発生と再生

見えてきた細胞たちの振る舞い



CDB
RIKEN Center for Developmental Biology



たった1つの細胞からすべてが始まる。
（写真はマウスの卵子、直径約10分の1mm）

始まりはいつもひとつ

この細胞が今のあなたになるまでを、

どれだけ想像できるだろうか。

どこまで知ることができるだろうか。

精子と卵子が出会う瞬間、それがすべての始まりだ。

細胞の夢

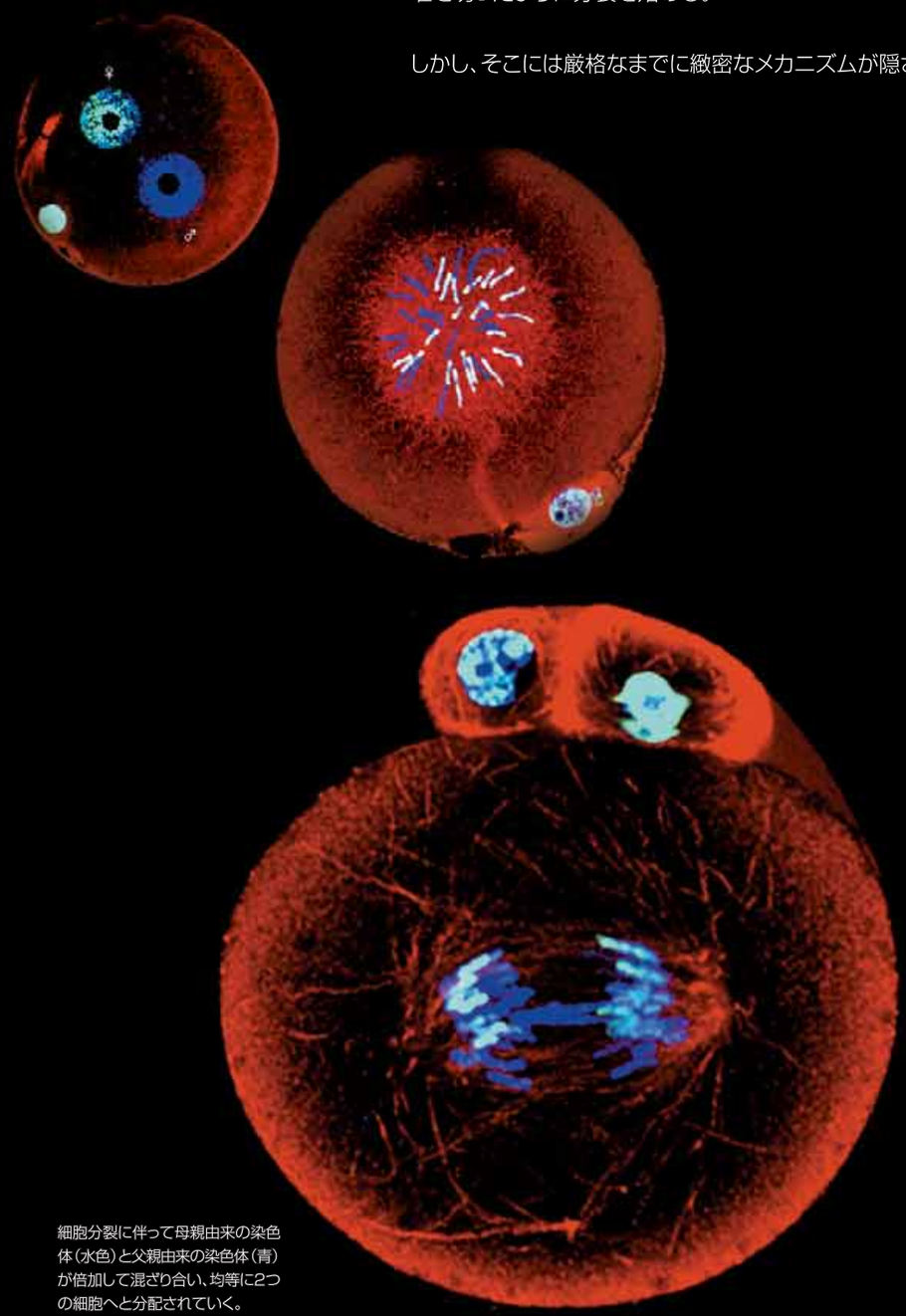
細胞の夢、それは分裂して2つになること。

生物学者、フランシス・ヤコブはそう表現した。

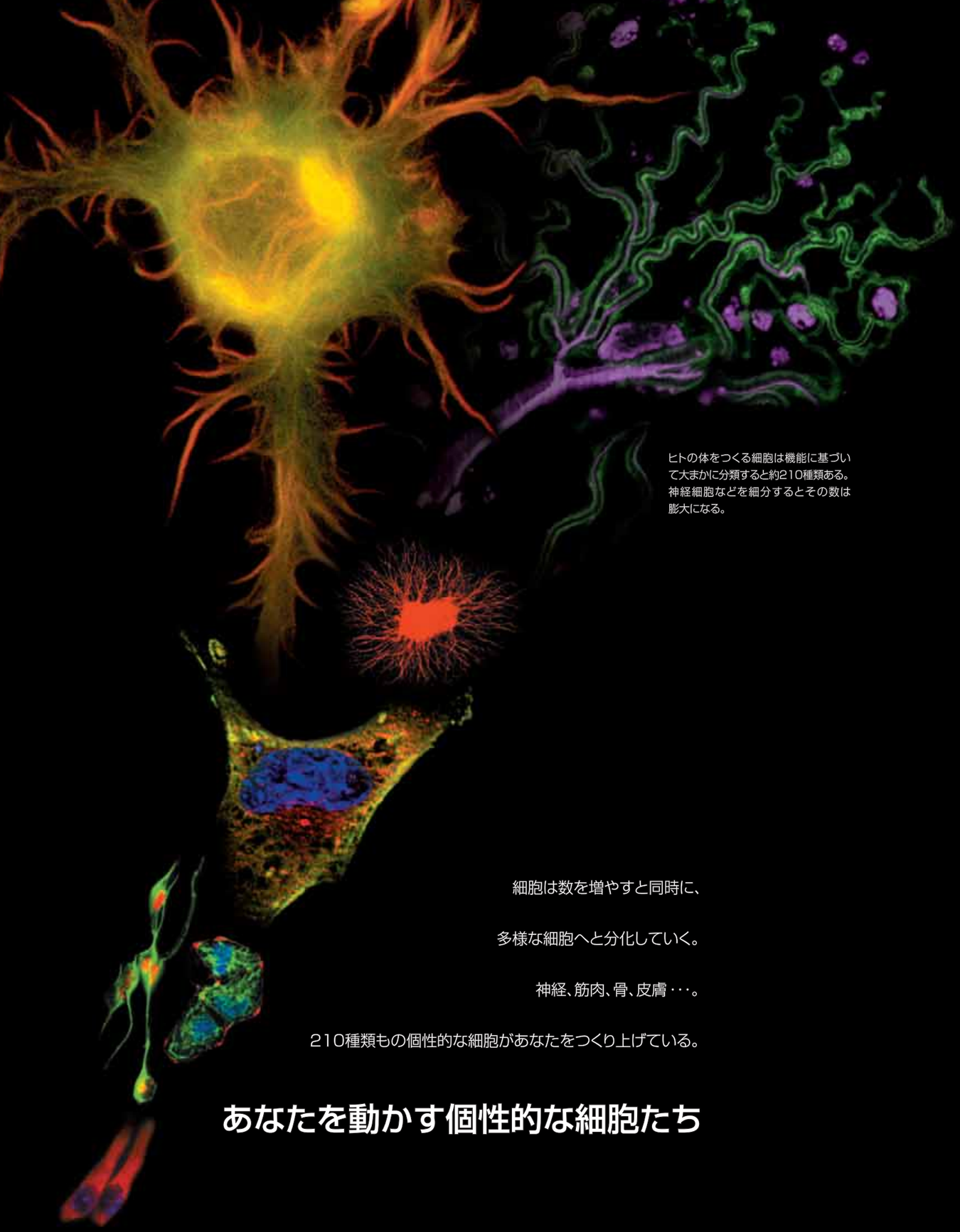
父方からの遺伝情報を受けとった卵子は、

堰（せき）を切ったように分裂を始める。

しかし、そこには厳格なまでに緻密なメカニズムが隠されている。



細胞分裂に伴って母親由来の染色体（水色）と父親由来の染色体（青）が倍加して混ざり合い、均等に2つの細胞へと分配されていく。



ヒトの体をつくる細胞は機能に基づいて大まかに分類すると約210種類ある。神経細胞などを細分するとその数は膨大になる。

細胞は数を増やすと同時に、

多様な細胞へと分化していく。

神経、筋肉、骨、皮膚・・・。

210種類もの個性的な細胞があなたをつくり上げている。

あなたを動かす個性的な細胞たち

細胞たちのコミュニケーション

多様化した細胞は、

時に相手を選んでくっついたり、

情報を交わしたり、

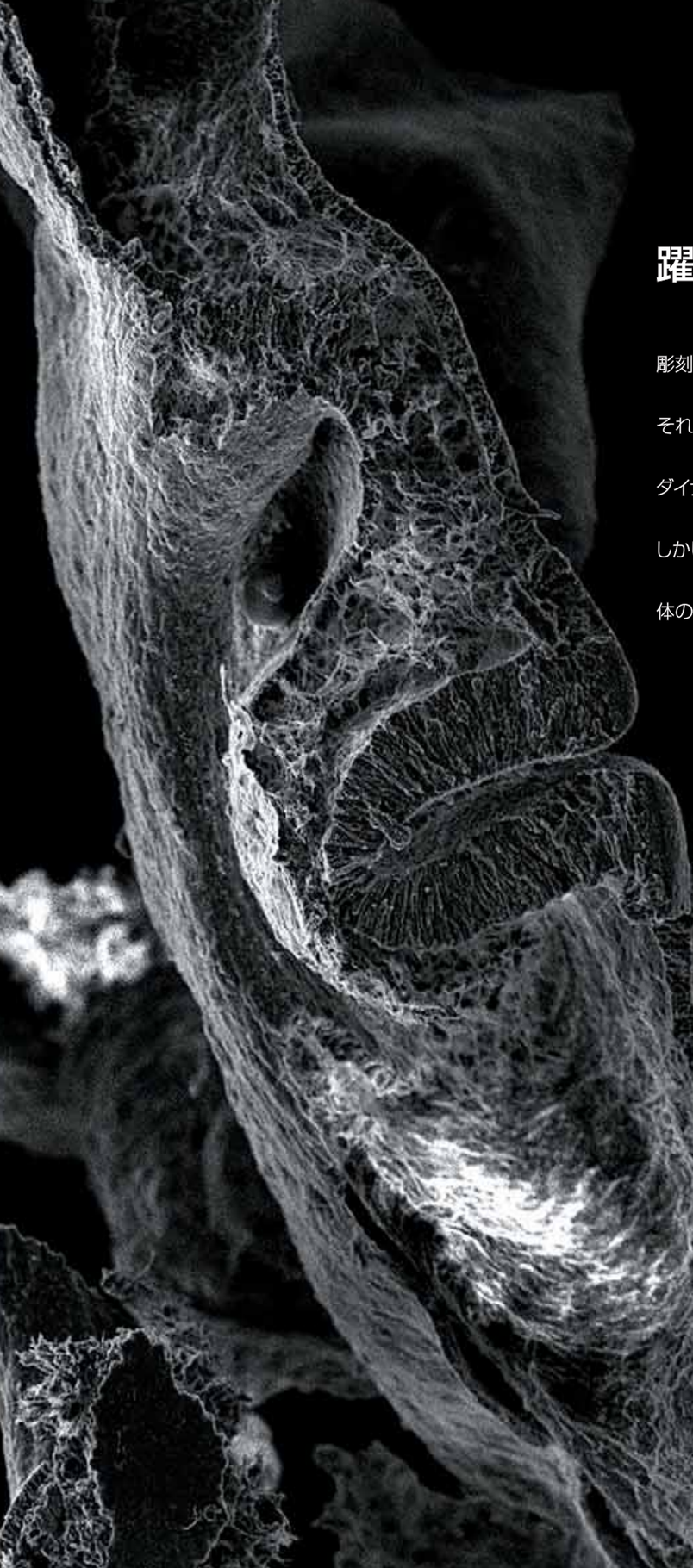
からだの中を旅したり。

こんなことが起こっているなんて、

何だか、体がもぞもぞしてくる。



神経細胞がシナプスを介して手をつないでいる。このようにして形成された神経ネットワークが私たちの思考や記憶、感情を生み出しているという。



躍動と調和と

彫刻のように彫られるのか、

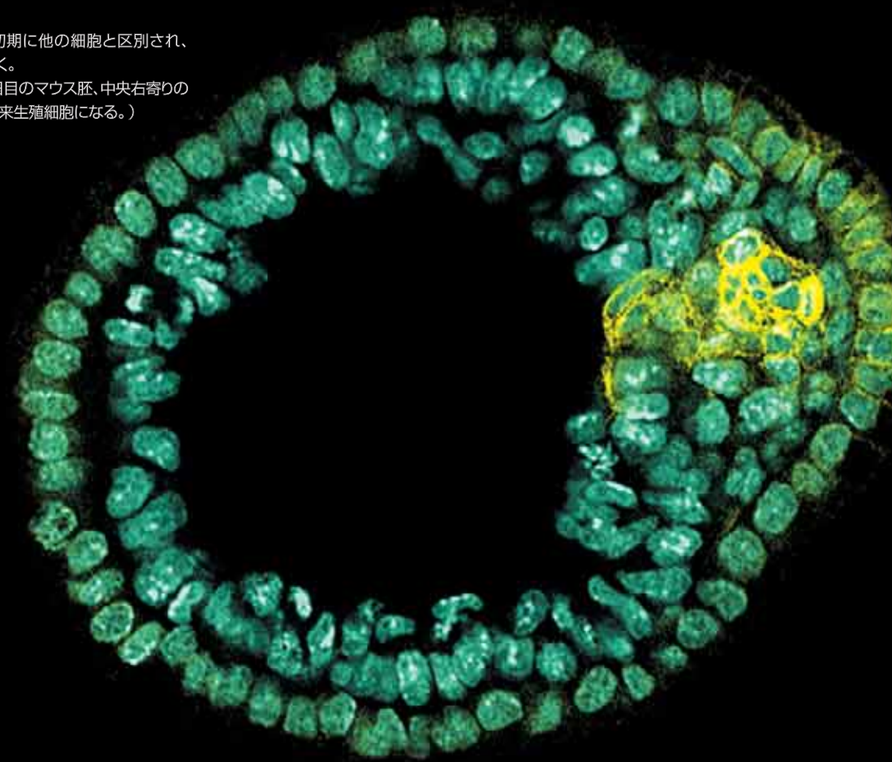
それとも折り紙のように折りたたまれるのか。

ダイナミックで、

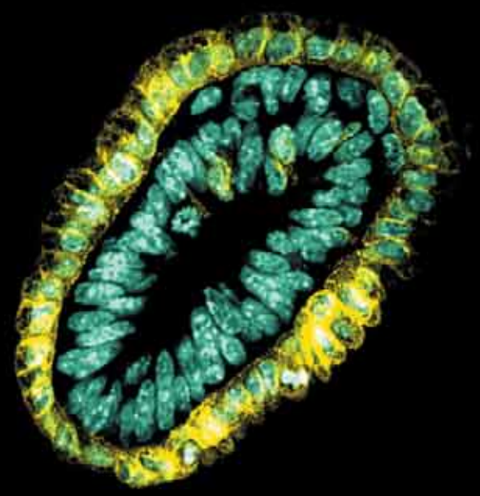
しかし絶妙に調和のとれた細胞運動が、

体の形をつくり上げていく。

将来皮膚になる構造の一部が陥入して神経管をつくり出す。神経管は後に脳や脊髄などの中枢神経系をつくる。
（写真は発生1日目のニワトリ胚断面の電子顕微鏡写真）



生殖細胞は発生の初期に他の細胞と区別され、大切に育てられていく。
（写真は発生約6.5日目のマウス胚、中央右寄りの黄色い細胞集団が将来生殖細胞になる。）



次につなげる

なぜ死ななければならないのか。

私たちの体は生殖細胞を生かし、

DNAを子孫に伝えるための乗り物に過ぎないのか。

そもそも「私」とは何なのか。

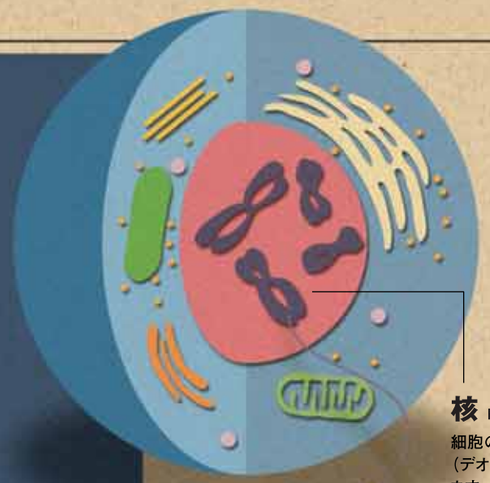
唯一世代を超える細胞、精子と卵子が、

そんな疑問に答えてくれそうな気がする。



発生 Development

受精卵は発生と呼ばれる過程を経て成体になります。受精から成体になるまでの体を胚と呼びます。

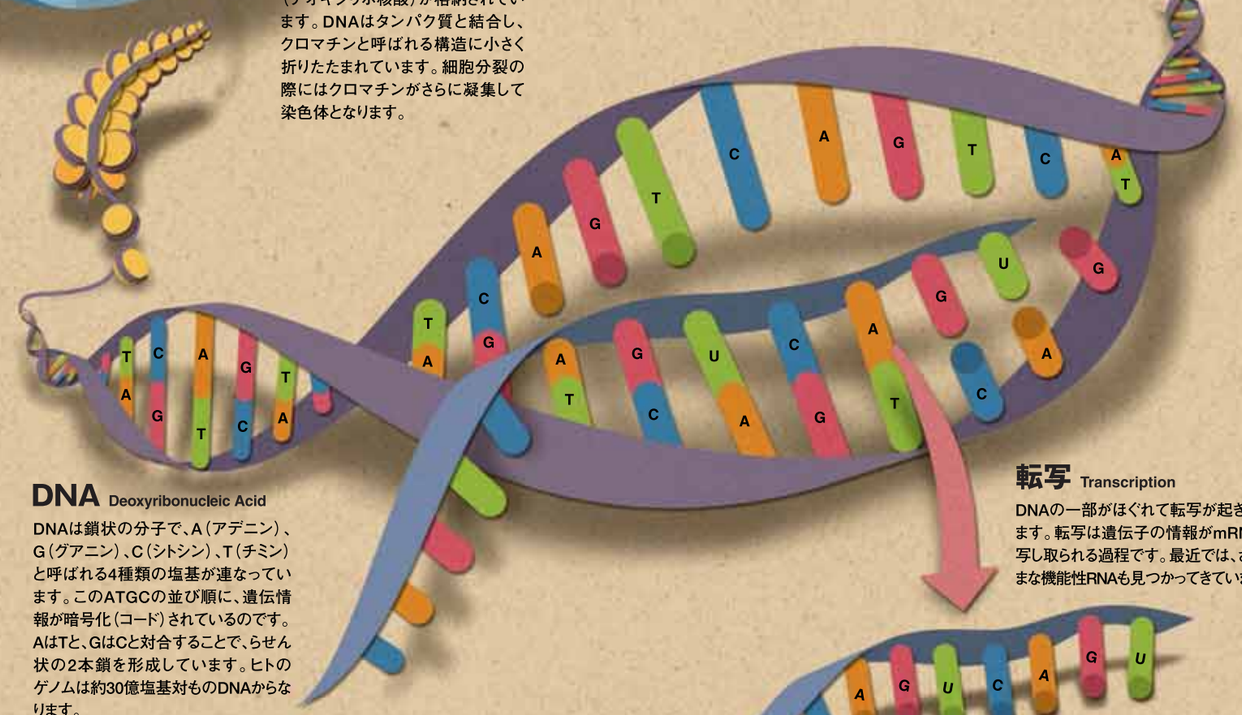


細胞 Cell

液体に満たされた細胞の中には、エネルギーをつくり出すミトコンドリア、タンパク質を合成するリボソーム、細胞を形づくる細胞骨格などさまざまな小器官や構造体があります。細胞は生命の最小単位であり、全ての生物は細胞からできています。

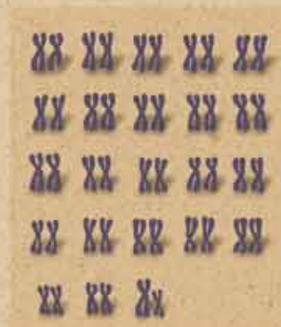
核 Nucleus

細胞の核には遺伝情報を担うDNA（デオキシリボ核酸）が格納されています。DNAはタンパク質と結合し、クロマチンと呼ばれる構造に小さく折りたたまれています。細胞分裂の際にはクロマチンがさらに凝集して染色体となります。



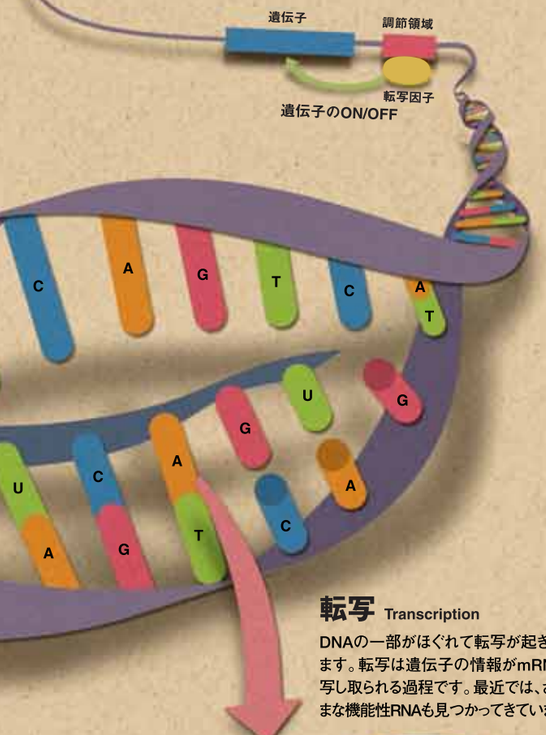
DNA Deoxyribonucleic Acid

DNAは鎖状の分子で、A（アデニン）、G（グアニン）、C（シトシン）、T（チミン）と呼ばれる4種類の塩基が連なっています。このATGCの並び順に、遺伝情報が暗号化（コード）されているのです。AはTと、GはCと対合することで、らせん状の2本鎖を形成しています。ヒトのゲノムは約30億塩基対ものDNAからなります。



ゲノム Genome

ヒトの場合、22種類の常染色体（1〜22）と、性決定に関わる2種類の性染色体（X、Y）があります。これらを合わせた23本の染色体（性染色体はどちらか一方）に、ヒト1人が生きるのに必要な全ての遺伝子が含まれており、これをヒトゲノムと呼びます。
ヒトの細胞核は、母親と父親由来のゲノムを1セットずつ受け継いでいるので、46本の染色体をもっています。

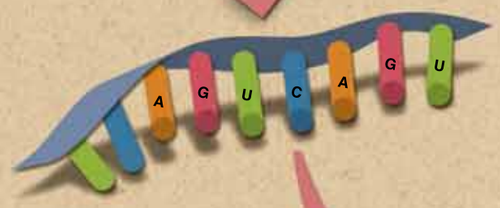


調節領域 Regulatory sequence

DNAには、mRNAに転写される遺伝子領域以外にも、「調節領域」や何をしているのか分からない領域もたくさんあります。遺伝子のON/OFFは、調節領域のATGC配列と、そこに結合する転写因子との組み合せで決まっています。

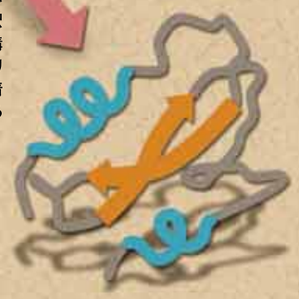
転写 Transcription

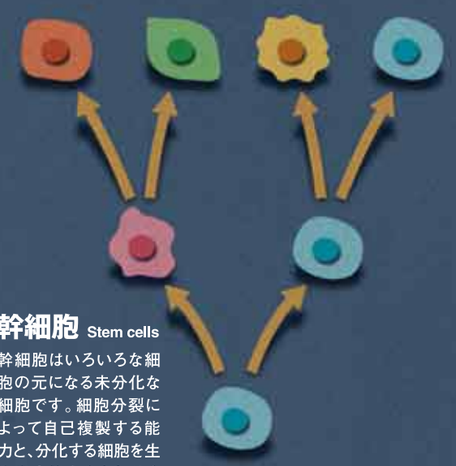
DNAの一部がほぐれて転写が起きています。転写は遺伝子の情報がmRNAに写し取られる過程です。最近では、さまざまな機能性RNAも見つかってきています。



翻訳 Translation

mRNAに写し取られた情報は、リボソームによってタンパク質に翻訳されます。タンパク質は細胞の構造をつくったり酵素として働いたりする機能分子です。このように、情報である遺伝子が実際に機能することを「遺伝子発現」といいます。





幹細胞 Stem cells

幹細胞はいろいろな細胞の元になる未分化な細胞です。細胞分裂によって自己複製する能力と、分化する細胞を生み出す能力をあわせもちます。成体の体にも幹細胞が維持されていることが 知られ、それらを「組織幹細胞」または「体性幹細胞」と呼びます。

体細胞と生殖細胞 Somatic cells and germ cells

動物の体をつくる細胞のなかで、唯一次世代を形成できるのが、精子や卵子といった生殖細胞です。生殖細胞以外の体をつくる全ての細胞を体細胞と呼びます。



細胞の分化 Differentiation

発生が進むにしたがい、それぞれの細胞は、特定の機能をもつ成熟した細胞に分化していきます。脊椎動物の場合、まず内・中・外胚葉といった大まかな分化が起こり、やがて特定の細胞へと最終分化します。

発生生物学へようこそ。

Contents 目次

CDB 発生と再生
見えてきた細胞たちの振る舞い

発生のドラマ development

細胞たちのコミュニケーション 14
バラバラにしても元に戻る組織／細胞と細胞を結びつける「カドヘリン」／
神経ネットワークの形成とカドヘリン／がん転移と細胞接着／ダイナミックな細胞移動を伴う気管形成／
分子の道しるべ

前も後ろも分かる細胞たち 22
卵割の観察に端を発する非対称分裂研究／細胞極性と非対称分裂／線虫が果たした役割／
哺乳類発生で起こる最初の分化／神経幹細胞の非対称分裂／細胞分化の核心に迫る

ポストゲノムの発生生物学 28
ゲノムプロジェクトがもたらしたもの／線虫の利点を生かした「ゲノム機能学」／
体内時計をつくる遺伝子ネットワーク／2つの技術的なブレイクスルー／
時計遺伝子の解析は発生研究への重要な布石

発生メカニズムから進化を探る 34
繰り返しと変形／体づくりの司令塔、「オーガナイザー」／体の基本構造を決める遺伝子群の発見／
ゲノムに書かれた発生の基本プラン／顎の発生と進化／遺伝子レベルで頭部形成の進化を探る／
「遺伝子の機能の進化」をどう研究すべきか

再生の不思議 regeneration

人はプラナリアになれるのか？ 44
驚異の再生力、プラナリア／再生力の源、全能性幹細胞／全能性幹細胞を自由自在にコントロールする／
新陳代謝に働く幹細胞／色素幹細胞のメカニズムに迫る／結局ヒトはプラナリアになれるのか

細胞も気が変わる 52
イモリの再生に改めて挑む／分化転換はイモリだけではなかった／
黒目細胞の一部は幹細胞の性質を備える／中枢神経系細胞の分化転換／がん幹細胞を探し出す

加速する再生医療 regenerative medicine

幹細胞研究の最前線 64
怪物のなかに可能性を見る／夢の細胞、ES細胞の誕生／再生医療実現の可能性／
ES細胞からドーパミン細胞をつくりだす／ES細胞が抱える問題点／もう一つの可能性、体性幹細胞

多様化する科学と生命の価値観 72
生命科学の世紀／近くて遠い科学と社会の関係／変わりゆく生命観／なぜ不正が起こったのか／
再び、「生命とはなにか」を問う

30年後の発生生物学 76

COLUMN

細胞の生と死（エロス タナトス） 杉本 亜砂子 21
胚の中に進化を探る 倉谷 滋 39
生殖細胞の誕生と個体の死 斎藤 通紀 51
役に立つ研究 西川 伸一 75

RESEARCH TECHNOLOGY

見えないものを見る技術 蛍光イメージング 27
3万の遺伝子を同時に解析する DNAマイクロアレイ 33
100分の1ミリを操作する指先 マイクロマニピュレーション 58
1秒間に3万の細胞を見分ける セルソータ 70

ET CETERA

ミュータントを探せ！ 40
研究で活躍する生物 59
生命のスピード、生命のサイズ。 60
発生クロスワード 71

RIKEN Center for Developmental Biology 83

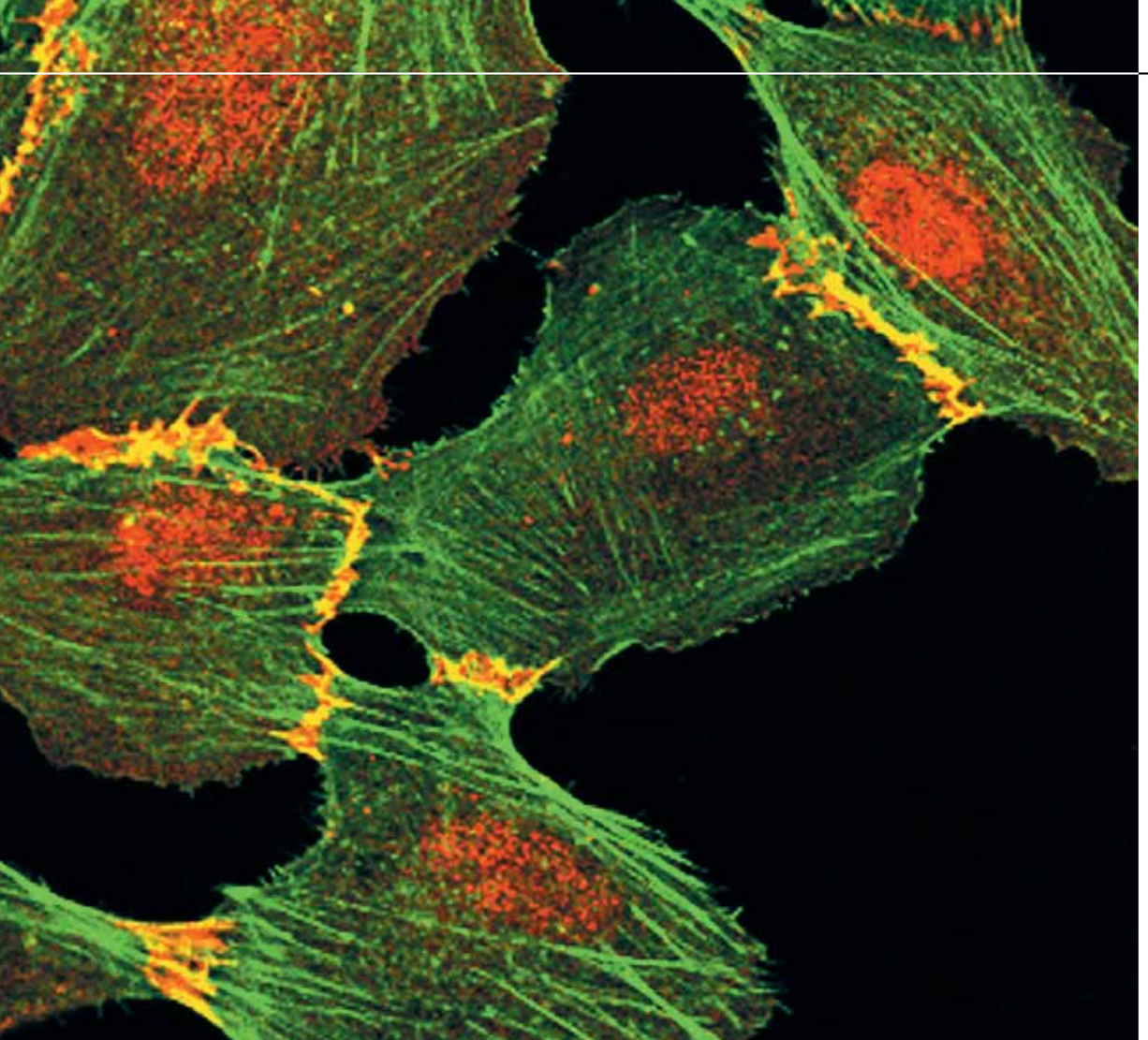
発生のドラマ

たった一つの受精卵が、気の遠くなるような過程を経てあなたをつくり上げる。細胞の分裂、増殖、分化、コミュニケーション、そして形態形成。多様な現象が協調的に進行して初めて、個体という機能的な細胞社会が成立する。しかし、同じゲノムをもつ細胞がどのようにして異なる運命を獲得するのだろうか。器官や臓器の複雑な構造はどうやってつくられるのか。生殖細胞はどのようなメカニズムによって全能性を獲得するのか―。このような生物学の根本的な疑問に対する答えはまだ十分に得られていない。
発生生物学は今、この壮大ともいえる発生現象、さらには生物の多様性とその背景に潜む共通原理を、かつてないスピードで解き明かそうとしている。



develop ment

[発生メカニズムの解明]



細胞たちのコミュニケーション

たった一つの受精卵から始まる「発生」。細胞は、分裂、分化、形態形成といった、あらゆる発生の過程で互いにコミュニケーションをとり、それぞれの役割や位置を認識していく。個性あふれる細胞たちが「会話」と「協調」によって、一つの機能的な「社会」をつくり上げているのだ。このような細胞間のコミュニケーションは、具体的にどのように成立し、どのような役割を果たしているのか。細胞たちの分子の言葉に耳を傾けてみよう。

バラバラにしても元に戻る組織

例えば、ヒトデの幼生の細胞を化学的な処理によってバラバラにすると、幼生は影も形もなくなる。ところが、この細胞を培養すると、やがて細胞が再集合しもとの幼生を形づくる。細胞が互いの種類を選別し、同じ相手と再び寄り添って組織を構築するのだ。これはヒトデに限った現象ではなく、そもそも私たち多細胞生物が成立するには、細胞同士の選別と強固な接着が必要だ。さもなければ、筋肉や骨、皮膚といったほとんどの組織はその形を保つことができず、それぞれの機能が発揮されることはない。

このような細胞の選別と接着はどのようなメカニズムによって成り立っているのか。世界で初めて細胞接着分子の一つ「カドヘリン」を発見し、現在もこの分野をリードする研究者がいる。高次構造形成研究グループの竹市雅俊博士（p.96）だ。

発見の大きなきっかけは、1974年に留学した米国カーネギー研究所での経験。それまで京都大学で細胞接着の研究をしていた竹市博士は、培養細胞をタンパク質分解酵素の一種、トリプシンで処理すると細胞がバラバラになり、やがて再集合して接着することを幾度となく観察していた。ところが、留学先の研究室で同じように実験をしたところ、細胞がいつになっても再接着しない。トリプシン溶液の組成を調べてみると、カルシウムイオンを強力に取り除く薬品が入れてあることが分かった。「カルシウムを手がかりに、細胞接着を担っている分子が見つかるかもしれない。そう思うととても興奮した」と竹市博士は当時を振り返る。この偶然とも言える経験が、カルシウムイオンの存在下で働く細胞接着分子「カドヘリン」の発見へとつながった。

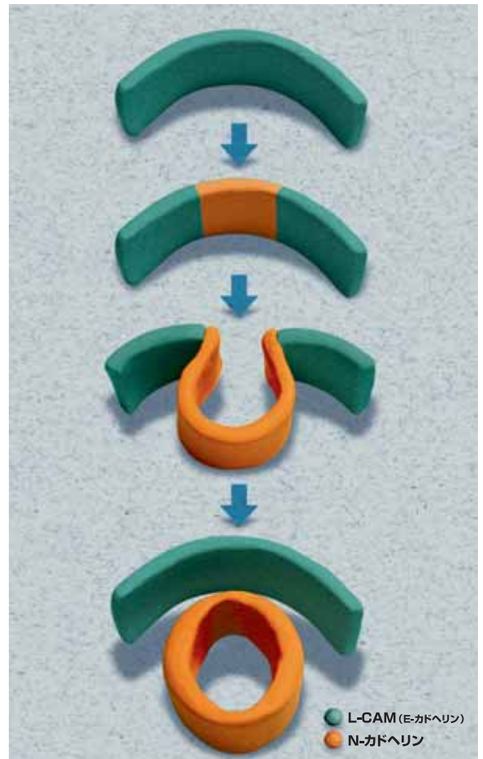


図2　外胚葉ではE-カドヘリンが発現しているが、神経管を形成する部分が次第にN-カドヘリンを発現するようになる。すると外胚葉と一緒にいられなくなり、内側に陥入して外胚葉から分離していく。

細胞と細胞を結びつける「カドヘリン」

カドヘリンは、細胞膜を貫通する膜タンパク質で、ジッパーのように細胞同士を接着する。現在では、120種類以上ものカドヘリンが知られ、同じ種類のカドヘリン同士が結合することで、細胞が細胞を選別することが分かってきた（図1）。

竹市博士は「カドヘリンは単に細胞同士を接着させるだけではない。細胞や組織がダイナミックに移動する発生過程では、状況に応じてカドヘリンの発現パターンや活性が、刻々と変化するのです」と言う。

例えば、将来脳や中枢神経系をつくる神経管は、本来皮膚になるはずの外胚葉から分離してつくられる。この際、カドヘリンの発現パターンが変化し、細胞配置の再編成が起こるのだ（図2）。つまり、同じ種類のカドヘリン同士が結合するという

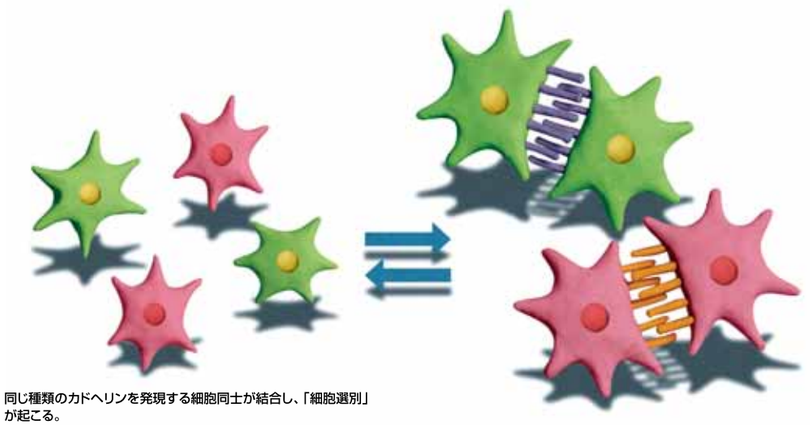


図1　同じ種類のカドヘリンを発現する細胞同士が結合し、「細胞選別」が起こる。

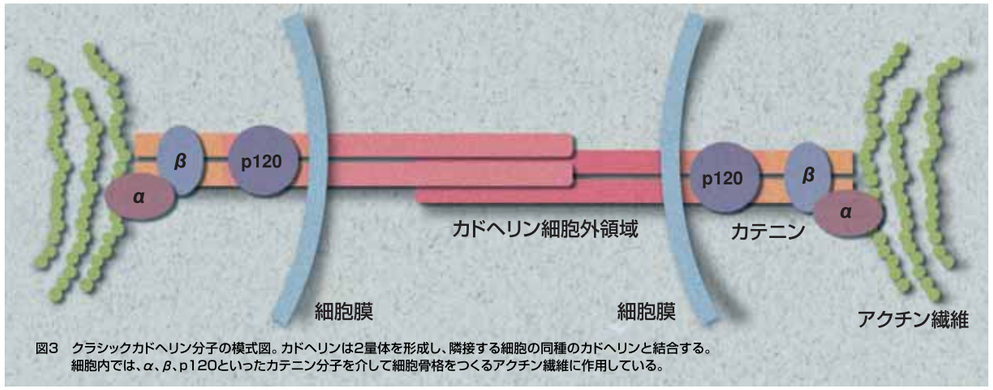


図3　クラシックカドヘリン分子の模式図。カドヘリンは2量体を形成し、隣接する細胞の同種のカドヘリンと結合する。細胞内では、α、β、p120といったカテニン分子を介して細胞骨格をつくるアクチン繊維に作用している。

性質が一つの駆動力となり、細胞集団の分離が起きて新しい器官が形づくられる、という新たな概念が細胞接着の研究から生まれたのだ。

竹市博士が発見したカドヘリンは、「クラシックカドヘリン」と呼ばれ、細胞外で他のカドヘリンと結合すると共に、細胞内ではカテニンと呼ばれる分子と複合体を形成し、さらにカテニンは細胞骨格の一つであるアクチンに作用する（図3）。これは、細胞の形や運動にかかわる細胞骨格が、細胞接着を担うカドヘリンと機能的にリンクしていることを予想させる。竹市博士は「カドヘリンは別の分子との共同作業によって、さまざまな役割を果たしている。こういった別の分子との相互作用が、これからの研究の大きなターゲットとなる」と話す。

神経ネットワークの形成とカドヘリン

最近では、神経ネットワークの形成におけるカドヘリンの機能が注目されている。神経細胞からは、長い「軸索」と、いくつにも分岐した「樹状突起」が伸びている。軸索はシナプスと呼ばれる接合部を介して、別の神経細胞の樹状突起に信号を伝える（図4）。竹市博士は、「シナプスも一つの細胞接着」という考えから、カドヘリンがシナプス形成に働いていると予想し、研究を進めてきた。

細胞内でカドヘリンを安定化させているαN-カテニンを実験的に操作したところ、αN-カテニンをもたない神経細胞ではシナプスが不安定になり、逆に、αN-カテニンを過剰に発現させると、シナプスが安定化して過剰に形成されることが分かった（図5）。シナプスの安定性は、神経ネットワークを切ったりつないだりという可塑性に直接関わる。カドヘリンはシナプスの安定化を通して、情動や記憶学習にまで関与している可能性が示されたのだ。実際に、ある種のカドヘリンやαN-カテニンをもたないマウスは、聴覚や視覚に障害を起こしたり、不安感を感じにくい、などの異常をもつことも分かってきた。

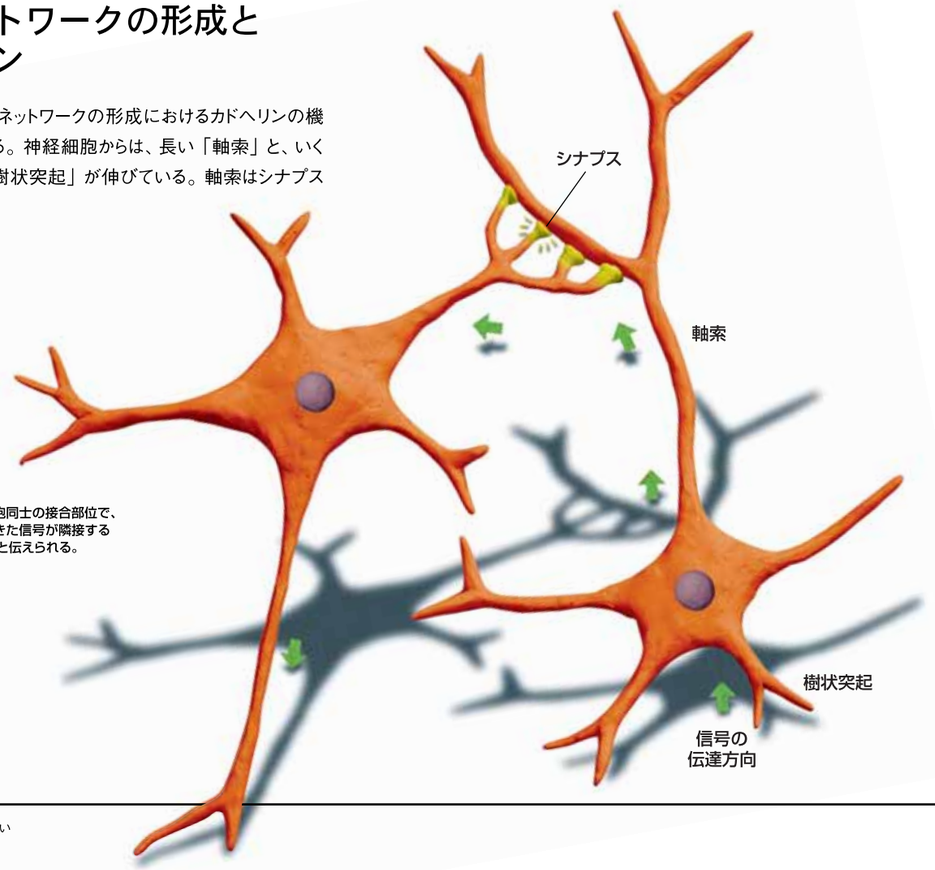


図4　シナプスは神経細胞同士の接合部位で、軸索から送られてきた信号が隣接する細胞の樹状突起へと伝えられる。

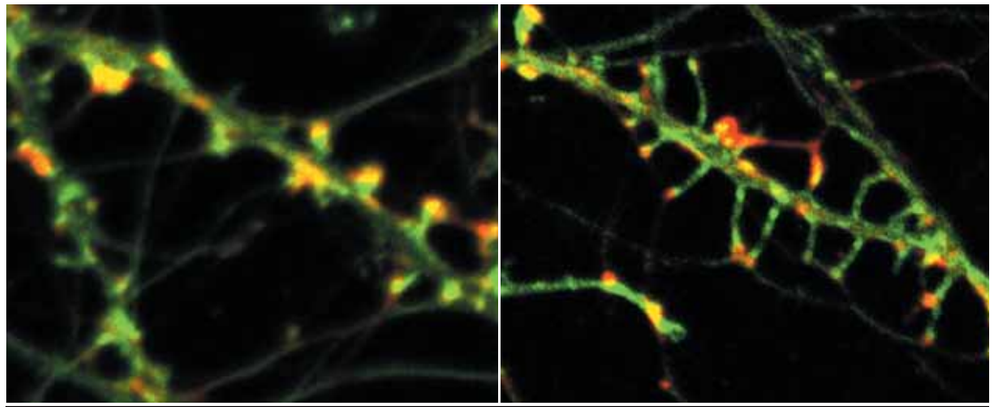


図5　αN-カテニンをもたない神経細胞（右）では、正常なもの（左）と比べて、シナプスの構造（赤と緑が重なり黄色く見える部分）が不安定になり小さくなっている。

もう一つの発見は、脳の領域ごとに異なる種類のカドヘリンが発現している、ということだ（図6）。例えば、マウスの脳のカドヘリン分布を調べると、共通の機能をもつ大脳皮質領域と神経核と呼ばれる領域は同じ種類のカドヘリンを発現していた。脳は、特定の神経細胞が正しく回路を形成して初めて正常に機能する。カドヘリンは、その接着機能によってシナプスを安定化するだけでなく、ここでも選別能力を発揮し、正しい神経回路を導いているらしいのだ。

がん転移と細胞接着

カドヘリンの研究は、医学分野にも大きく波及している。多くのがん細胞で、カドヘリンの機能が低下していることが分かってきたからだ。がん細胞の塊がバラバラになり、ほかの臓器に運ばれて増殖するのが転移（図7）。あるがん細胞では、カドヘリンやαE-カテニンが突然変異によって欠損し、別のがん細胞では、カドヘリンがあってもうまく働けない。その結果、細胞接着がゆるくなってしまう。「カドヘリンの制御機構が明らかになり、接着機能を薬剤などにより保つことができれば、がん転移を阻止することも夢ではないだろう」と竹市博士は語る。

竹市博士がカドヘリンを初めて発見してから25年。今、カドヘリンの壮大なる機能が見えてきた。その接着のメカニズムは、多細胞生物の根幹を支えているのみならず、神経回路形成といった動物の高次機能、さらには、がん転移といった病気にまで広がりを見せる。「多様なカドヘリン分子やそれに結合している分子がいったい何をやっているのか、実験結果を見て常に悩んでいる。日々、考えは変わっていく。その中から、これまでにない常識を覆す新しい概念が浮かんでくるのかもしれない」と竹市博士。細胞間の多様で巧妙な「コミュニケーション」に目を向け、深い思考を巡らせるその純粋さは、研究を始めた約40年前も今も、何も変わらない。



図6　マウスの脳をカドヘリンの種類ごとに染め分けると、それぞれのカドヘリンの発現部位は脳の機能領域に対応している。

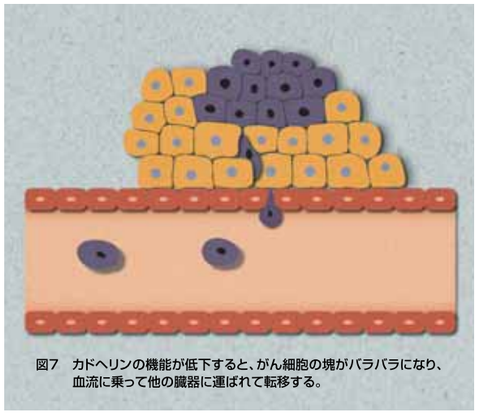


図7　カドヘリンの機能が低下すると、がん細胞の塊がバラバラになり、血流に乗って他の臓器に運ばれて転移する。

ダイナミックな細胞移動を伴う気管形成

一方、ショウジョウバエの気管形成をモデルに、細胞間コミュニケーションのもう一つのかたちを追及しているのは形態形成シグナル研究グループの林茂生博士（p.91）だ。細胞が体の中を移動し、特定の構造をもった器官がつくられるとき、細胞はどのようにして進むべき方向を知るのだろうか。生きたまま細胞の動きを鮮やかに可視化する「蛍光ライブイメージング」を駆使し、気管の発生メカニズムを解き明かしつつある。

体中に酸素を取り込むショウジョウバエの気管は、興味深い発生様式を示す。気管をつくる細胞は最初の段階でこそ分裂するが、途中からは形を変えたり、相互の位置関係を変えて再配列することのみで管を伸ばしていくのだ。

林博士らは、細胞が伸長しながら再配置されるこの変化を観察したいと考えた。ただし、固定された組織標本による形態変化観察では、本当の動きは分からない。そこで、発光クラゲから取られた蛍光タンパク質「GFP」をつくる遺伝子を導入し、ショウジョウバエの気管細胞だけで発現させ、時間の流れを追って観察することにした。その結果、気管形成のようすを見事に可視化したのだ。

ショウジョウバエの胚ではまず、上皮が体の中へ陥入して袋状の気管原基ができる。この気管原基は左右に10対あり、それぞれが6方向に分岐して気管の形成が始まる。分岐の一つは、表皮の内面に沿って背側へと伸長し、反対側から伸びてきた分枝と中心線上で連結し、左右がつながった管となる。左右からまっすぐに伸びてきて、中心線上で出会い結びつく作業が極めて正確に行われるのだ（図8）。

この過程で、気管細胞は実に複雑な動きを見せる。林博士はこう説明する。「気管は当初、複数の細胞が管の内腔をつくるように配列して接着しているが、一度離れてそれぞれの細胞が相互の関係を把握しながら縦に位置をずらして細長く伸びていく。気管細胞がこのような複雑な再配置を行っている間も、管腔がしっかりと維持されているのだから、なんとも不思議です」（図9）。

その不思議のメカニズムが何なのか、林博士の研究もさらに進む。気管の微細な形態変化を見ていくと、気管の先端にある末端細胞と呼ばれる特別な細胞が、多数の細かな突起（フィロポディアと呼ばれる）を伸ばしたり縮めたりしながら枝の伸展を先導していくのが分かったのだ（図10）。

GFPによる標識でくっきりと浮かび上がるフィロポディアの微小な動きは、細胞が手探りで進むべき方向を探っているようで、実に美しい。林博士は「ランダムに突起を伸ばして自分の行き場所を探索し、ベストの場所が見つかるとそちらに一歩進む。それの繰り返しで正しい方向へ進んでいくのではないか」と考えた。

分子の道しるべ

フィロポディアは周囲の細胞とのコミュニケーションによって進む方向を決めているのではないか、そのコミュニケーションを担っている分子的実体は何なのか、林博士はそのメカニズムを探っていくことにした。

着目したのは、表皮細胞で発現しているヘッジホッグ（Hh）とデカペンタプレジック（Dpp）という2つのタンパク質。Hhは体節ごとにストライプ状に発現しており、Dppは背側の正中線に沿って発現している（図11）。どちらもショウジョウバエの形づくりに大きく関与しているタンパク質だ。気管の末端細胞の動きも、この2つのタンパク質がつくる直行ストライプ模様と何か関係があるのではないか。

HhやDppは、基礎研究が非常に進んでいる遺伝子であり、その発現パターンを実験的に変えることができる。そこで林博士らは、これらの遺伝子をショウジョウバエの体内で、過剰に発現させたり、抑制してみたり、発現パターンを変えたりして、末端細胞の動きを観察した。すると、末端細胞の走行も、発現パターンの変化に伴って大きく乱れることが分かった。例えば、Hhの発現パターンを体節ごとのストライプ状から背側の正中

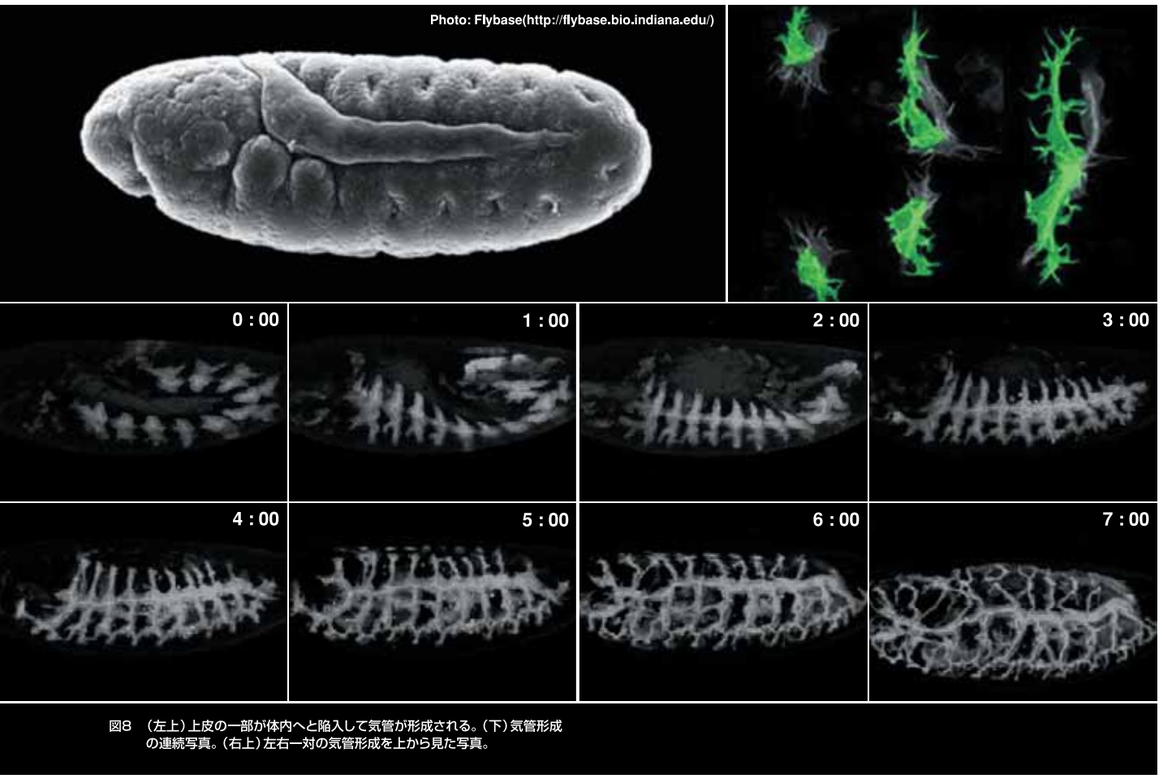
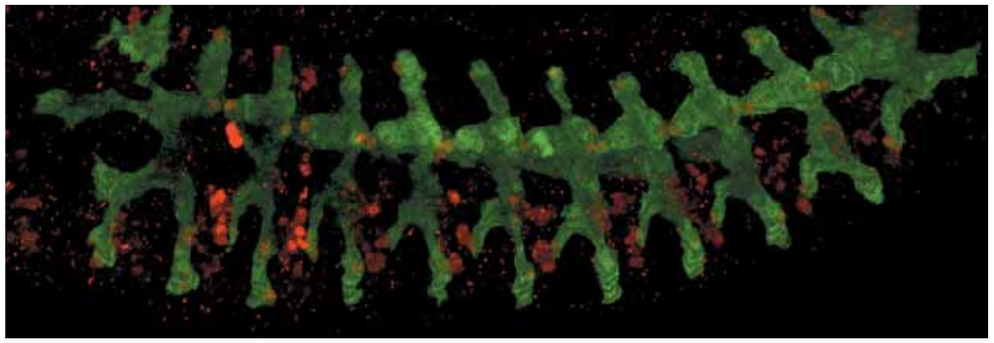


図8　（左上）上皮の一部が体内へと陥入して気管が形成される。（下）気管形成の連続写真。（右上）左右一対の気管形成を上から見た写真。



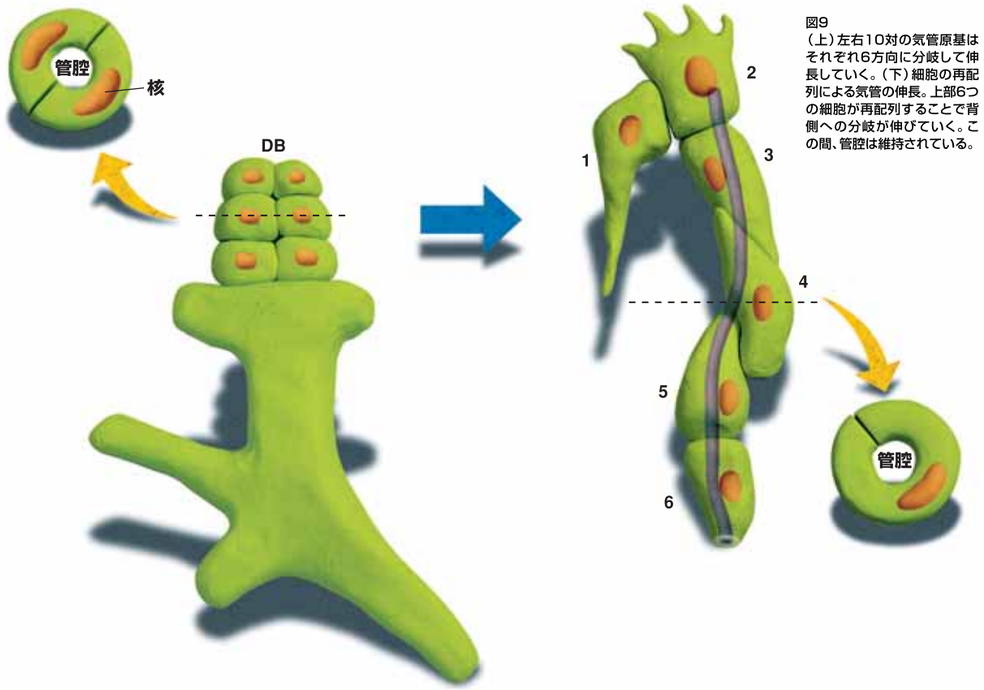


図9
（上）左右10対の気管原基はそれぞれ6方向に分岐して伸長していく。（下）細胞の再配列による気管の伸長。上部6つの細胞が再配列することで背側への分岐が伸びていく。この間、管腔は維持されている。

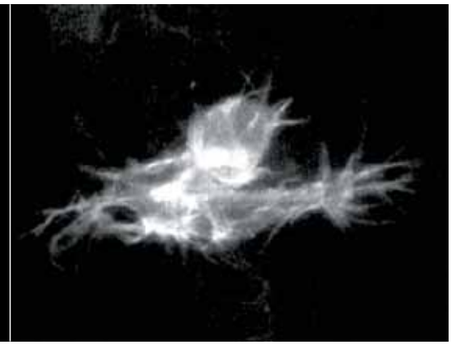


図10
末端細胞はフィロポディアと呼ばれる突起をランダムに伸ばし、進むべき方向を探っているように見える。

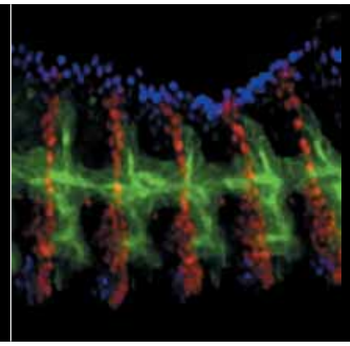


図11
ヘッジホッグ（Hh）は体節ごとに背腹軸に沿ったストライプ上の発現を示し（赤）、デカペンタプレジック（Dpp）は背側で正中線に沿って発現している（青）。

線に沿って前後に走るパターンに変化させると、末端細胞の走行も前後方向にシフトした。また、表皮からのDppシグナルを受け取れないように末端細胞を操作すると、通常では決して正中線を越えることのない末端細胞が反対側へと伸びてしまったのだ（図12）。

これらの結果を総合すると、Hhが末端細胞の進む道をつくり、Dppは誤った方向への進行を邪魔することで、末端細胞を正しい方向へと導いている、というモデルが浮かび上がってきた（図13）。まさに2つの分子が道しるべをつくり、左右からの気管が正中線で出会うように導いているのだ。

さらに、左右からの気管がつながる時には、気管細胞の先端にカドヘリンが輸送されてきて、細胞同士が接着構造をつくり出していることも突き止めた。気管形成ひとつとってみても、なんと見事で精密な機構だろうか。発生のあらゆる現象においても、同じように分子を介した細胞間の巧妙なコミュニケーションが行われているに違いない。

細胞はひとりではいられない。常に周囲とコミュニケーションをとりながら自分の存在を確かめている。メッセージを受け取った細胞は自らもメッセージを発し、他の細胞へと影響を与えていく。生命を形づくるこの分子と細胞の連鎖反応は、厳密性と柔軟性を併せもつ巧妙なシステムであることも見えてきた。個性が調和する細胞社会、そこから私たちが学べることもあるかもしれない。

松永和紀

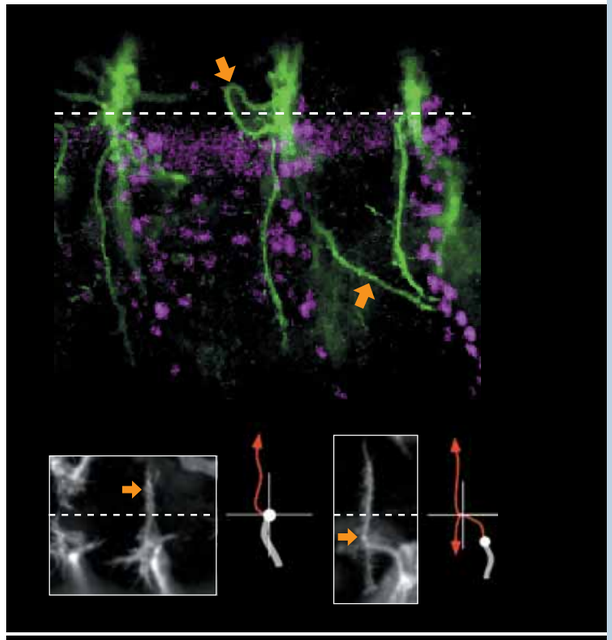


図12　（上）実験的にヘッジホッグ（Hh）を正中線に沿って発現させると、気管も前後軸に沿って走行した。
（下）気管細胞が正中線に沿って発現するデカペンタプレジック（Dpp）を受け取れないようにすると、正中線を越えて伸長した。

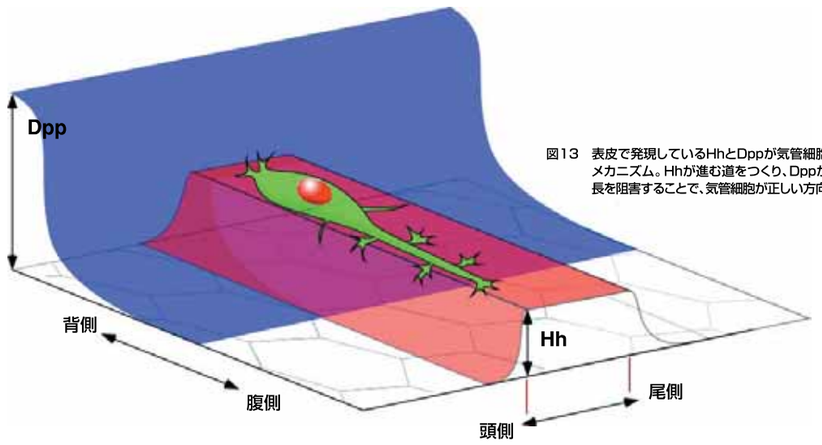


図13　表皮で発現しているHhとDppが気管細胞の伸長を誘導するメカニズム。Hhが進む道をつくり、Dppが誤った方向への伸長を阻害することで、気管細胞が正しい方向へと伸長していく。



私たちがいつかは死ぬように、私たちをつくり上げている個々の細胞にもかならず死が訪れる。細胞が死ぬというと、受動的な現象のように思われるかもしれないが、動物が発生する過程では、いつ・どこで細胞が死ぬかということは厳密にコントロールされていなければならない。もしも細胞の生と死のバランスが崩れると、動物の形づくりは正常に行われなくなってしまうのである。

発生過程の細胞の死の多くは細胞の「自殺」である。細胞の自殺のメカニズムは、土の中に住んでいる体長1ミリほどの線虫（*C.elegans*）の研究から明らかになった。線虫は成虫でも959個の体細胞しかなく、受精してから成虫になるまでの細胞分裂パターン（細胞系譜）に個体差がないという興味深い性質をもつ。その細胞系譜が1970～80年代に解析された際に、細胞が分裂して生じた2つの娘細胞のうち一方が分裂直後に死んでしまうという現象が見つかったのである。線虫の発生過程においては131個のあらかじめ決まった細胞が死ぬように運命づけられており、発生過程に計画（プログラム）された細胞死として「プログラム細胞死」と呼ばれることとなった。

一方、1970年代に私たち人間にも細胞の自殺（アポトーシス）があることが見いだされ、その制御の異常が癌や神経変性疾患等の病気の原因にもなり得ることが知られていた。

しかし、1990年代前半までは線虫のプログラム細胞死とヒトのアポトーシスが同じ現象だと考える研究者はごく少数派であった。ところが、線虫の変異体の解析から細胞死制御に関与する遺伝子群が同定されると、それらと相同な遺伝子はヒトにも存在し、しかもアポトーシスに関与していることが明らかになったのである。つまり、人間がこの世に現れるよりもはるか昔から動物たちは細胞の死をうまく制御するメカニズムをもっており、そのツールを今の私たちに至るまで受け渡してきたといえる。

プログラム細胞死を制御するツール＝遺伝子群は線虫では1セットしかなく、そのセットが131個すべての細胞死を引き起こしている。生物の長い歴史の中で、細胞死を制御するメカニズムは複雑化し、約60兆個もの細胞からなる私たち人間は、複数の細胞死制御遺伝子セットを時と場合によって使い分けるようになっている。細胞は生と死を繰り返しながら、自らの運命をコントロールする術を洗練させてきたのである。



発生ゲノミクス研究チーム
チームリーダー
杉本亜砂子



development 2 発生のドラマ

前も後ろも分かる細胞たち

私たちヒトの体は膨大な種類の細胞からなり、それぞれが独自の大きさ、形、機能をもっている。複雑な生命現象は、これらの細胞が互いに密接な相互作用をもつことで営まれる。そのようすは、しばしば社会のシステムに例えられる。しかし、それぞれの細胞のルーツをたどると、すべてが「受精卵」というたった一つの細胞に行き着く。異なる細胞は、いったいどのようにして生まれるのだろうか。

卵割の観察に端を発する非対称分裂研究

細胞は、1つが2つに分裂することで増えていく。体を構成する体細胞では、まず、核のなかにある染色体が2倍に複製され、半分ずつに分離する。同時に細胞質も分かれ、1セットずつ染色体をもつ娘細胞が2個つくられる。このとき、細胞内の物質が均等に分配された上に、細胞外の環境にもまったく違いがなければ、2つの娘細胞はまったく同一のものになり、異なる細胞が生み出される余地はない。

「19世紀には、受精卵の卵割を観察することで、もとの細胞とは異なる娘細胞ができることが分かっていた」。非対称細胞分裂研究グループの松崎文雄博士（p.92）は、そう話す。観察の対象にされたのは、ホヤやウニなどの海産動物の受精卵だ。受精卵は卵割を繰り返すことで細胞数を増やしていくが、8細胞くらいになるまでは、分裂のようすが外からもよくみえる。例えば、ホヤの場合、最初の卵割では細胞質が均等に分配されることが分かる。しかし、次の卵割では黄色くみえる何らかの物質が均等に分配されないことが観察されていた。「研究者たちは、この黄色い物質の分配のされ方が、将来どのような細胞になるかといった運命決定に影響することを認識していた」と松崎博士。

異なる娘細胞がつくられることは、大きさや形の違いからも確認されていた。ツノガイでは、最初の卵割で一方の娘細胞のみに小さなこぶができ、そのこぶは、次に分裂した2個の娘細胞のどちらかだけに受け継がれる。発生学者のウィルソン博士は、このこぶを除去すると2個の細胞が同一のものになってしまうことを実験で確かめ、非対称に分配されるこぶに含まれる因子が細胞の運命を決定することを示した。

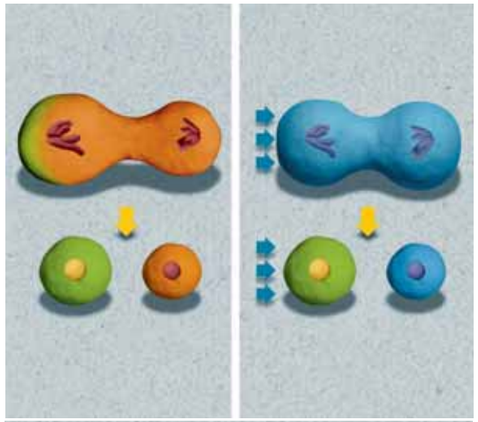


図1　非対称分裂を起こす要因は大きく分けて二つある。細胞内に運命決定因子などの物質が不均等に分布する場合と（左）、細胞外から与えられるシグナルに偏りがある場合だ（右）。

このように細胞質が均等に分配されない分裂は「非対称分裂」と呼ばれる。複数種の細胞からなる多細胞生物ではかならず非対称分裂が起きるが、単細胞生物でも非対称分裂を起こすものが知られている。例えば、出芽酵母は、親酵母から芽のような娘細胞が出芽して、それが大きくなることで増えるが、親酵母の性（メイティングタイプ）と娘酵母の性はかならず異なる。つまり、性にかかわる因子が非対称に分配されていることになる。出芽酵母は、普段はこのような非対称分裂を繰り返すことで増えるが、厳しい生存環境になると分裂をやめて胞子をつくる。豊かな環境になると、異なる性の胞子どうしが合体して、再び非対称分裂を行うようになる。

細胞極性と非対称分裂

このように、非対称分裂は多くの生物でみられるが、発生のどの時期に始まるかは、さまざまだ。ツノガイの場合は最初の卵割から非対称だが、マウスでは少なくとも4細胞までは全く均等に分割しているといわれている。ただし、一見して色や形、大きさが同じ細胞でも、将来異なる細胞に分化することもあり、その場合には非対称分裂の範疇に入る。

非対称分裂を起こす要因はなんなのか。大きく分けると二つある。一つは、細胞中の物質の分布に偏りがある場合だ。もう一つは、細胞の外から与えられるシグナルに偏りがある場合。細胞は、こうした物質やシグナルの偏りに応答して、自らの「前後や左右」といった極性を獲得していく（図1）。

ただし、細胞内の物質の偏りによって細胞極性が得られても、極性の方向と分裂の方向が一致しなければ、同じ極性をもつ同一の細胞が2個できるだけなので、非対称分裂にはならない。極性方向と分裂軸を一致させることが、非対称分裂の必須条件となるのだ（図2）。

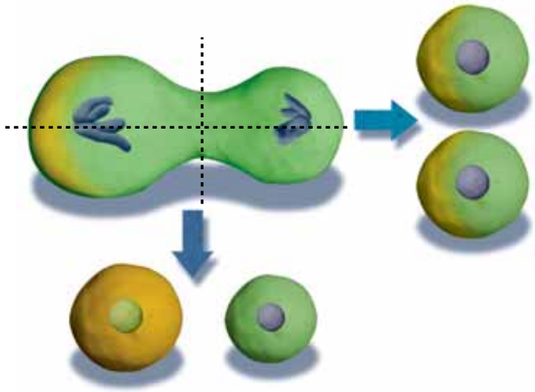


図2　細胞極性の方向と分裂軸が一致しなければ非対称分裂にならない。極性をつくるメカニズムと分裂軸を決めるメカニズムが正確にカップルしている必要がある。



図3　マウスの初期発生。桑実胚と呼ばれる8細胞期から16細胞期にかけて全能性が失われる。胚盤胞期には中空の構造となり、外側を栄養外胚葉が包み、内側に将来体を形成する内部細胞塊が存在する。

線虫が果たした役割

1960年代以降、分子生物学者のブレンナー博士は、透明な体をもつ線虫を用いて非対称分裂のしくみを詳細に調べた。体長1ミリほどの線虫は、その名のとおり細長いひものような生物で、神経や咽頭、腸、筋肉など、動物の基本的な構造を備える。ブレンナー博士は、線虫の発生過程を生きたまま観察し、一つの受精卵が成虫にいたる過程を詳細に追跡した。その結果、雌雄同体の成虫は正確に959個の体細胞からなり、例えば、そのうち302個が神経細胞になるなど、一つひとつの細胞がたどるべき系譜を明らかにした（p.29図2参照）。

この細胞系譜によると、線虫の場合、受精後最初の分裂から非対称だが、その極性は精子の侵入位置によって決められていた。2回目の分裂以降は、親細胞がほかの細胞とどの部位で接しているか、といった情報によって非対称分裂が起き、生じた娘細胞はそれぞれの運命決定に従って、神経や消化管などの細胞に分化していくことが分かった。

その後、非対称分裂に異常をもつ線虫の変異体が多く見つかり、受精卵に不均等に分配して細胞極性をつくるpar遺伝子群などが同定されている。線虫は、非対称分裂を遺伝子、分子レベルで研究する上で非常に重要な役割を果たしたのだ。

哺乳類発生で起こる最初の分化

発生初期の卵割において、まったく均等に分裂している場合には、そのうちの一つの細胞を取り出して別の子宮に移植すると、あたかも一つの受精卵のように振る舞って個体へと成長する。発生におけるこうした能力を「全能性」という。

マウスの場合、4細胞に至る時期までは、全能性を保っているとされている。しかし、8細胞期から16細胞期にかけて、全能性は失われてしまう。この時期になると、外側の細胞と内側の細胞が生じ、それぞれの細胞が異なる運命を獲得するからだ。その結果、外側の細胞は将来胎盤をつくる栄養外胚葉になり、内側の細胞は体をつくる内部細胞塊へと分化する（図3）。内部細胞塊は体を構成する全ての細胞を生み出せるが、もはや栄養外胚葉になることはできない。そのため、内部細胞塊は「多能性」幹細胞と呼ばれ、それだけを子宮に移植しても発生が進むことはない。細胞はこのようにして分化の第一歩を踏み出すことになる。

多能性幹細胞研究チームの丹羽仁史博士（p.93）は、細胞分化の第一段階に起きる現象を、遺伝子のレベルで明らかにしようとしている。「とくに、細胞がどのようにして多能性を獲得し、それを維持するのかを明らかにしたい」と話す。2000年には、内部細胞塊を培養したES細胞が多能性を維持するために重要なOct3/4遺伝子を同定。その後、2005年には栄養外胚葉を分化誘導するCdx2遺伝子の存在を明らかにしている。

そこで丹羽博士は、Oct3/4遺伝子とCdx2遺伝子がどのように相互作用しているのか、マウスの受精卵をつかって検証してみた。すると、それぞれの遺伝子からつくられる産物が、それぞれの遺伝子を自己活性化させる機構をもつことが分かった。つまり、Oct3/4分子がOct3/4遺伝子の転写を、Cdx2分子がCdx2遺伝子の転写を活性化する機能をもっていたのだ。また、Oct3/4分子とCdx2分子が共存すると、互いに結合して、転写活性化能を失うことも明らかとなった（図4）。つまり、両方の分子が存在する場合には、少しでも量が多い方の遺伝子発現のみが誘導されるらしい。

これら2つの遺伝子の初期発生における発現について調べると、「最初は全ての細胞で両方の遺伝子が発現しているが、10～16細胞の桑実胚期になると、内側の細胞ではOct3/4遺伝子のみが、外側の細胞ではCdx2遺伝子のみが発現するようになる」と丹羽博士は説明する（図5）。「内側の細胞では、Oct3/4の発現量がしだいにCdx2の発現量を上回るようになり、最終的にはCdx2は発現しなくなる。結果として、内側の細胞は栄養外胚葉になることから逃れ、多能性を維持したまま内部細胞塊を形成する。外側の細胞では、これとまったく逆のことが起こるのだろう」。

それでは、これら2つの遺伝子の発現のバランスは、何をきっかけに崩れるのだろうか。そこに細胞極性のメカニズムがあると丹羽博士は予測している。「内側と外側の細胞ができるこの時期には、何らかの因子の不均等な分配があり、Oct3/4およびCdx2の発現に影響を与えているのではないか。今後は、そのような極性をつくっている分子の同定も目指したい」と語る。

丹羽博士の研究チームは2002年に、将来卵黄嚢（のう）になる原始内胚葉を分化誘導するGata6遺伝子も同定している。「これら3つの遺伝子で、哺乳類の初期の発生における細胞分化は、おおよそ説明できると思う」と丹羽博士。「Oct3/4は哺乳類のみにみられる遺伝子で、発生初期にしか発現しない。

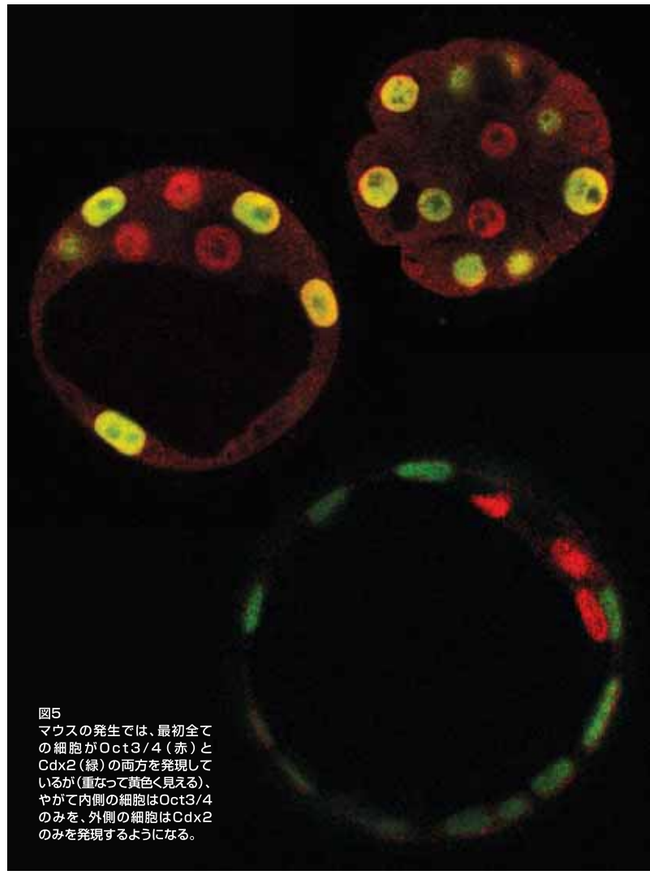


図5
マウスの発生では、最初全ての細胞がOct3/4（赤）とCdx2（緑）の両方を発現しているが（重なって黄色く見える）、やがて内側の細胞はOct3/4のみを、外側の細胞はCdx2のみを発現するようになる。

つまり、この遺伝子がCdx2やGata6をあやつることにより、胎盤や卵黄嚢を獲得させつつ、多能性幹細胞を維持するシステムをつくり上げていったのではないだろうか（図6）」とコメントし、Oct3/4の進化的起源についても探っていきたいという。

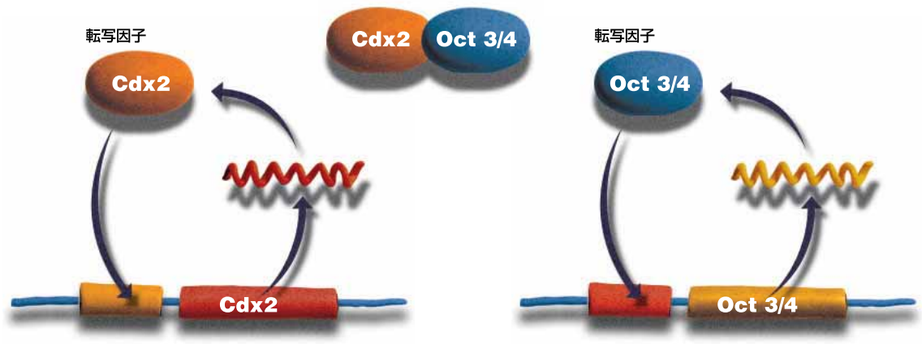


図4　Oct3/4およびCdx2遺伝子は転写因子をコードし、それぞれを自己活性化する。しかし、両方の分子が共存すると互いに結合し、転写活性化能を失う。そのため、一方の発現量が少しでも他方を上回ると、発現量の差が増幅し、やがて一方のみが発現するようになる。

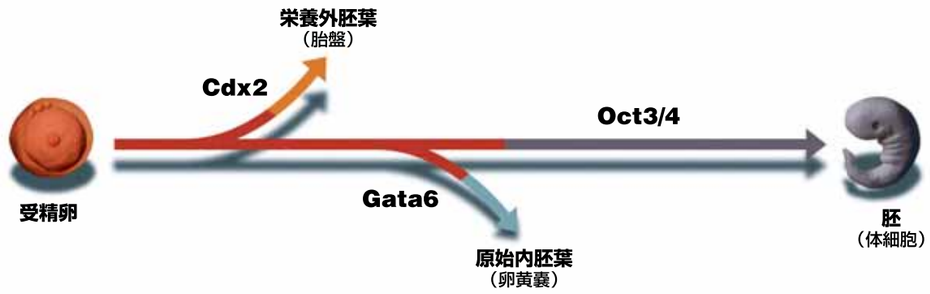
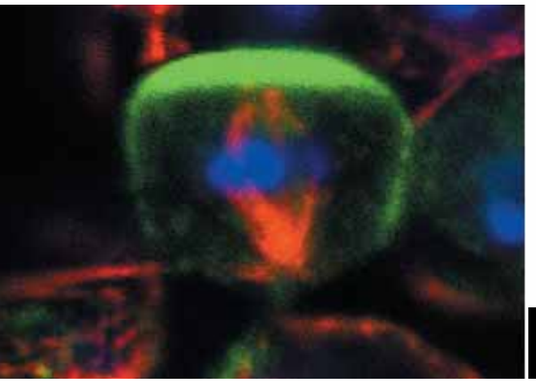


図6　3つの遺伝子が哺乳類発生初期の細胞分化を決めるモデル。Cdx2を発現する細胞は栄養外胚葉に、Gata6を発現する細胞は原始内胚葉に、Oct3/4を発現する細胞は胚へと分化する。



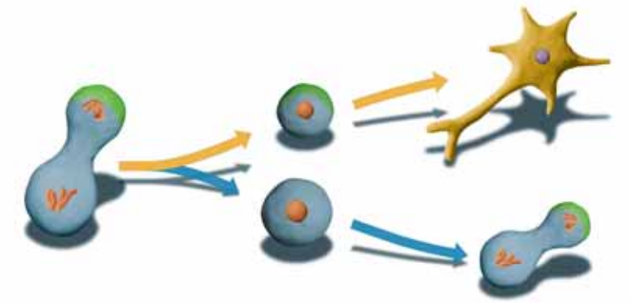


図7　ショウジョウバエの神経幹細胞では、分裂期に入ると、プロスペロタンパク質（緑）が細胞の一方に偏って局在する。その結果、一方の娘細胞のみがプロスペロタンパク質を受け取り、神経細胞やグリア細胞などへ分化していく。

神経幹細胞の非対称分裂

非対称分裂による細胞分化が見られるのは、発生の最初期だけではない。むしろ、細胞が多様化するほどに、非対称分裂は重要になってくる。1995年、神経幹細胞を経て神経細胞が分化するメカニズムを研究していた松崎博士は、偶然にも非対称分裂に行き着くことになる。「ショウジョウバエの突然変異体のなかから、神経発生に異常がみられるものを探しだし、その原因遺伝子としてプロスペロという遺伝子を同定した。しかし奇妙なことに、プロスペロは神経幹細胞で発現しているにもかかわらず、分裂後にできた一方の娘細胞でしか働いていなかったのです」。松崎博士は、当時をそう振り返る。

プロスペロの発現のようすを詳細に調べたところ、神経幹細胞においてプロスペロタンパク質は確かに発現しているものの、その分布には明らかな偏りがみられた（図7）。「神経幹細胞が分裂期に入ると、プロスペロは細胞表層の特定部分に移動していた。その結果、一方の娘細胞のみに受け継がれ、神経細胞やグリア細胞などへの分化を誘導するようだ」と松崎博士。プロスペロタンパク質はDNAに結合して遺伝子の発現を調節する転写因子だ。そのため、機能を果たすには細胞核のなかに入る必要がある。プロスペロは娘細胞に受け継がれて初めて核内に移行する、という松崎博士の研究結果も、これと整合性がとれていた。

神経幹細胞は、上皮細胞がある決まった方向に落ち込んで形成される（図8）。松崎博士は、上皮細胞に由来するほかの幹細胞についても解析を行い、プロスペロを不等に分配する幹細胞の極性が、上皮細胞の表裏の極性に基づいていることを見出した。最近になって、いくつかの研究グループが、プロスペロタンパク質の不等分配をつくりだす分子機構を明らかにしつつあり、上皮細胞の極性との関連が証明されつつある。

「プロスペロ遺伝子は哺乳類にもあるが、非対称分裂を制御しているという証拠はまだない」と話す松崎博士。今後は、マウスでも実験を行い、哺乳類だけにみられる非対称分裂のメカニズムと、多くの生物種が共通してもつ非対称分裂のメカニズムに迫りたいとしている。

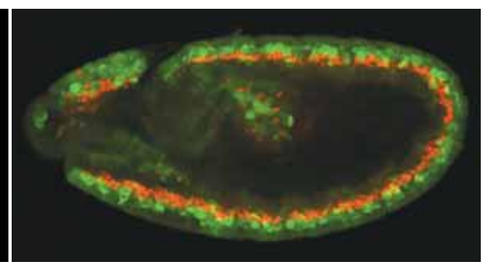


図8
上皮細胞が胚の内側に陥入して神経幹細胞（緑）が生じる。神経幹細胞は非対称分裂により、一方の娘細胞のみにプロスペロタンパク質（赤）を受け渡す。

細胞分化の核心に迫る

細胞分化と多能性維持の機構に迫る丹羽博士の研究は、応用分野においても期待を集めている。内部細胞塊に由来するES細胞は、多能性を維持しているため、人為的にさまざまな細胞をつくることができる。そのため、創薬研究や移植医療に利用できると期待されているのだ。「多能性の分子機構が完全に解明できれば、ES細胞を均一な状態のまま増殖させたり、さらには、分化した体細胞を初期化し、多能性を獲得させることも可能かもしれない」と丹羽博士は語る。

高度な非対称分裂システムは、一方で多能性を獲得させ、一方で細胞を多種多様に分化させる機構をもたらした。松崎博士は「非対称分裂による多様化のメリットは、細胞ごとに異なる機能を果たし、役割分担を行うことで、より高度な生命システムを築けることだろう」と話し、そのメカニズムの解明にさらなる意欲をみせる。

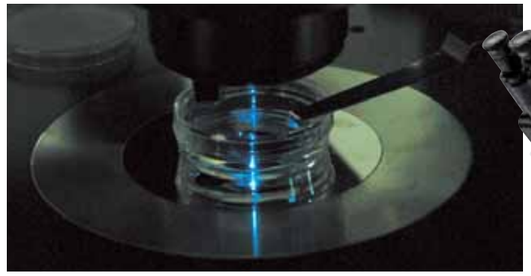
38億年におよぶ生命史において、約10億年前に現れたとされる多細胞生物は、非対称分裂のしくみを利用して爆発的な進化を遂げてきた。生命多様化の鍵ともいえる非対称細胞分裂。その核心が解き明かされる日はそう遠くないのかもしれない。

西村尚子

蛍光イメージング

見えないものを見る技術

Photo: OLYMPUS CORPORATION





その遺伝子はどこで働いているのか？

例えばいま調べている遺伝子が体のどこで、もしくは細胞のどこで働いているのかを知るにはどうすれば良いのか。その遺伝子の情報を元につくられたRNAやタンパク質の居場所を突き止めるのが一つの方法だ。しかし、RNAやタンパク質、これらの分子はあまりにも小さすぎて、たとえ顕微鏡下でも見分けることは出来ない。そこで研究者たちは何をするのか。調べたい特定の分子を発色物質で染めたり、蛍光物質をつかって「光らせる」のだ。後者は「蛍光イメージング」と呼ばれ、最近良く見る、光る細胞や光る胚の写真は、これによるものなのだ。

調べたい分子を光らせる２つの方法

特定の分子を光らせるには、大きく分けて「蛍光染色」と「遺伝子組み換え」による2つの方法がある。簡潔に言えば前者は写真であり、後者はムービーとでも言えるだろうか。蛍光染色では、まず細胞や胚といった染色対象を固定、つまり細胞内の化学反応がそれ以上進まないように薬品処理し、さらに染色液が細胞内に浸透しやすいように細胞膜を緩める。ここまでの前処理が終わったら、調べたいタンパク質のみに結合する抗体を反応させる。この抗体にあらかじめ蛍光物質を結合させておくことで、目的のタンパク質が発光して見えることになる。この手法は、細胞を固定するので生きたまま観察できないという欠点があるが、抗体をつくってしまえば比較的簡単に染色操作ができることや、複数の分子を異なる蛍光で染め分けられる、発現量の少ないタンパク質でも光を増幅できる、などの大きな利点がある。

一方、細胞や胚を生きたまま観察したいのなら遺伝子組み換えによる方法だ。まず、目的の遺伝子に蛍光タンパク質をつくる遺伝子を人工的につないだDNA断片を用意する。これを細胞に導入すると、細胞のもつゲノムDNAに一定の確率で組み込まれる。すると、この遺伝子からつくられるタンパク質は、その末端に蛍光タンパク質が融合したものとなり、発光して見えるという具合だ。この方法の何よりの利点は、目的分子の細胞内における動きや、この分子をもつ細胞の動きを生きたまま時間を追って観察できることだ。動的な発生現象を解析するには画期的な技術と言える。



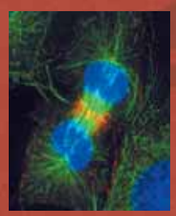
遺伝子組み換えによる方法
目的の遺伝子に蛍光タンパク質の遺伝子をつなぐ。これを細胞に導入すると、蛍光タンパク質が末端に融合した目的タンパク質がつくられ、この遺伝子を発現している場所だけが蛍光を発して見える。



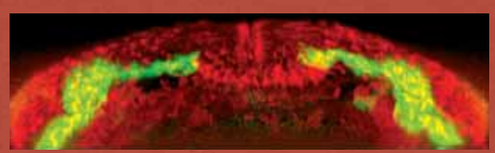
蛍光染色
調べたい分子のみに結合する抗体を反応させる。この抗体に蛍光物質を結合させておくことで、その分子がある場所だけが蛍光を発して見える。

進む蛍光イメージングの応用

以前は実験に用いられる蛍光物質は限られていたが、現在では、緑色を始め、赤、青、黄色など、さまざまな蛍光物質が開発され、多重染色によって同時に複数の分子の局在を見ることが出来る。また、共焦点レーザー顕微鏡と組み合せることで、複数の断面像を撮影し、ある組織や器官の3Dイメージを構築することなども可能になっている。



細胞骨格をつくるチューブリン（緑）、核（青）、細胞質分裂に働くRhoタンパク質（赤）を多重染色している。



3D構築したショウジョウバエの気管の蛍光写真



development 3 発生のドラマ

ポストゲノムの発生生物学

自分のことをもっとよく知りたい、そう思う気持ちは誰にもあるはずだ。
生物の秘密が全て書かれた本があれば、何もかもそこに書いてあるのだから、
自分のこともよく分かるようになるのではないか？
ゲノムプロジェクトによって遺伝情報が全て手に入った現在、
生物学の研究スタイルや方向性がどう変化してきているのか見てみよう。

ゲノムプロジェクトがもたらしたもの

1990年代の後半になって「ゲノムプロジェクト」という言葉がひんぱんに聞かれるようになった。生き物が形をつくり上げ、生きていくのに必要な遺伝情報の全てがゲノムに書かれている。ゲノムは「設計図」。生物の個体が自身を書き表す言葉の集大成だ。そのすべてを、まるごと読んでみよう、というのがゲノムプロジェクトだ。例えばヒトゲノムといってもただ一種類ではなく、私には私の、あなたにはあなたのゲノムがあって、親兄弟とも少しずつ違っている。このゲノムを解読することで、生物の形がどのようにつくられるのか、またどうして病気になったりするのか、また人の個性がどうやって生まれるのかも分かるかもしれない。

ヒトゲノムプロジェクトは2002年に完了宣言が大きく報じられた。ゲノム上のATGCの塩基配列が、紙またはコンピュータ上の文字情報として置き換えられたことになる。しかし、それはまだ無機質な文字の羅列に過ぎない。そこから意味のある情報を読み取り、情報を分類し、さらに互いの関連を明らかにしていく必要がある。ゲノムの中には数多くの遺伝子があるが、実は遺伝子でない部分も多い。その中には、遺伝子の働きを活性化したり抑えたりする重要な部分がある一方、昔の遺伝子の名残など、不要な部分も多く含まれることが分かっている。ヒトをはじめゲノムプロジェクトが終了したさまざまな生物の遺伝子数が推定されているが（図1）、ヒトの遺伝子数は2万程度で、従来予想されていた数より少なかった。また他の生物と大差はないという驚くべき結果だ。この数少ない遺伝子をどう使い回すかが、ヒトのような複雑な生物の発生を知る上では重要だが、まずは基本的な遺伝子の働きを知る必要がある。

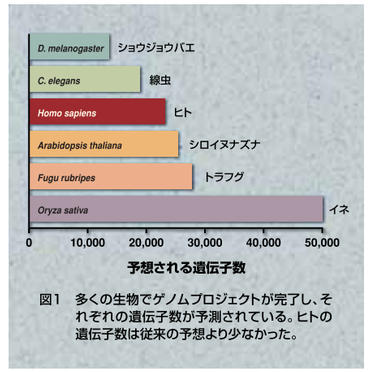


図1　多くの生物でゲノムプロジェクトが完了し、それぞれの遺伝子数が予測されている。ヒトの遺伝子数は従来の予想より少なかった。

線虫の利点を生かした「ゲノム機能学」

ゲノム上にある遺伝子は、百科辞典のように項目ごとに内容が整理されて順に並べられているわけではない。一つひとつの遺伝子の機能を調べ、形をつくるのに必要な遺伝子、生きていくのに必要な遺伝子、遺伝情報を子孫に伝えるのに必要な遺伝子・・・といった項目ごとに全ての遺伝子をグループ分けしていく必要がある。遺伝子の基本的な働きは、異なる生物の間でも似通っていると考えられるので、発生に関わる遺伝子の働きを知るためには、体の構造がシンプルな生物を使って調べるのが近道だ。

発生ゲノミクス研究チームの杉本亜砂子博士（p.95）はこうした試みをいち早く行なってきた。ゲノムに含まれる情報すべてをもとにして生物を理解する「ゲノム機能学」と呼ばれる新しい分野だ。ここでは形づくりの過程がよく知られた線虫が用いられている。線虫の強みはシンプルな体の構造で、全てのもとになる1個の受精卵がいつ、どのように分裂して、体をつくる959個の細胞ができてくるかが完全に調べられていることだ（図2）。

杉本研究チームはゲノム上にある全ての遺伝子を対象に、

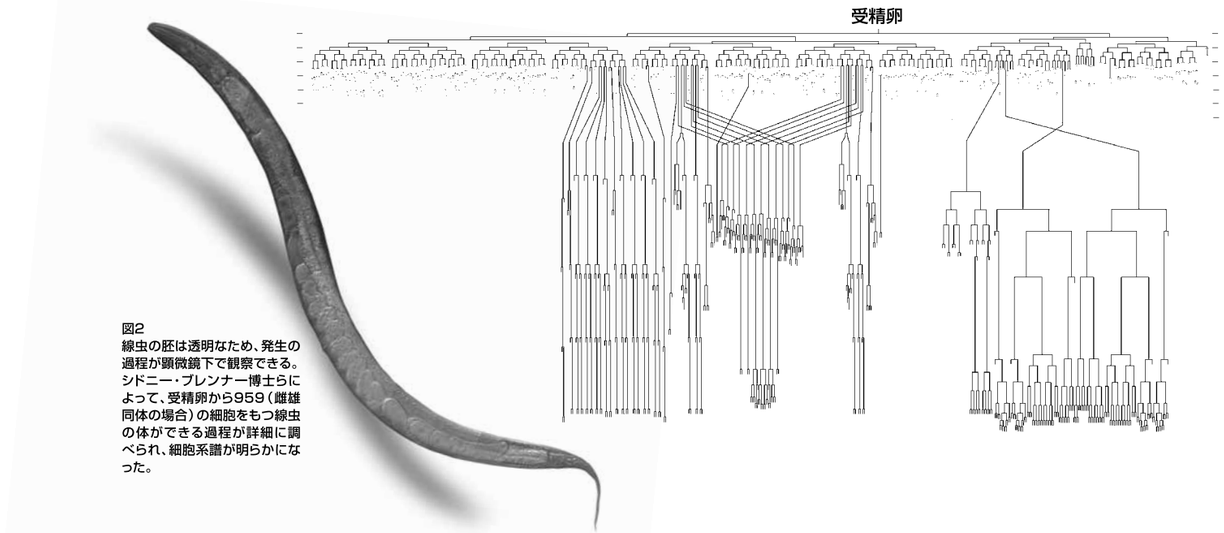


図2
線虫の胚は透明なため、発生の過程が顕微鏡下で観察できる。シドニー・ブレンナー博士らによって、受精卵から959（雌雄同体の場合）の細胞をもつ線虫の体ができる過程が詳細に調べられ、細胞系譜が明らかになった。

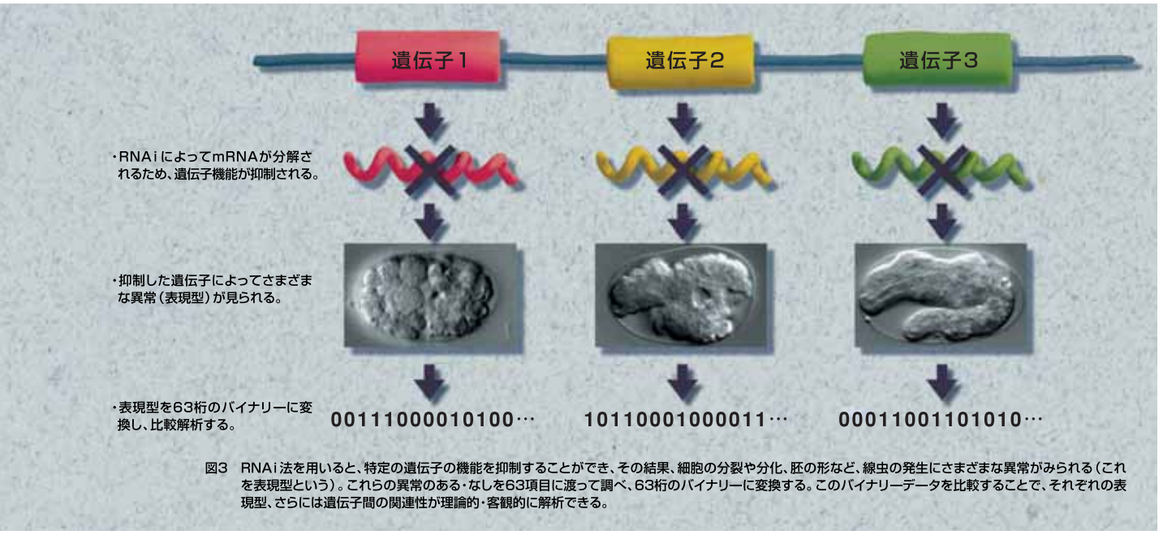


図3　RNAi法を用いると、特定の遺伝子の機能を抑制することができ、その結果、細胞の分裂や分化、胚の形など、線虫の発生にさまざまな異常がみられる（これを表現型という）。これらの異常のある・なしを63項目に渡って調べ、63桁のバイナリーに変換する。このバイナリーデータを比較することで、それぞれの表現型、さらには遺伝子間の関連性が理論的・客観的に解析できる。

RNAi法によって機能を阻害したとき起こる変化を調べてきた。それによって何に必要な遺伝子であるかが分かるからだ。杉本博士によれば、線虫がもつ約2万の遺伝子のうち、発生や生存に必須の遺伝子は全体の約1/3にあたる6,000個程度あるという。胚の形を顕微鏡で観察し、発生の途中でどのような変化が起きたかを調べ、似たものどうしを集めてゆくと、それらを「初期の細胞分裂」、「細胞の運命決定」、「最終的な形づくりのプロセス」に働く遺伝子群として分類することが出来た（図3）。このようにして発生のステップや生命現象ごとに分類していけば、そのグループの中での遺伝子の相互関係を理解できるようになるはずだ。少なくとも一気に2万を相手にするより簡単だろう。

膨大な量の遺伝情報を分類し、理解しやすくする。大網に集めた魚を種類ごとに小さな生け簀に分けていく作業、とでも言ったらいいだろうか。現在のゲノム学は、いきなり全体を見る前に、解析しやすく情報を整理する段階にあるといえる。

ゲノム情報の公開と同時期に、RNAi法が線虫でタイミングよく発見されたことも大きいが、それでも全ての遺伝子についてノックダウン実験を行い、表現型の網羅的な解析とデータベースの作成を行うのはやはり大変な作業だったはずだ。個人的に興味のある現象に着目するだけなら、網羅的な解析を手がけることは時間的、金銭的にも不利となる。杉本博士が敢えてそれを始めたのはなぜだったのだろうか。

RNAi法に必要な試料（cDNAライブラリー）は国立遺伝学研究所の小原教授から提供された。それを受け取る際の約束が、「得られた表現型の情報を、個人的な興味のある・なしで分け隔てせず、すべてを公表すること」だった。自分にとって現在は不要でも、他の研究者にとっては宝の山となるかもしれない。それは自分を育ててくれた研究者コミュニティへの恩返しでもある、と杉本博士は語る。線虫の研究者コミュニティでは、互いに協力し合うという基本姿勢から、研究試料や情報の共有を進めてきた。そのコミュニティから大きな恩恵を受けてきたと考える杉本博士が、発生関連遺伝子を誰でも自由に調べることのできるデータベースをつくろうとしたのは、ごく自然な流れだったという。このデータベースはゲノムに書き込まれた発生プログラムを私たちが読み解くための基礎となるものだ。

体内時計をつくる遺伝子ネットワーク

ゲノム情報が整理・分類された後、それらを互いに関連付けていく仕事はどのように進められていくのか。その試みとして現在最も進んでいる分野の一つが、体内時計の研究である。システムバイオロジー研究チームの上田泰己博士（p.96）は精力的かつ体系的な解析でこの分野をリードしている。

体内時計は私たちの日々の生活で実感され、生物全般にも広く見られる現象として重要だ。24時間のサイクルに沿って、さまざまな遺伝子の発現が周期的にON/OFFすることで私たちの体内時計は回っている。朝、働く遺伝子もあれば、寝ている間に働く遺伝子もあるという具合だ。上田研究チームによるマイクロアレイ（p.33）を用いたゲノムワイドな探索の結果、発現が1日24時間の周期で変化する遺伝子が同定されている。時計のコアがあるといわれる脳の視交叉上核でおよそ100遺伝子、その他の体内器官（たとえば肝臓など）で数百の遺伝子が周期的な発現を示した（図4）。この多数の遺伝子の周期的な発現をコントロールしているのが、時計の振動子とも言える16の「時計遺伝子」だ。現在、これらの遺伝子が複雑な転写ネットワークを形成し、約24時間の発現リズムを生み出すメカニズムが解き明かされつつある。

図4　マイクロアレイを用いたゲノムワイドな解析の結果、マウスの肝臓では約400の遺伝子の発現が24時間周期で変動していることがわかった。

16の時計遺伝子は、それぞれ、朝・昼・夜などの時間に高い発現を示す。遺伝子発現のタイミングは転写調節領域とそこに結合する転写因子によって決められている。そこで彼らは、この時間特異的な発現をもたらす調節領域のDNA配列を丹念に調べ、それぞれ朝配列（E/E'box）、昼配列（D-box）、夜配列（RRE）を見つけ出した。なかでも朝配列は重要で、16遺伝子のうち9つがこの配列をもち、朝配列の制御を乱すと体内時計全体が大きく乱れた。

実は、これらの時計遺伝子は全て転写因子をコードしている。そのため、互いの調節領域に結合して発現を活性化したり、抑制したり、非常に複雑なネットワークを形成し、いわば三つ巴のような関係で結ばれていた（図5）。朝を中心とするこの三つ巴の関係が、それぞれの遺伝子発現に時間差を生じ、朝・昼・夜の周期的なリズムを生み出していたのだ。

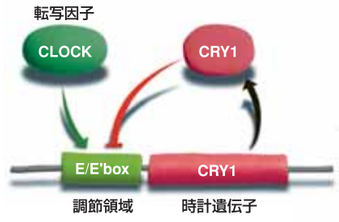
この、朝が大事、というのは昔のことわざ「早起きは三文の得」を思い起こさせる。24時間から少しずれた体内時計を地球の自転に合わせるために、光や熱などの外界からの刺激によって体内時計をリセットする機能が朝に働くことが知られている。不眠症や時差ぼけなどの体内時計の異常にも、この「朝のリセット機能」を有効に生かす治療法（高照度光照射法）が行われている。あながち迷信というわけでもなさそうだ。

2つの技術的なブレイクスルー

彼らが朝・昼・夜配列を見つけ、時計ネットワークの全体像をつかむには、それぞれ約1,000種類もの配列を試さなければいけなかったという。どうやって、この気の遠くなるような実験をしたのだろうか。そこには2つの技術的なブレイクスルーがあった。一つは培養細胞を用いて遺伝子の発現量を測る方法だ。調節領域と思われるDNA配列を発光タンパク遺伝子（ルシフェラーゼと呼ばれる蛍由来の遺伝子）につなぎ、培養細胞に導入して、細胞から出る光を測った（図6）。培養細胞への遺伝子導入という技術そのものは以前からあったが、従来の方法では一つの配列を解析するのに3〜6ヵ月を要したのに対し、彼らが確立した方法では、それがたった1週間ほどに短縮された。

さらに効率よく多くの実験結果を得るためには、実験そのものの時間短縮に加え、同時並行で数多くの実験を行うことが必要だ。そのためには、人手を増やしたり、無理な長時間労働を強いるのではなく、機械化をめざす。彼らは、384サンプル×12プレートで合計4,608サンプルの発光を自動的に解析できるハイスループット解析システムを開発し、それを数台並べて1万個以上のサンプルを同時に解析することを可能にしている（図6）。

これらの画期的な方法により、遺伝子発現量の時間的な変



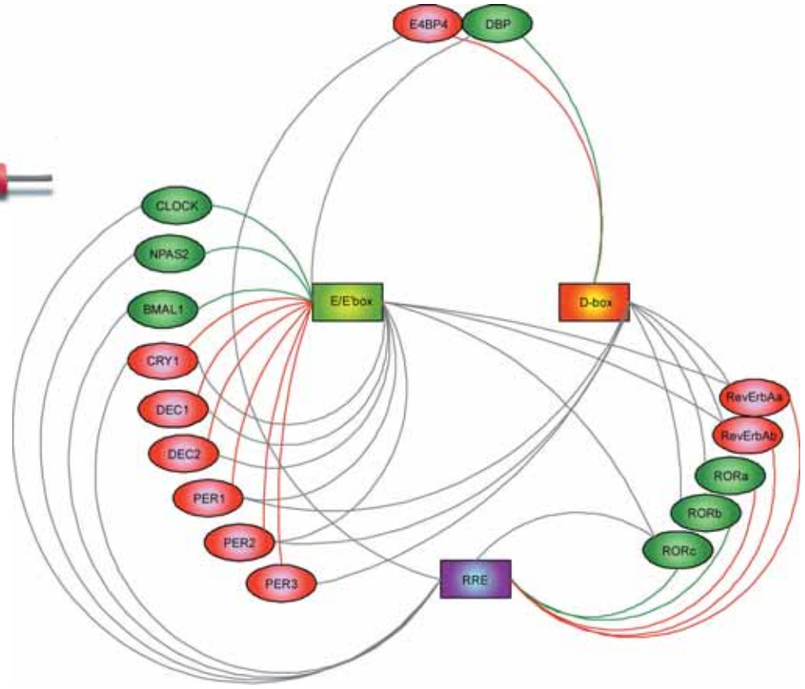
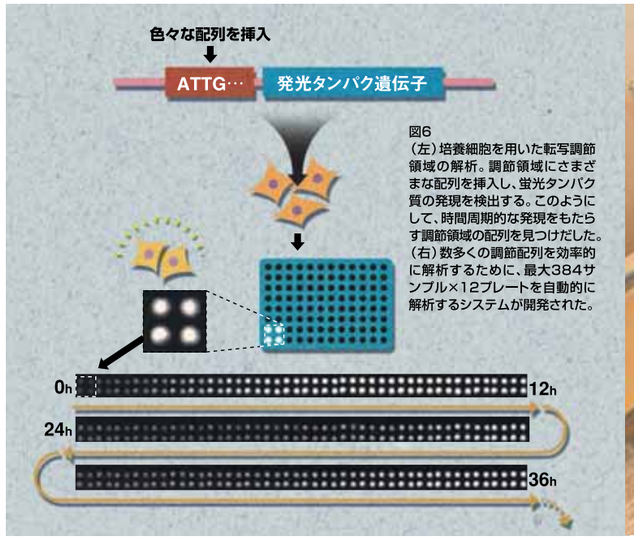


図5
16の時計遺伝子が複雑な転写ネットワークを形成し、約24時間の発現リズムを生みだしている。E/E'box、D-box、RREは、それぞれ朝、昼、夜の時間特異的な発現をもたらす調節領域。この3つの調節領域に16の時計遺伝子がつながる。これらの時計遺伝子は全て転写因子をコードし、互いの発現に影響しあっている。上図はネットワークの一部を示す。



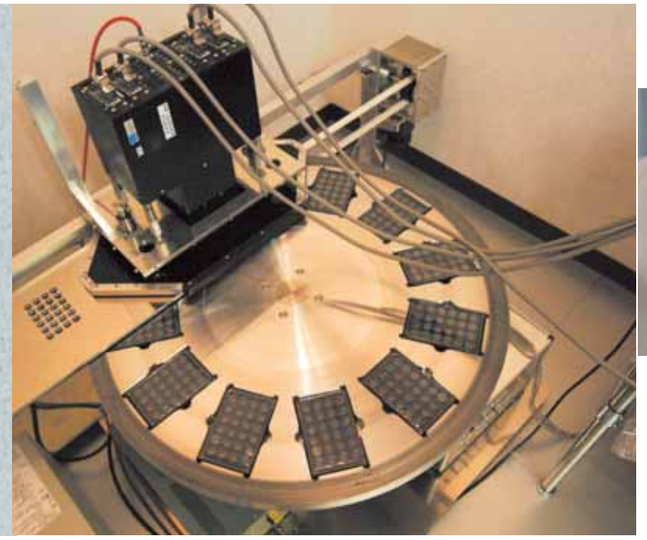


図6
（左）培養細胞を用いた転写調節領域の解析。調節領域にさまざまな配列を挿入し、蛍光タンパク質の発現を検出する。このようにして、時間周期的な発現をもたらす調節領域の配列を見つけだした。（右）数多くの調節配列を効率的に解析するために、最大384サンプル×12プレートを自動的に解析するシステムが開発された。

化をまさにリアルタイムで捉えられるようになり、時計遺伝子群が織りなす転写ネットワークの解明へとつながったのだ。

ゲノムを相手にする限り、常に膨大な量の情報や研究試料との戦いとなる。それらを楽々と扱うための技術革新が今後の課題だ。それには、ナノテクノロジーを応用してコンパクトな実験系をつくり出すことも含まれる。細胞１個からでも必要な情報が取れるようになれば、サンプル調製のコストも、研究室のスペースも、情報を取るための時間も削減できる・・・といってもそれは簡単なことではない。意外なことに、技術革新のためのツボは人的な交流なのだと上田博士は言う。ナノテクをはじめとした先端技術は、日本が世界に誇る分野だ。しかし実際には、どこの誰が優れた技術を持っているかが分からない。インターネットが発達して、ちょっとした疑問は検索サイトで調べれば答えが出る、そんな時代でも、肝心の情報は足で探し、人づてで得るしかないという。研究分野の枠を越え、ニーズとシーズを引き合わせる。研究の進展の鍵を握っているのは、やはりひらめきを実現しようとする研究者の情熱だ。

時計遺伝子の解析は発生研究への重要な布石

時計遺伝子のネットワーク解明は、時差ボケや不眠症といった病気の原因解明と治療にも役立つ可能性をもっている。しかし、発生生物学とは一見縁がなさそうに見える。なぜ、体内時計なのか。

発生という現象には空間（3次元）的な変化と時間（1次元）的な変化が含まれている。それを合わせると4次元的変化となる。ゲノム上の数万の遺伝子を対象に、4次元的変化を全て捉え、さらに遺伝子の間の相互関係を解き明かすことは複雑すぎる。そこで空間的な変化をもたず時間的な変化だけをもつ体内時計に着目した。体内時計をモデルケースに、ゲノム上の大量の情報と物質を一気に扱うための研究体制を整えれば、そのあとにはさまざまな問題が解決しやすくなっているはずだ。そこで改めて代謝や発生という生物学上の難しい問題にアプローチしていくという戦略だ。

ゲノムプロジェクト以前の1990年代は、分子生物学がそれまでの生物の研究スタイルを大きく変えた時代だった。それまで生物学は、個々の生物がどんな生活をしているかを調べる学問だった。DNAが生物の遺伝情報を担う共通の分子だと分かってから、生命現象は分子のことばで語られるようになった。研究者はそれぞれが自分の研究に関わる遺伝子の配列を読み、配列から予想されるタンパクの機能を検証し、遺伝子が生体内でもつ機能を突然変異体を用いて一つひとつ調べてきた。

現在、ゲノムプロジェクトを経て、生物がもっている遺伝子セットのリストアップが進んでいる。完全な遺伝子のリストができ上がれば、その中から候補となるものを選び出していくのは有限の作業だ。生命現象を分子のことばで書き記そうとする分子生物学を越えて、ゲノムに含まれる情報を理解しやすいように分類するゲノム機能学や、物質のうつりかわりと網の目のような因果関係の全体を捉えようとするシステム生物学が生まれた。分解から再び全体へ。生き物のもつ複雑さが、まるごと、ありのままに理解されようとしている。その理解の先には、私たちが自分自身のことをもっとよく知りたい、という欲求を満たすだけでなく、生きていることの不思議さ、生命の尊さを強く感じ、ヒトを含めた地球上の様々な生き物で構成される生命のネットワークに対しても愛おしさを感じられるような未来が待っているかもしれない。

井上淑子

DNAマイクロアレイ

3万の遺伝子を同時に解析する

Photo: Affimetrix Japan

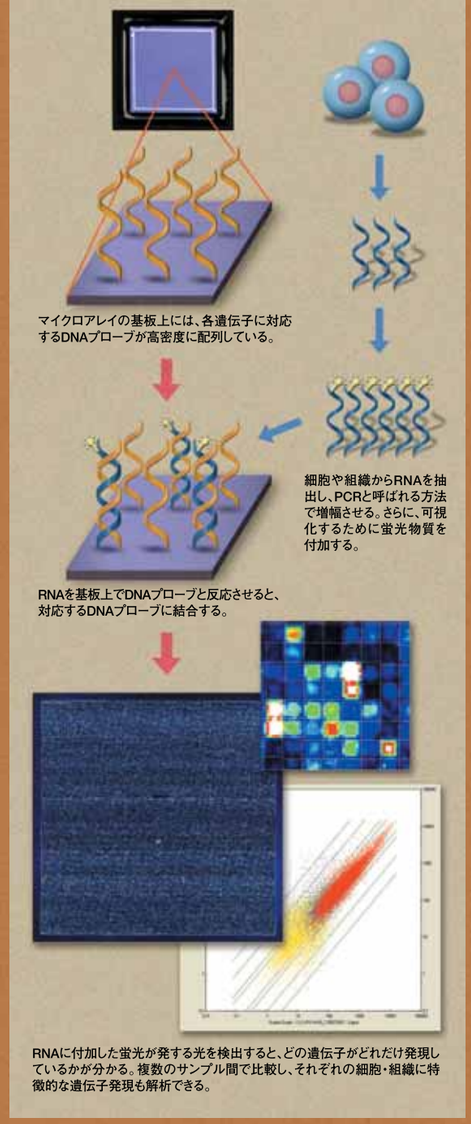


マイクロアレイが与えたインパクト

DNAマイクロアレイは、2万種類以上あるといわれるマウスやヒトの遺伝子について、それらの発現状態を一度に解析できる強力なツールだ。例えばある組織において、どの遺伝子がどれだけ発現しているのかを網羅的に調べる発現プロファイリングが可能になる。

その原理はシンプルで、アデニン（A）はチミン（T）またはウラシル（U）と、グアニン（G）はシトシン（C）と結合するという核酸の基本的な性質を利用している。DNAマイクロアレイは、小さな基板上にそれぞれの遺伝子に対応するDNA断片（DNAプローブと呼ぶ）をあらかじめ高密度に配列させた物であり、そこに細胞や組織から抽出したRNAを反応させる。どのDNAプローブにRNAが結合したのかを解析することで、遺伝子の発現状態が明らかになる。実際には、抽出したRNAをPCRという技術で増幅し、蛍光物質で可視化するステップが必要だ。

高密度にDNAプローブを配列させる技術には目を見張るものがある。米アフィメトリクス社が開発を進める「GeneChip」では、半導体の集積回路用に開発された微細加工技術を用い、シリコン基板上に直接DNAプローブを合成している。これにより、約1.5センチメートル四方の基板に450万種類ものプローブを配列させ、より網羅的で正確な解析を可能にしている。正に、工学と化学、生命科学の融合によって生まれた技術と言えよう。



木を見るより森を見る

遺伝子はどれをとっても単独で働いているわけではない。他の遺伝子との相互作用なしではどんな生命現象も語れないだろう。数万に及ぶ遺伝子がどのように影響し合っているのかを調べ、生命現象を遺伝子ネットワークの機能として理解する上で、DNAマイクロアレイの出現は非常に重要なファクターとなっている。

またゲノム解析の進展により、様々な生物の遺伝子がリストアップされてきた。これに伴い、ショウジョウバエや線虫、アフリカツメガエル、ゼブラフィッシュなど、主要な研究モデル生物の全遺伝子を網羅するDNAマイクロアレイが入手可能となっている。これらを用いてゲノムワイドな比較解析が始まっており、遺伝子発現の変化が進化にもたらす影響についても重要な知見をもたらすだろう。

進化は続く

医療分野でもマイクロアレイの利用が始まりつつある。例えば、患者それぞれの遺伝子型をマイクロアレイによって調べ、個々人に合わせてより効果的に薬剤を投与するといった、オーダーメイド医療が近づく。しかし、マイクロアレイは1990年代中頃に開発された新しい技術であり、基礎研究においても医療応用においても未だ開発途上にある。より高精度で低コスト、そして気軽にカスタマイズできるシステムの開発が必要だ。また、得られた膨大なデータから、有用な情報を効率的に抽出するアルゴリズムの開発も必須だろう。基盤上にのる情報量も増え続けており、DNAマイクロアレイは今後も進化を続けそうだ。



development 4 発生のドラマ

発生メカニズムから進化を探る

地球上に存在する生物は、様々な環境や生活形態に適応すべく、それぞれに独自の形をもつ。進化の結果としてこのような多様な形態が生まれてきたからには、異なった動物の体の成り立ちや発生のなかにも、何らかの共通点が見いだせるのではないか。知恵のある先人たちは、生物の形をめぐるこのような問いかけをしてきた。それは、形を比較することでその特徴を抽出し、生物の成り立ちに法則性を見いだそうという試みだった。

繰り返しと変形

動物の体の成り立ちについて、もっとも含蓄の深い表現をしたのは、形態学の始祖、ゲーテである。いうまでもなく彼は、18世紀から19世紀にかけてのドイツの文豪だが、彼は同時に類いまれな自然科学者でもあり、動物ごとの骨格を比較し、そこにどのようなパターンが保存されているのかを認識しようとした。同じく19世紀、フランスの動物学者、キュヴィエは、多様な動物に見られる最も基本的な形態的特徴に注目し、動物を脊椎動物、関節動物、軟体動物、放射動物の4大グループに分類した。

「キュヴィエもゲーテも、動物の基本的体制に注目し、それが動物の形の理解にとって最も重要な認識であることを知っていた。わけてもゲーテは、反復パターンと変形が重要なファクターとして形の多様性の背景に潜んでいることを感知していた」と形態進化研究グループの倉谷滋博士（p.92）は語る。ゲーテは、動物の体が同じ節（体節）の繰り返しからなり、その繰り返し構造をところどころ変形させることで、独自のかたちを獲得していると考えた（図1）。たとえばヒトの背骨は、誰がみてもあるパターンの繰り返しだと理解できる。そのパターンを場所によって変形させると、頸椎や腰椎など、異なる形になると説明したのだ。

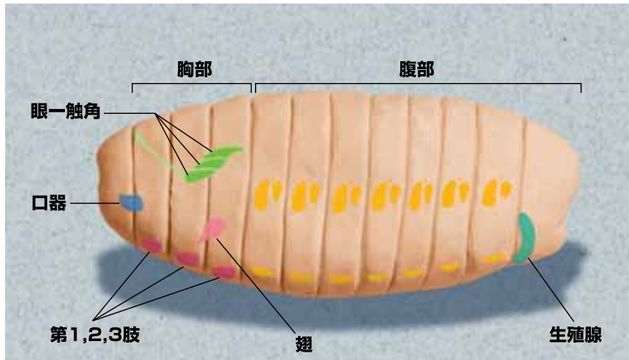


図1　ショウジョウバエの初期の胚は単純な節の繰り返し構造からなるが、それぞれの節が変形し、肢や翅が付加していくことで成体が形づくられる。

体づくりの司令塔、「オーガナイザー」

そもそも、動物の体はどのようにして形成されていくのか。たった一つの受精卵が気の遠くなるような細胞分裂を経て成熟した体を獲得するまでの変遷が、20世紀はじめ、ウニやカエル、イモリなどの発生を観察することによって検討されてきた。

たとえば環形動物のゴカイでは、受精卵からまず頭がつくられ、頭でっかちの幼生になる。しばらくすると、頭の後ろに胴体部分がつくられてのびていく。頭は体の最も前にあるのだから、頭をつくるということは、体の前と後（前後軸）を決めることに等しく、受精卵には体の前後を決める因子があらかじめ含まれていたと解釈できる。

このような前後軸を決定する大まかなしくみは、1930年代にシュペーマンらの手によって解明された。イモリの実験によって、受精卵が胚胞期の中空構造に至ると、原口背唇部とよばれる特定の部位が内部に落ち込み、そこが背側になることが示されたのだ（図2）。原口背唇部は、やがて脳や中枢神経をつくる神経管を誘導し、背中に軸構造をつくり出すことから、形づくりの司令塔という意味を込めて「オーガナイザー（形成体）」と呼ばれるようになった。

オーガナイザーの発見以降、その実態がどのような分子にあるのかが重要視されるようになったが、あまりにも微量だったために、研究が進まなかった。ところが、20世紀後半の分子生物学が事態を一変させることになる。オーガナイザーの関連遺伝子を同定したり、その遺伝子産物のふるまいを追跡できるようになったからだ。

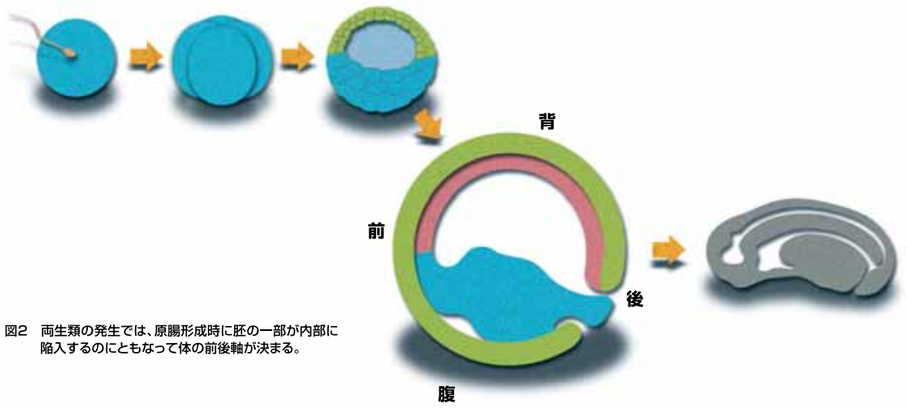


図2　両生類の発生では、原腸形成時に胚の一部が内部に陥入するのにともなって体の前後軸が決まる。

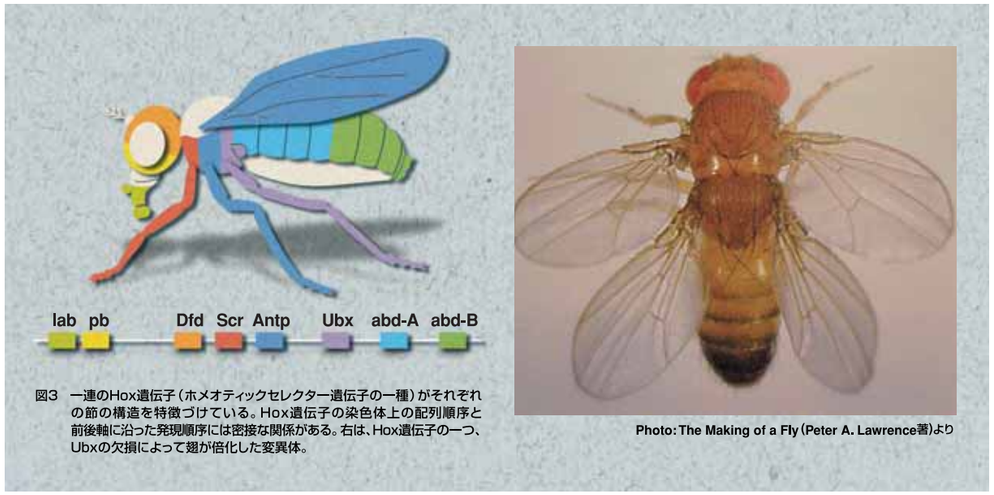


図3　一連のHox遺伝子（ホメオティックセレクター遺伝子の一種）がそれぞれの節の構造を特徴づけている。Hox遺伝子の染色体上の配列順序と前後軸に沿った発現順序には密接な関係がある。右は、Hox遺伝子の一つ、Ubxの欠損によって翅が倍化した変異体。

Photo: The Making of a Fly（Peter A. Lawrence著）より

体の基本構造を決める遺伝子群の発見

倉谷博士もまた、分子生物学の登場が、進化を発生プログラムの変化として捉える「進化発生学」のターニングポイントになったと話す。「ゲーテによってもたらされた『生物の形づくりの基本方針』を、遺伝子や発生学のレベルで語れるようになった」。

なかでも特に大きなインパクトを与えたのは、1983年のホメオボックス遺伝子の発見だ。1910年代以降、ショウジョウバエの変異体の交配実験によって、遺伝子が染色体上にどのように配置されているのかが大まかに分かるようになった。このような状況の下、1978年に遺伝学者のルイスは、ショウジョウバエの体の節の特徴を決める一連の遺伝子が同じ染色体の上にあり、それぞれの遺伝子が前から後ろへ順に発現することで、体節の構造がつくられていくのではないかと考えた。

ついに1983年、ルイスが予測した遺伝子の一つが突き止められた。ショウジョウバエの胸の2番目の節の特徴を決める遺伝子が見つかり、それが後に「ホメオティックセレクター遺伝子」と呼ばれることになる。現在では、節の特徴づけに関わるこのようなホメオティックセレクター遺伝子が複数見つかっているが（図3）、興味深いことに、ハエのホメオティックセレクター遺伝子と極めてよく似た配列が、ヒト、マウス、線虫、酵母などにも共通して存在していた。その後、動物の形のパターンを決める様々な遺伝子群が見つかり、それらもまた広く動物群に共有されていた。これらの遺伝子はしばしば共通のアミノ酸配列を保存しており、進化を通じて保守的、本質的な機能を担ってきたことを伺わせる。現在、こうした真核生物の体の基本構造を決める遺伝子は「マスターコントロール遺伝子」と呼ばれるようになっている。

ゲノムに書かれた発生の基本プラン

ホメオティックセレクター遺伝子群の発見以降、1900年代には、ゲノムの配列を高速で読み、コンピュータを使って解析する「ゲノム科学」が急激に発展した。これまでにヒトやマウス、線虫、ショウジョウバエなど、実に多くの生物種のゲノムが読まれており（図4）、それぞれを比較することで、分子進化上の重要な発見がもたらされている。

例えば、一見全くかけ離れた生物どうし（ショウジョウバエとヒトのように）でも、共通して保存されている遺伝子が多数存在すること、脊椎動物の遺伝子数はゲノムサイズに関係なく、ほぼ2万前後であること、などが分かってきた。そして、ゲノム中に起きる変化（変異）は中立的なもので、生存に有利でも不利でも同じように起きる、とする考え方が主流になってきた。

こうした知見をもとに、発生生物学者たちは、動物と呼んでいる生き物は、左右対称で前後軸をもった共通祖先の時代に、

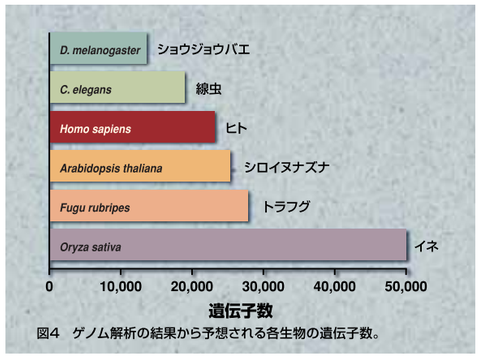


図4　ゲノム解析の結果から予想される各生物の遺伝子数。

ゲノム中にボディプランの基本システムを獲得し、それが、変更しがたい強固なプログラムとして今日まで残っている、と考えるようになった。

では、同じような遺伝子を使って、なぜショウジョウバエとヒトのように、大きさも形も全く異なる生物ができるのか。倉谷博士は、その答えのひとつが、遺伝子の使い方にあると考えている。同じ遺伝子でも、「いつ、どこで、どのくらい働かせるか」といったことを少し変更すれば、基本プログラムが同じでも、体の形を大きく変えられるのではないかというのだ。

顎（あご）の発生と進化

すでに倉谷博士は、ヤツメウナギを用いて、脊椎動物の顎が、ある一群の遺伝子の使われる場所が変更すること（ヘテロトピー）によって獲得されることを突き止めている。顎をもつ脊椎動物の口は上顎と下顎からなり、その発生をさかのぼると、魚のエラと同等の「咽頭弓」という構造の一つに行き着く。この咽頭弓のなかには神経堤間葉という細胞があり、これが骨格をもたらす。つまり、咽頭弓が上下に二分し、その中の神経堤細胞が上下に骨格をつくれば、それが私たちの顎になるというわけだ。

顎がエラの一つにすぎないとすれば、それは上に紹介したゲーテの「分節と変形」の話と同じことになる。一方、顎がないとされるヤツメウナギでも、幼生の口には上唇と下唇と呼ばれる構造がある。

倉谷博士は、ヤツメウナギ胚のある時期の口器で、どのような遺伝子がどのようなパターンで発現しているかを調べた。すると、驚くべきことに、ヤツメウナギでも、顎口類とよく似た遺伝子発現が観察されたのである。そこにはほかのエラと異なって、Hoxと呼ばれる遺伝子が発現せず、さらに口の部分を決めるDlx1遺伝子、そしてこの遺伝子を発現させるためのほかの遺伝子群が、顎口類と一見よく似たパターンで発現していた。ただし、両者では、Dlx1を発現している細胞集団の位置が微妙に異なっていた。この違いは意外に大きい。アゴを持つすべての動物において共通するパターンが、ヤツメウナギでは「ずれて」いるのである（図5）。

つまり、まったく同じセットの遺伝子であっても、それらが別の場所の細胞集団で機能することにより、動物によって異なった形態パターンが現れていたのだ。同じ遺伝子プログラムを使っているにもかかわらず、それが作用する細胞群の位置が違うために、一方では顎を形成し、一方では顎ではなく唇を形成していたことになるのだ。

遺伝子レベルで頭部形成の進化を探る

一方で、脊椎動物の頭部がどのようにして獲得されたのかを探っているのは、ボディプラン研究グループの相澤慎一博士（p.90）だ。ターゲットにするのは、マウスの頭部形成を司るマスターコントロール遺伝子の一つ、Otx2遺伝子だ。

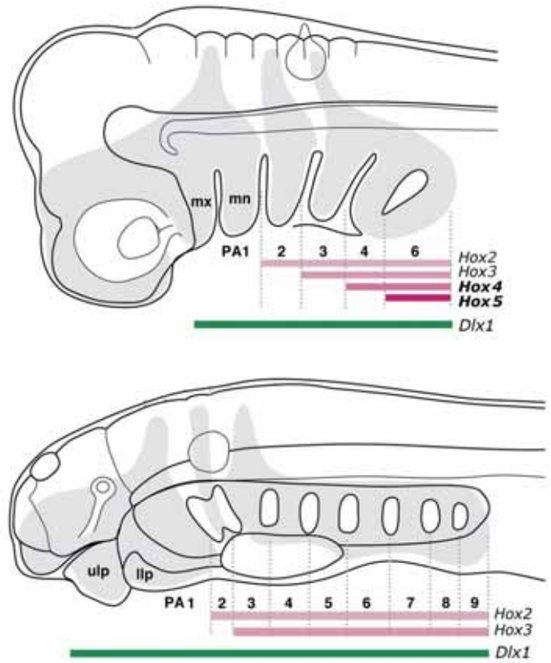


図5　顎口類（ニワトリ、上）および無顎類（ヤツメウナギ、下）における、Hox遺伝子およびDlx1遺伝子の発現パターン。

1990年頃に、ショウジョウバエで頭部形成に関与するOtd遺伝子が同定され、その変異体は脳を欠損することが突き止められた。相澤博士は、その複雑さゆえに研究が進んでいなかった脊椎動物においても、Otdに相当する遺伝子があるのかという疑問を持ち、この研究を始めたという。

熾烈な競争の末、マウスでもOtdとよく似た遺伝子、Otx1とOtx2があることが別のグループによって発見された。そこで相澤博士は、両遺伝子の機能を破壊したノックアウトマウスをつくったところ、Otx2をノックアウトした胚には脳が形成されないことが分かった（図6）。さらに、マウスのOtx2をハエのOtdに入れ替えたり、逆にハエのOtdをマウスのOtx2に入れ替えても正常に機能することが別のグループによって示された。マウスでもショウジョウバエでも同様の遺伝子が脳形成に働いていたのである。



図6　Otx2遺伝子をもたないマウスは頭部を欠損する。

相澤博士は、Otx2がどの

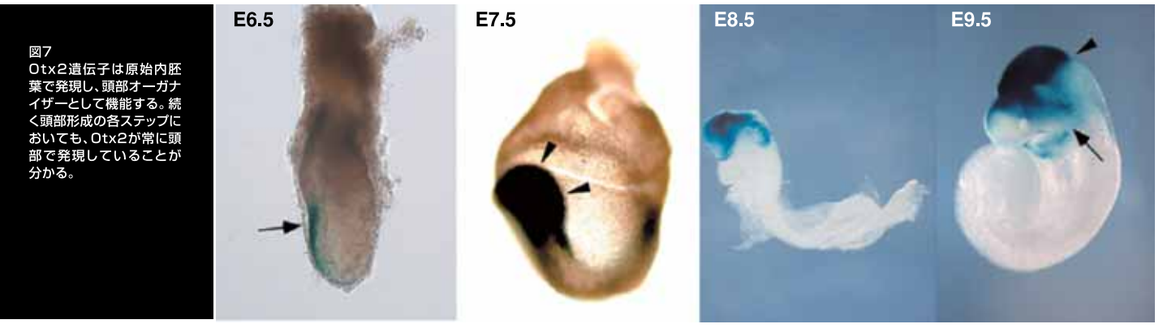


図7
Otx2遺伝子は原始内胚葉で発現し、頭部オーガナイザーとして機能する。続く頭部形成の各ステップにおいても、Otx2が常に頭部で発現していることが分かる。

ようにして脳形成に決定的な役割を果たしているのかを知りたいと考え、この遺伝子がいつ、どのような組織で発現するのかを調べ始めた。哺乳類の受精卵では、まず母胎との連絡組織である胎盤（胚体外組織）ができ、次いで、将来胚になる中空の構造が円筒状に形づくられる。この円筒状の構造は「原始内胚葉」とよばれる一層の組織で覆われており、Otx2はまずこの原始内胚葉の一部で発現することが分かった。この部位にはOtx2だけでなく、胚の前後軸を決める多くの頭部オーガナイザー遺伝子が発現している。その後時間を経ると、頭部オーガナイザーに誘導された胚組織が、神経板と呼ばれるプレート状の構造をつくる。神経板はチューブ状に閉じて神経管となり、さらにくびれが入って前脳や中脳といった脳の各領域ができていく。相澤博士の研究によると、こうした脳形成のどの過程においてもOtx2は発現しており（図7）、時期特異的にノックアウトすると、それぞれの段階に応じた脳形成の異常が見られるという。

さらに別の研究グループによって、脳をつくるために働くOtx2と同様の遺伝子が、「いわゆる脳」をもたないホヤやナメクジウオなどにもあることが発見された。ただし、それらの遺伝子の発現をコントロールする調節領域の配列については、マウスと大きな違いが見られた。

つまり、ホヤとマウスでは、Otx2という同じような遺伝子を持っていながら、その調節領域の配列が異なることで、それぞれ違う機能を果たしていると考えられる（図8）。相澤博士は、脊椎動物の頭部形成を可能にした調節領域が、生物の進化において、いつどのようにして獲得されたのかを今後明らかにしたいという。

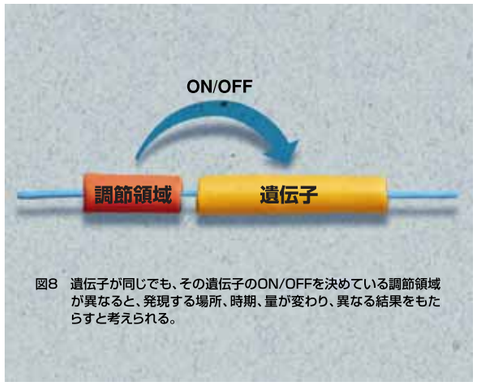


図8　遺伝子が同じでも、その遺伝子のON/OFFを決めている調節領域が異なると、発現する場所、時期、量が変わり、異なる結果をもたらすと考えられる。

「遺伝子の機能の進化」をどう研究すべきか

これらの進化発生学の知見は、同じ遺伝子であっても発現する細胞の種類や時期に応じて、もたらす構造や機能に大きな違いを生み出すことを端的に示している。つまり、遺伝子の機能は、遺伝子本体の塩基配列だけに規定されるものではなく、「使われ方」にも依存するらしい。こうした「遺伝子を使い回すメカニズム」は、まだ研究が始まったばかりだ。

「遺伝子の使われ方の研究は、夢があると同時に極めて膨大な努力を要する。綿密な遺伝子発現パターンの抽出に加えて、発生と遺伝子発現のロジック、分子進化学的な検討が必要とされる」と倉谷博士は語る。自身は、現段階で首尾よく扱えるのは、特定の遺伝子ネットワークの最上流に位置するいくつかのマスターコントロール遺伝子だろうとの考えから、ホメオティックセレクター遺伝子を中心に、骨格と筋肉分化の関係や、複数の異なった適応形態が一つの体に表れてくる現象（例えば、ガが前翅で植物の色を擬態し、後翅の目玉模様で他の生物を威嚇するような）について、その進化的由来を突き止めたいとしている。

「一つの遺伝子は一つのタンパク質をつくり、一つの機能をもつ」という単純な図式はもはや通用しない。調節領域の違いによる発現の場所や時期、量の違い、他の遺伝子との組み合せなど、遺伝子は置かれた状況に応じて、実に多彩な働きを見せることが次々と明らかになっている。これらの研究が動き始めたいま、遺伝子研究に新たな１ページが加えられる日はそう遠くないのかもしれない。

西村尚子

COLUMN「胚の中に進化を探る」

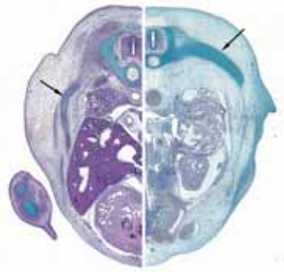
コラム

胚の中に進化を探る

倉谷滋

「動物はいかにして進化したのか」という問いをよく耳にします。進化は確かに不思議で難しそうな問題ですが、「なぜ？」、「どうして？」と問うこともまた簡単ではありません。ダーウィンの自然淘汰説は、「どのようなメカニズムで生物は進化したのか？」という、極めて一般的な問いに答えるものでした。一方私たちは、発生プログラムの中に、もっと特定的に進化の道筋を探ってゆこうとしています。

例えば、私たちがこのような姿形をしているのは、卵から大人になるまでの「発生プログラム」があるからです。そして、そのプログラムは細胞質や核の中のゲノムの情報をもとにつくられています。つまり遺伝子が、いつ、どこで機能するか、それによって細胞の増殖や、細胞の分化をどのように制御するかということが、動物ごとに決まっているのです。そして、そのやり方が変化したからこそ、動物によって様々な形ができあがっている、と理解することができます。私たちの研究室では、「いつ進化したのか、なぜ進化できたのか」という問いはひとまず置き、「その進化の中味は、一体どのような発生プログラムの変化だったのだろうか」という問題の解明を目標にしています。





このような研究が可能になった背景には、遺伝子レベルでの実験技術の進歩により、発生を分子レベルで解明できるようになったことがあげられます。20世紀の終わり、ショウジョウバエやマウスをはじめとするいくつかのモデル動物を研究するうち、発生学者たちは、動物を通じて共通した遺伝子や、遺伝子の機能を次々と発見してゆきました。確かに、すべての動物が共通の祖先をもつという説は正しく、いまでも多くの共通した遺伝子プログラムが用いられているらしいのです。と同時に、何かが変化して、他の動物には見られないような新しい構造を持つ動物がいます。

そういった「新しい構造の進化」として、私たちはカメの甲羅を取りあげてきました。カメの背甲は実は私たちの肋骨と同じものです。ところが、それが体の表面に移動し、しかも肩甲骨の上を覆うように形を変えています。このような変化をした動物は他にはなく、発生プログラムの変化が、このような大きな形のパターンの変化につながっている例は他にありません。現在、肋骨をつくる細胞に機能する遺伝子を、カメとマウスの間で比べ、「遺伝子プログラムの何が変わってカメが生まれたのか」を探っているところです。



形態進化研究グループ
グループディレクター
倉谷滋

ミュータントを探せ!!

自然界には体の形が変わったミュータント(変異体)がたくさん見られます。そんなミュータントを見つけて、どんな遺伝子に変異が起きているのかを調べると、体の形づくりにどのように遺伝子が働いているのか分かるのです。
さぁ、たくさんのショウジョウバエの中からミュータントを探そう!



絵の中には5匹のミュータントが隠れています。











研究室では膨大な数の変異体から、発生学、解剖学、さらには行動学的な異常をもつショウジョウバエを探し出し、それらの原因遺伝子を突き止めます。このような方法を順遺伝学というのに対し、特定の遺伝子を狙って操作し、その結果を解析する方法を逆遺伝学と呼びます。

regener ation

［再生メカニズムの解明］

再生の不思議

生物は病気や怪我で失った体の一部や機能を取り戻すことができる。この再生の能力とメカニズムは生物種によって異なり、なかには四肢や臓器、体全体を再生する生物がいる。イモリやサンショウウオの再生では、一度分化した細胞が他の種類の細胞を生み出す現象も見られる。しかし、一般に進化の程度の高い生物ほど再生能力は低く、ヒトにいたっては、組織の一部が再生できる程度だ。どうして生物種によって再生能力が異なるのだろうか。高い再生能力はどのようにして実現しているのか。私たちはそこから何を学べるのだろうか。18世紀にヨーロッパの科学者たちがヒドラやイモリの再生を記述することによって始まった再生生物学。今、再生研究は分子や細胞を対象とした新たなステージに進み、これらの疑問に答えを見出そうとしている。

regeneration 1 ［再生の不思議］

人はプラナリアになれるのか？

「病気や怪我で失った組織や臓器を再生できたら」、誰だってそう思うだろう。ヒトだって皮膚や髪の毛、血液などを毎日のように再生しているのだから、上手くすればプラナリアのように高い再生能力を獲得できるのではないか。近年、急速に進むプラナリアの再生研究、そして私たち哺乳類がもつ幹細胞システムについて紹介する。

驚異の再生力、プラナリア

今、再生研究で再び注目を浴びる生物、それがプラナリアだ。プラナリアは川や池といった淡水にすむ生物で、きれいな環境さえあれば日本中どこにでもいる。一見ヒルのようにも見えるが、よく観察すると、2つの眼をもっており、なかなかキュートな顔立ちだ。実は、眼だけではなく、筋肉や消化管、脳までももつ、れっきとした動物だ。このプラナリアの何がすごいか。それはイモリやミミズを凌駕する高い再生能力だ。例えば、メスのような物で10個の断片に切る。すると死ぬどころか、全ての断片が一週間ほどで完全な個体へと再生し、10匹のプラナリアになるのだ（図1）。

しかし、何も人に切られるために高い再生能力を備えているわけではない。彼らにとっては増殖の手段なのだ。プラナリアは、通常、ある一定の大きさまで育つと、胴体の中央にある咽頭の少し下でくびれを生じ、2つに切れてやがてそれぞれが個体となる。つまり無性生殖、言い換えればクローン増殖するのだ。さらに驚くべきことは、栄養条件や温度などの環境が悪化すると、自らの体の中に精子と卵子をつくり、受精して新たな遺伝子セットをもった子孫を残すのだ。つまり、無性生殖と有性生殖を使い分け、個体の数を効率的に増やすと同時に、遺伝的多様性も維持することのできる、生命力あふれる生物なのだ。



図1　プラナリアをメスのような物で切断すると、それぞれの断片が一週間ほどで完全な個体に再生する。

再生力の源、全能性幹細胞

この高い再生能力は何によって実現しているのか。プラナリアの再生メカニズムを、細胞、遺伝子レベルで研究しているのは、京都大学生物物理学教室の阿形清和教授（p.90）だ。約14年前にプラナリアの研究に着手して以来、目覚ましい成果を遂げてきた。その一つが、プラナリアの再生力を支えている全能性幹細胞の同定だ。プラナリアの体には分化全能性を備えた細胞が存在し、それが体中に新たな細胞を供給するとともに、失った組織や器官を再生する源になっていると考えられていた。阿形博士は、その細胞の具体的な同定を目指してきた。

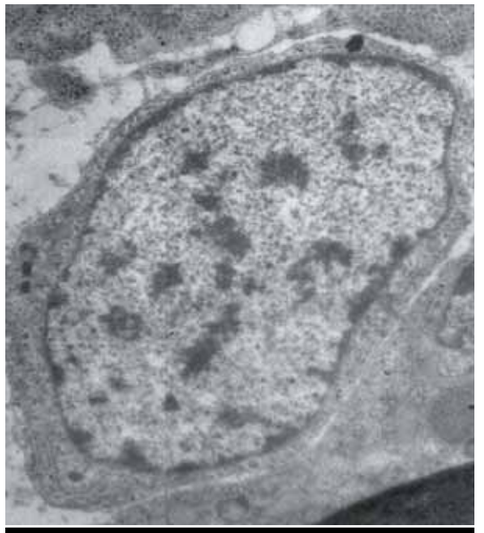


図2　プラナリア全能性幹細胞の電子顕微鏡写真。核が大きく細胞質が小さいなど、未分化な細胞の特徴を備えている。

幸運にも布石は既にあった。プラナリアの組織を電子顕微鏡で観察すると、核が大きくて細胞質が小さい、といった未分化な状態を示す細胞が多数見つかっていたのだ（図2）。そしてもう一つの重要な特徴は、放射線によってこれらの細胞が消失する、ということだった。一般的に、分化した細胞は増殖せずに特定の機能を果たすが、未分化な細胞ほど増殖能力が高い。増殖中の細胞は盛んにDNAを複製しているため、放射線を当てられると変異を生じ、死滅する傾向がある。プラナリアはX線を照射されると再生能力を失うことも知られていたため、この細胞こそが、再生力を与えている全能性幹細胞である、と強く確信したのだ。

この幹細胞を何とか分離したい。そこで阿形博士が用いたのはセルソーティングという最新の技術だ（p.70）。X線照射の前後でプラナリアの組織から採取した細胞を比較し、照射によって消失する細胞集団を同定、分離することに成功したのだ（図3）。ところが、一つ想定外のことがあった。幹細胞らしき細胞がどうやら2種類あるのだ。そこで、これらの細胞をX1およびX2と命名し、それぞれの特徴を詳細に解析した。

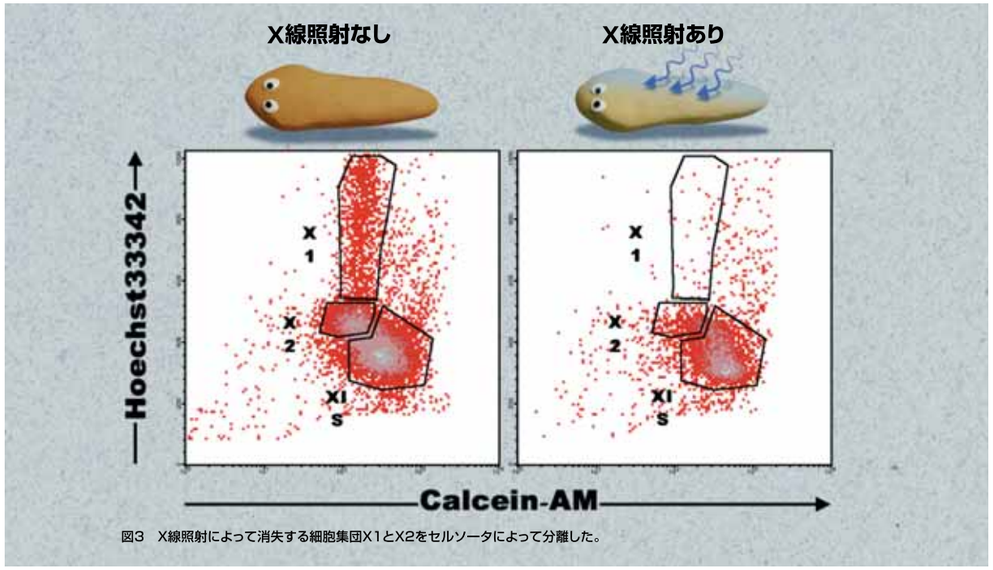


図3　X線照射によって消失する細胞集団X1とX2をセルソータによって分離した。

すると、X1は細胞が大きく、DNAを多く含んでいるのに対し、X2は小さく、細胞質も少ないことが分かった。また、DNAの材料となる分子を与えると、X2はほとんど取り込まなかったが、X1は盛んに吸収した。つまり、X1は盛んに分裂する活発な細胞で、X2は静止期にある冬眠型の細胞らしいのだ。これらの細胞は体内で異なる分布を示し、X2はより表皮側にあり、X1はすぐその内側に存在することも分かった。これらの細胞を合わせると全細胞の10%以上にもなるという（図4）。



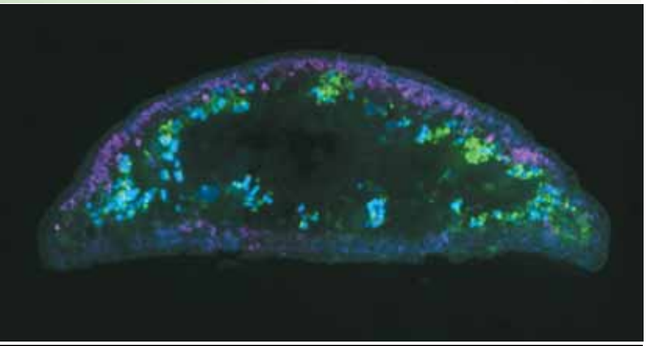


図4　（上）全能性幹細胞は全身に散在し、全細胞の10%以上におよぶ。
（下）X2細胞（赤）は表皮近くに分配し、そのすぐ内側にX1細胞（緑）が存在する。X1はDNAの材料となる物質（青）を取り込んでいることが分かる。

また、X1およびX2それぞれに特異的に発現している遺伝子を調べると、それまでに知られていなかった遺伝子を含め、多数の遺伝子が同定された。このうちの一つ、piwiをノックダウンすると、幹細胞が維持できなくなり、再生しなくなることも分かった。

阿形博士はこれらの結果から、プラナリアの幹細胞には静的な細胞と、活発に増殖する細胞の2種類があると考えている。例えるなら、前者はマスターコピーのような存在で、後者はダビング用のテープだ。マスターコピーは傷つけたくないから必要な時だけダビング用にコピーをとる。そのコピーから沢山の複製をつくり、必要な細胞を供給しているという。また、これらの2種類の幹細胞のほかに、もう一つの役者を想定している。静的な幹細胞を増殖シグナルや分化シグナルから守る微小環境、「ニッチ」の存在だ。幹細胞は一般的に、単独では幹細胞としての性質を維持できない。つまり周囲のさまざまなシグナルから隔離して眠らせておく「ゆりかご」のような存在が必要なのだ（図5）。

全能性幹細胞を自由自在にコントロールする

プラナリアが全能性幹細胞を体中にもつことは分かった。それが再生力の源であることも分かった。しかし、この幹細胞をどうやって自由自在にコントロールしているのか。尾を切ったのにそこに頭ができてしまっては困るのである。眠れる幹細胞を必要な時に呼び起こし、必要な場所に、必要な組織をつくらなければならない。

この疑問に阿形博士は一つの答えを示している。プラナリアが体の一部を失うと、そこに未分化な細胞が増殖し、再生芽と呼ばれる細胞集団をつくる。以前は、この再生芽が失われた部分を順次つくりだし、失った組織を回復すると考えられていた。しかし、組織や器官が再生する様子を詳細に観察したところ、どうもそうではないことに気づいたのだ。阿形博士が提唱するプラナリアの再生様式はインターカレーションモデルと呼ばれ、これを理解するには「位置情報」がキーワードとなる。位置情報とは体の座標、もしくは番地のようなものだ。例えば、プラナリアの体に頭の先から尾の先まで1～10の番地をふる。すると、以前のモデルでは、例えば7から下を失ったとすると、再生芽は7、8、9、10と順に組織を再生すると理解できる。しかし、インターカレーションモデルでは違う。残った1～6の番地が再編成され、改めて1～10に振り分けられるのだ。再生芽は切断された先端に番地を定義づける役割をもつという。頭側にできた再生芽は常に1となり、尾側にできた再生芽は常に10となる。すると両端の番地が決まるから、その間を埋めるように残りの番地が再編成されるのだ（図6）。これが何を意味するのか。つまり、全身に散在する幹細胞は、再編成されたこの番地情報、すなわち位置情報に従って自分の位置を知り、そこに必要な組織をつくりだすのだ。

それではプラナリアがもつ位置情報とは具体的に何なのか。それは、物質がつくりだす濃度勾配だと考えられている。いくつかの物質がプラナリアの体に濃度勾配をつくり、それらの濃度の組み合せで番地が指定される。阿形博士はこの様な位置情報をコントロールする遺伝子の一つも発見している。nou-darake（ndk）遺伝子だ。この遺伝子を失うと体中に脳ができてしまうのでそう名付けた（図7）。つまり、頭尾軸に沿った位置情報が乱れた結果として、脳が頭部以外にもできてしまうと考えられる。ndk遺伝子の詳細な機能はまだ分かっていないが、頭部を指定している何らかの物質が体幹部に漏れないように、すなわち頭部で高濃度になるように働いていると予測している。

冒頭で、「再び」注目を集めている、としたように、プラナリア研究の歴史は意外と古い。ショウジョウバエの遺伝学の始祖、トーマス・ハント・モーガンは、プラナリアの再生の様子を綿密に検討し、物質の濃度勾配による位置情報があることを既に予測していたという。約100年前の話だ。当時モーガンにとって、ショウジョウバエはプラナリアの餌に過ぎなかった。が、次第にその遺伝学上の利点に注目するようになり、後のノーベル賞につながる変異体研究を始めた、との逸話も残る。しかし、分子生物学が生まれる前の当時、遺伝子や分子の具体的な同定は困難を極め、以来プラナリア研究は影を潜めていた。

「プラナリアを再び再生研究の土俵に上げられたことを誇りに思います。しかし、全能性幹細胞で発現している遺伝子の機能や位置情報をつくるメカニズム、幹細胞と進化の関係など、プラナリア研究はまだまだこれからです」と阿形博士は意気込みを語る。

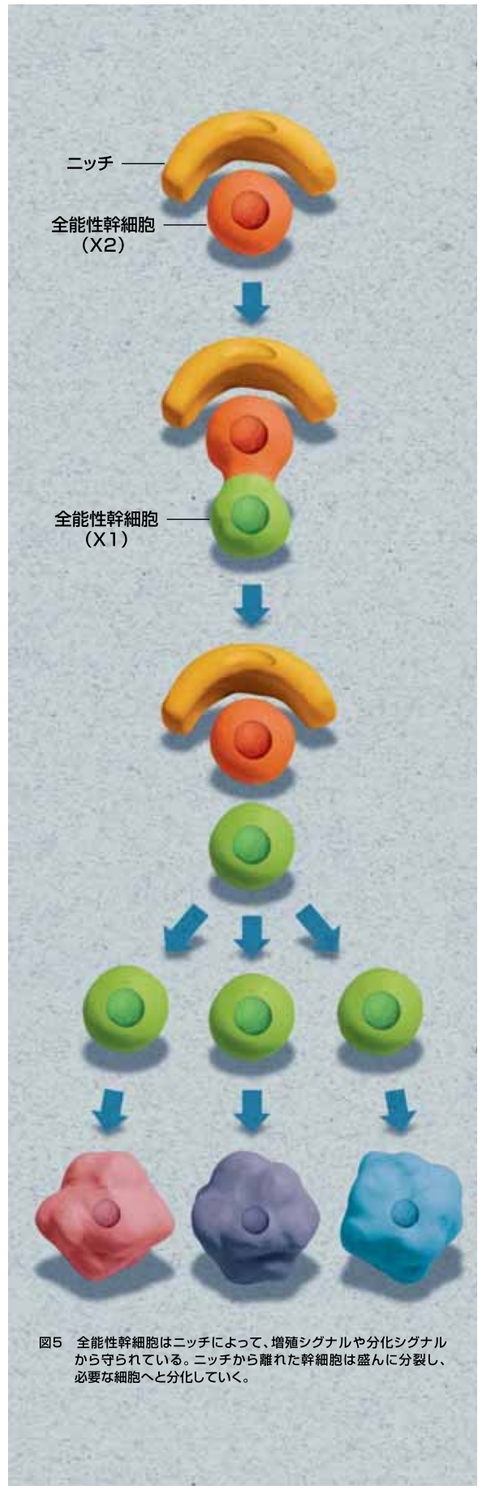


図5　全能性幹細胞はニッチによって、増殖シグナルや分化シグナルから守られている。ニッチから離れた幹細胞は盛んに分裂し、必要な細胞へと分化していく。

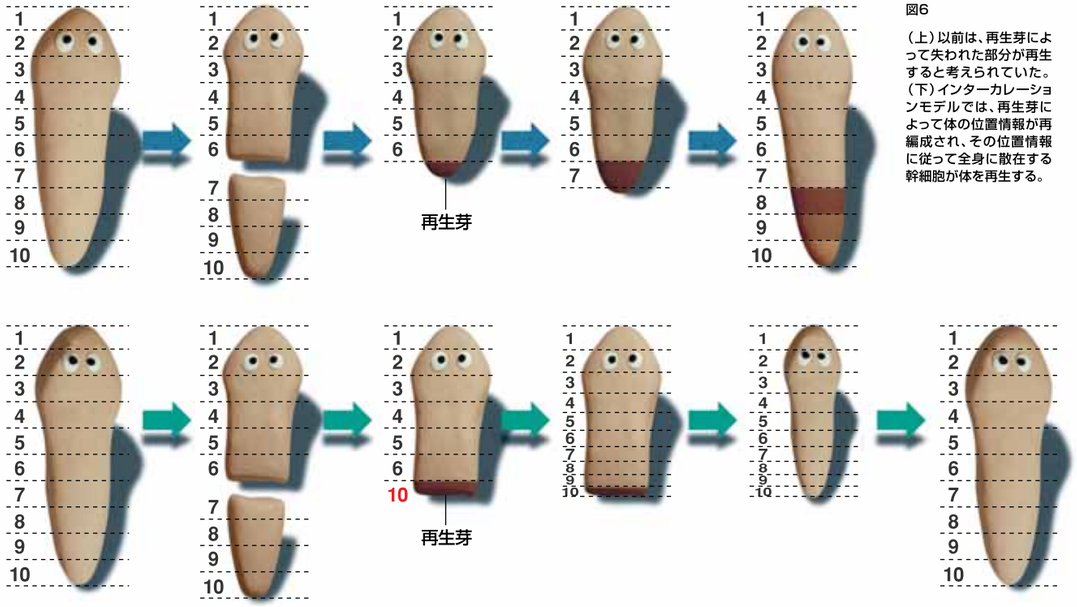


図6

（上）以前は、再生芽によって失われた部分が再生すると考えられていた。（下）インターカレーションモデルでは、再生芽によって体の位置情報が再編成され、その位置情報に従って全身に散在する幹細胞が体を再生する。

新陳代謝に働く幹細胞

プラナリアに比べると私たちヒトの再生力は何とも頼りない。ヒトは指一本再生できない。しかし、私たちだって、髪の毛や皮膚、血液などほとんどの臓器を毎日再生している。このような生理的再生を「新陳代謝」と呼ぶが、新たな細胞に置き換わっているからには、その供給源となる細胞があるはずだ。一度分化した細胞は基本的にほとんど分裂しないのだから、やはり、未分化な幹細胞が私たちの体の中にストックされているに違いない。事実、骨髄にある血液幹細胞は古くから知られ、毎日膨大な数の血液細胞、すなわち赤血球や白血球、血小板などを供給している。近年では、ほとんどの臓器に幹細胞が存在するといわれ、それらを分離、同定しようとする研究が進んでいる。



図7　脳だらけ（ndk）遺伝子を抑制すると、頭尾軸に沿った位置情報が乱れ、体中に脳が形成される。上は正常なプラナリアの脳。

色素幹細胞のメカニズムに迫る

マウスの毛根色素幹細胞をターゲットに研究を進めるのは、幹細胞研究グループ（西川伸一グループディレクター、p.93）の大沢匡毅博士だ。毛根の色素幹細胞は、失ったとしても毛が白くなるだけなので、マウスに致命的な異常が生じることは無く、かつ変化が見た目に分かりやすいので、良い研究モデルになるという。彼らはまず、本当にその様な幹細胞があるのか、それを確かめるところから研究をスタートした。

幹細胞はニッチと呼ばれる微小環境に守られ、未分化でゆっくりとした分裂周期を保っていると考えられる。幹細胞の分裂で生じた細胞の一方はそのまま幹細胞性を維持し、もう一方はニッチから出て盛んに増殖、やがて成熟した色素細胞になる、と西川博士の研究グループは予想した。そこで、そのような盛んに増殖する細胞を選択的に死滅させる因子をマウスに添加したところ、体毛が白くなることが分かった。しかし、2ヵ月ほどたって体毛が生え変わると、黒い色を回復することから、色素細胞の元となる幹細胞の存在が強く示唆された（図8）。続いて彼らは、そのような未分化な色素幹細胞が、毛根のバルジと呼ばれる領域にいることを突き止めた。一方、分化した色素細胞は、バルジとは離れた毛乳頭と呼ばれる場所に存在する（図9）。つまり、色素幹細胞だけを区別して採取することができる、という大きな利点があることも分かったのだ。



図8　色素細胞になる前駆細胞を死滅させると一時的に毛が白くなるが、やがて色素幹細胞によって再び色素細胞が供給され、体毛の色が回復する。

大沢博士は実際に、幹細胞を単一細胞レベルで採取し、遺伝子発現を色素細胞と比べてみた。すると第一に、幹細胞では、基本的な細胞機能を担う遺伝子以外は、全般的に発現が強く抑制されていることが分かった（図10）。これは、色素幹細胞ができるだけ活動せずに、休止状態にあることを予想させる。一方、幹細胞で特徴的に発現している遺伝子も複数見つかり、これらの遺伝子こそ、幹細胞機能に重要であることが予想された。そこで大沢博士は、血液幹細胞などでも発現しているNotch遺伝子の機能を阻害してみた。すると、結果は予想通り、色素幹細胞と色素細胞が大きく減少し、マウスの体毛が白くなることが分かった（図11）。また彼らの研究は、Wntと呼ばれる細胞増殖シグナルが、色素幹細胞では抑制されていることも示している。

「色素幹細胞の性質は少しずつ見えてきた。しかし、色素幹細胞を維持しているニッチはまだ同定できていない。幹細胞に隣接する細胞を採取して、遺伝子レベルでニッチの機能を解明していきたい」と大沢博士は語る。

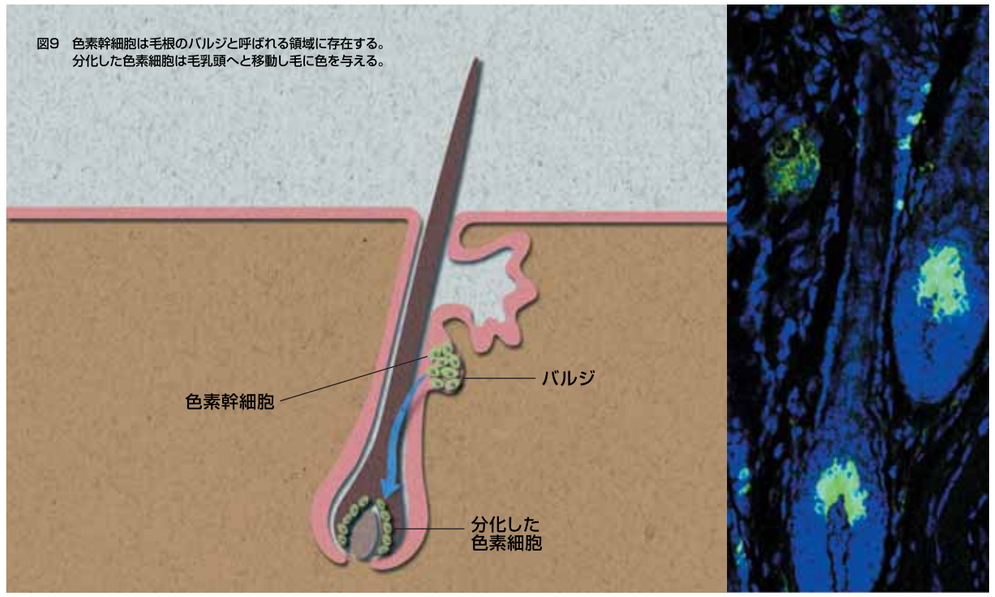


図9　色素幹細胞は毛根のバルジと呼ばれる領域に存在する。分化した色素細胞は毛乳頭へと移動し毛に色を与える。

結局ヒトはプラナリアになれるのか

このような研究によって、私たちの体の中にある幹細胞、「体性幹細胞」の性質が徐々に見えてきた。体性幹細胞は非常に数が少なく、そもそも探し出して分離、培養するのが現時点では難しい。また、これらの幹細胞の分化能力は限定されたものであり、プラナリアのような何にでもなれる全能性幹細胞ではない。つまり、血液幹細胞なら血液系、神経幹細胞なら神経系の細胞に分化できるが、残念ながら、私たちの体はそれよりも未分化な幹細胞は持ち合わせていないらしい。

もう一つの大きな問題はやはり位置情報だ。比較的単純な構造をもつプラナリアは、位置情報に基づいて、幹細胞から

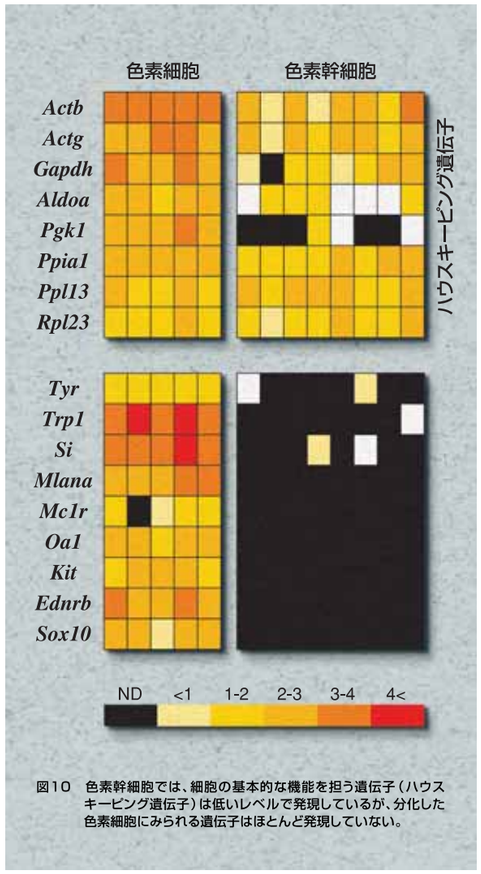


図10　色素幹細胞では、細胞の基本的な機能を担う遺伝子（ハウスキーピング遺伝子）は低いレベルで発現しているが、分化した色素細胞にみられる遺伝子はほとんど発現していない。



図11　Notch遺伝子の機能を阻害すると色素幹細胞（左下）が消失し（右下）、体毛が白くなる。幹細胞が消失しているので、毛を剃って生え変わった部分も色は回復しない（上）。

器官を丸ごと再生できる。しかし、ヒトのように多様化、複雑化した臓器は、どうやら発生というプロセス、つまりそのプロセスで起きる組織同士の複雑な相互作用を介さずしては、形成され得ないのかもしれない。プラナリアのような幹細胞を獲得したとしても、一度でき上がってしまった体の中に、臓器を丸ごと一つ再生するのはおそらく不可能なのだろう。

ヒトはプラナリアになれるのか（なりたいかは別として）、という疑問の答えはノーといわざるを得ない。しかし悪いことばかりではない。そもそもヒトが全能性幹細胞を体にもつことは危険でもあるのだ。何にでもなれるという特性は、裏を返せば、脳に骨ができる、肝臓に筋組織ができる、という危険性をはらんでいる。ヒトのように高度かつ多様に分化した細胞をもつ場合、むやみに未分化な細胞から、それらを再生産するのは非効率と言えるかもしれない。これらはあくまで考察に過ぎないが、高度な分化と複雑化を選んだ結果、幹細胞は部分的な再生に専念させ、個体増殖の方法としては有性生殖に特化したヒトと、高い再生能力に基づいた無性生殖を基本としながら、有性生殖を獲得したプラナリア、という図式が見えてくる。

これらのことを考えると、プラナリアのようになろう、なんて思わないで、体の中にある幹細胞を大事に若く保とう、というぐらいが良いのかもしれない。ここに紹介したような研究が進めば、幹細胞を上手くコントロールすることは夢ではないだろう。

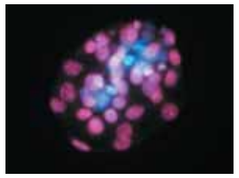
南波直樹

コラム

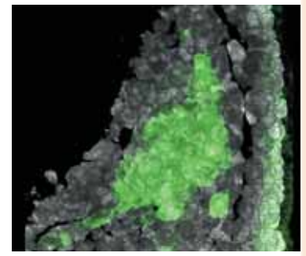
生殖細胞の誕生と個体の死

斎藤通紀

ヒトを含むほとんど全ての多細胞生物の一生の中で、今のところ絶対に避けては通れない現象が「死」であることに議論の余地はない。ヒトの体は約210種類、総数60兆個の細胞の集団であり、これら全てが有機的に統合され、一つのまとまった個体を形成しているが、個体はやがて物理化学的な法則に従って、生命としての統一性を乱し、死へと至る。この個体レベルでは不可避な現象を、種のレベルで回避するために用意されたユニークな細胞が、卵子や精子に代表される生殖細胞である。

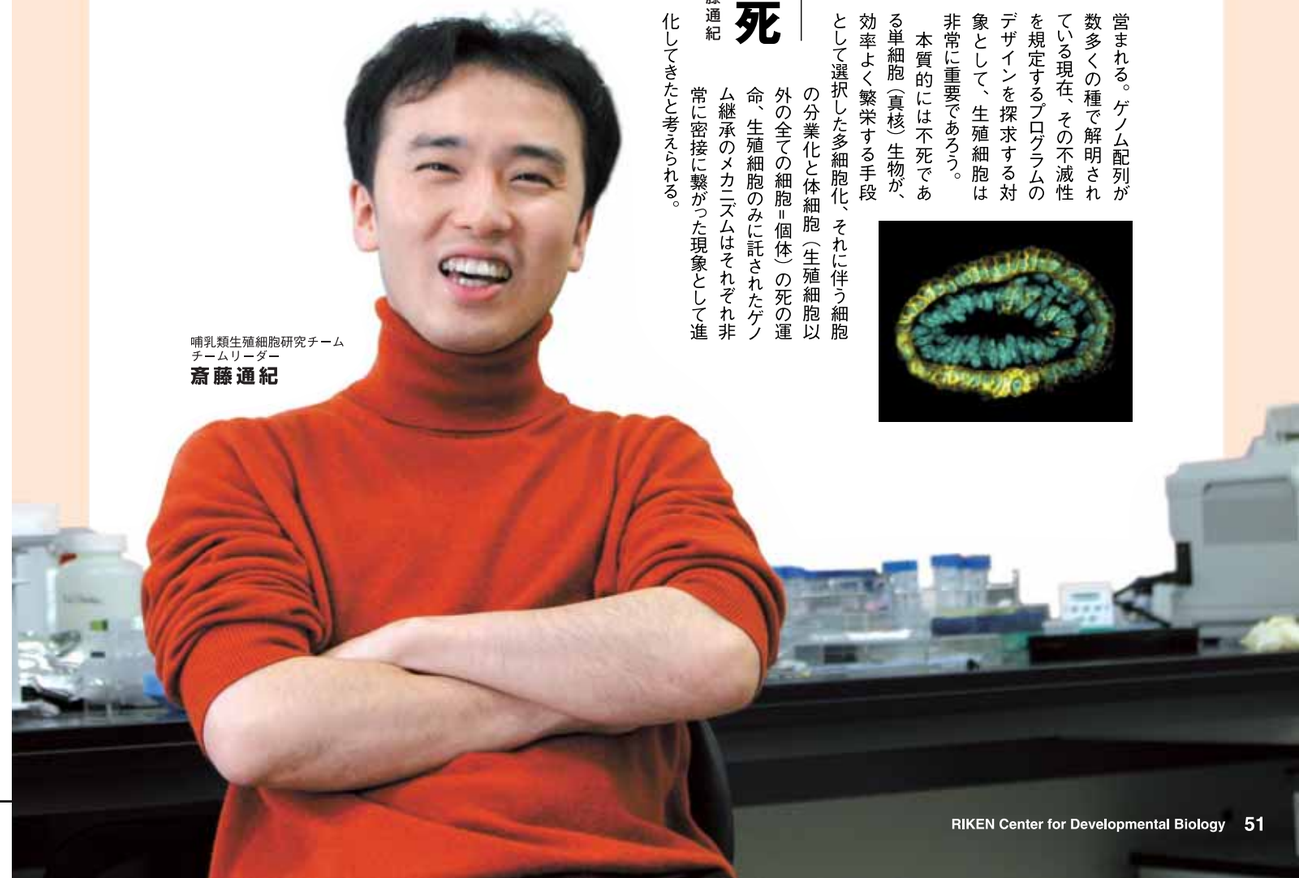


では、こうした「種の保存」という生物学的要請を満たすために、生殖細胞が成さなければならない仕事とはどのようなものであろうか？　非常に単純に考えれば、一つは細胞レベルにて必ず起こる老化現象を能動的にくい止め、いく世代にもわたって受け継がれてきた遺伝情報「ゲノム」を、理想的には完全な状態で維持すること。さらにもう一つは、究極に分化した生殖細胞である卵子と精子が融合した際に、個体を形づくる発生のプログラムが滞りなく進むべく、生殖細胞自身のゲノムをプログラムすることであろう。この2つの仕事の仕組みを解明し論理的に再構築できるようにすることは生物学の大きな目標の一つである。



では、この種のレベルでの死を回避するための生殖細胞の形成はいつ始まるのであろうか？　種を維持する生殖と発生のサイクルの起点を細胞レベルで決めるのはやや難しく、また種による違いもあるが、我々哺乳類の場合、受精後すぐの細胞分裂過程で起こるわけではなく、体を構成する細胞群の配列がほぼ整った時期に起こることがわかっている（マウスの場合発生第3週目頃）。すなわち、卵子と精子に蓄えられていた遺伝情報は、受精と同時に解き放たれ、プログラム通りに動き出し、体をつくる細胞の分化、正しい配列を構築する方向へと向かって進みだす。その大まかな体のプランが形成された時期に、同時に次の世代の生殖細胞の起源となる細胞（始原生殖細胞）が新たにつくられるのである。この細胞は基本的に卵子にも精子にもなることの出来る細胞で、この細胞の中、遺伝情報に対する上述の2つの仕事が粛々と営まれる。ゲノム配列が数多くの種で解明されている現在、その不滅性を規定するプログラムのデザインを探求する対象として、生殖細胞は非常に重要であろう。

本質的には不死である単細胞（真核）生物が、効率よく繁栄する手段として選択した多細胞化、それに伴う細胞の分業化と体細胞（生殖細胞以外の全ての細胞＝個体）の死の運命、生殖細胞のみに託されたゲノム継承のメカニズムはそれぞれ非常に密接に繋がった現象として進化してきたと考えられる。



哺乳類生殖細胞研究チーム
チームリーダー
斎藤通紀

Photo: Honoka Mimura

regeneration 2 再生の不思議

細胞も気が変わる

私たちの体を構成する細胞、例えば皮膚細胞や神経細胞が、ある日突然ほかの細胞に変わるはずもない、と私たちは考えがちだ。しかし、細胞分化の研究が進む中で、特定の条件を与えれば細胞がしなやかに変わりうることが分かってきた。この分化転換のメカニズムを突き止め、細胞の運命を自在に変えることができるようになれば――。分化転換と細胞運命の分子機構に迫る2つの研究アプローチを紹介する。

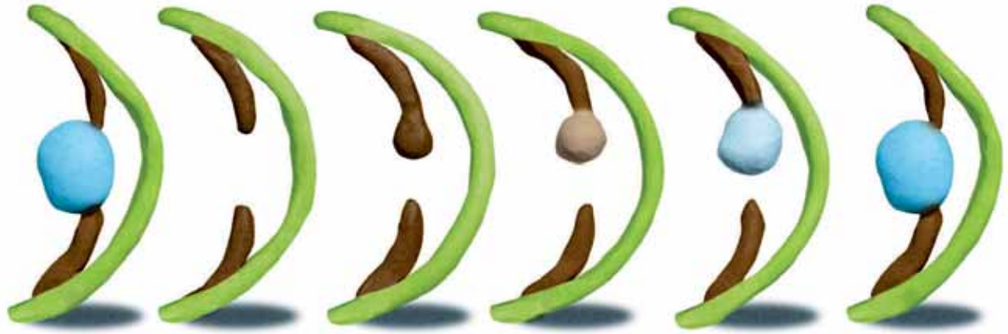


図1　成体イモリのレンズを切除すると、虹彩（黒目）の一部の細胞が分化転換して新しいレンズをつくり上げる。

イモリの再生に改めて挑む

生物の再生といえば誰もがイモリを思い浮かべるのではないだろうか。イモリは尻尾や肢だけでなく、眼のレンズも再生できることは古くから知られている。19世紀の終わりに、ドイツのウォルフ博士は、レンズが取り除かれると、レンズの上部にある虹彩（黒目）の細胞が変化してレンズを再形成することを見出した（図1）。その後長い時を経て、日本の江口吾郎博士が、培養した1つの黒目細胞がレンズ細胞に転換することを証明し、この“細胞の転職”とも言える現象を「分化転換」と名付けた。

ヒトの眼も、イモリのように再生できないものか。一世紀以上も研究されてきたこのテーマに、体性組織幹細胞研究ユニットの小阪美津子博士（p.97）は一つの答えを出しつつある。小阪博士が眼の再生をターゲットに研究を始めたのは1993年。まず、鳥類の黒目細胞を取り出して培養系を確立するところから始まった。

分化転換はイモリだけではなかった

イモリの黒目細胞は生体内で可塑性を発揮し、眼のレンズを再生するが、鳥類のレンズはいったん傷つくと自然には再生しない。しかし小阪博士は、培養された鳥の黒目細胞に、ある生体内因子を添加すると、レンズへと分化転換することを発見した（図2）。

さらに、鳥と同じく自然には決してレンズを再生しない哺乳類の黒目細胞で分化転換にチャレンジ。ラットの黒目細胞に、視細胞の発生や維持に重要な役割をもつ遺伝子を導入し、網膜視細胞へと分化転換させた。これは、京都大学眼科グループらと共に研究を行ったもので、2001年に論文発表され、社会的にも大きな反響を呼んだ。

そして、マウスの黒目細胞を採取培養し、遺伝子導入を介さなくても適切な環境を整えてやれば、レンズや網膜神経細胞へと分化させられることも初めて、明らかにしたのだ（図3）。

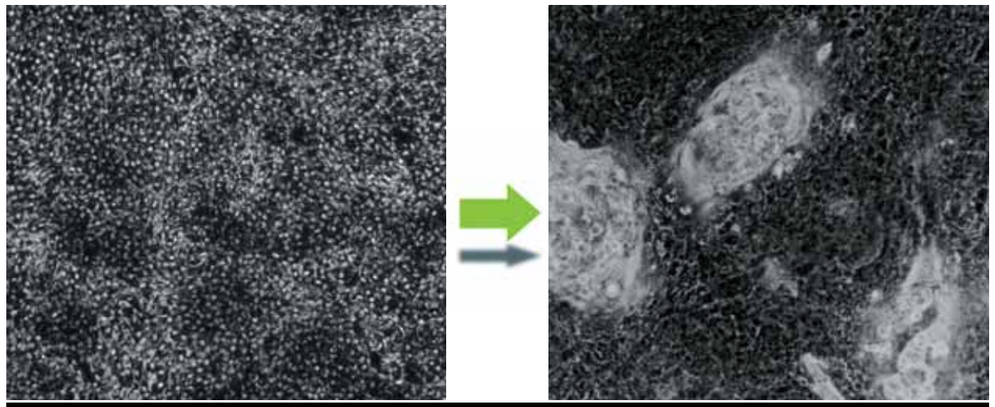


図2　培養したひよこの黒目細胞（左）をレンズ細胞に分化転換した（右）。鳥類のレンズは自然な環境では再生しない。

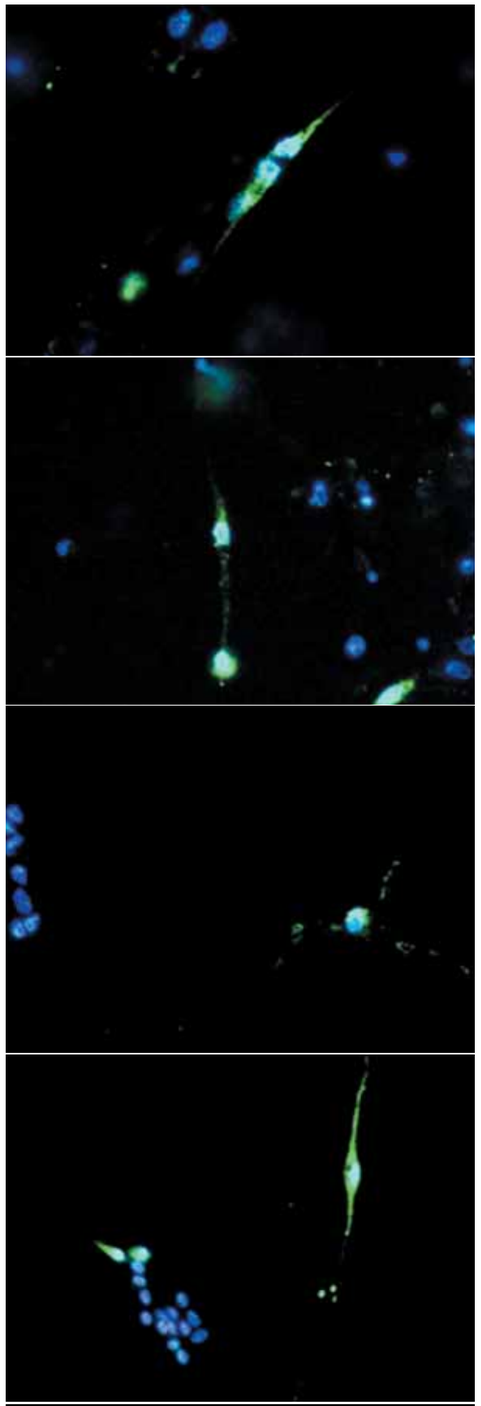


図3　黒目細胞から各種の網膜神経細胞をつくることに成功した。上からロッド視細胞、コーン視細胞、アマクリン細胞、双極細胞。

イモリや鳥類ではなく哺乳類で、黒目細胞から網膜神経細胞へと分化転換できたことは、再生医療の実現を予見させる画期的な成果だ。人工レンズ（水晶体）や他人の角膜を移植する手術は、既に行われている。しかし、中枢神経の一部である網膜は、障害を受けると再生することはなく、移植手術も試験的には行われたことがあるものの効果ははかばかしくない。しかし、ヒトでも黒目細胞から網膜細胞への転換が可能になれば、患者自身の黒目細胞を少し採取し、網膜細胞にして移植することができる。患者自身の細胞由来の網膜細胞なので、拒絶反応もなく定着する可能性が高い。また、黒目はまぶたに隠れた部分がかなりあるので、黒目細胞をその隠れた部分から採取すれば、患者の日常生活に与える影響は小さい。小阪博士は、サルの黒目細胞やヒトの黒目細胞も培養し、臨床試験のための材料提供に向けて研究を続けている。

黒目細胞の一部は幹細胞の性質を備える

一方で、小阪博士の関心は臨床応用に留まらず、幹細胞の機構解明へも向かっている。「幹細胞研究につながるなどとは、当初は思いも寄らなかった」、小阪博士は、この研究に着手した10年前のことをこう振り返る。

実は、黒目細胞の研究はもともと次善の策だったという。「当時は新しい研究室に移ったばかり。前任者から別の細胞の培養系を引き継いで研究を進めようとしたけれど、どうもコンディションが良くなかった」。そこで、レンズ再生現象の源である黒目細胞に立ち返って研究することを思い立ち、ニワトリから新たに採取した黒目細胞をつかって新しい実験系を確立しようとしたのだ。「とてもうまくいきました。条件を整えると、黒い細胞がのびやかに増えだし、美しい透明なレンズになるのです。条件を元に戻すと、再び黒い細胞にきれいに戻る。惹き付けられました」。

美しさに見とれ、この黒目細胞の系ならばなにかが分かる、と信じた。小阪博士は何年もかけてヒヨコやマウスの黒目細胞を採取培養し、細胞の状態を試験管内で制御する研究を続けた。

そして、臨床応用へと可能性を開く網膜神経細胞の分化誘導に成功すると共に、極めて重要なことに気がついた。「均一に見える黒目細胞の一部は、もしかすると幹細胞かもしれない」。黒目細胞を分化転換させる培養条件が、当時研究が一気に加速した神経幹細胞の培養法と極めて似通っていることに気付いたのだ。1999年のことだった。そこから小阪博士の幹細胞を巡る研究は、一気に加速した。

鳥類や哺乳類の黒目細胞を単離し、ある方法で培養すると、幹細胞に特徴的な細胞塊を形成し、実際にこれらの細胞は幹細胞に特徴的な遺伝子を発現していた（図4）。さらに、虹彩上皮を形成する黒目細胞が均一ではないことも突き止めた。一部の細胞しか塊を形成しないのだ。生体内の黒目組織の中でも、一部の細胞だけが幹細胞の性質を保持して存在するらしい、ということが明らかになった（図5）。

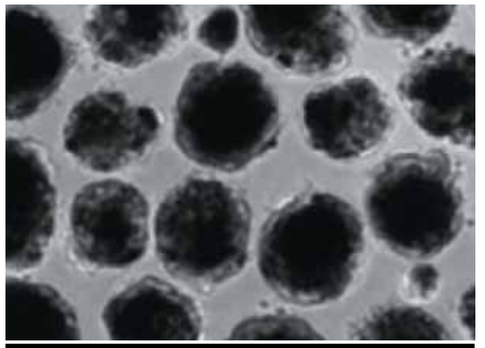


図4　黒目細胞をある方法で培養すると、一部の細胞が幹細胞に特徴的な細胞塊を形成することが分かった。

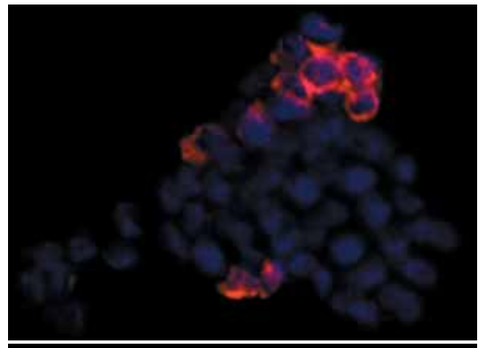


図5　均一と思われていた黒目細胞の一部は、幹細胞に特徴的な遺伝子Nestinを発現していた（赤）。

これらの結果は、これまでの眼の分化転換の概念を大きく変えるものになりうる。従来、黒目細胞がレンズや網膜神経細胞に変わるのは、黒目細胞が幹細胞に脱分化し、幹細胞がレンズや網膜神経細胞に再分化するためだ、と考えられてきた。

しかし、小阪博士の提唱する概念は違う。黒目細胞の一部は幹細胞の性質を備えており、それがレンズや網膜神経細胞へと分化するのではないか。小阪博士はそう考えている。

通常、生体内では幹細胞の性質を留めた黒目細胞はほんのいくつか、ひっそりと存在していて、活動を静止させたまま終わる。イモリでは、眼に障害が起きると、黒目組織中の幹細胞が刺激を受け、眼を再生する。だが、鳥類や哺乳類では培養系という人工条件下でのみ、幹細胞としての機能を発揮する。

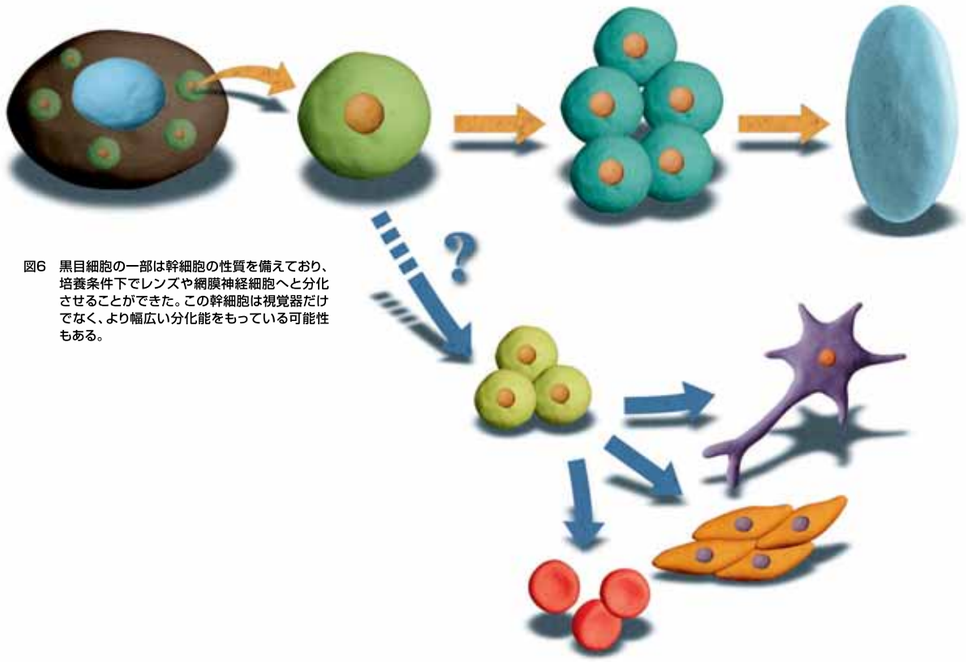


図6　黒目細胞の一部は幹細胞の性質を備えており、培養条件下でレンズや網膜神経細胞へと分化させることができた。この幹細胞は視覚器だけでなく、より幅広い分化能をもっている可能性もある。

小阪博士は、長年黒目細胞を扱ってきた経験と知識、テクニックの見事さで、黒目細胞研究に関しては他の研究者の追随を許さない。その利点を存分に活かし、この幹細胞の単離を目指している。どうも、予想以上のポテンシャルをもっており、眼だけでなくもっと幅広い分化能、思い切って言えばES細胞のような多能性とも言えるような力を持つのではないか。小阪博士はそう考えている（図6）。

自分自身の体のなかにある体性幹細胞の性質を理解し、その能力を引き出すことができれば、ES細胞にたよらない理想的な再生医療の実現につながるかもしれない。この研究は、大きな可能性を持っている。

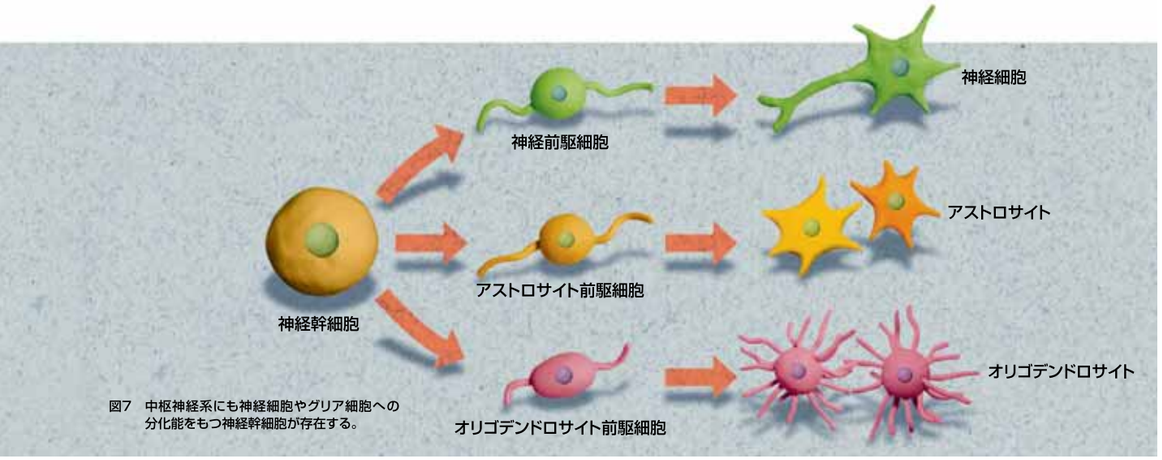


図7　中枢神経系にも神経細胞やグリア細胞への分化能をもつ神経幹細胞が存在する。

中枢神経系細胞の分化転換

一方、中枢神経系での分化転換の研究に挑んでいるのは、その名も分化転換研究チームの近藤亨博士だ（p.92）。

中枢神経系の中には神経細胞とその10倍ほどの数のグリア細胞がある。神経細胞がシナプスを介して電気信号を伝達する一方で、グリア細胞の一種、アストロサイトはシナプス機能の調節を行い、別のグリア細胞であるオリゴデンドロサイトは、神経細胞の軸索を包み込み、絶縁体として機能している。

中枢神経系にも、これらの神経細胞やグリア細胞への分化能をもつ神経幹細胞が存在することは、最近の研究で分かっていた（図7）。神経幹細胞を豊富に得られれば、脳障害などの疾患の治療に役立てられるだろう。だが、生体内の神経幹細胞は極めて微量であり、また明確に同定されたものでもない。そのため、現実には神経幹細胞を用いた中枢神経系の再生医療実現は、まだ遠い。

近藤博士は、ロンドン大学に留学していた1998年から、培養したマウスのオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）を神経幹細胞に「脱分化」させるという、いわば生体内のカスケードを逆戻りさせることを試みた。

そして1999年、近藤博士の試みは実を結んだ。いくつかの生体内因子を加えて培養条件を整えると、OPCが神経幹細胞と同様の多分化能を獲得することを見出したのだ。OPCならば、脳内に豊富にある。神経幹細胞をつかまえられなくとも、OPCを幹細胞様細胞に誘導できれば、中枢神経の疾患を抱える患者の治療に活かすことができるかもしれない。

OPCを選んだのは、中枢神経の中でもっとも研究が進み、特徴が良く分かっていたからだ。98%以上の純度で精製が可能で、その上培養方法が確立されていた。当時、近藤博士は担当教授から「だれも答えていない実験を」と指導され、分化転換の研究に挑み、OPC由来の幹細胞様細胞が試験管内でオリゴデンドロサイトだけでなく、神経細胞やアストロサイトにも分化することを発見する（図8）。

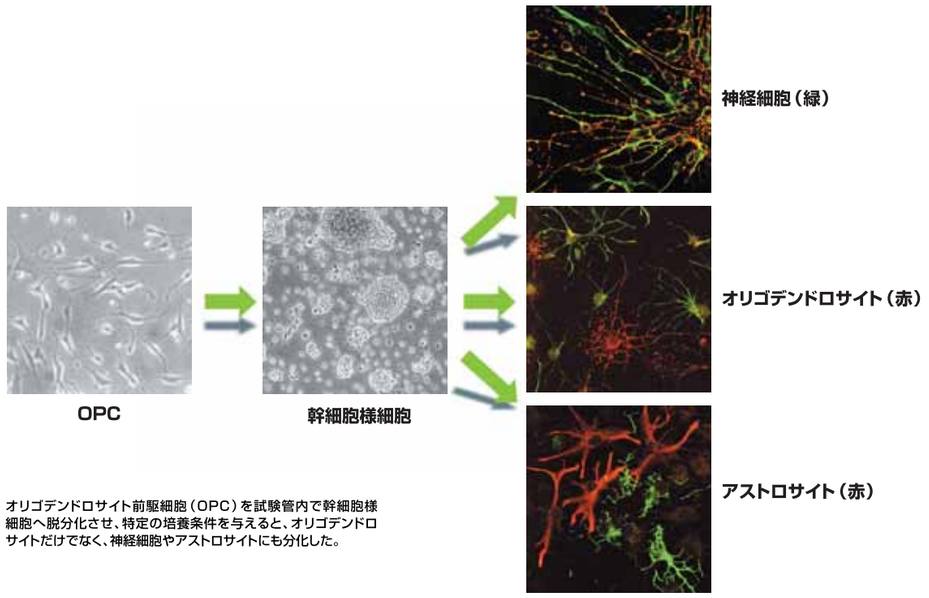


図8　オリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）を試験管内で幹細胞様細胞へ脱分化させ、特定の培養条件を与えると、オリゴデンドロサイトだけでなく、神経細胞やアストロサイトにも分化した。

近藤博士は、ケンブリッジ大学へ移った後もOPC脱分化の分子機構の研究を進め、OPCが多分化能を獲得する過程で、染色体の構造に変化がおこり、神経幹細胞と同様の遺伝子発現を獲得することも明らかにした。

近藤博士は「このような脱分化の分子機構を解明できれば、特定の物質を与えるだけで、OPCを幹細胞化できる、細胞運命を変えられるかもしれない。とすれば、新しい再生医療における研究の意義は大きい」と語る。

がん幹細胞を探し出す

近藤博士はさらに、別の側面からも神経幹細胞の研究を始めた。通常、生体内ではOPCから幹細胞様細胞へと逆行するような脱分化は起きない。しかし、一つだけ可能性がある。それは、がん化だ。

悪性腫瘍中に、幼若で未分化な細胞、いわば幹細胞様がん細胞（がん幹細胞）が存在することは従来から示唆されていた。OPCが脱分化し、幹細胞を経由してがんになる、あるいはがん化すると同時に脱分化する、というような流れが、生体内で起きているのではないか？

その「流れ」を突き止められれば、がん研究は大きく進展する。「ならばまず、がんの中に本当にがん幹細胞が存在するのかどうか突き止めよう」と近藤博士は考えた。

近藤博士は試行錯誤の末、ラットのグリオーマ（悪性脳腫瘍の一種）細胞やヒトグリオーマ細胞、ヒト乳がん細胞などで、幹細胞の特徴をもつがん幹細胞を見出しており、現在ではそれらの分離にも成功している（図9）。

がんの再発にがん幹細胞が関わっている、と近藤博士はみる。がん幹細胞の特徴をみると、どうも抗がん剤を外に排出してしまう機能があり、抗がん剤に耐性をもつのではないか、というのだ。幹細胞は分裂のスピードが非常に遅いため放射線治療にも耐性であると考えられる。つまり、現在の治療法ではがん幹細胞を殺傷できていない可能性がある（図10）。がん幹細胞の詳しい解析が進み、ターゲットとする治療法を見出せれば、ガンの根治が可能かもしれない。

こうした研究を通じて近藤博士が抱いているのは、中枢神経系のなかに遷移状態の細胞があるという新しいイメージだ。中枢神経系のなかには、ごく少数の幹細胞、機能細胞へ分化する前駆細胞、そして最終分化した神経細胞やグリア細胞が存在するが、「完全に分化しきっていない前駆細胞とある種のグリア細胞は遷移状態を保ち、刺激により増殖し始める。もしこれらの細胞が変異するとがんになる可能性がある。また、遷移状態の細胞を取り出し条件を整えてやると幹細胞に脱分化する」と考える。その微妙でしなやかな細胞の振る舞いが、どのような仕組みにより保たれているのか。近藤博士の研究は中枢神経系の神秘に分け入ろうとしている。

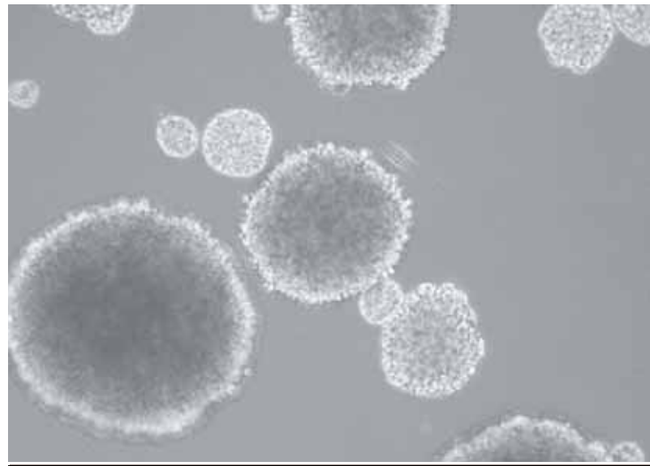


図9　幹細胞に特徴的な性質を示す細胞がラットやヒトのグリオーマ、乳がんから分離された。

近藤博士と小阪博士の分化転換をめぐる研究は、細胞運命は絶対的なものではなく、一度分化した細胞でも環境によっては大きく姿を変える可能性や、今まで均一と思われた生体内の「年老いた」細胞集団のなかにも「若さ」を保った幹細胞が存在する可能性を示した。二人の研究は、新しい細胞像、素晴らしい潜在力を今後も私たちに見せてくれるに違いない。

松永和紀

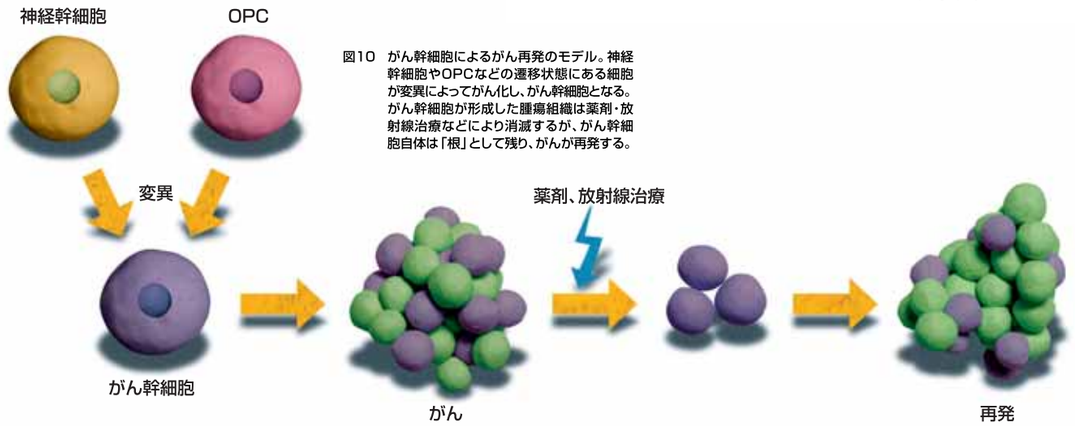
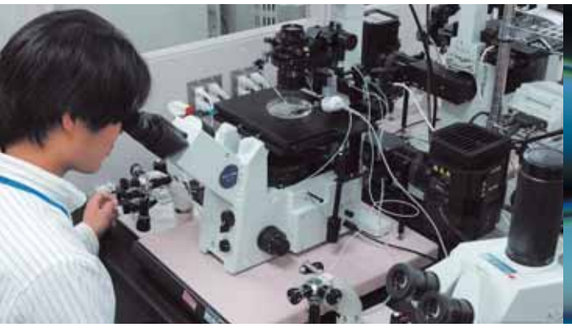
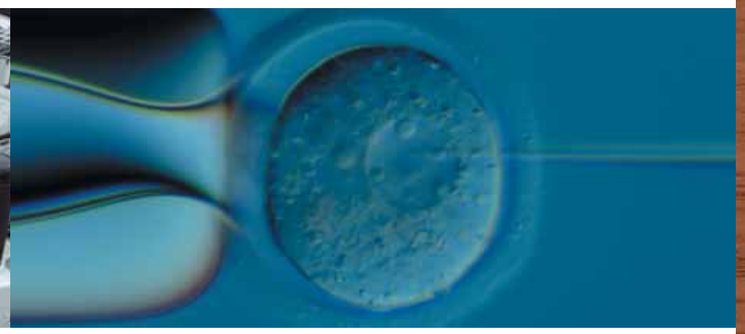


図10　がん幹細胞によるがん再発のモデル。神経幹細胞やOPCなどの遷移状態にある細胞が変異によってがん化し、がん幹細胞となる。がん幹細胞が形成した腫瘍組織は薬剤・放射線治療などにより消滅するが、がん幹細胞自体は「根」として残り、がんが再発する。

マイクロマニピュレーション

100分の1ミリを操作する指先





細胞の微細操作

哺乳類の細胞や初期の胚は数十〜百マイクロメートル程度と非常に小さく、直接手で扱うことは出来ない。そこで誕生したのがマイクロマニピュレータだ。研究者たちは顕微鏡下で細胞を見ながらマイクロマニピュレータを操作し、指先の動きを微細なマイクロピペットへと伝える。この技術によって細胞核へのDNA注入や細胞移植、核移植などが可能になり、外来遺伝子を導入したトランスジェニックマウスや特定の遺伝子を破壊したノックアウトマウス、クローンマウスなどが生まれ、生物学に大きな影響をもたらした。



一般的なマイクロマニピュレータは、顕微鏡に装着された2本のマイクロピペット、指先の動きを縮小してマイクロピペットへと伝えるジョイスティック、マイクロピペット内の溶液や細胞を吸ったり吐いたりするインジェクターからなる。細胞核へのDNA注入に用いるマイクロピペットは、直径1〜2マイクロメートルと極めて細い。これらの装置は、操作以前にセットアップが難しいという。マイクロメートルオーダーの操作をするだけに、研究者がそれぞれの目的や自分の癖にあった微妙な調整が必要となる。マイクロマニピュレータを駆使して細胞を操作するには、さらに高度なテクニックと指先の器用さ、そして集中力が必要とされる。顕微鏡下でよい細胞を見分け、細胞を傷つけないように、いかに丁寧かつスピーディーに操作するかが重要だ。いわば職人の手技の世界といえるだろう。

1998年、当時ハワイ大学で研究していた若山照彦氏らは、マイクロマニピュレーションによって未受精卵に体細胞核を移植し、世界で初めて体細胞クローンマウスを誕生させた。体細胞クローンの誕生は、大人になった細胞の核にも、受精卵と同じようにもう一度発生を繰り返すための遺伝情報が保存されていることを示している。それが研究モデルとして汎用性の高いマウスにおいても確認されたことは非常に大きな意味をもった。この成功の鍵を握ったのは、プリマハムの関連企業が開発したピエゾと呼ばれる圧電素子を利用した装置だった。ピエゾはマイクロピペットの針先を、わずか0.1マイクロメートルずつ高速に移動させる。これにより、だるま落としのように針先を未受精卵に挿入することができ、傷つき易いとされるマウスの細胞にダメージを与えずに核移植が行えるようになった。しかし、クローン動物には胎盤肥大や肥満、短命などの異常がみられ、体細胞核の「若返り」が完全でないことを示唆している。何が通常の受精と違うのか。知識が蓄積したマウスの利点を生かして、体細胞クローンと核のリプログラミングの研究が進んでいる。

しかし、マウス胚のマイクロマニピュレーションはまだまだ職人の世界だ。細胞を傷つけてしまうことが多いため、数多くの操作を繰り返さなければならず、効率的とはいえない。メカトロニクスやコンピュータ技術を駆使して操作を自動化し、誰でも使える技術にしようという試みも進む。将来はモニターを見ながらマウスでマイクロマニピュレーションをする日がくるのかも知れない。

体細胞クローンの重要性

マイクロマニピュレータの発達が生物学にもたらしたインパクトは計り知れない。その一つは体細胞クローンマウスの誕生だろう。

研究で活躍する生物

細胞、遺伝子レベルでの研究やゲノム解析が進むにしたがい、基本的な発生メカニズムは多くの生物で共通することが分かってきました。いろいろな生物を比較することで、生命の「共通原理」と「多様性の神秘」が解き明かされ、「生命」そして「ヒト」が見えてくるのです。



Xenopus laevis

アフリカツメガエル

初期発生の研究が最も進んでいる脊椎動物

カエルの卵は約1ミリと大きく、その受精と発生は水中でおこるので、卵や胚の操作が比較的簡単です。またホルモンの投与で排卵を簡単に誘発できるので卵を沢山とることができ、「量」を必要とするタンパク質レベルでの研究にも適しています。受精から24時間以内に将来脳などの神経系をつくる神経管が形成されるといった、初期発生の速さとダイナミックさも発生生物学者を魅了しています。



Dugesia japonica

プラナリア

プラナリアに学ぶ幹細胞と再生のメカニズム

プラナリアはその高い再生能力で知られ、数十の断片に切断しても、それぞれが完全なプラナリアにまで再生します。この再生能力を可能にしているのは全身に散在する全能性幹細胞であることが明らかになってきました。現在、再生現象に始まり、進化や代謝における幹細胞の役割といった側面からもプラナリアを用いた研究が進められています。



Drosophila melanogaster

ショウジョウバエ

ノーベル賞を生み出した突然変異体の宝庫

20世紀の始めに遺伝学の研究材料として取り上げられて以来、ノーベル賞研究を含む多くの重要な発見がなされてきました。現在でも、発生の遺伝的な仕組みを理解するのに適したモデル生物として盛んに研究されています。とりわけ発生や形態に異常を示す突然変異の研究により、「体の設計図」を構成する遺伝子が多く見つかり、ヒトでも同様の遺伝子が働いていることが分かってきました。



Caenorhabditis elegans

線虫

受精卵から全細胞への系譜が描けるモデル生物

959個の体細胞からなる成虫の体は、神経や筋肉といった動物の基本構造を備えています。受精卵が成虫になるまでの細胞系譜（細胞が分裂する回数や分化する方向）が明らかにされているため、多細胞生物のモデルとして非常に有用です。ゲノム（全てのDNA塩基配列）も解読され、発生における細胞運命の決定や形態形成（動物の形づくり）にどの遺伝子がどのように働いているのか解析が進められています。



Mus musculus

マウス

遺伝子操作で探る哺乳類発生メカニズム

哺乳類であるマウスはヒトに最も近いモデル動物の一つとして重要です。遺伝子を担うDNAの塩基配列も全て解読され、ヒトとあまり変わらないことが分かりました。現在では、マウス胚の顕微操作による遺伝子導入、遺伝子ノックアウト、クローンマウスの作成といった様々な手法が発達しています。そのためマウスはヒトの遺伝子レベルの研究や疾患モデルとして非常に重要な役割を果たしています。



Danio rerio

ゼブラフィッシュ

発生過程が容易に観察できる脊椎動物

世代交代が早く、一度に沢山の卵を産みます。また受精と発生が母体外で起こる上に、卵（胚）が透明なので発生の様子を顕微鏡で観察することができます。そのため、発生異常を示す多くの変異体が単離され解析が進んでいます。また、特定の遺伝子の機能を人為的に抑制する「遺伝子ノックダウン」が容易に行えることもあり、脊椎動物のモデルとして遺伝子レベルの研究に重要です。



Gallus gallus

ニワトリ

顕微手術が明らかにする発生のしくみ

母体内ではなく卵の中で発生が起こり、取り扱いが比較的簡単なため古くから研究に用いられてきました。胚の顕微手術法が発達し、部分移植をすることでウズラとの混合胚（キメラ）をつくることなどが可能となり、どの細胞集団が将来何になるのかといった、発生学に重要な知見が蓄積しています。発生初期には、胚が平面状に形成されるなど、私たち哺乳類の発生と多くの共通点がみられます。

生命のスピード、生命のサイズ。

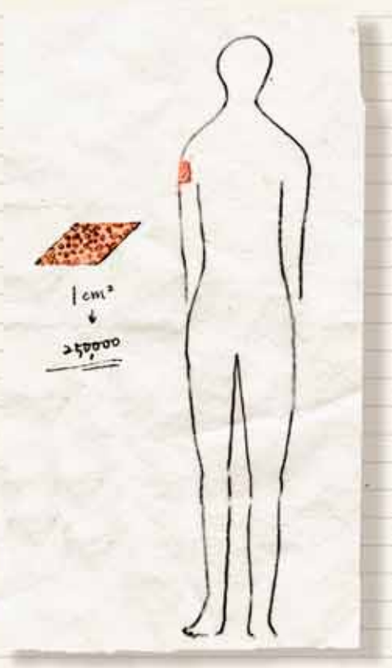
驚くほど小さくて大きい。驚くほど速くて遅い。

Speed of life. Size of life.

cell

細胞のサイズ

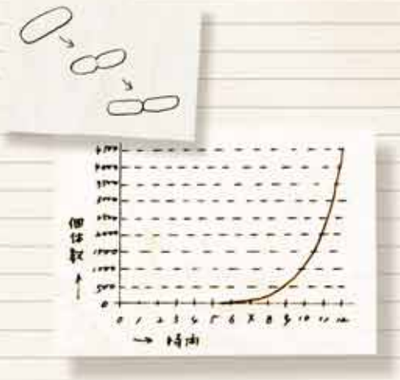
ヒトの細胞の平均的な大きさは直径20マイクロメートル程度、つまり0.02ミリです。どのくらい小さいか想像できますか？この1センチ四方の中に、約250,000個の細胞が入っていることになります。ヒトの体が60兆もの細胞からなっていると言うのも納得ですね。



proliferation

細胞分裂のスピード 1→1兆個！

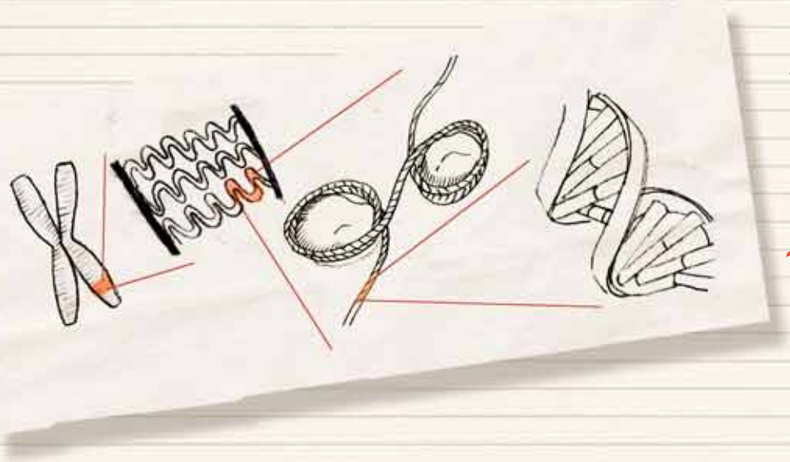
バクテリアの一種である大腸菌は、約20分に1回分裂して倍々に増えていきます。仮に最適な環境で培養を続けると、1個の細胞が11時間後には世界人口を超えるのです！



deoxyribonucleic acid

1つの細胞に2メートルを詰め込む

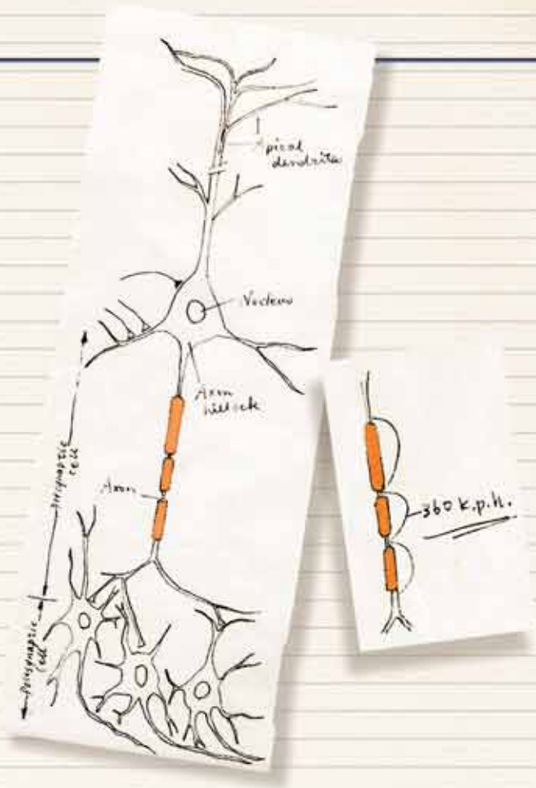
ヒトの細胞の核の中にあるDNAを引き伸ばすとなんと2メートルにもなります。30億個ものA、G、C、Tが連なったDNAが小さく小さく折りたたまれて核の中にしまわれているのです。



impulse speed

からだ中を駆け巡る神経パルス 時速360km！

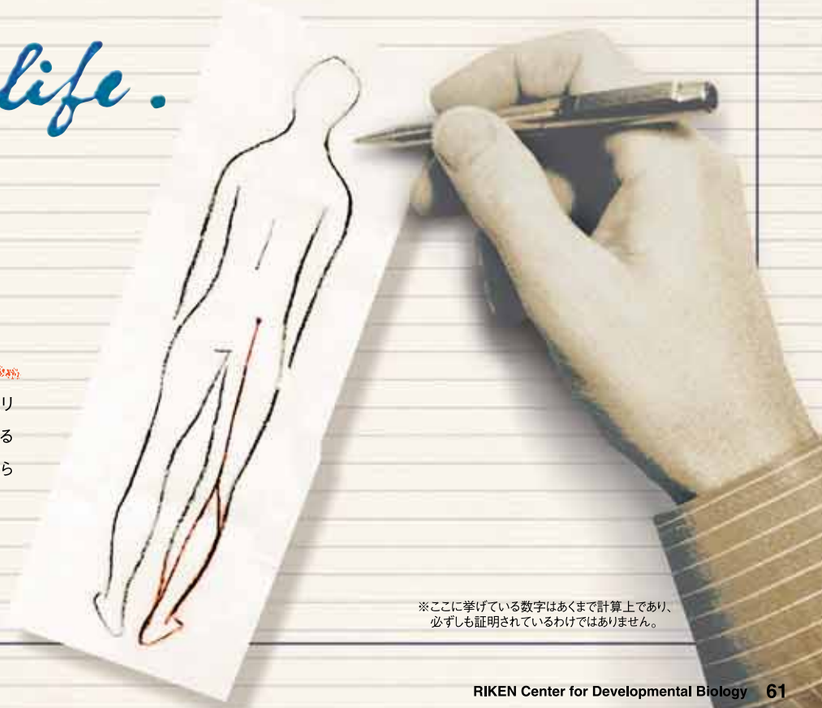
どうして思った瞬間に足の指先を動かせるのでしょうか？それは脳の運動中枢から指先まで高速に信号が伝わるからです。骨格筋神経ではなんと時速約360kmもの速さで電気信号が伝わります。



sciatic nerve

ながーい細胞

平均的なヒトの細胞の大きさは0.02ミリ程度。それでは細胞はどこまで長くなれるのでしょうか？ヒトの坐骨神経は腰椎から足まで約1メートルもの長さになります。



※ここに挙げている数字はあくまで計算上であり、必ずしも証明されているわけではありません。

regenera tive medicine

[再生医療への学術基盤の構築]



加速する再生医療

発生・再生研究で得られた知見を再生医療へ応用しようとするトランスレーショナルリサーチが進む。その一つが、ES細胞から移植医療や創薬研究に有用な細胞を試験管内でつくり出そうという試みだ。例えば、ドーパミン神経をつくりパーキンソン病を治療する、インシュリン産生細胞をつくり糖尿病を治療する、心筋細胞をつくり心筋梗塞を治療する、といったことが想定される。私たちの体の中にある体性幹細胞を利用して同様の治療を行おうとする試みもある。これらの幹細胞治療が実現すれば、現在の臓器移植が抱えるドナー不足や免疫拒絶といった多くの問題を解決する夢の医療になると期待される。幹細胞研究はこのようなシナリオにどこまで近づけたのか、克服すべき問題はどこにあるのだろうか。



regenerative medicine 1 加速する再生医療

幹細胞研究の最前線

その腫瘍が、新たな医療を切り開くとは誰が想像したであろうか？
ギリシャ語で「ふくらんだ怪物」、日本名は奇形腫。テラトーマはヒトやマウスをはじめ様々な動物で見つかっており、その内部には筋肉、神経、骨や髪の毛などが液体に混じって入っていることがある。そのグロテスクな存在は紀元前から知られていたが、なぜ様々な組織が入っているのかは興味深い謎だった。

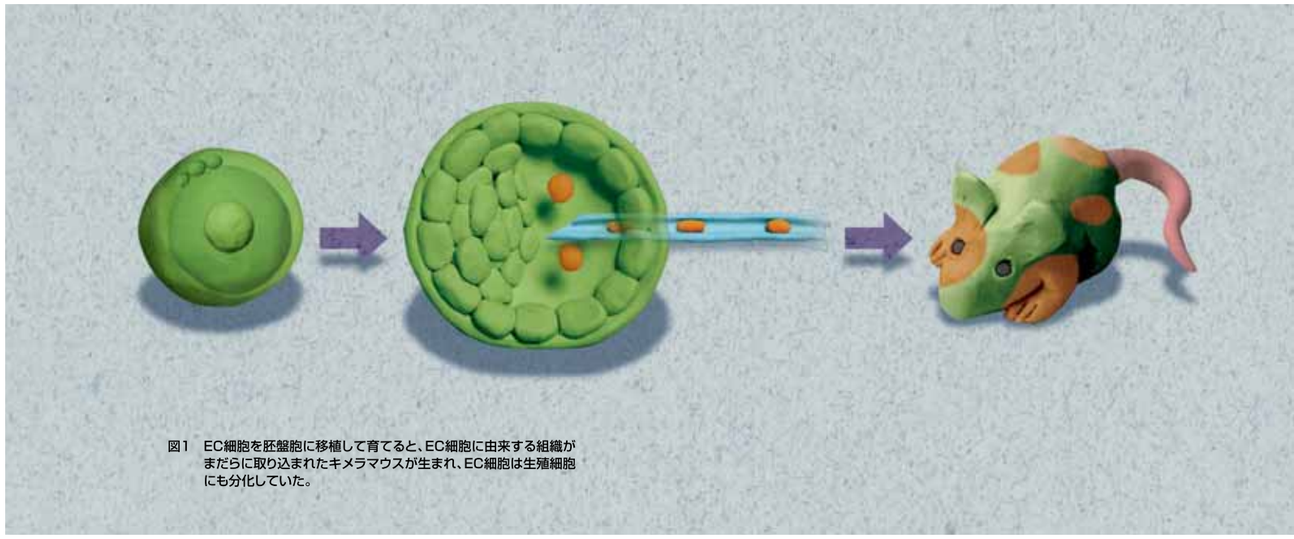


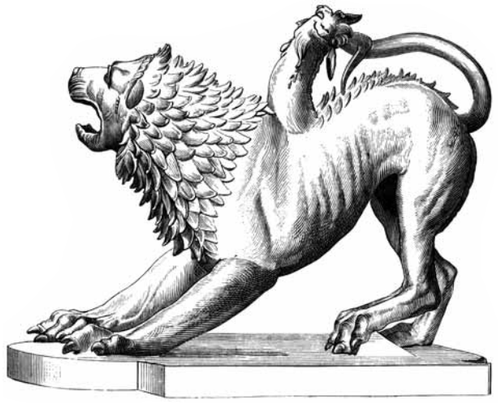
図1　EC細胞を胚盤胞に移植して育てると、EC細胞に由来する組織がまだらに取り込まれたキメラマウスが生まれ、EC細胞は生殖細胞にも分化していた。

怪物のなかに可能性を見る

「テラトーマの中に、初期胚の細胞と同じ何にでもなれる細胞があるに違いない」。1960年代後半、遺伝子研究の幕開けとその発生生物学への応用が予感されるなか、研究者たちは純粋に学問的な興味から、この腫瘍の中に存在するであろう未分化な幹細胞をなんとかして取り出し、意のままに培養したいと考えていた。その背景には、子宮の中にある哺乳類の初期胚はとても小さく見つけにくい上に、ヒトに至っては倫理的な問題からも初期発生を研究するのは極めて困難、という悩みがあった。発生過程を司る物質をとりだして調べるためには大量の胚が必要になる。初期胚と同じ性質を維持する細胞を試験管の中で培養していくらでも増やすことが出来れば、哺乳類の発生研究はめざましい進歩を遂げるだろう。

優秀な研究者たちによる試行錯誤の末、1970年にカーンらによってマウスのテラトーマから活発に増殖する未分化な細胞株が樹立され、EC（Embryonal Carcinoma；胚性がん）細胞と名付けられた。期待したとおり、EC細胞は培養皿の上で様々な細胞に分化できることが確認された。この細胞がもし初期胚発生を模倣しているならば、初期胚に戻すと通常に発生を開始するはずである。5年後の1975年、ミンツとイルメンゼーはEC細胞をマウスの胚盤胞（3.5日胚）に注入し、EC細胞由来の組織がモザイク状に取り込まれた「キメラ」マウスを誕生させることに成功した（図1）。ギリシャ神話に登場するキメラはライオンの首と、山羊の胴、蛇の尾を持つ怪物であり、「ふくらんだ怪物」テラトーマによる新たな怪物の誕生といえよう。ここに至って人類は、ほぼ全ての細胞に分化する能力をもった多能性幹細胞を手にしたのだ。

ブレイクスルーはそれだけではなかった。このキメラマウスはEC細胞由来の生殖細胞をもち、EC細胞がもっていた遺伝子を子孫に伝えることができたのだ。ということは、EC細胞になんらかの遺伝子操作を施し、これを初期胚に戻せば人為的に遺伝子を操作したマウスをつくり出せることになる。研究者たちは絶頂感に酔いしれた。



ギリシャ神話に登場するキメラ

夢の細胞、ES細胞の誕生

ところが、である。その後、他の研究者によって何度もEC細胞を用いたキメラマウス作成が行われたが、非常に高頻度に腫瘍を誘発するなど、なかなか正常なマウスをつくることは出来ず、またなんとか出来たとしても生殖細胞への分化を起こすことは再現不可能であった。結局、腫瘍組織由来のEC細胞



図2　（上）ES細胞は胚盤胞から内部細胞塊を取り出して培養することで樹立される。内部細胞塊は将来体をつくる細胞集団で、あらゆる組織に分化する能力をもつ。（右下）マウス胚盤胞から樹立されたES細胞の顕微鏡写真。

では染色体数や遺伝子発現の異常が高頻度に存在するため、うまく正常細胞に分化できないのであろうということで研究者の見解は一致した。

そこで研究者たちはマウスの遺伝子操作を意図して「正常な」幹細胞を採取しようと試み、EC細胞で培った経験をもとに培養条件を模索し続けた。結果、1981年にエヴァンスとマーチンのそれぞれのグループはマウス初期胚の胚盤胞からES（Embryonic stem；胚性幹）細胞を樹立することに成功する（図2）。ES細胞は「正常」だった。キメラマウスを作成してもテラトーマを形成せず、また生殖細胞に効率よく分化し、次世代に伝わることもできたのだった。

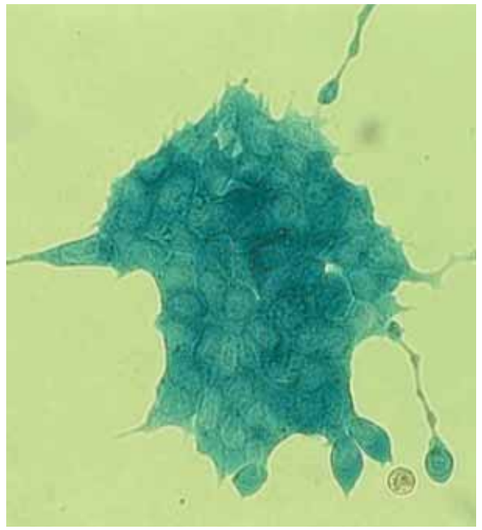
ちなみに、現在ではもう誰一人としてEC細胞を用いてキメラマウスを作成する研究者はいない。しかしEC細胞は、「EC細胞が樹立できたのだから、初期胚からの正常な多能性幹細胞も樹立できるはずだ」という現実味を、当時の研究者に与える重要な役割を果たしたのである。

1989年、カペッキらによって遺伝子ターゲティング法が初めて報告され、狙った遺伝子を「ノックアウト」すなわち破壊することができるようになった。遺伝子を破壊したES細胞を胚に戻すことでノックアウトマウスを誕生させることが可能になったのだ。この手法によって疾患や発生に関係した遺伝子の機能を一つずつ確実に調べることが出来るようになり、マウスES細胞は今や医学、生物学全体に欠かせないツールとなっている。

また研究者たちの当初の目的通り、ES細胞は初期胚を良く反映した細胞であるため、初期胚の中で起きている分子の化学反応を調べる上で都合がいい材料となっている。どの遺伝子のスイッチをオンにするか、オフにするかを決めているタンパク質を転写因子と呼ぶが、ES細胞を用いた研究によって、その多能性と分化方向を司る転写因子の研究も進んでいる。

再生医療実現の可能性

ところで生物には一般に、程度の違いはあっても体の損傷を修復する能力、つまり「再生」する能力があることはよく知られている。とくに顕著な例では、イモリの足や目を切り取ってもまた生えてくるし、プラナリアをバラバラに切ってもそれぞれが再生し個体になるといった具合である。だが、ヒトにおける再生可能な部位は皮膚など、ごく限られた組織である。もしヒトのES細胞を手にすることができ、それを自在に分化させて損傷部位に移植することができたなら、それが究極の医療となろうことは容易に想像が付く。1995年、再生医療実現を意図したトムソンらはヒトと同じ霊長類のアカゲザルにおいてES細胞を樹立する。続いて他の霊長類でもES細胞を樹立しノウハウを蓄積した彼らは1998年、体外受精に使用された胚のうち余ったもの（余剰胚）の提供を受け、ついにヒトES細胞の樹立に成功した。これによって一気に再生医療への応用可能性が現実味を帯びることになった。



さてES細胞は確かにどんな細胞にでもなれるのだが、果たして腎臓や肝臓などの臓器をつくることも可能であろうか。残念ながら現在の技術では、ES細胞を培養して臓器をつくり出すことは出来ない。胚の中では軸の情報（前後軸、左右軸と背腹軸）、つまり立体座標が与えられるのでES細胞はそれに従って正しく分化し、臓器のような三次元構造を構築できるが、試験管内ではそれが無いために様々な分化細胞の固まりになってしまう。多くの研究者が競って臓器構築に取り組んではいるものの、現在のところはある特定の細胞種に分化させて移植すること、すなわち細胞移植で治療ができる病気に応用の焦点が当てられている。

ではES細胞を用いた再生医療で、具体的にどういったものの実現可能性が高いのであろうか。一つの例はⅠ型糖尿病で、膵臓においてインシュリンをつくるベータ細胞が失われてしまうことが原因であるため、ES細胞を膵ベータ細胞に分化させて移植することが考案されている。

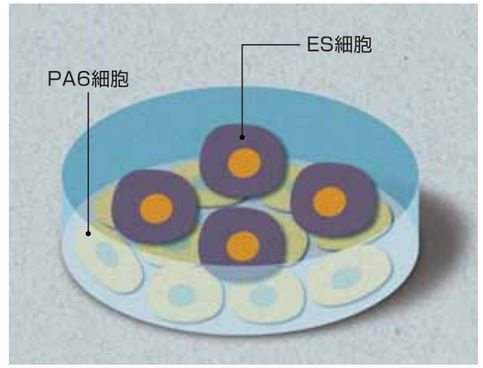
もう一つの例はパーキンソン病である。映画俳優マイケル・J・フォックスもその患者として知られるが、脳のなかでドーパミン（神経伝達物質の一つ）をつくる細胞の不具合によって引き起こされる病気である。この病気に対して移植医療を行った例では、中絶胎児から採取したドーパミン産生細胞を含む組織を患者の脳に移植し、一応の改善がみられている。しかし一人の患者に移植するためは中絶胎児が2体から10体近く必要となるため、倫理的問題もさることながら治療を待つ多くの患者に移植するだけのドーパミン産生細胞を集めることは不可能に近い。

ES細胞から ドーパミン細胞をつくりだす

この問題を解決できるのが、無限増殖能をもつES細胞である。2000年、笹井芳樹博士（p.94）らはマウスES細胞から効率良くドーパミン産生細胞を分化させる手法としてSDIA（stromal cell-derived inducing activity）法を発表し、ES細胞によるパーキンソン病治療実現の道を開いた。SDIA法の概略は、PA6と名付けられた細胞を培養皿に敷き詰め、その上にES細胞を乗せて培養すると一週間ほど経ってドーパミン産生細胞が現れるというものである（図3）。しかしその核となるPA6細胞はもともと、「使いものにならない」細胞として見つかったものだった。

PA6細胞の発見に先立ち、西川伸一博士（p.93）らはES細胞を血液細胞へと効率良く分化させる細胞として、骨髄から採取した細胞株OP9を発見していた。続いてOP9細胞の分化誘導能を高めようと、その派生株を丹念に調べていくうちに、そのうちのいくつかの細胞株ではどうしてもES細胞は　血液細胞へ分化できないようであることに気づいた。人工的な環境で培養を行っているうちに、血液細胞への分化誘導能を失ってしまったらしいと一般的には考えることができる、「使えない」細胞だ。

しかし、ここで西川と笹井の両博士は逆転の発想を行う。血液細胞とは発生生物学的には中胚葉系の細胞であることから、これらの派生株はES細胞を中胚葉系以外の細胞へと分化させる能力をもつのかもしれないと考えたのだ。胚を構成する三胚葉には中胚葉の他に内胚葉と外胚葉があり、神経細胞は外胚葉に由来する（図4）。不夜城と呼ばれた研究室で笹井博士らは培養条件の検討を重ねていた。するとある朝、顕微鏡をのぞいた彼らの目に飛び込んできたのは、派生株の一つPA6の上でほぼ全ての細胞からびっしりと生えた神経突起だった。しかも、続く解析によりこれらの神経細胞はドーパミン産生細胞であることが明らかとなる。当時、ドーパミン産生細胞は他の手法ではほとんどつくり出すことができず、パーキ



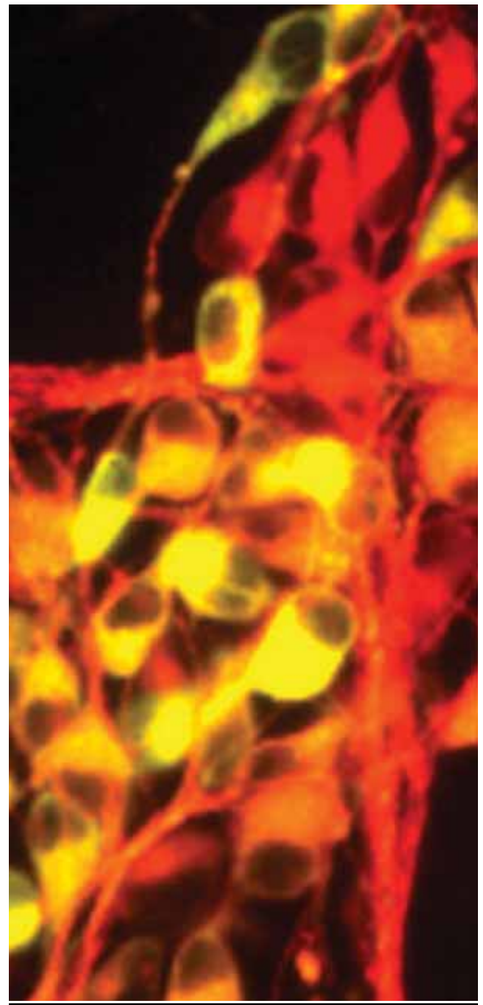


図3　SDIA法によるドーパミン産生細胞の誘導。ES細胞は、PA6細胞から分泌される誘導因子などによりドーパミン産生細胞に分化する。写真はSDIA法によってサルのES細胞から得られたドーパミン産生細胞。

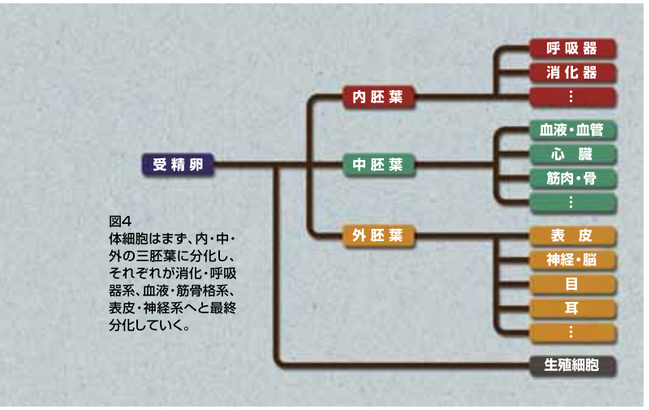


図4
体細胞はまず、内・中・外の三胚葉に分化し、それぞれが消化・呼吸器系、血液・筋骨格系、表皮・神経系へと最終分化していく。

ンソン病治療に直結すると渇望されつつも研究者たちがその手にすることの出来ない「夢の細胞」であった。

2002年には笹井博士らはサルES細胞においてもドーパミン産生細胞の分化誘導に成功し、現在ヒトES細胞を用いての実験に着手している。

ES細胞が抱える問題点

ここで、臨床応用の段階としてES細胞を患者に移植し定着させるためには、いくつかの問題点が指摘されている。特に懸念されているのが、テラトーマの発生である。その高い増殖性と未分化性が特徴のES細胞であるが、未分化なまま成体の組織に移植されるとこれらの特性が災いし、テラトーマを形成してしまうことが知られている。もし分化させたつもりの細胞の中に、1つでも未分化な細胞が混入していると、それを移植された患者には将来的にはテラトーマ発生の危険性があるのだ。テラトーマの研究から現出したES細胞は、出自の原罪を背負うともいえようか。

他家移植にはつきものの移植抗原の問題も指摘されている。ヒトの細胞にはMHCと呼ばれる個人ごとに異なった抗原が存在しており、MHC型の異なる個人へ移植すると免疫反応が起こりその細胞は排除される。この問題を、クローンES細胞を用いることで回避する手段も考案されている。レシピエント（被移植者）の体細胞由来の細胞核を未受精卵に入れて脱分化させ、これを発生させてできた胚盤胞からES細胞を樹立し、移植抗原の完全に一致したいわば「マイES細胞」をつくろうという試みである（図5）。

2004年に韓国ソウル大学の黄教授らが初めてヒトクローンES細胞の樹立に成功したと発表、2005年には同グループが11人の患者から体細胞を採取しクローンES細胞を樹立したとして一躍脚光を浴びたが、後にこれらの論文は捏造によるものであったことが発覚し、新聞やテレビで大ニュースとなったことは記憶に新しい。結局、現時点ではまだ誰も成功していないヒトクローンES細胞の樹立だが、マウスでは可能であることなどから技術的には近いうちに実現するであろう。

一方、技術的に可能であることと、倫理的に実行可能であることは別問題である。クローン胚作製にあたっては多くの未受精卵を使用することが不可避であるし、またこのクローン法を用いなかったとしても、ES細胞を樹立するときにはヒトの胚を壊さなければならず、それが人の生命を損ねることに該当するかどうかという倫理的問題は、世界中で科学者・医療関係者だけにとどまらず哲学者、宗教論者や一般市民を巻き込んでの議論に発展している。現在は多くの国で法整備が整いつつあり、ヒトES細胞の樹立およびその研究は厳しい国家的規制の下に行われている（p.73表参照）。現時点の日本の法環境では、受精卵からヒトES細胞を樹立することは可能であるが、ヒトクローンES細胞をつくることはできない。

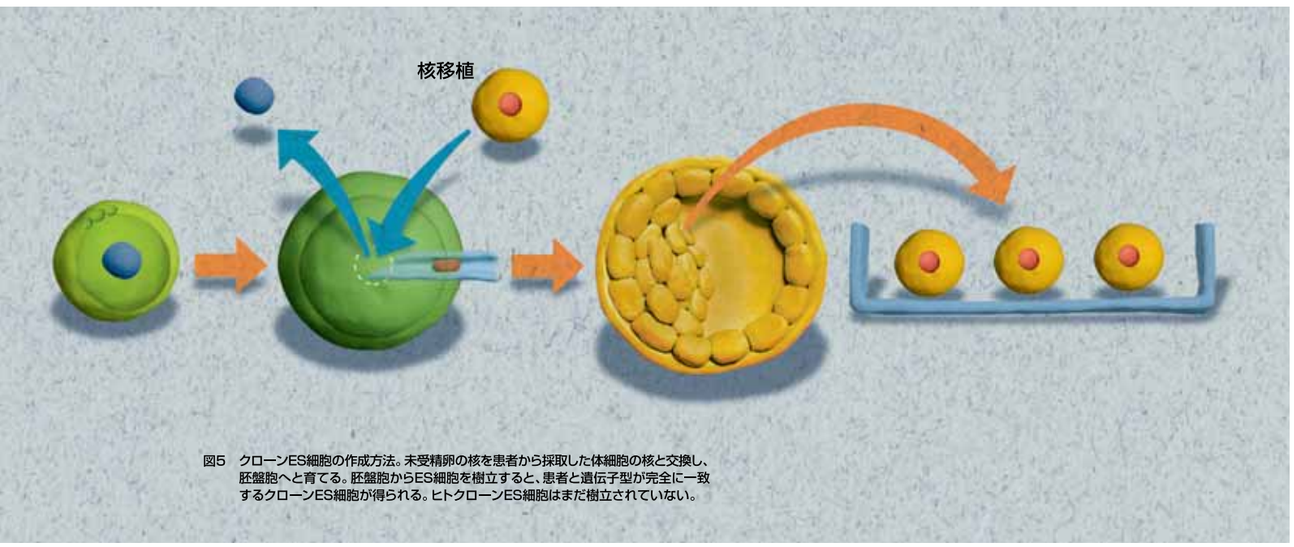


図5　クローンES細胞の作成方法。未受精卵の核を患者から採取した体細胞の核と交換し、胚盤胞へと育てる。胚盤胞からES細胞を樹立すると、患者と遺伝子型が完全に一致するクローンES細胞が得られる。ヒトクローンES細胞はまだ樹立されていない。

もう一つの可能性、体性幹細胞

これらの諸問題を回避できるES細胞以外の幹細胞として、成人の体から採取する体性幹細胞が研究されている。既に実用化され最もよく知られているのは造血（血液）幹細胞であろう。この細胞は全ての血球細胞をつくりだすことができ、また将来的に腫瘍を形成することもない。白血病の患者に対して行う骨髄移植では、骨髄バンクにドナー（提供者）登録されているなかから患者と同じ移植抗原をもつものを選んで移植している。ひと昔前までは再生不可能と思われていた神経に関しても、その再生を担う幹細胞が発見されている。長い間、そのような細胞は高等動物においては存在し得ないと考えられていたが、発見のきっかけは1918年にある鳥類学者が行ったカナリアの研究だった。

カナリアは雄だけが歌うのだが、雌のカナリアも雄性ホルモンであるテストステロンを投与すれば歌うようになることが知られていた。彼は歌う雌のカナリアを詳細に調べた結果、その原因は歌中枢とよばれる脳の一部分がテストステロンの影響で肥大することであることを突き止めたのだ。脳の一部分が増えるということは、成体において神経細胞が増えていることを意味する。「カナリアの神経細胞が増えるのだから、哺乳類の神経も増えるはずだ」。

これにヒントを得て、1992年にマウスで神経幹細胞が発見される。現在この神経幹細胞を用いた脳や中枢神経系の再生医療、特に脊髄損傷の治療に期待が寄せられている。今日ではそのほかにも骨髄由来の多能性をもった幹細胞など、さまざまな成体幹細胞が同定されている（図6）。これらは分化する能力に様々な違いはあるものの、体中のいたるところに新たな細胞の供給源となる幹細胞が存在することは間違いないようだ。

ただ、これら体性幹細胞はES細胞と異なって腫瘍化しない反面、人工的には非常に増殖しにくいという弱点をもつ。あらゆる移植医療において、共通の悩みはドナーの不足もさることながらドナー由来の細胞・組織の不足にある。体性幹細胞の効率的培養法の進展が待たれるところだ。

ここに紹介した様々な細胞は、近い将来において医療を一変させる可能性を秘める。その発見の突破口は、ホルモン処理されたカナリアの脳であり、培養中に変質した細胞PA6であり、怪物とよばれた腫瘍から樹立したEC細胞であった。これらは、純然たる基礎科学的興味に駆られた研究者の手によって、通常の自然界の法則から逸脱して現出した異形の存在であるともいえる。天才と馬鹿は紙一重とはよくいわれるが、論理はそれを突き詰めれば非論理性を呈するほどにこれと表裏一体であり、全ての科学技術は異形とも映る非常識的基礎研究によって裏打ちされているのだ。その非常識の度合いが強いほど、常識的科学技術に与えるインパクトは大きく、ブレイクスルーを生み出す確率が高い。

科学技術研究とは、人類がどこまで世界を理解し操作できるようになれるのか、その到達可能性の検討ともいえる。その意味において常識的研究と非常識的基礎研究は等しい価値をもつべきものであり、いわば車の両輪のようにバランス良く等しい速度で回転することで自然界の理解を深め、こうして得られた理解がさらなる新しい技術や医療を生み出していくのである。

升井伸治

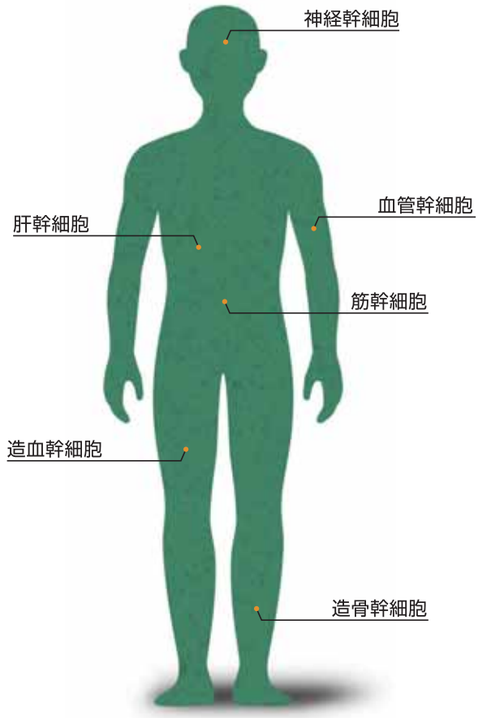


図6　成体にも、造血（血液）幹細胞を始めとする様々な体性幹細胞が存在する。

セルソーター

1秒間に3万の細胞を見分ける

Photo: BD Biosciences



目的の細胞だけを高純度に得る

今ここに10万個の細胞がある。しかし顕微鏡で覗くと、どうやら何種類もの細胞が混ざっているようだ。それぞれの細胞の性質を調べるには種類ごとに分ける必要があるが、どうすれば良いだろうか。まさか顕微鏡を見ながら一つ一つ拾うわけにはいかないし、形態だけでは見分けがつかない物もありそうだ。

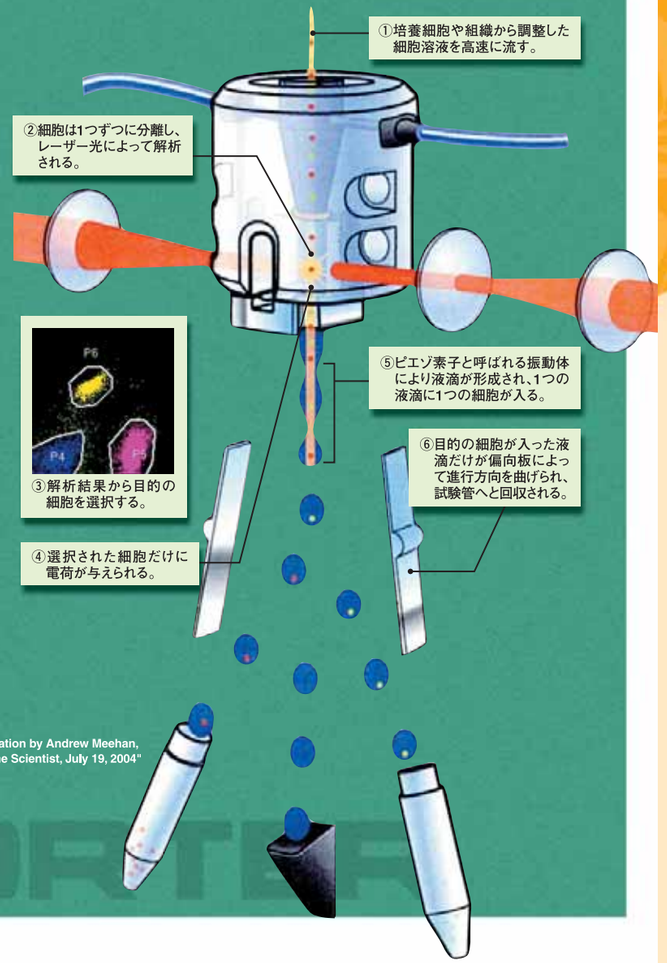
そこで威力を発揮するのがセルソーター（FACS; Fluorescence Activated Cell Sorter）だ。この装置は、細胞の大きさや表面構造、内部構造などを一瞬にして解析し、特定の細胞を生きたまま高速に分離・回収、つまりソーティングする装置だ。その基本原理を図に示した。まずは細胞溶液を直径約0.07ミリメートルという非常に細い管に流すことで、細胞を1つ1つに分離する。そこにレーザー光を照射し、その光の散乱などを解析することで細胞の特徴を見分ける。目的の細胞が検出されると、その細胞を含む液滴にプラスまたはマイナスの電荷が瞬時に与えられる。電荷を帯びた液滴は電圧のかけられた偏向板によって方向を変え、それぞれ試験管へと収められていく。細胞内や膜表面の特定のタンパク質をあらかじめ蛍光物質で標識しておけば、そのタンパク質の有無、つまりある遺伝子の発現の有無をマーカーにして細胞を回収することすらできる。米ベクトン・ディッキンソン社が近年開発した「FACS Aria」と呼ばれるセルソーターでは、散乱光や複数の蛍光など最大15種ものパラメーターを同時に解析できる。さらに、1秒当たり3万個もの細胞を解析、98%の純度で目的の細胞を分取できるという。この驚異的な数値は、目的の細胞を短時間で高純度に得ることを可能にし、基礎研究から医療現場にまで大きな影響を与えている。

セルソーターの歴史

セルソーターの原型となる技術は、原爆の開発で知られる米ロスアラモス研究所で微粒子を分ける物理分野の装置として開発された。それを偶然眼にしたスタンフォード大の細胞生物学者ヘルツェンバーグが、細胞の分離に応用できるのではないかと考え、1960年代終わりに世界初のセルソーター（FACS）が誕生した。その後、物理学、電気化学、コンピュータ科学、生物学など様々な分野の融合により爆発的に開発が進み現在のセルソーターに至っている。学際研究が生み出したブレークスルーの一つの象徴と言えるだろう。

再生医療分野でも期待

セルソーターの利用は医療分野にも広がる。既に、セルソーターで純化した造血幹細胞を白血病患者に移植する試みなどが行われている。再生医療分野では、ES細胞から望みの細胞を試験管内で誘導し、それを移植医療や薬剤テストなどに利用しようという計画が進む。この場合も、いかに細胞を純化できるかが鍵となる。目的以外の細胞が混合した場合、それを患者に移植するわけにはいかないし、薬剤テストの精度も下がってしまうからだ。高効率に目的の細胞を誘導する手法を開発すると同時に、セルソーターによって、よりピュアな細胞集団を得るための技術開発が必要だ。



"Illustration by Andrew Meehan, The Scientist, July 19, 2004"

CELL SORTER

発生クロスワード

発生生物学の専門用語、どれだけマスターしましたか？
クロスワードパズルに挑戦してみましょう！



ヨコのカギ

3. SDIA法によってES細胞から誘導されたのは○○○○○産生細胞。
5. ある生物が生きていくのに必要な遺伝子1セットを何と呼ぶ？
7. 細胞を英語で言うと？
8. 眼や鼻や耳を感覚○○○と呼ぶ。
10. カドヘリンの機能が弱まると「がん」が○○○する可能性がある。
11. 細胞を培養する時は、雑菌が混入しないようにこの状態を保つ。
12. 前後、左右、背腹といった体の軸を○○○○という。
13. ヒトは肺呼吸、魚は○○呼吸。
14. グアニンと結合するのは？
16. ヒトも魚もカエルも○○○○動物に属する。
19. 細胞が集まると○○○、○○○が集まると器官が形成される。
20. 沖縄の県庁所在地は？
22. B細胞やT細胞はリンパ○○○の一種。
23. 生物分野の3大科学誌と言えば、Cell、Science、そして？
25. 幹細胞を利用してこの医療が実現しようとしている。
29. 細胞骨格をつくるタンパク質の一種で、カドヘリンに作用する。
30. 移植を待つ患者さんのために、骨髄○○○や臍帯血○○○に登録する。
32. 異なる個体に由来する細胞をまだらに持つマウスをこう呼ぶ。
33. 遺伝子領域のうちタンパク質に翻訳されない部分はイントロン、される部分は？
34. 生体内で働く触媒。最近は洗濯洗剤などにも入っている。
36. 古くから発生研究に使われる海産生物で、食べても美味。

タテのカギ

1. 遺伝子の情報はDNAの○○○配列に書き込まれている。
2. 進化について書かれたダーウィンの著書といえば「種の○○○」。
3. 米国の通貨は？
4. ドーパミン細胞を移植することで○○○○○○病が治療できると期待される。
6. 有性生殖の反対は○○○生殖。
7. 卵子と○○○が融合するのが受精。
9. 細胞周期は分裂期と○○○を繰り返す。
10. 「膨らんだ怪物」の意味で骨や髪の毛など色々な組織ができてしまう腫瘍は？
11. カマキリやセミ、カナブンはみな○○の仲間だ。
12. 時差ボケするのは○○○○時計がくるうから。
15. 実験器具を○○○の上に整理する。
16. 背側正中線を走る構造で、脊椎動物では脊椎に置き換わる。
17. 動物の体には、前後、背腹、○○○軸がある。
21. マウスの場合、発生約3.5日。栄養外胚葉と内部細胞塊をもつ胚をなんと呼ぶ？
22. 細胞内の物質の偏りなどによって生じる、細胞の方向性をなんと呼ぶ？
24. ウナギはウナギでもこのウナギにはアゴがない。
26. 一期○○○の出会いから、共同研究が始まる。
27. バイオニアを日本語で言うと、○○○者。
28. DNAは糖と塩基と○○酸からできている。
29. ○○トロサイトはグリア細胞の一種。
31. リチャード・ドーキンスの著書といえば、「○○○○な遺伝子」。
32. ○○研究と臨床応用をつなぐのがトランスレーショナルリサーチ（橋渡し研究）。

キーワード

A B C D E

多様化する科学と生命の価値観

生命科学の急速な発展は社会に大きなインパクトをもたらしてきた。特に、1950年代の分子生物学の誕生以降、人は生命を遺伝子、細胞レベルで操作できるようになり、多くの有益な技術を生み出してきた。しかし同時に、生命に対する価値観の多様化、法整備の遅れ、倫理問題など様々な問題が指摘されている。私たち一人ひとりはこの問題をどう考え、対処していけば良いのか。

生命科学の世紀

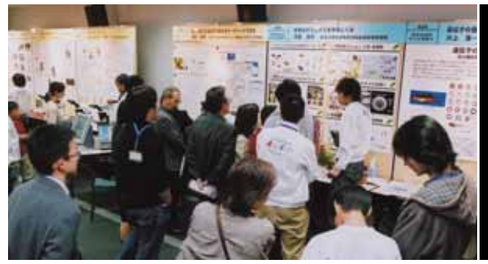
今や、科学技術は国力を生み出す最大の武器とされ、生命科学はその必須領域に位置づけられている。2005年には、国の科学技術関係経費、約3兆6,000億円の約12.5%に当たる4,500億円あまりが、生命科学研究に配分された。

とくに、創薬、農業、食品加工、環境浄化、医療機器開発などの分野でバイオテクノロジーが積極的に利用され、大きな経済効果をもたらしている。また、医療現場では、臓器移植、生殖工学を用いた不妊症治療、遺伝子診断、培養皮膚等を用いた再生医療、がんや遺伝子疾患に対する遺伝子治療、DNAチップを用いた診断といったように、技術発展に重きをおいた試行錯誤が繰り返されている。

生命科学研究がここまで進展した一因は、研究者が、個々の基礎研究を細分化して進めている点にある。現場では、発生、分化、増殖、免疫、神経伝達といった現象ごとに、遺伝子、生体高分子、組織、器官、個体と、さまざまなレベルからアプローチされ、対象とされる生物も、線虫、ショウジョウバエ、シロイヌナズナ、イネ、ゼブラフィッシュ、マウス、サルなど、実に多岐にわたっている。しかし、「自分の専門領域から少しはずれた分野の状況は、まったくわからない」、研究者からそのような声が上がるほど、狭い領域に特化した研究が行われているのも事実だ。

近くて遠い科学と社会の関係

一般市民にとっては、生命科学研究はもはやSFと同義といっても過言ではない。生命科学に限らず、「国民の科学離れ」や「子どもの理科離れ」も問題視されている。ただし、市民が最新の研究や技術、情報などから隔絶しているわけではない。状況はむしろ逆で、ニュースや新聞には「万能のES細胞」、「クローン人間誕生か?」、「遺伝子診断でわかる発病リスク」、「夢のゲノム創薬」といったセンセーショナルな言葉があふれている。後述するように、日常生活においても生命科学と接する機会は意外に多くみられる。しかし、ES細胞一つとっても、それが内包する問題への理解度は大きく異なり、国によってもその受け止め方は違う（表）。



2002年より東京、京都、福岡で開催されている文部科学省主催の「ゲノムひろば」。研究者と市民が直接対話できる機会として人気を集めている。
（写真:京都大学生命文化学講座提供）

問題は、最新の成果や技術を発信する研究者と、それを情報として受け取る市民の間に、大きな溝が存在している点にある。研究者は、激しい競争のなかで、成果を少しでもインパクトのあるかたちで発信したいと考えている。マスコミは、こうした情報の一部分をさらに強調して報道する。結果として、受け手である市民は、基礎知識のないままに断片的な情報を得ることになり、状況を正しく理解せずに自らの判断や生命観を模索することになりがちだ。生命科学が私たちの暮らしに深く入り込み、日常生活の質を高めると同時に、自分で判断、選択すべき場面をつくり出している点が、こうした状況に拍車をかけている。

たとえば、「バイオテクノロジーを用いた安価な野菜が発売された」、「人工授精をすれば子どもを授かるかもしれないと言われた」、「開発されたばかりの抗がん剤を試すしかないと言われた」、「わが子の遺伝子診断をすすめられた」などということは、私たちの日常にも起こりうる出来事であると同時に、生命科学研究に直結している。「処方された抗生物質が遺伝子組み換え技術でつくられていた」というように、気づかないところにも生命科学との接点が潜んでいる。

政府や自治体、市民団体は、すでにこうした点を危惧し、様々な対策を講じ始めている。例えば文部科学省では、2002年に「ゲノムひろば」と題したプロジェクトを発足させた。市民と研究者とのダイレクトな双方向交流を実現することで、ゲノム研究の意義や応用技術の可能性を理解してもらうことがねらいだ。

ただし、効果はまだ十分とは言い難い。2005年11月に、山梨大学の山縣教授らが全国の約4,000人を対象に行った調査では、「ゲノムという言葉を全く知らなかった人が30%。意味を理解している人が15%だった」としている。興味深いのは、「70%が、ゲノム研究を医療に応用することに賛成だと

ヒトES細胞およびクローン胚をめぐる各国の規制（2006年3月現在）

		ヒトES細胞		ヒトクローン胚
フランス	○	余剰胚からのES細胞の樹立・利用を容認（2004年）。	×	ヒトクローン胚の作成・利用を明示的に禁止（2004年）。従って、クローン人間の作成も禁止。
イギリス	○	目的を限定した許可制でES細胞の樹立・利用を容認（2001年）。	○	目的を限定した許可制で容認（2001年）。クローン人間の作成は法で禁止。
ドイツ	○	厳しい規制の下、余剰胚から作成されたES細胞の輸入と使用を認める(2002年)。	×	ヒト受精胚の研究用作成・利用は一切禁止（1990年、胚保護法）。従って、クローン人間の作成も禁止。
アメリカ	○	政府予算による研究は余剰胚から樹立されたES細胞に限定（民間資金による研究は連邦政府による規制範囲外）。	○	法的規制はなし。ただし、大統領令によりヒトクローン胚の作成・利用は公的助成禁止。
韓　国	○	余剰胚からのES細胞の樹立・利用を容認。	○	目的を限定した許可制で容認。クローン人間の作成は法で禁止。
日　本	○	余剰胚からのES細胞の樹立・利用を容認。	○	法律に基づく指針により、目的を限定した許可制で容認（ガイドライン作成中）。クローン人間の作成は法で禁止。

答えた」とする点だ。「ゲノム研究についてはよくわからないが、医療に役立ちそうなので賛成」ということなのだろうか。雰囲気だけで市民がミスリードされてしまう事態は、避けなければならない。山縣教授は新聞紙上で、「学校教育を含めて、ゲノムに接する機会を増やして、理解を深めていくことが必要」とコメントしている。

同じく文部科学省の科学技術政策研究所では、国民の科学離れを食い止めるためのシンポジウムや企画展を多く手がけている。「科学技術がブラックボックス化したことで、かつては身近であったはずの科学が現実離れしてしまっている」。同研究所の渡辺政隆上席研究官は、今の状況をそう分析している。

一方で、日本科学未来館、民間の武田計測先端知財団、NPO法人「くらしとバイオプラザ21」といったさまざま組織が、各地で「サイエンス・カフェ」と題したイベントをさかんに企画している。会場では、コーヒーや軽食を片手に、遺伝子組み換えや最新脳科学、環境問題、ナノテクノロジーなどの日常生活と深い関わりをもつ科学技術について気軽に議論が交わせるため、仕事帰りのサラリーマンや学生、主婦などに人気だという。専門家も参加するため、市民の疑問や不安にこたえる場としても機能しはじめている。


最先端で活躍する若手研究者を招き、会場を巻き込んだインタビュー形式で研究のプロセスを紹介する「サイエンスエッジ」。(写真:日本科学未来館提供)

こうした試みは「サイエンス・コミュニケーション」と称され、科学技術全般の理解と、技術を用いることへの是非を判断する目を養うものとして注目されている。単なるブームで終わらせないために、各組織は、いかに広く、様々な立場の市民を取り込んでいくかを模索し続けるべきだろう。

変わりゆく生命観

いうまでもなく、生命科学研究に課せられた目的は「生命現象の解明」にある。その源流は、古代ギリシアに生きたアリストテレスにまでたどることができる。アリストテレスは、さまざまな生き物を観察することで、形態や現象の目的を探ろうとし、生命の正体は霊魂にあると結論づけた。この「生命は神秘的なものである」とする生命観は、17世紀に至るまで主役の座に座りつづけることになる。

18世紀以降、ようやく迎えた生命科学の黎明期には、生物が「動く装置」としてとらえられるようになり、器官、細胞、発生、増殖などのしくみが調べられていった。20世紀前半に遺伝子の概念が誕生し、1953年にワトソンとクリックによってDNAの二重らせん構造が明らかにされると、わずか半世紀足らずのあいだに、遺伝子発現、発生、分化、細胞増殖、免疫システム、神経伝達といった多様な生命現象の基本的メカニズムが明らかにされていった。並行して、大腸菌、線虫、ショウジョウバエ、マウス、ヒトなど、多くの生物種のゲノムが解読され、その種数は、細菌で200、動植物で40にのぼるほどになっている。

こうした爆発的ともいえる発展の末に、研究者は、生命を直接操作する術を手に入れた。科学とは「神秘的なもの」である生命を、「化学的または物理学的」に理解しようとする行為だ。私たちは理解し、生命を操作することでもたらされる利益を享受するようになり、さらなる利益を求めて過剰な期待を抱くようになっていった。

なぜ不正が起こったのか

2000年以降、こうした状況の弊害が目に見えるかたちで表に出てきた。例えば、韓国、ソウル大学でおきたヒトES細胞論文のねつ造であり、国内複数の大学・研究機関で明らかになった研究データのねつ造といった不正行為だ。

新聞報道によると、発表した論文を取り下げた数において、日本はワースト4位に入っている。国際的な科学誌Natureに2005年に掲載された記事によると、研究者に対する調査の結果、回答者の3割近くがデータの不適切な管理など、何らかの望ましくない行為を行っていたとされる。論文は、その研究成果を最初に発表したものでなければ価値がない。いかにインパクトのある論文を、いかに多く世に出すかが、研究予算や研究における地位を大きく左右する。ソウル大学の事件のように、自らの一研究が「難病治療の切り札」として持ち上げられ、国家をあげての過度な期待を集めてしまうケースもすでに現実のものとなっているのだ。

再び、「生命とはなにか」を問う

私たちは、38億年にもおよぶ生命史のなかで、ほんのわずかの短い時間に、あまりにも多くのことを知り、多くの技術を手に入れ、多くのことを実現させてしまった。

その結果、「治療目的ならば、遺伝子や受精卵の操作は許されるのか」、「脳死はヒトの死といえるのか」、「個人のゲノム情報はいったい誰のものか」といった、人類がこれまでに経験したことのない倫理問題が持ち上がり、さまざまな混乱と衝突が生じている。

先人たちは「生命とはなにか」、「生きているとはどういうことか」という単純な問いかけによって生命科学を切り開いてきた。私たちは生命を人為的に操作できる時代にいながら、いまだにその問いの答えを手にしていない。この事実を再認識することが、「得られた技術を使うべきか否か、使うとしたらどのように使うべきか」といった、さらなる問いの答えを見いだすヒントになるのではないか。一人ひとりが「いのち」について考える社会こそが、生命科学の新たな扉を開く原動力になると信じたい。

西村尚子

COLUMN「役に立つ研究」

コラム

役に立つ研究

西川伸一

最近役に立つ研究を心がけよという号令があちこちから聞こえてくる。ちょっと前には、日本も応用科学一辺倒から、欧米並みに基礎科学に貢献できる成熟した科学技術行政をとるべきとの意見もあったのだが、不況の到来と共にこんな声はどこかに消えてしまった。しかし、世界を周ってみるとこれは日本に限った現象ではなく、国の政策として何かが語られるとき、欧米でも研究成果応用への道筋を示すべしとの声が大きい。これに対し、個人の興味に基づく研究こそ真の研究で、役に立つなど考えること自体が間違いであると声を上げる研究者も日本には多い。

冷静に見つめてみれば、役に立つ研究という主張には問題が多く、注意が必要だ。まず、研究者側の本能的な反発を買う。やろうかなと思っていることを、他人から改めて命じられるとやる気が失せることは誰もが経験しているはずだ。多分だれも役に立たないことを願って研究することはない。もし、各人の努力が人の役に立つのなら、喜ばしい限りだ。なのに、わかっていることをことさら言われると、思わず反発したくなる。

次の問題は、人の役に立てという目的設定があまりにも漠然としていることだ。糖尿病の治療に役立つことは十分具体的な目標だが、人の役に立つという目標には具体性がなく、精神論に近い。実際、それぞれが行っている研究が人の役に立つのかと抽象的に問われたとき、どれだけ正確に答えられるだろうか。たとえ糖尿病について研究していたとしても、それが人の役に立つか最後までわからないことが多い。長年かけた研究が、結局多くの人を死に追いやっただけで終わることすらあるだろう。まして役に立つことを最初から目標に掲げて具体的な研究を構想することは不可能ではないだろうか。

しかしこの掛け声が精神論に過ぎないとしても精神論が持ち出される背景に流れている苛立ちを科学者側もよく理解する必要がある。当然その一つには経済的背景がある。現代の科学は金食い虫だ。だから見返りを期待しない科学振興などほとんどありえない。実際、日本政府が2000年に始めたミレニアムプロジェクトも、バブル経済が破綻した後の長年にわたる不況に対する一つの政策として進められた。経済をはじめ国の重要問題は科学技術を通してしか解決がないという近代国家の思想的伝統に基づく政策だ(富国強兵を資源なしで実現するとしたら何が必要かを考えてみればよい)。

しかしこの近代国家の伝統は何も今に始まったことではないし、日本に特殊なことでもない。極めて現代的な背景として気になるのが個人の原子化問題である。日本を始め多くの先進工業国では、個人の自由の拡大と、国家や宗教といった絶対的な基準の喪失、そしてその結果社会の連帯が失われ個人の原子化が進むという事態が進行してきた。実際、現在の社会問題の多くが連帯の欠如と自己中心主義に起因すると考えられている。例えば、最近のライブドア事件やニート問題はこの典型である。その結果、社会全体にこのような個人の原子化状況に対する苛立ちが満ち溢れている。そんな中、「個人の興味でやる研究が重要で、役に立つ研究などは間違いである」という言明は必ず誤解される。それが、科学研究の重要な一面を言い当てているにせよ、科学者とはなんと自己中心的な特権階級であるかという印象を与えるはずだ。税金で支えられているのだから、誤解を生まないよう口を慎め!などと言うつもりはない。研究そのものは個人の興味に基づくにしても、それが他の人間とどのように関わり連帯しうるのかを考える想像力を持つべきではないかと言っている。私は、科学は必ず技術を生み出し、それが是非を問わず将来に大きな影響を与えると思っている。そして私たち人間が生き物である以上、生物に関わる研究の全ては人間の生命現象と関わる。だとすると、役に立つ研究など真っ平ごめんと言わないで、自分の活動を通して、これまで知らなかった誰かと連帯できないかなどと考えてみてもいいのではないだろうか。今、研究所や大学は一般公開や、様々なコミュニケーション活動を通して連帯を図ろうとしている。ただ、まだまだ、個人の発意に基づくというよりは、組織レベルの取り組みだ。これに加えて、もし研究に携わっている一人ひとりが、自分の研究が自分以外とどんなかかわりを持つのかちょっと想像をめぐらせるだけで、科学の世界からまた新しい風が吹くのではないだろうか。期待したい。



幹細胞研究グループ
グループディレクター
西川伸一

30年後の発生生物学

発生・再生研究に新たな風を吹き込むCDBの若手研究者5人がこの日集った。30年後に何を見据えて研究しているのか、生命科学が世の中にどのようなインパクトをもたらすのか、それぞれが描く発生・再生研究の未来像を語った。



若山照彦（わかやま てるひこ）
ゲノム・リプログラミング研究チーム
チームリーダー

上田泰己（うえだ ひろき）
システムバイオロジー研究チーム
チームリーダー

斎藤通紀（さいとう みちのり）
哺乳類生殖細胞研究チーム
チームリーダー

小林徹也（こばやし てつや）
システムバイオロジー研究チーム
研究員

工樂樹洋（くらく しげひろ）
形態進化研究グループ
研究員

発生研究、様々な視点

上田（進行役）　今日は発生生物学の未来について、また将来、生命科学によって世の中がどのように変化するかを考えようということで、皆さんにお集まりいただきました。まずは自己紹介からはじめましょうか。

斎藤　哺乳類の生殖細胞を研究している斎藤です。体細胞とどこがどう違うから、生殖細胞だけが一個体をつくれるのか、その背景にある生殖細胞のゲノム調節機構とはどのようなものか、そういったことを理解したくて、まずは生殖細胞が発生過程で生まれる仕組みから研究しています。

工樂　工樂です。遺伝子や分子のレベルで進化を考える研究をしてきました。非モデル生物、つまりまだあまりよく研究されてない生物の遺伝子の配列を調べて、分子系統樹を描いたりしていました。CDBに来てからは、発生プログラムの変化が、どのように生物の形態、つまり形の進化に影響を与えてきたのかを分子レベルで探る研究をしています。

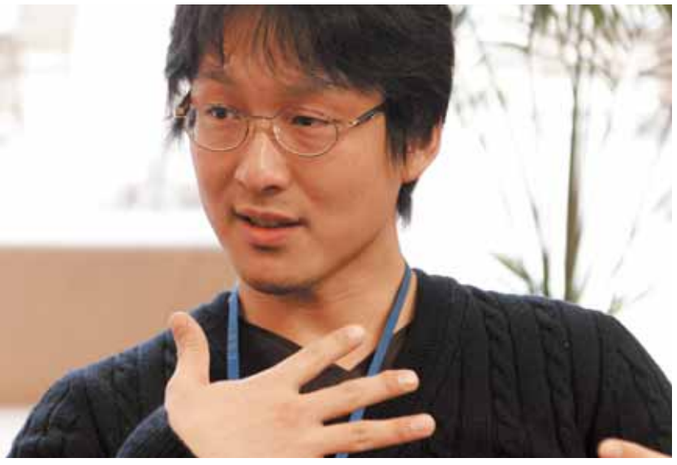
小林　小林です。大学では応用数学を学びました。その名の通り、応用しなければいけないのですが、細胞の中で遺伝子や分子がつくるネットワークが、どのようにして生命現象として機能を発揮するのか、そういうことを理論的に説明できないかと思い、研究をしています。今は理論と実際の実験を両輪でやっています。

若山　自然には子供が生まれない状況から子供をつくること、それが僕の研究室の共通のテーマです。不妊マウスから子供をつくる、体細胞から子供をつくる、そういったことです。そのためには、斎藤さんが研究しているように、体細胞と生殖細胞がどう違うのか、受精によって発生がどうやって開始するのか、といったことを分子レベルで調べるのも重要ですが、僕のラボは、マイクロマニピュレータで核移植をするテクニックの開発・改良をメインにやっています。そういう意味では、上田さんのところと同じように少し異端かもしれませんが。

上田　いやいや、王道だと思っていますが（笑）。私は、複雑で動的な生命現象がどのような遺伝子ネットワークの機能に基づいているのか、ということを理解したいと思っています。具体的には体内時計を構成する遺伝子をモデルに、転写ネットワークが発現リズム、そして生体リズムを生み出すメカニズムを研究しています。ゲノムワイドな発現解析とバイオインフォマティクスを効果的に組み合せる技術開発も、私の研究室の特徴です。

まずは5〜10年、何ができるか

上田　今、皆さんのお話しを聞いて、色々な視点から研究



をされているので、今日は面白い議論になりそうです。いきなり30年後というのも難しいかもしれないので、まずはここ5年、10年で何が大事なテーマになりそうでしょうか。

斎藤　再生研究では、幹細胞の「培養」がとても大事になってくると思います。体の中には色々な幹細胞があって常に新たな細胞を供給してることが分かってきましたけど、ちゃんと培養されている幹細胞は少ないですよね。例えば、皮膚に関する病気は果てしなくあるわけですが、皮膚の細胞一つとっても、純粋に、均一に培養された例はないと思います。やはり今後の再生医療を考えると、こういった幹細胞を一つひとつ、均一に培養することが大事だと思います。

上田　そもそも均一であることって出来るんですかね。発生というのは基本的に、均一な状態から不均一化、多様化していく現象ですよね。

斎藤　均一のレベルにもよりますが、臨床応用に必要なレベルでは僕は出来ると思います。きっと今はまだその方法を知らないだけで、培養条件とか、適切な環境を与えれば、ほとんどの幹細胞は培養できるようになるんじゃないかと思います。やはり、ES細胞に頼らない再生医療という意味でも、そういった幹細胞を培養するのは重要ですし、着実に研究をすればきっと可能だと思います。

上田　なるほど。それでは小林さんにお聞きしたいのですが、数理的な観点からみて、発生の「本質」を理解するというのは、どういうことだと思いますか。つまり、今は発生現象に関わる色々な分子や因子が分かってきたわけですが、それで本当に発生が分かったことになるのでしょうか。

小林　分かった、という気になるには、やはり理論モデルが必要だと思います。ただし、今最前線で研究されているような現象はまだ知識を蓄積する段階で、すぐに理論モデルはつくれないと思います。まずは、昔から研究されて、実験で定量的なデータがある程度揃った現象について理論モデルをつくる、それがここ5〜10年で出来ることかと思います。

上田　若山さんはどう思われますか。近い将来では何が分かるでしょうか。

若山　実は、何かを分かることを僕は目的にしていません。僕らがやりたいのは、「分かった」ではなく「できた」ということ。例えば昔できなかったことでも、最新の技術を使えばできるかもしれない。常識的にできないと思われていることを覆したい、そんなモチベーションで研究しています。

上田　「できた」と「分かった」は違う訳ですね。

若山　「分かった」ということの前に「できた」ということがあって、できたかどうかということが、「分かった」につながると思う。目的と全然違う結果がでたり、あり得ないような結果がでた時に、なぜそんなことが起きたのかを研究することで、生命のメカニズムが「分かった」ということになる。そんな新しい現象を見つけることが楽しいと思っています。実は5年後のことなんか、あまり考えない（笑）。

上田　そのスタイルは興味深いですね。レンスキーという研究者がいて、進化の研究をしたくて、20年間、大腸菌をひたすら毎日継代培養していた。最初始めたときはクレイジーと言われたけど、今は最先端になった。20年間あるからもう誰も追いつけない。でも若山さんの場合は、やはり、マイクロマニピュレーションという若山さんにしかできない技術があるから、ということではないでしょうか。

若山　僕だけではなく、僕のラボに来れば技術を覚えてできるようになる。だから世界で初めてのことを試せる。それが僕のラボの方針です。

上田　つまり「芸術」と「技術」と、二つの立場があり得て、誰にもできないことをやるアートの立場と、誰もができてこそ広まるというテクノロージーの立場があると思うのですが、そこはどう感じていますか?

若山　それは両方正しいと思っています。ぼくらは世界で一番すごいテクニックをもちたい、それで勝負したいと思っています。しかし、だれも真似できなかったら、再現性がない。再現性がなかったら、結局、価値がない仕事になってしまう。しばらくは新しい技術を独占して、いい結果を出す。その後は技術をみんなに広めたいという気持ちがあります。実際に私のラボには世界中から技術を習いに来ています。

斎藤　やはり、若山さんのようにテクニックをメインに据えて「できる」ということを主眼に置く研究者と、一方で、もっとクラシカルにメカニズムから攻める人がいて、それが上手く情報を交換し合ってコンビネーションで進むと、もっと色々な研究が花開くんでしょうね。

上田　その通りですね。では、ここ5〜10年でできたらすごい、と思うことはありますか。

斎藤　体細胞を試験管の中でちゃんとした機能をもった卵子にする、ということは一つの目標でしょうか。いったん分化した卵子が、受精によって再び一個体をつくりあげる、言い換えれば、ゲノムの状態が初期化されて全能力が引き出される、そのメカニズムを理論的に解明できれば、皮膚といった普通の体細胞だって卵子にすることができるかもしれない。

若山　僕らの目標の一つは、クローンマウスの成功率を上げることです。今、成功率は最高で5%ぐらい、子供が誕生する確立は低いんです。普通の受精卵の発生率が6割ぐらいだから、クローンもそのくらい成功率が上がれば完成されたテクニックといえます。誰かが大きなブレークスルーを起こす可能性はありますね。

進化研究の未来像

上田　一方で進化というのは、まだ実験になかなか乗せにくい分野という気がするのですが、生命の多様性だとか、なぜこんなに複雑なシステムが進化してきたのか、というのは非常に重要なテーマですよね。

工樂　確かにそうですね。進化も仕組みを知るという以前に、ヒトやほかの動物も含めて、今いる生物の間で何がどう違うのか、まずゲノムを比べてきっちり知る段階だと思うんです。次の5年で非モデル生物のゲノム配列もデータベースとして整備されてくると思います。その時に、どこに注目して比べるのか。その比較すべき生命現象の一つが発生ですが、その中のさらに自分の注目する遺伝子を調べてみる。そして、遺伝子がどう違い、それが形態の進化にどうつながっているのかを探る。そういう方向性を思い描いています。

上田　発生システムがどう進化してきたか、ということですね。

工樂　そうですね。例えば、ヒトゲノムはだいたい解読されていて、遺伝子が何個ありましたと言うけれども、いざ遺伝子という部品を渡されて「ヒトゲノムをつくってみなさい」と言われてもできないわけです。それは、ヒトが進化の過程で色々な段階を経てきたからで、その歴史が、ヒトゲノムに特徴的な遺伝子発現を可能にしたという部分がありますから。

上田　斎藤さんの視点はいかがですか。例えばハエと哺乳類では生殖細胞形成はだいぶ違うようですが、生物間の比較は重要だと思われますか?

斎藤　もちろん重要ですが、生殖細胞の本質的なところはまだまだ謎が多くて、本格的な生物間の比較や進化の研究はこれからですね。進化とは何か、生命とは何か、それを考えるヒントとなるような、ある生物にしかない神秘的な現象や、逆に生物間で一般性の高い現象が、生殖細胞にはまだ隠れているのではないかと思います。

上田　なるほど。そういった観察、比較するというアプローチがある一方で、もしも細胞を人工的につくることができれば、それを使って進化の研究が俎上に乗ると思うんですが。

斎藤　間違いなく、最高のフロンティアのひとつですね。

工樂　それは自分が進化について研究する上で信じて疑わないことです。あまり大声で主張しないようにしていますが（笑）。それにゲノムの比較から見えてくるものは進化の問題にとどまらないと思います。個々の生物を理解する上でも進化の視点は一石を投じうるはずです。

生命を「つくる」

上田　発生研究にも、「つくる」という視点がもっとあってもいいと思います。発生システムを解析していくというのも大切ですが、人工的につくるという視点。

斎藤　そうですね、細胞から組織や臓器を試験管内で構築するという再生研究はそれに近いですよね。でも平面状の組織はつくれても、色々な種類の細胞が混ざって立体的にオーガナイズされた臓器、つまり腎臓や肝臓をつくるっていうのは、もう少し先ではないでしょうか。

上田　結局、発生の形づくりがどこまで分かるか、というところに戻ってきますかね。この遺伝子が欠損するとこの器官ができない、というところからもっと先にいって、メカニズム的に分かるようになるんでしょうか。つまり、均一なものが不均一化するという過程は、理論的に分かるのでしょうか。

小林　非対称分裂のように、細胞が不均等に分裂して2つの異なる細胞になるとか。

上田　非対称分裂のように1から2になる過程、つまり差が生じるしくみというのは、突き詰めていけば理論的に分かる気がします。でも、臓器形成のような、より高次な形をつくる、



つまり2からnになるメカニズムっていうのは未だほとんど見えてこない。

小林　差ができる、できないの仕組みは、数学的には対称性やぶれのような形で昔から研究されてきましたよね。問題はいかに実験から得られた分子的な知見を数学的な概念と結び付けていくか、だと思います。しかし、均一なところから差が生じた後に、より複雑な組織化が起きる仕組みはまだまだこれからですね。

若山　理論で分かるという目的をさておけば、つくること自体は難しくないでしょうね。例えば、脾臓ができない変異マウスがいますが、発生の初期に正常なES細胞を外から注入してやると、そのES細胞だけからできた脾臓がつくられる。つまり、マウスの体を借りてES細胞から脾臓をつくっているわけです。再生医療の実現という意味では、患者さんは待ってくれませんから、そういう視点も必要かもしれません。

生命科学と倫理

上田　仮に他の生物の体を借りてヒトの臓器をつくるとした時、腎臓や脾臓ならともかく、脳ができたらどうしますか。つまり、一つの視点として倫理的な問題はどう考えますか。臓器の話に限らなくても、発生・再生研究の先にある応用を考えた時に。

斎藤　僕のような生殖細胞の視点から言うと、やはり、子孫ですよね。臓器移植などは子孫に影響が及ばないので、それほど大きな問題ではないと思うのですが、例えば、僕はちょっとハゲやすい遺伝子のタイプだから、子供はハゲないように遺伝子を操作しようとか（笑）。そういう人が出てくる可能性もある。子孫へ影響を及ぼすような遺伝子操作はしないというのが一つの考え方ですね。

若山　しかし、遺伝病の人には生殖細胞や胚の段階で遺伝子操作をしていいのか、という問題もありますよね。

上田　どこを正常とするかは、ある意味、主観的な部分があるじゃないですか。どこに線引きをするべきでしょうか。

斎藤　難しいですね。子孫へ影響を及ぼす操作はしない、というのが個人的な考え方ではありますが。

上田　しかし、脳だとか、かなりその人がその人たる由縁の臓器、それが影響を受ける、さらにはリプレイスされていくとなると、倫理もさることながら、自分とは何か、そういう問題になってきますよね。

小林　精神疾患の薬物治療や、外科的な治療も既に行われているわけですし、具体的な線引きができないなかでどうするのか、ということですよね。

斎藤　難しい問題です。そのステップステップで間違いなく、いろいろな議論は重ねられるはずだけれども。

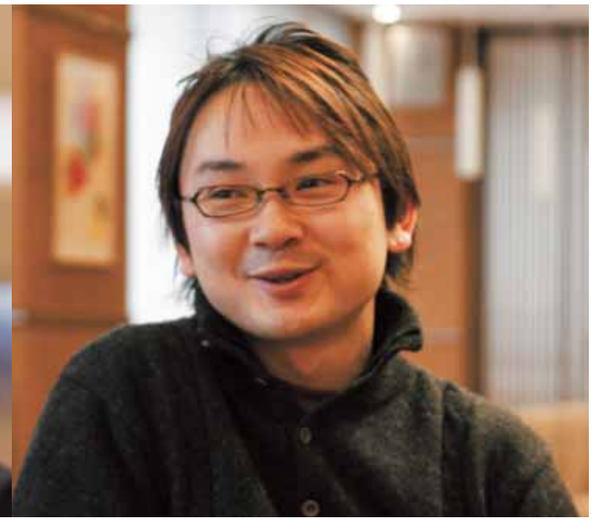
上田　こんなことができそうだ、という段階で、社会で話し合うことが大切ですね。生命科学が大きなインパクトをもっている以上、それに科学や研究がすたれないためにも、社会に受け入れられる形で研究を進めていくことが必要ですね。自分とは何か、人とは何か、生命とは何か、という根源的な問題に関わりますから。

日本の研究、これから

上田　少し話題を変えて、今、世界的に見て日本の研究レベルはどうなんでしょうか。発生分野はそれなりに強いという話もあるようですが。

斎藤　倫理がないからじゃないですか。





上田　ちょっと待ってくださいよ（笑）。

斎藤　冗談です。よくいわれるのが、ところどころに優秀な先生がいて高いピークはあるけれど、裾野が狭いので力強くない。全体的に底上げするパワーがまだ弱い。

小林　役に立ちそうな研究しかしていないということですか。

斎藤　そうですね。応用とか考えずに、何の役に立つか分からないけど純粋な興味で研究している人の層が分厚いと、ブレークスルーをもたらすような思わぬ発見が出てきますよね。

上田　それは国や民族性の違いもあるのでしょうか。

斎藤　例えばヨーロッパでは、どのラボにも10カ国くらいの人が常にいます。それに比べて日本では、日本人がほとんど。そういう均質さが欧米に比べると間違いなくありますよね。それはそれで利点があるわけですが、均質だと、ところどころにピークがあっても多様性が生まれにくい。日本も、世界中から優秀な人が集まってくる環境になればいいと思う。

上田　そういった人の流動性という意味では、異分野交流の面はどうですか。

小林　日本のなかでも、残念ながら異分野交流はあまり進んでいませんね。理論屋からみても、本当は生物の実験をする人と議論しながら、理論モデルをどんどんつくり変えていくのが楽しいはずなんです。でも、実際にやるとなると大変。相手の分野も全部分からなければいけないし、自分の分野の問題もきちんとやっていかなければいけない。だから、一つの理論モデルができてしまったら、理論屋の中だけで、そのモデルを使って研究を進めてしまう傾向がありますね。

斎藤　日本でも異分野交流はどんどん始まってるし、遅れているというほどではないと思います。ただ、ヨーロッパに留学していて思ったのは、共同研究が進むスピード、これは格段に違う。

小林　一緒に何かやろうと思ったとき、これを知りたい、これをやりたいというモチベーションの共有が大事ですよね。それには、異分野やほかの研究室の人ともっと気軽に話をする機会を増やさないといけませんね。

若山　異分野交流もいいかもしれないけど、オタクの集まりで、同じ趣味の人間が集まるのも楽しいじゃないですか。一つのテーマで研究室が沢山集まったらどういうインタラクションがあるのか、それもちょっと楽しみではあります。

上田　もう一つは、少数の人たちがあるテーマに特化してやると、新しいものが生まれますよね。iPodの開発チームは、最初十数人でやっていたそうです。それで市場をあれだけ奪ってしまった。研究分野でも、新しいものが生まれるメカニズムを、もう少し組織論として意識してもいいですね。

究極の目標

上田　それでは最後に、30年後、もっと先でもいいですが、それぞれの究極の目標を聞かせてください。

若山　クローンはもともと畜産から出てきた技術なんです。だから、僕は酪農家の人たちの役に立ちたい。例えばクローン技術を使って神戸牛のようなおいしい牛肉を安くつくれるようにすること。そのために、農家で誰でもできるレベルまでクローンの成功率を上げて、技術を普及させたい、というのが夢です。

工樂　僕が進化の研究を始めた動機は突き詰めると、自分とは何か、を知りたいということです。それはおそらく一般の方にも興味があって、進化学はそれに対して、なるほど、と思える答えを用意できるかもしれない。僕自身は、進化学は「比べ方」を学ぶ学問だと思うんです。遺伝子であれ形態であれ、いろいろな生物を観察して記述するのは簡単ですが、比べることは意外と難しい。と同時に、そこにはいろいろと面白い発見がある。何が違って、何が同じなのか。その先に、ヒトとしての自分をより深く知りたい、そういうモチベーションでこれからも研究を進めたいです。

斎藤　生物の研究って、いま全く見えてないことが、ある日突然見えてきて、それが新たなパラダイムをつくる、ということがあるじゃないですか。だから究極の目標ってなかなか難しい。でも実際に、自分の子供を見ていると、すごいな、と思うんですよね。僕も嫁さんもだいぶ歳をとってきましたが、こんな年寄りから、なぜこんなにつるつるした子供が生まれてくるのかなと。そういう意味でも生殖細胞は面白いと思っているので、そのメカニズムをロジカルに解明して、最終的には体細胞からちゃんとした機能をもった生殖細胞をつくることで、それを証明したいなと思っています。

小林　今は、実験と理論の間を橋渡しする境界領域にいて、いろいろな知見を蓄積していきたいと思っています。理論をやっていると、「分かった」という気になるのが大事なんです。しかし、100個の要素があるシステムを見せられたら、分かった気にならないですよね。多分10個くらいに分けて体系的に階層化しないと分かったと思えない。そうすると生物のような複雑なシステムが分かるかというと、多分無理だと思います。それだったら、分かる気になるような方法をつくれないか。それには、今、アメリカなどで盛んに行われている脳とコンピュータをよりシームレスにつなぐ研究が面白いかなと・・・。



斎藤　コンピュータ科学の究極の応用って何なんですかね。僕が思うのは、人間は個人の限界として、死ぬということがあるじゃないですか。もし、脳が自己そのものだとするなら、例えば脳をコンピュータで再構成して、完全にそちらに移せば果てしなく死なない。

小林　技術として、究極的にはあり得ますね。もちろん、倫理的な問題が別にありますが。まずは、少しずつシームレスになっていくと思います。脳で考えるだけでハードディスクに情報が入るようになる。次に、コンピュータで処理した情報も脳に直接つながる。そうすると、感覚とか認知とか、そういうことがもっと分かってくるかもしれない。

斎藤　しかし実際には、そういうSF的な方向よりも、健全路線でいくんじゃないかな。例えば遺伝子組み換え作物でさえ、社会の抵抗感は強い。もっと精神と体が一体化して、それを健全にしていこうという動きが強くなるのでは。基本的な健康のレベルを上げて、どうしても仕方のない病気は受け止めていく。自分が永遠に生きるというよりも、新たな子供ができて、その次もできて、命をつないでいくというほうを個人的には選びたいかな。

工樂　進化ですね（笑）。

上田　そうそう。そういう生命が従ってきたある種の法則にとても興味がありますね。個体をずっとサバイバルさせるのではなく、子孫を残してリニューアルしていくという。同じことが分子や細胞のレベルでも起きていて、しかもリニューアルするだけでなくて、分子から細胞ができたり、細胞から個体ができたり、シンプルなものから複雑なものへ発展していく。それは正に進化の過程でもある、そういう気がしています。

上田　今日はみなさんありがとうございました。私自身とても楽しみました。これからも、こういうカジュアルな雰囲気でディスカッションできる機会を増やしたいですね。

（2006年3月）





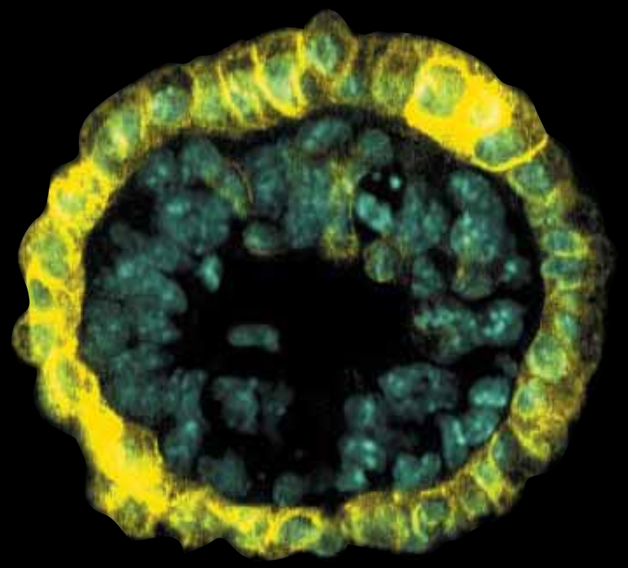
Center for Developmental Biology

独立行政法人理化学研究所　神戸研究所　発生・再生科学総合研究センター

理研CDBは、新たな千年紀に向けて
日本政府が重点的な取り組みを進める「ミレニアムプロジェクト」の
一環として2000年に設立されました。
本冊子「発生と再生ー見えてきた細胞たちの振る舞いー」は、CDBが5年間の
ミレニアムプロジェクトを完了し、新たな段階へと歩みを
進めるのを記念して作成されました。

contents

ミレニアムプロジェクト …… 84
センター長からのメッセージ …… 86
CDB Facts …… 88
研究室紹介 …… 90
News Pickup …… 98
A Day in the Life …… 100
CDBの情報発信 …… 102
神戸医療産業都市構想 …… 104



DNA構造解析から生命現象の解明へ

私たち人間がもっている数万個の遺伝子、
それらが細胞によってどのように使われ、
個体という高度に複雑な多細胞体制を実現しているのか。
その研究の中核を担うのが「発生生物学」だ。

ミレニアム・プロジェクト（日本政府による新しい千年紀プロジェクト）は、平成11年12月、新しいミレニアムの始まりを目前に、人類が直面する様々な課題に答えるために動き出した。そのひとつが「高齢化社会に対応し個人の特徴に応じた革新的医療の実現」を目指したミレニアム・ゲノム・プロジェクトである。

平成15年4月14日、30億塩基の全配列決定に取り組んでからほぼ15年、ヒトゲノムの解読が遂に完了した。生命科学のアポロ計画と呼ばれ、日米欧など6カ国の関係研究機関が参加した「国際ヒトゲノム計画」は、膨大な発生・再生関連の遺伝子情報をもたらしてきた。

ゲノム解読を境に、生命科学はDNAの構造解析から生命現象の解明へと歩みを進めたのだ。

ところが、これらの遺伝子情報が、細胞によって具体的にどのように使われ、個体という高度に複雑な多細胞体制を実現するのか、という点は、まだ十分に理解されていない。

ミレニアム・ゲノム・プロジェクトがめざす「革新的医療」を実現するためには、ゲノム解析から得られる情報を最大限に活用し、受精卵から個体への発生、細胞の機能分化、形態形成にかかわる遺伝子制御システムなど、基礎分野のさまざまな課題を解決する必要がある。

私たち人間、「人ひとりがもっている、数万個の遺伝子。それらが、どのように協調しあって体をつくりあげるのか？　この疑問に答えることは、生物科学における最も中心的な課題のひとつで、その研究の中核を担うのが「発生生物学」である。

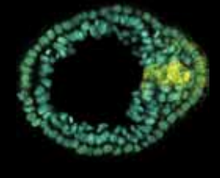
かつての発生生物学は、「発生メカニズムの研究」という、基礎研究に徹する学問であった。しかし、体の形成と維持という、生物存在のもっとも基本的な部分にかかわるこの学問は、その進展とともに、応用分野に対して大きな影響をもつようになった。とりわけ注目すべきが再生医療である。ES細胞やその他の幹細胞の分離が成功したことなどを契機に、損傷を受けた組織の再生さえも現実味を帯びてきた。

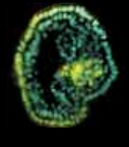
初期発生や細胞分化などの基礎研究の成果を、医学・医療にいかにして有効につなげていくのか。

理化学研究所　発生・再生科学総合研究センター（CDB）は、古典的発生学、分子細胞生物学、神経発生生物学、進化生物学などの基礎的発生研究を強力に推進するとともに、機能的ゲノミクス、バイオインフォマティクスなど、ゲノム情報を活用した新たな発生生物学を展開する。これらの研究から得られた基礎的知見を、再生医療の基盤構築に生かすべく、幹細胞研究を始めとする医学領域研究も併せて推進している。

発生生物学における基礎研究と医学分野の研究を、同一の研究所内で行うという、異領域間の密接な相互作用により、CDBの個々の研究チームは、21世紀の生命科学における、画期的な貢献を生み出そうとしている。









独立行政法人 理化学研究所 神戸研究所
発生・再生科学総合研究センター　センター長 竹市雅俊が語る

「私たちのビジョンは今も昔も変わらない。若い研究者がその能力を存分に発揮し、独創的な研究が生まれる環境を今後も築いていきたい」

CDBのビジョンとミッション

CDBの設立が決まった時、「期待される成果の達成だけでなく、純粋な好奇心に基づくクリエイティブな研究が花開くような環境をつくろう」、そして「年齢や国籍を問わず、あらゆる立場の優れた研究者に対して理想的な環境を提供しよう」というビジョンを私たちは共有しました。そのような研究環境があればこそ、発生、再生、そして再生医療の研究が一つ屋根の下で相乗効果を生み出し、独創的な研究が生まれると考えるからです。このような試みは、日本の情勢では実験的な要素を含みますが、私たちは幸いにもこの目標を達成しつつあり、研究体制の一つのモデルを提供しつつあります。

高齢化社会への対応策として再生医療の実現を目指した日本政府は、発生や再生メカニズムの解明といった基礎研究の重要性を認識し、「ミレニアムプロジェクト」の一環としてこれらの分野に5年間の投資を行いました。2000年のCDB設立もその一つであり、理化学研究所の卓越した研究推進体制にも助けられ、日本のみならず、世界においても注目されるユニークな研究所に育てることができたと自負しています。

若手研究者の能力をひきだす

CDBを立ち上げるにあたって私たちが下した最も重要な判断の一つは、若くて有能な研究者をリーダーとして採用し、自由に研究テーマを設定できる独立性と、それを実現するための環境を提供したことだと思います。特に日本では、博士研究員を終えたばかりの若い研究者が自分の研究チームをもつのは容易なことではありません。しかし、ひとたび彼らの情熱に火をつければ、そこには無限とも言えるポテンシャルを見ることができます。事実、ここ数年間に生まれた重要な研究成果の多くは若手研究者によるものでした。一方、私たちはこれらの若い研究者がCDBに長期間留まることを望んではいません。研究者としてのキャリアを築くにあたって、CDBは最終目的地ではなく、優れた成果を挙げた研究者がより高い地位を求めて巣立ち、そして新たな血液がCDBに流れ込むという循環ができれば理想です。激しく進歩する学問のフロントに立ち続けるには、人材の流動性が極めて重要と考えるからです。

グローバルな研究機関としてのCDB

さらに私たちは、日本のためのCDBでなく、世界のためのCDBであるように努力を重ねてきました。講演のための数日間の滞在であっても、数年間に渡る研究プロジェクトであっても、CDBを訪れる世界の全ての研究者が、ここをホームグラウンドと感じられるように、公式なセミナーや会議は英語で行ったり、また、外国人のためのヘルプデスクを設けたりしています。国際的に魅力的な研究機関であることは、力強く多様性に富んだ研究環境を築くのに重要なことなのです。国内に居ながらにして国際レベルの研究環境を体験できることは、日本人研究者にとっても大変有益と考えます。

5年間のミレニアムプロジェクトは私にとって非常に刺激的で充実したものであり、設立に関わった全ての方にとってもそうであったと信じています。CDBのビジョンとゴールは当時も今も変わりません。ミレニアムプロジェクトを完了し新たな段階へと進む今、改めてそれを認識し、発生・再生研究の理想的な環境を今後も築いていきたいと考えています。

CDB Facts

発生・再生科学総合研究センター（CDB）は、日本政府が進めるミレニアムプロジェクトの一環として2000年に理化学研究所に設置されました。「発生メカニズムの解明」、「再生メカニズムの解明」、「再生医療への学術基盤の確立」をテーマに、基礎研究から医療応用を視野に入れたトランスレーショナルリサーチまで幅広い領域の先端研究を行っています。



2000.4

理化学研究所にCDBを開設
（竹市雅俊センター長）
中核プログラムに7人のグループディレクターを選定

2001.3〜

研究施設が順次竣工

2000.12〜2002

創造的研究推進プログラムおよび先端技術支援・開発プログラムに20人のチームリーダーを選定

2002.4

神戸研究所設立、27研究グループ・チームが神戸にて研究開始
初めての国際シンポジウム
"A New Paradigm in Developmental Biology"をCDB Opening Symposiumとして開催



2002.12

研究A、B、C棟、動物飼育施設、水棲動物飼育施設からなる現行の施設が完成



2002.7

市民へ向けた開所記念シンポジウムを開催

2003.3

第1回 CDB Symposium
'The Origin and Formation of Multicellular Systems' を開催



2003.5

第1回
CDB一般公開を開催

2004.3

第2回
CDB Symposium
'Developmental Remodeling' を開催



2004.4

第2回
CDB一般公開を開催

2004.9

連携大学院を対象とした集中レクチャープログラムを初めて開催



2004.11

アジア太平洋発生生物学シンポジウムがCDBで開催される



2005.4

第3回 CDB Symposium
'Origin and Development of the Vertebrate Traits' を開催

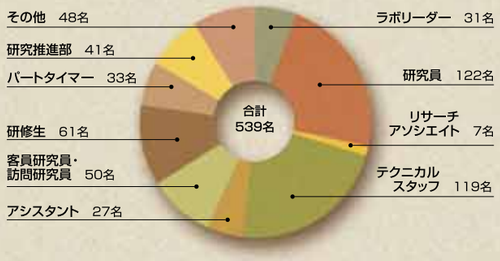


2005.5

第3回
CDB一般公開を開催



CDBスタッフ
（2006年1月現在）



理化学研究所（本所、埼玉県和光市）は大正6年の創設以来、日本を代表する自然科学の総合研究所として、物理、化学、工学、生物学、医学などの分野における研究を行い、その成果を広く社会に普及する活動を続けています。

組織図
Organization

センター長
竹市雅俊

副センター長

研究倫理委員会
CDBで行われる研究の安全性や環境への影響、関連法令や指針への適合性を審査します。さらに、研究活動が社会に適切に開示されているかなど、さまざまなレベルでセンターの運営にアドバイスを行います。

アドバイザリーカウンシル
発生・再生研究の関連分野で著名な外部メンバーからなる評価機関で、CDBの研究活動の成果や将来の方向性について評価やアドバイスを行います。

中核プログラム Core Program
高い国際競争力を有する研究リーダーにより、発生・再生研究の戦略的かつ多面的な推進を目指します。7つの研究室により構成され、各研究室を率いるグループディレクターはセンターの運営にも関わります。

創造的研究推進プログラム Creative Research Promoting Program
若手の研究リーダーによる個性的な研究を強力に支援し、個々の創造性、独創性を強く意識したボトムアップ型研究を目指します。チームリーダーが率いる約20の研究チームは、高い独立性と柔軟なシステムの下で、それぞれ独自の研究に専念することができます。

先端技術支援・開発プログラム Supporting Laboratories
発生・再生現象の多彩な研究と再生医学につながる技術基盤の開発を行うとともに、他の研究室に対して電子顕微鏡による解析や変異マウス作成などの技術的支援を行います。

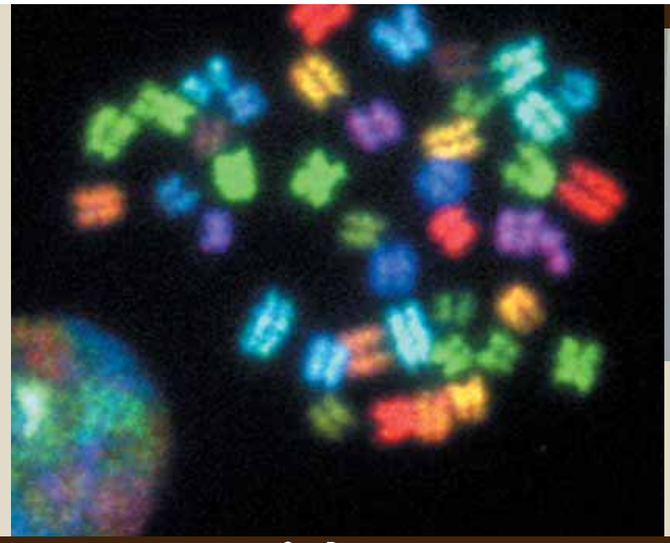
支援ユニット Support Unit
ゲノム情報に基づいた発生・再生研究の推進を目指し、DNA配列解析からマイクロアレイ解析にいたる多彩な技術サポートを提供するとともに、新規技術の開発に取り組みます。

リーディングプロジェクト研究ユニット Leading Project Research Unit
リーディングプロジェクトは文部科学省による研究開発委託事業で、再生医療の実現化を目指す先進的な研究が行われています。

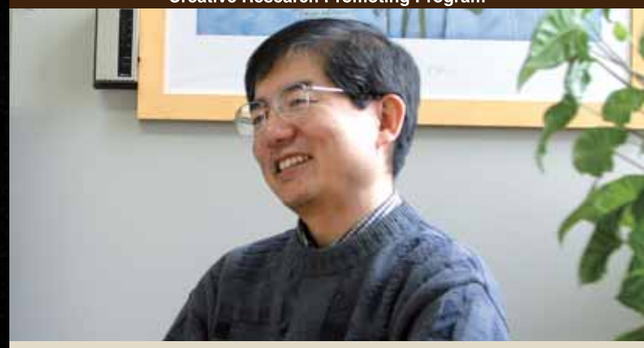
研究室紹介
RIKEN CDB LABORATORIES

基礎研究と応用研究が融合する場所

発生・再生生物学の基礎研究に留まらず、再生医療を目指す医学領域研究を同じ研究所内で行っているのがCDBの特徴の一つです。これらの広い領域をカバーするべく、国籍や年齢、性別を問わずに優秀な研究者を招聘し、30を超す研究室が独創性・創造性の高い研究を行っています。



Creative Research Promoting Program



Neural Network Development
神経回路発生研究チーム

どのようにして神経回路が正しく構築されるのか。匂いを感受、識別する嗅覚神経回路をモデルに、その発生機構をショウジョウバエの変異体解析から明らかにする。

浜 千尋

Core Program



Evolutionary Regeneration Biology
進化再生研究グループ

切っても切っても再生してしまうプラナリア。この高い再生能力を支えている幹細胞システムを理解し、細胞分化を自由自在にコントロールする仕組みをプラナリアから学ぶ。

阿形 清和（2005年4月より京都大学大学院教授）

Core Program



Vertebrate Body Plan
ボディプラン研究グループ

脊椎動物の頭部形成をテーマに、動物の体づくりの発生プランを分子レベルで解明し、その進化的起源を理解する。

相澤 慎一

Core Program



Morphogenetic Signaling
形態形成シグナル研究グループ

ショウジョウバエの肢や翅、気管の形成をモデルに、形態形成における細胞間コミュニケーションの役割を解き明かす。

林 茂生

Creative Research Promoting Program



Vertebrate Axis Formation
体軸形成研究チーム

体の背腹・前後・左右の軸をつくる仕組み、さらにそれらの体軸情報を基に細胞運命が決定される仕組みをゼブラフィッシュの研究を通して明らかにする。

日比 正彦

Creative Research Promoting Program



Stem Cell Translational Research
幹細胞医療応用研究チーム

血管を新生する幹細胞をテーマに、身体・臓器の再生メカニズムを探る。これらの幹細胞基礎研究を発展させ、虚血性疾患（心筋梗塞など）への医療応用を視野に入れたトランスレーショナル研究を展開する。

浅原 孝之

Creative Research Promoting Program



Neuronal Differentiation and Regeneration
神経分化・再生研究チーム

神経栄養因子と呼ばれるタンパク質群が、神経細胞の誕生、生存、分化、成熟、さらには再生にどのように機能しているのか。その疑問に答えることで、神経疾患の治療や神経再生医療への新たな糸口を探る。

榎本 秀樹

Creative Research Promoting Program



Positional Information
位置情報研究チーム

生物の発生では均一に近い状態から臓器などの体の立体構造が自律的につくられる。この一見エントロピーの法則に反するような現象が、どのようなからくりで可能となっているのか。数理科学と生物学実験からその仕組みを明らかにする。

近藤 滋（2005年4月より名古屋大学大学院教授）



Creative Research Promoting Program



Cell Lineage Modulation

分化転換研究チーム

近藤 亨

ある種の組織細胞は特殊な条件下で幹細胞と同様の能力を獲得する。この「幹細胞化」の分子機構の解明を通し新規再生治療法の創出を目指す。

Core Program



Evolutionary Morphology

形態進化研究グループ

倉谷 滋

カメにはカメ独特の発生プログラムがあるため甲羅ができるというように、動物ごとに様々な形があるのは、発生プログラムが進化してきたからだ。私たちは、発生における遺伝子の「機能」の変化として形が進化する仕組みを追求したい。

Creative Research Promoting Program



Chromatin Dynamics

クロマチン動態研究チーム

中山 潤一

遺伝情報を司るDNAは、クロマチンと呼ばれるタンパク質との複合体として存在している。このクロマチン構造の変化が、どのように細胞の個性を決める遺伝子の発現を調節しているのか、酵母と哺乳類培養細胞をモデルに、その分子メカニズムを解明したい。



Creative Research Promoting Program



Sensory Development

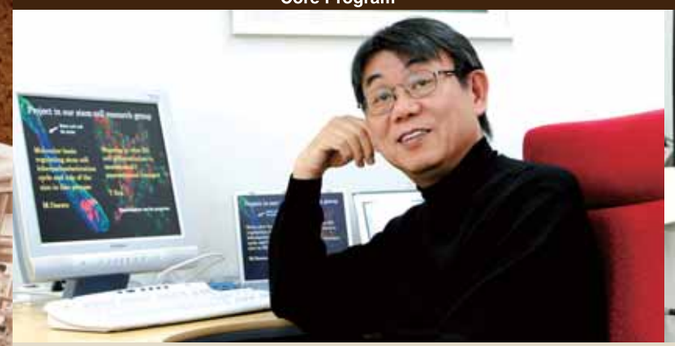
感覚器官発生研究チーム

Raj Ladher

器官形成は、正しい場所で正しい細胞分化が起き、さらに周囲の組織と機能的に統合されて初めて完成する。この極めて複雑な過程がどのように達成されるのか、内耳などの感覚器官をモデルに明らかにしたい。



Core Program



Stem Cell Biology

幹細胞研究グループ

西川 伸一

私たちが比較的長い寿命を持ちえるのも、体の細胞の一部が毎日新しいものと置き換わっているから。私たちの研究室では、この新陳代謝の仕組みについて研究すると同時に、この仕組みを人為的に操作する方法を開発して病気や老化を克服したいと考えています。

Creative Research Promoting Program



Cell Migration

細胞移動研究チーム

西脇 清二

動物の器官形成や疾病の過程では細胞の移動が重要な役割を担っている。線虫の器官形成をモデルとして細胞移動の方向、距離、時期などがどのような分子の働きによって調節されているのかを明らかにする。

Core Program



Cell Asymmetry

非対称細胞分裂研究グループ

松崎 文雄

ショウジョウバエとマウスをモデルとして、神経幹細胞から多様な神経細胞が生じる仕組み、さらにそれを精緻な脳構築に導くメカニズムを明らかにする。

Creative Research Promoting Program



Germline Development

生殖系列研究チーム

中村 輝

ショウジョウバエとカタユウレイボヤをモデルに、次世代に遺伝情報を伝えることのできる唯一の細胞種、「生殖細胞」の形成・分化の制御機構の解明を目指す。さらに、この研究を通して、RNA局在や翻訳制御などの普遍原理を探る。

Creative Research Promoting Program



Pluripotent Cell Studies

多能性幹細胞研究チーム

丹羽 仁史

分化とは何か。未分化とは何か。ES細胞をテーマに、分化多能性を司る分子機構を解明し、究極的には核移植を経ることなく体細胞を初期化して「多能性」を再獲得させることを目標にする。さらにこの研究を通して哺乳類初期発生の謎にも迫りたい。

Creative Research Promoting Program



Mammalian Epigenetic Studies

哺乳類エピジェネティクス研究チーム

岡野 正樹

哺乳類ゲノムDNAは化学修飾（メチル化）によって「標識」がつけられている。このDNAメチル化「標識」によって、細胞が遺伝子発現を制御・記憶するメカニズムを研究し、それらの発生過程に果たす役割を明らかにする。

Creative Research Promoting Program



Mammalian Molecular Embryology
哺乳類胚発生研究チーム

Anthony C.F. Perry

哺乳類の受精はどのようにして起こるのか。精子と卵子のどのような相互作用が個体発生を可能にしているのか。発生学と分子生物学を統合し、「全ての始まり」を司る分子メカニズムを明らかにしたい。

Creative Research Promoting Program



Mammalian Germ Cell Biology
哺乳類生殖細胞研究チーム

斎藤 通紀

哺乳類の生殖細胞が発生の過程で獲得・維持する全細胞種への分化能力、ゲノム修飾再編成能、次世代形成能を明らかにし、試験管内で再構成する。

Creative Research Promoting Program



Cell Fate Decision
細胞運命研究チーム

澤 斉

発生過程で多種多様な運命をもった細胞がどのようにつくられるのか。細胞系譜の解析が容易な線虫を用いて細胞運命の決定機構を明らかにする。

Core Program



Organogenesis and Neurogenesis
細胞分化・器官発生研究グループ

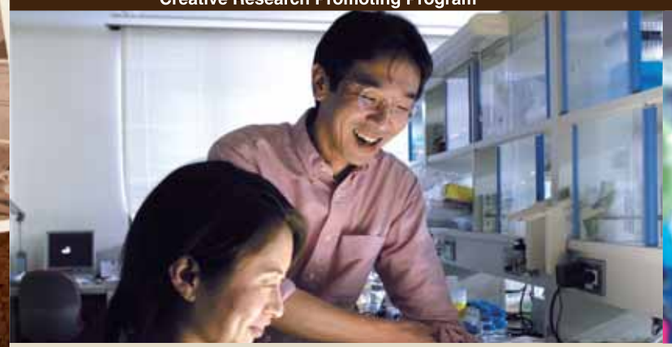
笹井 芳樹

両生類から哺乳類にいたるモデル生物を用いて脳発生のメカニズムを明らかにする。その知見を元に、ES細胞から再生医学に応用可能な様々な神経細胞をつくり出す。





Creative Research Promoting Program

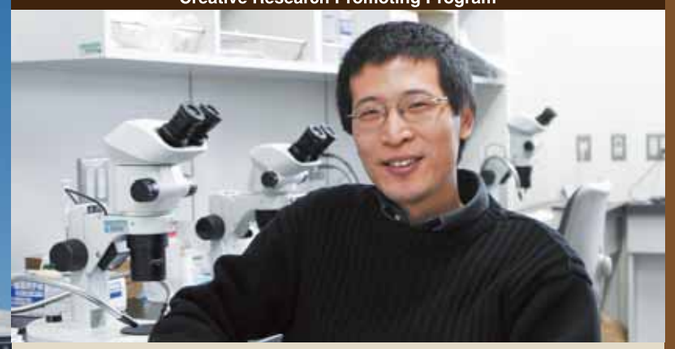


Embryonic Induction
胚誘導研究チーム

佐々木 洋

胚発生時に一時的に存在し、周囲の細胞の挙動を調節するシグナルセンター。その成り立ちと機能を明らかにし、胚が単純な細胞塊から形をもった初期胚へとつくり上げられる仕組みを解明したい。

Creative Research Promoting Program



Early Embryogenesis
初期発生研究チーム

Guojun Sheng

発生の過程でどのように細胞の運命決定が行われ、体の基本構造がつくられるのか。ニワトリ胚の中胚葉をモデルに、その形成と分化に関わる分子イベントを解き明かす。

Creative Research Promoting Program



Developmental Genomics
発生ゲノミクス研究チーム

杉本 亜砂子

約20,000あるといわれる線虫の遺伝子の機能を体系的に解析し、発生を司る遺伝子プログラムを理解する。

国際的な研究交流

CDBでは高い研究レベルを維持するために、国際的な研究交流を活発に行っています。毎年開催されるCDBシンポジウムでは、各国から著明な研究者を招き、3日間に渡って活発な議論が交わされます。CDBには海外からの研究者も多く在籍し、日常的に行われるセミナーも英語で開かれています。

CDB Symposium



2003
The Origin and Formation of Multicellular systems



2004
DEVELOPMENTAL REMODELING



2005
Origin and Development of the Vertebrate Traits



2006
Logic of Development:
New Strategies and Concepts

© ADAGP, Paris & SPDA, Tokyo, 2006
Photo by KEYPHOTOS



Creative Research Promoting Program



Body Patterning
パターン形成研究チーム

動物の発生過程で神経や血管のネットワークが出来上がるとき、細胞たちは隣同士話をしたり、体中を動き回ったりと実に多様な振る舞いを見せる。生きたまま遺伝子胚操作が可能なトリ胚を用いて、細胞の挙動の謎を解き明かす。

高橋 淑子（2006年4月より奈良先端科学技術大学院大学教授）

Core Program



Cell Adhesion and Tissue Patterning
高次構造形成研究グループ

多様な細胞がどうやって互いを認識・接着し組織をつくるのか。細胞同士をくっつける分子「カドヘリン」に注目し、組織形成からシナプス形成まで多細胞生物の重要課題に挑む。

竹市 雅俊

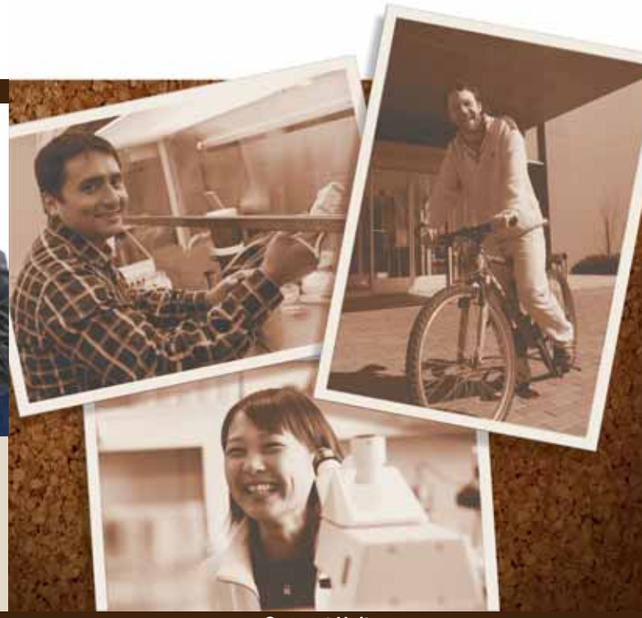
Supporting Laboratories



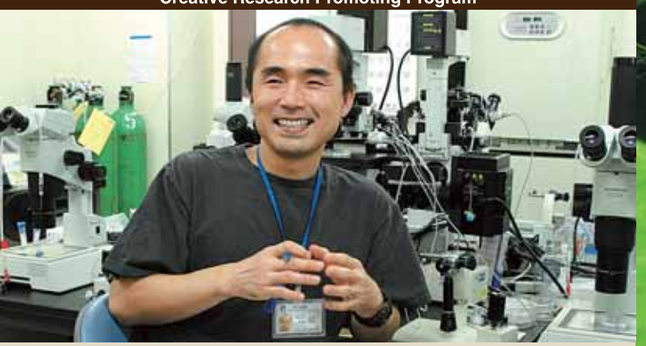
Animal Resources and Genetic Engineering
変異マウス開発チーム

日本の発生・再生領域の研究者に変異マウス作成を支援すると共に、マウスでの新たな発生工学、生殖工学技術を開発する。

相澤 慎一



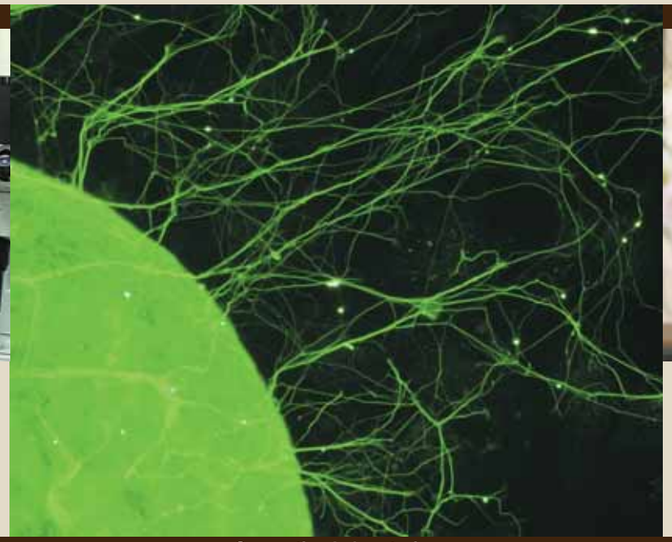
Creative Research Promoting Program



Genomic Reprogramming
ゲノム・リプログラミング研究チーム

核移植技術により体細胞からクローン動物をつくり出すことで、分化した核の初期化、リプログラミングのメカニズムを明らかにする。

若山 照彦



Support Unit



Functional Genomics
機能ゲノミクスサブユニット

DNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現量解析サービスを提供すると同時に、1細胞レベルの発現量解析など、新規アレイ技術の導入・開発を行う。またCell-based screening技術を導入・開発し、発生・再生研究に貢献する。

上田 泰己

Support Unit



Genome Resource and Analysis
ゲノム資源解析サブユニット

DNA配列解析から遺伝子発現解析、遺伝子試料の管理配布に至るまで、遺伝子をターゲットにした研究を広範かつ強力にサポートする。

樽井 寛

Creative Research Promoting Program



Systems Biology
システムバイオロジー研究チーム

哺乳類の体内時計をモデルに、動的で複雑な生命現象を司る遺伝子ネットワークの包括的理解を目指す。

上田 泰己

Supporting Laboratories



Cellular Morphogenesis
細胞形態形成研究チーム

細胞が分裂する時、核が2分してから必ずその間にくびれが入る。そのような細胞質分裂をモデルに、細胞内の収縮構造がどんなメカニズムで正確な位置に出来るのかを探る。また、CDBの全ラボに電子顕微鏡の技術支援を行う。

米村 重信

Leading Project Research Unit



Organ Regeneration
臓器再生研究ユニット

体のほとんどの臓器に存在するといわれる組織幹細胞を見つけ、その性質を明らかにすることで、幹細胞の分化制御による臓器不全の治療法を開発する。

谷口 英樹

Leading Project Research Unit



Cell Plasticity
体性組織幹細胞研究ユニット

細胞の可塑性が実証されている眼組織をモデルとして、体性組織幹細胞がどこに・どのように・どのくらい存在するのか、その実体を解明し、組織幹細胞を活用した再生医学に必要な情報を集積する。

小阪 美津子

NEWS PICK UP

理研CDBでは2000年の設立以来、発生・再生生物学の基礎分野、再生医療へ向けたトランスレーショナルリサーチ、さらには実験技術に関するものまで、数々の研究成果を世界に発信してきました。他研究機関や大学、企業との連携による共同研究も進んでいます。ここでは、2005年までの研究成果からその一握りをダイジェストで紹介します。

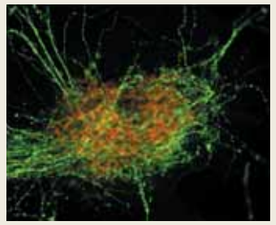
ニッチが幹細胞の性質を決めている



西川伸一グループディレクターらはマウスの色素幹細胞を用いた研究で、ニッチが幹細胞の性質を支配的に決めていることを明らかにした。ニッチとは、幹細胞を取り巻く微小環境で、幹細胞の性質を維持する機能をもつ。彼らは、毛根の色素幹細胞が、一旦活性化されても再びニッチと出会うことで、もとの幹細胞へ戻れることを明らかにした。京都大学やエジンバラ大学(英)など複数の機関との共同研究による成果。

Nature 2002年4月発表

サルES細胞から末梢神経系ニューロンを誘導



笹井芳樹グループディレクターらは、マウスおよびサルのES細胞から、末梢神経系の前駆細胞、さらに知覚ニューロンなどを試験管内で誘導することに成功した。同グループが先に開発した、中枢神経系ニューロンを高効率に誘導する「SDIA法」を発展させたもの。脳幹や脊髄の運動ニューロンなどさらに広範な中枢神経系細胞の誘導にも成功している。将来の幹細胞治療において、従来想定されていた中枢神経系疾患に加えて、末梢神経系疾患にも応用の道を拓いた。京都大学、大阪大学との共同研究。

PNAS 2003年5月発表

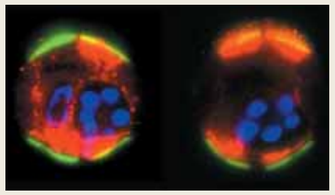
皮膚模様形成を数学的モデルで実証



近藤滋チームリーダー(現名古屋大学教授)らは、ある遺伝子を欠損するマウスが体表に「移動する波模様」を形成し、これがBZ反応と呼ばれる化学反応がつくる波動と類似の性質を示すことを明らかにした。1952年に数学者アラン・チューリングが、ある種の化学反応が形成する「波」の性質を理論モデルで説明したが、より複雑な生物現象では立証されていなかった。無秩序で均一にみえる初期状態から複雑なパターン、つまり模様や構造がどのように形成されるのかという疑問は、発生生物学における根本的な問題だ。三重大学との共同研究。

PNAS 2003年8月発表

タンパク質への糖鎖付加が器官形成に必須の役割



西脇清二チームリーダーらは線虫をモデルにした研究で、MIG-17と呼ばれる分泌タンパク質に細胞内で糖鎖を付加するタンパク質MIG-23を発見し、MIG-23に変異を起こすと、生殖巣の形態に異常が生じることを明らかにした。MIG-17は生殖巣の形成に重要な分子だが、変異体ではその分布に異常が見られた。タンパク質への糖鎖付加が器官形成という高次現象に必要であることを具体的に示した成果。名古屋大学、産業技術総合研究所との共同研究。

Nature Cell Biology 2004年1月発表

マウスES細胞の無血清培養法を開発



丹羽仁史チームリーダーらは、血清やフィーダー細胞を用いないES細胞の培養法を開発した。従来、ES細胞の培養には、栄養源として牛の血清を添加したり、フィーダー細胞と共培養するのが一般的だった。しかし、血清やフィーダー細胞の分泌物には未知の因子が含まれ、正確な実験が困難な上に、ウイルス混入の可能性があった。ステムセルサイエンス社との共同開発で、大日本製薬がライセンス契約により「Culticell」として専用培地を販売開始した。

2004年7月

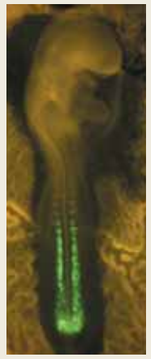
ヘテロクロマチンの確立に重要なタンパク質



ヘテロクロマチンは、タンパク質と結合したDNAが高度に凝集した構造で、この領域に含まれる遺伝子の発現は強く抑制されている。中山潤一チームリーダーらは分裂酵母を用いた研究で、Chp1と呼ばれるタンパク質を欠損すると、ヘテロクロマチンの確立に重要なDNA結合タンパク質のメチル化が抑制されることを明らかにした。多細胞生物では、発生や細胞分化に伴う遺伝子発現の変化に、ヘテロクロマチンの動態が関与していると考えられている。名古屋大学および科学技術振興機構との共同研究による成果。

EMBO Journal
2004年9月発表

間充織-上皮転換のメカニズムに新たな知見



単純な胚組織から複雑な器官が形成される胚発生では、上皮から間充織に、また間充織から上皮にと、細胞がその構造と性質を転換する現象が見られる。高橋淑子チームリーダー(現奈良先端科学技術大学院大学教授)らは、ニワトリ胚の体節形成において、Rhoファミリー分子が間充織-上皮転換に重要な機能をもつことを明らかにした。Rhoファミリー分子の一つ、Cdc41を過剰発現させると、間充織細胞の上皮化が抑制されることなどが明らかとなった。名古屋大学、東京大学との共同研究。

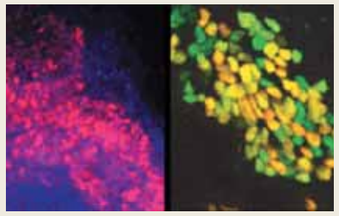
Developmental Cell 2004年9月発表

生殖細胞の運命決定に働く遺伝子

斎藤通紀チームリーダーらは、生殖細胞の源である「始原生殖細胞」の運命決定に関わると思われる遺伝子を新たに多数同定した。その一つ、Blimp1は既知のあらゆる運命決定因子に先行して発現しており、Blimp1をノックアウトすると始原生殖細胞が極端に減少することが分かった。唯一次世代をつくることのできる生殖細胞。その形成過程の最初のプロセスが明らかになったことは意義深い。英米複数の機関との共同研究。

Nature
2005年6月発表

マウスES細胞から神経網膜前駆細胞と視細胞を誘導



笹井芳樹グループディレクターらは、先に開発していた中枢神経系細胞を高効率に誘導する「SFEB法」を修飾し、約16%の効率で神経網膜前駆細胞を誘導することに成功した。さらに、これらの細胞をマウス胎児の網膜細胞と共培養すると、約14%の細胞が視細胞に分化し、これらの細胞が網膜組織に生着することも分かった。視細胞の変性は、多くの網膜疾患の原因であり、発症機序の解明や治療薬の開発といった医学分野での応用が期待される。京都大学との共同研究。

PNAS
2005年8月発表

マウスクローニングの成功率が大きく向上



若山照彦チームリーダーらは、核移植後の卵細胞をTSAという薬剤で処理すると、クローンマウス作成の成功率が約6%に向上することを明らかにした。同じ方法で、胚盤胞への試験管内発生率やクローンES細胞の樹立成功率も向上した。TSAは、DNA結合タンパク質の化学修飾を阻害する薬剤で、染色体構造や遺伝子発現に何らかの影響を与え、受精に伴うゲノムリプログラミングと類似の効果をもたらした可能性がある。世界初の体細胞クローンマウスは1997年に同氏によって誕生したが、これまで成功率は約2%だった。

BBRC 2005年12月発表

大学院生のタフでハッピーな1日

CDBには連携大学院システムを利用して研究に励む学生たちがいる。彼らはどんな生活を送っているのだろうか。博士号取得を目指すある学生の一日に密着してみた。



中尾 慎典（なかお しんすけ）
1980年1月大阪生まれ。

奈良の中学、高校を卒業後、京都大学に進学。大学院生としてCDBに来てから早4年目になる。神経回路の形成に必要なタンパク質の分子メカニズムを解明しようと日夜奮闘中。いつかは自分の「オリジナル」を創出し、それを「グローバルスタンダード」に高めたいと夢見ている。

京都大学大学院
生命科学研究科博士課程2年
CDB高次構造研究グループ所属



AM 9:00

少し眠いけど爽やかに出勤

天気がいい日は自転車で出勤。CDBのある神戸ポートアイランドは広々していて朝から気分がいい。今日も頑張っていこう!



AM 10:00

実験中は話しかけないでください

この日はタンパク質を分離する実験。実験には気力と体力、そして眼が血走るほどの集中力が必要だ。一見地味で細かな実験の積み重ねが大きな成果を生む、ハズ。



PM 12:00

ラボのメンバーとランチタイム

12時を過ぎると、どこからともなくみんなが集まってくる。食事をしながら旅行の話や映画の話、他愛もない会話が良い気分転換になる。



PM 12:30

お昼休みにリフレッシュ!

研究は運動不足になりがち。週に一度はキャッチボールや卓球をする。CDBにはサッカー部やテニス部、サルサクラブまであり、「よく働きよく遊ぶ」を実践する人が多い。



PM 14:00

CDB図書室で調べもの

忙しい実験の合間にも情報収集は欠かさない。最新の研究成果や過去の積み重ねを良く知れば、自ずと何をするべきか見えてくる。



PM 15:00

緊張のプログレスレポート

この日は週一回のプログレスレポートの当番。実験の進捗状況を報告し、ラボのメンバーでディスカッションする緊張の瞬間だ。この準備もなかなか大変。



PM 17:00

セミナー参加者とのディスカッション

頻繁に開かれるセミナーは全て英語だ。終了後には懇親会が開かれ、他のラボの研究者とのディスカッションから、新たな視点を取り入れる貴重なチャンスだ。



PM 20:00

アフター5は実験室を離れて

やはり学生。アルコール燃料を欠いては研究もままならない。神戸の洒落たバーやカフェをひとつずつ制覇していくのも彼の趣味だ。

連携大学院

理研CDBでは、関西地域の大学と連携大学院システムを導入しています。各大学の連携講座に所属する学生は、CDBの研究室で学位研究を行うことができます。各大学との協力の下、大学院生に、より幅広い研究のチャンスを提供し、若手研究者の育成に取り組んでいます。



京都大学大学院
生命科学研究科



京都大学大学院
医学研究科



神戸大学大学院
自然科学研究科



神戸大学大学院
医学系研究科



奈良先端科学技術大学院大学
バイオサイエンス研究科



関西学院大学大学院
理工学研究科



大阪大学大学院
医学系研究科





毎年夏に開かれる連携大学院集中レクチャープログラム。2日間のプログラムでは、集中講義に加えて、CDBならではの実験デモや研究発表、ラボ訪問と盛りだくさんだ。

Cdb

CDBの情報発信

CDBは社会とのコミュニケーションを大切にしています。
1つの受精卵からどのようにしてあなたが生まれたのか。そんな疑問に答えようとする発生生物学では、エキサイティングな発見が日々生まれています。それを伝えたくて、CDBでは色々な方法で皆様とのコミュニケーションを図っています。



一般公開

年に一度の一般公開。研究展示や体験コーナー、ラボ訪問、講演会などが目白押し。子供が楽しめるゲームもあります。



ギャラリー

見学者がCDBの先端研究を学べるギャラリーと体験型展示ラボ。マイクロマニピュレーションを体験したり、細胞や遺伝子組み換え生物の観察ができる。



CDBラボツアー

CDBの研究や科学者を分かりやすく紹介するソフト。実験シミュレータなどのインタラクティブコンテンツで楽しく学べます。
http://www.cdb.riken.jp/jp/labtour/



子供向けCDBグッズ

子供にも発生・再生研究を!
遊びながら学べるゲームカードやプラナリアのパラパラアニメが仕込まれたメモ帳。

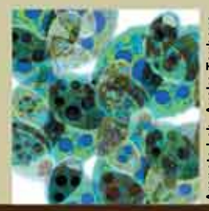
科学展示

科学館や科学イベントなどで発生研究の展示を行っています。写真は大阪科学技術館の理研展示コーナーの様子。



理研アート&サイエンス展

アーティストがサイエンスに触れたら・・・。
細胞や生物にインスピレーションを受けた作品が理研科学講演会で展示されました。



Arsnote Lab. Ayako Tsuboya



Arsnote Lab. Ken Ishigaki



海外向けPRグッズ

研究はボーダレス。海外の若い研究者にCDBや日本の研究環境をアピールするためのグッズもつくっています。

研究コミュニティーへの情報発信

CDB Annual Report

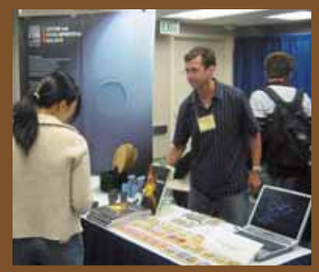
英語版の研究年報を作成し、CDBで生まれた最新の研究成果を世界へ発信しています。発生学を専門としない研究者や若い研究者にも分かりやく書かれ、ホームページでも閲覧できます。2003年、2004年にはJaGraデザイン賞も受賞しました。
http://www.cdb.riken.jp/jp/04_news/0402_annual01.html





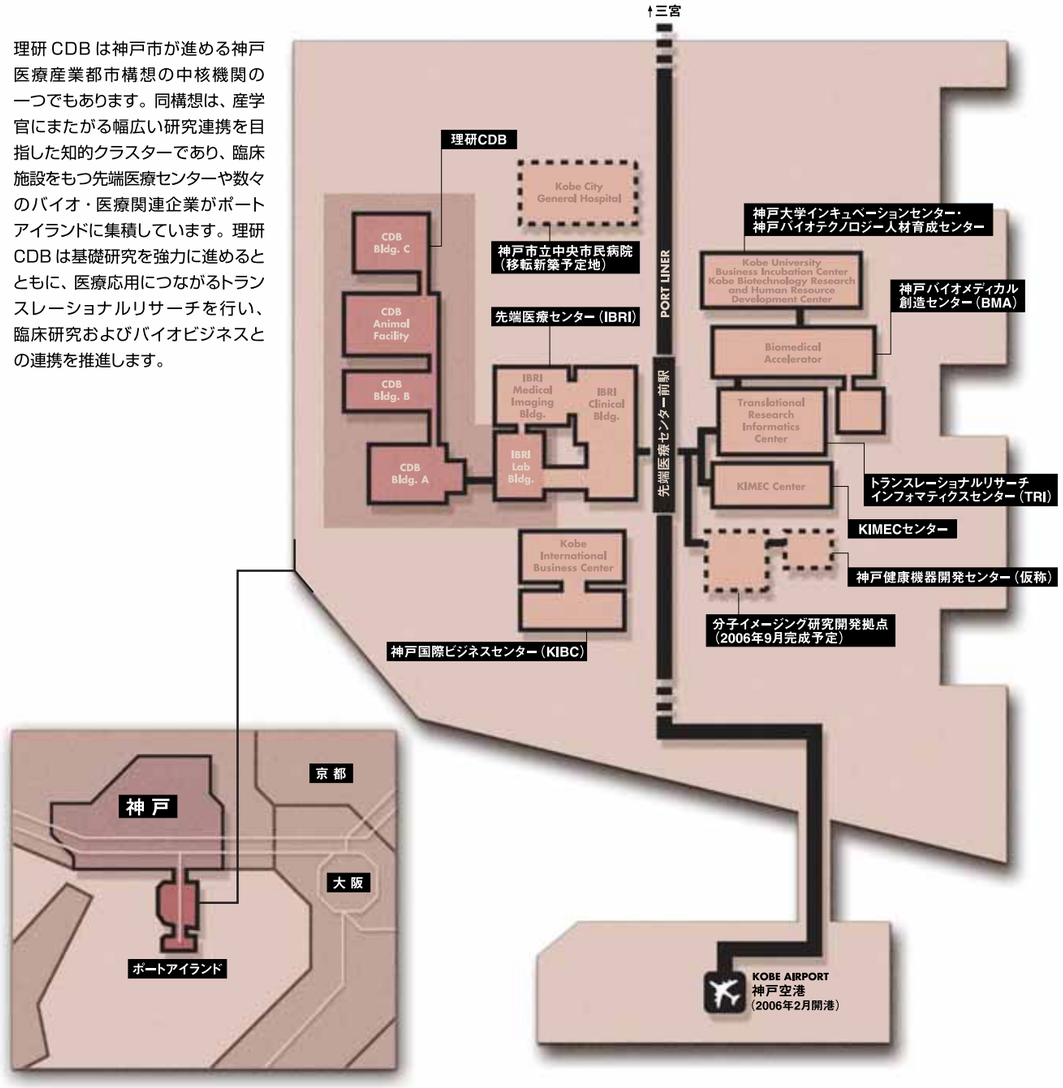
学会での広報活動

米発生生物学会や国際発生生物学会などにブースを出展し、CDBの研究活動を広く紹介するとともに、海外からの優秀な研究者の採用につとめています。

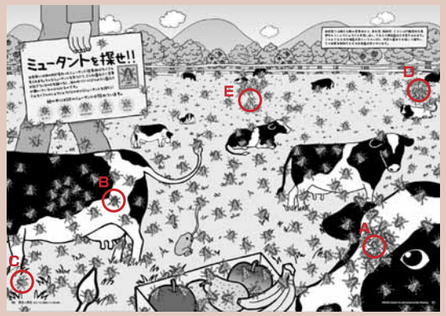


神戸医療産業都市構想

理研 CDB は神戸市が進める神戸医療産業都市構想の中核機関の一つでもあります。同構想は、産学官にまたがる幅広い研究連携を目指した知的クラスターであり、臨床施設をもつ先端医療センターや数々のバイオ・医療関連企業がポートアイランドに集積しています。理研 CDB は基礎研究を強力に進めるとともに、医療応用につながるトランスレーショナルリサーチを行い、臨床研究およびバイオビジネスとの連携を推進します。



P. 40 ミュータントを探せ！<こたえ>



A　カーリー

このミュータントでは、翅がまっすぐ伸びずに途中で巻いてしまっています。ほとんどの遺伝子は2つずつありますが、そのうち1つに変異が起きただけでも異常を生じてしまう場合があり、カーリーもその一例です。

B　エボニー

ショウジョウバエは通常黄色っぽい体をしていますが、このミュータントは黒い体をしています。その原因遺伝子は、体の色にちなんでエボニー（漆黒）と名付けられました。

C　ウルトラバイソラックス

体の基本的な形を決める遺伝子に変異があり、節の性質が変わってしまったため翅の数が2倍になっています。

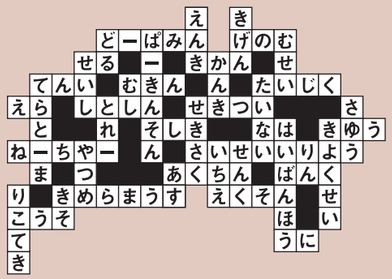
D　アンテナペディア

肢をつくる働きのある遺伝子が間違って頭部で働いてしまい、触覚が出来るはずのところに足が生えています。それぞれの遺伝子が正しい位置で働くことが大事なのです。

E　アイレス

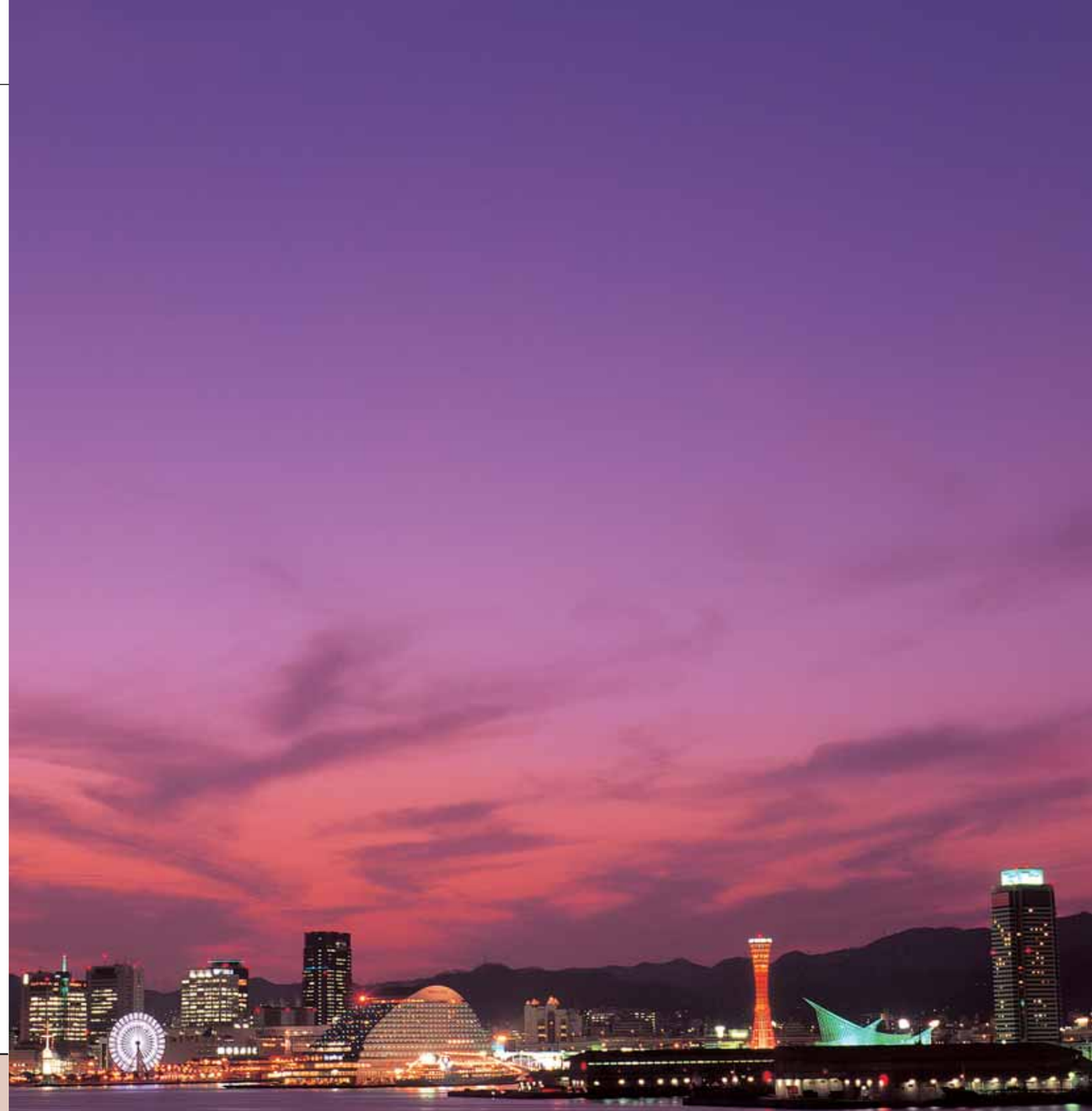
ショウジョウバエの複眼をつくる遺伝子に異常があるため、眼の構造を欠いています。実はヒトや多くの動物でも、良く似た遺伝子が眼をつくるのに働いています。

P. 71 発生的クロスワード<こたえ>



キーワード

み	れ	に	あ	む



発生と再生　見えてきた細胞たちの振る舞い

2006年5月20日　発行　2012年3月20日　第3刷

発　　行：理化学研究所　発生・再生科学総合研究センター（CDB）

企画・編集：南波 直樹、シップ・ダグラス

協　　力：井上 淑子（CDB形態形成シグナル研究グループ研究員）
西村 尚子（サイエンスライター）、升井 伸治（CDB多能性幹細胞研究チーム研究員）
松永 和紀（ライター）、有限会社フォトンクリエイト

デザイン・制作：株式会社トライス
竹内 大尋、小阪 政宏、藤原 有紀子、早見 章、渡辺 勇生
〒650-0016 兵庫県神戸市中央区橘通1-1-9　TEL 078-341-2241

撮　　影：土井 豊（スタジオ・イマージュ）、楠本 夏彦（プラネットジアース）

独立行政法人 理化学研究所　神戸研究所
発生・再生科学総合研究センター　広報国際化室
〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-2-3　TEL 078-306-0111
http://www.cdb.riken.jp/

ISBN-4-9902390-1-6 C1445

