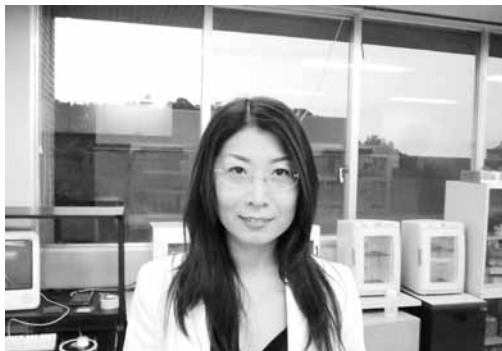




# 生物の形を手足から探求する

## 田中 幹子 研究室～生体システム専攻



田中 幹子 准教授

さまざまな生物種の間にある形の違いは何に由来するのか。その原因についての洞察は、生命現象のより深い理解につながり、また発生異常の予防などにも応用できる有用なものである。

田中先生はさまざまな動物の手足の発生を研究することで、脊椎動物の形態がつけられる際の法則を調べようとしている。先生は、研究する上で役立つと思われる多くの手法を次々に取り入れているため、その研究内容は多岐にわたっている。これまでの先生の研究の軌跡と先生が現在行っている研究の一端を具体的に紹介しよう。



### 手足にみる発生の法則性

私たち生物のすがたかたちは種類によって千差万別だ。田中先生は、このような形態の違いが生じる理由を、さまざまな生物の手足の発生を研究することで解き明かそうとしている。

受精卵が分裂を繰り返し、個体となるまでの過程を発生という。この過程において、細胞はそれぞれ異なる形や働きを持つようになる。これを分化と呼んでいる。パターン形成とは、分化した細胞が特定の位置に配置され、組織や器官、そして個体が形づくられる過程のことである。

先生は、パターン形成を理解する上で、手足は非常に有用な研究材料であると考えている。その理由は三つある。まず、手足のパターン形成は見た目にはわかりやすい。そして、その法則性を理解すれば、体の他の部分のパターン形成を考えることができる。また、手足のパターン形成に異常が起きても、胚（多細胞生物の個体発生の初期段階）の生死には影響しないという点も重要だ。

まず第一に挙げた、手足はパターン形成が判断しやすいという点について説明する。手足のパターンを三次元で記述するために三つの軸（遠近軸、前後軸、背腹軸）が定義されている。手で言

えば、遠近軸は遠位が指の先側で近位が手の付け根側とされ、前後軸は前側が親指側で後側が小指側、背腹軸は背側が手の甲で腹側が手の平とされている（図1）。手足はこのように明確な三つの軸に基づいて定義できるので、パターンの変化を正確に記述することが可能なのである。

次に、手足のパターン形成の法則性を理解することにより、体の他の部分についてもそのパターン形成の法則性を考察することができる、という点について説明しよう。パターン形成に関わる遺

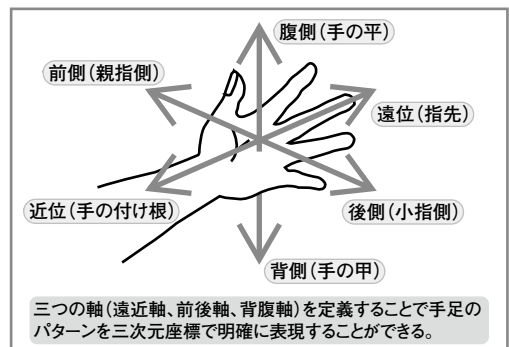


図1 手におけるパターンの軸による記述

伝子は多くあるが、過去の研究から、一つの遺伝子が一ヶ所のパターン形成に関わるのではなく、複数の場所での形成に影響を及ぼしうることがわかっていて、手足のパターンが形成される仕組みが、心臓や脳など他の器官のパターン形成と遺伝子レベルで共通している可能性があるわけだ。

そして第三に、手足の発生異常は生死に関わらないという点についても説明しよう。発生を研究する際には育っている途中の胚の形態変化をみることになる。もし、心臓や脳などの個体の生死に関わる重要な器官に異常が起こっていけば、胚は死んでしまう可能性が高い。死んでしまえばそれから先の形態の変化が研究できなくなる。手足の形態異常では、胚は死ぬことがないので、パターンが完成するまで形態変化を観察することができるのである。

以上三点からわかる通り、手足はパターン形成を理解する上で非常に有用な研究材料である。手足のパターンは受精卵が個体に育つまでの過程の中で形成されていく。しかし、受精卵が単に分裂をし続けただけでは、体のパターンは形成されず、大きな細胞塊が形成されるだけである。では、体のパターンはどのようにして形成されるのか。

体のパターンは、最終的にはさまざまな種類の機能を持つ細胞が特定の正しい位置に配置されていくことでつくられる。この規則が乱れると、指の数が増えるというようなパターンの乱れが生じ

ることになる。細胞ごとの機能に違いがある理由は以下の通りである。

体内で行われる化学反応において、特に重要な役割を果たしているのはタンパク質だ。さまざまな細胞の機能は、細胞の中にあるタンパク質の種類と量に大きく依存する。タンパク質の設計はDNAに書かれており、その設計が書かれている部分を遺伝子という。遺伝子は、DNAのさまざまな部分に散在している。読み取られてタンパク質の設計に関わっている遺伝子もあれば、読み取られていない遺伝子もある。つまり、細胞ごとの機能は、この、読み取られている遺伝子(発現遺伝子)が何であるかに大きく影響を受けているのである。

これを踏まえて、受精卵からの分裂を経て胚の細胞がそれぞれ異なる機能を持つ過程、すなわち分化について確認しよう。受精卵の中にあらかじめ存在するタンパク質などの物質には、遺伝子の発現を制御するものがある。細胞分裂の結果、細胞によって異なる遺伝子の発現が制御されると、異なる機能を持つ細胞となる。それらの細胞から、さらに遺伝子発現を制御する物質がつけられることで、以降の分化が促されていく。

先生は、前述の理由で有用な研究材料である手足のパターン形成について研究している。ではこれから、先程の予備知識を念頭に置き、先生の過去の研究と今後の展望について紹介したい。



## 肢芽はどのような条件でできるのか

田中先生が脊椎動物の発生について研究を始めたのは、日本で卒業研究を始めた頃からである。その後研究者としてイギリスやアメリカに発ってからも、先生はいくつか広く知られた発表をしている。順を追って触れていくことにする。

まず初めに、先生が修士時代に行った実験をみてみよう。先生は研究対象にニワトリの胚を用い、手足が生える条件を調べた。腕があるから体の背や腹ができるのではなく、体の背と腹があるからその境界に腕が生じるのではないかと考えたのである。先生は、体は背側区画と腹側区画に分かれていて、その境界が、肢芽をつくる場である予定肢芽領域になると予想した。そこで、胚の予定肢芽領域の将来腹側になる領域を一部切り取って、

将来背側になる領域に移植し、この胚の変化の様子を観察した。結果として、本来形成されるべき肢芽だけではなく、移植実験によって生じた新たな背腹境界からも本来その部位からは生じない肢芽が生じた(図2)。先生の予想通り、手足が生える条件を満たす場合は、体の背側と腹側の境界面であることが示されたのである。

また、イギリスに渡ってから、先生はさらに進化の分野へと足を進めた。異なる脊椎動物種間の形態の差について研究を始めたのである。脊椎動物は進化の過程で、手足がないナメクジのような外見だった共通の祖先から四本の手足を獲得し、現在の多くの脊椎動物のような形態へと劇的な変化を遂げた。この過程については化石記録をもと

に以下の通りであると考えられている。まず一対のヒレを獲得して、さらに二対目のヒレをもつようになり、この二対のヒレが手足に進化したというのだ。先生は、進化の過程で起こったこのような劇的な形態変化が、「いつ」「どこで」「どれくらいの量」の遺伝子が発現するかによると考え、研究に取り組んでいる。

東工大に赴任後、田中研究室では学生たちがサメのヒレと四肢動物の腕の形態の違いに着目し実験を行った。この実験は、遺伝子が発現するタイミングに変化が生じて、生物の形態に変化が起こることを証明している。古い形態を残す軟骨魚類であるサメのヒレと四肢動物の上腕とでは、内骨格の太さが異なっている。四肢動物の場合は体を支えられるように、腕の内骨格が太くなっているのだ。調べてみると、この差はヒレ/腕の内骨格の発生に関わりある遺伝子が発現する時期に関係があった。サメではきわめて遅くに発現していたその遺伝子が、四肢動物ではきわめて早くに発現していたのである。田中研究室は、この遺伝子の発現時期を変化させると内骨格の太さが変化することを実験的に示すことに成功した。

現在に至るまで先生は、手足をつくる能力が体の側面の広い領域に存在していると考え、多くの研究をしてきている。その一つとして、鳥類であ

るニワトリ胚で示されていた脇腹での枝芽の形成能力が、哺乳類のマウスの脇腹にも存在することを示した研究がある。

先生は、マウス胚の脇腹全体に、本来は枝芽領域で発現し、枝芽の形成を誘導するFGFというタンパク質を入れてみた。すると、脇腹すべてが枝芽になったのである(図3)。また、同様の手法で首の位置にも枝芽が伸長して形成されうること示した。これらの実験によって、手足をつくるための能力を持つ細胞は、通常は手足ができない場所にも広く存在しているということが明らかになった。

これを踏まえて、先生は手足をつくる能力を持つ細胞について次のような仮説を立てた。手や足では小指側に指が増えてしまうことがあるが、小指側に指が増えるには、元から存在する細胞では量が足りないはずである。それならば、足りない分の細胞は体のほかの部分から調達しているのではないか。例えば、尻尾の細胞を利用して足の指を作っているのではないかと考えたのである。この考えが正しいとするならば、尻尾の細胞も枝芽の環境の中にあれば指をつくれるはずである。

その仮説を検証するため、先生は指の枝芽の中に尻尾の細胞を入れて、尻尾の細胞が足の指をつくるか否か調べる実験をした。その結果、確かに

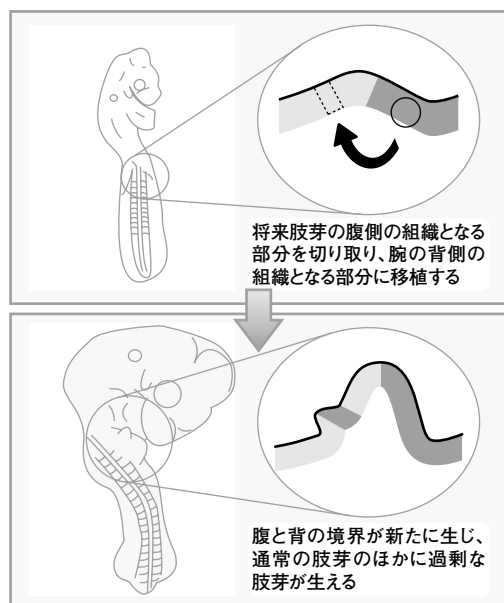


図2 腹側組織の移植実験

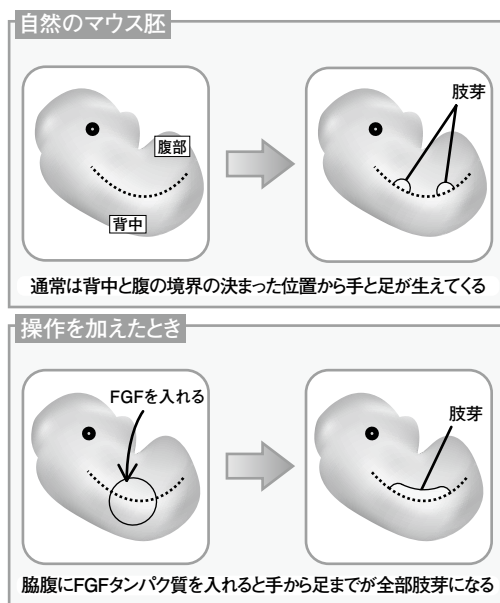


図3 マウスの脇腹の枝芽形成能力

尻尾の細胞は指を構成する細胞へと変化した。指が増えて六本になるというパターンの乱れは頻繁に起こることであるが、その際には周囲の細胞も取り入れているのかもしれないということがわかった。

現在も先生は、さまざまな脊椎動物の手足の発

生を研究している。ヤツメウナギという極めて原始的な脊椎動物を実験に使うなど、研究において有効であると思われた手段は積極的に実験に取り入れていると先生は語る。今後も手足の発生を多角的に見ることで、先生がさらに脊椎動物の発生の研究に貢献し続けることに期待したい。

## 発生学が切りひらく生命の未来

これまで先生の過去の研究を紹介してきた。最後に、先生がこれから解き明かしていきたいと考えている現象と、それに対するアプローチの見通しについて触れておこう。先生は細胞が自殺するという現象(アポトーシス)についても関心を持っている。アポトーシスとは、ある特定の細胞が積極的に死ぬようにプログラムされて起こる現象であり、生命現象において大事な出来事である。

細胞死が起こるという事実については、生化学、細胞バイオ分野の観点から現在さかんに調べられている。しかし、指の間で細胞が死ぬまでの過程ではたらく仕組みはほとんどわかっていない。この謎について先生は、発生学的な観点からのみならず、進化学的な観点からもアプローチしようと考えている。

指の間で細胞が死ぬという現象は、両生類よりあとの脊椎動物にみられ、進化の歴史からみれば新しい現象だと言える。両生類の四肢の形成過程では、指の分離はそれぞれの指を伸ばしていくことによって行われる。一方、爬虫類や鳥類、哺乳類になると、水かきの部分の細胞を殺すことで指をそれぞれ分離する(図4)。先生は指の形成に関与するアポトーシスに注目し、両生類・魚類と他の脊椎動物の間で発生プログラムに何か大きな違いが起こったのではないかと予想した。そして、その違いについて調べれば指の間での細胞死の過程ではたらく仕組みについても何かわかるのではないかと考えている。

また、先生は発生の研究に感じるさまざまな魅力についても語った。発生は視覚的にインパクトがあり、しかも生物を三次元的に見ることができ。生物の形の変化は、発生プログラムが書き換わることの積み重ねであり、少しの書き換えが形態の劇的な変化を生む場合もあるというのは、大変興味深い。生命現象の多くの問題は発生生物学を研究することで説明できるのではないかと予感している、ということであった。

生物には無数の種類があるが、その形の違いはいったい何に由来するのか。この原因を認識できれば生物の形が決定される際の法則性もわかるだろう。そうして得られる法則性によって、生命の方向性について考える際の手がかりを得られるかもしれない。

先生はこれからも生命の謎を解き明かすために実験と考察を続けることだろう。

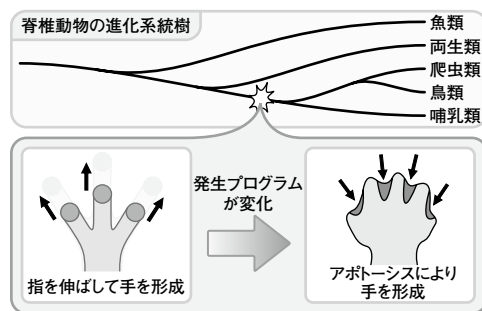


図4 発生プログラムの変化

記事を書くにあたり、田中先生には発生生物学についてお話を伺いました。私自身、かねてから生物の形態を扱う研究に興味を持っていたため、将来を考える上でとても有用な取材になったと感じております。

最後になりましたが、お忙しいなか貴重なお時間を割いて、取材にご協力くださり、また記事について多くご指摘くださった田中先生に、厚く御礼申し上げます。

(矢野 雅大)