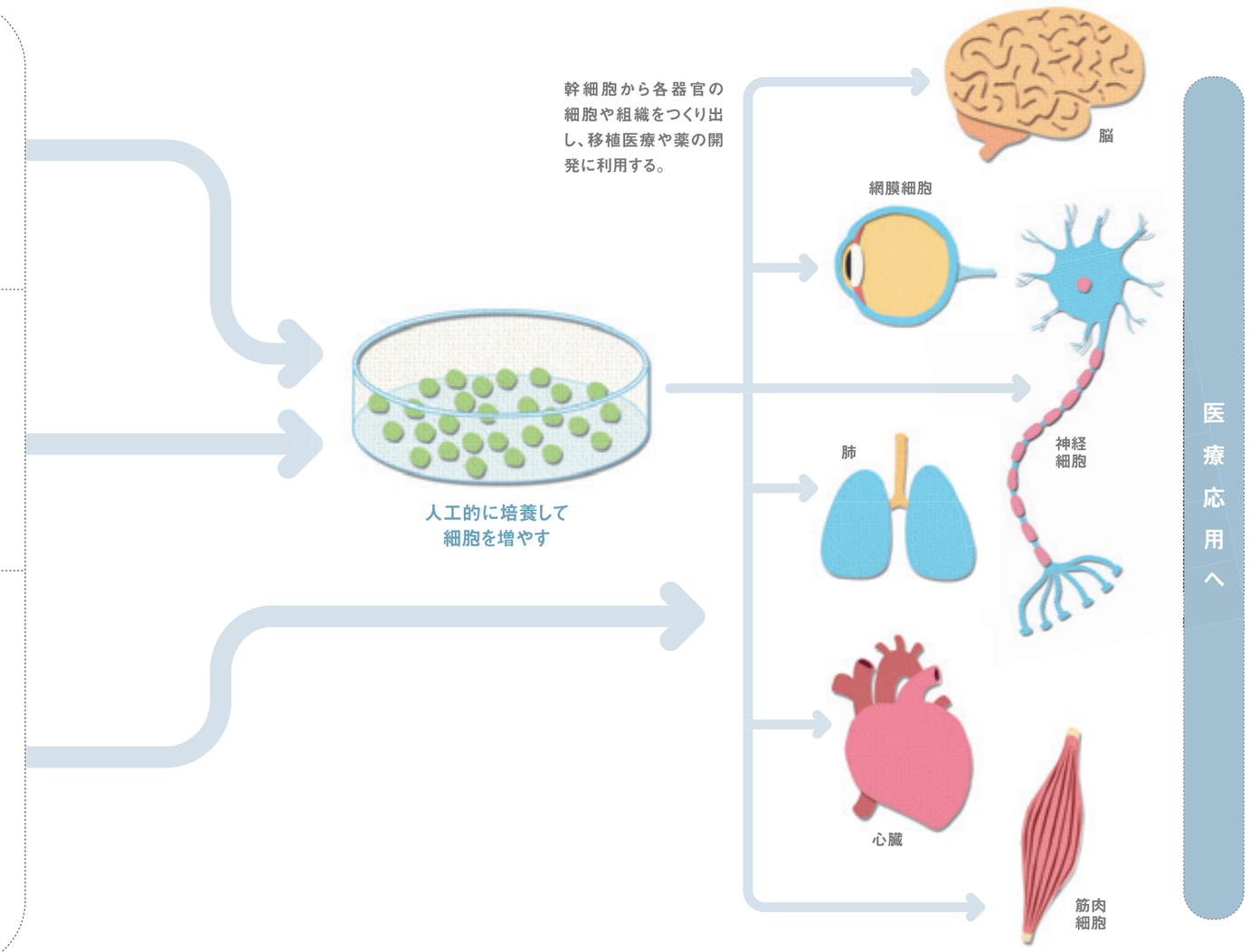


組織幹細胞

(体性幹細胞・成体幹細胞)

体の中でそれぞれの組織・器官に細胞を供給し、新陳代謝などに働いている幹細胞です。





Part 01

発生の不思議 Chapter 1
生物の普遍性 Chapter 2
研究と医療、そして社会 Chapter 3

発生と再生 10の視点

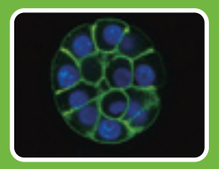
私たち生物の体はどのようにしてつくられ、維持されているのでしょうか。この深遠で根本的な謎を解き明かすべく、世界中の科学者が研究を行っています。第1部では、CDBの研究者が10の視点を切り口に、最先端の発生・再生科学研究を紹介します。

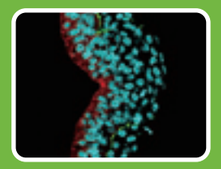
Chapter 1

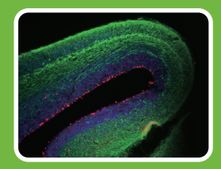
発生の不思議

受精に始まり体の形がつくられていく時、細胞はどのようなメカニズムに基づき、どのように振る舞っているのだろうか。細胞が織りなす神秘的でダイナミックなドラマが見えてきた。









title

1-1
生き続ける
生殖細胞
山縣一夫

page 013

1-2
違いを生み出す
メカニズム
今野大治郎

019

1-3
カタチは細胞が
つくるドラマだ
大谷哲久

025

1-4
単純から
複雑へ
中村祥子

031

1-1

発生と再生の視点 01/10

生き続ける生殖細胞

体を構成する全ての細胞は個体の死とともに死滅する。唯一、生殖細胞だけは次世代に受け継がれることで個体の死後も生き続け、それが連綿と繰り返されることで種が維持されている。生殖細胞はこの役割を果たすべく高度に特殊化しているが、受精によって再び全種類の細胞を生み出し、一個体を形成する「全能性」を獲得する。この生命にとって最も根源的な役割を担う生殖細胞について、その生い立ちや振る舞いを紹介しよう。

生物にとって最も大事なことのひとつ――『生殖』

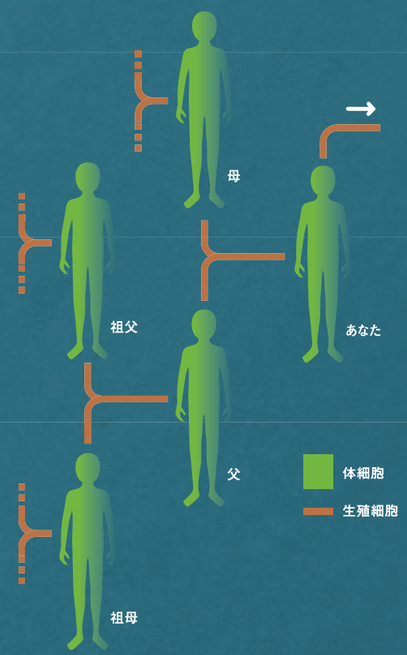
生物の定義をご存知だろうか。生物と非生物を分ける条件のことで、1）外界と自身とを隔てる膜が存在する、2）エネルギーを取りこんで消費する、そして、3）自分自身と同一のものを自律的に複製する、という3つが挙げられる。これら条件は、独立した一つの細胞として存在する単細胞生物から、細胞を最小単位として体を構成する多細胞生物に至るまで、すべての生き物に普遍的に当てはまる。生殖、すなわち親の世代の遺伝情報を受け継ぎ、それを子孫へと伝えるという営みは3つ目の条件に相当する。ただ普遍的とはいえ、生殖が見せる様式は生物種によって実に様々だ。例えば、細菌など単細胞生物の分裂増殖や、クラゲに見られるような体の一部から新個体をつくるといった無性生殖もあれば、私たちヒトのように「性」をもち、雌雄に由来する遺伝情報を混ぜ合わせて新個体をつくる有性生殖もある。さらには、プラナリアやゾウリムシ、細胞性粘菌などは、周りの環境によって無性生殖と有性生殖を転換させるという驚くべき生殖様式をもつ。このように、生物は生殖戦略を多様化させることで種を増やし、進化してきたと考えられている。進化は遺伝情報の伝承の際に起きた変異が自然選択されることで起きることから、まさに生殖こそが進化の現場と捉えることができる。これらのことから、生殖は、単に自分と全く同じものを複製するというだけでなく、正確性と不確実性の絶妙なバランスを保ちながら遺伝情報を伝承し、次世代を生み出していくことで生物種の多様性や繁栄をも担うという、生物にとって最も重要な生命活動と言えよう。

『生殖細胞』――種の維持に働く唯一の細胞

有性生殖を行う多細胞生物において、生殖を担う中心的存在が生殖細胞、すなわち精子と卵子である。私たちヒトの体は約60兆個の細胞で構成されているが、生殖細胞が占める割合はごくわずかであるにも関わらず、全ての細胞は生殖細胞とそれ以外（＝体細胞）というたった2種類の細胞に分けられてしまう。なぜこれほど極端な分類をするのかというと、それは生殖細胞が他のどの細胞種に比べても、あまりに特異な存在だからである。例えば、通常の細胞に比べて巨大な卵子や、核以外の構造物を極力排し、尾をもつことで推進力を得た精子のように、受精のために極端に形態を分化させていたり、それら合体物が新個体を形成するために、中に含まれる遺伝情報を半減させていたりする（減数分裂という）。生殖細胞は、このような構造の特殊性だけでなく、その役割や意義も大きく他の細胞と異なる。図1を見てほしい。

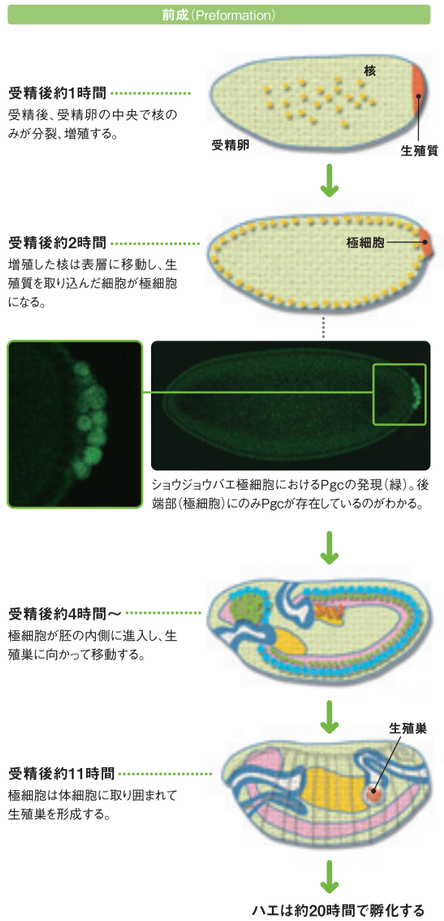
個体の死とともにいずれは必ず終焉を迎える体細胞（緑）とは異なり、生殖細胞（オレンジ）はパートナーのそれと合体しつつ新個体の元として存続し続ける。言い換えると、体細胞に生じた何らかの異常は、その個体の疾患や死の原因となるが、生殖細胞における異常は、次世代の損失につながる。つまり、個体の維持に働く体細胞とは対照的に、生殖細胞はまさに種の維持に働く唯一の細胞であると言えよう。また、精子と卵子は受精のためにその性質や形態が特殊化した細胞、つまり高度に分化した細胞である。ところが受精すると極めて未分化な状態にリセットされ、体を構成する全種類の細胞を生み出す能力、「全能性」を獲得する。このような分化状態から未分化状態への極端な変化を示す細胞は、自然界には生殖細胞以外存在しない。哺乳動物の受精研究の父である柳町隆造博士は、このような生殖細胞の特殊性を説明する際、常にE.B.Wilsonの言葉、「遺伝学的にみると、体細胞は生殖細胞の運び屋にすぎない」を引用している。この言葉からも生殖細胞が体細胞に比べ、いかに特殊かつ重要であるかがわかる。

図1　体細胞と生殖細胞
一世代で死滅する体細胞に対し、生殖細胞は世代を超えて受け継がれていく。

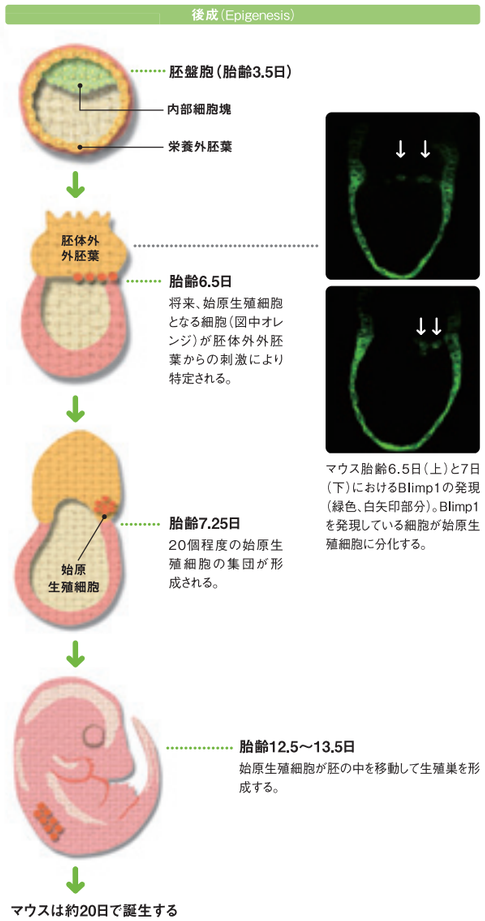


（写真）　卵子を取り囲む精子たち

(図2) ハエの生殖細胞形成



(図3) マウスの生殖細胞形成



生殖細胞の生い立ちと振る舞い

それでは、生殖細胞はいかにして生まれ、その役割を全うするのであろうか。発生のどの段階で生殖細胞が生まれるのかについては、生物種によって大きく異なる。例えば、ショウジョウバエなどは、受精直後の卵の段階ですでに生殖細胞の運命が決定されている（preformation、前成と呼ぶ）。受精後、卵の後端部のみに分布する決定因子（生殖質）を取り込んだ細胞が極細胞と呼ばれる細胞になり将来の精子や卵子へと分化する（図2）。生殖系列研究チーム（P.102）の中村輝チームリーダーらは、生殖細胞が他の細胞から差別化され、その特別な性質を獲得・維持するメカニズムを研究している。受精卵の中で生殖質を他の細胞質と区別している要素の一つは、タンパク質分布の偏りである。例えば、Oscarと呼ばれるタンパク質は卵の後端部にのみ存在し、極細胞の形成に重要な働きをすることが知られている。中村らは、通常は卵子内においてmRNAからこのタンパク質がつくられないように封印されているが、後端部でのみこの封印が解除されてタンパク質となり、生殖質の形成を促すことを明らかにした。さらに彼らは、極細胞にのみPgc（Polar granule component）というタンパク質が存在し（図2写真）、生殖細胞としての特別な形質を維持するために機能していることを明らかにした。

一方、哺乳動物における生殖細胞の運命は、発生がある程度進んだ段階で周囲の細胞からの誘導により決定される（epigenesis、後成と呼ぶ）。マウスでは、胎齢6.5日前後に生殖細胞の元となる始原生殖細胞が、胚体外外胚葉と呼ばれる組織からの刺激を受けて、それに最も近い胚体外胚葉と呼ばれる領域のごく数層の細胞から生じる（図3）。マウスの妊娠期間が約20日であることを考えると、胎齢6.5日は初期であり、この時期にすでに次世代（親から見ると次々世代、つまり孫）の準備を始めていることになる。哺乳類生殖細胞研究チーム（P.102）の斎藤通紀チームリーダーらは、始原生殖細胞誕生の機構について遺伝子レベルの研究を進めている。斎藤らは、マウスにおいてこの機能を担う分子の一つとしてBlimp1という転写因子（遺伝子の発現を制御するタンパク質）を見出した。Blimp1は胎齢6.5日前後に前述の胚体外胚葉に発現し（図3写真）、始原生殖細胞が体細胞にならずに生殖細胞としての特徴をもつように遺伝子発現の制御を行なう。さらに彼らは、始原生殖細胞と近傍の体細胞における遺伝子発現の違いについて、独自に開発したDNAマイクロアレイ技術を駆使しながら網羅的に解析を進めている。こういった解析により生殖細胞を生み出すメカニズムが遺伝子レベルで明らかになっていくであろう。

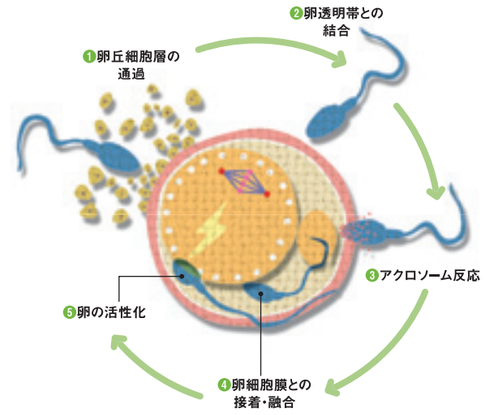
このように、ハエとマウスではメカニズムは違えども、生殖細胞は受精に向けて特別な役割を担うべく、発生の極めて初期から他の細胞とは異なる特別な形成過程を経ていることがうかがえる。形成されたハエの極細胞やマウスの始原生殖細胞は、胚の中を移動しながら数を増やし、周りの体細胞と協調しながら生殖巣を形成する（図2、図3）。その中でオスならばいったん精子幹細胞となり増殖を続け、メスならば卵子の元となる。これら精子および卵子の元となる細胞は、さらなる成熟過程を経て、受精に向けて遺伝情報を半減させ、特殊化した形態を獲得していく。

受精は世代と分化状態の一大転換点

受精はその名の通り、未受精卵が精子を受け入れて発生を開始する現象を示すが、単に精子と卵子が相互作用するという表面的な現象ではなく、前世代の細胞の一部が次世代の最初の細胞になることから、重要な世代の転換点といえる。また、先に述べたように、受精は生殖細胞が分化状態から未分化状態へと大きく変化する転換点でもある。実際、受精前後では短期間に実に様々な現象が目まぐるしく繰り広げられる。

図4は、マウスの受精過程を示したものである。膣内で射出された精子は1時間程度で子宮から卵管へと遡上し、卵子を取り囲んでいる卵丘細胞層を潜り抜ける。その後、卵を取り囲み保護する卵透明帯に結合し、頭部の先端にあるアクロソームと呼ばれる部位から様々なタンパク質分解酵素を放出して、卵透明帯を分解して通過する。透明帯を通過した精子はそこでようやく卵子と出会い、その細胞膜と接着・融合し、侵入した後に卵子を活性化する。そして卵細胞質の中で

(図4) 受精のプロセス



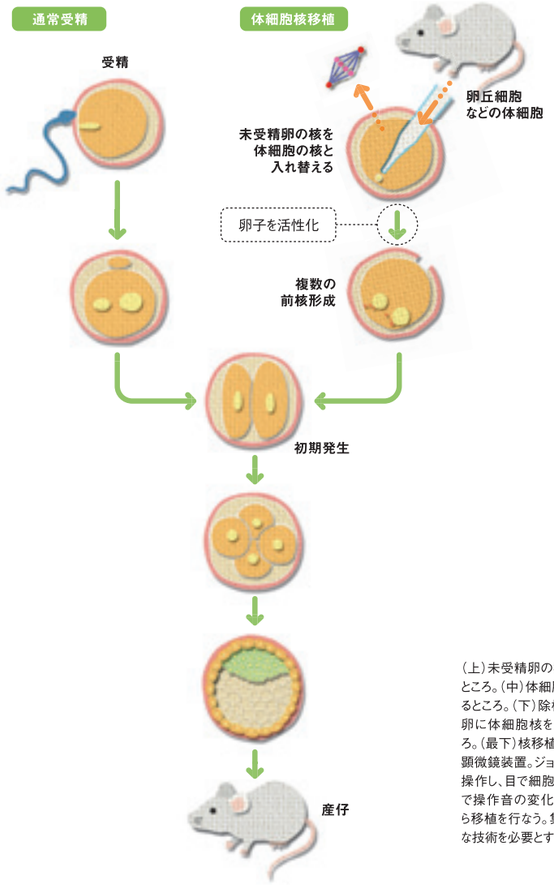
卵子、精子由来の独立した2つの核（雌雄前核）を形成し、それらが合体することで新個体として最初の核を形成する。この幾重ものプロセスは、生殖細胞以外との結合や異種間の結合を避け、精子と卵子がお互いを認識して確実に受精するためのメカニズムの一つであると考えられている。このプロセスを無事に通り抜けて出会った精子と卵子だけが新しい個体をつくり出すことができるのだ。

受精により発生を開始した卵（初期胚）は、卵管や子宮管内を移動しながら細胞分裂を繰り返し、受精4日後頃には約100個近くの細胞からなる胚盤胞と呼ばれる胚になる。その後、胚は卵透明帯から出て、子宮内膜へと結合し着床する。この間に、新たな個体の形成に向けて、細胞の分化状態の大規模な転換が起こる。それは核内のゲノムDNAに付加された生殖細胞に特徴的な情報が消去されることによって起こると考えられている。それにより未分化性（全能性）を獲得し、その後、発生の進行にともなって、新たにそれぞれの細胞種に特徴的な情報が付加されていく。このようなDNA配列の変化をともなわない遺伝情報の変化はエピジェネティクスと総称され、近年、世界中の研究者の関心を集めている（2-2参照）。

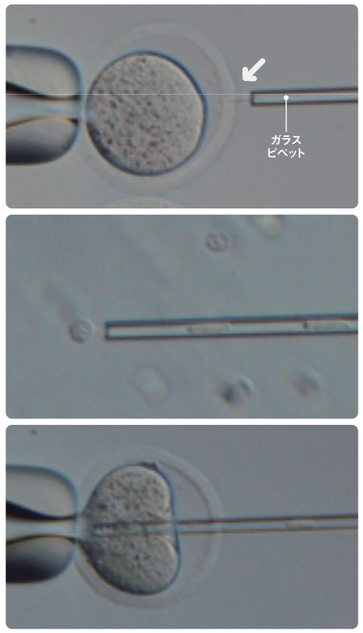
受精の重要性を改めて示した体細胞クローン

これまで概説したように、生殖細胞は他のどの体細胞とも大きく異なっている。哺乳類においてこれら2系統の細胞は、発生過程でいったん道を分かつと固定され、互いに行き交うことはないと信じられてきた。しかし、そのような常識を完全に

(図5) 通常発生と体細胞核移植によるクローン作製
通常の受精に対し、クローン作製では未受精卵の核を体細胞の核と入れ替えて発生させる。



核移植の実際の手順

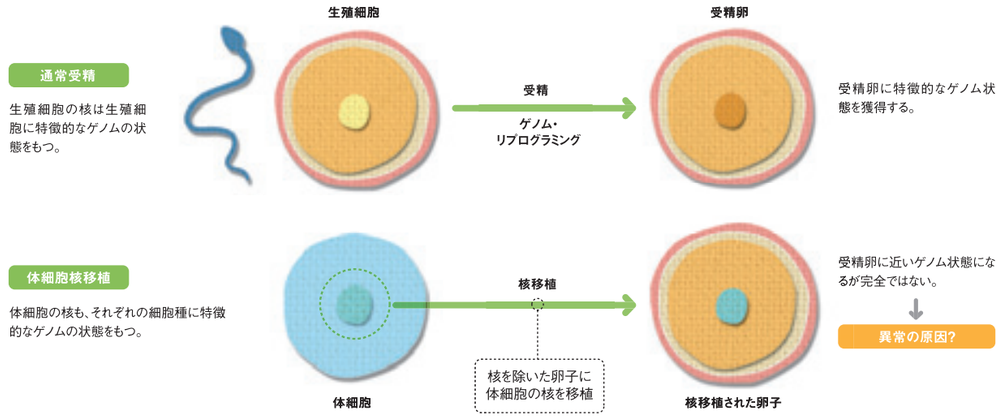




（上）未受精卵の核を除去するところ。（中）体細胞核を採取するところ。（下）除核した未受精卵に体細胞核を移植するところ。（最下）核移植操作を行なう顕微鏡装置。ジョイスティックを操作し、目で細胞の様子を、耳で操作音の変化を確認しながら移植を行なう。集中力と高度な技術を必要とする。

覆したのが1997年に報告されたヒツジの体細胞クローンである。体細胞クローンの成功は、いったん分化した細胞の核でも未受精卵に移植すると、生殖細胞を含むあらゆる種類の細胞に分化できることを示していた。1998年にはゲノム・リプログラミング研究チーム（P.103）の若山照彦チームリーダー（当時ハワイ大学研究員）らによりマウスの体細胞クローンも報告され、その事実が決定的なものになった。クローン作製とは、精子や卵子の核を使わずに体細胞の核から人工的に次世代をつくる技術である（図5）。つまり、その成功は生殖細胞の形成や受精の一連の過程をバイパスして次世代が誕生したことを意味する。しかし、クローンではその出産までの成功率は数%と極端に低く、たとえ生まれたとしてもその個体では肥満、胎盤の異常、短寿命、免疫系の異常、各臓器の遺伝子発現の異常など、様々な異常が見られる。やはり、正常な次世代を得るためには、正常な生殖プロセスを経ることが必須なのであろう。一方、作製したクローン動物同士を自然交配させて得られた子孫では先に述べた肥満その他の異常は遺伝せず、正常な産仔が得られたことから、異常の原因はDNA配列やゲノム構造上の変異によるものでないと考えられる。ということは、体細胞の核を卵子に移植した際、それを生殖細胞由来の核のように変換させる能力（ゲノム・リプログラミングと言われ、エピジェネティックな変化であると考えられている）が大部分の胚で不完全であることが異常の要因の一つとして考えられる（図6）。若山グループの岸上哲士研究員らは、初期発生におけるエピジェネティックな変化の重要性を示す研究結果を報告している。DNAはヒ

(図6) 受精卵と体細胞クローン
細胞はその種類によって核ゲノムのエピジェネティックな状態（DNAに付加された情報）が異なる。体細胞の核を卵子に移植した場合、ゲノムの状態が完全には受精卵と同じにならないため、体細胞クローンでは数々の異常が起こると考えられる。



ストンと呼ばれる核タンパク質に巻き付いているが、このタンパク質の化学修飾は、エピジェネティクスを担う主要な機構の一つである（2-2参照）。岸上研究員らはこのヒストンの修飾に影響を与える薬剤トリコスタチンAをクローン胚に作用させると、産仔の作出効率が飛躍的に向上することを見出した。この結果は、クローン個体の発生には、初期胚におけるリプログラミングがいかに重要であるかを顕著に示している。このように、体細胞クローン胚や個体に見られる異常を見出し、その発生原因を探ることは、逆に生殖細胞の重要性に迫る研究につながる。今後は、クローンに見られる個々の異常や現象の解析に時系列的、定量的なアプローチを加えることで、リプログラミングの実態や、ひいては「生殖細胞らしさ」が徐々に明らかになってゆくであろう。

おわりに

本項では、哺乳動物を中心として生殖細胞の生い立ちや振る舞い、働きについて概観した。生物の発生や再生と生殖は、一見別の生命現象のように思うかもしれないが、実は互いに入り組んだ緊密な関係にある。「正常に次世代をつくる」と言う意味では発生は生殖の一過程と捉えることもできるし、逆に生殖細胞は発生過程で生まれ、その役割を果たしていくことから、発生の一現象と考えることもできる。また、最新の知見では、細胞の再生過程では生殖細胞で見られるようなゲノム・リプログラミングが起きることが分かってきている。

生殖は冒頭に述べた生物の定義の一つであることから、その研究は「生物とは何か?」という生物学の根本的な命題へ直結する。その一方で、社会応用的な側面も非常に多く含むという特徴がある。例えば、ウシやブタなどの家畜動物は生殖細胞や初期胚の状態で流通売買されることがある。つまり、家畜動物の生殖に関する研究は、良質な個体を安定的に生産する技術開発につながる可能性がある。また現在、日本を始めとする先進国では10組に1組以上のカップルが不妊で悩んでおり、その原因の多くは生殖細胞に起きた何らかの異常によると考えられている。その改善や治療を目指した生殖医療と呼ばれる研究分野は、不妊患者の増加にともない昨今徐々に大きくなってきている。今後、基礎研究と応用研究を車の両輪にしながら、ますます生殖研究が進展してゆくであろう。

山縣一夫（やまがた・かずお）
1999年筑波大学大学院博士課程修了（農学博士）。大阪大学での学振特別研究員、筑波大学講師を経て現在CDBゲノム・リプログラミング研究チーム研究員。若山照彦チームリーダーのもと、哺乳動物初期胚ライブセルイメージング技術の開発に携わり、その技術を用いた顕微授精胚やクローン胚の解析を行っている。受精や初期発生の基礎研究だけでなく、ゆくゆくは不妊症や染色体異常の解決に貢献したいと考えている。

1-2

発生と再生の視点02/10

違いを生み出すメカニズム

生命、数十億年もの時を経て辿り着いたそのシステムは、個体発生という神秘の過程を経て母なる地球に解き放たれる。1つの受精卵から多様な細胞を生み出す「細胞分化」は、発生過程を支える最も基本的なメカニズムの一つであり、進化のプロセスが濃縮された奇跡の産物といえる。その驚きに満ちたシステムを例に、精巧な分子メカニズムに裏付けられた生命の仕組みを紹介しよう。

（写真） マウス桑実胚、青:細胞核、緑:β-catenin

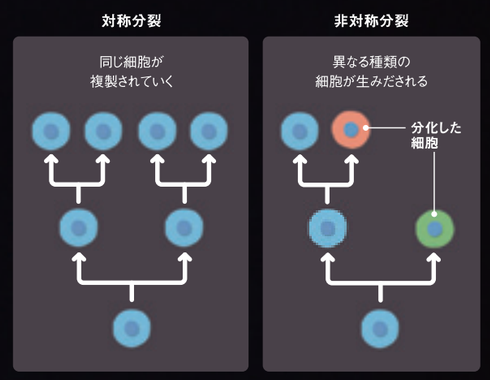
生物とは神秘に包まれた謎の物体である。それがどんなに小さく単純な生物であっても、そのシステムは現代の技術を駆使してつくられたロボットやコンピュータでさえ足元にもおよばない。科学者は神秘のベールに包まれた生命体の謎を解き明かそうと日々奮闘するが、あまりにも複雑で時には奇怪なシステムが目の前に立ちはだかる。しかし、そのなかに垣間みられる生命の不思議を知れば知るほど、進化の過程で形成された奇跡のシステムに魅了されるのだ。ノーベル賞を受賞した科学者でさえ神の存在を信じる人がいるのも不思議ではない。

その生命体の誕生から死に至る過程のなかで、個体発生は最も生命の力強さを感じさせる現象の一つだ。動物の発生ではたった1つの受精卵が卵割と呼ばれる細胞分裂を経て増殖を繰り返し、身体を構成する多様な細胞を生み出してゆく。人間を例にとると、身体を構成する細胞の数はおよそ60兆個、細胞の種類は数百種類ともいわれている。重要なのは、これらの細胞は全て受精卵に由来するため、基本的には全く同じ遺伝子セット、つまりゲノムをもつことだ。60兆の細胞に同じゲノムのコピーが正確に分配されているということも驚きだが、さらに、同じ遺伝子セットからどのようにして多種多様な細胞を生み出しているのかという疑問が浮かぶ。このように多様な細胞を生み出す過程は「細胞分化」と呼ばれ、多細胞生物の体を形成する過程で欠くことのできない現象である。そして、その仕組みを探って行くと、非対称細胞分裂という生命が生み出した精巧なメカニズムにたどり着く。

非対称分裂——多様な細胞を生み出す驚きのシステム

非対称細胞分裂（以降、非対称分裂と呼ぶ）とは、細胞分裂によって運命の異なる2つの細胞が生みだされる現象である。発生学に馴染みのない人にとっては聞き慣れない言葉かもしれないが、それは生物の身体がつくられる過程で無くてはならない細胞分化の制御システムである。非対称分裂は多様な細胞を生みだす原動力となるだけでなく、片方の細胞

〔図1〕 対称分裂と非対称分裂
対称分裂では同種の細胞が生じるのに対し、非対称分裂では異なる種類の細胞が生み出される。



は分化せずに分裂を繰り返すため、細胞の供給源としての役割も果たしている（図1）。

近年の著しい科学研究の進展により、これまで謎に包まれていた非対称分裂を担う分子メカニズムの一端が明らかになってきた。このメカニズムを理解するためには、非対称分裂を可能にする2つの基本的な仕組みについて知っておく必要がある。その一つは細胞内の物質が不均一に分布し、分裂した細胞の片方だけにその物質が分配される場合であり、もう一つは、細胞外からのシグナルが細胞の片側だけに作用する場合である（図2）。これらのどちらかが機能して非対称分裂が起こる場合もあれば、両方が組み合わさった場合もある。いずれにせよ、これらの細胞内物質や外からのシグナルは細胞の運命を決定する役割をもち、その偏りが運命の違いを生みだす。さらに、非対称分裂が成立するためには、細胞が分裂する方向の制御も重要である。たとえ何らかの情報が細胞の片側だけに存在しても、その情報と分裂方向が正確に一致しなければ細胞の運命は非対称にならない（図3）。このように複数の要素が正確に制御されて初めて、異なる運命をもつ2つの細胞が生み出されるのだ。

分子の偏りが運命の分かれ目——非対称分裂の分子メカニズム

では非対称分裂を担う分子とは一体どのようなものだろうか。その解明にはショウジョウバエや線虫といったモデル生物を用いた研究が大きな役割を果たしてきた。

非対称細胞分裂研究グループ（P.100）の松崎文雄グループディレクターらは、1992年、ショウジョウバエの神経発生に異常が認められる変異体を探し出し、その変異の原因となる遺伝子としてProsperoを同定した。Prosperoの変異体は神経細胞の分化に異常を示すが、興味深いのはそのメカニズムである。Prosperoは細胞核内に存在し、DNAに結合して遺伝子の転写を制御する転写因子である。ところが、神経幹細胞（多様な神経細胞の元となる細胞）が分裂する際には、細胞膜上の一部分だけに偏って存在する（図4）。その結果、片方の細胞だけがProsperoを受け取り、神経細胞やグリア細胞など神経系を構成する細胞に分化する。Prosperoを受け取らなかったもう片方の細胞は神経幹細胞としての性質を維持し、非対称分裂を繰り返しながら新たな分化細胞を生み出してゆく（図4）。

線虫を用いた研究からも非対称分裂を制御する興味深いメカニズムが明らかになってきた。細胞運命研究チーム（P.102）の澤斉チームリーダーらは、典型的な非対称分裂をする線虫のT細胞（線虫の表皮を構成する細胞の一種。哺乳類リンパ球のT細胞とはまったく別種の細胞）に注目し、LIN-44/WRM-1と呼ばれるシグナルが細胞の運命を決定する精巧なメカニズムを明らかにした。線虫のT細胞は非対称分裂により、前側に位置する細胞が表皮細胞に、後ろ側に位置する細胞が神経細胞に分化することが知られている。澤らは一連の研究により、T細胞の後方に位置する表皮細胞からLIN-44というタンパク質が分泌され、これがT細胞の片側だけに作用することを突き止めた。このシグナルの偏りがきっかけとなって、WRM-1という遺伝子発現の調節因子が後ろ側の細胞だけで核に局在することも分かった。一方、LIN-44のシグナルが及ばない前側の細胞ではWRM-1が核内に移行せず、その機能を発揮できない。このようなWRM-1の存在場所の違いにより、前側と後ろ側は異なる細胞へ分化するのだ（図5）。

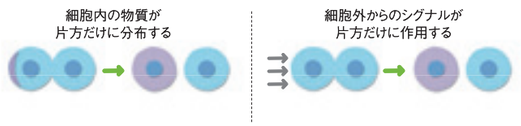
以上で紹介したように、線虫やショウジョウバエの研究から非対称分裂の分子実体が明らかになってきた。ここに出てきたLIN-44、WRM-1は哺乳類にも相当する遺伝子が存在し、それぞれWnt、β-カテニンと呼ばれている。そのことからも、線虫やショウジョウバエで見られたメカニズムの一部は、私たち哺乳類を含む他の生物においても共通している可能性が高い。哺乳類では研究手法が技術的に限られていることもありその理解はあまり進んでいなかったが、近年、発生工学と遺伝子工学をマウスに応用した研究が急速に進展し、多くの知見をもたらしつつある。特に興味深いのは、長年の謎であった初期発生における細胞分化のメカニズムが明らかになりつつあることだ。

バランスの重要性——微妙な遺伝子発現の差を利用した細胞の運命決定

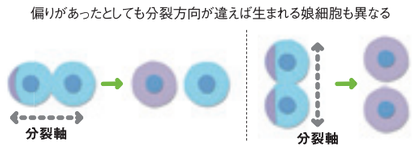
動物の発生過程では、受精に続いて卵割と呼ばれる細胞分裂が観察される。時間の経過とともに卵割が進行していくと、それまでは均一だった細胞集団が栄養外胚葉と内部細胞塊と呼ばれる2つの異なった細胞集団に分化する。栄養外胚葉は胚盤胞の外側に位置し、後に胎盤などの胚の成長を支える組織を生み出す（図6）。一方、内側の内部細胞塊は胚そのものを形成することが運命づけられており、神経細胞や筋肉細胞といった体の元となる細胞が発生の進行に伴って生み出される。この哺乳類発生における最初の細胞分化、つまり栄養外胚葉と内部細胞塊の分化が起こるメカニズムを明らかにする過程で、非常に興味深い細胞分化のシステムが明らかになってきた。

その解明にはCDBの研究者らによるいくつかの重要な発見が鍵となった。最初の大きな発見は、多能性幹細胞研究プロジェクト（P.104）の丹羽仁史プロジェクトリーダーらによる、2つの転写因子の相互作用が内部細胞塊と栄養外胚葉の分化を制御しているという発見であった。2つの転写因子はOct3/4とCdx2と呼ばれ、それまで均一だった細胞集団がOct3/4を発現すると内部細胞塊に、Cdx2を発現すると栄養外胚葉に分化することが明らかとなった。そしてさらに興味深いのは、これら2つの転写因子の発現制御メカニズムである。丹羽らがこの2つの分子の性質を詳細に検証したところ、Oct3/4はOct3/4自身の転写を活性化し、Cdx2はCdx2自身の転写を活性化することが分かったのだ。これら2つの因子が共存すると互いに結合し、共に転写活性化の能力を失ってしまうことも示された。そうすると2つの分子が共存する場合、その発現のバランスが少しでも崩れると、発現量が多い方の分子だけが自己活性化によりさらに増幅される。

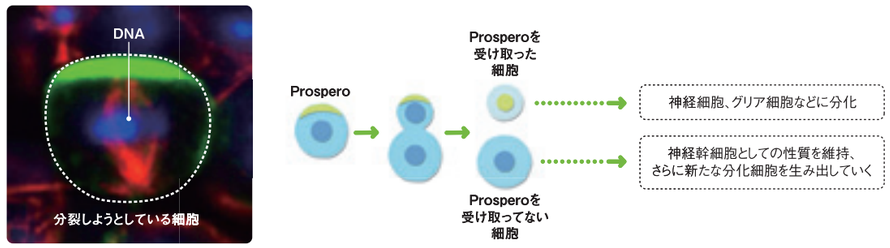
（図2） 情報の偏りを利用した非対称細胞分裂の基本システム



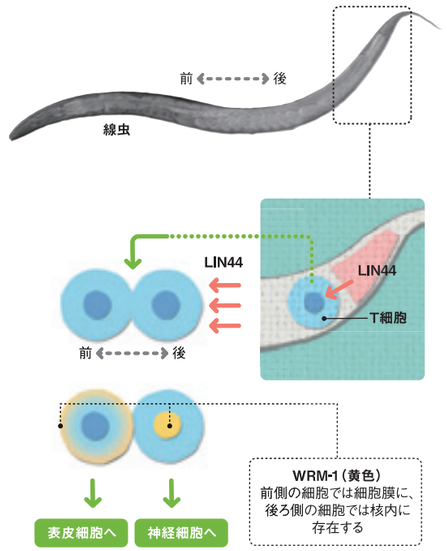
（図3） 偏りと分裂方向



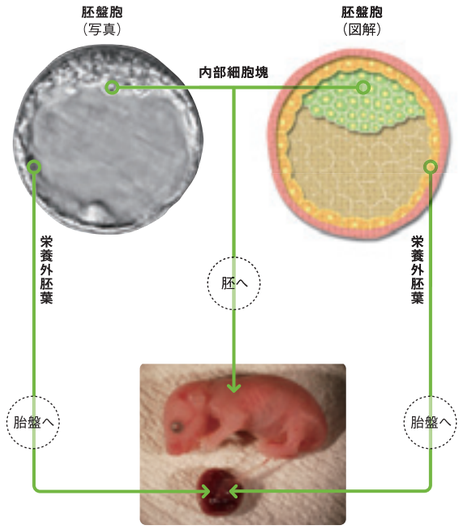
（図4） ショウジョウバエの神経幹細胞における非対称分裂
分裂の際に運命決定因子Prosperoが片方の細胞のみに受け継がれ、その結果2つの異なる細胞が生じる。



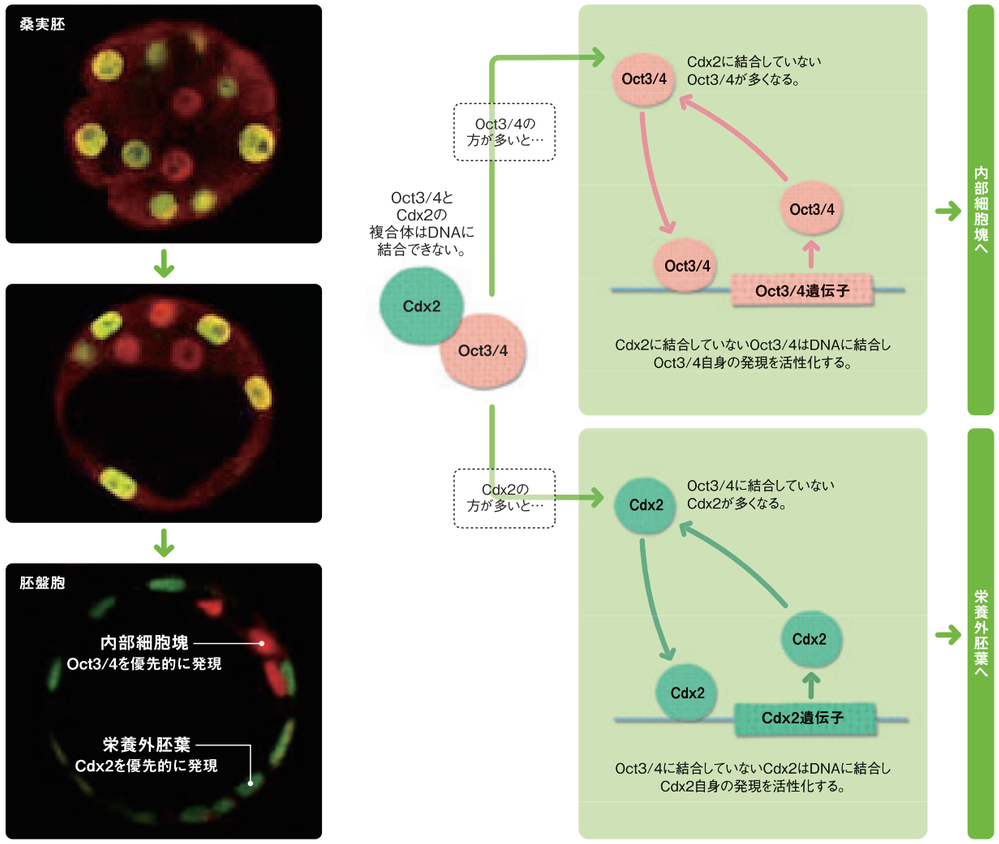
（図5） 線虫T細胞における非対称分裂
隣接する細胞からのシグナルLIN44が、T細胞の片側のみに作用し、その結果2つの異なる細胞が生じる。



（図6） 哺乳類における最初の分化
胚盤胞期になると明確な細胞分化がみられ、将来の胚をつくる内部細胞塊と、胎盤などをつくる栄養外胚葉の2種類に分けられる。



（図7） ちょっとした違いが大きな違いへ
Cdx2とOct3/4の発現バランスに生じたわずかな差が増幅され、Oct3/4を優先的に発現する内部細胞塊とCdx2を発現する栄養外胚葉が分化する。



例えばOct3/4の量が多く、Cdx2と結合しない余剰があれば、この余剰のOct3/4が自身の発現を活性化し増幅することになる。その逆も同様である。その結果、最初わずかな発現量の差が、Oct3/4のみを発現している細胞とCdx2のみを発現している細胞の2種類に分かれ、前者は内部細胞塊に、後者は栄養外胚葉になるのだ（図7）。実際に、卵割の初期の段階（初期桑実胚）ではこれら2つの分子は全ての細胞に発現するが、もう数回の分裂後に形成される胚盤胞では相互排他的な発現パターンが確立されている。つまり初期桑実胚から胚盤胞にいたる間にバランスが崩れるのだ。これらの発見は、Oct3/4とCdx2の発現バランスの崩れはどのようなきっかけで起こるのか、という新たな疑問を生み出す。その答えは、胚誘導研究チーム（P.101）の佐々木洋チームリーダーらによる研究によって導かれた。

内側と外側——環境の違いを利用した運命決定

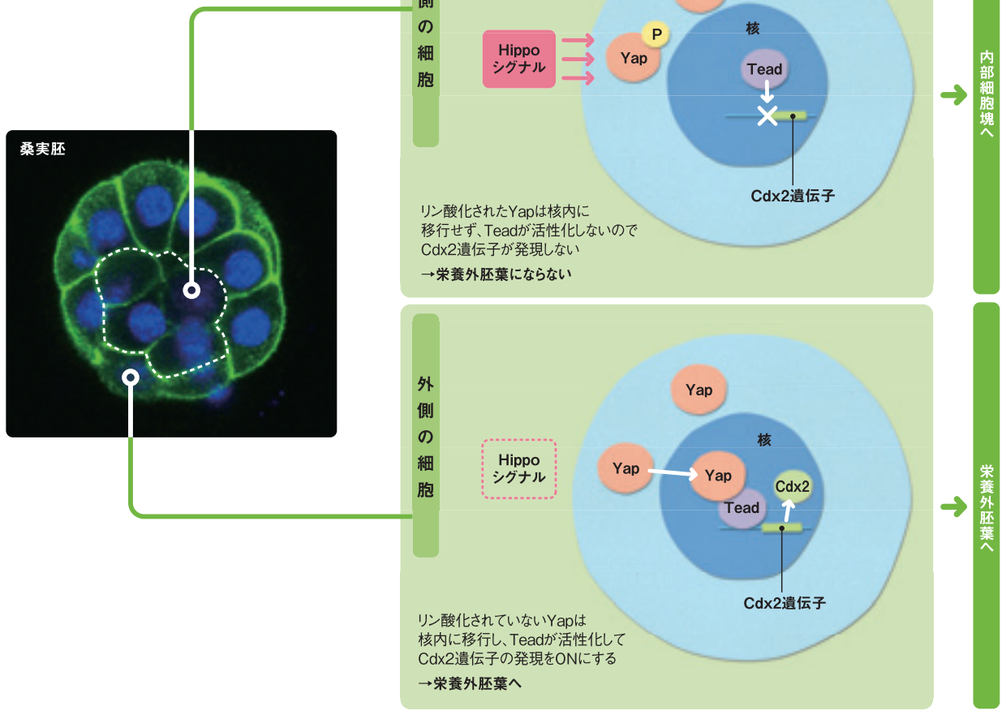
佐々木らが注目したのは、細胞塊の内側と外側という物理的な位置だ。たくさんの細胞が塊になれば当然内側と外側という異なった環境にさらされる2つの細胞集団が存在することになる。佐々木らの最近の研究により、これらの集団間で、あるシグナル伝達経路に違いが生じ、それが異なる細胞運命を導く仕組みが明らかになってきた。

前述の通り内部細胞塊と栄養外胚葉の分化はOct3/4とCdx2により制御されているが、この2つの分子だけで全てを語れるほど生体システムは単純ではない。例えば、栄養外胚葉の分化にはCdx2に加え、Cdx2を制御する複数の役者が存在し、ネットワークを形成している。最終的に栄養外胚葉の分化を誘導するのはCdx2だが、最初にCdx2の発現をオンにするのはTeadという転写因子である。さらにTeadはYapと呼ばれる因子によって活性化される。佐々木らは、このYapに始まりCdx2に至る経路が細胞間の接触環境の違いにより制御されることを見いだしたのだ（図8）。この鍵となるのがHippoシグナルという一風変わった名前のシグナル伝達経路である。Hippoシグナルは、細胞が細胞集団の内側にある場合、つまり細胞が全ての面で他の細胞と接している場合、その細胞同士の接着環境を読み取り、Yapのリン酸化を促す。Yapはリン酸化されると細胞質にとどまり核内に移行できず、Teadを活性化できない。Teadが活性化されなければCdx2は発現せず栄養外胚葉の分化も起こらない。一方、外側の細胞ではHippoシグナルが消失してYapのリン酸化が外れ、Yapは核内へと移行してTeadを活性化する。その結果TeadによってCdx2の発現がオンになり、栄養外胚葉の分化が誘導される。これらの発見は、生物が発生の過程で均一な集団から異なる細胞集団を生み出すために、“内側”と“外側”といった細胞外環境を巧みに利用していることを物語っていた。

細胞の分化、すなわち異なる細胞を生み出す営みは、生命の複雑化と多様化の根源でもある。これまで見てきたように細胞分化を支えるメカニズムは多種多様であり、生命はそれらを獲得し巧妙に利用することで進化を遂げてきた。細胞分化のメカニズムを明らかにする過程は生命の多様性を探る旅でもあるのだ。研究者たちの飽くなき探究心と絶え間ない努力が、私たち生命がどこから来てどこに向かうのかという問いにさえ、いずれ大きなヒントを与えてくれるかもしれない。

今野大治郎（こんの・だいじろう）
京都工芸繊維大学卒。大阪大学大学院医学系研究科で博士取得後、大阪大学助手、CREST研究員を経てCDB非対称細胞分裂研究グループ研究員。夢は大金持ちになって趣味で研究すること。

（図8） 細胞外環境を利用した運命決定
細胞が細胞塊の内側にあるか外側にあるかという位置情報がHippoシグナルのON／OFFに置き換えられ、Cdx2の発現量に差が生じる。



カタチは細胞がつくるドラマだ

細胞を寄せ集めただけでは私たちの体にはならない。細胞は互いに協調しながらしなやかにその形や位置を変え、多様な組織を生み出していくのだ。私たちの体のカタチがつくられる時、そこには細胞の織りなすダイナミックなドラマが展開されている。そのいくつかのシーンをここで紹介しよう。

（写真） ニワトリの原腸陥入（詳細は図6へ） 画像提供:初期発生研究チーム

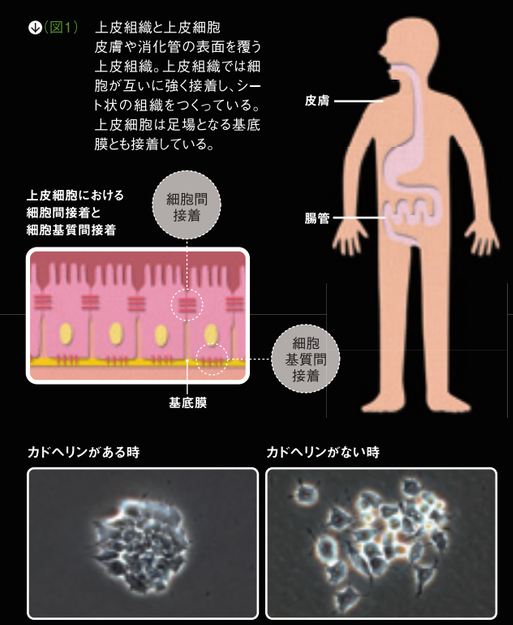
細胞の社会

人体は実に60兆個もの細胞が集まってつくられている。しかし、石をいくら積み上げても建物にならないのと同じように、細胞を寄せ集めてもそれだけでは体にならない。私たちの体は細胞同士が互いに協調し、秩序だった組織を形づくることによって初めて健全に機能するのだ。細胞は互いに連携し、“社会”を形成しているのである。私たちの社会に様々なコミュニティがあるように、私たちの体にも様々な組織や器官が存在し、それぞれの役割を担っている。情報を伝える神経組織や体を支える骨組織が例えばそれだ。

私たちの皮膚や内臓の表面を覆い、体の外側と内側を区別している組織を“上皮組織”と呼ぶ。上皮組織では細胞がシート状に連結し、細胞の隙間から物質が漏れたりすることのないように互いに強く接着している（図1）。また、建物が堅固な土台の上に築かれるように、上皮組織は基底膜と呼ばれる足場の上に築かれ、細胞はその足場にしっかりと結合している。このような細胞同士、あるいは細胞と基底膜との接着が組織形成の基盤になっているのだ。

竹市雅俊センター長（P.97、100）らは、細胞同士の接着を担う分子“カドヘリン”を発見し、その働きについて研究を進めてきた。カドヘリンは細胞同士を強く接着させる働きがあり、うまく働かなくなると上皮組織は壊れてしまう（図1）。カドヘリンは様々な組織形成において多様な働きをしていることが明らかになってきており、体の形づくりを理解するための重要な鍵となる分子である。

（図1） 上皮組織と上皮細胞
皮膚や消化管の表面を覆う上皮組織。上皮組織では細胞が互いに強く接着し、シート状の組織をつくっている。上皮細胞は足場となる基底膜とも接着している。



カドヘリンは細胞間の接着を担っており、カドヘリンが働かないと細胞同士がバラバラになってしまう。

(図2) 上皮組織の形態形成
上皮シートが陥入したり管を形成したり、細胞が再配列することで様々な器官がつくられる。

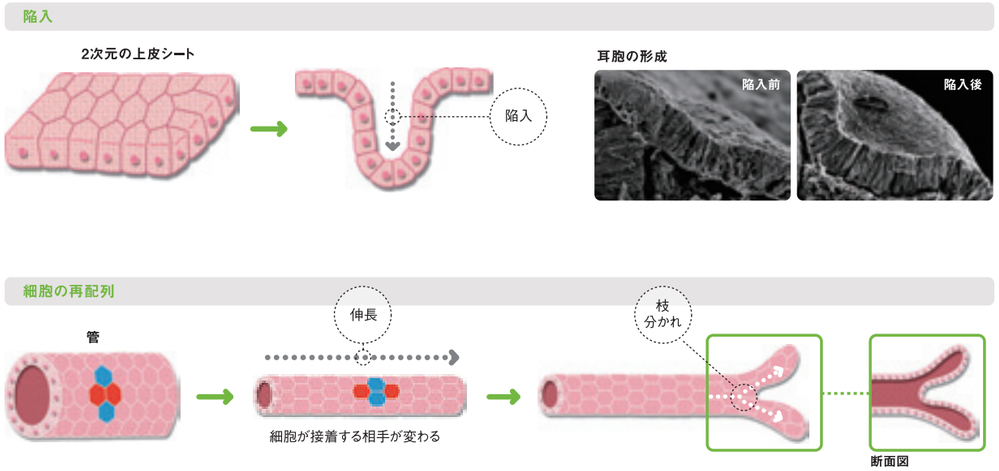


Photo: Flybase（http://flybase.bio.indiana.edu/）

しなやかな上皮

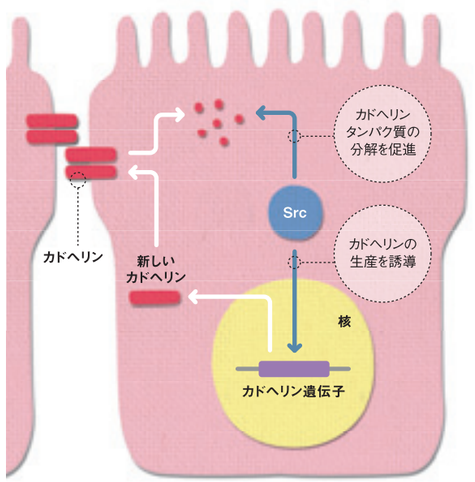
上皮組織もただシート状に広がっているだけでは、私たちの体がもつ多様で複雑な立体構造をつくることはできない。美しく精緻な構造をもつ組織を形づくるために、上皮組織はバルーン・アートのようにシート状の構造を維持しながらも様々な形に変形していくことができる。上皮組織はしなやかなのである。私たちの体が形づくられていく間に、上皮シートがくびれて陥入したり、さらに枝分かれして管をつくったりすることにより、複雑な形をした器官がつくられていくのだ（図2）。

例えば、私たちの聴覚や平衡感覚をつかさどる内耳をみてみよう。内耳が形づくられる最初のステップでは上皮シートがくぼんで陥入し、耳胞と呼ばれる袋状の構造がつくられる（図2）。感覚器官発生研究チーム（P.103）のXiao Rei Sai研究員らは、耳胞が形成される仕組みを詳細に調べた結果、周りの組織から分泌される指令物質によって上皮シートの変形が引き起こされることを見出した。細胞同士は互いにコミュニケーションをとることで、秩序だった器官の形をつくっていくのだ。

このような上皮シートの陥入は、様々な器官形成の最初のステップにおいて種を問わず共通に見られる。ショウジョウバエの気管もまた、上皮シートがくぼみ、陥入することで形成される。陥入した上皮シートを構成する細胞は、さらに互いの位置を変えて再配列することで細長く伸びた管をつくる。これらの管が連結すると体に張り巡らされた気管ネットワークが完成するのだ（図2）。このように細胞が上皮シートの中で再配列するためには、細胞同士の接着は強固でありつつも柔軟でなければならない。形態形成シグナル研究グループ（P.100）の新道真代研修生らは、この一見相反する2つの性質が両立する仕組みを探ってきた。すると興味深いことに、がん遺伝子の一つとして知られるSrcが浮かび上がってきた。新藤らによると、Srcは細胞同士を接着するカドヘリンの分解を促進する一方で、同時にカドヘリンの生産量を増加させていたのだ。つまり、カドヘリンのターンオーバーを速くすることで、上皮シートが壊れないように維持しながらも細胞が再配列できる環境を実現していたのだ（図3）。細胞接着の絶妙なコントロールが組織形成に必要であることがわかる。

Srcががん遺伝子であることからも想像できるように、細胞接着のコントロールは形態形成だけでなく、がんの転移にも重要な役割を果たしている。がんの転移は、一部のがん細胞が周囲の細胞から離脱し、血流にのって他の臓器に運ばれることで起こる。これまでの研究から、Srcはがん細胞同士の接着を弱めて転移を誘発することが明らかになりつつある。体づくりにおける細胞同士の接着の理解を深めることにより、がん転移の制御にも何らかのヒントを与えることができるかも知れない。

(図3) Srcの二面性
Srcはタンパク質レベルでカドヘリンの分解を促進する一方で、遺伝子レベルで新たなカドヘリン生産を誘導している。



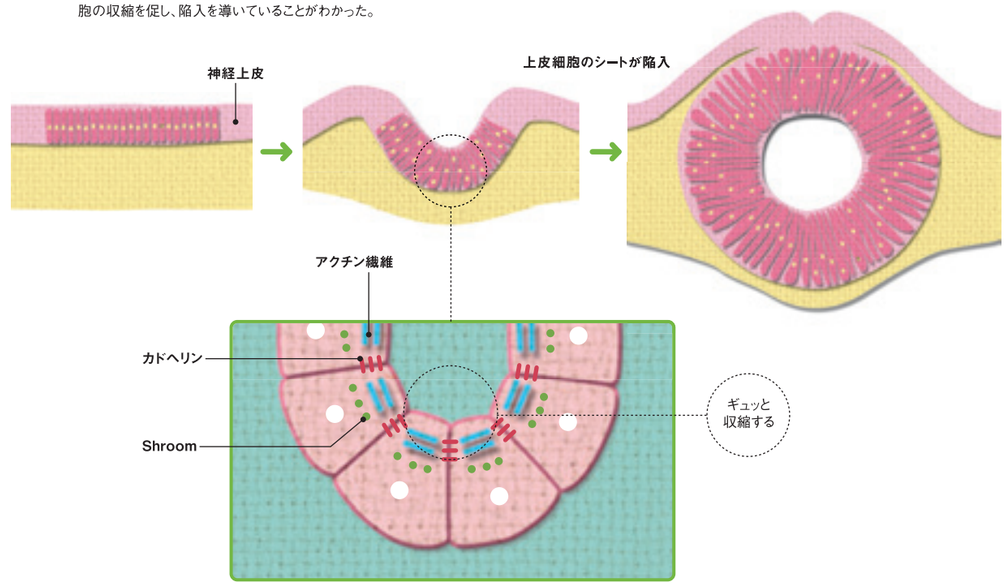
体づくりの力はどのようにして生み出されるのか?

このように、上皮シートは体づくりの過程で様々に形を変えることができるが、その駆動力はいったいどこからくるのだろうか?

神経系がつくられる過程をみると、まず神経上皮細胞からなる一層の上皮シートが陥入して神経管と呼ばれる管を生じ、この管がさらに変形して脳や脊髄といった中枢神経系をつくる（図4）。上皮シートの陥入は神経上皮細胞の頂端部で局所的な張力が発生することによって起こる。高次構造形成研究グループ（P.100）の西村珠子研究員らは、この張力の発生に重要な働きをもつShroomと呼ばれる遺伝子が、局所的に張力を発生させる仕組みを明らかにした。Shroomが細胞の収縮力を生み出す引き金となる分子を神経上皮細胞の頂端部に集合させていることを発見したのだ（図4）。Shroomが働かないように操作すると、頂端部での収縮が十分に起こらないため、上皮シートがうまく変形できず、神経管の形成に異常が生じた。細胞内の収縮力が上皮シートを変形させる駆動力になっていたのだ。

しかし、細胞内で収縮力が発生しただけでは上皮シートを変形させることはできないはずだ。収縮力が細胞同士の接着部位に伝わらなければ空回りしてしまうからだ。細胞の収縮力はアクチン骨格と呼ばれる繊維状の構造が収縮することで生み出されるが、このアクチン骨格と細胞同士の接着部位がどのよう

(図4) 神経管の形成
中枢神経系の元となる神経管は、上皮シートが陥入することでつくられる。Shroomと呼ばれる分子が、上皮細胞の頂端側で細胞の収縮を促し、陥入を導いていることがわかった。



に連結しているのかはこれまで十分に理解されていなかった。2007年、高次構造形成研究グループの安部健太郎研究員は、EPLINと呼ばれるタンパク質が細胞同士を接着するカドヘリンとアクチン骨格とをつないでいることを発見した（図5）。カドヘリンは細胞の内側でp120やα、βカテニンといったタンパク質と複合体を形成しているが、EPLINはこのカドヘリン複合体とアクチン骨格の両方に結合できることがわかったのだ。EPLINが働かないように操作した細胞では、カドヘリンとアクチンの連携に異常が生じ、細胞同士の接着が弱まってしまうことも明らかになった。このように、細胞内の骨格構造と細胞間の接着構造が連携することにより、個々の細胞が生み出す力が協調的に機能し、上皮シートの変形というダイナミックな形態形成運動が可能になるのである。

組織からの旅立ち：上皮・間充織転換

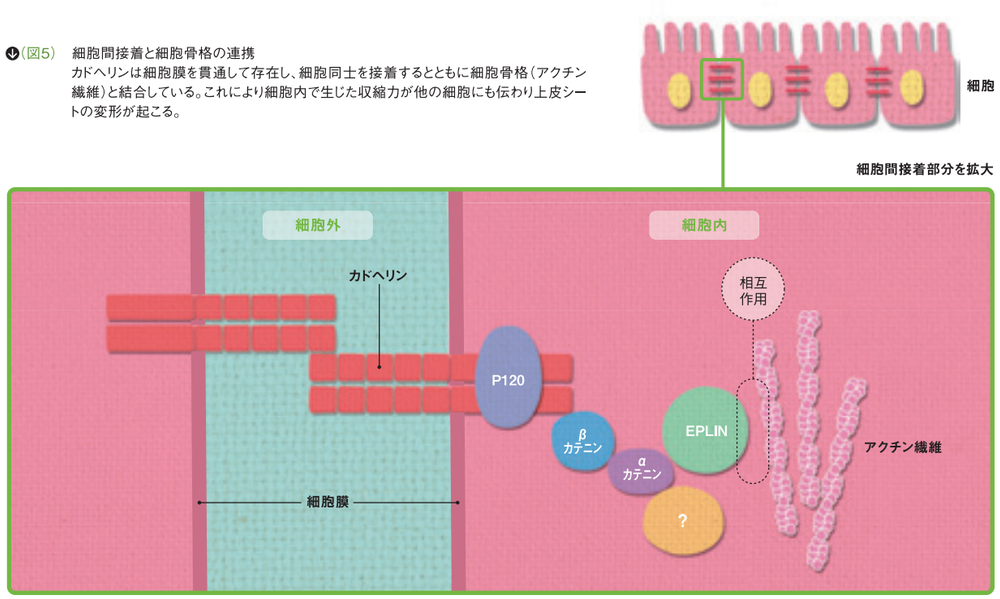
体の多様な組織を形成するためには上皮シートの変形だけでは十分ではない。筋肉や骨といった組織がつくられる際には、一部の細胞が上皮シートから離れて「間充織」と呼ばれる移動性の高い細胞へと性質を変える。この現象は「上皮・間充織転換」と呼ばれ、体づくりのみならずがんの転移とも関係の深い現象として研究者の注目を集めてきた（図6）。上皮・間充織転換の結果体内へと潜り込んだ細胞は“細胞外マトリクス”と呼ばれる細胞同士の隙間に存在する物質を足場として旅を続け、目的地に到達して組織を形成する。つまり、上皮・間充織転換が起こるためには、細胞同士の接着を弱め、細胞外マトリクスとの接着力を強め、そして移動性を獲得しなければならない。このような細胞の性質の劇的な変化はいったいどのように調節されているのだろうか。

ボディプラン研究グループ（P.99）の平野真理子研究員は、上皮・間充織転換の際に細胞同士の接着から細胞外マトリクスとの接着への切り替えを調節する遺伝子EPB41L5を発見した。この遺伝子は上皮細胞同士の接着を弱めると同時に、細胞外マトリクスへの接着を強める働きをもつ。この遺伝子を欠損したマウスを作成したところ、原腸陥入と呼ばれる上皮・間充織転換を伴う過程に大きな異常が生じていた。上皮・間充織転換を起こすべき細胞が互いの接着を壊して移動することがうまくできずに塊をつくってしまい、結果として筋肉や骨の元となる組織を形成することができなかった。さらに、平野らはこの遺伝子が体づくりの上皮・間充織転換のみならず、がん細胞の上皮・間充織転換においても重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、初期発生研究チーム（P.102）の仲矢由紀子研究員らは、上皮・間充織転換に伴って細胞同士の接着が弱まるだけでなく、上皮シートの土台となっている基底膜も破壊されることを発見した（図6）。仲矢らは、基底膜の崩壊が起こる場所がRhoAと呼ばれる因子の量によって厳密に調節されていることも明らかにした。このように、体づくりの過程において細胞は柔軟にその性質を変えるが、それを実現するための確かな制御の仕組みが存在するのだ。

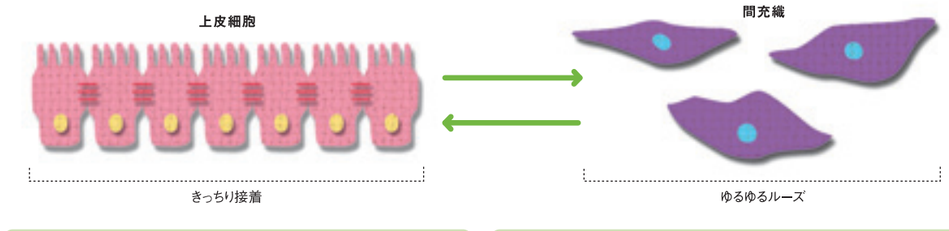
生き物の体は一見すると建物のようにとても固く安定な構造体のように思える。しかし、実際に体づくりの過程を眺めてみると、細胞のシートはしなやかに形を変え、細胞は柔軟に性質を変化させることで、驚くほどダイナミックに生物の美しい形をつくりあげていた。そして、その背後には細胞同士の連携とコミュニケーションが常に重要な役割を果たしていた。体の形づくりはまさに細胞の織り成すドラマなのだ。

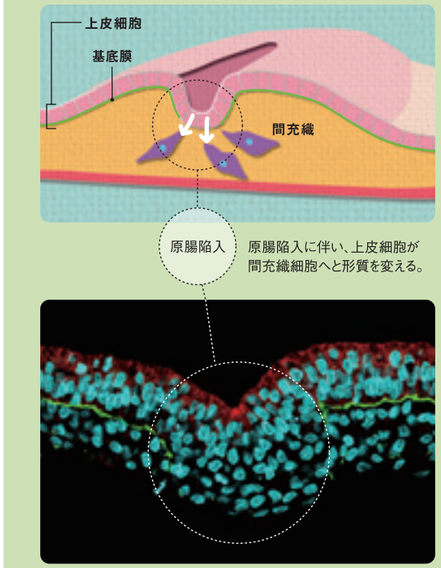
大谷哲久（おおたに・てつひさ）
形態形成シグナル研究グループ研究員。2005年京都大学生命科学研究科修了、2006年博士（生命科学）、2007年より現職。ショウジョウバエを用いて生き物や細胞の形がどのようにして生みだされるのかを研究している。

（図5） 細胞間接着と細胞骨格の連携
カドヘリンは細胞膜を貫通して存在し、細胞同士を接着するとともに細胞骨格（アクチン繊維）と結合している。これにより細胞内で生じた収縮力が他の細胞にも伝わり上皮シートの変形が起こる。

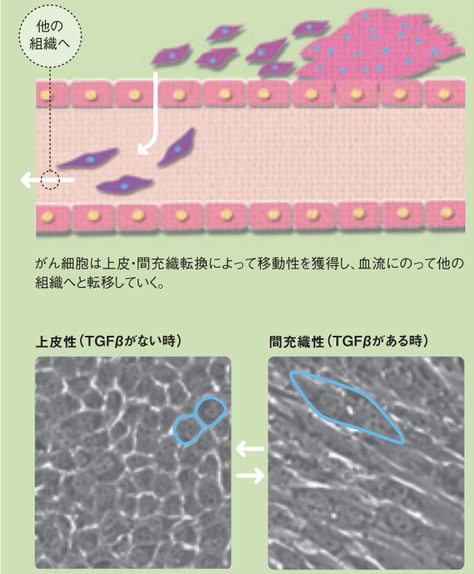


（図6） 上皮・間充織転換
上皮細胞の一部は「間充織」と呼ばれる移動性の高い細胞へと性質を変える。上皮・間充織転換は体づくりだけでなくがんの転移にも関係している。





上皮・間充織転換に伴って基底膜（緑）も破壊される。写真はニワトリ胚の原腸陥入。



マウスの上皮由来の培養細胞（NMuMG細胞）は上皮・間充織転換を起こすが、EPB41L5遺伝子の機能を欠くと、この転換が起こらない。

1-4

発生と再生の視点 04/10

単純から複雑へ

最も複雑な臓器の一つ、脳。私たちの感情や思考、記憶、行動を司る脳は、ヒトをヒトにしている臓器とも言われる。この極めて精緻な構造をもった脳はどのような発生過程によってつくられるのだろうか。時間軸と空間軸に沿って展開される脳の発生プログラムが浮かび上がってきた。

（写真） 発生中のマウス大脳（胎生15日）

脊椎動物の脳を並べてみよう（図1）。完成した脳の形は種によって随分と異なり、ヒトの脳はいかにも特殊に見える。ところが、その発生の過程やメカニズムは種によらず似ていることが明らかになってきた。驚くことに、無脊椎動物のハエと私たちの間ですら多くの共通点が見られるのだ。脳が機能する仕組みも基本的には同じだ。脳は多種多様な神経細胞が集まった器官であり、神経細胞同士が接続して情報伝達を行なうことで機能する（図2）。膨大な数の神経細胞がつくる精密な回路に情報が伝達され、それが処理・統合されることで運動・感覚・記憶、さらには思考・意識・情動といった機能が発揮される。

この複雑な脳がいったいどのようにして形成されるのだろうか。最新の知見を交えながら紹介しよう。

神経誘導と神経管形成

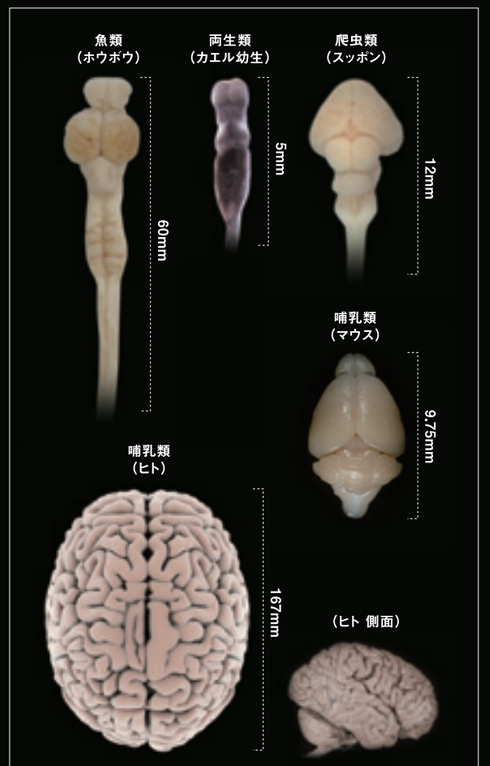
脳を含む神経系の成り立ちを遡ると、発生初期に見られる「外胚葉」と呼ばれる細胞集団にたどり着く。受精後、卵割で増えた細胞塊はまず外胚葉・内胚葉・中胚葉という3系統の細胞群に分かれる。それぞれの胚葉から様々な組織・器官がつくり出されるが、脳・神経系の元になるのが外胚葉だ。中胚葉や内胚葉を分化させる因子については研究が進んでいるが、外胚葉の分化に関しては未解明な点が多かった。2008年、器官発生研究グループ（P.100）の笹井紀明研究員らはアフリカツメガエルを用いた研究で、XFDL156という分子が外胚葉の分化を促進することを突き止めた（図3）。外胚葉は中胚葉に近い部位から形成されるので、中胚葉形成を誘導する分子に常にさらされている。それにも関わらず外胚葉が生じるのは、XFDL156が外胚葉になるべき部位の細胞内に存在し、中胚葉形成を誘導する分子の働きを阻害しているからであった。

こうして形成された外胚葉に、さらに別の分子が次々と作用して神経系が発生していく。神経系へと運命づけられた細胞群は、まず神経上皮と呼ばれる1層の細胞からなるシート構造を形成する。さらに発生が進むと神経上皮が胚の中心線に沿って陥没し、両端が融合して神経管と呼ばれる1本の管が生じる（図4）。神経管はたった1層の細胞シートからできているが、この単純な構造から複雑精緻な脳の構造がつくりあげられるのだ。

神経管の領域化

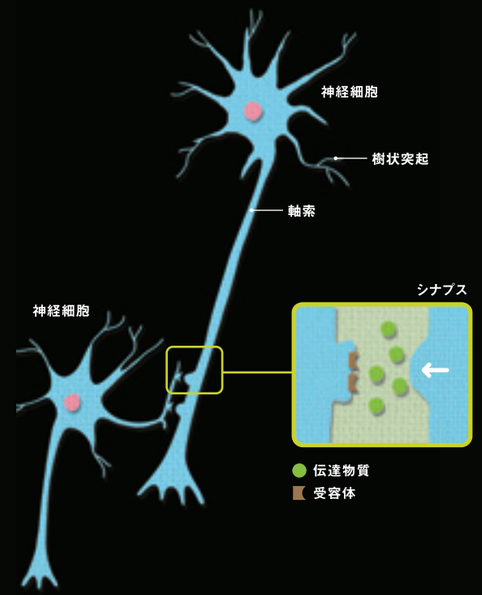
神経管は一見均一で金太郎飴のようにどこでも同じに見えるが、時間経過とともに前方から終脳、間脳、中脳、後脳、脊髄と区分されていく。この過程を「領域化」と呼ぶ。それぞれの領域ごとに細胞分裂のスピードが異なり、終脳・間脳・中脳・後脳では爆発的に神経上皮細胞の数が増加し、これらの部分は風船のように肥大する（図5）。この前後軸に沿った領域化は、FGFやレチノイン酸と呼ばれる分泌性

（図1） 各種脳の比較 （サイズは各種の平均）



画像提供（ホウボウ、カエル、スッポン）：愛媛大学大学院理工学研究科　村上安則

（図2） 神経細胞間の情報伝達
神経細胞は樹状突起および軸索と呼ばれる2種類の突起を伸ばす。シナプスと呼ばれる神経細胞同士の接合部を介して軸索から樹状突起へと情報が伝達される。ヒトの場合、最も長い軸索は1m以上、軸索に流れる情報の伝達速度は最速120m/秒にも及ぶ。

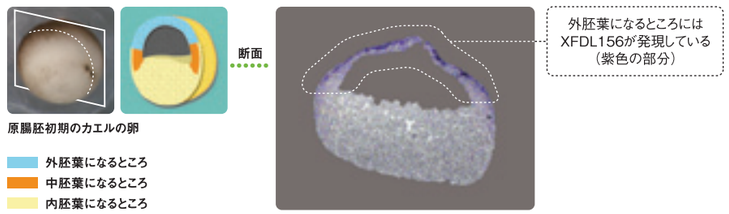


因子と、それらの因子を受け取る細胞の応答性により厳密に制御されている。同じ分泌性因子に対して、神経管の前方の細胞と後方の細胞では応答性が異なるのだ。実際に、体軸形成研究チーム（P.101）の清水貴史研究員らはゼブラフィッシュを用いた解析で、FGFやレチノイン酸に応答して後方の神経組織の形成を促進するCdxという分子の存在を明らかにした。Cdxは本来、神経管の後方で発現しているが、この分子をもたない胚では、FGFやレチノイン酸が存在しているにも関わらず、後方の神経組織、すなわち脊髄が正しくつくられない。代わりに本来できるはずのない前方の神経組織が後端にできてしまう（図6）。つまり、Cdxを発現する細胞では分泌性因子に応答して後方の神経組織がつくられるように制御されているのだ。このような制御を経て前方では前方らしい、後方では後方らしい細胞や組織がつくられていき、1本の神経管から複数の領域をもつ脳・神経系ができあがる。

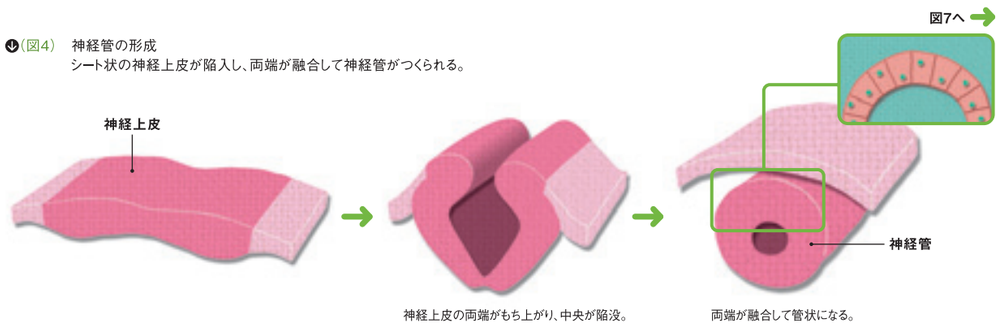
非対称分裂と神経分化

さらに発生が進行すると、様々な種類の神経細胞がつくられ始める。それまで等分裂によって増殖していた神経上皮細胞は幹細胞としての性質を獲得し、非対称分裂（1-2参照）によって次々と神経細胞を生み出すようになる。この等分裂から非対称分裂に切り替わるメカニズムについて最近興味深い発見があった。大脳皮質の神経上皮細胞は垂直方向に細長く伸びて上皮の両端に接する形をしており、これまでは分裂軸の方向を変えることによって等分裂と非対称分裂を切り替えているというのが定説だった。つまり水平方向に分けるのが等分裂（細長い2つの細胞が生じる）、垂直方向に分けるのが非対称分裂（短い2つの細胞が生じる）と考えられていたのだ。ところが、非対称細胞分裂研究グループ（P.100）の今野大治郎研究員と塩井剛研究員らがこれらの分裂様式を詳細に調べたところ、等分裂によって増殖する際も、非対称分裂によって神経細胞を生じる際も、どちらも上皮面に対して水平に分裂していることが明らかになったのだ（図7）。等分裂でも非対称分裂でも水平方向に分裂する点では同じだが、非対称分裂の場合、核と遠い側へ細長く伸びた突起を受け継ぐ細胞と受け継がない細胞が生じる。分裂後、娘細胞がどのように分化するかを調べたところ、突起を受け継いだ細胞の方に神経上皮細胞としての性質が引き継がれていることが新たに分かった。分裂軸がランダムになってしまう変異マウスの神経上皮では、核に近い方の上皮構造を受け継がずに細長い突起のみを受け継ぐ細胞が増えるのだが、この変異マウスでは正常な神経上皮細胞が減少していた。このことは、神経上皮細胞の分裂軸が正しく制御され、両端の上皮構造を受け継ぐことが神経上皮細胞としての性質、形態を維持するために必要であることを示している。神経上皮細胞のもつ細長い突起は神経細胞が移動する足場としても働くため、脳の構造形成のためにも、ある一定数の神経上皮細胞が常に存在していることが重要であると考えられる。

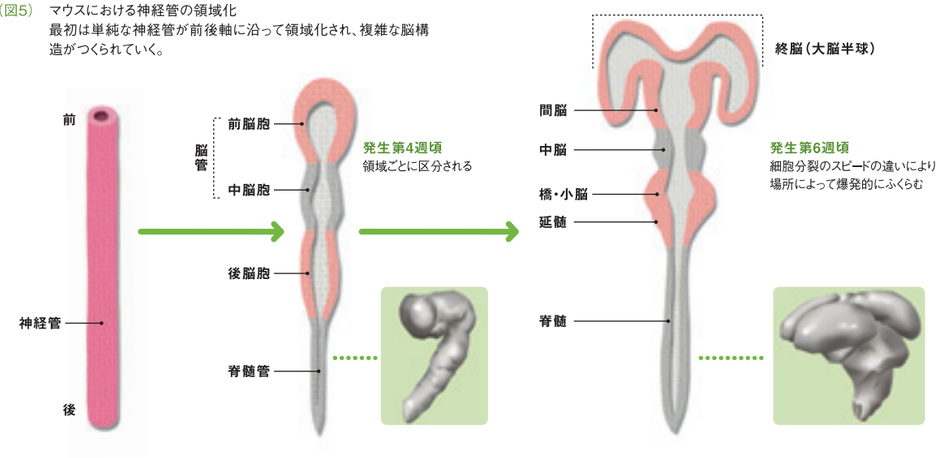
（図3） 外胚葉の形成
外胚葉になる部位にはXFDL156が発現し中胚葉化が抑制されている。



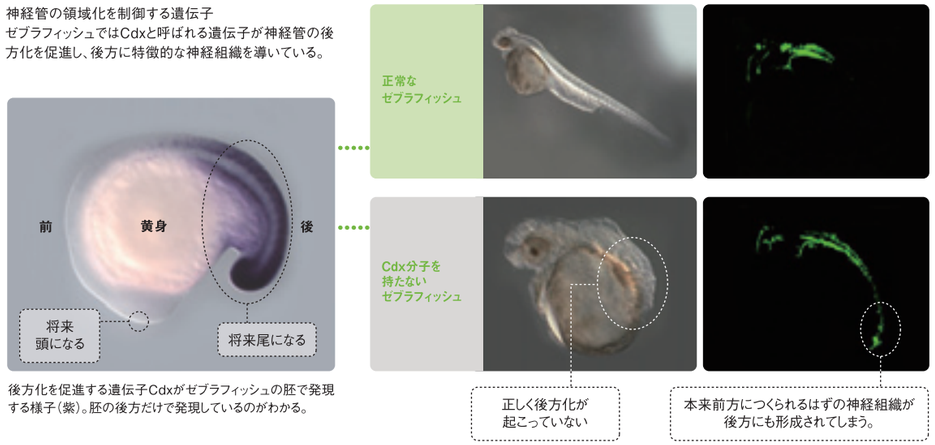
（図4） 神経管の形成
シート状の神経上皮が陥入し、両端が融合して神経管がつくられる。



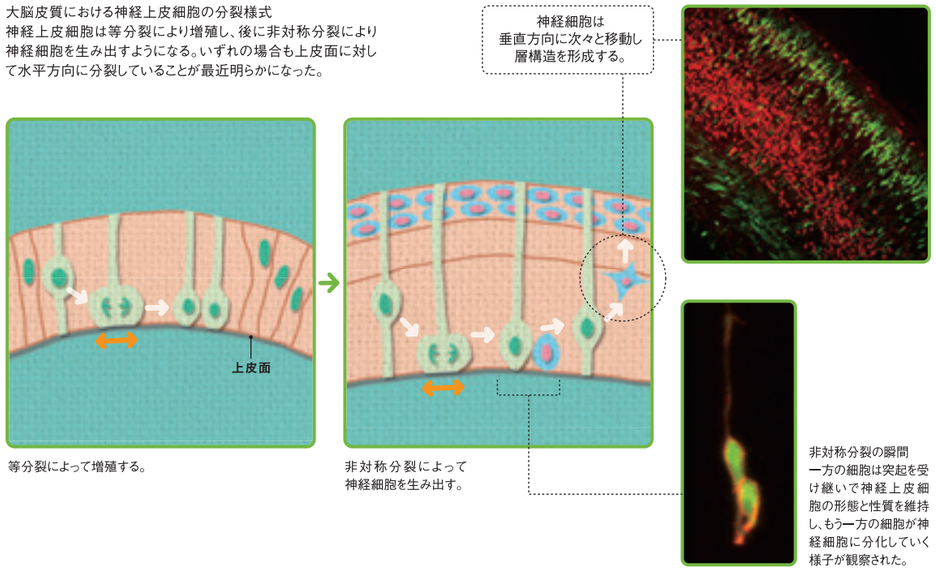
（図5） マウスにおける神経管の領域化
最初は単純な神経管が前後軸に沿って領域化され、複雑な脳構造がつくられていく。



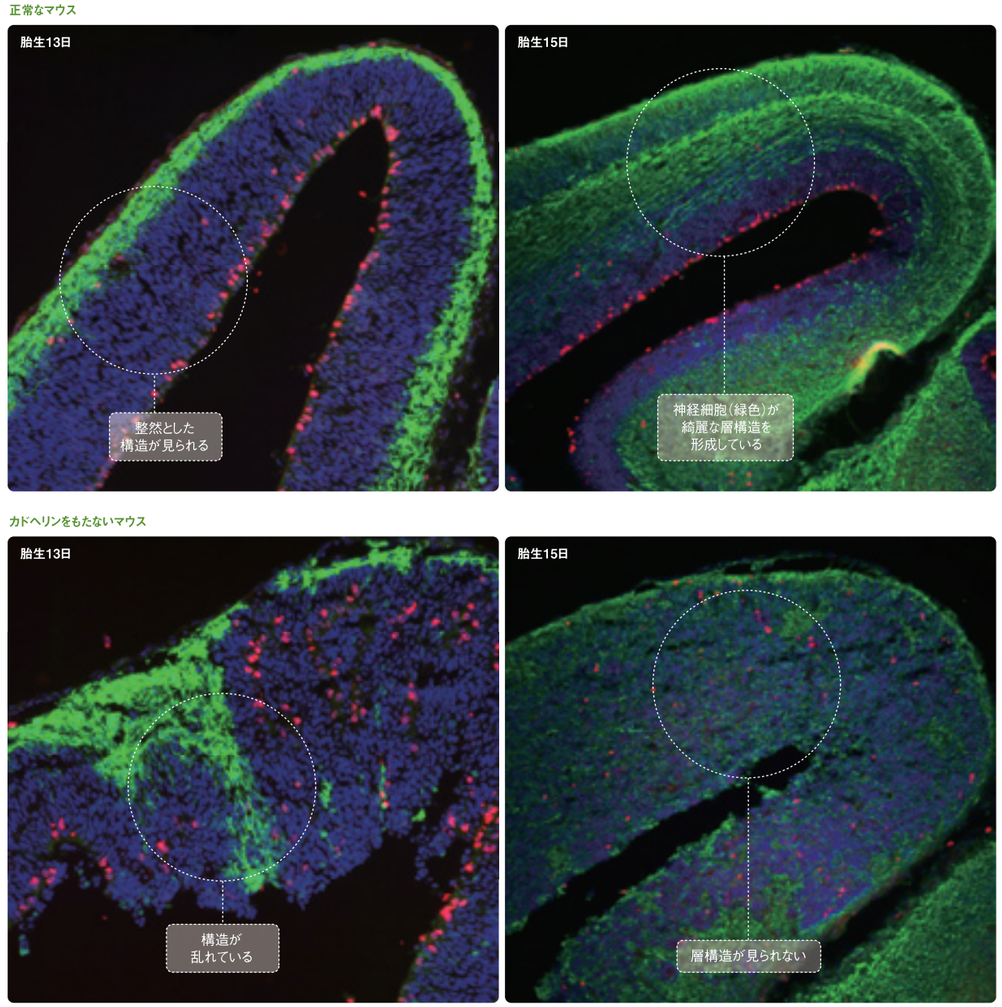
（図6） 神経管の領域化を制御する遺伝子
ゼブラフィッシュではCdxと呼ばれる遺伝子が神経管の後方化を促進し、後方に特徴的な神経組織を導いている。



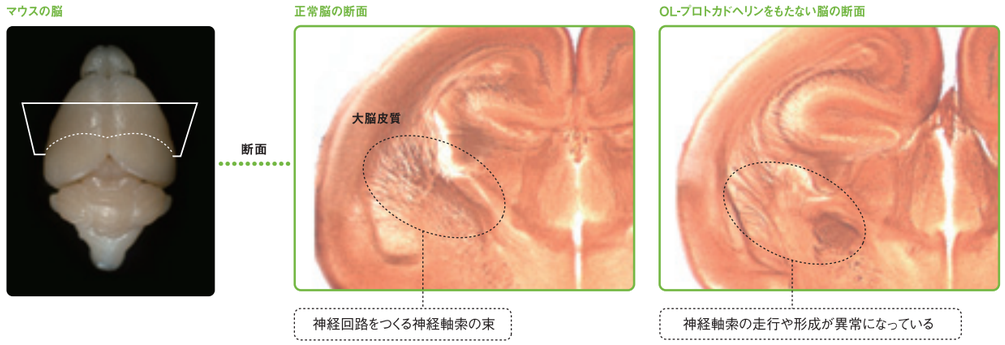
（図7） 大脳皮質における神経上皮細胞の分裂様式
神経上皮細胞は等分裂により増殖し、後に非対称分裂により神経細胞を生み出すようになる。いずれの場合も上皮面に対して水平方向に分裂していることが最近明らかになった。



(図8) N-カドヘリンをもたないマウスでは正常な大脳皮質の構造が形成されない



(図9) OL-プロトカドヘリンをもたないマウスは神経回路の走行が異常になる



脳の構造形成と神経回路形成

このようにして生まれた多様な神経細胞は、無秩序に脳内に存在するわけではない。発生過程で生み出された神経細胞は適切な場所まで移動し、同じ種類の神経細胞同士が集まって層や集団をつくり、それらが正しく接続してはじめて正常に機能する。例えば哺乳類の大脳皮質では、発生の進行に従って神経幹細胞から生まれる神経細胞の種類が変化することや、生み出された神経細胞が次々と移動して表層に積み重なることなどが知られている（図7）。その結果、同時期に生まれた同種の神経細胞はバームクーヘンのように層を形成し、最終的には6層からなる構造ができあがる。層によって神経細胞の接続相手や機能が異なるため、適切な位置に適切な細胞がないと正しい回路が形成されず、脳の高次機能が破綻する可能性もある。実際、てんかんや精神遅滞の患者では層構造の乱れが認められることや、これらの病気の原因遺伝子のいくつかは細胞移動に関わることが知られている。神経細胞が定められた場所へ移動して正しい構造を形成することは、脳の機能を正常に発揮するために不可欠なのだ。

神経細胞が適切な脳の構造と神経回路をつくるには、細胞同士が結びつき互いを認識する必要もある。このような働きをする分子の一つとして、細胞間の接着を担う分子、カドヘリンがある。カドヘリンは細胞の膜表面に存在し、カドヘリン同士が結合することにより細胞同士が接着する（1-3参照）。高次構造形成研究グループ（P.100）の門脇正和研修生らは、大脳皮質の形成にカドヘリンの一つであるN-カドヘリンが重要であることを報告している。大脳皮質の形成過程でN-カドヘリンを欠くと早い段階で大脳皮質の構造が大きく乱れ、本来できるはずの層構造が形成されなかったのだ（図8）。カドヘリンによる細胞同士の接着が、大脳皮質の構造の構築や維持に重要な役割を果たしていることを示していた。

神経回路の形成過程においてもカドヘリンが重要な役割を果たしているようだ。同グループの平野伸二研究員らは、神経回路形成にカドヘリンの一つであるOL-プロトカドヘリンが必須であることを示した。OL-プロトカドヘリンを欠くマウスでは、脳の線条体と黒質という部位をつなぐ神経細胞が正しく伸長せず、神経回路が形成されていなかった。この他にも大脳皮質と視床をつなぐ神経回路の走行にも異常が確認された（図9）。OL-プロトカドヘリンは、神経細胞が特定の道筋に沿って軸索を伸ばし、正しい回路を形成するのに必須なのだ。

これらのことからカドヘリンは神経細胞同士の接着を通じて、脳の構造や神経回路の形成に深く関与していることがわかる。神経細胞が適切な場所へ移動して回路をつくる過程には、カドヘリンの他にも様々な分子機構が存在し、それらによって脳形成の過程は厳密に制御されている。この過程を通して何億もの多様な神経細胞が組織化され、全体として一つに統合されて初めて脳としての機能を発揮するのだ。

神経発生の研究と医療応用

これまでに述べた成果を始め、脳・神経系の発生に関する研究成果の集積は、様々な疾患の原因や発症メカニズムの理解にもつながる可能性をもつ。疾患のなかには、発生過程における何らかの異常が原因であるものも多い。例えば、神経分化・再生研究チーム（P.101）の上坂敏弘研究員らが研究を進めるヒルシュスプルング病もその一つである。ヒルシュスプルング病とは、腸管を制御する神経回路が発生過程においてうまく形成されず、腸のぜん動運動が起こらなくなり、内容物が移動できずに腸の肥大や腸閉塞などを起こす病気である。この病気の原因究明には、腸の神経回路の形成など神経発生の基本的メカニズムを理解しなければならない。ヒルシュスプルング病の原因遺伝子の一つとして神経発生に関与する分子が知られており、上坂らはこの遺伝子を操作したマウスを用いて解析を進めている。このような研究により、腸管神経の発生過程や疾患における詳しい病態が明らかになれば、治療法開発などへの応用も期待できる。発生という生物の最も根元的な現象の理解は、様々な形で応用へとつながる可能性をもっているのだ。

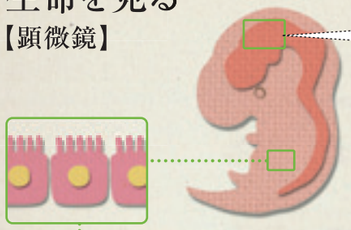
最後に

ここでは脳の発生を例に形態形成の様子を最新の知見とともに概説した。しかし依然として謎の部分は多い。形態形成は時間軸と空間軸に沿って展開される極めて複雑な生命現象であり、例えば、細胞が時間経過をどのように感知するのか、自分の位置をどのように認識するのか、といった問題もまだまだ未解明のままだ。脳を始めとする形態形成、器官形成のメカニズムを明らかにすることは、個々の生命現象の統合プロセスを明らかにすることでもある。それは私たち生物個体の成り立ちを理解するために必要な視点なのだ。

最後に、次の言葉を紹介して結びとしたい。「ヒトの神経系は生物学的進化の究極の産物である。それがどのように機能し、どのように形成されるかを理解することは、自己を知るという魅力であると同時に、最も高次の知的挑戦である」（Zach W. Hall 著：An Introduction to Molecular Neurobiology より）

中村祥子（なかむら・しょうこ）
京都大学医学研究科腫瘍生物学講座にて小脳がほとんど形成されないcerebellessマウスの解析を行い、学位取得。その後2005年よりCDBの高次構造形成研究グループにて大脳新皮質の層構造形成におけるN-カドヘリンの役割を解析中。自分でやったライブイメージングで初めてみた大脳新皮質の神経細胞の移動の様子は忘れがたいデータ。実際に inside-out している様子が観察でき、百聞は一見にしかずだと深く納得しました。

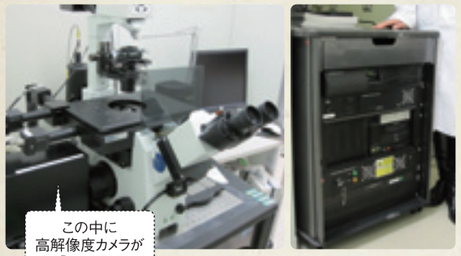
生命を見る
【顕微鏡】



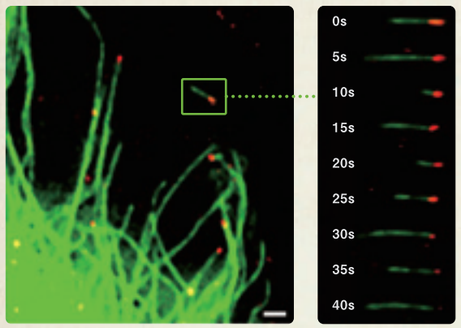
「顕微鏡」というと、理科の授業で習ったプレパラートや接眼レンズ、対物レンズを思い浮かべるかもしれない。もちろん、先端科学研究の現場でもそれら基本セットは変わらないが、最近の顕微鏡はただ拡大するだけではない。何を見たいのか、目的や用途に合わせてレンズはもちろん、画像を撮影するカメラや解析ソフトウェアを組み合わせて観察を行なう。

DeltaVisionシステム（顕微鏡＋画像処理ソフトウェア）

高解像度のカメラと画像演算ソフトウェアを搭載し、細胞の中の微細な構造を鮮明に観察することができる。また、タイムラプスといって、一定時間毎に写真を撮影することで、時間経過に伴う変化を観察することもできる。



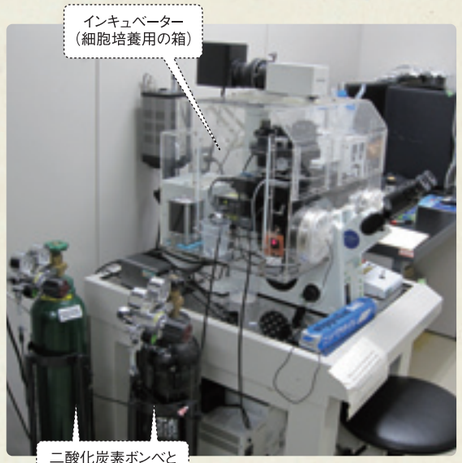
実際の顕微鏡（左）と解析用コンピューター（右）。



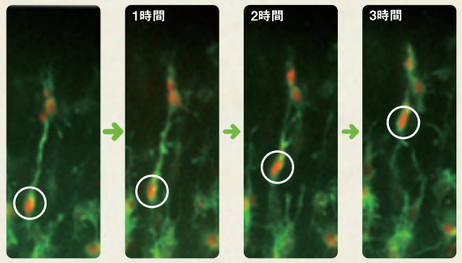
緑色にラベルされた細胞内微小管（左）とタイムラプス観察による画像（右）。微小管の長さが時間経過とともに変化していることがわかる。微小管は細胞の形態や細胞内の物質輸送に重要な役割をもつ。

顕微鏡＋培養用インキュベーターシステム

発生におけるダイナミックな細胞の動きを観察するには、細胞を生きたまま長時間観察する必要がある。下の写真は顕微鏡に細胞培養用の箱を設置し、数時間から数日かけた観察を行えるシステム。箱の中では、温度はもちろん酸素、二酸化炭素の濃度を調整し、生体内に類似した環境をつくり出すことができる。



実際の顕微鏡システム。



マウスの大脳がつくられる際に神経細胞が移動する様子。この細胞移動は大脳皮質の形成に重要な役割を果たす。

CDBでは研究目的に応じて顕微鏡や解析ソフトウェアなどのセットアップを専門に行う「光学イメージングユニット」を設置し、支援体制を整ている。ユニットリーダーの清末氏はこれらの顕微鏡技術に精通しており、研究者にとって心強い存在だ。

器官発生研究グループ
猪股秀彦

（いのまた・ひでひこ）東京工業大学大学院修了、理学博士。大学院時代の専門は分子生物学。博士号取得後、「生物を研究するなら個体レベルで」と、発生学を専門にする現在の研究グループに参加。CDBは6年目。

実験現場に聞く。

研究所において「実働部隊」の中心メンバーは博士研究員（ポストドクトラルフェロー、略してポスドク）達である。彼らは個々の研究テーマの下、自ら考え実験を行い、データを出す。研究成果として世に出るのはそのようなデータの積み重ねだ。今回はCDB博士研究員の一人猪股秀彦研究員に、彼の研究テーマやその面白さと困難、科学研究に対する考えなどをインタビューした。

Q どんな研究をしているのですか？

私たちの体は、頭は一つ、眼は二つ、腕は二本と決まっており、脳や肝臓などの組織・器官のサイズは、個人差はあれ生まれてくる時はだいたい同じです。これはごく当たり前のようですが、実はこの当たり前のことを決めるメカニズムはまだよく分かっていません。しかも、受精卵が分裂を繰り返して個体の形を作り上げるさい、外の環境では温度などいろいろな要因が時々刻々と変化しており一定ではありません。しかし、そのような厳しい環境にもかかわらず、私たち生物は常に正しい形態を保ったまま生まれてきます。このように環境の変動に正しく適応する「柔軟さ」を発生の「頑強性」と言います。この「頑強性」が私の研究テーマです。

Q この「頑強性」に関する研究は高い評価を受け、学術雑誌*Cell*に掲載されました。研究を進める上での困難はありましたか？

いままでの発生生物学の研究から、組織・器官の形成に必要な分子群が多く見つかってきました。個体を建物に例えると、建築資材（柱・レンガなど）を明らかにしてきたことを意味します。しかし、頑丈な建物を建設するためには他にも考慮すべき点が多くあります。その一つが、地震に対する建物の強度です。これこそが、発生における「頑強性」を意味します。地震に対する強度を考えるには地震を人工的に起こして実験をする必要があるように、頑強性を考えるには、発生に必要な状態をわざと乱す必要があります。この状態を人工的につくるのに苦労しました。

もう一つ解決に苦労したのは、生物発生は、地震がきても壊れない耐震構造か、あるいは日本の五重塔のように地震の影響をうまく逃す免震構造かどちらを採用しているのだろうか、という問題です。免震構造は五重塔のように、一見すると木造でゆらゆらとしなる構造を持つため、地震には弱そうな構造であるように見えます。実は、発生の頑強性も免震構造のように外部環境の変化にしなやかに対応し、発生への影響を最小にしていることを見いだしました。実際に、免震構造を担う分子の機能を阻害したのち、発生条件を乱すと、個体は外部環境に適切に対応できなくなり、体の大部分が頭部になってしまいました。このように、実験によって頑強性が崩壊した瞬間を観察できたときはとても感動しました。

Q 主に実験に用いているのはアフリカツメガエルですね。何故カエルなのでしょう?

カエルには様々な利点があり、昔から発生生物学の分野で活躍してきました（2-1参照）。発生の研究に使うのは主に受精卵ですが、カエルは一度に多くの卵を産みます。また、卵のサイズが大きいためいろいろな物質を卵に直接注入することができ、移植等の操作も容易にできるため、とても自由度の高いモデル生物であるといえます。このような利点を生かし、自分が考えた「仮説」を実際に「実験」という形で確かめられる楽しさがあります。また、特殊な設備も必要なく、比較的安価に研究を行えます。自由度の高いカエルを用いることにより、生物に備わる普遍的な現象を明らかにし、他の生物に還元できればと考えています。

Q 研究を進めるにあたり猪股さん独自のスタイルのようなものはありますか？

どんなことも「当たり前」と考えないようにしています。すでに知られている現象も、異なった側面から観察すると新しい発見があるかもしれません。そのためには、既に知られている結果とは異なる研究結果が得られても、なるべく素直にそれらの結果を受け入れられるようになりたいと考えています。そのような積み重ねが、思いもしない新たな生命現象の側面を明らかにしてくれると思います。

※猪股研究員の研究は2-1でも紹介しています。



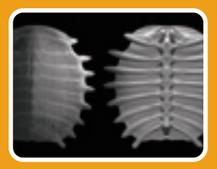
Chapter 2

生物の普遍性

私たち生物は、長い歴史のなかで脈々と受け継がれてきた普遍性と、それぞれの種が固有に編み出した特殊性の両方を体現している。ゲノムからカメの甲羅まで、最新の知見を交えながら生物の普遍性と多様性のメカニズムを探る。







title

2-1
木を見て森を知るモデル生物研究
笹川綿子

2-2
ヒトゲノム≒ハエゲノム?
熊木勇一

2-3
肋骨からできたカメの甲羅
長島寛

page

041

047

053

2-1

発生と再生の視点 05/10

木を見て森を知る モデル生物研究

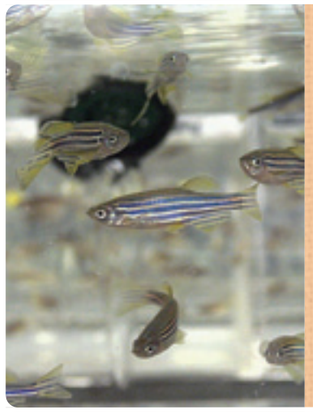
魚類、両生類、鳥類、哺乳類…、地球上に存在する様々な生物たち。姿形は多種多様だが、マウスとヒトの遺伝子が99%同じと言われるように、意外にも共通するところが多い。そこで、研究に適した単純な生物をモデルとして選び、その成果を他の生物種に適用するという「木を見て森を知る」アプローチが成功を収めてきた。ここでは研究の現場で活躍するモデル生物たちを紹介する。

（写真） 左からニワトリ胚、マウス胚、ゼブラフィッシュ胚

（図1） 科学研究の世界で活躍するモデル生物


凍結死体から作成したクローンマウス
（ゲノム・リプログラミング研究チーム）

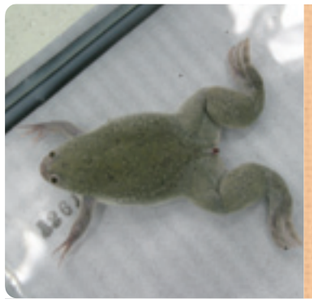
マウス
Mus musculus
遺伝子操作が可能な哺乳類のモデル
哺乳類のモデル生物であるマウスは、ヒトとの比較や医療への応用を目的とした研究によく用いられる。利用できる変異体の種類も豊富に存在するが、ノックアウトマウスやノックインマウスなどの遺伝子改変マウスを作製して解析に使うこともできる。



ゼブラフィッシュ
Danio rerio
脊椎動物の最も単純なモデル
心臓、循環器系など、哺乳類にある組織、器官を同等にもつシンプルな脊椎動物のモデル。受精が体外で起こり、受精卵が透明であるため、発生の様子を初期段階から観察しやすい。発生に異常をきたす突然変異体が多数存在し、解析されている。組換え遺伝子を胚に導入する技術や、遺伝子の機能を抑制する方法も確立している。



ニワトリ
Gallus domestica
微小手術で胚操作が可能
農場から卵を容易に入手することができる。産卵後は卵の中で発生が進むので、母体を傷つけることなく様々な発生段階の胚を容易に解析できる。卵に穴を開けて胚に操作を行い、そのまま卵の中の状態で発生を進め、経過を観察することも可能。



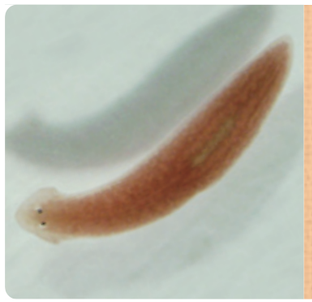
アフリカツメガエル
Xenopus laevis
大きな卵が初期胚発生の研究に最適
卵のサイズが大きい（直径1～2mm）ので、顕微操作で細胞や組織片の除去や移植を行える他、個々の細胞に遺伝子やタンパク質を注入することができる。胚発生の進行が正確で速く、受精後24時間で神経胚がつくられる。初期胚発生の優れた研究材料として100年以上活躍している。


緑色蛍光タンパク質（GFP）を細胞核に発現する遺伝子組換え線虫。

線虫
Caenorhabditis elegans
959個の細胞からなる多細胞生物最小のモデル
長さ約1mmの体の中に消化器、筋肉、神経、生殖器などの器官をもつ多細胞生物最小のモデル生物。約3日で成虫になり、冷凍保存も可能で扱いやすい。1つの受精卵から959個の細胞からなる成虫に至るまでのすべての細胞系譜（図3）が明らかになっており、分裂パターンにも個体差がないという優れた性質をもつ。



ショウジョウバエ
Drosophila melanogaster
遺伝学のモデルとして古くから活躍
変異体が多く、生活環が2～3週間と短いことから、遺伝学の優れた研究材料として20世紀初頭から取り上げられている。体の基本構造を決めるホメオボックス遺伝子群の発見を始め、体節や体軸の形成、器官形成、神経系の発生など様々な研究が盛んだ。



プラナリア
Dugesia japonica
脅威の個体再生能力
ウズムシとも呼ばれ、河川などの淡水にすむ。体内に幹細胞を豊富に持ち、プラナリアを数個の断片に切り分けると、そのすべてが個体に再生する。この驚異的な能力のため、再生医学の分野で注目を集めている。

生物種の代表としてのモデル生物

地球上には数千万の生物種が存在するが、それらは全て共通の祖先に由来すると考えられる。そのため、DNAやタンパク質の合成、細胞分裂などの基本的な生命現象は多くの生物において共通のシステムが働いている。生物が形づくられていく発生現象や形態形成においても共通の分子が働いていることが分かってきた。そのような生物に共通するメカニズムを理解するための代表として科学研究で取り上げられているのがモデル生物だ。

モデル生物には、飼育や観察、実験のしやすさ、維持コストなどを考慮し、研究材料として優れた性質をもつ生物が選ばれる。動物発生学の分野では、マウス（*Mus musculus*、一般的にはハツカネズミ）やアフリカツメガエル（*Xenopus laevis*）、ショウジョウバエ（*Drosophila melanogaster*）などが教科書にも頻繁に登場するが、それ以外にも線虫（*Caenorhabditis elegans*）やメダカ（*Oryzias latipes*）、ゼブラフィッシュ（*Danio rerio*）などの生物がモデル生物として活躍している（図1）。

モデル生物は様々な生物を代表する例として用いられ、私たちヒトへの理解や、医療への応用を最終的な目的として研究されている場合も多い。ヒトなどの生物では複雑な遺伝子ネットワークも、線虫やショウジョウバエなどの生物ではより単純だ。このようにモデル生物では複雑な生命現象も単純化されているので解析がしやすく、さらに世代交代が早いため短期間で結果を導ける。一方、モデル生物特有の遺伝情報や体の構成など、ヒトや他の生物と共通しない特徴もある。モデル生物を研究することによって、様々な生物に共通するメカニズムや、生物種間のシステムの違いが見えてくる。これらのことを踏まえ、研究者はそれぞれの研究目的にあった生物を研究対象に選んでいる。

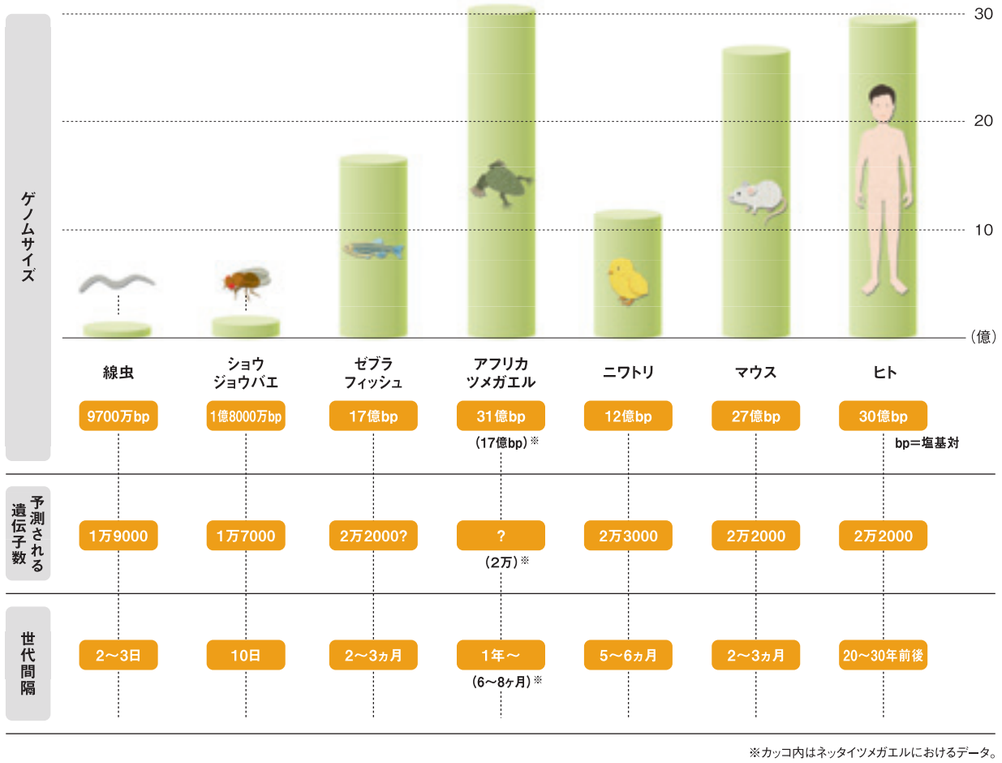
モデル生物がもたらす「共有財産」

このように研究上の利点がある生物をモデルとして選定し、世界中で集中して研究が行われている。そのため、ゲノム情報（その種がもつ全DNA配列）などの遺伝学的情報を始め研究に活用できるデータベースが充実してきている。線虫、ショウジョウバエ、ニワトリ、マウス、メダカはすでに全ゲノムが解読されており、アフリカツメガエルやゼブラフィッシュについてもゲノムプロジェクトが進行中だ。2010年には、アフリカツメガエルよりもゲノムの小さいネッタイツメガエルの全DNA配列も解明された。これらのデータベースはインターネットを通して研究者間で共有されており、自分の興味のある遺伝子の特徴などを生物種間で簡単に比較することが可能だ。

興味深いことに、ゲノムの大きさは生物種によって様々だが、そこにコードされ、実際に生体で機能する遺伝子の種類はさほど大きく違わない（図2）。ここにあげた動物の遺伝子数はみな2万前後で、ヒトと線虫でさえ2倍の差はない。その理由は生物種間で共通する遺伝子が多く働いているからだ。形も大きさも全く違うヒトと線虫だが、実は遺伝子で比べると見た目ほどの違いはなく、線虫の遺伝子のうち7割はヒトにも共通の遺伝子があるという。

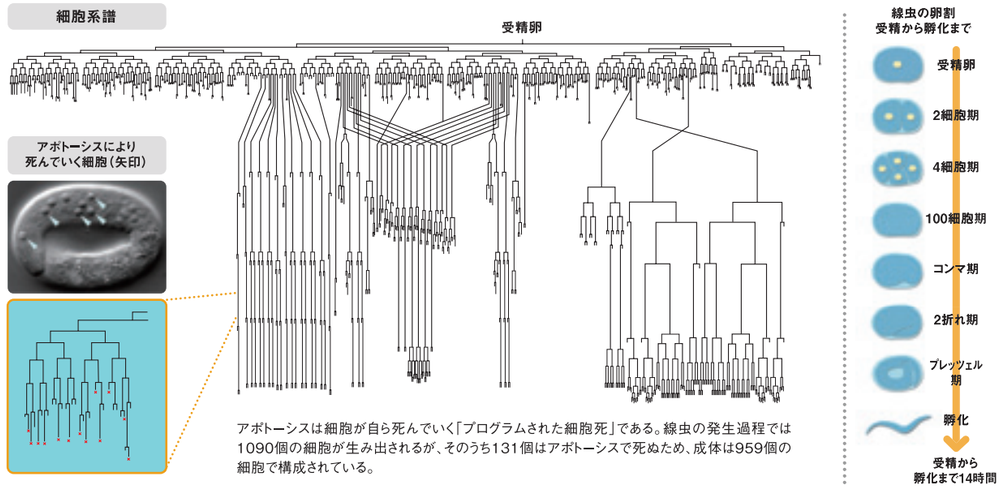
一方、生物種間でゲノムサイズにこれだけのバリエーションがあるのは、ゲノム上には実際に機能する遺伝子以外の配列も含まれているからだ。つまり、遺伝子の発現を制御する配列や重複配列など、何億年もの進化の過程で刻まれてきた情報が含まれるため、生物種によってサイズも大きく異なると考えられている。

（図2） ゲノムサイズと遺伝子の総数



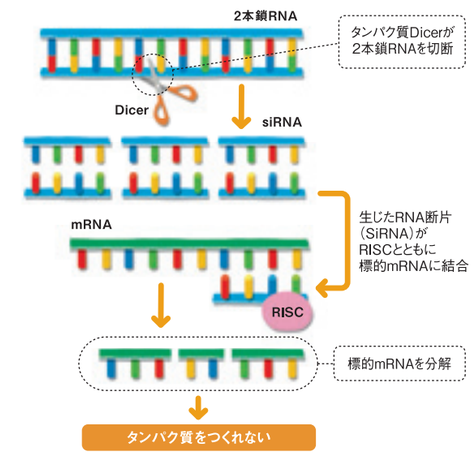
※カッコ内はネッタイツメガエルにおけるデータ。

(図3) 線虫の細胞系譜とアポトーシス
サルストン博士らは、受精卵が成虫になるまでにどのような細胞が生み出されるのかを観察し、その全てを記載した細胞系譜をつくった。この過程で、細胞が自ら死んでいくアポトーシスも発見された。

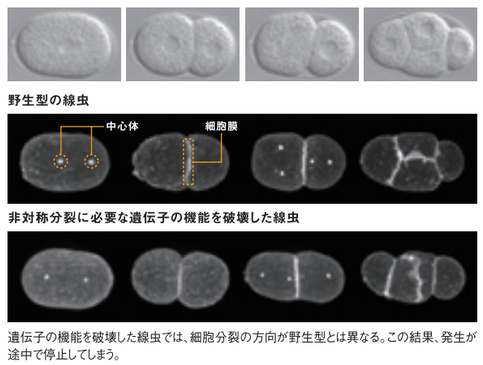


アポトーシスは細胞が自ら死んでいく「プログラムされた細胞死」である。線虫の発生過程では1090個の細胞が生み出されるが、そのうち131個はアポトーシスで死ぬため、成体は959個の細胞で構成されている。

(図4) RNAiによる遺伝子発現抑制



(図5) 3次元ライブイメージングでとらえた線虫の卵割



遺伝子の機能を破壊した線虫では、細胞分裂の方向が野生型とは異なる。この結果、発生が途中で停止してしまう。

モデル生物からわかること

ではモデル生物を用いた研究でどのような成果が得られたのだろうか。例えば、多細胞生物の最もシンプルなモデルである線虫は生命科学研究の歴史を大きく変えるような重要な発見をもたらしてきた。

1970年代、サルストン（John Edward Sulston）博士らは1細胞の受精卵から成虫に至るまでの全ての細胞の分裂過程を追跡し、線虫の細胞系譜を明らかにした（図3）。この研究が元となり、細胞が自殺する現象「アポトーシス」が発生過程で見つかった。この「細胞の自殺」現象は、線虫のみならずヒトを含む多くの生物に存在するシステムであり、胚発生における形態形成や様々な疾患に関与する重要な現象であることがその後の研究から分かってきた。2002年、サルストン博士を含む3名はこのアポトーシスに関連した研究によってノーベル医学・生理学賞を受賞している。

2006年のノーベル医学・生理学賞の対象となったRNAi（RNA interference）に関する研究も、線虫で初めてその現象が見つかった。RNAiとは短い2本鎖RNAが遺伝子発現を抑制する機構のことで（図4）、今では線虫のみならず他のモデル生物や哺乳類培養細胞において、目的遺伝子の発現を抑制し、その機能を解析する方法として広く利用されている。この他にも、RNAiは染色体構造の形成など様々な生命現象に関与していることが明らかになってきている。

また、線虫は体が透明で厚さが約0.1mmと非常に薄いので、様々な発生過程を観察しやすいのも大きな利点だ。発生ゲノミクス研究チーム（P.103）の杉本亜砂子チームリーダーらは、高解像度の画像を3次元立体像に再構築する3次元ライブイメージング技術などを研究に取り入れ、より詳細な胚の発生過程の観察に成功している（図5）。このような解析ツールのおかげで、線虫初期胚の分裂過程で何が起きているのか、分子レベルで詳しく正確に解析できるようになり、線虫の胚発生に対する理解が深まってきた。こうして得られた研究成果は、線虫以外の生物の胚発生を知る上でも非常に重要な情報を提供してくれるのだ。

他にも近年脊椎動物のモデルとして注目を集めているのが、観賞魚としても知られているゼブラフィッシュだ。ゼブラフィッシュがモデル生物として最も特徴的なのは、脊椎動物でありながら遺伝学的なアプローチができることだ。遺伝学的アプローチとはショウジョウバエなどでよく用いられている手法で、γ線照射や化学物質処理によって遺伝子が突然変異を起こした変異体を作製し、その中から発生の進行や特定の組織・器官などに異常のある個体を探し解析する方法だ。これらの変異の原因となる遺伝子を突き止め、異常を起こすメカニズムを解析することによって、遺伝子の機能や役割を理解できる。この解析方法をマウスなどで行うのはコストや時間的に大きな障壁がある。しかしゼブラフィッシュは世代交代が早く、多産であるなどの理由から遺伝学的解析を比較的容易に行うことができる。

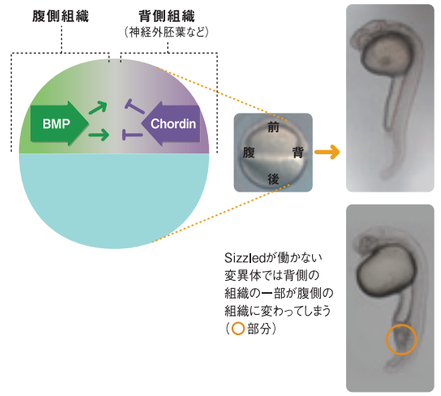
体軸形成研究チーム（P.101）の日比正彦チームリーダーらは、ゼブラフィッシュの変異体を用いた遺伝学的解析により、体の背腹の方向性を決める因子Sizzledの役割を明らかにした。ゼブラフィッシュだけでなく生物の体は背側ー腹側などの体の方向が発生のごく初期に決まり、それから各組織・器官が形成されていく。このような体の方向のことを「体軸」と呼び、背と腹を結ぶ軸は「背腹軸」という。腹側組織の形成にはBMPというタンパク質が、これに対して背側組織の形成にはChordinというタンパク質が関わっている。腹側と背側を頂点にそれぞれBMPとChordinの濃度勾配がつくられ、これによって背腹軸が決まるのだ（図6）。だが、この濃度勾配を保つためにどのようなメカニズムが働いているのかはよくわかっていなかった。

日比らは、Sizzledが働かない変異体では、背側の組織が正常に形成されず、腹側の組織が拡大してしまうことから（図6）、Sizzledは背側の組織をつくり出すChordinを調節しているのではないかと考えた。実際Sizzledは、別のBmp1aという酵素がChordinを分解するのを阻害し、Chordinの量を一定に保つことで背側組織の形成を助けていた（図7）。

BMPとChordinの濃度勾配を管理しているのはSizzledだけではない。細胞分化・器官発生研究グループ（P.100）の笹井芳樹グループディレクターらは、Sizzledとは逆にChordinの分解を促進するタンパク質をアフリカツメガエルで発見した。このタンパク質はONT1と呼ばれ、Chordinの分解を促進しBMPの機能を安定化する。ONT1はChordinのタンパク質量をコントロールすることによって、BMPとChordinのバランスを維持し、正常な発生を助けている（図7）。ONT1の他にもChordinの調節に関わる分子が複数あり、背腹軸を決めるシステムには幾重もの「安全装置」が備わっている。これらの安全装置のお陰で、多少の環境変動があっても、適切な大きさと形の器官をもった生命が形づくられるのだろう。私たちヒトでもBMPやChordinが見つかっており、同様のメカニズムが働いている可能性がある。

こうした知見をモデル生物で比較することによって、種に共通する基本システムと、種が独自に進化させたシステムとがわかる。モデル生物を探ることは、すべての生命の根底にある基本メカニズムを知ることであると同時に、生物の多様性を生むメカニズムを理解することにつながるのだ。

(図6) ゼブラフィッシュにおける背腹軸の決定
BMPは将来の腹側を、Chordinは背側を頂点とした濃度勾配を形成し、これによって背腹軸が決まる。BMPは腹側の組織を、Chordinは背側の組織を誘導する。

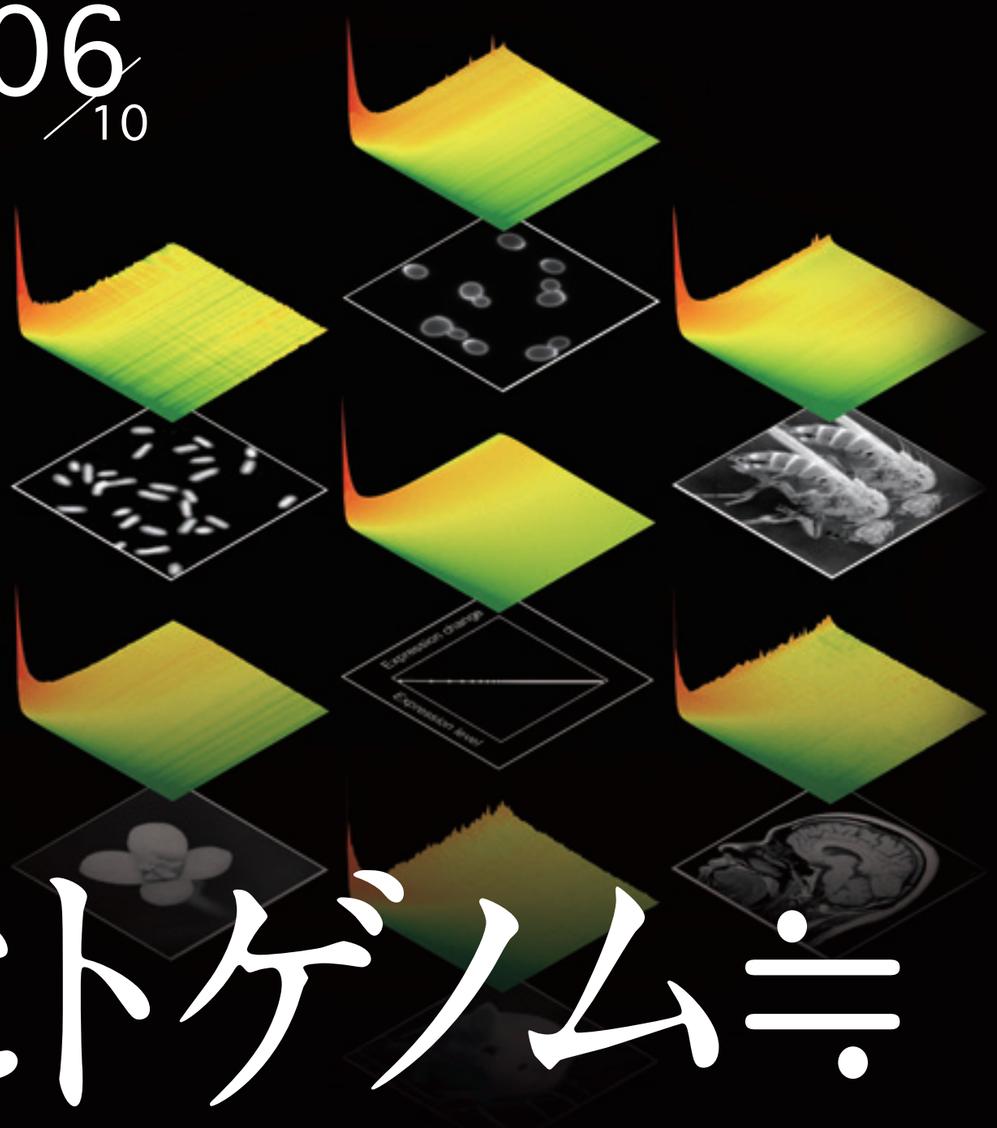


(図7) 抑制と促進によるChordinの調節機構
分解の抑制と促進の両方が働くことで、Chordinが一定量に保たれると考えられる。

笹川綿子（ささがわ・ゆうこ）
東北大学大学院生命科学研究科にて博士号取得後、熊本大学発生医学研究センターの博士研究員を経て、現在システムバイオロジー研究チームにて研究補助員。育児と研究生活の両立に奮闘中。

2-2

発生と再生の視点 06/10



ヒトゲノム＝ハエゲノム？

この10年の間に様々な生物のゲノム配列が解読され、それぞれの生物がどれだけの遺伝子をもっているかが明らかになってきた。発生や細胞分化などの生命現象は、ゲノム上に存在する数千〜数万の遺伝子によって制御されている。それでは、遺伝子の制御について、様々な生物の間でどのような普遍性があり、多様性があるのだろうか？　近年明らかになってきた遺伝子制御についての知見を紹介する。

この10年の大きなトピック：ゲノム配列の解読

この10年の間に、生物学においていくつかの重要な進展がみられているが、そのなかでもっとも大きな出来事の一つとして、ゲノム配列（ある生物種がもつ全DNA配列）の解読が挙げられる。ゲノム配列が解読されたことによって、多くの知見が得られ、生物学の研究が進展・加速された。しかしながら、それと同時に、生物における遺伝子の制御の複雑さがあらためて明らかになり、様々な形でゲノム・遺伝子の制御についての研究が進展してきている。また、ゲノム配列のみならず、生物から得られる様々な大量の情報を用いて、生物を1つのシステムとして捉え解析する研究が生まれてきている。

ゲノムプロジェクト

1990年代後半以降、多くのゲノムプロジェクトが進行し、これまで、酵母、線虫、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウスなどの生物学の研究で用いられているモデル生物や、ヒトのゲノム配列が解読されてきた。近年、ゲノム配列解読の進行はさらに加速し、哺乳類だけで30以上の生物種のゲノム配列が解読され、また、ヒトゲノムについては、複数の個人のゲノム配列が解読されるようになってきている。日本でも、理化学研究所が1998年にゲノム科学総合研究センターを設立し（2008年に発展的解散）、慶応大学とともにヒトゲノムの解読に貢献してきたのを始め、シロイヌナズナ、コメといった植物を含め、多くの生物のゲノム配列の解読が行われてきた。

ゲノム配列の解読でわかったこと

ゲノム配列が解読されるとともにゲノム上の遺伝子が同定され、様々な生物種がそれぞれどれだけの遺伝子をもっているのかが明らかになった。しかしながら、それと同時に、それまでに考えられてきた、1つの遺伝子からRNAが転写されタンパク質がつくられるというセントラルドグマに当てはまらない遺伝子の例や、タンパク質に翻訳されずにRNAのまま働く遺伝子の発見などもあり、遺伝子の定義自体が変わりつつある。そのため、遺伝子の定義の仕方・決め方により、それぞれの生物種がどれだけの遺伝子をもっているか、その数は変わってしまうが、おおむね、分裂酵母で6.5千個、線虫で2万個、ショウジョウバエで1.4万個、魚類であるゼブラフィッシュで2.2万個、ヒトなどの哺乳類で2.3万個の遺伝子をもっていると推定されている（2-1参照）。

ゲノムプロジェクトにより、ヒトなどの哺乳類と、線虫やショウジョウバエで、遺伝子数の差が少ないことが明らかになった。そして、多くの遺伝子が生物種間で共通しており、種が違っても同様の役割／働きをもつ遺伝子（相同遺伝子）であることがわかった。DNAの複製や細胞の分裂、さらに多細胞生物の場合は発生や分化といった「生物」としての基本的な機能は、各種生物間で共通の遺伝子セットが機能している。つまり、遺伝子から見て、多くの生物が「生物」としての共通の普遍的な機能をもっていることがわかる。

遺伝子数の不思議

地球上には様々な生物が生きているが、前述の遺伝子など、生物は普遍的なシステムをもつ一方で、同時に多様性ももっている。例えば、同じ哺乳類同士でもヒトとネズミでは形も大きさも全く違うし、ヒトと線虫、ヒトと昆虫とではさらに違いが大きい。このように、いろいろな生物は、共通の遺伝子セットをもちつつも多様性をもっている。それではこの多様性はどのようにして生み出されているのだろうか。

多くの人にとって、ヒトなどの哺乳類と、線虫やショウジョウバエとの遺伝子数が大きく違わないという事実は意外に感じられるのではないかと思われる。実際、生物の研究を行っている研究者にとってもこの事実は驚きであった。例えば、ほんの10年前、ゲノムプロジェクトが進展する前の1990年代後半までは、ヒトの遺伝子数は、現在考えられている遺伝子数の3〜4倍の10万個程度ではないかと考えられていたのである。しかし事実は大幅に異なっていた。それでは、ヒトなどの哺乳類は小さな線虫やショウジョウバエとそれほど差がない遺伝子数で、どのようにしてその複雑な生命の機能をまかなっているのだろうか。また、それぞれの生物がどのようにして生物ごとの違いや多様性を生み出しているのだろうか。

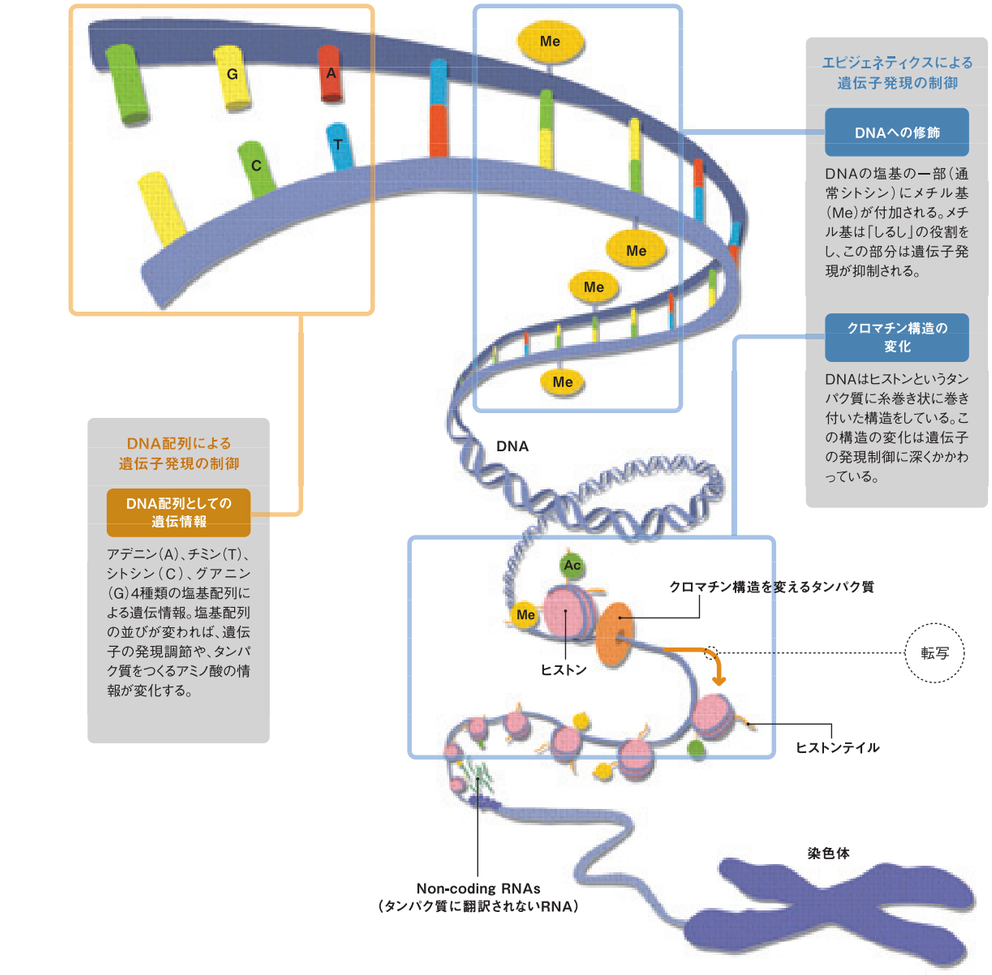
遺伝子の発現制御の複雑さ：少ない遺伝子でも様々な制御で複雑に

どのようにして、生物は限られた数の遺伝子から多様性を生み出しているのか、その答えの一つとして「遺伝子の発現制御の複雑さ」が挙げられる。これまで遺伝子の発現制御のモデルとして、遺伝子の転写を促進したり抑制したりするタンパク質である転写因子が、ゲノム上の特定の配列に結合することで、遺伝子発現のスイッチがオンになったりオフになったりして遺伝子の発現が調節されるというモデルが考えられてきた。もちろん、このモデルは間違っていないが、現在ではこのモデルに加えて、染色体構造が変化することによるゲノムの状態の制御、遺伝子から転写されたRNAの制御など、多種多様な制御が協調して働くことで、遺伝子発現の多様性を生み出していることがわかっている。特にこの数年、ゲノム配列の解読と前後して、non-coding RNA（タンパク質に翻訳されないRNA）による遺伝子発現の制御やエピジェネティックな遺伝子発現の制御に代表される新たな制御機構が明らかになりつつある。

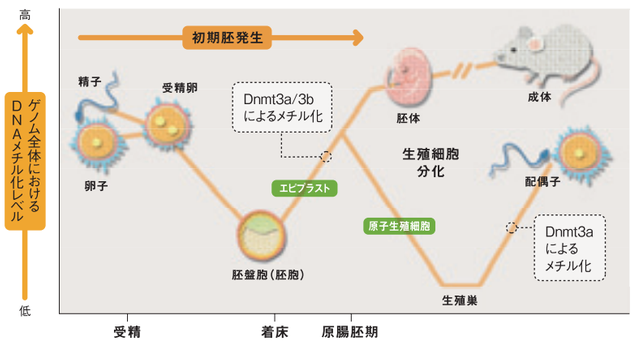
Non-coding RNAはタンパク質に翻訳されずに機能するRNAの総称であるが、そのなかでもmiRNA（micro-RNA）

（写真）　上田泰己プロジェクトリーダーらは、DNAチップを用いた解析により、遺伝子発現量の法則性がヒトから大腸菌まで共通していることを発見した

(図1) 遺伝子発現の制御
DNA配列による遺伝情報の変化とエピジェネティクスによる遺伝情報の変化。



(図2) DNAのメチル化研究の実際と解析ツール





メチル化解析ツール QUMA

上記のDNAのメチル化はDNA上にメチル基という印が付いているとはいえ、実際に研究するのは非常に煩雑な作業が必要である。実験でデータを出しそのデータをコンピューターで解析、定量する。岡野らの研究グループではこの解析、定量作業を簡単に行えるソフトウェアを開発した。これはCDBのウェブサイトに公開されており、世界中から自由にアクセス可能となっている。

quma 検索

マウス初期胚におけるゲノムDNAのメチル化レベルのリプログラミング

哺乳類エピジェネティクス研究チームの岡野正樹チームリーダーは、哺乳類ゲノムに対して新規にDNAメチル化を行う酵素であるDnmt3aおよびDnmt3bの遺伝子を同定した。受精卵では、受精直後から着床直前の胚盤胞までの時期に、ゲノム全体のDNAメチル化レベルは減少していく（DNAメチル化という「しるし」の消去）。その後様々な細胞が分化し生み出されていく過程で、新たにDNAがメチル化されていく（DNAメチル化という「しるし」の再書き込み）。この新たなDNAメチル化修飾を担うのがDnmt3a及びDnmt3bである。DNA複製の際にメチル化を維持するための酵素Dnmt1は知られていたが、全く修飾を受けていないところにメチル化修飾を行なう酵素はDnmt3が初めての発見であった。

と呼ばれる20〜25塩基ほどの長さのRNAによる遺伝子の発現調節の機構は、この10年ほどの間に盛んに研究されその仕組みが明らかになりつつある。2006年にノーベル医学・生理学賞を受賞したRNA干渉（2-1 参照）に関する研究もこのmicro-RNAに関連する研究である。また、ゲノム上でmRNAに転写されタンパク質に翻訳される遺伝子の領域はゲノム全体のほんの一部（哺乳類で2%程度）であり、これまでは、それ以外のゲノム領域は不必要なものだと考えられてきた。しかし、近年、この不要だと考えられてきたゲノム領域より、micro-RNAのように短いRNAから、遺伝子よりも長いようなRNAまで、様々なRNAがnon-coding RNAとして転写されていることが報告された（マウスゲノムの約70%の領域からRNAが転写されていると報告されている）。ゲノム上の様々な領域から転写されるこれらのnon-coding RNAについて、何故タンパク質に翻訳されない一見無意味なRNAが転写されるのか、その機能は未解明な部分が多い。しかし一部が遺伝子発現の制御に働いているという報告もあり、今後の研究の進展が待たれている。

エピジェネティクス

エピジェネティクス（epigenetics）という語は、「ゲノムDNAの塩基配列としての遺伝情報の変化を伴わずに、細胞分裂を経ても娘細胞に受け継がれる遺伝子の機能やその制御、及びそれらに関する研究」として用いられている。私たちの体の中でもごく普通に起きている現象である。

ゲノムDNAの塩基配列の変化を伴わない遺伝子の制御を扱うことから、エピジェネティクスは、ゲノム配列解読後の重要な研究分野の一つとして、近年研究が進展している。その機構としては、ゲノムDNAが直接修飾される、つまり「しるし」がつくDNAのメチル化と、染色体におけるDNAとタンパク質の複合体（クロマチン）の構造変化という、2つの主要な機構が知られている（図1）。

発生とエピジェネティクス

エピジェネティクスは、その「娘細胞に引き継がれる」という性質から、発生・分化に深く関わっている。例えば動物では、たった1つの受精卵が、様々な種類の細胞で構成された個体に発生するが、免疫系の細胞など一部の例外を除けば、ゲノムDNAは変化していない。それにも関わらず、神経、筋肉、皮膚など、細胞の種類ごとに細胞の状態や形質が異なっている。このそれぞれの細胞の状態や形質を維持するのにエピジェネティックな機構が関わっている。また、世代が交代する際、つまり卵子と精子が形成され、受精し、発生の初期段階が進行する間に、エピジェネティックな状態がリセットされる。この現象は動物の発生における重要な特徴であり、「リプログラミング」と呼ばれる。そのため、受精卵は様々な細胞を生み出す全能性をもち、その後の発生に伴って様々な種類の細胞に分化することができる（1-1 参照）。

DNAのメチル化

DNAにはA（アデニン）、T（チミン）、G（グアニン）、C（シトシン）の4種類の塩基が並んでいるが、ヒトなどの哺乳類では、CG（シトシン-グアニン）という順序で並んだ箇所のシトシン塩基が主にメチル化修飾される。また、多くの場合、DNAの相補鎖の（CGのGに相補的な）シトシン塩基も同様に修飾されている。そのため、DNAの複製後に、親鎖のDNAメチル化修飾の情報を受けて娘鎖のDNAをメチル化することができ、細胞分裂後も娘細胞でDNAのメチル化状態が維持される。

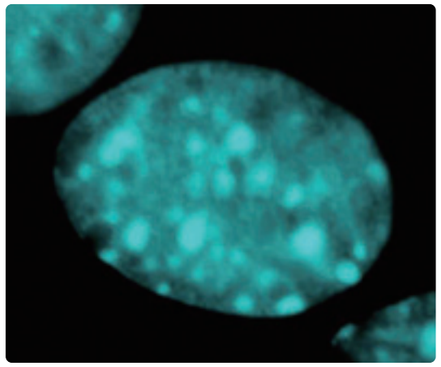
前述の通り、DNAのメチル化は遺伝子の発現調節に重要な役割を果たし、生物の発生に深く関わっている。哺乳類エピジェネティクス研究チーム（P.103）の岡野正樹チームリーダーらは、哺乳類の胚発生・細胞分化におけるDNAメチル化の動的変化の制御機構とその維持機構の研究を行っている。哺乳類の発生においては、受精後の初期胚においてゲノム全体のDNAメチル化のレベルが低下し、その後分化に伴い様々な細胞がつくられていくに従ってDNAメチル化のレベルが上昇することが知られている（図2）。

クロマチンの制御

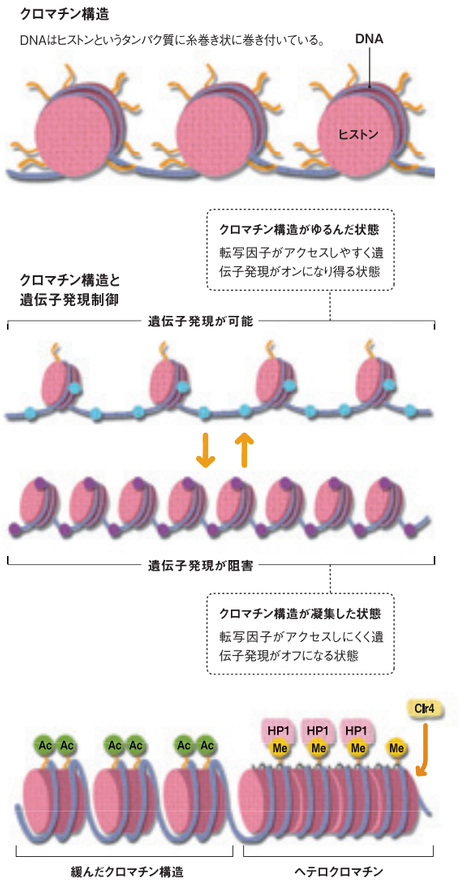
ゲノムDNAは細胞の核内ではクロマチンと呼ばれるDNAとタンパク質の複合体を形成している。この構造は遺伝子の発現制御に深く関わっており、遺伝子が発現する際には、その発現の場であるクロマチンがどのような構造をとっているかが大きく影響する。実際、細胞核内では、ヘテロクロマチンと呼ばれる高度に凝集した領域があり、このヘテロクロマチンでは遺伝子が発現しにくいことが知られている（図3）。

クロマチン動態研究チーム（P.102）の中山潤一チームリーダーらは、ヒストンが受ける化学的修飾や、どのようなタンパク質がその機構に関わっているのかについて着目し、クロマチン構造の形成や維持について研究を行っている。クロマチンの基本構成単位はヌクレオソームと呼ばれており、ヒストンというタンパク質にDNAが巻きついた構造をしている。このヒストンはアセチル化、メチル化などの修飾を受けるが、この修飾がエピジェネティックな情報のマークとなり、この修飾を認識するタンパク質によりクロマチンの構造が変化し、遺伝子発現の制御を負に、あるいは正に調節すると考えられている（図4）。

(図3) 細胞核のヘテロクロマチン
マウス胎児皮膚由来の培養細胞の核を、DNAを染める蛍光色素で染色した様子。強く染色されている領域は、DNAが高度に凝集した領域であり、ヘテロクロマチンを示している。



(図4) クロマチンの立体構造と遺伝子発現制御の関係



ヒストンの修飾とクロマチン構造の変化

クロマチン動態研究チームの中山潤一チームリーダーは、ヒストンが受ける化学修飾とクロマチン構造の関係を明らかにした。ヒストンの特定の場所にアセチル基(Ac)が付くと、クロマチン構造がゆるみ、一方メチル基(Me)が付くとそれを目印としてHP1というタンパク質が結合し、最終的にクロマチンが凝集したヘテロクロマチン構造が形成される。

新しい研究の流れ：システムバイオロジー

生物学では、1950年代以降の分子生物学の隆盛によって、分子レベルでの生命現象の解析が進展してきた。しかしながら、個々の遺伝子やタンパク質を分子レベルで研究することで多くの知見が得られているにも関わらず、未だ解明されていない生命現象は多く存在する。そのような背景から、2000年代に入り、「システムバイオロジー」という生命現象をシステムレベルで理解することを目指す新しい研究の流れが現れている。

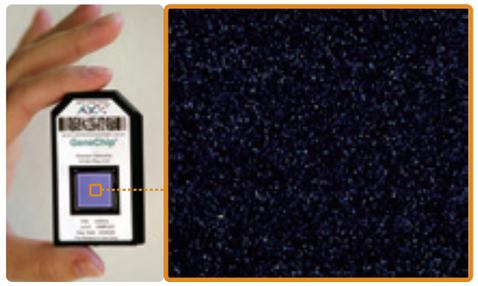
新技術の進展

ゲノムプロジェクトの進展に相前後して、1990年代後半以降、様々な新技術が開発され生物学の研究環境が大きく変化してきた。その代表的なものの一つが、細胞内で発現している遺伝子の情報を網羅的に検出できるDNAチップ（DNAマイクロアレイとも呼ばれる）であり、DNAチップにより、遺伝子発現の全体像を把握することが可能になった（図5）。また、近年は、DNAの配列解読を行うDNAシークエンサーの進展が目覚しく、ほんの数年前までは非常に時間と労力と予算が必要であったゲノム配列の解読が、短期間で行われるようになってきているのみならず、転写されるRNAの解析や、ゲノムDNAとタンパク質の相互作用の解析などに応用されるようになってきている。これらの新技術に共通の特徴として、大量のデータが出力可能になった点が挙げられる。

生命現象をシステムとして捉えるシステムバイオロジー

このように、近年、ゲノム配列を始め、様々な新技術により生物・生命現象の全体を包括的に捉える大量のデータを得ることが可能になってきている。このようなデータを用いることで、動的で複雑な生命現象を1つの「システム」として捉え解析・理解しようとしているのがシステムバイオロジーである。

(図5) DNAチップ



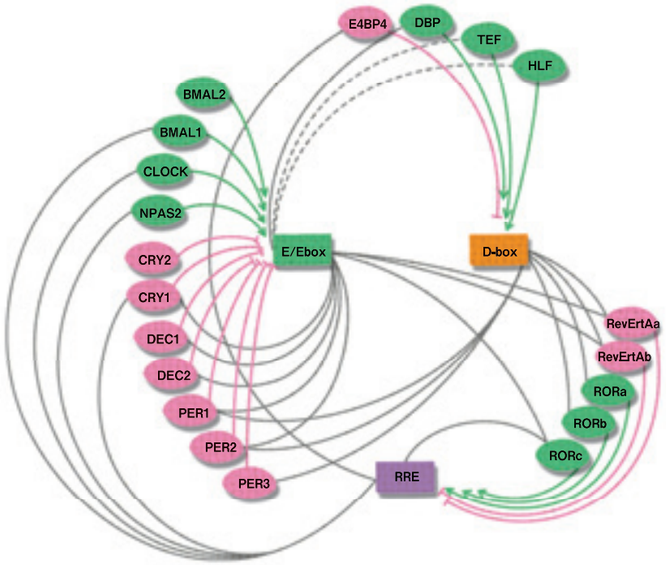
わずか1センチ四方に何万という遺伝子情報が載っている。(画像提供:Affymetrix)

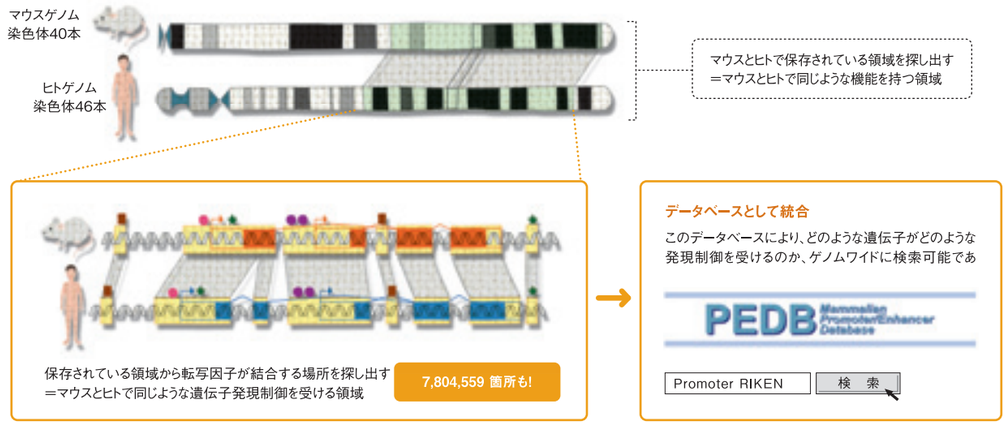
(図6) 新しい生物学「システムバイオロジー」

哺乳類体内時計の遺伝子制御ネットワーク

システムバイオロジー研究プロジェクトの上田泰己プロジェクトリーダーらは、哺乳類体内時計の遺伝子制御ネットワークをシステムレベルで解明した。21個の遺伝子がネットワークを形成して1日のリズムをもった発現変動を生じ、体内で朝・昼・夜の時間が形成されることが明らかになった。

この研究は、DNAチップを用いた膨大な遺伝子発現データに基づいて行なわれた。単一の遺伝子のみに着目するのではなく、細胞内で発現する遺伝子全体の包括的な解析を行ない、生命現象を明らかにした点で重要な成果と言える。





体内時計により制御されている遺伝子のデータベースを構築
このデータベースを利用して、どのような制御機構が朝・昼・夜の遺伝子発現を生み出し、どのような遺伝子が体内時計によって発現制御されているのかを明らかにした。

システムバイオロジー研究プロジェクト（P.104）の上田泰己プロジェクトリーダーらはこの新手法、システムバイオロジーを用いた研究を行っている。同プロジェクトでは、哺乳類の体内時計をモデル系とし、実験的手法と数理的手法を統合的に用いることで、生命現象のシステムレベルでの同定、制御、再構築を目指した研究を行っている（図6）。

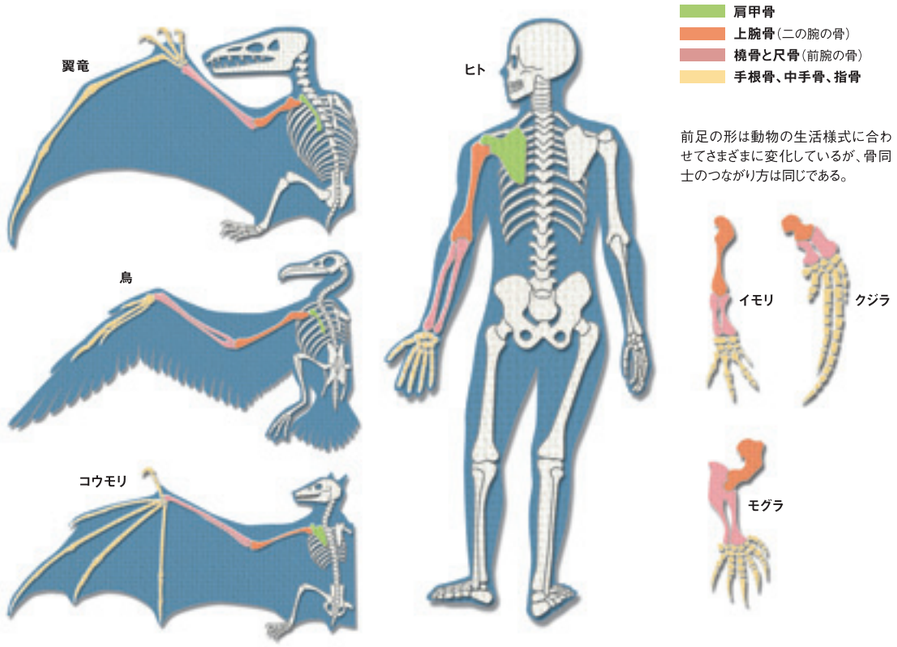
熊木勇一（くまき・ゆういち）
2003年よりバイオインフォマティクス系企業から出向して、CDBシステムバイオロジー研究チームに客員研究員として在籍。2007年より哺乳類エピジェネティクス研究チームに在籍。実験をしたり、バイオインフォマティクスをしたり、ふらふらとした研究生活を送っていますが、本当の興味は「ゲノム・染色体がどのように制御されているか」。現在は、エピジェネティックな制御がどのようになされているかを、実験とバイオインフォマティクスを組み合わせて研究しています。

肋骨からできたカメの甲羅

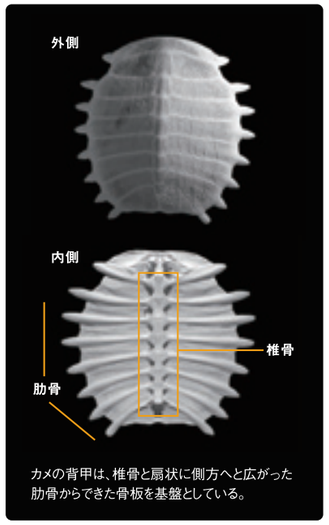
カメの甲羅は肋骨でできている。私たちヒトを含め、動物の肋骨は背骨から腹側に伸びて、その外側に肩甲骨があるのが基本だ。ところがカメの肋骨は横方向に伸びて甲羅をつくり、その内側に肩甲骨がある。だから手を甲羅の内側に引き込むことができるのだ。ならばカメはどうやって肩甲骨と肋骨の位置関係を逆転させることができたのだろうか。カメの発生過程のどこが他の動物のそれと異なるのだろうか。

（写真） スッポン甲羅の標本。背側（左）、腹側（右）

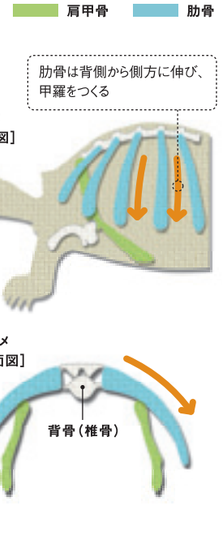
(図1) 四足動物に共通する基本的な体の成り立ち



(図2) カメ（スッポン）の背甲



(図3) ヒトの肋骨とカメの肋骨（甲羅）



これまでの章で見てきたように、私たち動物の体、形は、受精卵という1個の細胞が「発生プログラム」つまり遺伝子の働きと細胞、組織間の相互作用によって、増殖、分化、移動を行うことでつくられる。ならば発生プログラムが変化すれば、体の形が変化する場合もあるだろう。つまり「発生プログラムの変化によって動物がその形を変えてきた歴史」が進化なのである。実際、ショウジョウバエやハツカネズミなど様々な動物に、共通する遺伝子とそのネットワークが発見されている。これはすべての動物が一つの祖先動物に由来し、その祖先の発生プログラムが異なる変更を受けて様々な形態の動物が生まれたことを示唆している。それでは、発生プログラムのどのような変更が進化を引き起こしたのだろうか。

カメの不思議な体

例えば、カメは四足動物（両生類、哺乳類、爬虫類、鳥類の総称。手や翼は前肢が変化したものだからヒトや鳥も四足動物である）のなかで非常にユニークな形態をもっている。四足動物には、共通する基本的な体の成り立ちがあり、そこでは同一の器官が、同じ順序で結合している。つまり、頭蓋骨、脊柱（背骨）、肩甲骨などの肩の骨、座骨などの腰の骨、前足や後ろ足が相対的に同じ位置を占め、その変形によって四足動物の多様な形態が生まれているのである。コウモリや鳥の翼のように一見、特殊に見える形態でさえも、それらは腕や指の骨を伸ばし、その間に皮膜を張ったり、羽毛をつけたものにすぎず、四足動物に共通する基本形は保たれているのである（図1）。

しかし、カメにはこの基本形に合わないところがある。カメの甲羅は腹側の腹甲と背側の背甲に分かれるが、背甲は椎骨と肋骨でできている（図2）。一般的に四足動物の肋骨は、椎骨から腹側に伸びてかご状の構造をつくるのだが、カメでは肋骨が腹側ではなく側方へ扇状に伸び、隣接する肋骨どうしが結合して骨の板をつくり、背甲の基盤を成している。そして、他の四足動物の場合とは逆に、肋骨（背甲）の内側に肩甲骨があるのだ（図3）。確かに、たとえ肋骨を固めて丈夫な防御用の構造をつくっても、その外側に無防備な肩があったのでは、背甲にはならない。アルマジロやセンザンコウなども装甲をもっているが、それらは皮膚中に発達した角質であり、カメのように内骨格を変更してつくったものではない。

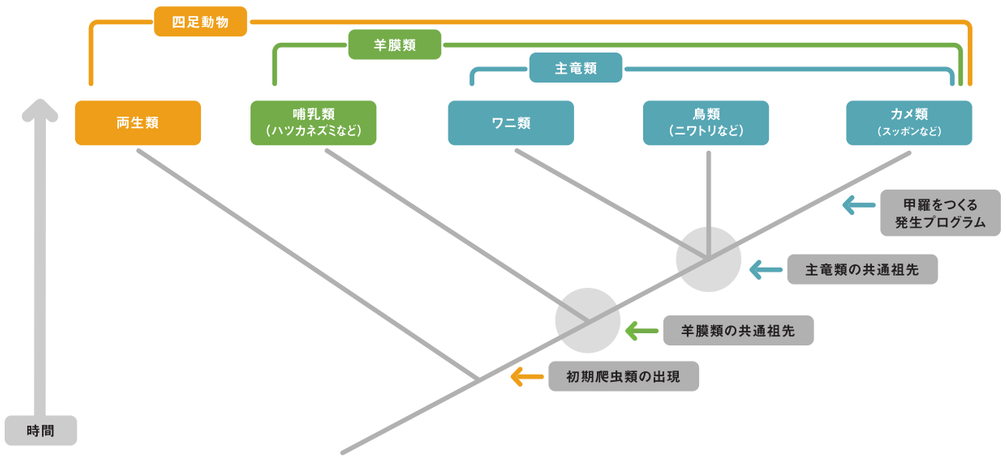
このように特異な形態をもったカメにも、それが進化の結果生まれてきたからには、肩甲骨が肋骨の外にある、一般的な形態をもった祖先動物がいたはずである。そして、その祖先動物の発生プログラムに何らかの変更が生じてカメが進化したと考えるのが合理的だ。

発生から進化を考える

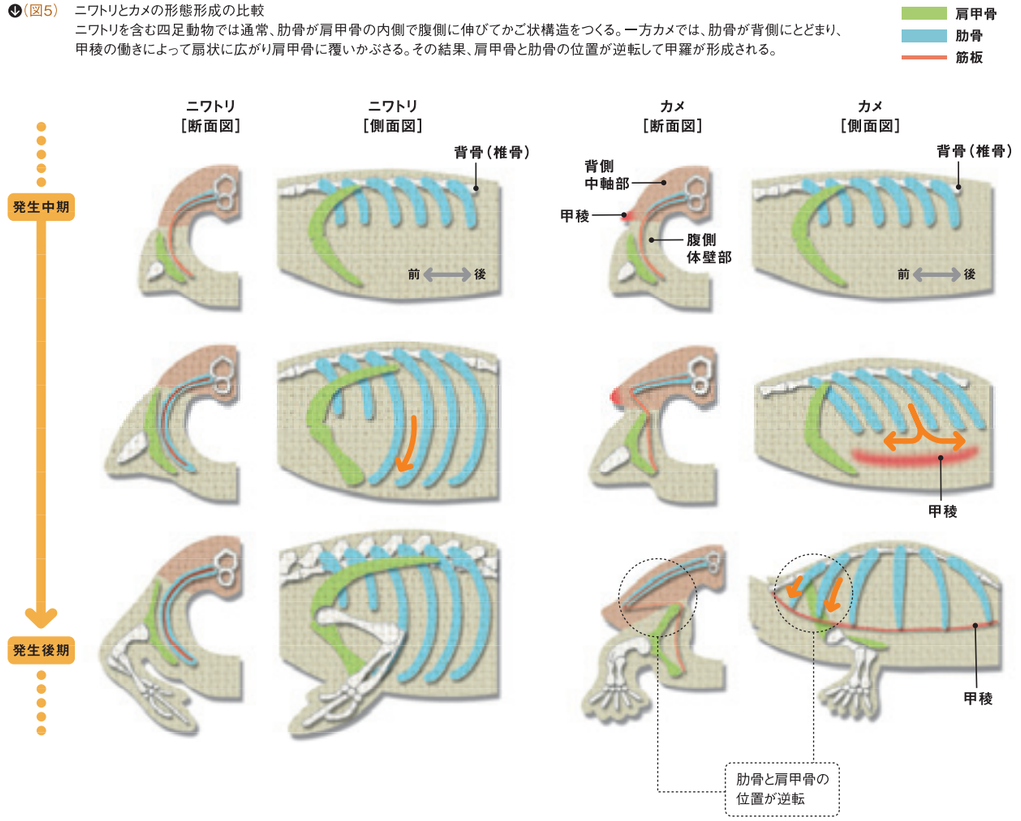
カメの特異な形態をもたらした発生プログラムの変化を探るためには、変化する前の発生過程、すなわちカメの祖先動物の発生過程を理解しなければならないが、化石から発生過程を推察するのは容易でない。それどころか、カメの祖先動物と思われる化石自体がつい最近まで見つかってこなかった。そこで、現生のカメとカメ以外の動物の発生を比較することによって、カメの祖先動物の発生過程とその変化を推定する。

近年の分子系統学（動物間のDNA配列の比較）によれば、カメ類と鳥類は主竜類という系統に属し（図4）共通の祖先から進化してきたことが分かっている。そこで、スッポン（甲羅の骨板を覆う角質、いわゆる亀甲模様をつくらないカメ。養殖場から受精卵を容易に入手できる）とニワトリの発生を比較する。両者に同じ発生プログラムが見つかれば、その発生プログラムはこれらの共通祖先がすでにもっていた古い発生プログラムである可能性が高い。一方、異なるものが見つかった場合、一方が古く、他方が新しいプログラムである。どちらが新しいかを見極めるためには、カメ類と鳥類が分かれる前に、原始的な爬虫類から分かれた哺乳類と比較する。スッポン、ニワトリ、ハツカネズミは、羊膜類（胚が羊膜という膜で包まれ、羊水の中で発生する動物）の共通祖先から分かれてきたから、ハツカネズミと共通するプログラムの方がより古く、羊膜類の共通祖先もすでにもっていた発生プログラム

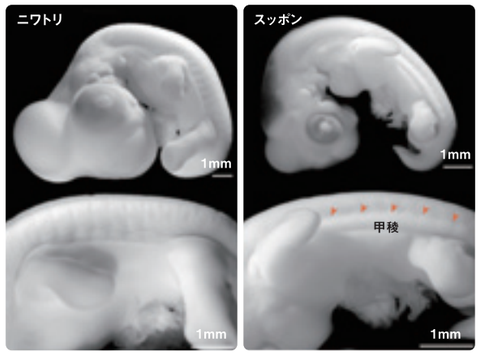
(図4) 分子系統学的解析による動物の系統



(図5) ニワトリとカメの形態形成の比較
ニワトリを含む四足動物では通常、肋骨が肩甲骨の内側で腹側に伸びてかご状構造をつくる。一方カメでは、肋骨が背側にとどまり、甲稜の働きによって扇状に広がり肩甲骨に覆いかぶさる。その結果、肩甲骨と肋骨の位置が逆転して甲羅が形成される。



(図6) ニワトリ胚とスッポン胚の側面観の比較



だろうと考えられる。このような比較により、カメだけに見られる発生過程を見つけ出せば、それはカメの系統で新たに獲得された発生プログラムであろう。そしてそのようなもののなかに、カメの骨格の逆転をもたらす要因となっている発生プログラムがあるはずであるし、それは一般的形態をもったカメの祖先動物の発生過程に新たに生じて、カメを進化させた発生プログラムであると推察できるのである。

このような考え方のもとに、スッポン、ニワトリ、ハツカネズミの発生過程の、いつ、どこに、どのような位置関係で、骨格や筋ができてくるのかを比較・観察してみよう。

逆転のカラクリ

発生中期までは、スッポン、ニワトリ、ハツカネズミは、ほぼ同じ形態パターンを示す。3種とも隣接する肋骨どうしを筋板と呼ばれる筋肉がつないで、肋骨とともに筒状の構造をつくっている（図5）。そしてカメでさえも、その筒状構造の前側かつ外側に肩甲骨がある。このような形は成体のニワトリ、ハツカネズミの筋、骨格パターンにほぼ近い。つまり、ニワトリ、ハツカネズミではこの段階で基本的な形態形成はすでに終わっているといえる。

しかし、カメに特異的な発生過程はこの後に現れる。実はカメの肋骨はニワトリ、ハツカネズミのものと比べて相対的に短い。というのも、動物の胴体は大まかに2つの部分、背側の中軸部と腹側の体壁部に分けられるのだが、カメ以外の動物では肋骨が背側から腹側に伸び、この2つの領域にまたがっているのに対して、カメでは肋骨が背側の中軸部分にのみとどまっていて、発生を通じて腹側の体壁部に侵入しないのである（図5）。

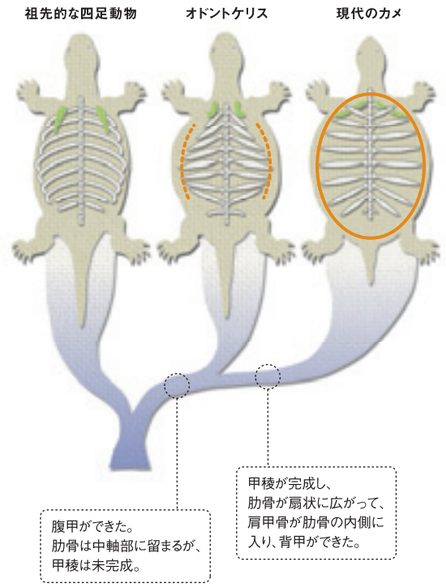
発生後期になると肋骨は扇状に側方へと広がる。このとき体壁が内側に折れ込んで、肋骨が前方にある肩甲骨に後ろから覆いかぶさる。これが、肋骨と肩甲骨の位置が逆転する瞬間である（図5）。

引き金

カメ胚を見ると脇腹に隆起が見られる。これは甲稜と呼ばれ、背甲の縁となる構造である（図5、6）。実はこれがカメの肋骨を扇状に広げて、折れ込みを引き起こしている。実際、甲稜を切除すると肋骨の扇状パターンが見られなくなってしまう。この甲稜は肋骨の先端近くに位置しており（図5）、ここでは細胞が活発に増殖して、隣り合った肋骨の間隔を押し広げている。

もちろん甲稜は、カメ胚にしか見られない構造であるが、それをつくっている遺伝子はヒトやゼブラフィッシュにもある。つまり、これらの動物の共通祖先から引き継いできた古い遺伝子なのだ。ただ、胚の脇腹でこれらの遺伝子が働いているのはカメだけである。すなわち、古い遺伝子の「新しい使い方」を見出すことで、甲稜という進化的に新しい構造を獲得したのだ。ところで甲稜は、背側の中軸部と腹側の体壁の境界のすぐ背側に形成される（図5）。そしてこの境界よりも腹側にカメの肋骨は伸長せず、ほぼこの境界に相当する場所で折れ込みが起こるのである。よって、これらの現象は共通の要因によって引き起こされている可能性がある。

(図7) カメの進化のシナリオ



カメの進化のシナリオ

最近、中国の三畳紀後期（約2億2千万年前）の地層からオドントケリスという動物の化石が発見された（図7）。この動物には、腹甲があったが、背甲は未完成で、肋骨は短く、扇状の広がりは見られなかった。さらに、肩甲骨は肋骨の前方にあったのである。この形態パターンは発生中期のスッポン胚に良く似ている（図5）。つまり、オドントケリスの発生過程には折れ込み過程がまだなかったようである。

しかし、肋骨が腹側に伸びていないことからも、オドントケリスの胚にはすでに甲稜があったのかもしれない。だが、肋骨が扇状パターンを示さないから、甲稜による肋骨の扇状パターン形成能はまだ十分ではなかったと推定される。

その後、甲稜の機能が完全となったとき、肋骨が扇状に広がり、体壁を折れ込ませながら肋骨が肩甲骨を覆うというプロセスが発生過程に加わって、背甲が完成し、カメが誕生したのだろう。

おわりに

カメのように一見、突拍子もない形でも、それが進化するにあたっては、まったくゼロからの創造ではなく、手持ちの遺伝子の使い回しによる四足動物の基本形の変形があった。

このように、既存の発生プログラムのほんのわずかな変更であっても、カメの甲羅のように動物が環境に適応するのに十分なほどのユニークな形態をつくり出し得るようだ。とはいえ、これでカメの進化の全容が解明された訳ではなく、遺伝子の使い回しが起こる機構、肋骨が短い原因など、疑問は残っている。ハツカネズミなどのモデル動物の発生機構が、分子、細胞レベルで明らかになりつつある現在、進化を引き起こした発生プログラムの変更の内容やメカニズムを、そのレベルで語ることもいずれ可能になるであろう。重要なことは、私たちヒトもまたそのような発生プログラムによってつくられているということである。それがどこまで変更可能なのかを試してきた歴史が進化であり、ここに紹介したカメの形態形成のような研究は、その内容と可能性、限界を私たちに教えてくれるのである。

長島　寛（ながしま・ひろし）
CDB形態進化研究グループ研究員。趣味は小説（城山三郎、司馬遼太郎、塩野七生、海音寺潮五郎、宮城谷昌光など）、野良猫と遊ぶこと。

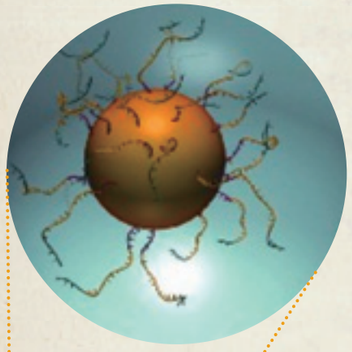
次世代の遺伝子解析技術
【次世代シークエンサー】

ゲノム解析に欠かせないのが、DNAのA、T、G、Cの配列を読み取るシークエンサーと呼ばれる装置だ。現在、大容量のDNA配列を解析できる次世代シークエンサーの開発が進んでいる。これらの解析から得られた膨大なデータを処理する技術の発展もめざましい。

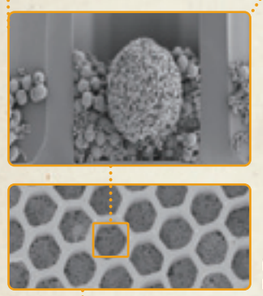


次世代シークエンサーは複数の企業がそれぞれ独自の技術を開発し、しのぎを削っている。次世代シークエンサーは一度の解析で1億bp以上の塩基配列を読み取ることができ、従来型では数ヶ月かかっていた解析を数週間で行なうことができるようになった。また、ヒトゲノムプロジェクトには数百億円の資金を要したが、次世代シークエンサーではヒトゲノムを数千万円程度の「比較的」低コストで読むことができる。将来は1ヒトゲノムあたり10万円程度で解読が可能になるといわれている。

ゲノム解析などで得られた大量のデータを解析し、生命現象を定量的・包括的に捉えようとする「バイオインフォマティクス」や「システムバイオロジー」といった新分野も登場している。従来の生物学と情報科学、物理学、応用数学、統計学など様々な分野が融合し、ポストゲノム時代の研究として今後の躍進が期待されている。



極小ビーズに付着したDNA。この方法により、わずかな量の試料で反応を行えるため、一度に多数のサンプルを扱うことができる。

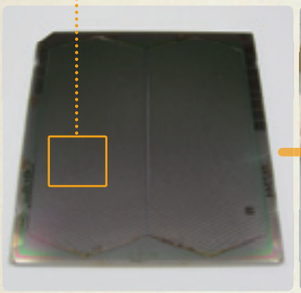




従来型 8cmX12cm
(左)384穴、(右)96穴

この穴の中に
DNAサンプルを入れる

画像提供:
Roche Diagnostics株式会社





ここにプレートを
セットする



Genome Sequencer FLX用 7cmX7.5cmプレート。見えない穴があいていて、この中にビーズに吸着したDNAを入れる。

CDBでは遺伝子解析を専門に行なう「ゲノム資源解析ユニット」を設置している。同ユニットでは、各研究室からの依頼に応じて次世代シークエンサーを用いた解析を行なうなど、遺伝子研究を様々な側面からサポートしている。また、独自プロジェクトとして、プラナリアがもつ強い再生力のメカニズムを遺伝子解析技術を活用しながら研究している。





CDB Voices vol. 2

感覚器官発生研究チーム
チームリーダー
Raj Ladher

(ラジ・ラダー)イギリス、ロンドン出身。ロンドン大学ユニバーシティ・カレッジにて博士号取得後、ロンドン及びアメリカ合衆国で博士研究員を経て、2002年より現職。博士研究員やテクニカルスタッフなど13名からなる研究チームを率いる。

海外出身の研究者に聞く。

CDBには発生・再生学研究というテーマのもとに、多様な人材が集まっている。性別や年齢はもちろん、国籍もさまざまで、欧米やアジアを始め各国から研究員や学生たちが集まる。実はこの多様性が研究や研究者にとって非常に良い刺激となり、直接的にも間接的にも大きな影響を与える。今回はイギリス出身のRaj Ladherチームリーダーに CDBでの研究生活についてインタビューした。

Q CDBのチームリーダーとして着任したのは2002年ですね。日本で研究室をもつイギリス人は非常に少ないですが、どのような経緯がありましたか?

アメリカで研究員をしていた時、所属研究室のボスがCDBでチームリーダーを募集しているという情報を教えてくれました。研究者は科学研究費の申請や就職活動の度に自分の研究プロジェクトを文章やプレゼンテーションでアピールする必要があります。ボスは良い経験になるからと応募を勧めてくれました。何も期待せずに応募したので、最終面接に通った時は「Wow!」という驚きが強かったですね。何せ面接にスーツもネクタイも着ていかなかったのです。服装は念のため前もって確認し、スーツは特に必須ではないと言われていましたが、同じ日に面接を受けた日本人の研究者たちが皆フォーマルな格好をしていたので、恐縮しました。

Q 他の研究所や大学にも応募していたのですか?

ええ、他にもポジションの選択肢はあったのですが、CDBを選びました。環境が良く、雑務が少ないことから、研究により集中できると考えたのが主な理由です。

Q 母国のイギリスに加え、アメリカと日本で研究をしていますが、この3つの国を比べるといかがですか?

国としての研究文化の違いはあまり感じません。国の違いよりも自分の状況が違うので比較できないということもあります。アメリカは母国を初めて離れて住んだ国ですので、その時に感じたカルチャーギャップは大きなものでした。日本では始めて自分の研究室をもちましたので、それまでの研究員時代とは立場が違います。日本だから、ということで感じた不便さや難しさはあまりないですね。ただ、どの国でも発生学を研究していたのは一緒です。研究の面白さはどこの国も変わらないですね。

Q 研究テーマは感覚器官、特に内耳の発生メカニズムの解明ですね。発生学やご自身の研究テーマの面白さはどこにあるのでしょう。

生物の発生とは、単純なシステムが複雑化していく過程とも言えます。たった一つの細胞、受精卵から、如何に複雑な生物の体がつくられて行くのか、という点に強く興味をひかれます。この複雑な過程を一つ一つのシステムとしてとらえ、どのような分子やシグナルが関わっているのか解析し、理解していく。また、明らかにした分子やシグナルは大抵一つの現象だけではなく、体の各所のさまざまな現象に関わっていることが多い。そのような普遍的なメカニズムを解明していくのは非常に面白いですね。

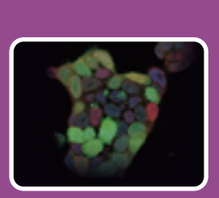
Q 母国の人や知り合いにCDBで働くことを勧めますか?

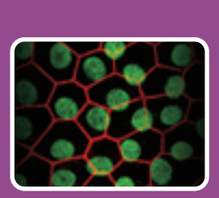
もちろん! いつもCDBに来るよう人に勧めていますよ。日本に来るのは地理的にも遠いですし、言語や分化も違いますから、敷居が高いでしょう。しかし研究者としても人としても、安心だけど狭い自分の世界から外へ飛び出すことで成長できます。外の世界へ出て新たなものを目の当たりにすれば、色々なことへの興味関心を失わない、活気ある自分を保っていられるでしょう。そのような興味関心をもち続けること、生物学者であれば、生命とは何かと問い続けることは、科学者としてとても大切だと思います。

Chapter 3

研究と医療、そして社会

幹細胞とは、はたしてメディアが言うように「万能」な細胞なのだろうか。幹細胞研究は私たちの生活にどのような影響をもたらすのだろうか。基礎研究、医療応用、社会的役割の3つの視点から幹細胞を問う。







	3-1	3-2	3-3
title	再生と発生を繋ぐ幹細胞 丹羽仁史	網膜は再生できる? 万代道子	幹細胞と社会 Douglas Sipp
page	063	069	075

再生と発生を繋(つな)ぐ幹細胞

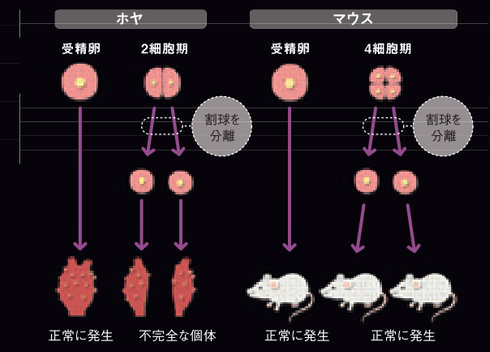
1981年、マウス発生学の知見の集積は、ES細胞の樹立を可能とした。この発見は、1998年のヒトES細胞の樹立により、多能性幹細胞を用いた再生医学への道を拓くに至った。さらに、マウスES細胞の分子生物学的解析は、2006年にiPS細胞の樹立へと結実した。しかし、再生医学の実現のためには、マウスを含めた発生学から、まだまだ多くの事を学ばねばならないだろう。

多能性幹細胞とは？（発生生物学から細胞生物学へ）

繰り返し述べられているように、私たち人間の身体は約60兆個の細胞からできている。もちろん、身体が細胞の集まりであるといっても、単なる塊ではなく、筋細胞や血液細胞、神経細胞といった、それぞれの役割を担う約250種類の異なる細胞が、見事に機能的に組織化された集合体が個体である。しかし、これらの細胞も、もとをただせばたった1個の受精卵という細胞に由来しており、この受精卵は、これら250種類の細胞全てを将来生み出す能力を備えていることになる。そして、1個の受精卵が細胞分裂により60兆個の細胞を生み出すには、たとえ全ての娘細胞が分裂を繰り返したとしても、46回は繰り返さなければならない。そして、この過程で、受精卵という1種の細胞は約250種類の異なる細胞へと運命が決まっていき、分化していく。

では、この分化はいつ始まるのだろう。人間の遠い祖先から派生したホヤでは、受精卵が1回分裂してできた2個の娘細胞（割球）はもはや同等ではなく、それぞれが身体の右半分と左半分しかつくり出せない。これに対し、マウスでは2回分裂を繰り返したあとの4つの細胞の一つからでもマウス個体ができることから、この時期まで少なくとも一部の細胞では、明確な分化は起こっていないといえる（図1）。人間でも、一卵性双生児は受精卵が1回分裂してできた2つの割球が分離して、それぞれが個体に発生して生まれてくるものであるから、1回の分裂では分化は起こっていないといえる。私たち哺乳動物の場合、胚は母体の子宮に着床して発生し、この時、母体から栄養の供給を受け、また母体血液との間でガス交換を行うための器官として、胎盤が必要となる。従って、私たちが発生を進めるためには、まず胎盤をつくる細胞を分化させなければならない。そこで、3回分裂してできた8細胞期から次の16細胞期にかけての分裂で、まず胎盤をつくる細胞とそれ以外の細胞の2種類に分かれる。この結果、6

（図1） 発生初期の細胞分化
ホヤでは2細胞期で既にそれぞれの細胞が異なる細胞に分化している。マウスは4細胞期でも均一で、細胞を分離してもそれぞれから完全な個体が発生する。



（写真） 様々な転写因子を発現する幹細胞　緑:Rex1、赤:p53、青:Oct3/4

～7回分裂後の、約100個の細胞からなる「胚盤胞」と呼ばれる時期になると、外側の細胞は栄養外胚葉という細胞に分化し、その一部は将来胎盤のみをつくり出す（図2）。一方で、内側の細胞は、「内部細胞塊」と呼ばれ、胎盤以外の部分全てをつくる能力を備えている。ここで少し考えてみよう。哺乳動物の胎盤以外の部分、といえば、要するに生まれてくる私たちの身体全てということになる。ということは、内部細胞塊の30個の細胞集団は、身体を構成する全ての細胞を生み出す能力としては、まだ受精卵と同等の能力をもち続けていることになる。でも、30個全ての細胞が均等にこの能力をもっているとは限らない。ホヤの2細胞期のように、それぞれの細胞は、身体の一部しかつくり出せないけど、集団としては身体全てをカバーできる、という可能性もある。そこで、約40年前に、ある発生生物学者が、内部細胞塊の1個の細胞を取り出し、他の胚盤胞に注入するという実験を行った。その結果、この1個の細胞に由来する娘細胞は、調べた限り全ての組織に分布し、全ての種類の細胞に分化していた。ということは、内部細胞塊のそれぞれの細胞は、身体の全ての種類の細胞に分化する能力を保持していることになる（図3）。このような細胞を、私たちは「多能性幹細胞」と呼んでいる。

では、受精卵も「多能性幹細胞」なのだろうか。もちろん、そう呼ばれる資格は十分に備えているが、受精卵に敬意を示すならば、この呼び方は不適切である。というのも、受精卵がもつ能力は、「身体の全ての種類の細胞に分化する能力」だけではないからだ。受精卵や2細胞期胚のそれぞれの割球は、子宮内において、多能性を操って単独で個体を形成する能力を備えている。これに対して、内部細胞塊のそれぞれの細胞、ないしは細胞集団は、これを栄養外胚葉から分離してしまうと、もはや単独で個体を形成することはできない。このような自律的発生能力を区別するために、受精卵の能力は「全能性」として多能性とは区別する。

ES細胞とは？（細胞生物学から分子生物学へ）

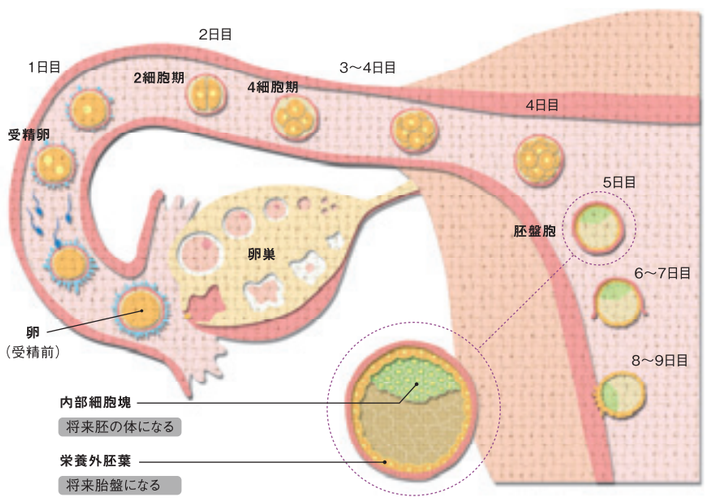
1981年、英国のエバンスとカウフマン、米国のマーチンはそれぞれマウス胚盤胞の内部細胞塊の細胞をシャーレ内に取り出して人工的に培養することに成功した。これが、胚性幹細胞（ES細胞）である（図4）。マウス胚が発生する過程では、内部細胞塊の細胞がもつ多能性は、着床後1～2日のうちに5～6回分裂した後に失われ、それぞれの細胞は限られた種類の細胞しかつくり出すことができなくなる。しかし、このシャーレ内に取り出されたES細胞は、数十回の分裂の後も、細胞の形は元のままで、多能性を保持している様子が観察された。1984年に、シャーレ内で増殖させたES細胞を胚盤胞に注入すると、このES細胞に由来する分化細胞を全身にくまなくもつマウスが誕生することが示され、ES細胞のもつ多能性が証明された。ES細胞は、自分と同じ多能性をもつ娘細胞を次々に生み出していたのだ。このES細胞の能力は、幹細胞と呼ばれる細胞の特性の一つで、自己複製能と呼ばれる。ちなみに、幹細胞のもう一つの特性は「分化能」で、自分とは異なる種類の細胞に分化できる能力である。前述のように、ES細胞は、胚盤胞に注入すれば全身全ての細胞に分化できるので、この条件も完璧に満たしていることになる。

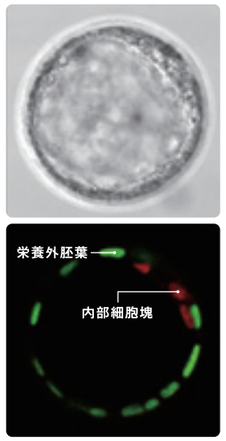
ES細胞は、まずその分化能という特性から、遺伝子改変マウス作成技術へと応用された。ちょうどES細胞培養技術が進歩するのと同時期に、生きた細胞のゲノムDNAの特定の遺伝子を狙って破壊する技術の開発が進んでおり、やがてこの技術がマウスES細胞に適用された。この技術（相同遺伝子組み換え法）により特定の遺伝子を破壊したES細胞を胚盤胞に注入すると、そこから生まれたマウスはES細胞由来の生殖細胞をもっている。そこで、このマウスを正常なマウスと交配し、さらにその子孫同士の交配を繰り返すと、特定の遺伝子が完全に破壊された、いわゆるノックアウトマウスが生まれる（図5）。この技術の開発により、研究者はゲノムにコードされた遺伝子の生体内での機能を個々に解析できるようになった。その貢献は発生生物学、医学、薬学にわたる大きなものとなり、ES細胞開発の立役者エバンスを含む3名が、その技術開発の功績により2007年にノーベル医学生理学賞を受賞している。

しかし、ES細胞が研究者にもたらしてくれたのは、このような発生工学技術に留まらなかった。マウス胚に存在する多能性幹細胞の性質を、生化学的に、ないしは分子生物学的に解析することは、極めて困難である。というのも、このような解析には、少なく見積もっても1万個、できれば100万個もの細胞が必要となる。しかし1個の胚盤胞に含まれる多能性幹細胞は30個ほどであり、解析に必要な細胞数を調達するのはほとんど達成不可能である。しかし、ES細胞であれば、シャーレ内で無限に増殖させることができ、しかも遺伝子操作も比較的容易なので、様々な遺伝子について、その機能が多能性の維持に必要かどうかを検証することが可能である。

では、どのような遺伝子の機能が、多能性の維持に必要なのだろうか。多能性という一見特別に見える細胞の性質

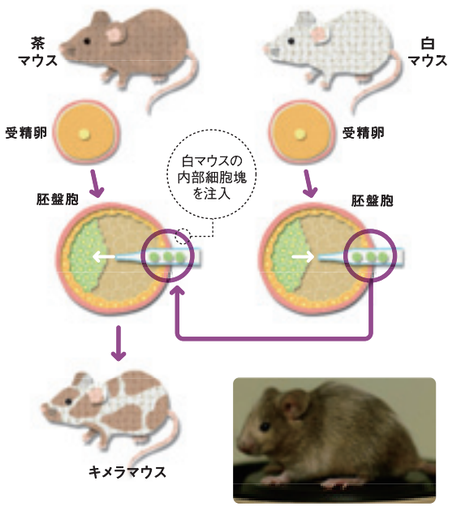
（図2） ヒトの排卵から着床まで
受精卵は卵管内を移動しながら分裂し、胚盤胞期を経て子宮内に着床する。





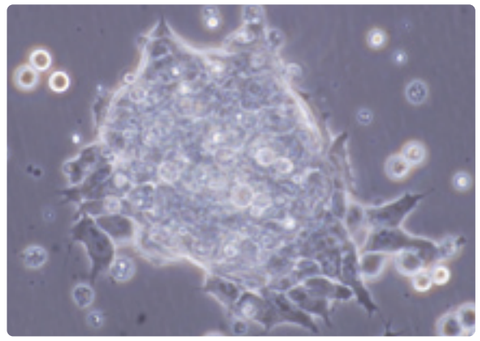
胚盤胞（マウス）
将来の体になる内部細胞塊にはOct3/4遺伝子（赤）が、胎盤を形成する栄養外胚葉にはCdx2遺伝子（緑）が発現している。

（図3） 内部細胞塊の多能性
白いマウスの内部細胞塊を取り出し、茶色いマウスの胚盤胞に移植して発生させると、白茶のキメラマウスができる。キメラマウスでは、白いマウスに由来する細胞が全身の組織にみられる。

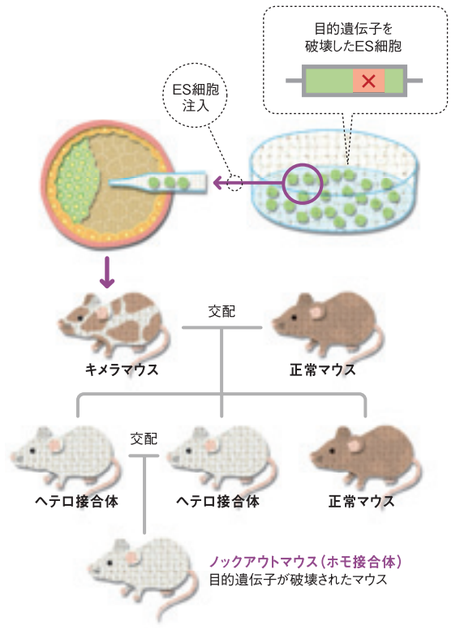


実際のキメラマウス

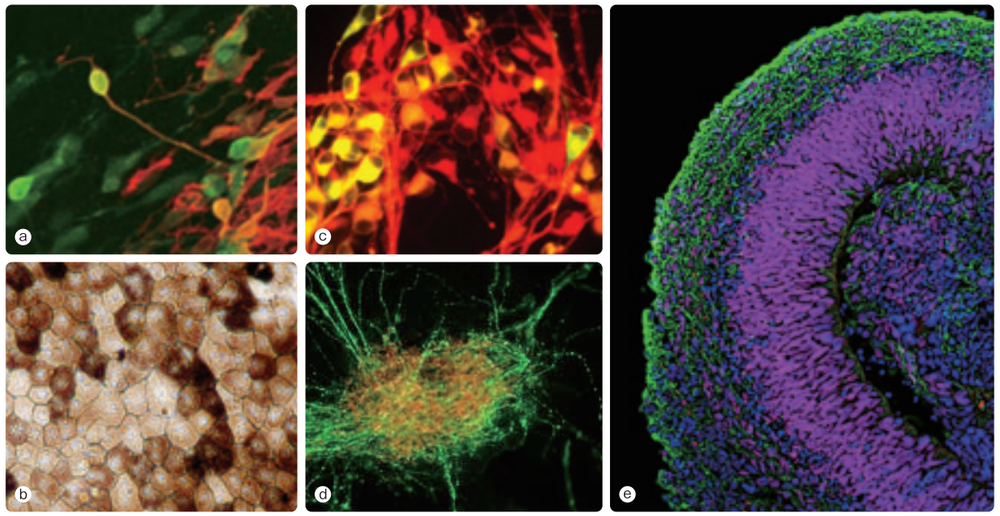
（図4） 培養したマウスES細胞



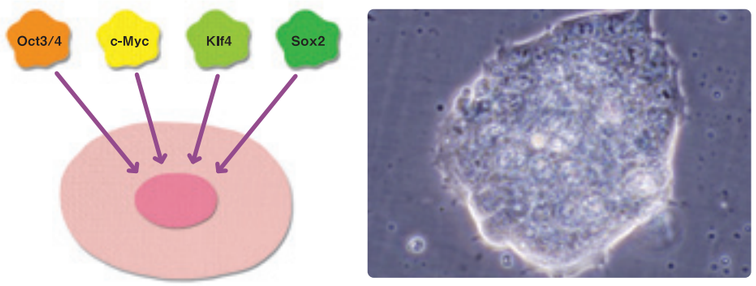
（図5） ノックアウトマウス作成技術
目的の遺伝子を破壊したES細胞を胚盤胞に移植し、発生させる。生まれたキメラマウスを正常マウスと交配し、さらにその子孫を交配すると、全身の細胞で目的の遺伝子が破壊されたノックアウトマウスが得られる。



(図6) ES細胞から分化誘導した様々な細胞
a.網膜視細胞　b.網膜色素上皮細胞　c.ドーパミン神経細胞　d.運動神経細胞　e.大脳皮質層構造
（a.b 網膜再生医療研究チーム、c-e 器官発生研究グループ）



(図7) iPS細胞の誕生
京都大学の山中教授らは、成体の細胞に転写因子をコードする4つの遺伝子を導入することで、ES細胞と良く似た多能性幹細胞をつくり出した。右はマウスiPS細胞の写真。図4のマウスES細胞と見た目はほとんど違わない。



も、250種類の分化細胞それぞれがもつ固有の性質と同様に、細胞の表現型、つまり特徴の一つである。細胞は、外界からの情報を受け取って、それに従って特定の組み合わせで遺伝子を発現させることにより、特定の表現型を獲得している。ES細胞では、1988年に白血病阻止因子（LIF）と呼ばれるタンパク質が、ES細胞表面の受容体に結合すると、その多能性を維持するための信号が細胞に入力されることが発見された。こうした外界からの情報入力を、特定の組み合わせの遺伝子発現に変換するためのスイッチとして働くのが、転写因子と呼ばれる細胞の核に存在するタンパク質である。転写因子は、信号入力を受け取って発現し、活性化されて、その標的となる一群の遺伝子の発現をオンまたはオフにする。2000年にはOct3／4という転写因子が、ES細胞の多能性を維持するのに必要な転写因子として同定された。このような、ES細胞を用いた多能性維持機構の解明は、受精卵の全能性の解明にも結びつく可能性を秘めた、発生生物学的においても重要な研究テーマである。

1998年、ES細胞に第3の重要性が開かれた。この年、米国のトムソンらが、ヒトの胚盤胞からES細胞の樹立に成功したと報告したのだ。彼らの狙いは、これをシャーレ内で増殖させ、特定の細胞に分化誘導することにより、ヒトの病気の治療に役立てることだった。このES細胞の治療応用の可能性は今日でも盛んに研究が進められている（図6）。しかし、ここで2つの大きな問題が生じた。一つは、ヒトES細胞を樹立するには、本来一人の人間になり得る存在であるヒトの胚盤胞を破壊しなければならないという倫理的問題、もう一つは、ヒトES細胞に由来する細胞といえども、免疫学的に自己とは認識されない他者由来の細胞である限りは、従来の移植治療と同様に、移植後に免疫拒絶が予想される問題である。

iPS細胞とは?（分子生物学から医学・薬学へ）

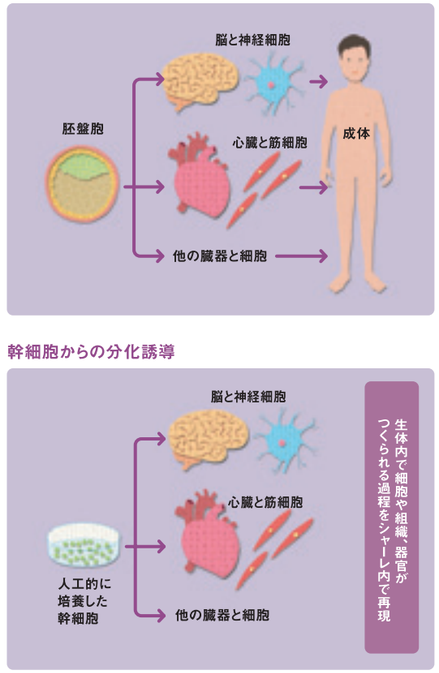
このような研究の歴史を受けて、ES細胞のいわば分身として人工的につくり出されたのがiPS細胞である。2006年、京都大学の高橋助手（当時）と山中教授らは、マウスの尻尾から取り出した線維芽細胞（皮膚の真皮などに存在する結合組織で、コラーゲンなどを産生し、強い増殖能をもつ。）に4つの遺伝子を導入することにより、ES細胞と極めて良く似た多能性幹細胞を人工的につくり出すことに成功したと報告し、世界に衝撃を与えた（図7）。このとき彼らが導入した4つの遺伝子は全て転写因子をコードするもので、そのうちの一つは上述のES細胞の多能性を維持する遺伝子、Oct3／4であった。ES細胞研究は、多能性を維持するのに必要な条件を同定してきたが、iPS細胞の誕生は、それらを組み合わせて、多能性をもたない分化細胞に多能性を賦与するための十分条件を見出した成果である。従って、iPS細胞の誕生は、ES細胞の分子生物学的解析の大きな成果であったともいえるのだ。

しかし、山中教授らがiPS細胞作成に情熱を注いだ理由は、多能性の十分条件の証明という科学的命題への挑戦だけではない。iPS細胞は、前述のヒトES細胞が抱えた2つの問題を解決する道具となりうると考えたからだ。iPS細胞は、その樹立にヒト胚盤胞を必要とせず、その他のいかなる生命の萌芽への干渉もないので、倫理的には単なる培養細胞の域を越えない。また、移植を必要とする患者本人の細胞から作成できるため、これを本人に移植しても免疫拒絶の心配がない。このような再生医学の「切り札」としての価値から、多能性幹細胞を用いた再生医学の応用技術開発は、ES細胞からiPS細胞へと移行しつつある。

再生医学の実現のために（医学から発生生物学へ）

では、医学応用の観点からは、もはやヒトES細胞研究は必要ないのだろうか。決してそうではない。確かに現在私たちは、ヒトES細胞に極めて近いヒトiPS細胞を手に入れ、実験することができる。しかし、これらのiPS細胞は、もとをただせば皮膚の細胞など多能性幹細胞以外の分化細胞であり、人為的操作により人工的に作成されたものである。これが正常な多能性幹細胞であると、どうすれば証明できるだろうか。あるいは、iPS細胞から誘導された分化細胞が、移植後に生体内で正常に機能することを、どうやって保証できるだろうか。私たちは、iPS細胞が人工的な産物であることを忘れてはならない。そして、その動作を保証するためには、常に正常対照としてのES細胞と比較検討しなければならない。すなわち、ヒトiPS細胞はあくまでヒトES細胞の代替としての多能性幹細胞であり、従ってこれまでヒトES細胞で不可能であったこと、例えば真に機能的なインスリン産生細胞への分化誘導などが、ヒトiPS細胞を使えばいきなり可能になる、ということもあり得ない。むしろ、そのような発見があれば、そこでは正常を逸脱した現象が起こっていることになり、慎重な検討が必要となるだろう。ヒトiPS細胞から移植に必要な様々な機能的分化細胞を作成するためには、これまでのヒトES細胞における研究と同様に地道な努力が求められる。そして、そのための基礎となるのが、発生生物学である。胚が生体内でたどる正常発生過程で、多能性幹細胞は確実に200種を超す正常な分化細胞を生み出す。私たち生物が本来もっている能力、そしてその仕組みを解明し、シャーレ内で再現することこそが、ヒトiPS細胞から移植に必要な様々な機能的分化細胞を作成する唯一の方法なのだ（図8）。発生生物学が生み出した多能性幹細胞研究は、どこまでも発生生物学とは切り離せないものであろう。

(図8) 発生研究と再生医学
発生過程で私たちの体がつくられる仕組みを解明し、それをシャーレの中で再現することで、多能性幹細胞から医療に有用な細胞や組織、さらには器官をつくることができるかも知れない。



丹羽仁史（にわ・ひとし）
1989年奈良県立医科大学卒業、1993年熊本大学大学院医学研究科修了、医学博士。熊本大学助手、Edinburgh Center for Genome Resarch研究員、大阪大学助手を経て2002年より多能性幹細胞研究チーム・チームリーダー（2009年より多能性幹細胞研究プロジェクトに組織改編）。

網膜は再生できる?

ES細胞やiPS細胞といった多能性幹細胞から、様々な臓器細胞を分化誘導する技術が発達し、以前には無理と思われていた、神経細胞など究極の生体材料を用いた移植再生治療も現実味を帯びてきた。この章では、多能性幹細胞から網膜細胞をつくり出し移植治療へ応用しようとする試みについて、これまでの足取りと今後の課題、展望を紹介する。

再生治療の概略

ES細胞（胚性幹細胞）やiPS細胞（誘導多能性幹細胞）などの幹細胞は、培養方法によって様々な組織・器官の細胞に分化する可能性を秘めている。このことは、これらの細胞が移植治療における最も適切な生体材料となり得ることを予感させる。つまり、様々な疾患において失われたり、傷害を受けたりした組織や臓器の機能を、これらの幹細胞からつくりだした新たな組織で置き換える治療、いわゆる再生医療への応用が期待できる。これまではこうした再生医療に用いることができる生体材料は、角膜や皮膚など一部の増殖の盛んな組織や、広い意味では人工関節など、人工的な代替物に限られていた。しかし、幹細胞は、様々な組織の細胞をつくることが可能なことから、例えば心筋細胞をつくって虚血などの原因で機能不全に陥った心筋を補う、あるいは神経細胞をつくって神経変性疾患で変性した組織を補うなど、多くの分野で臨床応用を目的とした研究が進められるようになってきた。特にパーキンソン病という神経変性疾患で失われるドーパミン細胞については、器官発生研究グループ（P.100）の笹井グループディレクターらが前臨床研究を進めるべく、京都大学附属病院などと共同研究を行っている。また、アメリカなどにおいてはバイオテクノロジー企業がヒトES細胞を用いて脊髄損傷患者の治療試験を始めようとしている。

このような再生治療の基盤として、幹細胞の分化研究と同時に、生体内における再生現象が研究されてきた経緯も無視できない。イモリなどの動物では、尾や脚を切断しても再生する、といった現象は知られているが、哺乳類においてそのような再生はなかなか起こらない。私たち哺乳類でも、皮膚などの場合は損傷を受けても新たな皮膚細胞ができてほぼ元の状態にもどることは日常経験するところであるが、このような修復機構が十分に起こる組織は、ごく一部と考えられていた。しかし近年になって、哺乳類においても、生体内の様々な臓器において、臓器特異的幹細胞（組織幹細胞ともいう）と呼ばれるものが存在し、傷害を受けるとこの臓器特異的幹細胞が必要な細胞をつくり出し補充しようとする修復機構が働くことがわかってきた。網膜再生医療研究チーム（P.101）では、哺乳類の網膜におけるこのような修復機構の解明を目指している。同チームは、網膜が傷害を受けたときに、ミュラー細胞という、網膜特異的なグリア細胞（神経系をつくる細胞のうち、神経細胞でないものの総称。ミュラー細胞は網膜のみに存在するグリア細胞で、支柱のような形をしている）が増殖し、いったん脱分化（分化する前の状態に戻ること）して、網膜の神経細胞に分化するという修復機構が存在する可能性を示した。この傷害後の反応は実際に機能回復に至るようなものではなく、非常に微細な反応ではあるが、こういった反応を増強できれば機能の回復にも役立つかもしれない。

このように、生体内の色々な臓器で自前の修復機構が存

（写真）ヒトiPS細胞から分化誘導した網膜色素上皮細胞

在するというのはとても重要なことで、こういった機構が存在する場においては、そこに前述の幹細胞から得られた臓器特異的細胞を補ってやれば、自前の修復機構を増強してやることもできるかもしれない。網膜の再生治療を例に、そのような研究をもう少し詳しく概説したい。

網膜の構造と網膜変性疾患

網膜の再生治療を理解するには、まず眼球の構造を知る必要がある。眼球はレンズ、毛様体、硝子体、網膜から構成され、光を受容する細胞は網膜に存在する。網膜は脳の視覚中枢へと直接繋がっており、複数の神経細胞を仲介して段階的に情報を伝達することにより、情報が整理、増幅される（図1、2）。網膜は3層の神経細胞が重なった構造をしており、一番外側に位置するのが視細胞で、この視細胞にある視物質（オプシン）が光刺激を神経伝達シグナルに変換する。ここで変換されたシグナルは2層目にある2次ニューロン（双極細胞、水平細胞）で増幅され、3層目にある3次ニューロン（神経節細胞）へと伝わり、この神経節細胞はいわゆる視神経として脳へ非常に長い突起をのばし情報を伝える（図1、2）。視細胞には大きく分けて2種類の細胞がある。明るいところで機能し解像度（視力）や色認識に関係する錐体視細胞と、物体の動きを認識し暗所での反応を司る非常に感度の良い桿体視細胞だ。人の網膜では錐体視細胞は主に黄斑部（図2）といわれる網膜の中心部に分布し、桿体視細胞はその外側から周辺部に分布する。網膜の外側では色素上皮細胞が網膜を覆うように面状に並び、視細胞の生存と維持に欠かせない役割を果たす。

この網膜に関わる疾患は少なくない。網膜の変性に起因する疾患には網膜色素変性、加齢黄斑変性、色素線状症などが主なものとして挙げられる。網膜色素変性は視細胞のなかでも、桿体視細胞が何らかの原因により変性し、視力低下を来す遺伝的疾患で、日本国内では約3万人の罹患者がいるとされている。この疾患の原因遺伝子は多岐にわたり、視物質（ロドプシン）そのものの異常から、細胞内の情報伝達を担うタンパク質や構造タンパク質、色素上皮細胞にある視物質の代謝酵素の異常など、40近い原因遺伝子が同定されている。その遺伝形式も優性遺伝するものから劣性遺伝するもの、性染色体（X染色体）依存的に劣性に遺伝するものなど、一概ではない。原因遺伝子により発症の時期や進行速度などは異なるため、症状も本人が一生気付かないような軽症なものから比較的早期より視力低下に至るものまで様々である。

加齢黄斑変性も網膜色素変性同様に何らかの原因により視細胞が変性していく疾患だ。この疾患では網膜の下に本来は無いような血管増殖が見られ、出血や炎症性の変化が起こり、視細胞が傷害を受けて不可逆的な変性および視力障害に陥る。加齢黄斑変性は遺伝的要素に加え様々な環境因子が加わって発症すると考えられており、原因を1つに特定することはできないが、色素上皮の加齢変化がその病因あるいは悪化要因の一つと考えられている。

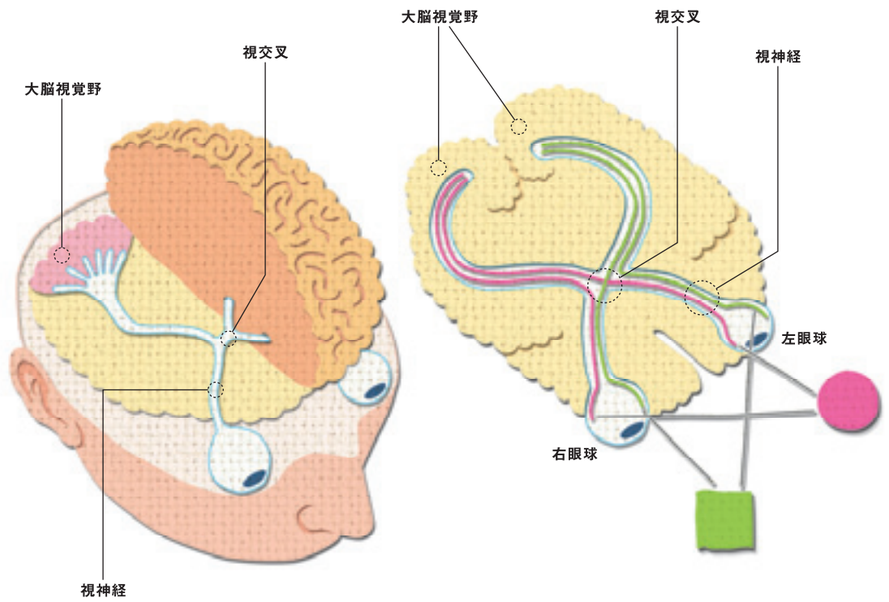
色素線状症は色素上皮の萎縮や脈略膜における血管新生、視細胞の変性が起こる疾患である。いずれにおいても視細胞の変性は不可逆的で、治療は不可能であると長い間考えられていた。しかし近年になって、遺伝子治療や、視物質を残った細胞に発現させて視機能を回復させる治療、人工網膜、移植による再生治療など、様々な次世代治療の可能性がでてきた。これらの治療にはそれぞれ長所短所があり、異なった変性段階や患者の遺伝的背景に応じた適応が考えられるものである。

幹細胞を用いた網膜の再生治療とは

網膜再生医療研究チームでは、幹細胞を用いた網膜の再生治療の研究も進めている。前述のように、網膜で受容された視覚情報は、視細胞から脳の視覚中枢へと、複数の細胞（2次ニューロン、3次ニューロン）を中継して伝えられる。網膜色素変性ではこの視覚情報経路の入り口である視細胞が変性していても、脳へ情報を中継する2次ニューロン以降の経路は一定の時期まで機能が保たれている。幹細胞を用いた網膜色素変性の再生治療では、この2次ニューロン以降の機能が保たれている間に、視細胞を移植再建することを目指している。また、視細胞のメンテナンスに関わる色素上皮細胞が先に変性してしまうような疾患では、色素上皮細胞の再建が再生治療の対象となる。視細胞の再生治療の可能性としては、内在性の再生能を活性化して視細胞を増やす方法と、視細胞を移植する方法が考えられる。前者は生体内の修復機能を薬などによって増強できないか、という従来の方法であるが、ヒトで十分な効果を得るにはまだまだ検討が必要である。後者については、幹細胞からかなり質の良い生体材料としての視細胞や色素上皮細胞が得られるようになってきている（図4）。

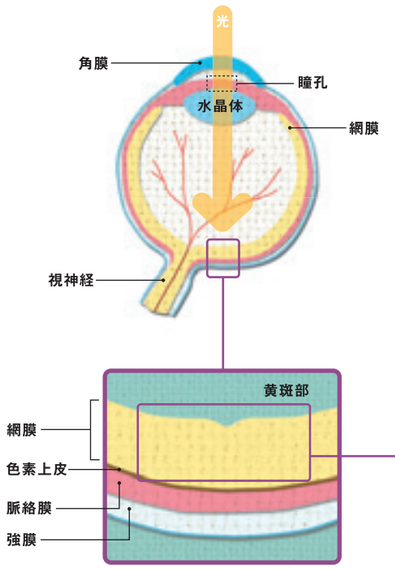
（図1） 視覚情報が大脳に伝わるまで
眼球の網膜で受容された光刺激は、視神経を介して大脳視覚野へと伝えられる。

眼球から脳の視覚野まで:視覚伝導路

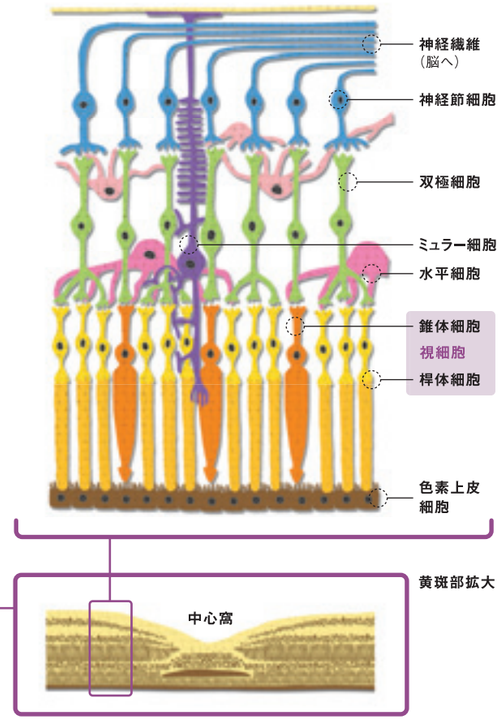


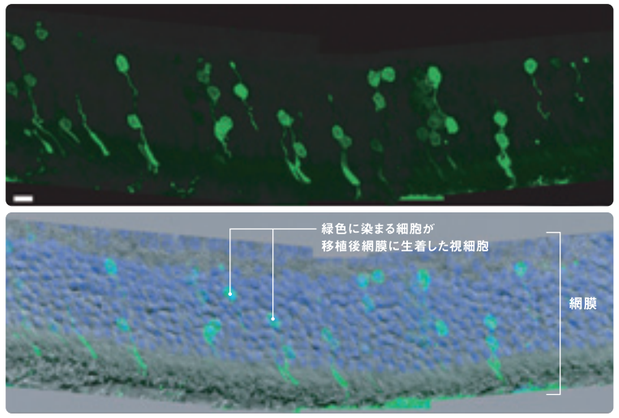
（図2） 眼球と網膜
網膜は3層の神経細胞で構成される。眼球に入った光は、まず網膜の視細胞に受容され、神経シグナルに変換されて双極細胞、水平細胞に伝わり、さらに脳へとつながる神経節細胞（視神経）に伝達される。

眼球の詳細構造と網膜拡大図

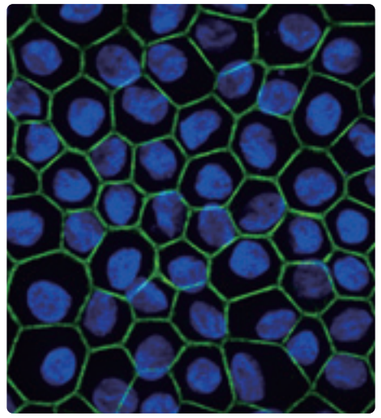


網膜の層構造





(図3) 移植した視細胞が生着する様子
生後直ぐのマウス視細胞を成体マウスの網膜に移植すると、機能的に生着することが示された。緑が移植した細胞。(画像:MacLaren R.E. et al. Nature 444 (7116), 203-207)



(図4) サルES細胞から分化誘導した色素上皮細胞
色素上皮細胞に特徴的な六角形の形態がわかる。

移植再生治療の現状と今後の課題

細胞移植による網膜の再生治療を実現するには、まだまだ多くの課題が残る。ここでは2つの課題とそれに対する取り組みを紹介するが、一つは移植した細胞がしっかり生着し機能し得るかどうか、という問題だ。2006年にMacLarenらは、マウスの生後5日齢前後相当の発達段階の視細胞を成体の正常網膜に移植すると生着し得ることを報告した(図3)。これは、成人においても移植した神経細胞が網膜にきちんと機能的に組み込まれる可能性を示した非常に興味深い報告で、変性疾患においても視細胞の移植治療への期待が高まった。MacLarenらの研究では、正常幼若マウスから正常マウスへの移植であるが、実際の治療で行われるのは疾患で変性した網膜に対する移植である。現在、網膜再生医療研究チームでは、桿体視細胞が消失してしばらく経ったような変性網膜でも、移植視細胞が生存して2次ニューロンとシナプスを形成することができるか、マウスを用いて検討している。今後、霊長類などより大型動物において、同じように視細胞が生着して生理的な機能を維持し得るかどうか、そして、そのことにより移植された網膜に何らかの機能の回復、あるいは残存細胞の延命効果といったことがみられるか、検討が必要である。なお、同チームでは色素上皮の移植治療についても研究を進め、これまでにラットにおいて移植細胞が生着し、貪食能など基本的な生理機能を働かせていることを観察している。色素上皮の移植においては、拒絶反応や炎症反応が一番の問題となると考えられ、現在このような点について霊長類を用いて確認中である。

もう1つの問題は、移植する細胞をいかに調達するか、という点だ。日本では、胎児網膜やアイバンクが提供する眼の使用は倫理的または法的に認められておらず、移植細胞を他の手段で用意する必要がある。幸い、先に述べたように、ES細胞やiPS細胞から実際の視細胞や色素上皮細胞に非常に似通った質の良い細胞を得ることができるようになっている。ES細胞の利用については倫理問題や移植時の拒絶反応といった問題が避けられないが、iPS細胞を用いるとこれらの問題点が解決される可能性がでてくる。しかし遺伝子異常をもつ患者については、iPS細胞でも解決できない問題がある。患者本人の体細胞から得たiPS細胞を分化させた視細胞には同じ遺伝子異常がもち込まれるためだ。そのため、移植治療に使う場合は追加的な遺伝子治療を行なうか、遺伝子タイプの合致する(移植適合性のある)健常人からのiPS細胞由来視細胞が必要となり、この場合はむしろES細胞からの分化細胞の方が適していると考えられる。一方、色素上皮細胞の移植などでは、環境的要因で色素上皮が萎縮してしまった疾患においては、患者本人のiPS細胞から分化した細胞を用いても遺伝子異常はもち込まれず、また拒絶のリスクも低いと考えられ、非常に有用と思われる(図5)。

このように幹細胞の移植利用にあたっては、その適切な使い分けを検討するとともに、今後は移植に用いる細胞の純化と安全性の確保、安全な移植手技の確立、生着を良くするための手法や評価法の標準化が目前の課題となっている。

網膜再生治療の実現に向けて

このように再生治療は入り口にさしかかったといえる。その実現までには残された問題も多いが、それらを解決すべく日々着実に研究は進展してきた(図6)。今後、まずは先に述べたように細胞の安全性を検証し、マウスよりも大型の動物で効果を証明せねばならない。視細胞の検証はまだこれからであるが、色素上皮については、他の分化細胞が混在している状態から純化することが既に可能になっており、純化後も培養して増殖させることができる。現在は霊長類を用いて幹細胞から分化させた色素上皮細胞の移植を行っている段階であり、今後拒絶反応など移植に伴うリスクを慎重に検討していく必要がある。さらに、最初の臨床研究ではわずかな回復しか望めなくとも、治療による危険が少ない状態の患者さんに治療を行って、安全性を確認することが必須である。その後、さらにより軽症の患者さんにも適応し、次第に効果を確認するというプロセスを経る必要がある。初期段階では、患者個人に合わせて細胞を用意し治療を行なうには莫大なコストが予想される。費用の削減は確立した治療としてより多くの方に広めるための大きな課題の一つである。

幹細胞治療は100年間誰もできると思っていなかった新しい方法であり、一足飛びに一般的な、または飛躍的な効果のある治療につながるわけではない。しかし、一歩一歩慎重に研究を進めていけば、将来、一つの重要な治療選択となると期待される。

(図5) ES細胞とiPS細胞の相違点
ES細胞とiPS細胞にはそれぞれ長所短所があり、疾患やその段階、患者の遺伝的背景などを考慮して使い分けることになる。

ES細胞		iPS細胞
・細胞の質が管理しやすい ・遺伝など患者背景に左右されない	長所	・倫理的に問題なし ・拒絶反応のリスクが低い ・それぞれの患者にあわせた細胞の調達が可能
・倫理的問題 ・拒絶反応	問題点	・自己の遺伝子異常の持ち込み ・細胞の質の管理体制が煩雑
・遺伝的背景の網膜変性に対する網膜視細胞移植	適応	・加齢や環境要因による色素上皮の機能不全を原因とする網膜変性疾患に対する色素上皮移植

(対比)

万代道子(まんだい・みちこ)
昭和63年京都大学医学部卒業、平成7年京都大学大学院博士課程修了。医学博士。京都大学附属病院眼科勤務後、米国国立衛生研究所留学、後、京都大学附属病院探索医療センターを経て現在CDB網膜再生医療研究チーム研究員。現在視細胞及び色素上皮細胞移植再生治療の移植技術についての臨床移行研究を行っている。



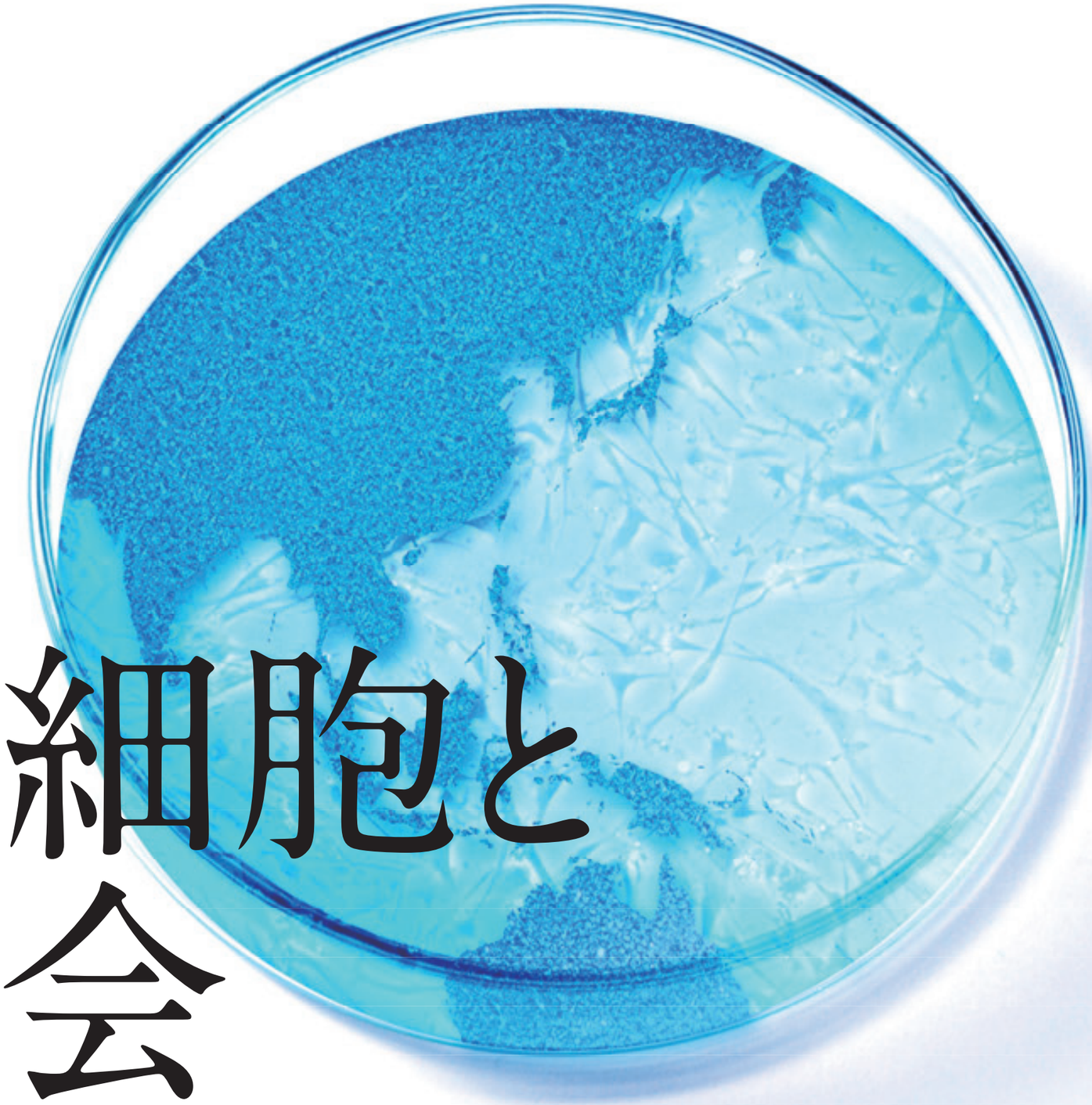
(図6) 網膜幹細胞と移植治療に向けた研究の年譜

	網膜幹細胞研究年譜	網膜幹細胞の移植応用年譜
1987	胎児網膜を用いて神経幹細胞の概念を始めて証明	
1989		マウス胎仔網膜の網膜変性マウスへの移植に成功
1990		
1997		脳由来神経幹細胞を網膜移植(幼若網膜)に応用
2000	成体哺乳類(マウス)の網膜幹細胞培養に成功	ラット成体の傷害網膜へ幹細胞を移植し、生着を確認
2001	ラット成体虹彩由来の神経前駆細胞から視物質(ロドプシン)をもった細胞の分化誘導に成功	
2003		網膜色素変性マウスに胎児由来網膜シートを移植し、長期の生着を確認
2004	成体ラットにおいて内在性幹細胞からの網膜再生現象を確認 ヒトの成体網膜幹細胞の培養に成功	網膜変性ラットにサルES細胞由来網膜色素上皮細胞を移植し、視機能の保持に成功、霊長類ES細胞による治療の可能性を初めて示す
2005	マウスES細胞から網膜前駆細胞及び網膜視細胞の分化誘導に成功	
2006		マウス胎仔視細胞を成体網膜に移植し、機能的な生着を確認(図3)
2007	ラットの網膜において、外来添加因子によりミュラー細胞による網膜再生を促進できることを確認	
2008	ヒト、サルES細胞から網膜視細胞の分化誘導に成功	
2009	マウス、ヒトiPS細胞から網膜視細胞の分化誘導に成功	ヒトES細胞由来細胞をマウス変性網膜に移植し、機能回復を確認
今後の課題	・霊長類など大型の動物を用いた研究の必要性 ・移植に用いる細胞の純化、培養方法の確立 ・安全な移植手技の確立 ・移植した細胞の生着を良くするための手法の標準化 ・移植した細胞が機能しているか、評価法の基準化	

紫字:高橋政代博士を中心とした研究グループによる成果
青字:CDBを中心とした研究グループによる成果

3-3

発生と再生の視点 10/10



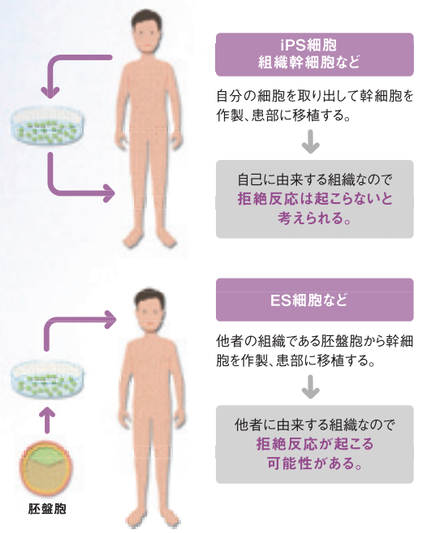
幹細胞と社会

1998年にヒトES細胞が樹立されると、その特殊な性質と医療応用への期待から「万能細胞」という別名が与えられた。今まで治療法のなかった難病や疾患を治癒する可能性をもつ幹細胞。しかし、臨床応用の実現には科学的な問題のみならず、社会的、倫理的、法的な課題が数多く残る。幹細胞は本当に万能なのか？　幹細胞とそれを取り巻く問題を多角的に検証する。

近年、幹細胞は研究者に加え社会からも大きな注目を浴びている。それは、幹細胞が科学研究の対象として非常に興味深いものであることは勿論、新たな治療法の開発など将来の臨床応用への期待も大きな理由の一つである。そのため幹細胞研究とその臨床応用に関わる問題は、科学のみならず、社会、倫理、法律など様々な立場からの議論を巻き込む。どのような細胞から幹細胞を作成するのか、如何に基礎研究を臨床治療に応用するべきかなど多岐にわたる議論が今でも続く。他の先端的な科学研究や技術同様、幹細胞研究が非常に新しい分野であるが故に、日進月歩で発展する科学研究に社会的な価値観が追いついていないのかも知れない。このような状況で、私たちは幹細胞という未来の技術を理解するために、既にある過去の価値観やルールを当てはめるしかない。フランスの詩人ポール・バレリーがかつて言った「我々は後ろ向きで未来へ向かう。(Nous entrons dans l'avenir à reculons)」という言葉はまさにこのような状況を指すのであろう。

幹細胞とは自己複製能と多分化能という2つの代表的な特徴をもった細胞のことであるが、ひとくちに幹細胞と言っても様々な種類がある（P.7 および 3-1 参照）。胚盤胞由来の胚性幹細胞（ES細胞）や、近年京都大学の山中伸弥教授らが開発した誘導多能性幹細胞（iPS細胞）に加え、胎児や臍帯血由来の幹細胞や、また成体の皮膚、血液、骨、筋肉、毛などといった組織に存在する組織幹細胞（成体幹細胞、体性幹細胞とも呼ばれる）も幹細胞の一種である。これらの細胞を治療、特に移植に使用する場合は、免疫反応などの問題から、用いる幹細胞が患者自身の細胞であるのか、またはドナーからの細胞であるのかという違いが重要である（図1）。さらに、拒絶反応など免疫学的な問題をクリアしても、移植した細胞が移植先の組織・器官に生着し機能するか十分検討する必要がある。移植した細胞ががん化する、

(図1)　幹細胞と拒絶反応



あるいは何らかの悪影響を生体に及ぼす可能性があるからだ。これらの検証は、まずマウスなどのモデル生物の幹細胞を対象に行われる。そのような基礎研究の成果から、疾患やその原因、症状について十分な知見を得、それらの知見の積み重ねが新たな治療へと結びついていくのだ。

幹細胞研究の可能性と課題は科学的な視点からだけではなく、社会的な視点からも十分考慮する必要がある。国や文化、宗教などの背景が違えば、倫理的観点や法律制度、社会的な価値観が異なり、解決策は一つではない。科学実験であれば何が正しく何が間違っているのか検証可能であるが、倫理・社会的背景も絡む幹細胞研究とそれらにまつわる問題は、正しい答えがたった一つであることはあり得ない。

ヒト胚性幹細胞（ES細胞）と倫理・社会的課題

ヒト幹細胞研究において、特に胚性幹細胞（ES細胞）の誕生は社会的かつ倫理的に大きな議論を引き起こした。治療応用可能なES細胞の株を樹立するためには、胚盤胞と呼ばれる初期の胚を壊す必要がある。胚盤胞とは受精卵が卵割を続けて数日を経た100個程度の細胞集団である。この段階ではまだ中に数十個の内部細胞塊と呼ばれる細胞集団をもつ単純な球形で、母親の子宮には着床しておらず、ヒトの形からもほど遠い。ここで問題となるのは、「胚盤胞という極めて初期の胚が人権を有するかどうか?」ということだ。胚盤胞は着床して、発生が進めば一人のヒトになる。そのため、たとえ初期胚であっても人として尊重をしなければならないという主張もある。欧米の多くの国ではこの考えに基づいた激しい議論が起き、ヒトES細胞の樹立と扱いについて厳重な規定および法律が設けられた。なかにはヒトES細胞を用いた研究が禁じられた国もある（図2）。

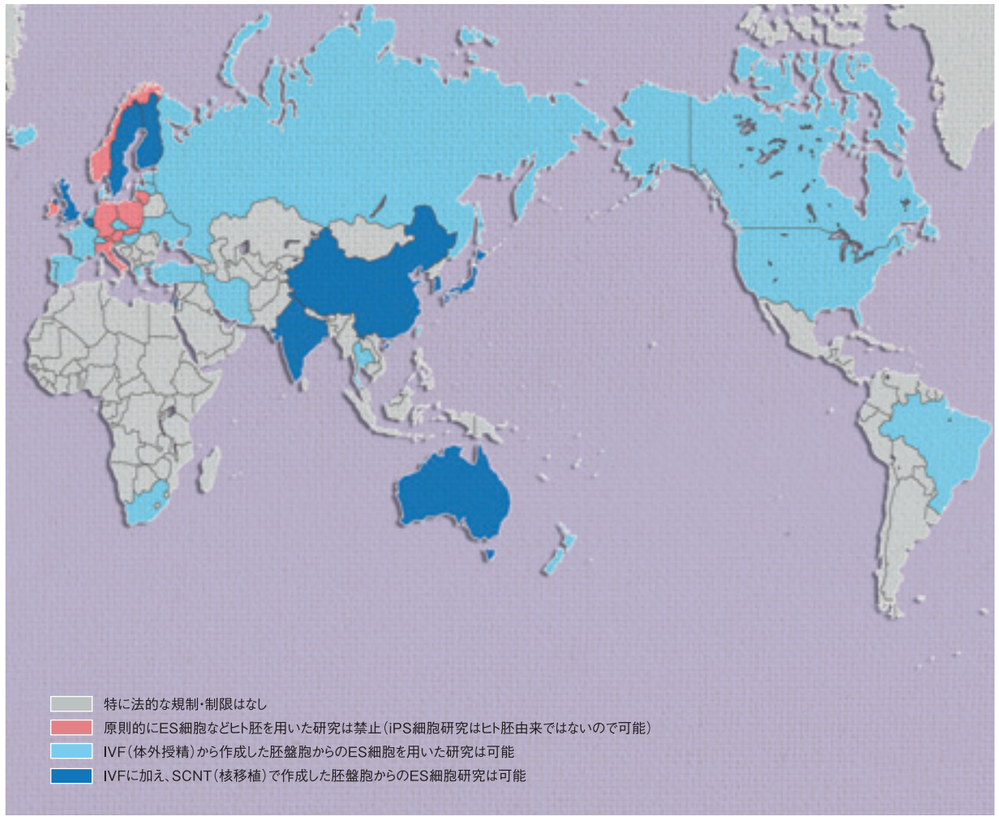
一方で、幹細胞がもつ新たな治療法の開発など臨床応用への大きな可能性を背景に、ヒトES細胞研究を科学技術政策として積極的に推進する国もある。これまでの章でも述べてきたように、ヒトES細胞は高度な多能性を有し、体を構成するあらゆる細胞に分化することができる。つまり技術さえ開発できれば、ES細胞から神経細胞、筋肉細胞など、どのような種類の細胞でもつくることができる、ということである。これが可能になれば、網膜変性疾患により視力を失った患者への視細胞の移植や、神経変性疾患により脳や脊髄の神経細胞を失った患者に神経細胞を移植し機能回復を目指すなど、様々な難病の治療が可能になるかも知れない。例えば、ドーパミン神経細胞が作成できるなら、この神経細胞が失われるパーキンソン病の治療に活用でき、これに加えて創薬や治療法開発における毒性試験など様々な分野での利用が期待できるのだ。

この多大な可能性と期待故に、たとえヒト胚を破壊しなければならないという犠牲を伴ったとしても、ヒトES細胞研究から得られる利益と正当性を認めるべき、という見解が少なくない。現在日本を始めとする国々では、幹細胞研究に用いるヒト胚盤胞の供給源として、体外受精による不妊治療において治療に用いなかった「余剰」胚のみが認められている。日本を含む、イギリス、シンガポール、イスラエルなど複数の国では、この胚盤胞をES細胞研究に使えるような法律やガイドラインを設けている。しかし、ヒト胚はいわゆる「余剰」胚であっても、特別な存在として尊重されるべきとの考えから、その使用には様々な条件と制限が定められている。日本でも文部科学省の指針では胚盤胞を含む受精胚は「人の生命の萌芽」であり、その扱いにおいて多くの規制が定められている（日本で樹立され、配布されているヒトES細胞株は図3の通り）。

核移植とクローン胚

前述のようにヒトES細胞由来の細胞を用いた医療には大きな可能性があるが、実際に治療目的で用いるには慎重に考慮しなければならない問題が多くある。ES細胞は幹細胞であってもドナーとなる胚盤胞由来の細胞であり、自己由来の細胞ではない。そのため、移植する患者の免疫系による拒絶反応が予想される。この拒絶反応に対する対策として試みられたのが、クローン技術によるヒトES細胞の作成である。拒絶反応は、移植する細胞と移植を受ける患者が全く同一の遺伝情報をもっていれば起こらない。そこで患者の皮膚や乳腺などの体細胞の核を未受精卵に移植し、胚盤胞まで発生させる。この胚盤胞から内部細胞塊を採取すれば、患者の免疫に適合したクローンES細胞が樹立できることになる（図4）。これまでに多くの研究者が挑戦するなか、2004～05年に韓国ソウル大学のWoo-Suk Hwang教授がこのヒトクローンES細胞作成に世界で始めて成功したと発表した。しかしその後、この研究成果に再現性はなくねつ造であることが判明し、現在でも核移植技術によるヒトES細胞はまだできていない。どちらにしろこの方法には技術上の問題だけではなく、ヒトクローン胚を作成するという行為自体の倫理的問題もある。たとえ現在は技術的に不可能であったとしても、クローン胚から完全なヒト個体のクローンを作成することは理論的に不可能ではない。日本では、「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律」などによってクローン研究が厳しく規制されている。

(図2) World Stem Cell Map（William Hoffman, MBBNet, University of Minnesota, 2009）



(図3) 樹立・配布されている幹細胞（2010年現在）

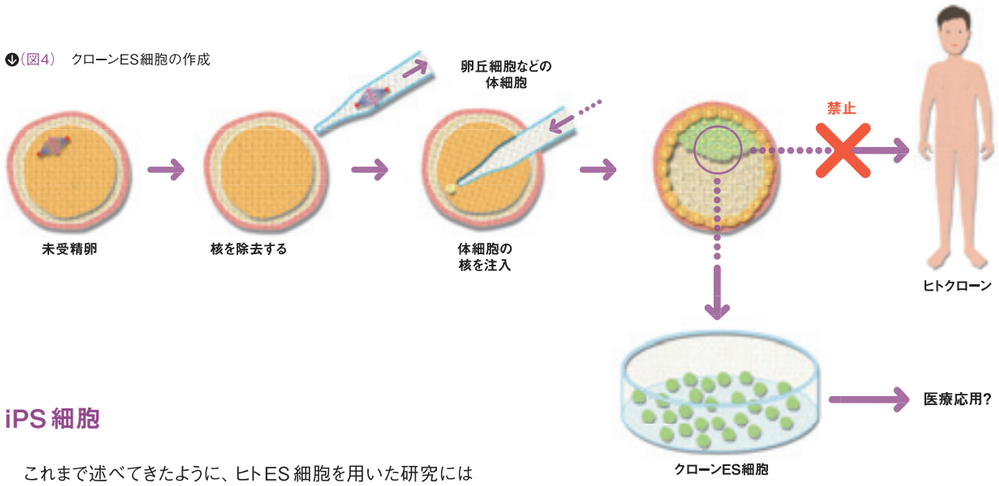
日本国内で樹立、配布されているES細胞

細胞株の名称	樹立機関	配布機関
KhES-1～5	京都大学再生医科学研究所	理化学研究所バイオリソースセンター

日本国内で使用が許可されている海外のES細胞

細胞株の名称	樹立機関	提供国
HES1～6	ES Cell International	シンガポール
H1、H9	WiCell Research Institute	アメリカ合衆国
SA002、SA181、SA611	Cellartis AB	スウェーデン
HUES1～17	HUES Cell Facility（Harvard University）	アメリカ合衆国

(図4) クローンES細胞の作成



iPS細胞

これまで述べてきたように、ヒトES細胞を用いた研究には社会的、倫理的な問題が常に付随する。そのため、着床以降の発生ができないように遺伝子操作した胚を用いた研究や、初期胚から細胞を1つだけ取り出し胚自体は壊さずにES細胞を樹立する方法など、様々な試みがなされてきた。このような状況の中、2006年に京都大学の山中伸弥教授が、皮膚など分化した成体または胎児の体細胞に遺伝子操作を加え、ES細胞によく似た多能性細胞、「誘導多能性幹細胞（iPS細胞）」の作成に成功した（P.7および3-1参照）。iPS細胞は、自己複製能や多分化能などES細胞と同じ特徴を持ちながら、その作成段階で胚盤法などヒト胚を破壊する必要がない。また、患者自身の細胞を用いて幹細胞を作成できることから、移植に用いた際に拒絶反応の心配が少ない。iPS細胞はこれまでの倫理的な問題や拒絶反応の問題を解決する画期的な細胞として、発見以降世界的な注目の的となっている。

しかし、これらの問題を解決しただけで幹細胞研究に関するすべての懸念がなくなったわけではない。このまま幹細胞研究が何の規制もなく進めば、生殖細胞を含む様々な研究分野への応用が可能である。特に生殖細胞に関わる研究は、子孫を残すという生物の根源的な活動に、予測できない影響を与えることも考え得る。特にiPS細胞は成体の体細胞を用いて作成できることから、完全なヒトクローン個体をつくろうとする者がいた場合、強力なツールになってしまう可能性がある。iPS細胞の発明によって幹細胞研究は飛躍的な前進を見せたが、まだ解決せねばならない問題は数多く残っている（図5）。

幹細胞技術の公共性と知的財産権

ある治療法およびそれを実現できる体制が確立した場合、その治療はごく限られた人だけではなく、必要とする全ての人が享受できる権利をもつべきである。幹細胞研究も大量の国費を投じて行われてきた研究であり、国民全てが平等に治療を受ける権利をもつべきだろう。しかし、最新の研究や技術には特許などの知的財産権が絡んでくる。特許とはもともと技術革新を促すためのものであるが、時には独占状態をつくることによって新たな研究の萌芽を阻害することもある。幹細胞研究の分野でも、その作製技術などにおいて近年、特許や知的財産権に関係する問題が議論になってきた。例えばiPS細胞研究では、その作成法をめぐって熾烈な特許取得競争が繰り広げられている。この競争が激化したり独占状態が進めば、特定の会社または大学がもつ特許が、他の機関での研究開発を妨げるのではないかという懸念がある。この様な場合、結果として特許は科学研究の発展に閉鎖的な存在になり得、公共性を保持すべき幹細胞研究の本質とは相反するものになると考えられる。

幹細胞の臨床応用に向けて

適切な幹細胞の治療応用には、その安全性と効果を十分に証明する実験成果や臨床試験の結果が必要である。骨髄移植など既に幹細胞が治療に用いられている疾患を始め（骨髄の中には造血幹細胞が多く含まれ、白血病のなど血液系疾患の治療に用いられる）、現在では循環器系、代謝系、神経系など様々な疾患において幹細胞を用いた治療法の開発が進められている。このような将来的に医療応用の可能性が期待される先端技術の研究開発においては、「この技術を用いれば必ず病気が治せる」という誤解がしばしば伴う。しかし、研究が進んでいるとはいえ、現状では治療法や治療のための体制が確立しているとは言えず、開発した技術を直ぐに実際の臨床に持ち込むことはできない。この誤解と現状の格差は幹細胞研究にとって深刻な問題である。しかしそれと同時に幹細胞研究への投資や支援活動の背景に「この技術を用いて病気が治せる」という期待も大きな要因として存在し、それ故に幹細胞研究が躍進を見せたという事実も否定できない。

しかし、誤解や誤った発言、報道により、明らかに実現不可能な期待や予想が生まれる場合もある。実際に病に苦しむ患者や、その家族にとっては研究の発展やその成果の応用が遅すぎると思われるかも知れない。しかし、基礎科学および臨床研究に携わる者は、確証が得られないうちは研究成果に対する期待や可能性を安易に公表することはできないし、するべきではないだろう。

(図5) ヒト幹細胞の特徴と医療応用における課題

ES細胞	その作成過程で胚を壊すため倫理的な課題が残る。自己の細胞でないため移植の際に拒絶反応が予想される。
iPS細胞	自己の体細胞を使えるため、胚を壊す必要がなく、移植の際の拒絶反応もないと予想される。しかし、その作成法や性質については研究段階。
組織幹細胞	成体の体の中にある幹細胞。倫理面や免疫反応の問題が少ない一方、一般的に数が少なく、採取したり、人工的に培養することが難しい。

幹細胞治療の安全性と有効性

移植した細胞ががん化するなどの恐れはないか、本当に生着して機能するのか、といった安全性と有効性を今後十分に検証する必要がある。

臨床応用までの長い道程と「幹細胞ツーリズム」問題

幹細胞に基づいた治療を含め、新しい治療法や薬を開発するには、信頼できる基礎研究成果だけでなく、明確な基準と評価に基づいた臨床研究と試験を行い、認可を受けなければならない。例えば、新規の治療法を導入するための臨床試験は、通常第一相～第三相までの三段階を経て実施される。第一相ではごく少数の健常人（ボランティア）を対象に、試験対象の薬品や処置法の安全性など人体への影響を確認する。第二相では比較的少数の患者を対象に、安全性と治療効果、最適な用法（回数や期間、間隔など）などが調べられる。最後の第三相では第二相のデータをもとに得られた至適用法、用量に基づき、多数の患者に対して試験を行う。これらの試験は試験実施者および被験者双方の薬の作用に対する先入観を最低限にし、客観的に結果を評価できるよう設定される。さらにこの一連の試験の過程は第三者による監督のもと行われ、実験結果の誤った解釈やねつ造などを避けるべく入念に審査される。重要なのは、臨床試験の目的は疾患の治療目的ではなく、開発中の方法、薬が本当に安全かつ効果があることを確認するために実施されるということである（日本では、臨床試験を受ける薬剤化合物のうち薬として認可されるのは約4分の1であり、米国では5分の1程度である）。

しかし、近年になっていくつかの国において、安全性や効果の証明が十分されないまま幹細胞を用いた治療を提供する病院が増えつつある。日本を含め多くの国では、厚生労働省など国や地域の機関に承認されていない治療法を用いることは法律上禁じられている。しかし、幹細胞の効果を信じ、患者が幹細胞治療を求めて法的規制のない海外に渡航する「幹細胞ツーリズム」が年々増加し、議論を呼んでいる。これは患者にとって大きな身体的、精神的、さらには金銭的なリスクを伴い、提供する医療機関、医者側も倫理的問題を問われかねない。各国の幹細胞研究関係者により構成される国際幹細胞学会は、この問題に対する取り組みとして特別委員会や対策委員会などを設置し、幹細胞ツーリズムに対する警鐘をならしているが、現在の規制や法律は不十分であり、幹細胞治療は利益性の高い事業として一部の企業に利用されているのが現状である。

幹細胞研究は科学研究の分野のみならず、倫理、法律、文化的懸念など人々の社会を巻き込んだ議論の的となっている。幹細胞研究が進み、技術的には臨床応用が可能になったとしても、社会がその新規治療を受け入れるためには引き続き議論が必要だろう。全ての人が納得する完全な合意を得ることはこの先も難しいかも知れないが、少しでも建設的な議論を生むためには、研究者は研究成果を誇張なく透明性をもって正しく伝え、市民はそれらの情報を誤解なく理解する努力が必要である。このようなお互いの歩み寄りが、社会全体の発展へとつながる重要なきっかけとなるだろう。

Douglas Sipp（ダグラス・シップ）

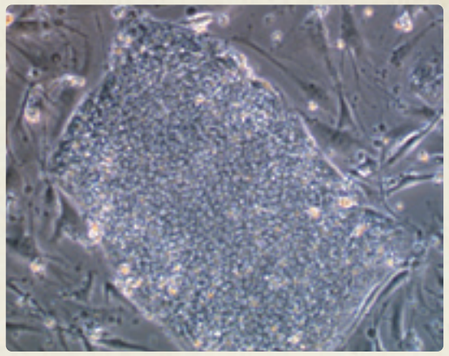
アメリカ合衆国ラトガーズ大学英文学部卒業。1991年に来日、ソフトウェア開発、出版業界を経て2002年よりCDB広報国際化室・室長。2009年より科学政策・倫理研究ユニット・ユニットリーダーを兼務。国内・海外広報、国際連携から生命倫理研究まで幅広く手がけている。

Chapter 3

繋がる幹細胞研究

【幹細胞とその研究体制】

幹細胞研究は日本の科学技術政策の重要な位置を占める研究の一つだ。大学や研究所の垣根を越え各研究機関、研究拠点間での連携体制も整いつつある。CDBでは、研究センター内外のヒト多能性幹細胞研究を支援するため、「ヒト幹細胞研究支援・開発室」（笹井芳樹室長）を設置し、理研バイオリソースセンターや京都大学、東京大学、慶応大学など各研究拠点との連携を始め、幹細胞培養法講習会の開催や、実験方法の公開など多面的な支援を目指している。



未分化なヒトES細胞コロニーの顕微鏡像。マウスのES細胞と異なり、ヒトES細胞・iPS細胞は技術的に維持培養の難度が高く、細やかな注意が必要。

講習会開催

幹細胞研究を始めようとしている研究者や、従事している研究者を対象に、実習やレクチャー、生命倫理を考える講習会を開催している。毎回国内の大学や研究所などの研究機関から多数の参加者がある。

- ヒト多能性幹細胞の維持培法　導入実習コース
- ヒト多能性幹細胞の維持培法　レクチャーコース
- ヒトES細胞研究に関する生命倫理講習会





多能性幹細胞培養法実習コースの様子。日本全国の大学、研究機関からの申込がある。

プロトコルの公開

幹細胞研究に必要な実験手技、手法についてのプロトコルやムービーをウェブサイトを通じて公開している。



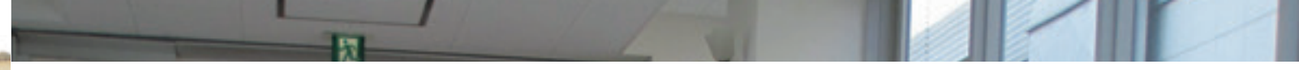
幹細胞研究支援・開発室ウェブサイト。
http://www.cdb.riken.jp/hsct/

科学政策・倫理研究

幹細胞の臨床応用が適切に推進されるための活動や、アジア太平洋を中心とする各国家間での政策の比較や社会・倫理問題の研究を行っている。



アジア太平洋地域の幹細胞研究者を集めたシンポジウムの様子。幹細胞研究について各国の政策や臨床応用について活発な議論が交わされた。



CDB Voices vol. 3

安全管理室
青島達之

（あおしま・たつゆき）ニューメキシコ州立大学理学部化学科卒業。大学卒業後理化学研究所筑波研究所放射線管理業務担当。2003年より神戸研究所勤務、現在に至る。



CDBの安全請負人に聞く。

研究所は研究・実験を行うスタッフだけで成り立つのではない。理化学研究所では人事や会計、企画など事務系の業務を担当する研究推進部や、所内の実験・研究活動の安全な実施を管理する安全管理室などさまざまな人間が研究体制をサポートしている。今回は安全管理室の青島達之係長にインタビューした。

Q 「安全管理室」というと理化学研究所外部の人にはイメージがつきにくいかも知れません。どのような業務を行っていますか？

遺伝子組換え実験や動物実験、放射性同位元素およびヒト由来試料を用いた実験は、全て法律やガイドラインに準じて行われなければなりません。また、実験に用いる薬品や廃棄物などの管理方法もやはり法律によって定められています。これらの法律や規則が適正に守られ、所内の研究活動が安全に実施されるようサポートしています。

Q 具体的にはどのようなことをするのでしょうか？

研究者対象の安全講習会の開催、前述の実験にかかる申請業務、また化学薬品の取扱いおよび廃棄に関する管理業務などです。安全講習会では、どのような実験にどのような申請が必要なのか、また、研究試料の取扱いや廃棄方法、緊急時の対応方法などの講習を行います。申請業務では、取扱う研究試料により、実験を開始する前に国や地方の機関に申請を行い、許可を受けます。例えば、遺伝子組換え実験やヒトES細胞を用いた実験の申請は文部科学省に、高圧ガスや麻薬、向精神薬使用許可の申請は県庁に、実験動物の使用や廃水、廃棄物処理に関する申請は市役所に行います。特に、廃棄物や廃水の処理などは研究所のある地域の公衆安全確保という面からも大切な業務ですね。

Q 研究者が何か新しい実験を始めようとしたらまず、安全管理室へ、というところでしょうか？

法律やガイドラインで規制され、申請・承認が必要な実験についてはそうですね。実験を始める前に研究者が相談に来るので、まだ世界中の誰も知らないアイディア段階の実験、まさに最先端を知ることができるのはこの仕事のおもしろみの一つです。

Q ヒト由来の試料を用いる実験は倫理的な問題も深く関係していそうですが？

はい、安全管理室では研究倫理に関する業務も行っています。研究倫理については、公平な立場から意見を頂くために倫理委員会を設置し、研究計画に関して、十分な議論と審議がなされます。この倫理委員会は研究者に加え、研究者以外の立場の方々（人文科学の専門家や法律家、新聞記者等のメディア関係者など）で構成されています。例えばヒトES細胞を用いた実験も、この倫理委員会で審議され、実験計画の改善を経て委員の理解と了承を受けた上で始めて承認されました。これらの議事録は理化学研究所ウェブサイトに公開情報として公開されています。

遺伝子組換え生物等や放射性同位元素を用いた実験などは法律で明確に規制範囲が決まっているのに対し、「倫理」はそれぞれの価値観や主観が関わり、明確な基準はありません。それ故にさまざまな立場の人が委員になっているわけですが、毎回一筋縄ではいかない議論が繰り広げられます。

Q もう一つ、安全管理室の重要な業務がありますね？

スポーツ大会や各種部活動の主催ですね。もしかしてメイン業務かも知れません（笑）。冗談です。これはCDBを盛り上げよう、研究者の交流の場をつくろう、という目的の下、CDBが設立された初期の頃から始まりました。最初は有志のテニスグループから始まり、テニス大会を開催しました。これをきっかけに今ではバドミントン、ソフトボール、バレーボール、餅つき大会などなど、色々あります。運営には研究者も研究推進部も色々な人が協力してくれますので、いつもの部署や研究室を出て人々と交流する場としても良い機会ですね。

Q 最後に、研究者を間近に、同時に客観的に見てどう思いますか？

好きなことに打ち込み没頭できるのは幸せで、羨ましくもあります。もちろん反面、厳しい競争など大変な面も多くありますが。今の自分の立ち位置、つまり、最先端の研究を間近で見ることができ、それをサポートする立場は、自分にとって天職ですね。

Special Talk

特別対談

発生学のススメ

世界的に注目される日本の発生生物学。それは言うまでもなく、多くの先人達の強い探究心と努力によって築かれてきた。理研CDBの設立10周年を記念して、日本の発生生物学をリードしてきた4人の研究者が会し、発生研究の変遷と舞台裏、そして未来について語った。



岡田節人（おかだ・ときんど）
京都大学名誉教授。1957年、神戸港から45日間の船旅を経てスコットランドに留学。イモリなどを用いた細胞運命決定や分化転換の研究で発見を重ねる。芸術を愛し、その独特の語り口は岡田節で知られる。



竹市雅俊（たけいち・まさとし）
理化学研究所　発生・再生科学総合研究センター長。多細胞動物成立の根幹を担う細胞接着物質「カドヘリン」を発見。形態形成や癌といった高次現象におけるカドヘリンの機能を主なテーマに、第一線の研究を続ける。



阿形清和（あがた・きよかず）
京都大学教授。日本におけるプラナリア研究の第一人者。プラナリアの再生における幹細胞の機能、特に脳神経系の再生に着目した研究で知られる。週末はサッカーチームのコーチとして汗を流す。



倉谷滋（くらたに・しげる）
理化学研究所　発生・再生科学総合研究センター　グループディレクター。動物の形態進化を発生プログラムの変化という視点から検証する「Evo-Devo」研究で知られる。自宅には蝿や昆虫のコレクションが同居する。

今に生きる70年前の研究

倉谷（司会）：今日はCDB創立10周年の節目に、岡田先生を囲んで日本や世界の発生学の話をしようと対談を企画しました。さっそくですが、最近、再評価されているイギリスの発生学者、ウォディントン【註1】のことからまずお聞きしたいと思います。岡田先生はウォディントンのもとに留学されていましたが、その折のお話を伺えますか?

岡田：あれは1957年、遠い遠い過去になりましたが、個人的には大いに印象に残っています。ロンドンとかそういう所と違い、当時のスコットランドは大変な田舎でしたから。あのような留学を体験したというのは大変なことだと思っています。

竹市：ウォディントンの所に留学されるそもそものきっかけは、面白い研究や論文があったということですか?

岡田：エピジェネティック・ランドスケープ【註2】は知っていました。そのウォディントンが、日本で行われた現代生物学の最初の会議であった国際遺伝学会に、エピジェネティクスの話をしにフラっと来たんです。彼はあらゆる文明文化を自分のものにしたいような人だから、日本に来るって大喜びでした。

竹市：そこで岡田先生がウォディントンに初めて出会われて、留学のきっかけになったわけですね。

岡田：そう。ウォディントンは自分の目に触れた日本の研究者に手紙を出していたんですね。その一人が団勝麿【註3】さん。それで団さんが私に、ウォディントンが京都に行きたがってるから数日間世話をしてくれと。

竹市：当時、ウォディントンはどのような研究をされていたのでしょうか。まだ発生についてあまり理解が進んでいなかったと思いますが、それでも今に残るモデル、エピジェネティック・ランドスケープができたというのは、どういう背景があったのでしょうか。

岡田：彼は大学では地質学をやっていたんですよ。それが発生学的なものにどこで発展したかというと、彼はドイツに留学、いや、遊学に行っています。それで、その時分のシュペーマンを始め、発生学の古典を築いた人たちと顔合わせをしていた。当時のイギリスで盛んだった進化を捉えるためのデータづくりと違って、積極的に実験するというのが面白いと感じ

【註1】C.H.Waddington（1905-1975）
イギリスの発生生物学者。シュペーマンが両生類で発見したオーガナイザー（形成体）がニワトリにも存在することを示す。1940年代にエピジェネティクスという言葉を初めて用い、今再びこの概念が注目されている。

【註2】エピジェネティック・ランドスケープ
発生の進行にともなって細胞の運命がより限定的に決められていく様子を、谷間を転げ落ちるボールとして表現したもの。



JT生命誌研究館ウェブサイトより

【註3】団勝麿（1904-1996）
日本の発生生物学者。ウニを用いた細胞分裂の研究手法を確立する。終戦後、進駐軍が東京帝国大学の三崎臨海実験所を接収・破壊しようとした際、団氏の書いた一通の置き手紙がそれを思いとどまらせたというエピソードも残る。



たのでしょう。ウォディントンは新しいもの好きでしたから。

竹市：それで後にエピジェネティック・ランドスケープができて、そのモデルの根幹は分化の不可逆性【註4】ということですが、ウォディントンは当時、どこからそういうコンセプトが湧いたのでしょうか?

岡田：それは彼の芸術愛好のスピリットからじゃないでしょうか。自分は実験ができると威張っておりましたが、それはいい加減なものです（笑）。

竹市：そうすると何か実験的なデータから根拠をもってということではなく…。

岡田：科学的なバックグラウンドも、シリアスな意味合いも全くありません!　何にもないから私は感服した。

一同：それ、本当ですか?（笑）

竹市：直感的なアイディアだったとすれば、ちょっと意外ですね。今でも山中さん【註5】は講演であの絵を使っておられるし、我々もあれを聖書のごとく見てきたわけだから。

岡田：それはね、日本では生真面目にしか受け止められなかった。しかし、ウォディントンは絵にしたところが独創的ですね。自分の科学上の学説を美術にした人なんてなかなかいません。

阿形：絵が無かったら誰もが忘れていますよね、きっと。絵があることによって歴史に名を刻んだことになりますね。

岡田：そんな雰囲気でサイエンスをやってるということに、私はものすごく興味がありましたね。それは、「遊び」ということです。あの時分の英国の学風にはそんなところがありました。まぁ、気に入ったことだけ、葉巻くわえて言ってるだけです。でも葉巻くわえて話をするのが好きですから、人と話している間にエピジェネティック・ランドスケープを思いついたんでしょう。

倉谷：サイエンスには基本的に遊び心が必要で、芸術というか、美を求める心とよく似ている。こういった感性は今の日本にはあまりないですよね。

岡田：それはもう少し日本に余裕があれば・・。しかし、余裕から出てくるというのはなんか悲しいね。ウォディントンとの付き合いから、サイエンスをやっていても、自分の心の世界、あるいは美をたたえる世界、これはあまり無下にしたものではないと思ってるのですけど。

倉谷：その余裕というのは、「お金がある、時間がある」というよりも、むしろ心の状態でしょうか。ですから、それはその気になればつくれるものだとも思うのですが…。

イギリスの発生学とジョン・ガードン

竹市：ウォディントンはわざわざイギリスからドイツに勉強に行ったということでしたが、その後、イギリスも発生学に強くなりましたよね。あれはどういうことでしょうか。ジョン・ガードン【註6】が好例だと思いますが、彼はそもそもどういう勉強をして核移植をやるようになったんですかね。

阿形：ガードンはイギリスで発生をやっていた時に、アメリカのブリッグスとキング【註7】の所に行って、彼らのやっている核移植を習ってイギリスに持ち帰った。ブリッグスとキングのお弟子さんたちはそういう風に言ってました。

岡田：ガードンはおそらく、自分の学問的、学術的なありかたとして、核移植というのは発生の世界のエピジェネティクスとつながると、しっかりそう思っていたようです。あの時分のジョン・ガードン、天才みたいな男ですよね。

阿形：彼のオフィスには昔の成績表が貼ってあると、岡田さんがいつも言っていましたよね。担任の先生のコメントが書かれていて…。

岡田：そうそう、小学校の時代は劣等生で、このような子供の教育にお金を使うのは両親にとって浪費であると、そのような烙印を押された通知表が貼ってありました（笑）。

阿形：たぶん彼は子供の頃は昆虫採集とかに熱中してて成績が悪かった。それでも自分はサイエンティストとして名をなしたことを誇りに思っていて、通知表を部屋に飾ってあるようなことを聞きました。

竹市：なるほど、それは面白いですね。それにしてもイギリスの発生学はウォディントン、ガードンと、分化の安定性とか非可逆性といった問題が学問的にうまく繋がっていますね。

日本の発生学の変遷

倉谷：これまでヨーロッパの発生学の話を伺ってきましたが、日本の発生学の歴史についてはいかがでしょうか。

阿形：ウォディントンの所から帰った岡田節人さんが、実験発生学を日本の発生学として強調したのは大きかったですね。研究室でも形態発生学ではなく実験発生学をやるんだということで、進化も語らないし比較形態学もやらないと宣言してましたからね。この、ある種の2極対立というのは、発生生物学会の設立にも大きく関係していたと聞きました。

岡田：あの時分、岡田要【註8】というこの種の学問の法王のような人がいましたが、彼はExperimental Morphology（実験形態学）という言葉は大好きで、Embryology（発生学）というのは嫌いだった。それとね、名古屋大学の佐藤忠雄【註9】という、岡田要の正反対みたいな地味で堅実な人がいて、資金を集めてEmbryologiaという名前の雑誌をつくった。

竹市：その2つを学会という形で融合させたのが岡田先生ということですね。

岡田：名古屋大の椙山先生【註10】が私のような若造のいう事を良く聞いてくれて、争いなんかしても仕方ないからみんな一緒にしましょうということになって、1968年に日本発生生物学会ができたんです。どうもね、岡田要先生というのは、発生という名を使うのは嫌いでしたが…。

倉谷：それには何か特別な理由が…?

岡田：実験っていう言葉が入ってないでしょ。自ら、人と象以外の動物の発生は全部実験したと豪語してました。つまり、観察だけでなく実験をしたっていうんです。僕は多分本当だと思う。

竹市：実験形態学誌という雑誌もありましたね?

阿形：岡田要先生の実験形態学誌と、佐藤先生のEmbryologiaを統合する形で日本発生生物学会がDGD【註11】をつくった。DGDの号数はEmbryologiaを継いだ形になってるはずです。

岡田：そう。そして日本の発生生物学が決定的に一つになったのは、77年に東京で開かれた国際発生生物学会です。あれを日本でやったというのは大変な意味があった。これで国際の舞台に上がるというので、日本の発生生物学が一つになった。

竹市：今年の9月、イギリスのエジンバラで国際発生生物学会がありましたが、1500人もの人が集まり、日本からも多くの参加がありました。当時、岡田先生や東大の人たちが奔走したと聞いていますが、振り返ればそこに一つの原点があるわけですね。



【註4】分化の不可逆性
発生の進行にともなう細胞の分化は一方通行であり、後戻りはできないとする考え方。例えば、いったん皮膚に分化した細胞が別の種類の細胞に変化することは通常ない。

【註5】山中伸弥（1962～）
日本の医学研究者、細胞生物学者。2006年、マウスの分化した細胞に4つの遺伝子を導入し、ES細胞と同等の分化多能性をもつiPS細胞（induced Pluripotent Stem Cell）の作成に成功。体細胞クローンの誕生以来、特定の環境下において分化は可逆であることが示されていたが、それを遺伝子レベルで制御することに成功したと言える。

【註6】John Gurdon（1933～）
イギリスの発生生物学者。1962年、オックスフォード大学にて、アフリカツメガエルの体細胞クローンの作成に成功する。いったん分化した細胞の核も、未受精卵の中に入れると初期化され、再び発生を繰り返すことを証明した。

【註7】Robert Briggs（1911～1983）とThomas King（1921～2000）
ともにアメリカの生物学者。1952年、ヒョウガエル*Rana pipiens*を用いて、染色体を不活性化した未受精卵に初期胚の細胞や核を移植し、クローン動物の作成に成功する。

【註8】岡田要（1891～1973）
日本の実験動物学者。発生、再生、性決定など幅広い分野で業績を残す。イモリを用いて単純な無機物に誘導作用があることを示すなど、オーガナイザーの研究でも知られる。

【註9】佐藤忠雄（1902～1977）
日本の発生生物学者。シュペーマンの門下生で、イモリのレンズの再生の研究で業績を残す。

【註10】椙山正雄（1908～1993）
日本の発生生物学者。ウニの受精の生理学的研究で業績を残す。名古屋大学臨界実験所所長や日本発生生物学会の学術誌DGDの初代編集長も務める。

【註11】Development, Growth & Differentiation
日本発生生物学会が出版する学術誌。略してDGDと呼ばれる。岡田要氏が編集主幹を務めた実験形態学誌（1942～1967）と、佐藤忠雄氏が編集主幹を務めたEmbryologia（1950～1969）を統合する形で1969年に創刊された。


Tokindo Okada


Masatoshi Takeichi


Kiyokazu Agata


Shigeru Kuratani

臨海研究所の思い出

岡田：日本の発生研究においてもう一つ重要な役割を果たしたのは臨海実験所ですね。臨海実験所へ行ってる間は大学の雑用からフリーですから。

倉谷：なるほど。そういう意味で、臨海実験所というのは実験発生学者、実験生物学者の天国みたいなもの…。

岡田：もちろんそうでしょう。臨海実験所は生物学の道場。こういう所に来ない奴はけしからんと言う先生もいました。

倉谷：別にそんなこと言われなくても僕は行きたい。

岡田：私は、行きたくない。

一同：（笑）

竹市：確かに、僕が学生の時は菅島だったけど、2週間、缶詰だったからね。島から出られないし。

倉谷：楽しいじゃないですか。

竹市：いや、非常に楽しいよ。ウニの受精から分裂から、海ボタルをクシュクシュとやって発光させるとか、みんなやった。どうやってウニのオスとメスを見分けるかとか。

阿形：僕らも白浜の陸の孤島みたいな所でしたよ。新聞もないし、テレビもないし、とんでもない所だった。完璧に隔離されてましたね、2週間（笑）。

倉谷：邪魔されないっていうところがやっぱり魅力だと思いますよ。研究者も「忙しい、忙しい」って言うなら逃げればいいと思うんです。何も考えずに研究に没頭できるっていいじゃないですか。本を書く時間だってできるし。

阿形：海外では臨海研究所に避暑的に実験に行くことがサイエンスティストの一つのステータスになってる所もありますね。だけど若い連中にはそういった機会が今どんどん少なくなってると思う。

倉谷：合宿みたいな、ゆったりとした時間の中で好きなサイエンスについてずっと話してるという、そんな感じの時間と環境というのが大事なんでしょうね。

セミナーより虫捕り

倉谷：70年代、80年代の京大理学部っていうのは、確かにゆったりした独特な雰囲気がありましたよね。

阿形：マージャンばかりやってたから（笑）。僕らは大体、昼ご飯の時とかマージャンしてる時に、岡田さんから研究の四方山話をたくさん聞きました。

倉谷：文化とか哲学、思想みたいなものをちらちらと語りながら、科学の理想とか、あるいは視点を変えて物を見るとか、非常に幅の広い物の見方みたいなものをそこで学んだ気がします。

阿形：そういえば岡田研で有名な話があって、岡田さんと助教授の江口さんと、助手の竹市さんの３人が、セミナーを忘れてカミキリ虫を…。

竹市：忘れてたんじゃないよ、分かってた。

阿形：分かってたって、確信犯で（笑）!?　セミナーすっぽかして、みんなで熱心に捕ってたんですか?

倉谷：あのね、それは正しい判断ですよ。だってさ、カミキリが出てくる時期っていうのは決まっていて、それを逃したらもう取り返しがつかない。でも、セミナーだったらいつでもできるじゃない。

竹市：鞍馬まで辿り着いたけど、ちょうどセミナーの時間になったから、電話をしたわけ、セミナー中止だって。

阿形：だけど、今そんなことしたら、新聞沙汰になるっていうか、もうむちゃくちゃになる。

倉谷：それは正しく反論してやればいいんです。それを復活させなければいけないのは、僕らの責任ですよ。

科学者の科学離れ?

竹市：でも、このごろの若い人はあまりにも自然を知らないから、この前、大学院生や研究員と一緒にカブトムシ採集に行きましたよ。そしたら、来るとみんな関心持つんですよ。

阿形：普段自然を意識しながら研究している人は少ないでしょうね。竹市さんの強みは、昆虫を知ってるだけじゃなくて植物にも強いから。

倉谷：本来、昆虫学者は植物をちゃんと知らないとできないんです。知ってるべきなんですよ。僕はダメですが…。

竹市：それは学問が専門化してるから、自分に関係ないことに興味を持つ余裕がみんな無くなってる。発生生物学会もそうで、一応、植物も動物も一緒にいるけど、実際は動物に偏っています。

阿形：学会の歴代の会長たちは植物を大事にしようと努力をしてきたんだけれど、若い連中はなかなか関心を持たない。植物も面白いし動物に関係した話もあるから、年会でも関係したセッションに入れてるわけです。それでも若者が会場から出て行くのを見て、無茶苦茶ショックでしたね。

倉谷：それ分かるな。みんな他の分野に興味を持たなくなってる。それと、最近の若い人に感じるのは、「実験オタク」って言いますか、何でそれが必要なのか分からないで、ただもうがむしゃらに実験やってる人が時々いる。僕だったら必要最低限だけやって、あとは虫捕りに行きますね。

ネット時代の研究

竹市：しかし若い人も大変で、やらなければいけないことが非常に増えてる。論文を一つ書くにも、ものすごく沢山のデータが必要なんですよ。僕らが昔、2週間に１度データを見ていれば良かったのが、今は1日で出ちゃうでしょ。

阿形：科学雑誌も昔は冊子しかなかったけど、今はホームページがあるから、データを幾らでも載せられるんですよね。僕達の時代には考えられないけど、レビュアーから補足データを要求されたら全部やらないといけない。

倉谷：これね、どこかで崩壊しないとダメだと思うんです。例えば今、ちょっとした研究室から出る論文って下手すれば年間10本超えるでしょ。だけどシュペーマンとかルーの時代、例えば「誰それの1912年の論文」っていったら大抵1本しかない。で、次の年は無かったりする。当時と執筆量が全然違っていて、今の世の中、論文数が膨大なら、全部がインフレ状態。

竹市：情報過多すぎて枝葉末節の論文が増えているのは問題ですね。ただ、逆に今はウェブ上で情報収集が効率良くできるわけだし、悲観ばかりしていても埒が明かないですね。今の時代に即した方法を見つけるしかありません。

これからの日本の科学

倉谷：時代の変化という意味では、年々日本の科学者は優秀なビジネスマンでないと成功できないようになってきてると感じます。一体科学者なのか、ビジネスマンなのか、分からなくなる。こんなはずじゃなかったと…。

竹市：日本だけじゃないですね。資金がいるってことがそもそも問題を生じさせる。研究費を莫大に稼がないと研究できないという。しかも、基礎研究は税金で成り立っている側面がありますから。

阿形：日本の近代科学の出発点は富国強兵で、国が科学を支えてきたわけです。ヨーロッパには寄付の文化があって、要するに科学にはパトロンが必要なところを、日本は富国強兵で税金一辺倒になってしまった。僕らは昔から岡田さんに説教されてて、税金をもらってるからにはプレゼンをしっかりしなさいと。

岡田：私、CDBの創立を横目で見ていて非常に印象に残っていることが一つあります。あの頃、「CDBは再生研究を看板の一つにしているが、イモリやプラナリアしかで出てこないような言い方はしないで欲しい」という雰囲気があったと聞きました。遊びみたいに思われて予算が通らなくなるという訳です。これは2重の意味で象徴的で、一つは、これはある意味で真実です。社会的にいえば分からないでもない。しかし一方で、イモリやプラナリアの話無しには学問全体が成り立ちません。マスコミにもイモリやプラナリアが古い学問だと思っている節がありました。これ、間違いがありますね。科学において古い新しいは無い。

倉谷：そうですね。そういう意味では、予算を決める国もマスコミも変わって欲しいですね。

岡田：変わって欲しいですね。しかし、学者の方の責任もあります。これは大学でも同じですが、予算をとって研究成果を上げるためには、彼らと仲良くして言うこと良く聞かないといけない、という雰囲気があったと思う。これは本当にやめましょう。

阿形：学問をどういう位置づけにするのか、研究者が自分たちをどう位置づけていくのかというのは、あらためて考える時期かもしれませんね。

倉谷：最後は時代に即して少しシリアスな話題になりましたね。今日は岡田節人先生とウォディントンの話に始まり、懐かしい思い出話、そしてこれからの学問を考える上でとても触発されるお話を伺えました。ありがとうございました。

2009年11月
ウェスティン都ホテル京都にて









