

研究ノート

卵から、からだができるしくみ

西田 宏記*

How eggs develop into adult body?

Key Words : Embryogenesis, Developmental fate, Maternal factor, Ascidian, macho-1

1. はじめに

生命現象の中で、現在もっとも神秘的に見える(すなわち、まだ我々が理解するにはほど遠い)現象は、脳、進化、そして発生(卵から体ができる過程)であるように思える。私は、この中で最後のもの、つまり発生の研究を生業としている。

考えてみれば、私を含め読者の方々も数十年前には1ミリの十分の一程度の透明な丸い卵だったのである。普段こんなことを考える人はいないと思うが、よく考えてみればこれは驚くべきことである。受精卵は2ヶ月ほどで、人間の形になる。この過程がどの様にして実現されるのか、これは私の興味を引きつけてきた。人間の赤ちゃんは、産まれたときすでに人間の形をしているので、人はたとえ出産に立ち会ったとしても卵から体ができるまでの過程に思いをはせることはあまりないだろう。しかし、母体内ではめざましいことが進行していたはずだ。ヒトでは観察できないが、体外発生する(すなわち、哺乳類以外の)動物が発生していく様は顕微鏡を通して眺めることができる。卵が細胞分裂をくり返してやがてはからだの形ができあがってくる様子は、私を魅了してやまない。このような過程は再現性よく実行されるが、それをもたらすしくみは非常に複雑である。その複雑さ故に、全体像を解明することには現

状としてはほど遠い。しかし、近年の生物学は遺伝子を扱う生物学的実験手法の発展により、発生の様々な現象を司るしくみをかなりうまく解き明かしつつある。

2. ホヤ、この変わった生き物

私の研究室では、卵から体ができてくるときのしくみを解き明かすため(発生生物学という)の実験材料として、ホヤという生物を用いている(図1A)。とりたててホヤを実験材料として用いている理由は二つある。それは、脊椎動物の直接の先祖であること。オタマジャクシ幼生ができるまでの発生が、単純であるということの二つである。脊椎動物の発生は複雑で、その全容解明は現状として絶望的に思える。そこで、できるだけシンプルな系を用いて、その全容を理解することにより、発生の原理を抽出したいと考えている。

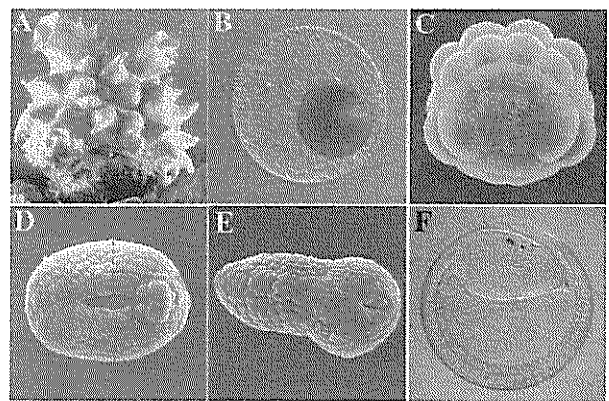


図1 マボヤの発生。

A: 成体。大きさは15cm位。B: 受精卵。直径は280 μ m。C: 64細胞期。すなわち、卵が6回分裂したところ。D: 神経胚。中枢神経系が体の中に入ろうとしている。右が前側。E: しっぽが伸び始めたところ。ごつごつしているのが一つずつの細胞である。構成細胞数の少なさがわかる。F: 孵化直前のオタマジャクシ幼生。受精後35時間。幼生は、約3000個の細胞でできている。文献3)より。



* Hiroki NISHIDA

1957年12月生

1987年京都大学大学院・理学研究科・博士後期課程動物学専攻修了

現在、大阪大学・大学院理学研究科・生物科学専攻、教授、理学博士、発生生物学

TEL 045-924-5722

FAX 045-924-5722

E-Mail hnishida@bio.sci.osaka-u.ac.jp

ホヤがどんな形をした動物かを知っておられる方は、それほど多くはないだろう。ウニ、ヒトデ、ナマコ、イソギンチャクなどが多くの水族館に展示されており、知名度が高いのに比べ、水族館でホヤを見ることは少ない。ホヤは世界に3千種くらいいるといわれており、熱帯から南極まで、どこの海辺に行っても必ず見つかる。ホヤは生物学上、とても重要な生き物なのである。

東北地方、北海道にお住まいの方はホヤを知っておられるだろう。ホヤは珍味としてまた酒の肴として重宝されている。東北で食卓にのぼるホヤはマボヤであり、北海道のホヤはアカボヤである場合が多い。マボヤは三陸海岸で多量に養殖されている。ホヤの味たるや文章で表現することはとても難しい。一番近いのは、これまた珍味といわれている「ナマコのこのわた」であろうか。これとて食べたことのある人は、少ないかもしれない。

3. 意外とホヤは人間に近い

生物学者は、動物を分類して、30ほどのグループに分けている。なんと、ホヤとヒトは、このなかで同じひとつのグループに属しているのである。ホヤを見たことがある人は、信じがたいにちがいない。あのホヤが我々と近い生物だなんて、そのグループの名前は「脊索動物」という。

私たちが今ここに存在するためには、二つの歴史が関与している。一つは、生命誕生以来、数十億年にわたる進化の歴史である。もう一つは、母親の卵子と父親の精子が出合ってから、人間の形になり、さらに大人になるまでの発生の歴史である。ホヤは、この二つの歴史の研究に大きく関わっており、生物学者の注目を集めている。

私たちヒトに至る進化の道筋は、次のようであったと考えられている。イソギンチャクのようなものから、棘皮動物(ウニ、ヒトデ、ナマコ)が進化し、さらに半索動物(ギボシムシ)になり、次に原索動物(ホヤ)が生じ、脊椎動物(サカナ)への進化に至るのである。カイ、タコ、ミミズ、カニ、昆虫などは、進化を樹に例えた場合、ヒトに至る枝とは別の枝にのっている。あえて簡単にいってしまえば、ホヤは魚の直接の先祖なのだ。あまりにも多様な動物種(そのほとんどは、海に棲んでおり人目に触れないが)を客観的に見渡した場合、ホヤからヒトまでは、

たった一つのグループにまとまってしまうのである。

寿司屋の壁に掛かっているメニューには、ホヤ貝と書かれているのをよく見る。昔は、生物学者でさえ、ホヤを軟体動物(貝、タコ)のグループに入れていた。しかし、答えは、ホヤの発生に隠されていたのである。百年ちょっと前、コワレフスキーという人が、ホヤの卵の発生を観察していたとき、それが脊椎動物に非常に近い生き物であることに気づいた。これは一目瞭然だったので、この考えは一大センセーションをもって人々に受け入れられたのである。

図1の写真を見ていただく。そこには、卵から大人になるまでのホヤの一生が写されている。マボヤの卵の直径は、1ミリの四分の一である。受精後すぐに卵は細胞分裂を開始し、二日後にはオタマジャクシ幼生となる。このときの細胞数は、たった3000個(ヒトの体は60兆個)である。一日間、海のなかを泳いだ後、岩に付着し変態を始め、三週間ほどで大人の形をしたホヤとなるのである。この後、食用の大きさになるのに三年かかる。

たとえば、ヒトデと魚の形は似ても似つかない。しかし、ホヤのオタマジャクシ幼生は、カエルのオタマジャクシや魚に似ていないこともない。たとえば、しっぽの両側には筋肉があり、体を左右に振って泳ぎまわる。さらに、さまざまな発生過程を比較してみると、ホヤは私たち脊椎動物と非常によく似ていることがわかる。一例を挙げれば、ホヤの幼生の脳とヒトの脳は、よく似たしくみでもってつくられる。今や、ホヤが脊椎動物の起源となった生物であることを疑う生物学者はいない。ホヤの成体と魚とは外見上まったく似ていない。しかし、魚はホヤのような生物の幼生から進化したと考えられる。すなわち、進化は成体の形の比較によってだけでは語れないのである。新しい生物種が、前の生物種の幼型から進化すること、これを生物学では「幼型進化」と呼んでいる。生物は、進化の道すじでこのような作戦をいくたびか用いてきたことがわかっている。

4. 細胞の発生運命

さて、発生のしくみに話を移そう。この稿では発生のしくみの全体像を紹介することはとても無理だが、発生の研究がどの様に行われているかの一面を示し、また発生のしくみの一部でもかいま見た気になっていただければ幸いである。

生物の体は、細胞という単位からできているが、その細胞にはいろいろな種類がある。筋肉細胞、神経細胞、表皮細胞、肝臓細胞・・・というふうに、多種類の細胞が一つに統合されていることにより、我々の体は機能することができる。受精卵は、細胞分裂を繰り返し全てのタイプの細胞を作り出す能力を持っている。しかし発生が始まると、ある細胞は筋肉に、別の細胞は神経にというふうに、それぞれの細胞は別々の運命をたどり始める。初期の胚を構成する何の特徴もなかった細胞が、それぞれ特別な機能をもった(筋肉や神経などの)細胞へと変化していく過程を細胞の「分化」と呼んでいる。また、胚の細胞がどのタイプの細胞に分化するかを決定する過程を、「発生運命の決定」と呼んでいる。

5. 発生運命を筋肉に決定する因子が卵の中にある

我々の研究室では、ホヤの発生における発生運命決定のしくみの全体像を解明すべく研究を行っている。ここでは、特にしっぽの筋肉細胞について話をさせていただこう。細胞分裂により、異なった細胞を作り出すしくみとして、一番簡単なしくみは、卵の中で何かがすでに偏って存在しているというものである。たとえば、細胞の運命を将来の筋肉に決定するような物質(我々はこれを筋肉決定因子と呼んでいる)が卵の中ですでに偏っており、卵が細胞分裂するとその物質が一部の細胞にのみ受け継がれていき、その細胞の運命を筋肉に決定するというも

のである。

このような説は100年前からすでに提唱されていたが、実際にそれを証明するような実験はなげなくなかった。我々は、顕微鏡の下で行われる微細操作により、卵のさまざまな場所の細胞質を除去したり、また、元とは違う場所に移植することにより、筋肉決定因子が実際に卵の中で偏って存在することを実験的に証明して見せた。その結果が、図2Aにまとめられている。筋肉決定因子は、受精後、卵の中で移動し、最初の細胞分裂が開始する前に、将来筋肉を作り出す部分に移動することがわかった。もちろん、このようなしくみ以外にもいろいろな運命決定のしくみが知られており、あるものでは、発生が開始した後で、隣の細胞からの影響により運命が決まるような場合も多々あることを述べておかねばならない。

6. 筋肉決定因子は、なにでできているのか？

さて、筋肉決定因子はどのような物質なのであろうか。相手は生物なので、おそらくこのような物質はある種の遺伝子の産物である可能性が高い。そこで、図2Aから予想されるような、筋肉決定因子が存在すると考えられる部分の細胞質と、しない部分の細胞質を集めてきて、その間で違いがある遺伝子産物を解析することにした。これは、理屈では簡単であるが、実際に行うのは非常に難しいし、高度な遺伝子工学の技術を要した。しかし、ポスドクのひとの手をかりて、最終的にはmacho-1(マッチョワン：マボヤのちょーおもしろい遺伝子とマッチョマンをかけて命名した)と名づけた遺伝子を特定することができた。

この遺伝子産物(mRNA)の卵の中での分布を見てみると(図2B)、それはまさに細胞質の移植実験で明らかになっていた筋肉決定因子の分布と一致していた。そこで、次の実験としては、この遺伝子産物がなかったらどうなるかということを探ることにした。2年かけて、アンチセンスオリゴというものを用いて、卵に注入しmacho-1遺伝子産物のみを破壊するための方法を開発した。すると、確かにオタマジャクシ幼生の尾が、くしゃくしゃになりそこに存在するはずの筋肉のほとんどが失われた(図3)。さらに、macho-1遺伝子産物を試験管内で合成し卵に大量に注入すると、もはや、オタマジャクシには発生せず、

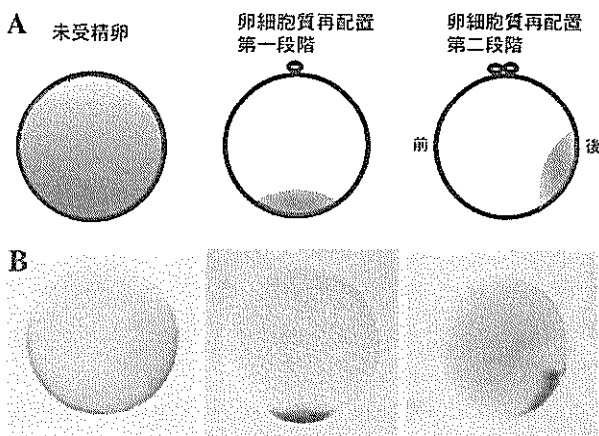


図2 筋肉決定因子の分布。
A. 卵の細胞質の移植実験で明らかになった筋肉決定因子の卵内分布。ホヤの卵は受精後、二段階にわたって筋肉決定因子の移動が起こる。B. それぞれ上図と同じ時期のmacho-1遺伝子産物の分布。文献4)より改変。

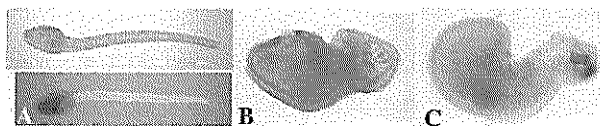


図3 macho-1 遺伝子産物破壊の効果。
A: 正常幼生。下の図では、尾部の筋肉細胞が白く光ように処理を施してある。B,C: アンチセンスオリゴ注入幼生。Cでは筋肉細胞を黒く発色させている。しっぽの先端の筋肉以外のほとんどの筋肉が失われている。文献4)より改変。

過剰な筋肉形成がおこり、表皮や消化器官などになるはずだった細胞の発生運命が筋肉へと変換されてしまうことがわかった。このように、macho-1遺伝子産物は、筋肉の形成に必要な十分であることが証明された。この結果は、Natureに掲載され、また、歴史的いきさつを含めその号のNews and Viewsにもとりあげていただいた。

macho-1遺伝子の産物は、母親の中で起こる卵形成の過程ですでに卵の中にロードされ、発生が始まってからこの遺伝子が働くことはない。macho-1遺伝子産物は他の遺伝子の発現を制御するためのスイッチ蛋白質として働き、筋肉細胞形成に必要な様々な遺伝子群の発現を受精以降引き起こすことがわかって

いる。細胞を筋肉にすることができるようなこの遺伝子の発見は、現在盛んに研究されている再生医療の分野にも貢献できるのではないかと期待している。

我々の研究室では、筋肉以外の組織についての研究も行っており、ホヤの発生における細胞の運命決定のしくみの全貌がかなりのレベルで明らかになってきている。しかし、発生現象というものは複雑で奥が深く、まだまだ我々の理解を超えた現象であることを最後に記しておかねばならないだろう。

参 考 文 献

- 1) 西田宏記 すべては卵から始まる。岩波科学ライブラリー19岩波書店(1995)
- 2) 西田宏記, 沢田佳一郎 macho-1はホヤ初期胚において筋肉への発生運命を決定する。実験医学(2001)19巻7号879-882ページ
- 3) 西田宏記, 沢田佳一郎 ホヤ胚発生過程における中胚葉パターンニング。細胞工学(2002)21巻1号 98-105ページ
- 4) Hiroki Nishida and Kaichiro Sawada. macho-1 encodes localized mRNA in ascidian eggs that specifies muscle fate during embryogenesis. Nature(2001) 409, 724-729.

