

動画

受精2日後のニワトリ卵の中で育った胚。細胞が体の中心に集まり、脳や神経系をつくる動きが見える。(1時間の変化を1秒で表示) Yoshihi et al. *Development*. 2022 doi: 10.1242/dev.199999.

今号テーマ

生まれるまでの時間

今年の季刊「生命誌」は「生きものの時間」を考えます。

生きものの時間には、動物も植物も、太陽が光を与えてくれる昼と光を失う夜の繰り返しからなる「1日」という時間、昼の長さの変化や暖かさ・寒さを伴う「1年」という時間を基礎として刻まれるものが少なくありません。しかしそれらの時間は、固定されたペースで刻まれるのではなく、気候・気象など環境の変動などに対応して、早めたり遅めたりして、生きものがこの地球上でしたたかに生きるすべを与えています。この2つの基本的な、そして柔軟な生きものの時間は、生きものが親から子へ伝える情報として築き上げてきたゲノムの中に、生きものの歴史のかなり早い時期から刻み込まれています。

今号は、受精卵から体をつくるさまざまな細胞が生まれ、そのたくさんの細胞が絶妙なタイミングで互いに精巧につながり、一つの個体となる「生まれるまでの時間」に迫ります。体の組織や臓器が生まれる独自の時間の中で、細胞は体の他の部分の状況に応じて変化を早めたり、時には一時停止したりと、柔軟かつ驚異的な時の刻み方をします。私たち生きものが持つ時間について、記事や動画、紙工作を楽しみ、そして実感していただければと思います。

もくじ

PERSPECTIVE

ゲノムが刻む生きものの時間

JT生命誌研究館 表現を通して生きものを考えるセクター

連載記事

発生生物学の静かな革命

近藤寿人 JT生命誌研究館 顧問・表現ディレクター

PAPER CRAFT

ニホンヤモリ

BRH WORKS

食草園が誘う昆虫と植物の かけひきの妙

みんなでつくる「生命誌かるた」第3弾



ゲノムが刻む生きものの時間

JT生命誌研究館

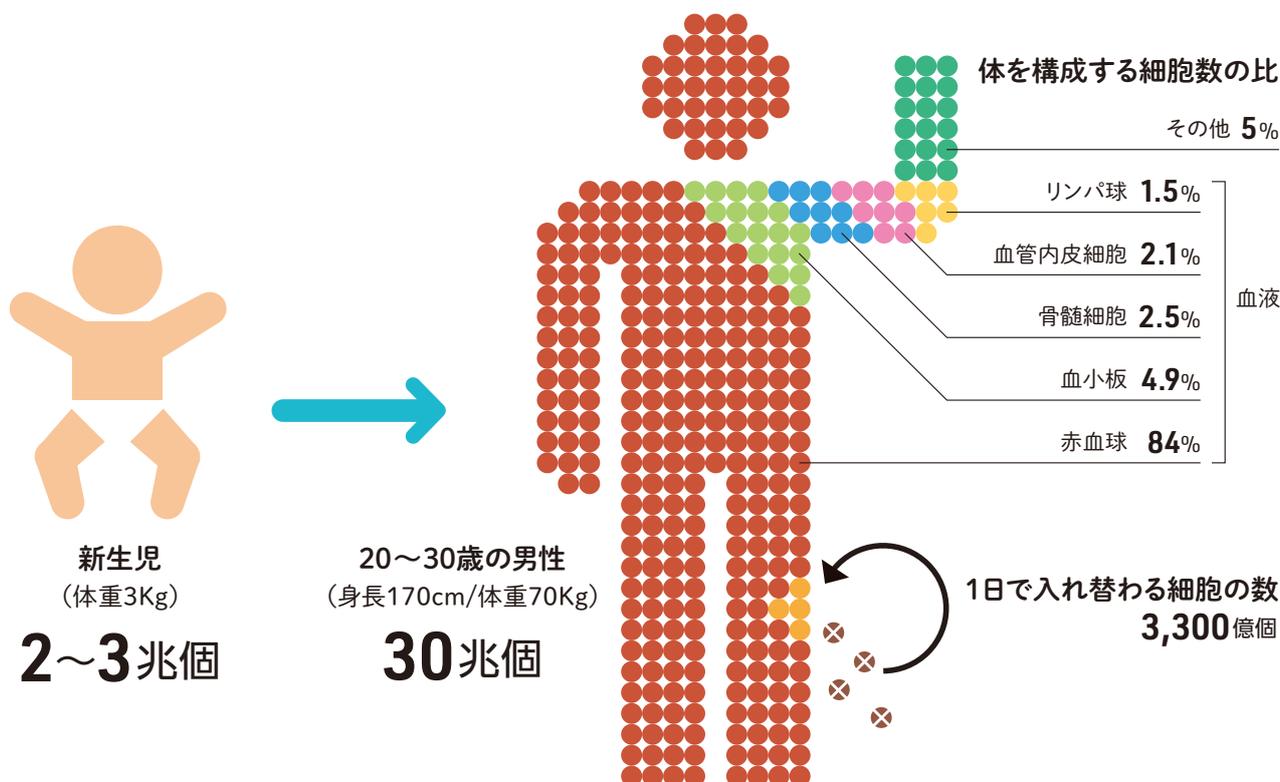
表現を通して生きものを考えるセクター



CHAPTER	1. 細胞の時間	2. 初期発生の時間	3. 細胞が分化してゆく時間
	4. 体節の時間	5. 発生の時間	

1. 細胞の時間

私たちがこの世界に生を受けるのは出産の時、誕生の瞬間ですが、生まれた時に私たちの身体は、2~3兆個の細胞からできています。生まれたての赤ちゃんは小さいながらも、すでにヒトとしての完全な身体ができています。機能としては未熟でも、目も耳も、心臓も肺も、肩も膝も、精巧につくりあげられています。この身体は、どのようにつくられるのでしょうか。

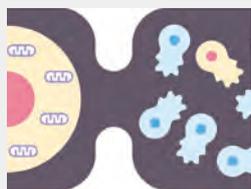


(図1) 体をつくる細胞の数

重さにすると全細胞の75パーセントは脂肪細胞と筋細胞であるが、数では0.2パーセント程度にすぎない。細胞は日々入れ替わり、約1年半で体重相当の細胞が入れ替わるが、心筋や神経の一部など、生涯にわたって使われる細胞もある。

PLOS Biology, 14(8), e1002533 (2016)

両親のゲノムが1つの細胞としてはたらし始めるのは、卵子と精子が受精して接合体になり、それが2つに分裂した時です。すでにそれぞれが両親から受け継いだ2セットのゲノムをもつ細胞であり、卵子や精子の特徴をリプログラミングして、一個の胚として発生を始めます。



【関連記事】

「父由来のミトコンドリアゲノムが消されるしくみ」

佐藤美由紀(群馬大学生体調節研究所)

卵子と精子が受精して新たなゲノムができる時、ミトコンドリアのゲノムはどうなるのでしょうか？



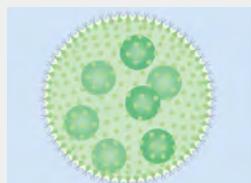
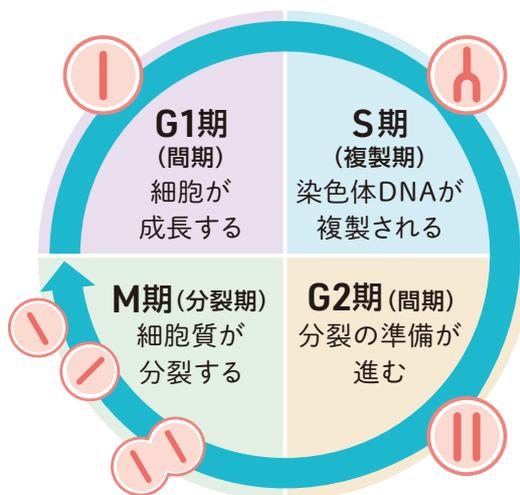
季刊「生命誌」85号
RESEARCH記事

胚の細胞は、半分、半分と分かれて数を増やします。この細胞は、一つひとつが完全な体をつくることのできる全能性細胞です。細胞が分かれる時、その細胞周期は時計のように一方向に手順が決まっています。まず、ゲノムをコピーして2つに複製し、それから細胞を2つに分けます。

BOX 1 細胞の時間

わたしたちの身体では、毎日1パーセントの細胞が入れ替わります。それを支えるのが、細胞分裂です。細胞分裂では、細胞は必ず2つに分かれます(M期)。細胞は分裂後、もとの大きくなるよう成長し、十分に大きくなると次の分裂の準備に入ります(G1期)。そのきっかけが、細胞の大きさに対するタンパク質の量です。細胞の体積が大きくなり、タンパク質の量が増えなければ、濃度が下がります。それをもとに戻そうと見張り役のタンパク質が分裂の時を知らせるのです。

細胞は同じ2つの細胞に分かれるため、まずゲノムDNAを2倍に複製します(S期)。複製しながらDNAに間違いがないかチェックして修復していきます。多量の薬剤にさらされた時など、間違いや損傷が多い場合は細胞周期を止めて修復し、修復できない場合は、細胞死を誘導します(G2期)。



【関連記事】

「ボルボックスの仲間から多細胞化を探る」

野崎久義(東京大学)

最も細胞の数の少ない生きものシアワセモ。多細胞になるには、細胞分裂のしくみが関わります。



季刊「生命誌」92号
RESEARCH記事

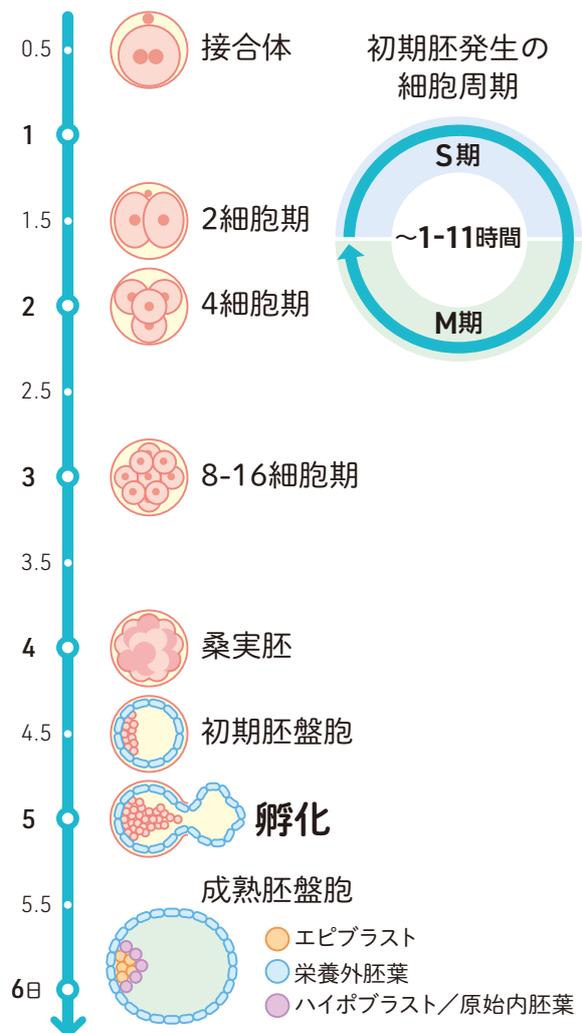
2. 初期発生の時間

卵が分かれる卵割は、細胞の数を増やします。3回目の分裂が進んで8つの細胞に分かれた頃、哺乳類の胚は、中に空間をもつ細胞の塊である胚盤胞に変化し、内側と外側とが分かります。内側の細胞「内部細胞塊(ICM)」は体をつくる細胞、外側の細胞は栄養外胚葉となり胎盤をつくります。ここで、胚は卵の殻であった透明体から抜け出します。哺乳類の胚はここで孵化してしまうのです。目指すのは子宮です。

ICMは、これから体のあらゆる組織をつくることのできる細胞、万能細胞です。この細胞を取り出して培養したものがES細胞で、勢いよく増えさまざまな組織をつくることができます。ICMは、子宮に着床する間に、さらにエピブラストとハイポブラストに分かれます。

BOX 2 初期発生の時間

受精卵は1つの細胞ですが、発生を始めると細胞分裂により卵割(胚全体の大きさを変えずに細胞数をふやす細胞分裂)します。ゲノムを複製するS期と分裂するM期が続いておこり、細胞の成長を待つG1期がないので、細胞は小さくなります。周期も短く、短時間で勢いよく細胞を増やすのです。十分な数になると中に空間をもつ胚盤胞に変化し、形をつくる準備が整います。哺乳類では、胚盤胞の内側の体をつくる細胞の内部細胞塊のうち体自身を作る部分は、子宮に着床後、より発生が進んだエピブラストとなります。



FEBS Letters, 594(3), 2031-2045 (2020)

そして、ついに細胞の塊から組織への変化が始まります。この身体を作る変化が始まる頃、「原腸陥入」という大規模な細胞移動が始まります。言葉が誤解を生みやすいのですが「腸を作る」ということではありません。万能細胞であったエピブラストが体をつくる組織へと変わり始める時に起きる細胞の並び替えをこう呼んでいます。同じ細胞から分裂して隣り合っていた細胞が別れ別れになったり、その場を離れて動きまわったり、いく先で新たな集団と合流したりして、体の中でさまざまな組織をつくり始めます。将来、体をつくる細胞と次の世代をつくるための生殖細胞が分かれるのもこの時期です。



【関連記事】

「粘菌のふるまいに見る自己組織化の始まり」

澤井哲(東京大学)

アメーバの仲間の粘菌も移動しながら、集団をつくり、形をつくります。多細胞化の始まりです。



季刊「生命誌」65号
RESEARCH記事

3. 細胞が分化してゆく時間

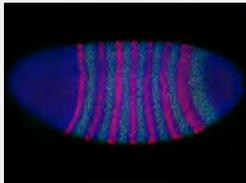
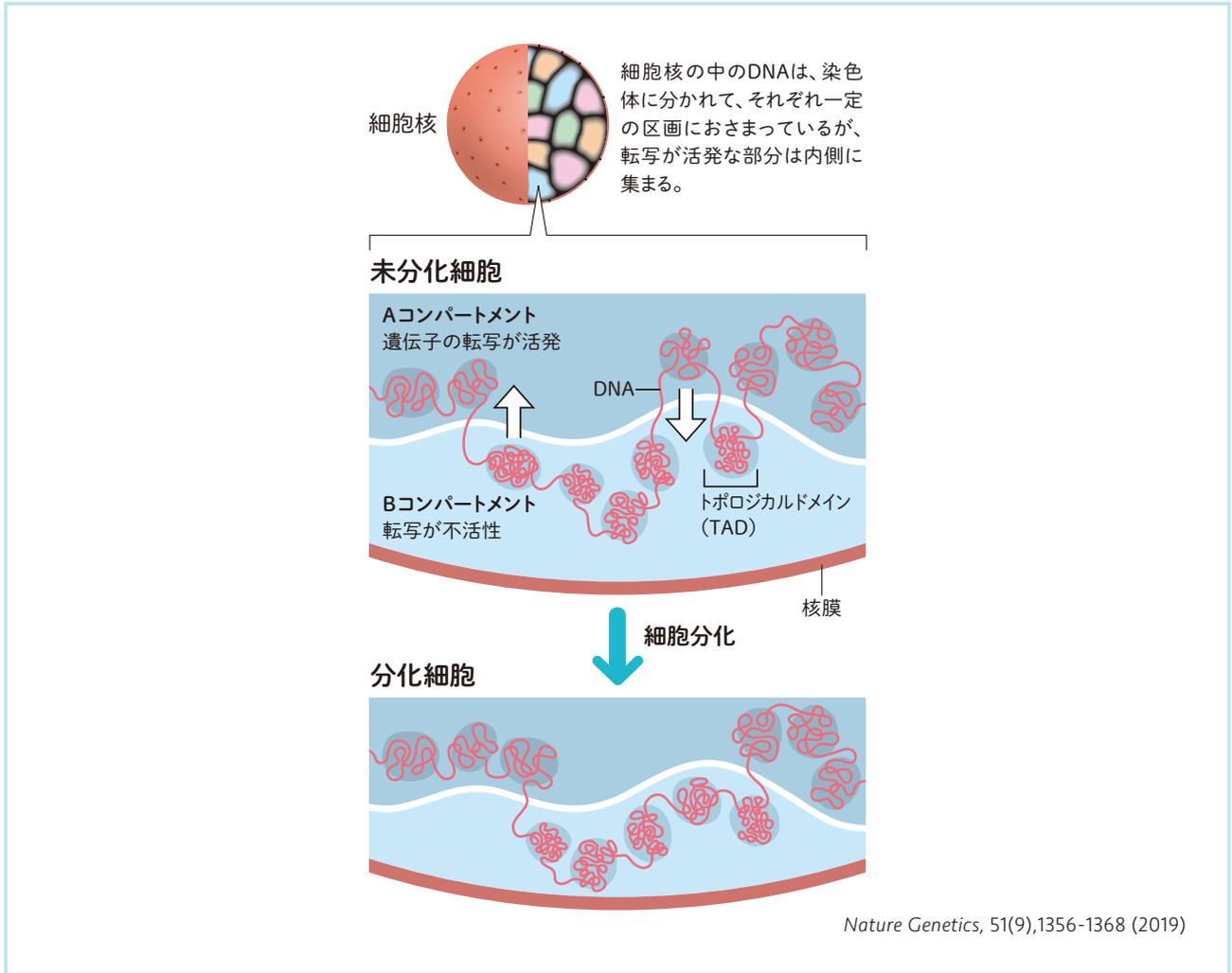
どの細胞が何に変化するかを決めるのは、細胞の大きさや細胞質と核の大きさの比といった形やゲノム構造のエピジェネティックな修飾、また細胞集団の中の細胞間でやり取りするシグナルの種類と量といった情報の変化です。胚の外側にある細胞を外胚葉と呼び、それらは主に、表皮、感覚器、神経系をつくります。最も内側にあって消化管の内層をつくる細胞を内胚葉、その間に挟まれた雑多な細胞群(血液や心臓、骨や筋肉のもとなど多種多様)を一括りで中胚葉と呼び、これらは解剖学的な用語で、胚の中での組織の位置を示しています。ここで運命が分かれるというよりは、行きつ戻りつ、周囲の細胞との相互作用や状態で柔軟に決まっていくようです。この過程で、体の向きが決まり、位置が決まり、そこに器官がつくられていきます。

BOX 3

細胞が分化してゆく時間

多能性の細胞は、体の中で役目をもつ組織の細胞に分化していきます。それが始まる原腸形成期になると細胞の分裂は遅くなり、はっきりとしたG1期やG2期が現れます。分化してゆく細胞は似通った細胞同士が集団をつくりながら、新たな遺伝子をはたらかせ始め、細胞集団ごとに特徴的な細胞の形やはたらきを生み出して、体の中の組織や臓器をつくります。一つひとつの細胞を見ると、核の中のゲノムのさまざまな領域は、盛んに遺伝子が発

現している場所(Aコンパートメント)と核の周辺にあって遺伝子をはたらかせない場所(Bコンパートメント)に分かれます。細胞の分化が進む過程の細胞では、G1期にある領域のAからBへの移動、また別の領域のBからAの移動が起きるということを繰り返して、細胞分裂とともに次々と新しい性質を生み出していきます。膨大なゲノム情報の中から、時間とともに一部だけを選んで取り出してゆく、柔軟で巧妙なしくみを見ることができます。



【関連記事】

「ライブイメージングで捉えたエンハンサーの転写制御」

深谷雄志(東京大学)

発生の初期における遺伝子発現の転写制御のしくみが見えてきました。



季刊「生命誌」103号
RESEARCH記事

ICMからハイポブラストになった細胞には、胚が育つ間に必要な胚膜をつくる役目があります。水のない陸上で、卵を孵す鳥や爬虫類は、水を保つ羊膜、栄養をためておく卵黄膜、空気の交換のための絨毛膜、老廃物をためる尿膜をつくって胚の成長を支えます。子宮を住処とする、哺乳類の胚では、絨毛膜と尿膜が一緒になった胎盤を通して、母体に酸素や栄養の供給、老廃物の処理を委ねます。



【関連記事】

「胚発生の比較から描き出す昆虫進化の全体像」

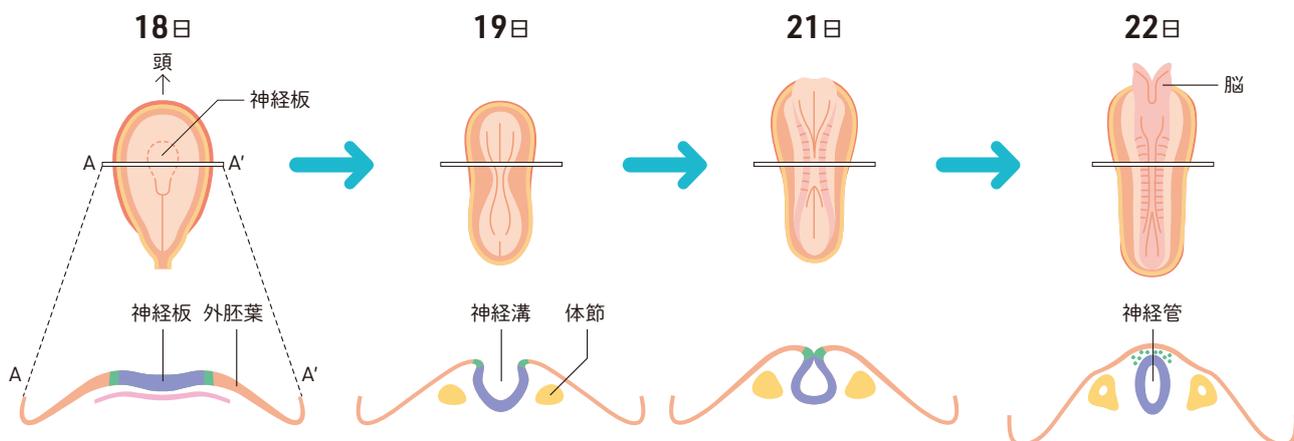
町田龍一郎(筑波大学生命環境科学研究科)

陸上で卵を孵す昆虫も胚膜をもちます。昆虫の胚と環境の関わりを見てみましょう。



季刊「生命誌」63号
RESEARCH記事

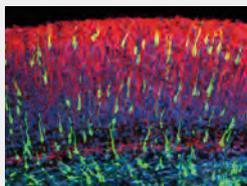
脊椎動物では、エピブラストの前側の領域に脳の前駆体である前部神経板ができ、それがまるまって閉じて中空の管である前部神経管となります。



(図2) ヒト胚の神経管の形成

前部神経板の後の部分に細めの神経板(後部神経板)となる細胞が次々と追加され、細い後部神経管に丸まり、それがのちの脊髄になります。神経系に限らず、大まかに言えば、胚の中では、頭部組織が先につくられ、体の後方(尾の方向)の組織は後になってつくられます。これも、胚発生の中での一つの時間と見ることができます。

脳ができる際には前部神経管が膨らみ、次いでその管を構成する神経幹細胞からニューロンやグリア細胞が生まれて脳ができます。哺乳類の大脳皮質では、つくられたニューロンは、内側から層をつくり、後からできた細胞がその層を追い越すことで厚みを増して、6層の構造をつくります。



【関連記事】

「ニューロンを新天地へ送り出すサブプレートニューロン」

丸山千秋(公益財団法人東京都医学総合研究所)

哺乳類の大脳皮質の層構造をつくるニューロンの形と動きがわかってきました。



季刊「生命誌」98号
RESEARCH記事

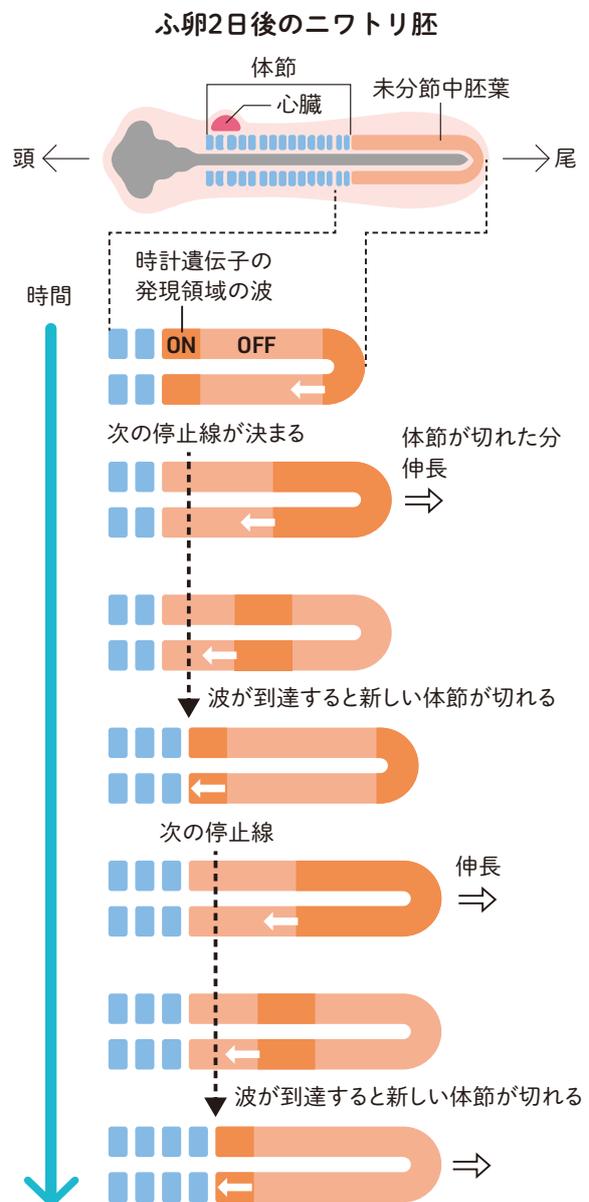
4. 体節の時間

胴体の神経管の両側には、左右対象に体節というブロック状の組織が尾側から前に押し出されてつくられます。ニワトリでは90分に1回、ヒトでは約5時間と時計遺伝子の発現の波に合わせてブロックができてくるので、分節時計と呼ばれます。最終的にはニワトリで50対の体節ができますが、生物によって数は異なり、蛇では200以上にもなるそうです。体節は脊椎骨や胴体の筋肉などをつくりますが、この体節ができる位置によって異なる性質をもつことで、位置にあった体の形ができるのです。

BOX 4 体節の時間

脊椎動物の背骨はよく似た椎骨が規則的に並んでおり、鳥類や哺乳類は沢山の脊椎骨をつなげてよく曲がる首をつくります。哺乳類の首の骨の数は決まっています、ヒトでもキリンでもクジラでも7個です。この規則的に並んだ椎骨は、胚の中にできる規則構造である体節に由来します。体節は脊椎や肋骨、骨格筋、真皮などのもととなる未熟な組織です。胚の発生では、まず頭部ができ、そのあと胴部が前から後ろ側に向けてつくられていきます。その形成された胴部が後に伸びるとともに、中央の神経系の両側に位置するソーセージのような形をした体節の前駆体ができ伸びていきます。そして体節前駆体の後端からシグナル調節遺伝子や転写調節遺伝子の発現と抑制からなる波が一定の周期で次々と繰り出され、それがいわば波の停止線にあたる場所に行き着くと体節1個分がくびり切れます。これが、胴部の後ろに向けての伸長と同期しているので、ほぼ一定の時間間隔で、そしてほぼ同じ大きさの体節が次々つくられていきます。

体節がくびり切れる間隔は、ヒトで約5時間、マウスで120分、ニワトリ90分、ゼブラフィッシュ 30分と生きものによって異なります。



Dev. Growth. Diff., 62(3), 177-187 (2020)



【関連記事】

「背骨はどうやってできる?体節が作る分節構造」

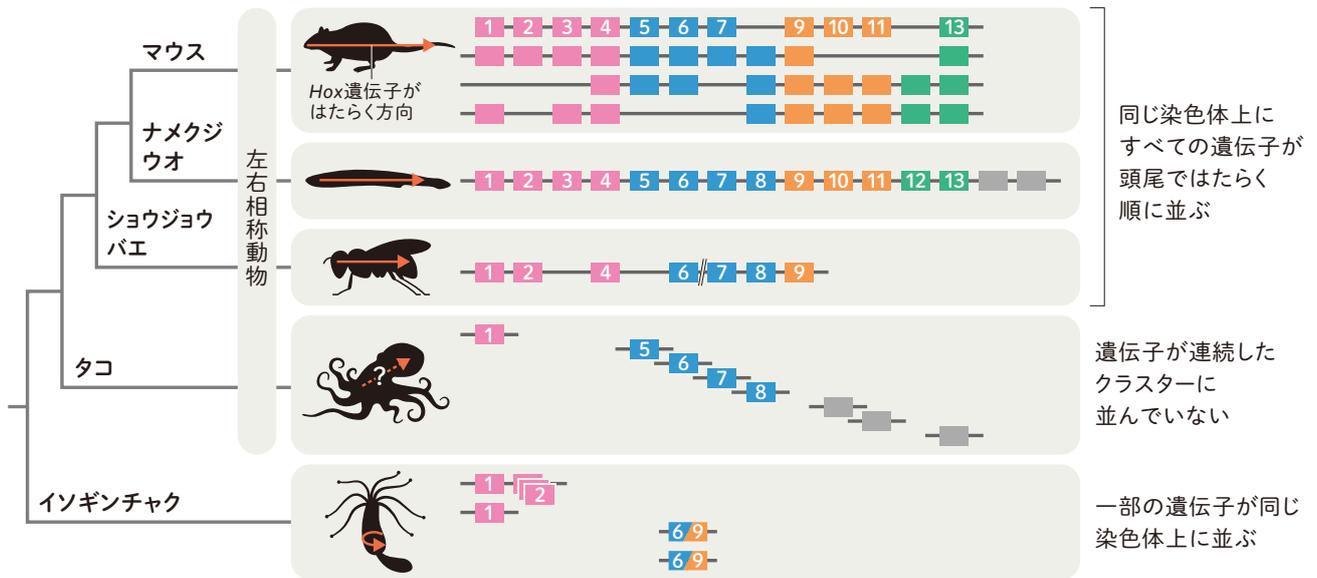
青山裕彦

体節からどのように背骨ができるのでしょうか?



季刊「生命誌」27号
RESEARCH記事

体に節ができて、頭、胸、腹といった体がつくられるしくみは動物に共通で、昆虫などの節足動物の体の節も同じと考えられています。それぞれの節の特徴を決めているのは、脊椎動物も無脊椎動物もHox遺伝子で、身体の位置の順序と遺伝子の並びの順序が一致しています。



(図3) Hoxクラスターの遺伝子群は多細胞動物の共通祖先から受け継がれ、動物のかたちの多様性を根幹で支えていると考えられる

季刊「生命誌」103号「生きものを形づくるゲノム」より



【関連記事】

「後ろ足の位置の多様性を生み出すしくみ」

鈴木孝幸(名古屋大学)

後ろ足のできる位置は、体節の位置が決める椎骨できまります。



季刊「生命誌」99号
RESEARCH記事

5. 発生の時間

さて、両親のゲノムが合わさって細胞が分裂し、身体の機能を支える細胞がはたらき、個体の構造ができると、いよいよ誕生の時を迎えます。ヒトは妊娠約14週間、体長約4cmでほぼ器官形成を終え、その後は機能を発達させながら、成長の時期を過ごします。出生時の大きさにかかわらず、発生過程の胚のサイズの違いは生きものの中で小さいことから、細胞の移動や細胞間の相互作用のためのシグナル分子を受け渡しできる距離などが影響していると考えられます。妊娠時期の長い動物は、成長に十分時間をかけていることになります。

BOX 5 発生の時間

哺乳類の受精卵はどれも直径0.1mm程度で、発生の出発点の大きさは変わりませんが、出生時の体重が大きい動物は長い妊娠時間を持ち、大きくなるまで胎内で成長します。陸上哺乳類で最も体の大きなゾウは、妊娠期間が二年にもわたりますが、十分成長した新生児はすぐに群の一員として活動できます。お腹に袋を持つ有袋類は胎盤機能が未発達なので、哺乳類に比べると未熟な段階で子供を産み、新生児は発達した前肢で袋に入りこみ成長を続けます。受精した胚の発生をコントロールするものもあります。カンガルーは袋で子供を育てる間、お腹に休眠した受精卵をもち、子育てが終わると出産の準備に入ります。海で暮らすクジラやアザラシは気候のよい時に合わせて妊娠期間を調節することができます。



List of mammalian gestation durationsより
https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_mammalian_gestation_durations



【関連記事】

「標本から発生、そして進化を知る」

小藪大輔(東京大学総合研究博物館)

博物館に眠る胎児たちが、哺乳類の脳の進化を語ります。



季刊「生命誌」83号
RESEARCH記事

卵の中で育つ胚は外の環境で暮らせる状態になると、殻を破って孵化します。多くの昆虫では、季節(日長)や温度、湿度といった環境が条件になります。母親の体内で育つ哺乳類は、妊娠の期間が決まっており、胎児の発育による刺激が分娩シグナルを活性化して出産を促しますが、着床の前の胚盤胞で成長を停止する胚休眠が100種以上の哺乳類で知られており、子育てや季節などに応

じて妊娠をコントロールできるようです。

受精卵から生まれるまでの時間には、細胞増殖の時間、集団としての細胞が組織となり器官を形作る時間、さらにそれらが発達して個体のなかで動き出す時間と、さまざまな時間が関わります。時計と言っていいほど正確に決まっている現象もありますが、個々の細胞は機械のようにはたらいっているのではなく、関わり合いのなかで集団として見るとうまくできているということです。私たちの身体は、何兆個もの細胞でできています。すべてがきちんとはたらくのはとても無理でしょう。その奇跡を細胞同士の関わり合いでつくりあげてきたのです。

文責：平川美夏

アーカイブを見てみよう

TALK / SPECIAL STORY



21世紀の比較発生的世界観

倉谷 滋 (理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー)



季刊「生命誌」101号
SPECIAL STORY記事



心ゆさぶる生き方を追い求めて

阿形清和 (京都大学大学院教授) ×
中村桂子 (JT生命誌研究館)



季刊「生命誌」71号
TALK記事



植物の知恵に学ぶ

長谷部光泰 (基礎生物学研究所教授) ×
中村桂子 (JT生命誌研究館)



季刊「生命誌」75号
TALK記事



[葉っぱから考える]

違和感としてわかる豊かな形作り

塚谷裕一 (東京大学教授) ×
中村桂子 (JT生命誌研究館)



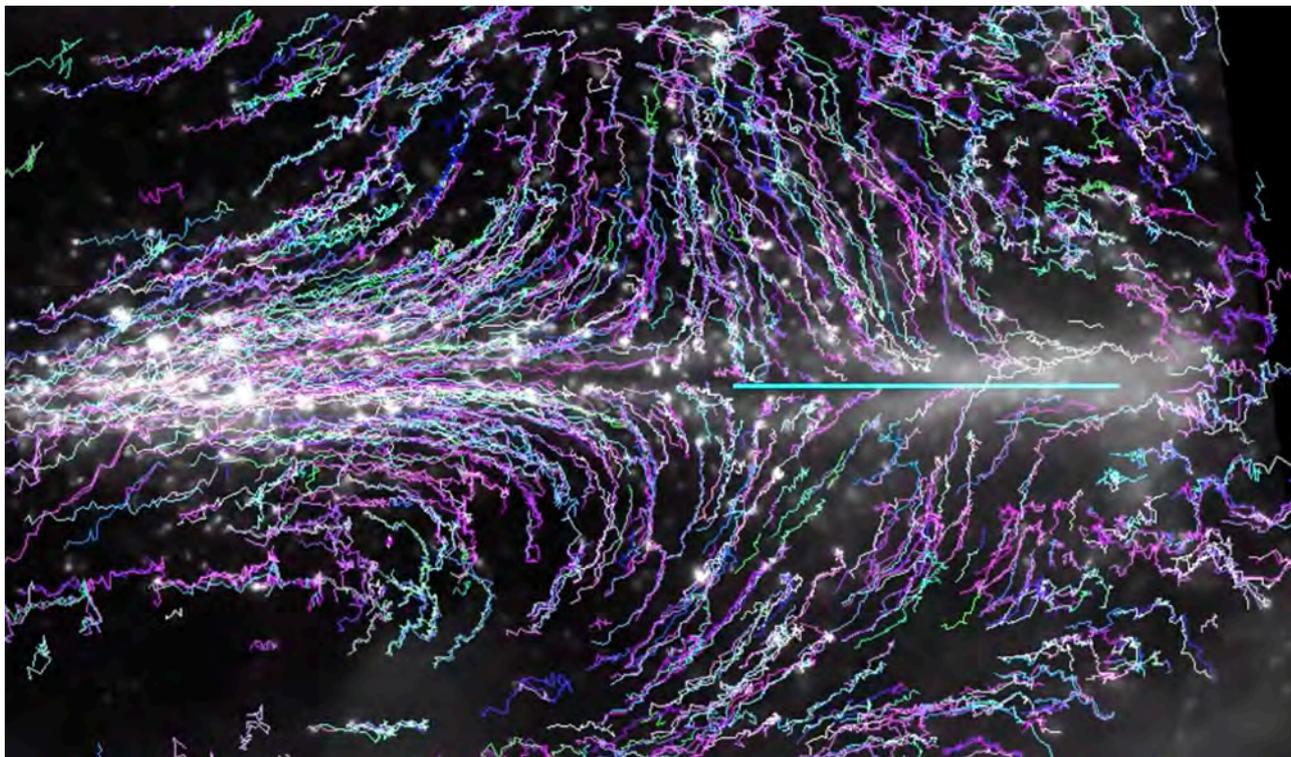
季刊「生命誌」48号
TALK記事

発生生物学の静かな革命

VOL.1 実験発生学とオーガナイザー

近藤寿人

JT 生命誌研究館 顧問・表現ディレクター



今年、JT生命誌研究館の表現セクターの活動テーマとして取り上げる「生きものの時間」を語る上で、私たち自身——動物の発生を理解することは欠かせません。その学術分野である発生生物学は、15年ほど前から静かな革命を進めています。第一に、下村脩博士が発見されたオワンクラゲの緑色蛍光タンパク質などを用いて、生きたままの胚の中で特定の細胞がどのように変化していくのかを時間を追って調べることができるようになったこと。第二に、色々な生きもののゲノム情報(したがってどのような遺伝子が揃っているのか)が明らかになって、発生の一つ一つの段階を、遺伝子の働きの効果として理解できるようになったこと。これらが静かな革命を支えています。

では、どのような革命がおきているのか？ それをお話するために、今回は、これまでの発生生物学がどのようにしてできたのかを見てみましょう。次回からは、発生のプロセスで実際に起きていることと、これまでの発生生物学で「常識」のように語られていたこととの間の大きな食い違いについて、異なった視点からお話することにします。

実験発生学の始まり

現在の発生生物学は20世紀の初めが出発点です。双眼の実体顕微鏡が発明されて、動物胚に対して、一部の組織を除いたり、ほかの胚の別の場所に移植したりすることが可能になりました。好んで用いられたのは両生類——特にイモリの卵から発生する胚です。イモリの卵は直径が2mm程と大きく、それから発生する大きめの胚は手術がしやすかったのです。このような手術を胚に施して、1日から数日経った時に、手術された胚がどのように発生したのかを調べて、その間に起きたことを推測し、それをもとにして、正常の胚発生を進める機構をさらに推測する——という「実験発生学；Experimental embryology」と呼ばれる方法が定着しました。当時としては最先端の科学だったのですが、その方法の問題点と誤謬を引き起こす危険性について、有名な「オーガナイザー」を例としてお話ししましょう。

オーガナイザーの不確かさ

実験発生学の旗手の一人であったHans SpemannのもとでHilde Mangoldが原腸陥入を始めているイモリ胚の原口背唇部を取り出し、別の胚の側面に移植したところ、その移植の場所に、体幹部から尾に至るまでの、第二の胚というべき一続きの組織がつくられました(Spemann & Mangold, 1924)。のちに移植方法や、原口背唇部の範囲や、発生ステージを変えたりして、第二の頭部を作ることもできました(この辺りのことに関する、Johannes Holtfreterが活躍した1930年代の研究は、様々な重要な問題提起を含んでいたのですが、それについては機会を改めます)。この現象から、Spemannは、原口背唇部をオーガナイザー(発生過程全体を組織化する、発生の主催者といった意味合いがある)と呼んだのですが、原口背唇部をオーガナイザーと呼ぶことには、当時から強い異論がありました。Spemann自身1938年の著作で「私は現象の目覚ましさを表現しただけで、オーガナイザー説を唱えているわけではない」^[1]と述べ、Spemann門下の2巨匠であるJohannes HoltfreterとVictor Hamburgerが1955年までの両生類の胚操作の研究を網羅的にまとめた総説^[2]では、彼らは「仮にオーガナイザーと呼ぶことにする」と注意深く記載しており、Holtfreterは「オーガナイザーは名前のつけ損ない(misnomer)」^[3]と言い切り、Hamburgerも1988年の名著「実験発生学が遺したもの：ハンス・シュペーマンとオーガナイザー」^[4]の中で、オーガナイザーという考え方は再検討すべきだということを慎重な表現の中で幾度も述べています。それほど「オーガナイザー」と(仮に)呼ばれた胚の小領域が実際に何をしているのかは不確かなものだったのです。

オーガナイザーと両生類胚の特殊性

それにもかかわらず、オーガナイザーの名前と仮定の機能は神格化され、どの教科書にも事実として記載され、世界中に広まりました。Spemannが「オーガナイザーの発見」によって、1935年にノーベル賞を受賞したことの副作用もあったのかもしれませんが。とはいえ、後で述べるように、オーガナ

イザーと呼びたくなるような性質を持った、ある大きさを持った領域を両生類胚から切り出すことはできるので、両生類胚での問題は小さいのです。多くの脊椎動物の胚は、卵が胚に成長する栄養源となる卵黄を胚の外の袋の中に持っていて、胚はその卵黄から栄養を吸収しつつ発生しますが、代表的な両生類の胚は、それぞれの細胞自身の中に卵黄を持つ(特に植物極側と言われる部分で豊富)という特殊な構成を持っています。その結果、一般的な教科書で模範例のように描かれている両生類胚の原腸陥入は、脊椎動物の中では例外的な細胞群の配置のもとで進行しているのです。(レクチャー記録映像「いつもとは違う視点から、生きものとしてのヒトを眺めてみよう」をご覧ください)



オーガナイザーに期待された働き

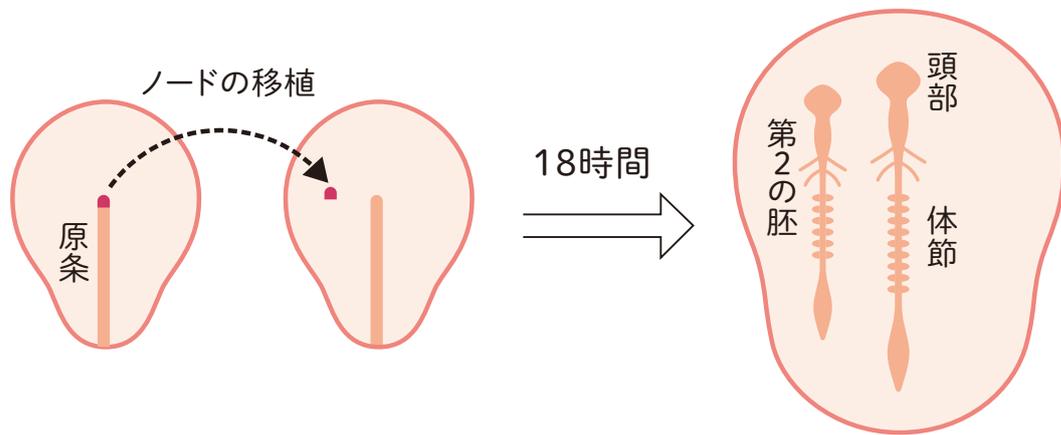
ここでオーガナイザーに期待された働きをまとめておきましょう。

— 胚細胞の大掛かりな移動(原腸陥入)が起きている領域があるとともに、別の胚(宿主胚)の他の場所に移植すると(例え不完全であったとしても)主に宿主胚の細胞から構成される2つ目の胚構造を生み出すという働きをするもの。

— 2つ目の胚構造を構成する胚の部分としては、(1)頭部、(2)骨格や筋肉そのほかのもととしての中胚葉組織、(3)胴体の中心線に沿って伸びる、もう一つの中胚葉組織である脊索、(4)消化管のもとになる内胚葉組織などが作られなければなりません。

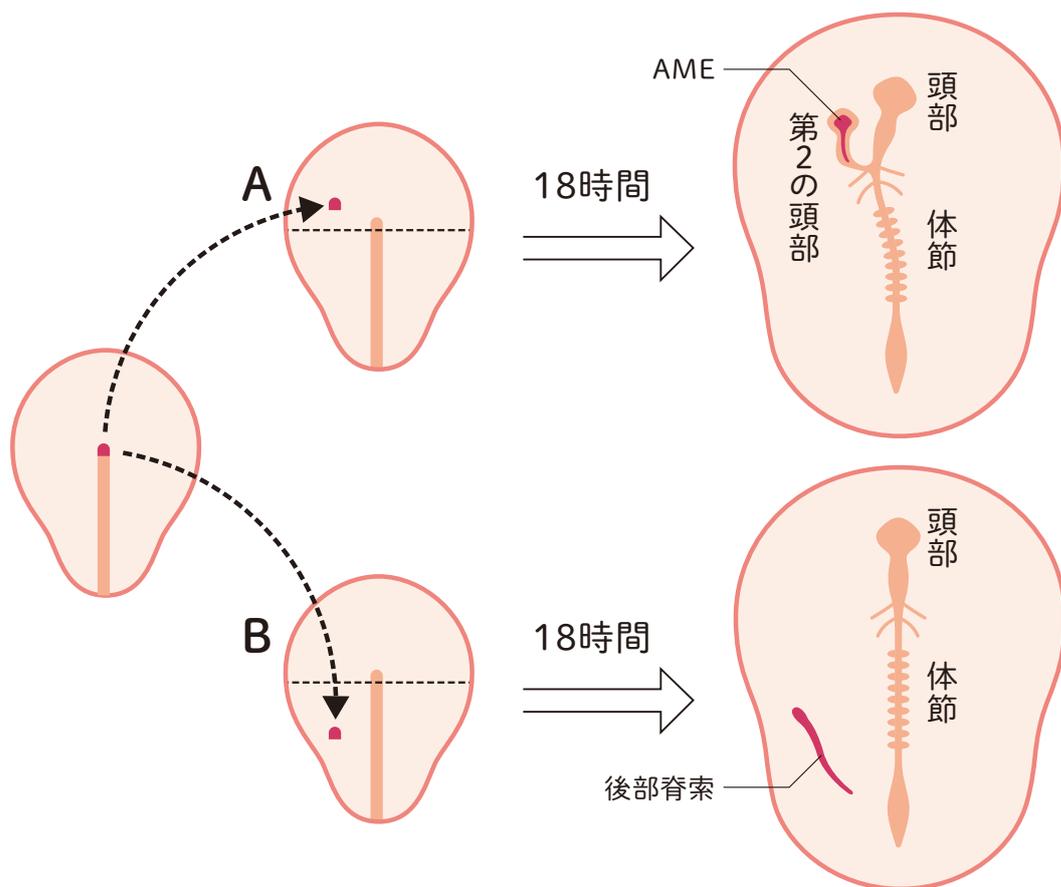
他の脊椎動物の場合

「オーガナイザー」が神格化された結果、『他の脊椎動物の胚の発生も「オーガナイザー」という中核的な組織の働きに依存して発生するはずである』と考えられ、そして、哺乳類と鳥類の胚ではノード(ヘンゼン結節とも呼ばれる)といわれる小領域、魚類胚では胚盾と呼ばれる不均一な組織集団が、実験に基づく根拠があやふやな状況で「オーガナイザー」であると決め付けられてしまったのです。そしてさらに、鳥類の場合として、次のような図がまことしやかに教科書に描かれるようにさえなりました。このような鳥類胚を用いたノード移植実験は、私たちが実行するまで行われたことはなかったし(実際には、胚の培養技術を改善して初めて可能になった難しい実験)、この図のような結果は決して得られることはないのです。科学からの逸脱と言わざるを得ません。



(図1) 国際的なレベルの教科書に、まことしやかに書かれている想像 ※これは決して起きない

ノードは“オーガナイザー”なので、別の胚(宿主胚)のノード以外の場所に移植すると、宿主胚由来の組織からなる、頭部から胴部までを持つ二次胚を生み出す。



(図2) 実際に起きること

A: ノードを胚の前側に移植すると、ノードから前側に伸び出した AME(赤)の周囲に、第二の頭部ができる。

AMEの移植でも同じことが起きる。ノードの直接の効果ではない。

B: ノードを胚の後側に移植すると、ノードから後部脊索が伸び出すのみで(赤)、第二の体幹部が作られることはない。

実験発生学のどこが問題だったか

先にお話したように、「実験発生学」は、「手術を胚に施して、1日から数日経った時に、手術された胚がどのように発生したのかを調べて、その間に起きたことを推測し、それをもとにして、正常の胚発生を進める機構をさらに推測する」ものでした。オーガナイザーの場合も、移植された原口背唇部はどのような細胞の組み合わせでできているのか？ そのどの部分の細胞がどのように変化したり移動したりしてゆくのか？ 移植細胞に接する宿主胚の細胞がどのように変化するのか？ といった情報が一切ない状態で、推測を積み重ねた、いわば砂上の楼閣のモデルだったのです。最初に述べたように、今では、生きたままの胚の中で、蛍光タンパク質で標識された個別の細胞がどのように変化していくのかを時間を追って調べることができますから、古典的な実験発生学に立脚したモデルは、もう一度ゼロから調べ直す必要があるのです。

私たちの実験^[5]

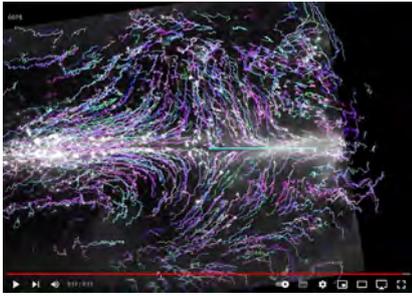
私たちは、脳を中心とした胚の頭部がどのようにしてできるかを調べるために、ニワトリ胚のエピブラスト(体の組織のもと)を、万遍なくまばらに緑の蛍光タンパク質でマークする方法を開発して、孵卵20時間以降に起きる脳の大まかな構造が作られる時期の細胞の変化を追跡しました。孵卵後25～40時間の発生の時期に起きるプロセスです。**動画1**は10分おきにそれを観察した元のデータ、**動画2**は、マークされた(緑色に光る)細胞の軌跡を描いたものです。胚の前側の広い領域から胚の中心線に向かって、エピブラストの細胞が集まり、早く集まった細胞が脳になり、遅れて集まってきた細胞が、脳を覆う表皮に発生することがわかりました。これらの動画には示されていませんが、細胞が集まる部分のエピブラストはAME(将来、脊索前板と前部脊索になる)という組織に裏打ちさせています。このような解析と、遺伝子発現の解析から、胚の前半分のエピブラストは、孵卵20時間ではすでに、「脳か頭部外胚葉*かいずれかに発生する」ように発生能が限定されていて、AMEにどこまで近く集まれるかで、脳と頭部外胚葉のいずれに発生するかが決まるらしいと推定しました。(＊頭部外胚葉は、脳を覆う一層の細胞で、主には頭部の表皮になりますが、目、鼻、耳などの感覚器の組織や口から喉にかけての皮の部分も生み出します——眼科と耳鼻咽喉科の守備範囲の組織だと考えていただければ間違いありません。)



(動画1)

ニワトリ胚の脳をつくる細胞の移動

ニワトリ胚の上側の層であるエピブラスト細胞をまばらに緑の蛍光(緑色蛍光タンパク質)で標識してタイムラプス(コマ落とし)撮影し、標識細胞の移動を目で追えるようにした13時間の記録。画面の横幅は4.5 mm。周囲のぼんやりとした緑は、胚を取り出したときにくっついて来た卵黄からの蛍光。エピブラストの端の方から胚の中心線に向かってエピブラスト細胞が集まって胚を作り、画面右側に脳が発生している。(1時間の変化を1秒で表示)



(動画2)

ニワトリ胚の脳を作る細胞の移動の軌跡

(動画1)の緑で光るエピプラスト細胞のデータを軌跡として示した。込み入った線のそれぞれが識別できるように、軌跡ごとに色を変え、水平の青の線が頭を中心線となるように画面を整えた。脳を作る細胞が、胚の前側(画面右側)の広い範囲から中央に向かって集まることが確認できる。このデータをさらに分析すると、それぞれの胚領域でのエピプラスト細胞の移動の方向や速度、それらの経時的な変化を知ることができる。(1時間の変化を1秒で表示)

このことを確かめるために胚の前半分の端の方に赤に光るノード(画面ではマゼンタで表示)を移植すると、ノードそのものではなく、ノードから伸び出したAMEに緑の細胞が集まって第二の脳を作り、この場合でも遅れて集まった細胞が表皮になることがわかりました(動画3)。AMEだけを移植しても全く同じことが起きるので(動画4)、ノードは、AMEの供給源として働いているだけで、ノード自体には、オーガナイザーとしての働きは全くないことも明らかになりました。



(動画3)

ニワトリ胚の脳の発生：ノードから伸びるAMEの働き

宿主ニワトリ胚のエピプラスト細胞を(動画1)の方法でまばらに緑色蛍光で標識した後、赤い蛍光で標識した(画面マゼンタ色)別の胚のノードを、宿主胚のノードの横の方に移植した。移植ノードには緑色の標識細胞が集まることはないが、ノードから画面右下方方向に細長い組織(AME)が伸びだすと、マゼンタのAMEの周りに緑色のエピプラスト細胞が集まり(2~5秒)、その集まったエピプラスト細胞が第2の脳を作る(6~10秒)ことがわかる。(2時間半の変化を1秒で表示)



(動画4)

ニワトリ胚の脳の発生：AMEにエピプラスト細胞が集合

(動画3)で示したノードの代わりに、伸び始めたばかりのAME(画面マゼンタ色)を移植すると、移植AMEは直ちに周りのエピプラスト細胞を集合させ、(動画3)と同様に第2の脳を作った。このことから、AMEへのエピプラスト細胞の集合が脳の発生の重要な1段階であることが確認された。(1時間の変化を1秒で表示)

【動画1, 2, 3, 4の出典】 Yoshihi et al. (2022) *Development*, doi: 10.1242/dev.199999

さまざまな発生時期の異なったニワトリ胚の領域の働きを 足し合わせると、両生類胚のオーガナイザーに近いものになる

鳥類や哺乳類の胚で原腸陥入(エピブラストの細胞が、その下層に落ち込んでゆく細胞移動)が起きているのは、原条とその端に生まれるノードですが、時間と場所で、それぞれ生み出すものが違います。ニワトリ胚で具体的に示すと次のようになります。

1. 孵卵14–17時間の原条：骨格や筋肉のもとになる中胚葉組織を生み出す。
2. 孵卵17時間あたりに原条の先端にできかけるノード：内胚葉組織(消化管の前駆体)を生み出す。
3. 孵卵20–27時間にノードから前方に伸びだすAME：エピブラスト細胞を集合させて、脳を中心とした頭部を生み出す。
4. 孵卵25–30時間のノード：後側の脊索を生み出す。

これら、時間も場所もバラバラの、エピブラストの下層への落ち込みに関わる胚領域の作用を足すとやっと、両生類でいわれる「オーガナイザー」に近いものになります。言い換えれば、ニワトリ胚には(そして鳥類胚、哺乳類胚一般についても)「オーガナイザー」というべき単一の組織は存在しないのです。さらに見方を変えれば、両生類の発生は特殊な組織構成のもとで進行するために、上に述べた1~4の異なった組織とそれらの働きが、狭い領域と時間帯に凝縮されているために「オーガナイザー」と表現したくなるような胚領域が見出されるのではないかと考えられます。この考察は、私たちの実験の結果からもたらされたものですが、他の研究者も同じ結論に達しています。マウス胚と両生類胚を中心とした、現代的な(静かな革命のもとにある)研究結果を詳細に比較検討した Alfonso Martinez Arias(マウス胚の研究者)と Ben Steventon(両生類胚の研究者)^[6] は、「両生類のオーガナイザーが、異なった特異的な作用を持つ要素が偶然に集まってできたものであるのに対して、オーガナイザーを構成するそれらの要素は、他の(脊椎動物)種では、時間的にも空間的にも分散された状態で存在している。」と結論しています。両生類胚についても、個々の細胞の時々刻々の変化を追跡した解析を行えば、他の脊椎動物種との共通性が確認され、実験発生学に基づいた「オーガナイザー」説から抜け出すことができるのではないかと期待しています。

引用文献と原文

[1] Hans Spemann (1938) *Embryonic Development and Induction*. "I wish to emphasize that I have never constructed 'an organizer theory.' I coined the term 'organizer' to describe some new and remarkable facts when I ran across during my experiments."

[2] Johannes Holtfreter and Victor Hamburger (1955). *Analysis of Development Chapter 1*. "Spemann (1921) introduced the term "organizer" for the upper blastoporal lip. The choice of this term, which we, like Spemann (1938) himself, shall use only in a provisional sense, was based on the discovery that the tendency of the graft was combined with the induction of the host tissue to form an integrated whole."

[3] Johannes Holtfreter (1985) *Reminiscences on the Life and Work of Johannes Holtfreter*. Plenum Press. "the organizer tissues do not actually organize the cell material whose new trend of differentiation they have induced. Rather the induced cells organize themselves into complex organs. Therefore, in later discussions of this issue, I went as far as to declare the term "organizer" to be a misnomer."

[4] Victor Hamburger (1988) *The Heritage of Experimental Embryology: Hans Spemann and the Organizer*. Oxford University Press.

[5] Koya Yoshihi, Kagayaki Kato, Hideaki Iida, Machiko Teramoto, Akihito Kawamura, Yusaku Watanabe, Mitsuo Nunome, Mikiharu Nakano, Yoichi Matsuda, Yuki Sato, Hidenobu Mizuno, Takuji Iwasato, Yasuo Ishii, Hisato Kondoh (2022). **Live imaging of avian epiblast and anterior mesendoderm grafting reveals the complexity of cell dynamics during early brain development.** *Development*, doi: 10.1242/dev.199999.

[6] Alfonso Martinez Arias and Ben Steventon (2018) **On the nature and function of organizers.** *Development* **145**, dev159525. "Whereas the amphibian organizer is a contingent collection of elements, each performing a specific function, the elements of organizers in other species are dispersed in time and space."

PAPER CRAFT



近くて遠い トカゲのなかま ①

ニホンヤモリ

爬虫類は私たち哺乳類と同じ、胎児をつつむ羊膜をもち陸上で子供を育てる仲間です。爬虫類のなかでもトカゲの仲間は、約7千種と陸上動物の中では最も種類が多い頼もしい隣人です。しかし、変温動物で冬は苦手なのか日本の在来種はわずかに約30種。身近なようで、なかなかお目にかかれないトカゲのなかまに紙工作で迫ります。



ニホンヤモリ(*Gekko japonicus*)は、家屋の周辺を好み、最も身近に見られる爬虫類の1つです。江戸時代にオランダから来日した医師フォン・シーボルトが長崎から持ち帰った標本をもとに命名され、名前にニホンとありますが、中国、韓国をはじめ東アジアに広く分布しています。遺伝子の比較研究から、約1万年前の氷河期の終わりに大陸と日本の間を人間と共に移動して以来、今も行き来しているそうです。

ヤモリは壁や天井を自由に歩きますが、足先に吸盤がありません。代わりに足の裏のウロコの上には細かい毛がびっしりと生えています。毛は枝分かかれし先端は200ナノメートルのヘラ状をした硬いケラチンのタンパク質で、接着面にピタリとはまり込むとファンデルワールス力で体の40倍の重さを支える力になります。そんな力では動くのが大変に思われますが、歩くヤモリを見ると指先から裏返して足を進めています。逆向きにすると簡単にはがれる仕掛けなのです。

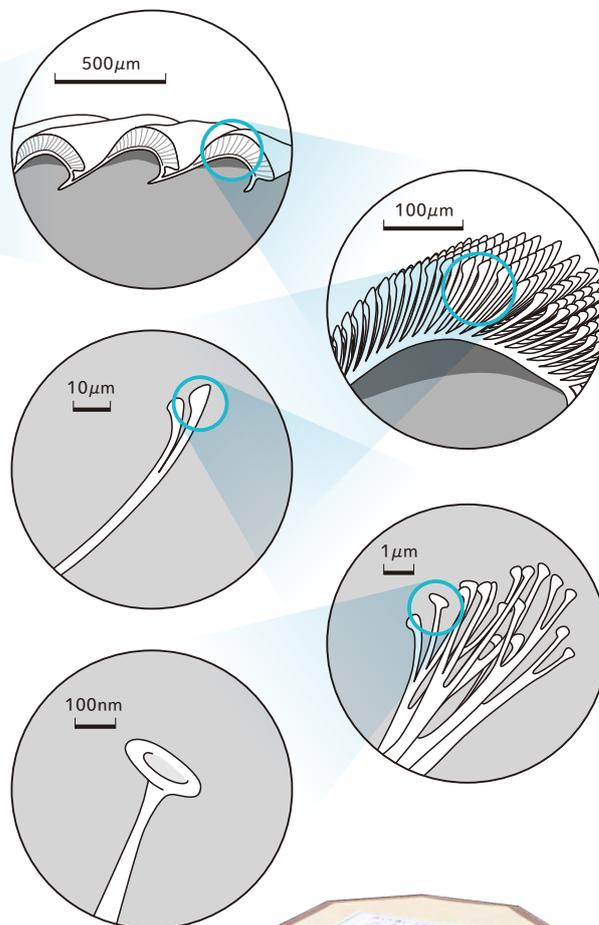
夜行性のニホンヤモリは、私たちが明るいところで色を見ている錐体細胞のセンサータンパク質を暗いところで働く桿体細胞で使い、夜でも色を見分けます。さらに、匂い分子を受け取るタンパク質の遺伝子が250あり、昼行性のトカゲの3倍と鋭い嗅覚をもちます。

夏の夜、灯火に集まる虫を狙うはかない影が目には浮かびますが、独自の能力を備え、海を越える、したたかなニホンヤモリの歩みを机の上でたどりましょう。

ヤモリの足指の接着



ニホンヤモリと同じヤモリ属のトッケイヤモリの指下板



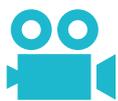
参考文献 *Integr. Comp. Biol.* 59(1), 101-116 (2019)
Nat Commun. 6, 10033 (2015)
Sci Adv. 40, eabj1316 (2021)



ニホンヤモリ
 ダウンロードはこちら
 PAPER CRAFT DOWNLOAD



生命誌へのお誘い



記録映画

食草園が誘う昆虫と植物のかけひきの妙

JT生命誌研究館の活動をスクリーンで体験! 今年の夏より、東京・関西ほか全国の映画館で上映します。ぜひ、お近くの劇場へ足をお運びください。



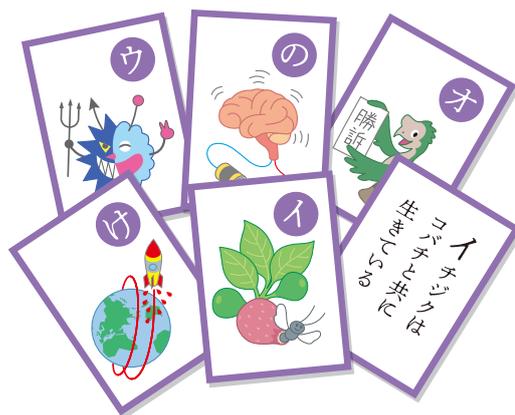
映画ページはこちら



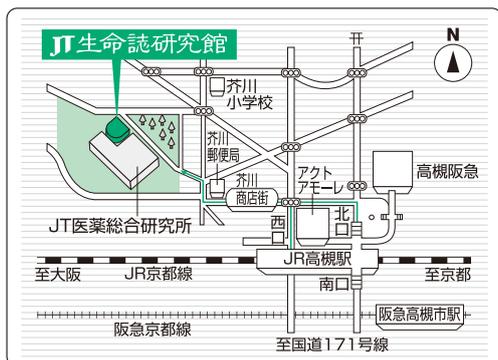
ONLINE EVENT

みんなで作る「生命誌かるた」第3弾

お待たせしました! 2次募集で寄せられた句のご報告と、さらなる3次募集のお知らせです。みなさま、ぜひご参加ください。



生命誌かるたの
詠み句を募集しています



JT生命誌研究館

〒569-1125 大阪府高槻市紫町1-1

Tel:072-681-9750(代表) Fax:072-681-9743

開館時間 10:00-16:30 入館無料

休館日 毎週月曜日/年末年始(12月29日-翌年の1月4日)

最新の開館情報はサイト(www.brh.co.jp)でご確認ください。

交通 JR京都線高槻駅より徒歩10分

阪急京都線高槻市駅より徒歩18分

JRのご利用が便利です。