

動画

マウスの胚が細胞分裂を繰り返しながら胚盤胞を形づくる様子。赤が細胞核を示す。外周の明るい緑の細胞が将来の胎盤に、内側の細胞が将来の体になる。

提供：藤森俊彦 撮影：豊岡やよい(基礎生物学研究所)

今号テーマ

生まれるまでの時間

多細胞動物の受精卵は、ゲノムに刻まれた情報を少しずつ展開して体をつくっていきます。その過程は必ずしも厳密ではなく、その場合わけの調節や、やり直しもする緩やかな一面があることがわかってきました。私たちの体には一つひとつの細胞の挙動—細胞のリズムや移動の軌跡—が形として記憶されているのです。多細胞動物である限り、どんな種でも、どんな人でも例外はありません。超ひも理論の橋本幸士先生の語る、宇宙の絶対的な時間と、ひもが感じる自在な「個」の時間という2つの時間から、寿命をもち体内時計を刻む「生きものの時間」と重なる面が見えてきました。

もくじ

TALK

物理の時間・生命の時間

橋本幸士×永田和宏

PERSPECTIVE

ゲノムが刻む生きものの時間

—生まれるまでの時間—



RESEARCH

緩やかに細胞の分化が進む哺乳類の初期発生

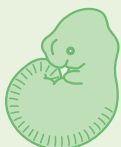
藤森俊彦

体内時計と分節時計—2つの時計が刻むリズムの関係

八木田和弘

形づくりを支える柔軟な遺伝子発現

近藤武史



連載記事

発生生物学の
静かな革命

VOL.2

近藤寿人

PAPER CRAFT

モササウルス

EXHIBITION

生きものの時間

TALK

物理の時間・生命の時間

橋本幸士

京都大学 大学院理学研究科 教授



永田和宏

JT生命誌研究館 館長



CHAPTER

1. ひも理論って何?

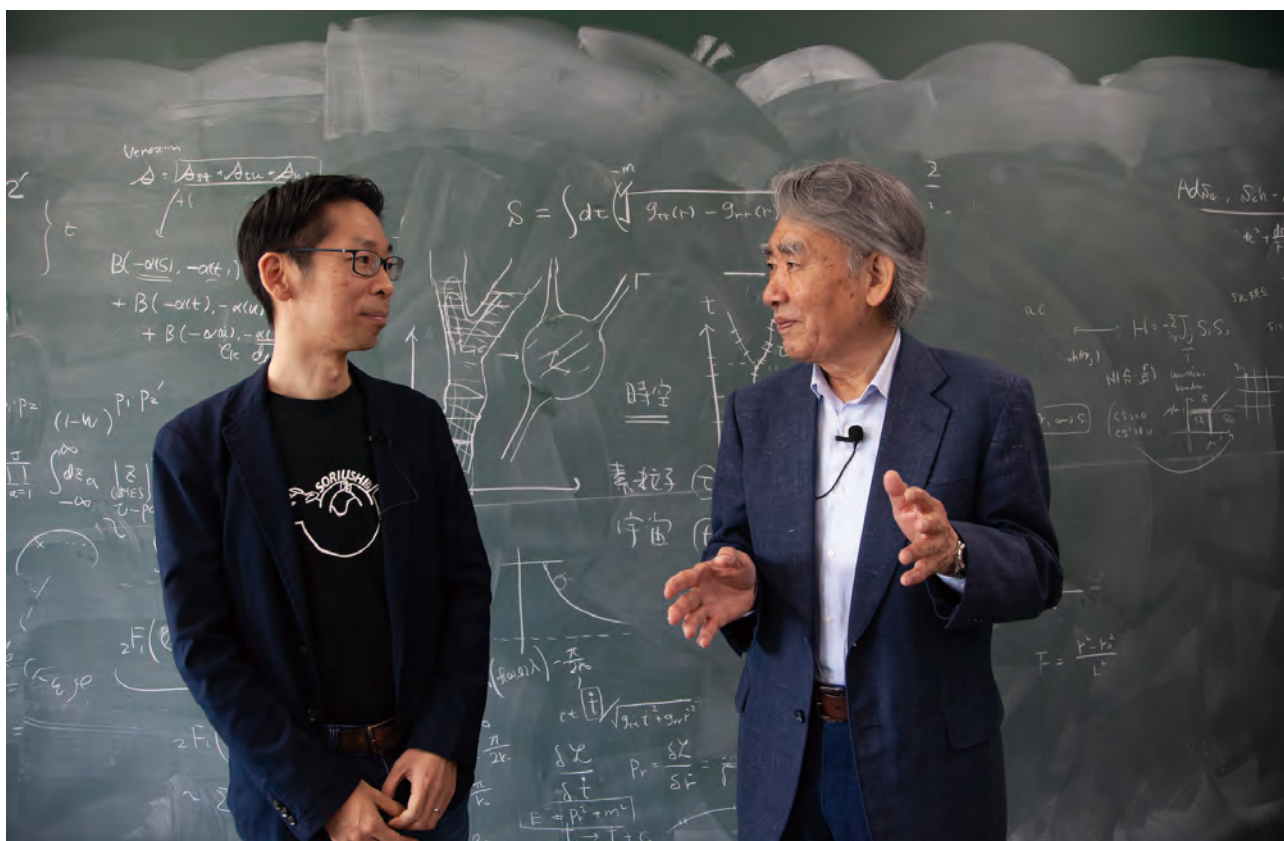
2. わたしの時間 宇宙の時間

3. こぼれたコーヒーをカップに戻す

4. 日常はとっても多次元

5. 生きものの時間

6. うけつがれる時間 ～湯川記念館にて～



写真：大西成明

1. ひも理論って何?

永田

来年、JT生命誌研究館が設立30周年を迎えるにあたって、今年から「時間」をテーマに掲げています。そこでまず「時間」の基本となる物理的な時間を考えようとして、まず橋本さんが思い浮かびました。まずは専門の「超ひも理論」から、一般の方々に分かりやすくお話しいただくとありがたいです。

橋本

現代科学で、例えば物や宇宙が何からできているのかという問いに対してどこまで答え

られるかという、今は、細かく裁断する、実験の技術が大変進んでいますから、どんどん分けることができ、最終的には、素粒子と呼ばれる粒でできているということが分かりました。驚くべきことに全ての物質、地球上といわず宇宙全体の全ての物質やそこに作用する力が、全部素粒子で成り立っていて、その素粒子が17種類しかないということです。

永田

それは17種類しか見つかってないのか、17種類しかあり得ないのか、ここは分かっているのですか。

橋本

まず、なぜ17種類なのか答えた物理学者はいないので、分かればノーベル賞です。18種類目があるのではないか、という実験的な証拠も見つかりつつあって、ひょっとしたら100種類とかもっと多いのかもしれないです。明日にでも新しい実験で18種類目が見つかるかもしれません。

永田

あくまで観測で、理論から17と決まっているのではないのですか？

橋本

そうですね。では超ひも理論の話に移りましょう。素粒子というのは、人間が今のところそれ以上分けることができてないので構造がないと考えている「点」です。点であると考えると、先ほど言いましたようになぜ17種類かということが説明できない。一方、超ひも理論というのは、点である粒子が小さいひもであるという仮説です。科学者としては、分からない素粒子を加えていくという現象学ももちろん大事ですが、なぜそういう成り立ちになっているのかという、もうちょっと深いレベルで理解したいわけです。

永田

素粒子がヒモであるとして、17種類の素粒子の違いは何によって決まるのですか。ひもそのものの性質ではなく、周波数とか波長みたいなもので決まるのですか。

橋本

はい。例えば光は光子でできていますが、光子は電子などと違って偏光という性質を持っています。点ならば構造がないはずですから、なぜそういう方向を持てるのか非常に不思議です。そこでその点がもし小さな小さなひもだったとすると、ひもというのは点と違って振動することができるので、飛んでいく方向に垂直に振動もできる。このバイブレーションが偏光を生んでいるというイメージが湧きます。物理はもちろん実証科学ですから、それを計算式にしてその式をきちんと解くことで、光の性質がひもの運動の方程式から再現できるということをチェックします。実際にそ



れができるというのが面白いところです。ひもの運動からスタートして、方程式を立ててそれをうまく変形していくと、100年以上前から知られている光の波動方程式であるマクスウェル方程式を再現することができます。

永田 学生時代に苦労させられた記憶があります。

橋本 学部の授業では電磁波の方程式は、マクスウェルがまとめた式として習いますが、当時は現象的に非常にうまくいく理論として確立しました。今はその光子がひもであるという仮説から出発するとその方程式自身を導くことができますし、現実の世界の電磁波、Wi-Fiとか光とかそういうものも扱うことができますのです。

永田 ひも理論を使うと、従来の難しかったことの何が解決されたのでしょうか。

橋本 大事な質問ですね。この対談のテーマの「時間」にも関係しますが、物理学には宇宙が始まったときどうなっていたのかという、グランドクエスチョンがあります。そこで時間が始まったと考えられるかもしれないですが、残念ながら時空をつかさどるアインシュタインの一般相対性理論は、宇宙の本当の始まりのところ、これを特異点と呼んでいますが、そこでは法則が破綻してしまって、その方程式を追ってさかのぼることができなくなります。

永田 限りなく小さい点だったとしたらね？

橋本 そうです。そこで素粒子の理論をひも理論に置き換えたとしますと、最初の大きさというのがおおそひもの大きさになりますので、それよりも小さい空間というのはそもそも考えることができない。そんなふうに理論に制限がつくと、宇宙の始まりというのが特異点ではなくきちんとした理論で記述できるのではないかと考えられています。このメリットを使うと宇宙の歴史をもっとさかのぼることができて、宇宙の始まりはすごく小さい宇宙だったと考えられていますが、さらに過去に行くとまた大きくなるという説もあります。

永田 何回目の宇宙って言われる説ですね。何回聞いてもごまかされたような気がする(笑)。



橋本 仮説の段階ですから。そういった証拠が将来の観測で見つかってくれば、時間の始まりについてもより面白い考察ができる可能性がありますね。



2. わたしの時間 宇宙の時間

永田 今日タイトルは「物理の時間、生物の時間」としました。何か授業の時間割みたいですが(笑)、やっぱり時間ということを考えると物理的な時間というのはどうなっているのか、とても興味があります。ひも理論における時間はどういうふうに定義されますか。

橋本 宇宙の中に自分がいるとして、自分が感じている時間と宇宙の絶対的な時間という2つの時間が、超ひも理論にはそのまま実装されているとも解釈できます。そして、ひも1個の感じている時間と、宇宙全体の中で流れている時間は、同じものであるとすることができます。できるというのは、対称性などを利用してそう考えられる数学的な説明があるということです。

永田 もうちょっと、ひもが感じている時間というのを教えていただけますか？

橋本 黒板は使っていないですか。

永田 お願いします。ぜひいたく講義をしていただいて(笑)。

橋本 宇宙の研究者は、座標に空間を横軸に x, y, z で書いて、時間を t と縦軸に書きます。この座標に、素粒子が運動している状態を、ある時間に素粒子はここにいました、と時間と空間の交点の軌跡としてグラフで書くわけですが。この形を決めるのが物理学で、例えばこの辺にいる粒子がニュートンの運動の法則に従っていると決めると、その法則の結果として未来が予測できます。関数として $x(t)$ や $t(x)$ を与えて、方程式を立てて解くわけですが。でも実はアインシュタインが、時間と空間を同じ立場で考える「時空」ということを100年前に導きましたので、時間の関数として空間の位置を考えるのは、不便です。そこで素粒子が感じている時間を別に導入することにします。グラフにタウ τ という目盛りを書きまして、タウの関数として $x(\tau)$ 、 $t(\tau)$ に導入する。そうすると x と t があたかも宇宙

の時間のようになって、時空として入れ替えたりすることが簡単にできます。ここからタウを消去すると $x(t)$ 、 $t(x)$ が出てくるという仕組みです。こうして、素粒子の時間、タウと、それが入っている箱、宇宙の時間 t の2つが導入されます。ところが、2つの時間を導入すると、次のような問題が起きます。タウは1つでないと自分の時間を刻めないのです、素粒子が崩壊して2つになると、タウをどうす



れば良いのかがわからなくなります。一方、素粒子がもしひもだったとすると、ひもには大きさがあるので、軌跡は膜みたいなものです。そこで、ひもが途中で分かれたとしても、ひも理論では膜は続いているので、高度な数学になるのですが、この膜の上にタウとシグマという2次元の座標を入れると実は全部うまくいくのです。

永田 お話を聞いていて、吉本隆明の『固有時との対話』を思い出しました。

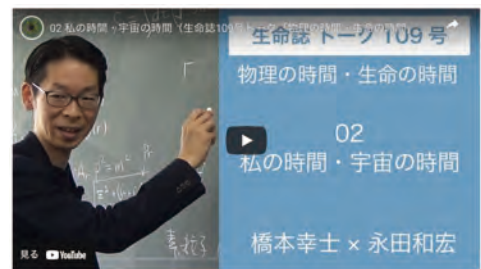
橋本 対話ですか、いいですね。タウは「固有時」とも呼ばれるものになっています。

永田 今までの考え方だと、固有時タウは常に宇宙の時間 t と同じであるということになりますね。

橋本 タウは常に t と同じにも取れるということです。実は自分の時間タウというのは非常に自由に選ぶことができまして、その時間を宇宙の時間に一致させるように目盛りを決めてもいいし、そうしなくてもいい。タウは自由自在に変形できて、かなり自由が利く時間を使い、たくさんの素粒子が宇宙の時間を共有できるという理論になっています。

永田 なるほど。ひもにはそれぞれ自分だけの固有時があるということですね。

橋本 一般に人々がいう時間というのは宇宙の時間で、今日10時にここで対談を始めましょうっていうときの時間はこれですね。面白いのは、物理学者は大体自分が素粒子だと考えますが、素粒子は、自分の時間と宇宙の時間というのは別個であると考えています。例えば自分が寝ている間は宇宙の時間は進んでいるはずですが、自分の時間は途切れています。そういった日常的な考えを素粒子に適用して、それで理論ができているのではないかと思います。



3. こぼれたコーヒーをカップに戻す

永田 時空という考え方からお聞きしたいのですが、時間の逆行というのは、橋本さんの理論ではどうなりますか。座標的にはマイナス方向への時間はあってもいいけれど、現実にはあり得ないですか。

橋本 そうですね。体験として時間を逆行するっていうことは、もちろん非常に難しいように聞こえます。物理学では、初期状態を用意して、どういう結果になるかを計算で予測して、

実験で証明することで学問が発展するわけですから、時間がそのように流れるということにまず基づいて全部の理論がつくられています。その意味では、時間を逆行する、逆向きにさかのぼる、ということに理論的な不具合があるわけではない。ただ人間の感覚が入ってくるからだだと思いますけど、逆行しているという言葉が物理学では非常に曖昧です。一般には時間が進んでいると感じるのは、エントロピー増大の法則ですね。

永田

それが唯一時間の方向性を決めていると習ってきたし、実感としてそれしか方向性を決める要素はないような気がします。

橋本

例えばコーヒーをこぼしたときに、これは元に戻らない、エントロピーの増大が見て取れたと思います。ただ、人間の技術ではできないですが、コーヒーがコップの中に戻るというふうな現象を再現することは可能です。起こるけれど可能性が非常に低い。時間が戻るように見える現象を禁止しているわけではないのに、エントロピー増大の法則があるから、人間は絶対に時間が逆向きに進まないと考えているのだと思います。

永田

僕が分からないのは、時間は全てエントロピー増大の方向へ行くとして、エントロピーが減少の方向に進むと、宇宙の一番の成り立ち、ビッグバンのところに行く。そのときの宇宙は大きさも限りなく小さくて、しかもそこは最も秩序立っていたことになりましたよね。



橋本

それは面白い問題です。宇宙全体のエントロピーという問題は非常に難しいと思います。宇宙の始めは素粒子が全部スープみたいになって、秩序がありません。一方、今の宇宙を見ると非常に秩序立って見えます。それでエントロピーが増えているというのはどういうことだということですよ？

永田

その通り、全く実感がわかりません。

橋本

それは基本的には重力が引力であり、電磁気力は引力にも斥力にもなるという、この違いが表れているということです。

永田

なんだか禅問答のようですが、もう少し説明をお願いします。

橋本

重力というのは引力なので、必ず不安定性を増強するのです。近くにあると絶対寄せ合って、構造をつくろうとします。一方、電磁気力というのは、プラスのものとマイナスの

ものが幸い宇宙には同じ量あって、プラスマイナスは引き合いますがプラスプラスは反発するという性質なのでスープ状態が可能なのだと思います。宇宙の話においては、アインシュタインの重力の方程式を解くと宇宙が膨張したりといった帰結になるので、重力のことをきちんと考慮する必要があります。そのときに、構造ができていくかどうか秩序立っているかどうかをうまく言い表すのは、とても直感に反する話になります。宇宙だけを外からしか見てない人がいたら、だんだんと構造が出来上がって秩序立ってくるように見えますので、時間が逆行しているように見えるのではないかと思います。



4. 日常はとっても多次元

永田

物理学者であっても日常の時間を過ごしておられる橋本さんにとって、物理的な根源的な時間の認識と日常的な時間感覚とは全然別のものですか？

橋本

もちろん全然別なものとして自分では扱っていますけども、理論をつくるときに結局大事なものは、経験的な感覚だということが最近よく分かってきました。つまり例えば物理学者が、ああ、分かったというのはどういうときかということ、その考えている物理システムが、例えば、単にばねの振動で、記述できるということが数式上判明した場合。つまり、複雑な現象を簡単なものに落とし込む作業をしているのです。固有時について考えるときも、数学的に学ぶときは非常に技巧的だと思いますが、実は時間がとても早く過ぎるように思うときもあれば、ものすごく長く感じるときもあるという、人間の時間感覚をそのまま素粒子に導入したにすぎない。そういった考えが固有時の目盛りがどうであっていいという話につながって、分かったとなるのだと思います。

永田

なるほど。それは大事なポイントであるように私には思えます。どんな理論であっても、それが現実の人間の思考の中で、腑に落ちるということでないとは考えられない。その時に、分かるという感覚は同じですか。

橋本

分かったと思うものをつくるのが物理学者だと思うので、そこに時間とか空間とか基本的な作業の感覚があらわに反映されているのを日々感じています。

永田

超ひも理論の専門家として見る時間の中で、橋本さんが人間としてあるいは生命として、時間というのはどんなふうに感じておられるか。そこで、本当にたまげたというか感激し

たのは、ご著書の「物理学者のすごい思考法」にある四角形の小説です。

橋本

最初つくったとき『時間2次元小説』と名付けました。

永田

僕は定型詩、短歌というのをつくっている人間なので、ある音数律の中で自分の思いを表現するというのもう50年以上やってきて、言葉については専門家だというある種の自負があります。ところが、橋本さんのこの「2次元小説」は、考えつかなかった。20字



掛ける20字のマスの文字が並んでいて、それが文章を作っている。途中に縦横に分岐点があって、その分岐点でどちらに曲って文字を辿って行っても、どんなふうにも読んでいけて、どういう読まれ方をしても、一応文意が通っている。超絶技巧というか。これは要するに時間自身も分岐点があり、チョイスができるという発想ですね。どちらの時間も独立に進んでいく。意味深ですよ(笑)。

橋本

時間というのは何時何分というふうにみんな決まっていると思っているけれど、実はそれぞれの観測者が固有時を持っている。アインシュタインが導入したのですが、その考え方に物理学者はすごく慣れ親しんでいます。もう一つの発展型として、例えば空間は3次元だけどなぜ3次元なのか、時間は1次元だけどなぜ1次元なのかという問題があります。永田さんの時間と僕の時間がお会いしてお話することで交換され、僕と永田さんの時間を組み合わせれば時間が2次元になったりするのかと、そういう考えがひょっとしたら物理学に実装できるのではないかというふうに思っています。

永田

それはタウの時間がということですね？

橋本

そうです。例えば小説を読んでいるときに、時間が1次元だと感じるのは本のせいだと思ったのです。そこで、空間だと縦と横がありますから、時間的じゃなくて空間的にしてみようと、初めは字をむちゃくちゃに並べてみました。それをぱっと見て意味が取れるかという、全然取れない。やっぱり小説や文章は、自分の時間に合わせて文字を一個一個見ていくという作業で、自分の中の固有時と同期されるということです。そこで全部をばんと見せるのではなく、分岐型にしました。そうすると、さまざまな体験が一つのビジュアル、一つの作品に収まりました。ももとの動機は、固有時を、自分の感じる時間を2次元にしたいということで、それが日常の体験になれば、ひょっとしたら時間は1次元だと思っていること自体が幻であるような、そういう物理理論にたどり着くのではないかと思ったのです。

永田

われわれが物を書いたり読んだりするときに、今おっしゃったように一直線に読む、これに慣らされているけれど、物にはいろんな読み方があるということです。つまりどこか常に別のことを考えながら別の想像力を働かせながら読むことも可能だと。橋本さんが時間も何とか2次元化したい、多次元時間みたいなのを考えたいという動機はよく分かります。物を読んでいるということは一体何だろうかということ非常に考えさせられた。

橋本

僕がそれで目指していたことが一つあります。それをつくっているとき、自分の過去に感じていたたくさんの経験があって、それを取捨選択して入れていきました。そこに時間の非局所性といいますか、自分の経験、頭の中にストアされたものを次の時間に紡ぐのですが、今日書くのと次の日書くのでも内容が違ってきます。だから自分を正確により具体的に読者に伝えたいというときに、それを同時に表現したいと思ったのです。

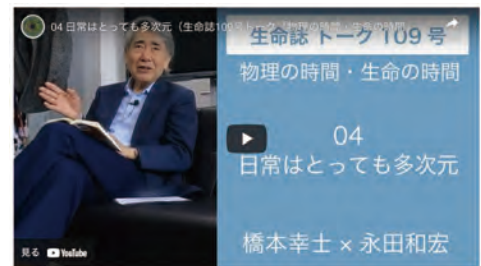
永田

自分はこう感じているというのは本当にそう感じているのか。つまり、文字に書くと一つのことに収斂してしまうけれど、書く前の自分というのを考えるとそこにいろんな、あるいはある場合は反するような思いもあって、一つの言葉を選ぶと、ほかのことは全部捨象してしまう。一つのことを記述すると、それに付随したほかのもの全てがその表現からなくなってしまう。これを気付かせてくれましたね。



橋本

そこまで成功できていないと思っていたので、そう言っていただけてうれしいです。



5. 生きものの時間

永田

生命の時間というのは、また今の物理の時間と全然違って、われわれは時間に縛られた存在であって、例えば、寿命という問題がある。こういう寿命という限られた時間の中で、橋本さんの固有時 τ は、一般の世界の時間 t とは必ずしも合わない状態で生活しているはずですね。日々どこかで τ を t と参照しつつ、位置関係をはかりながらでないと、自分の生活ができないのではないですか。

橋本

寿命といっても、普段は自分がいつか死ぬということは、忘れてることが多いと思います。でも、本当はそれを意識して生きているはずですよ。例えば「ご飯食べないかん」と思うのも、お腹が空くという直感に支えられているだけかもしれませんが、生きないといけないということが、体にエンコードされていると思います。今日は永田さんと、人間を含む一般の生命体の時間の捉え方というのはどうなっているのかをお話しできるのがすごく楽しみでした。



永田

生物には生物時計とか概日リズムと言われるリズムがあつて、24時間周期のメカニズムがわかっています。例えば、ペリオドという遺伝子が発現してペリオドタンパク質がつくられますが、ペリオドの発現を促す役目のタンパク質があり、ペリオドはその発現を負に制御します。そこで、ペリオドがどんどんつくられると、やがてつくられる自身の量が減ってくる。そうすると、止めるものが減るので、またペリオドをつくり始める。このフィードバックレギュレーションが24時間周期で回っています。

橋本

面白いですね。前から疑問がありました。化学反応にかかる時間というのはとても短いのに、それをどうやって重力がつくっている1年とか1日とかいう長さに合わせているのか。

永田

これは細胞の中での周期ですが、多くの遺伝子が周期性をもつことがわかっています。宇宙の時間とは全然違うけれど、生命というのは時間を離れては存在できなくて、その基本はやっぱり昼と夜の違い、1年という時間の違いですね。これは単純に地球上の生物が、地球の自転と公転の周期に支配されているということの裏返しですが、この時間性は生命活動の一つの根幹をなしており、生命の進化もこれを利用する、あるいはそれに反しないような方向に進化してきたと考えられます。

橋本

人間の寿命、生命体の寿命も、遺伝子で説明できるのですか。

永田

寿命について言えば、1個の細胞にも寿命があつて、これはヘイフリックという人が見つけたのでヘイフリック限界といいますが、われわれの細胞を培養して細胞分裂を繰り返すと、たかだか50回でもうそれ以上分裂できなくなる。細胞寿命と言います。これは、DNAを合成するときに、DNAはひもなので、末端にあるテロメアという構造が分裂のた

びに短くなるからです。末端が複製できないので、短くなる。テロメアは分裂の回数券みたいなもので、使い切るともうそれ以上細胞は分裂できない。それを逸脱したのががん細胞で、テロメラーゼという酵素が削られた部分をもう一回複製するので、がん細胞だけは無限に分裂できる。

橋本

ひも理論には閉じたひももありますが、閉じたひもにしておくで大丈夫ですか。

永田

ああ、まさにそのとおりです。バクテリアはDNAが環状です。末端がない。末端にあるテロメアという構造もなく、何度でも分裂できるので、寿命がないのです。ハイデッカーが、われわれには死という絶対消滅点があるから現在の生が充実するのだということを言っています。バクテリアのように消滅することがないのであれば、今という瞬間を充実した時間として生きることはできない。今を生きるということであると、自分がいかに今面白いと感じているかということをもみんなに知ってほしいという気持ちは絶対ありますよね？

橋本

それはありますね。

永田

若い人に伝えたいということ意識して執筆活動をなさっていると思いますが、物理学に来てほしいというメッセージなのか、「こんなおもしろいこと考えられるんやで」ということを言いたいのか。

橋本

両方です。大学に勤務するようになって、いかに大学院生が柔軟な思考を持って自分を驚かせてくれるか、毎日体験します。自分が面白いことを考えて、それを話すと学生が驚いた顔をするのも喜びですが、次の日になって学生がそれを超えるようなイメージを持ってきて「面白いでしょ」と言われて、ああ、面白いなと思う。こういう経験をしたいために物理をやっているような気がします。それから大学院生にどうして物理学者を目指すのかと聞く機会があります。そうすると大抵の人が、アインシュタインの伝記を読んだとか高校や中学時代の思い出を話します。こんな人たちが増えるためには、「この面白さを言っとかんとあかん」とずっと考えています。例えば『Newton』のような雑誌に登場して面白おかしく物理を語ると、それを読んで大学に入って研究室に来てくれた子がいます。実際に10年ぐらい活動すると本当にそういう子が生まれてきて、その子が僕を驚かしてくれるようになる。すごく長い時間はかかりますが、これはうれしいですね。



6. うけつがれる時間 ～湯川記念館にて～

橋本 この奥に湯川さんが実際使っていた部屋がのこっていて、記念室として、つい先月から湯川さんが使っていた本の現物を展示しています。

永田 本棚がそのまま、これは多くの人にみてもらいたいですね。

橋本 湯川さんの短歌がこちらに。科学者と和歌というものは、永田さんの中ではすごく自然なものとして捉えてらっしゃいますよね。

永田 湯川さんは教養というか趣味でやっておられたのでね。しかし、なぜかエッセイで全集が出るくらいの方は、物理の人が多いですね。

橋本 湯川もそうですけど朝永とか寺田寅彦もたくさん書いていましたね。

永田 朝永さんは文章もある種磊落なところがあって、自分の駄目なところもきちんと書ける人だけど、湯川さんはどちらかいうとそこは書けない人ですね。

橋本 そうですね。初めからああやってスターダムにのし上がった人なので、書けなかったのではないかと、今お話ししていて気がつきました。



永田 } エッセーとしては、僕は朝永さんの方が好きですけど。

橋本 } 僕もです。

永田 } 橋本さんは湯川さんから数えて何番目の教授ですか。

橋本 } 7番目です。

永田 } 僕は湯川先生が退官された年に1971年に入学したので、最後の学生でした。

橋本 } 晩年に、素領域理論を発表していますが、結局成功しなかったです。そこから超ひも理論につながったので、着想は良かったのですが、それを理論立てることが当時できなかった。

永田 } 数学はまだできてなかったということですか。

橋本 } そうですね。ヴェネツィアーノという人が1960年代にそれを実現する公式を一つ発見して、それが契機になって、南部さんとサスキントやニールセンがひも理論をつくりました。そこまで醸成していなかったということです。

永田 } 僕らが卒業する辺りで素領域という言葉は聞きました。残念ながらよくわかりませんでした。

橋本 } 湯川さんは講義でも、今の研究で考えていることを話してらしたのですか？

永田 } いや、僕が聞いたのは物理学通論という講義で、古典力学から量子力学、統計力学もあり流体力学もあって、まさに「通論」でした。湯川さん以降、「物理学通論」という講義が無くなったそうで、やはり「通論」として語れる人がいなかったということなのでしょうね。湯川さん、孫たちにしゃべっているようなもので、しかも最後の年だったので、リラックスしていました。面白かったです。

橋本 } いいな。聞いてみたいですね。

永田 } あのとときに、「君らな、今役に立つものって30年たったら何の役にも立たへんで」と言っておられたな。

橋本 } ご自分の何らかの経験からおっしゃっていたのでしょうか。

永田 そうですね。基礎研究が大事だっていうことを言いたかったのだと思います。

橋本 なるほど。いい言葉ですね。

永田 本当にその通りで。今役に立つことは30年たったらもう廃れてなくなっている。だけど、30年先に役に立つことって今は何も分からない。結局、役に立つことをやるというのは自己矛盾だと僕は思っている。

橋本 長い目で見ると視点を考えると、宇宙はユニバーサルな視点を与えてくれていいと思いますが、でも逆に人間の人生に比べると宇宙は長すぎます。30年ってちょうどいいですね。



対談を終えて

永田 和宏

宇宙と日常を行き交う豊かな「時間」

「生物の時間」「生命の時間」を考えたとき、もっとも遠いところにあるのが「物理の時間」ではないかと考え、最初に思い出したのが橋本幸士さんだった。初対面だったのだが、不思議なことに旧知の友人のような対談となった。橋本さんはいつもTシャツ、ジーンズであり、それにもシンパシーを感じるのである。おまけにTシャツの胸には{SORIUSHI}の字とともに、手を後ろで繋いで反っくりかえっている牛が！ こういう遊び心が、自在な発想のもとに「超ひも理論」という物理学の難題へのモチベーションになっているに違いない。

橋本 幸士

時間の次元を「個の時間」の交差に探して

時間という概念は身近すぎるので、物理学でも捉えどころがない。あると仮定しておけば、物理学の記述は進む。だから、疑いたくない。永田和宏さんとの対談では、時間を疑う姿勢が前提だったのが、楽しい議論の幕開けを誘った。物理学においてどこまで時間の概念を拡張できるか、という議論では、時間には宇宙の時間と個の時間があり、物理学ではそれらを区別できるということを説明し始めたが、その時僕の中に、拡張が足りないという感触が漂い始めた。永田さんがハイデガーの時間論に言及した時、ちらりと見えた可能性が、頭にこびりついている。



橋本幸士 (はしもと・こうじ)

1973年生まれ、大阪育ち。京都大学大学院理学研究科教授。専門は理論物理学、超ひも理論、素粒子論。1995年京都大学理学部卒業、2000年京都大学大学院理学研究科修士、理学博士。東京大学、理化学研究所、大阪大学などを経て現職。著書に『超ひも理論をパパに習ってみた』『物理学者のすごい思考法』など多数。

緩やかに細胞の分化が進む 哺乳類の初期発生



藤森俊彦 基礎生物学研究所 初期発生研究部門

母体の中で育つ哺乳類の発生過程は、未知の部分がたくさんある。私たちは初期に生み出された細胞たちが、将来の胎児のどこをつくるかという運命決定がどのようになされるのかに注目し、観察が難しい子宮の中の細胞の動きを「観る」技術をつくり上げてきた。

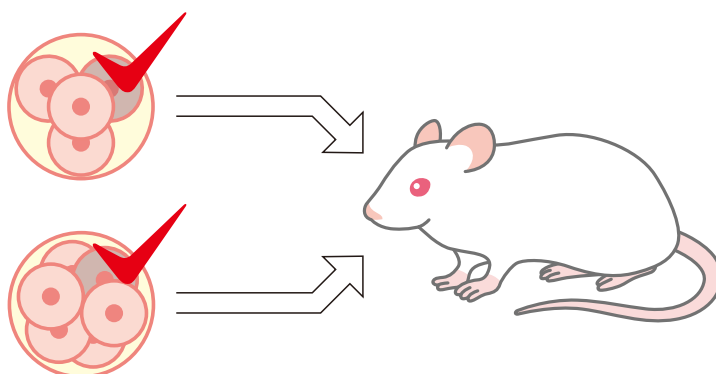
CHAPTER

1. 受精卵から体がつくられる
2. 細胞の時間を追う
3. マウスの胚に光を当てる挑戦
4. 細胞の運命は居場所が鍵
5. 休眠という戦略
6. 細胞から子宮へ

1. 受精卵から体がつくられる

多細胞動物の受精卵は細胞分裂を繰り返して個体をつくり上げる。一つの細胞がどのようにして多様な細胞を生み出し、種ごとに固有の形をつくるのか、この過程にはまだ答えられない謎がたくさんある。

両生類のカエルでは、細胞が2個のうちから、どちらの細胞が将来の左半身または右半身をつくるかが決まっていることが昔から知られている。受精卵の中に将来の体の軸や細胞種に関する情報があり、受精が始まると同時に細胞の運命が決められていくのだ。一方、哺乳類のマウスでは、細胞が2～8個の時期に一部の細胞を取り除いても正常な個体が生まれる(図1)。カエルでは将来体のどの部分をつくるかが細胞ごとに決まっているのに対し、マウスではそのような決まりがないように見える。



一部の細胞を除去した胚

完全な個体

(図1) マウスの胚の操作実験

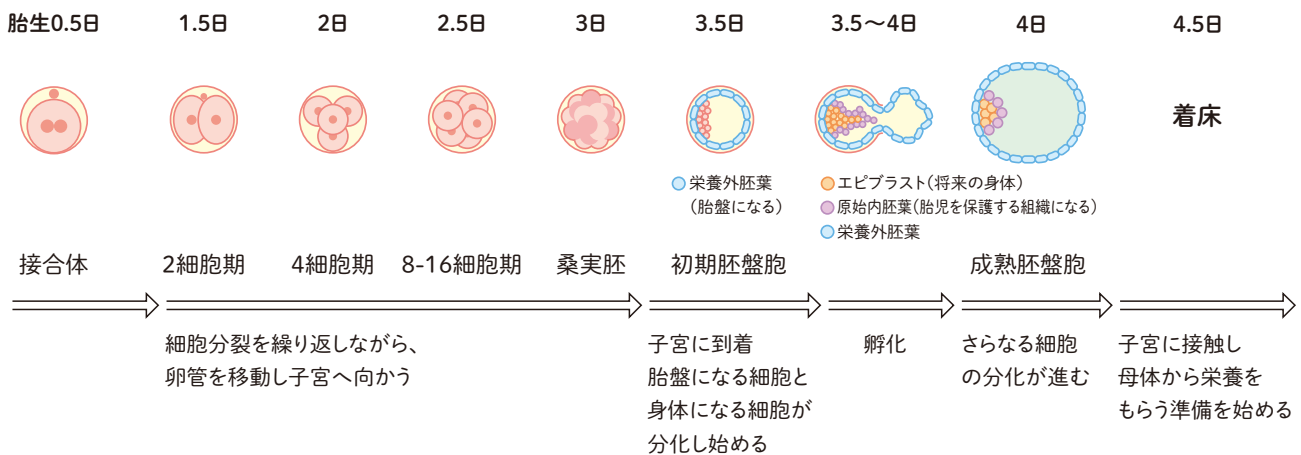
哺乳類のマウスは、初期のうちなら胚の一部の細胞を失っても完全な個体をつくることができる。

しかし哺乳類の細胞は調節性に富むという側面をもつ。つまり上の結果は、マウス胚が細胞を失うという事態に柔軟に対応した結果であり、本来あるはずの細胞の運命が見えなくなっているだけかもしれない。答えを知るには、正常な発生の中で細胞がどのように挙動するのかを見る必要があるのだ。

哺乳類は母体の中で胚が育つため、正常な発生に関する知見が意外なほど不足している。私たちは、直接観察できないその過程をまずは「観る」ための工夫を重ねてきた。哺乳類の丸い受精卵から、どのようにして体の軸や形が生まれてくるのかを明らかにしたいと思っている。

2. 細胞の時間を追う

マウスの初期発生は下図のように進む(図2)。哺乳類の発生の特徴は、一つの受精卵から将来の身体となる細胞と、胎盤となる細胞を両方つくることだ。その役割分担は胚が経験する最初の細胞分化でもあり、3.5日目頃からみられる「栄養外胚葉」の細胞とそれ以外の細胞(内部細胞塊)の振り分けで決まる。母体とつながる細胞を予め準備した胚は、着床後に本格的な形づくりを始める。



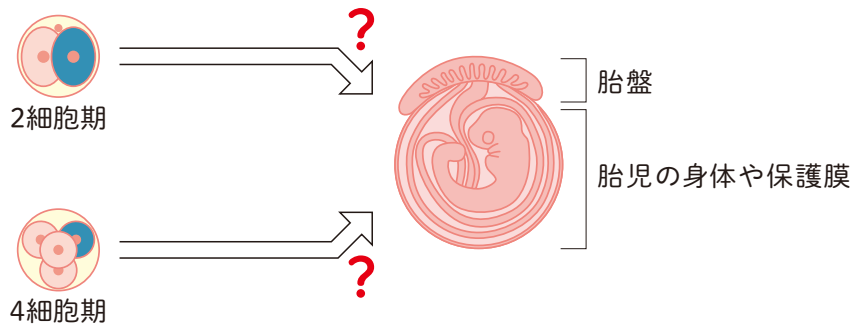
(図2) マウスの初期発生

細胞の運命を知るためには、どれくらい時間を超えた解析ができるかが鍵となる。細胞を追跡する方法として、注目したい細胞を色素でマークして区別する方法があるが、この方法では細胞分裂が進むにつれ、1細胞あたりの色素が薄まって追跡できなくなってしまう。そこでマウスのゲノムに大腸菌由来の糖分解酵素をつくらせる遺伝子配列を組み込んだ、レポーターマウスの実験系を確立した。組換え酵素をはたらかせることで、標識した細胞自身がゲノム上での遺伝子組換えによって大腸菌由来の糖分解酵素をつくり、青色に変化する。これなら細胞が増えても標識した細胞の色が薄まることはない。

このマウスで2細胞期の細胞の1つを標識して母体に戻し、約8日後に、標識細胞に由来する細胞が

胎児のどこへ動くのか調べると、胎盤や胎児の身体へとランダムに散らばっていた(図3)。2細胞期の子孫にあたる細胞はどちらも特定の体の部分をつくるわけではなく、互いに混ざり合うのだ。

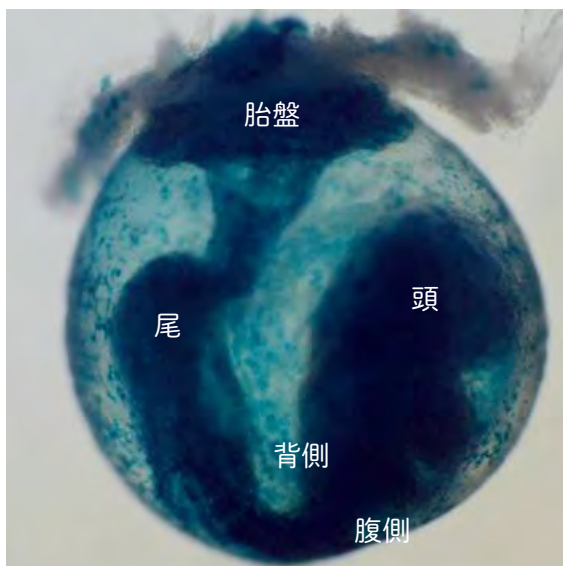
一方で4細胞期の標識では胚によるばらつきが大きく、標識した細胞が身体にならず全て胎盤になる、またはその逆になるという極端なパターンが一定数みられた(図3)。4細胞期には、胎盤あるいは身体になることが既に決められた細胞があるのかもしれない。これを確かめるために、4細胞全ての挙動を同時に追跡しなくてはと考えた。



	胎盤・身体の どちらにも分布	身体を 中心に分布	胎盤を 中心に分布	
2細胞期に 標識した細胞	$\frac{35}{37}$ 回	$\frac{1}{37}$ 回	$\frac{1}{37}$ 回	⇒ ほとんどの胚で胎盤・身体を 問わず全体に広がる
4細胞期に 標識した細胞	$\frac{34}{54}$ 回	$\frac{4}{54}$ 回	$\frac{16}{54}$ 回	⇒ 胚によって行先が大きく ばらつく

(図3) 定まらない細胞の行く末

2細胞期に染色した細胞はほとんどが胎児の身体・胎盤全体に分布したが、4細胞期に染色した細胞は将来の分布に偏りが見られる場合もあった。



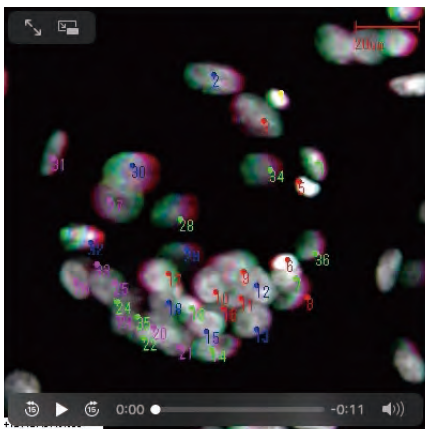
(図4) ランダムに分布する細胞

4細胞期の細胞の一つを標識し、8.5日目に回収した胚。この胚は、標識細胞に由来する青い細胞が胎児の身体や保護膜、胎盤にランダムに分布した。

3. マウスの胚に光を当てる挑戦

そこで私たちは全細胞の核が蛍光タンパク質で標識されたマウス胚を使って、胚の培養温度や観察光などの条件を緻密に調整して子宮の環境を再現し、子宮外でマウスの着床前の胚の一連の細胞の動きを撮影することに初めて成功した。

細胞の動きをありのまま観る手法をつくり上げたことで、細胞が配置換えを行う様子や、細胞分裂の瞬間に核が弾けるように離れる様子など、初期発生のダイナミックな細胞の挙動を世界で初めて目の当たりにすることができた(動画1)。



(動画1)

細胞分裂を繰り返すマウスの受精卵(逆再生)

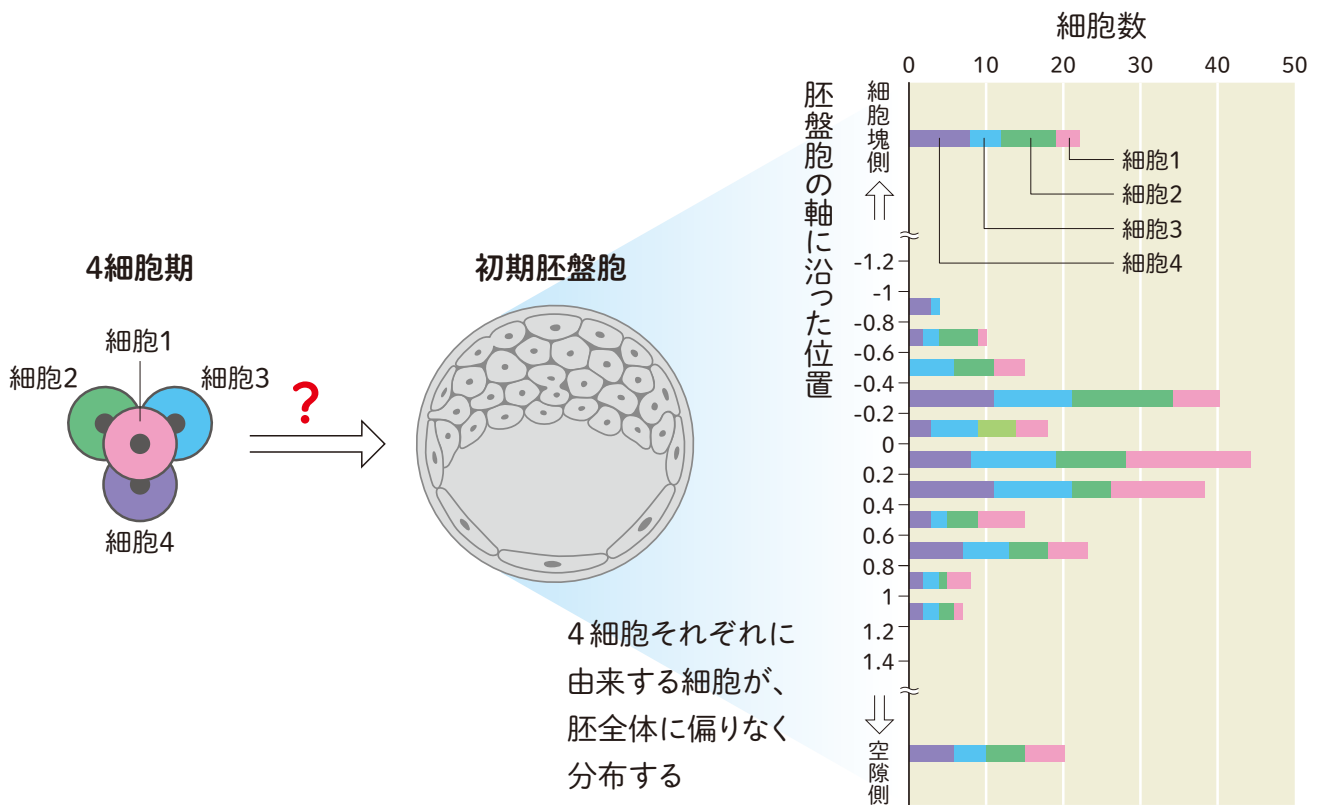
細胞の核を蛍光タンパク質で可視化している。この映像は胚盤胞が出来上がるまでの過程を逆回しにして再生しており、胚盤胞の細胞が初期のどの細胞に由来するのかを遡って追跡することができる。



カエルや魚類の受精卵は細胞間で分裂が同調するため、2、4、8個…と細胞が倍々になるのに対し、マウスでは細胞ごとに分裂のタイミングがばらつくため、3細胞期や5細胞期が存在する。ここから、マウスでは先に生まれた細胞が将来の身体に、後に生まれた細胞が将来の胎盤になるのではないかという説があった。

そこで将来の胎盤(栄養外胚葉)と身体(内部細胞塊)の分化が明確になる胚盤胞の全細胞について、4細胞期のどれに由来するのかを、映像を逆回しにして一つひとつ手作業で特定していった。結果、4個の細胞に由来する細胞はどれも胚盤胞にランダムに分布していた(図5)。先に生じた細胞だからといって身体になるわけではないのだ。

以上の結果から私たちは、基本的には4細胞期までの細胞の運命に差はなく、各細胞が将来の身体の中のどの部分をつくるかはもちろん、身体になるか胎盤になるかさえ定まっていけないのだという結論に達した。



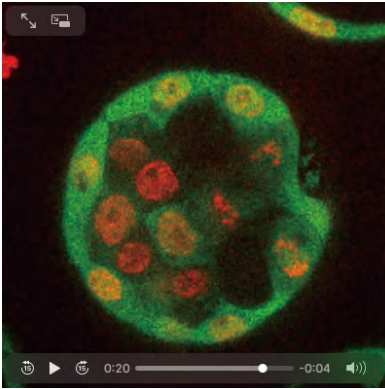
(図5) 最初の役割分担でのばらつきは

胚盤胞を形成する際に、将来の胎盤と身体の細胞が振り分けられる。この胚では、4つの細胞に由来する細胞は、胚盤胞に偏りなく分布した。細胞の番号は分裂によって生じた順番。

4. 細胞の運命は居場所が鍵

細胞の運命が決まるとしたら8細胞期以降ということになるが、それは一体どのようなきっかけで始まるのだろう。分子レベルでの追跡からこの謎を解くヒントが得られた。

マウス胚では8細胞期以降、細胞が互にくっつき合って接着を強化する「コンパクション」という現象が起きる。この後、細胞がまとまって胚の内と外の区別が明確になり、胚盤胞の形成に向かう。近年、コンパクションを経た胚では、一部の細胞を栄養外胚葉に分化させる遺伝子をはたらき始めることがわかってきた。栄養外胚葉への分化が起きる現場を捉えるため、私たちはその遺伝子の一つ *Cdx2* に着目し、この遺伝子のはたらきを蛍光タンパク質GFPで可視化したライブイメージングに成功した。すると *Cdx2* は胚の外側ではたらき始めることがわかった(動画2)。



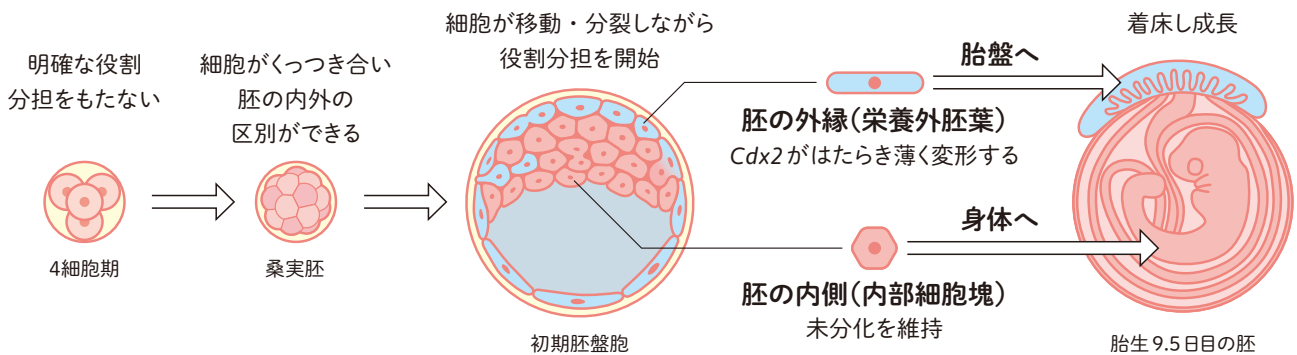
(動画2) Cdx2のはたらきで捉えた細胞分化

Cdx2のはたらいている細胞をGFPで可視化した。緑の細胞でCdx2がはたらいている。細胞の核を赤色で示す。胚の外側のCdx2がはたらく細胞は栄養外胚葉(将来の胎盤)に分化し、内側に残された内部細胞塊が、将来の身体に分化する。

撮影：豊岡やよい(基礎生物学研究所)

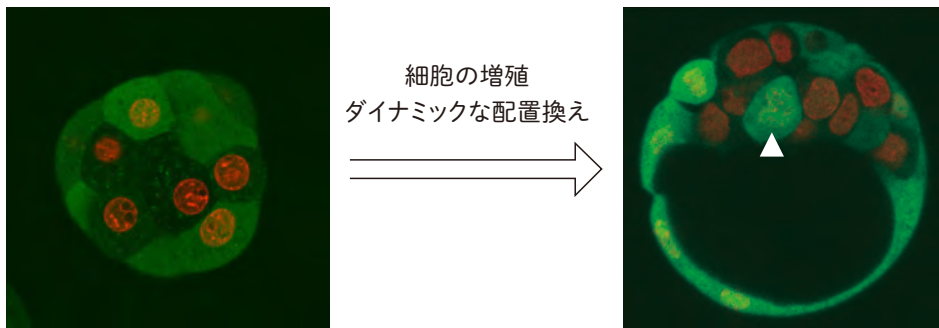


驚いたことに、胚の細胞を強制的にバラバラにしてつくった小さな胚でも、外側の細胞だけでCdx2がはたらき始める。つまりこの遺伝子のはたらきかけは、ある時期に胚の外側に位置しているかどうかであり、それ以前に身体(胎盤)になるべき細胞が決まっているわけではないのだ(図6)。



(図6) Cdx2が細胞の運命をきめる

この過程を観察する中で、興味深い現象を捉えた。当初は外側にありCdx2がはたらき始めた細胞が、内側へ動く場合があるのだ(図7)。こうした細胞を注意深く観察すると、Cdx2の発現が消え、その後周囲と全く同じ性質を獲得していくことがわかった。一度胎盤の役割を担いかけた細胞が、その履歴に囚われることなく、位置に合わせて身体側に性質を転換させたのだ。



(図7) 外から内に動いた細胞の運命は?

Cdx2のはたらいている細胞をGFP(緑)で可視化した。細胞の核を赤色で示す。胞の動きを追跡すると、外側にいた細胞が時として内側に動くことがわかった(右写真)。この細胞は後に、周囲と同じ性質を獲得した。 撮影：豊岡やよい(基礎生物学研究所)

なぜこのような細胞の入れ替えが起こるのか、まだ答えはもっていない。たまたま外側にいた細胞が内に押しこまれただけという可能性もあれば、胎盤側と身体側の細胞数のアンバランスを防ぐため、胚全体で調整が行われている可能性もある。少なくとも細胞の分化が、私たちが考えていたほど厳密な一方通行でないことは確かである。哺乳類の発生では、最初に決められた運命の通りに細胞が動くわけではなく、試行錯誤のような過程を交えながらその場の位置や状態で各細胞の役割が決まっていくようだ。

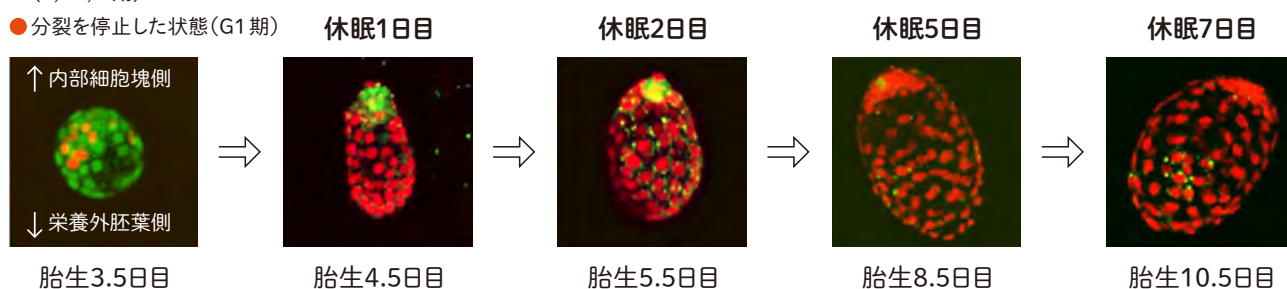
5. 休眠という戦略

通常、胚盤胞となった胚は子宮への着床に進むが、着床せずに胚盤胞の段階で発生が停止する場合があります。これは「発生休止」あるいは「胚休眠」と呼ばれる現象だが、恒温動物において、休眠中の胚がいつ・どのような状態で発生を停止しているのかは不明だった。

私たちの観察技術を応用し、休眠する胚を捉えることができた。胚が休眠に入るときは、一斉に胚の活動が停止するわけではない。内部細胞塊と遠い側の細胞から細胞周期が停止し、数日かけて胚全体が細胞分裂をストップする(図8)。

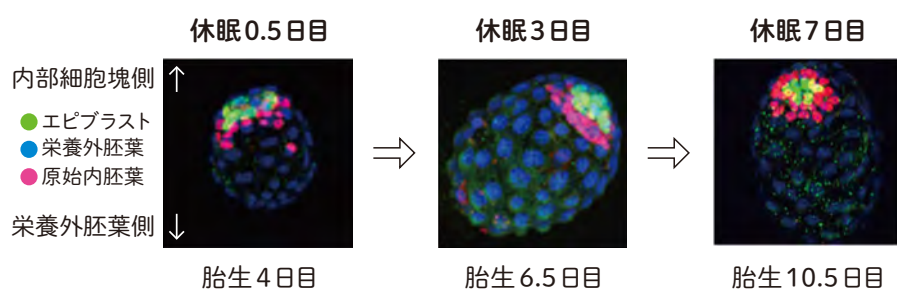
● 分裂に向かっている状態
(S,G2,M期)

● 分裂を停止した状態(G1期)



(図8) マウスの胚が休眠に入るようす

胚は成熟胚盤胞にみられる細胞の分化状態を保ったまま活動が停止する(図9)。観察に成功した少なくとも1週間は分化状態を保っており、休眠を解けば再び正常に発生することがわかった。



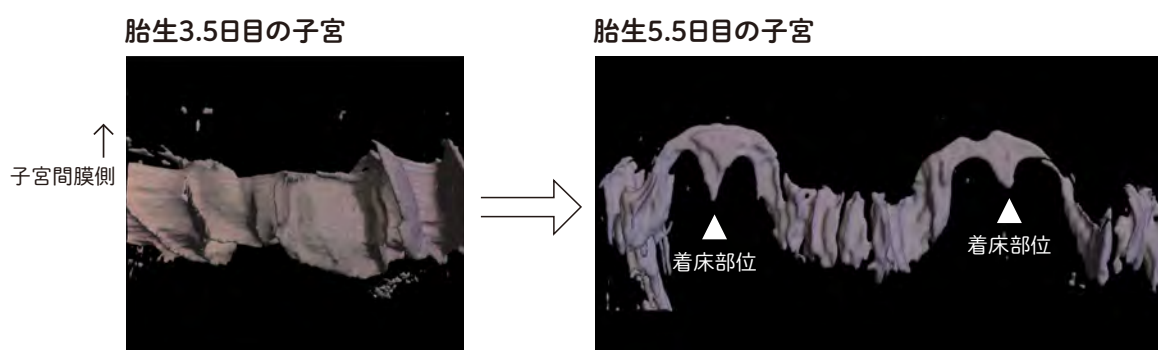
(図9) 休眠中のマウスの胚の細胞の状態

胚休眠は母親が授乳中・飢餓などの場合や特定の季節が来るまでの間、子宮や卵の中で発生を停止させる現象で、哺乳類・有袋類などで広くみられる生存戦略である。哺乳類では母親由来のエストロゲンやプロゲステロンなどのホルモンがその調節を担うと考えられている。休眠胚に対しては子宮が着床を拒んでいるようにも見え、母親に由来する因子が胚に作用した結果ではないかと考えている。

6. 細胞から子宮へ

哺乳類の形づくりが本格的に始まるのは胚が子宮に着床した後だが、これまでの私たちの研究から、着床前の胚にも、試行錯誤を伴う細胞の振り分けや休眠といった複雑な過程があることがわかった。まだ形も見えない胚が、柔軟な役割分担のしくみや生存戦略をもつことに驚かされる。

哺乳類の緩やかな発生を支えるものとして、現在は子宮に着目している。子宮の壁は着床の前にダイナミックに形が変わり、壁を伸ばして子宮に到着した胚盤胞を包み込む(図10)。子宮はただの空間ではなく、受精卵に能動的にはたらきかけて発生を助けるのだ。



(図10) 母親マウスの着床前後の子宮の変化

妊娠したマウスの子宮は、胚が接近してくるにつれ、壁の形が変化する。将来、胎児の胎盤とつながる子宮間膜の側から伸びた子宮の壁が、胚をキャッチして着床させる。

着床した胚は母体から栄養をもらうため、子宮の血管がある「子宮間膜」側の壁に胎盤をつくる。身体をつくるのは胎盤の反対側だ。この子宮内での位置が、体の軸を形成する基準になっているのではないかと現在では考えている。なぜ胚が正確な向きに胎盤と身体をつくれるのかは全くの未知の世界だが、胚にとって心地の良い向きというものがあるのかもしれないと想像している。発生という現象を観ることを通して、胚と子宮が一体となって進む哺乳類の発生を追っていきたい。



藤森俊彦(ふじもりとしひこ)

京都大学理学部卒業、理学研究科生物物理学専攻博士課程修了、京都大学博士(理学)。米ハーバード大学博士研究員、大阪大学細胞生体工学センター助手、京都大学医学研究科助教を経て、2008年より基礎生物学研究所初期発生研究部門教授。

体内時計と分節時計 —2つの時計が刻むリズムの関係



八木田和弘 京都府立医科大学 統合生理学 教授

地球上のほとんどの生きものの体には、生まれた時から、約24時間の時を知らせる体内時計が備わっている。地球環境で健やかに生きるために必要なこの機能は、生まれるまでの間に、どのように形成されるのだろうか。

CHAPTER

1. 体内時計と概日リズム
2. 細胞が自ら生み出す体内時計
3. 体内時計が形成される時期
4. 体内時計と分節時計の関わり
5. 分節時計と体内時計のリズム切り替え現象

1. 体内時計と概日リズム

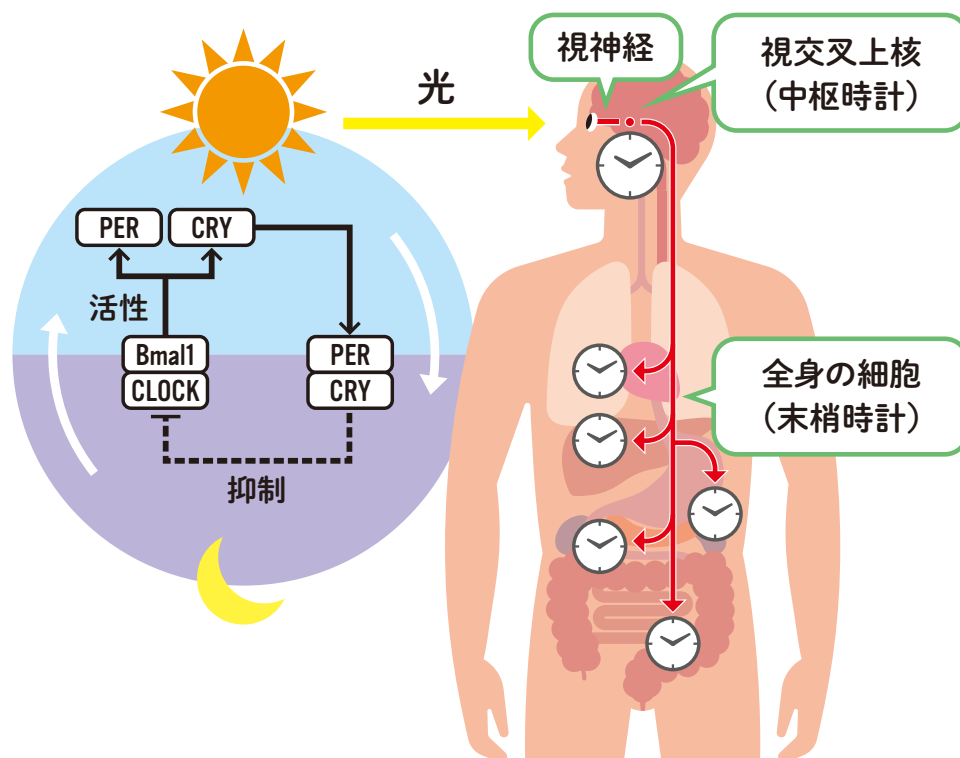
私たちの体には昼夜の環境変化に応じた約24時間周期のリズムがあります。これを概日リズムと呼びます。睡眠・覚醒リズムの他、自律神経や血圧、ホルモン分泌や代謝など、非常に多くの生理機能にはっきりとした概日リズムが見られます。このリズムを作り出しているのが体内時計です。体内時計は、地球の自転に伴う昼夜の環境サイクルに体の機能を適応させるしくみで、時計遺伝子と呼ばれる遺伝子群から作られた分子の量や質の周期的な変化を「時間」として見ることができます。

体内時計の要となる時計遺伝子は*Clock/Bmal1*です。日中、CLOCK/BMAL1は転写因子として、*Per*や*Cry*などの時計遺伝子を発現させ、細胞質で翻訳された時計タンパク質PER/CRYは核に移動し、PER/CRYが増えるとともにCLOCK/BMAL1を抑制し、*Per/Cry*などの時計遺伝子の発現を抑制します。これら分子の変化が、約24時間周期で繰り返されることで、概日リズムを生み出しているのです。(図1)

体内時計は、人間を含む哺乳類から、鳥類や爬虫類、両生類、魚類に至る全ての脊椎動物にあり、昆虫などの無脊椎動物、植物、アカパンカビやシアノバクテリアなど、地球上のほとんどの生物に備わっています。

長い間、哺乳類の体内時計は脳の視交叉上核にしかない信じられてきましたが、1997年の哺乳類での時計遺伝子の発見以降、視交叉上核と同じようにさまざまな臓器や組織でも、時計遺伝子

が発現リズムを刻むことが明らかになっていきました。体内時計は、全身の細胞がもつ普遍的な機能だったのです。(図1)



(図1) 全身の細胞に存在する体内時計

私たち哺乳類では、視神経で受け取った光情報が視交叉上核に入る。視交叉上核には体内時計の中枢の機能があり、末梢時計を制御している。体内時計の時計遺伝子群からはタンパク質が作られ、これが過剰になると発現を抑えるフィードバックのしくみで細胞の中を安定させ、周期をもつ時計としてはたらくことができる。

2. 細胞が自ら生み出す体内時計

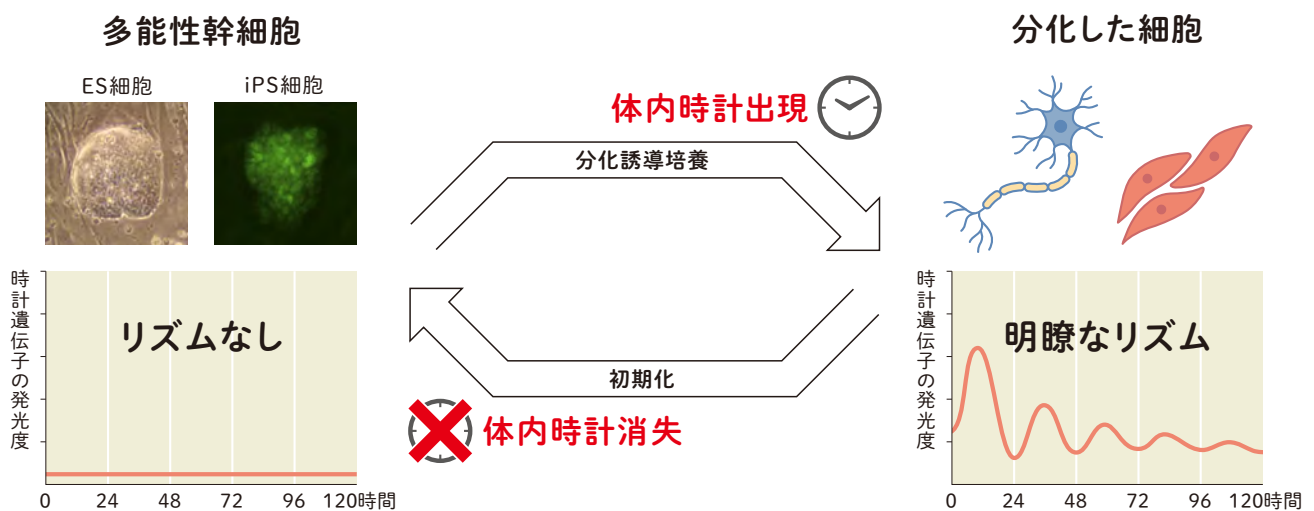
全身の細胞に体内時計がある一方で、例外的に精子を作る生殖細胞には体内時計がなく、マウスの発生初期胚でも時計遺伝子の発現にリズムが見られないことが知られていました。哺乳類は生後、全身の細胞に体内時計を備えているにも関わらず、発生過程のある時期まではリズムがなく、生まれるまでの間に形成されるようなのです。そこで私たちは、全く未知の領域でしたが、発生過程の細胞分化と体内時計の関係について研究を始めました。

まず、胚盤胞という初期胚に由来する多能性幹細胞のES細胞(胚性幹細胞)に着目し、ES細胞に体内時計があるか検討しました。時計遺伝子にホタルの発光遺伝子ルシフェラーゼを融合させた発光レポーターを用いて、遺伝子が発現すると発光するリズムを観察したところ、発光リズムは見られませんでした。体内時計の要となる転写因子CLOCK/BMAL1による時計遺伝子の発現制御が機能していないことがわかり、ES細胞に体内時計は存在しないことが示されました。

続いて、ES細胞を人工的に培養皿で分化誘導(註1)することで体内時計が形成されるか観察しま

した。幹細胞生物学の分野では、通常のES細胞の分化誘導は1週間程度の培養期間で、未分化状態(註2)の維持に関わる転写因子NanogやOct4などが完全に抑制され、分化した体細胞の性質を示すようになります。しかし、1週間後の細胞を観察しても体内時計のリズムが見られず、15日目で初めて明瞭なリズムが検出できました。体内時計の形成には、2週間以上の分化誘導期間が必要であり、また、外界の環境サイクルに依存せず細胞自律的に形成されることがわかりました。[コラム]

これとは逆に、ES細胞の分化誘導培養で形成された体内時計のリズムを確認した後、この細胞を初期化してiPS細胞にすると体内時計のリズムが消えました。さらに、このiPS細胞を再び分化誘導すると、また体内時計のリズムが確認できたのです。体内時計は細胞の分化状態によって形成されたり消えたりする、という哺乳類細胞としての普遍的な特性を明らかにできました。(図2)



(図2) 体内時計とES細胞・iPS細胞

分化誘導に伴って細胞自律的に体内時計が出現し、逆に初期化すると体内時計が消失し、これを繰り返した。

Yagita et al, PNAS, 2010

(註1) 分化誘導 分化誘導物質などの刺激により、幹細胞を異なる性質をもつ細胞に分化させること。

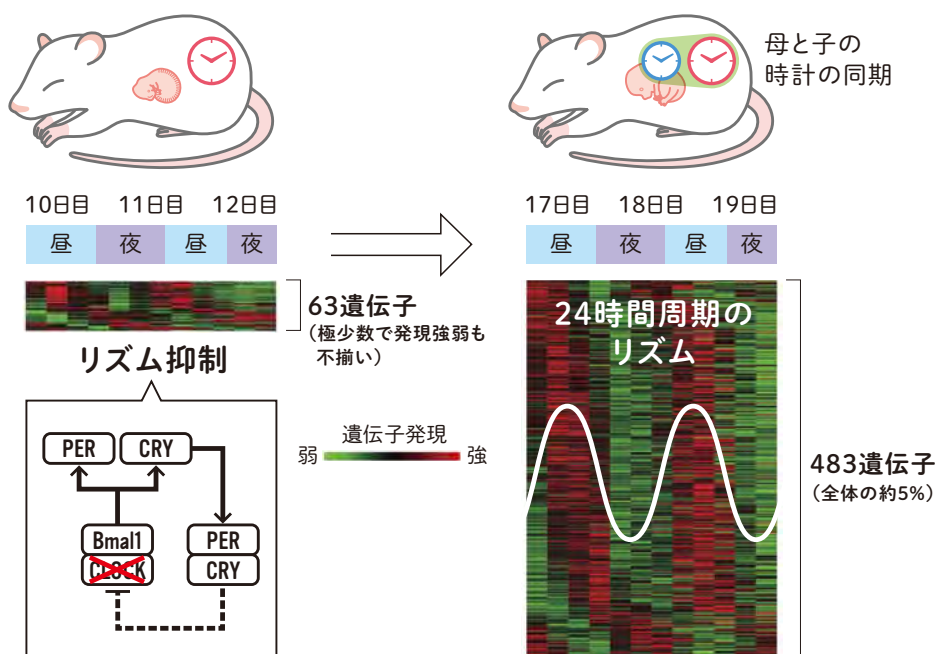
(註2) 未分化状態 将来分化してさまざまな性質をもつ細胞になる潜在能力がある状態。

3. 体内時計が形成される時期

次に、マウスの発生過程で実際に体内時計が出現する時期を調べました。さまざまな段階のマウス胚から取り出した細胞を培養して時計遺伝子のリズムを見たところ、器官形成が盛んに行われる10.5日から12.5日の胚(E10.5～E12.5)には体内時計のリズムが見られない一方、母体内で成長が進んだ15.5日から17.5日の胚(E15.5～E17.5)の細胞では明瞭な体内時計のリズムが確認できました。やはりマウス胎仔でも体内時計の形成はかなり遅いことがわかりました。

また、体内時計が形成されていないE10～E12と、体内時計が形成された後のE17～E19のマウス胎仔の心臓をそれぞれ4時間ごとに採取し、RNA-seq法(註3)によって網羅的に遺伝子発現レベルを調べました。通常の成体マウスでは、約5～10%程度の遺伝子に体内時計の発現リズムが見られますが、E17～E19のマウス胎仔では、これに近い約5%の遺伝子に明瞭な発現リズムが観察されました。ところが、E10～E12のマウス胚では、リズムがある遺伝子はほとんど検出されなかったのです。母胎内にありながら発現リズムがある遺伝子がほとんど検出されないという結果は、全く意外でした。これは、母親のリズムが胚・胎仔には影響していないことを示しています。環境周期への同期(胎仔においては母体リズムへの同調)についても、母体のリズムに同調して受動的にリズムが生じるのではなく、実は胎仔側での体内時計の形成時期と並行して成立する現象である可能性が示されました。(図3)

私たちはES細胞やマウスの初期胚でなぜ体内時計がリズムを刻まないのか、そのしくみを詳細に調べました。その結果、ES細胞やマウス初期胚では、後の発生時期では体細胞の核に局在して体内時計としてはたらくPERタンパク質が、核ではなく細胞質に存在することがわかりました。さらに、体内時計の要である転写因子 CLOCKでは、mRNAの発現があるにも関わらずCLOCKタンパク質への翻訳が完全に抑制されていたのです。この転写後の翻訳抑制の機構は非常に厳密で、Clock mRNAを核内に凝集させることでCLOCKタンパク質が全く検出できないほどでした。遺伝子ごとに異なった制御機構で、いわば二重三重に体内時計のリズム発振を抑制していることがわかりました。(図3)



(図3) 体内時計の抑制と形成

マウス胎仔の48時間間の経時的な遺伝子の発現リズムを調べた。

17～19日目では約5%の遺伝子に約24時間の周期的な発現が見られたが、10～12日目ではほとんど見られなかった。この時期は、体内時計の鍵因子CLOCKが強く抑制されており、体内時計がはたらいっていない。

Umamura et al, PNAS, 2017

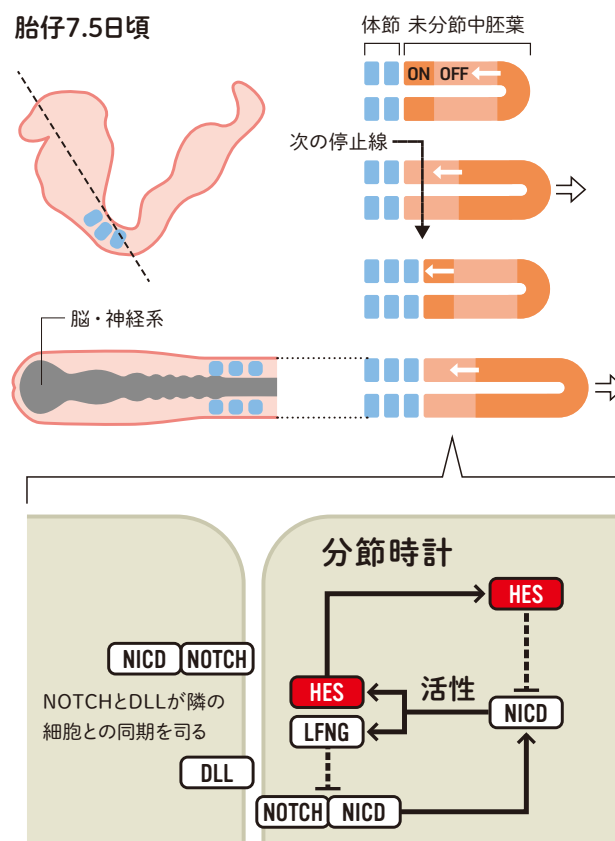
(註3) RNA-seq法

次世代DNAシーケンサーを用いて、特定の生物組織で発現している遺伝子群を網羅的・定量的に同定する方法。

4. 体内時計と分節時計の関わり

体内時計のリズムが見られないE12.5は、マウスの器官の元(原基)が全て作られる時期に当たります。このことから、マウスの個体発生では、器官原基の形成が終わるまでは体内時計が形成されない、という仮説が浮かび上がりました。

哺乳類の発生初期には、器官原基の一つである体節が形成されるというメインイベントがあります。体節形成は分節時計と呼ばれる別のもう一つの時計のリズムで制御されています。分節時計は、発生過程で形成される未分節中胚葉(PSM)という部位ではたらき、これが脊椎動物の繰り返し構造である脊椎のもと(体節)となります。哺乳類だと7つの頸椎・12個の胸椎・5つの腰椎と、キリンでもネズミでもヒトでも同じ数の脊椎を作ります。分節時計による体節形成も、非常に厳密に制御されたリズムによってできているのです。(図4)



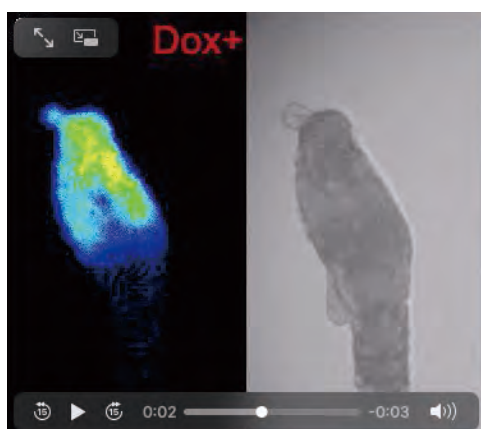
(図4) 体節形成にはたらく分節時計のしくみ

未分節中胚葉の後方から、シグナルの波が約2時間周期で繰り返され、波の停止線に行き着くと体節1対がくびり切れ、体節が次々と作られる。このシグナルは、主に分節時計の中心を担うHESタンパク質の増加(ON: NICDによる転写活性)と減少(OFF: HESによるNICDの転写抑制)によって生み出される。

分節時計の要となる遺伝子の一つは*Hes7*で、これを欠失させるとPSMで分節リズムが生じず、体節が形成されません。マウスの体節形成期では*Hes7*の発現が約2時間周期でリズム発振することが欠かせません。興味深いことに*Hes7*は、24時間周期の体内時計で重要な*Per1*という時計遺伝子と哺乳類のゲノム上で隣り合っているのです。*Per1*は哺乳類の体内時計で*Clock*と共に最初に発見された時計遺伝子で、生体内で最も顕著な発現リズムが見られるものの一つです。異なる周波数のリズム発振を担う*Per1*と*Hes7*のゲノム上での配置は、発生初期における体内時計の抑制との関連性を想起させます。しかも、一つの遺伝子発現が生じると、ゲノム上で隣接する遺伝子の発現に影響するリップル効果という現象が知られています。これらのことから、体内時計と分節時計の干渉が、発生初期における体内時計の抑制と関係するのではないかという仮説が生まれました。(図6)

私たちは、ドキシサイクリン(Dox)という抗生物質を加えると、体内時計の鍵となるCLOCK/BMAL1を発現するES細胞を樹立し、分節時計のリズムに及ぼす影響を調べました。ES細胞を未分節中胚葉(iPSM)に分化させ、CLOCK/BMAL1を発現誘導すると、それまで明瞭だった分節時計の*Hes7*発現リズムが消えることがわかりました。これは、ES細胞やマウス発生初期胚では機能が強く抑制されているCLOCK/BMAL1がはたらくことで、分節時計に重篤な影響をきたす可能性を示しています。

次に、CLOCK/BMAL1の発現誘導が実際に体節形成に影響を及ぼすのか確かめました。iPSMの実験と同じマウスES細胞を用い、人工胚のガストロイド(註4)を分化誘導しました。ここで、*Hes7*の発現リズムに伴って体節様構造が形成されることを確認した後、Doxを加えてCLOCK/BMAL1を強制発現したところ、*Hes7*の発現リズムが消失するとともにPSMの分節も見られなくなりました。この結果は、CLOCK/BMAL1の発現によって、分節時計が干渉を受けたことを示しています。(図5)



(図5) リアルタイムイメージング (左: *Hes7*遺伝子の分節時計リズムの変化 右: 体節様構造の変化)

人工胚を用いて、*Hes7*の発現リズムに伴い体節様構造が形成されることを確認した後、*Clock/Bmal1*の発現を誘導すると、*Hes7*の発現と体節様構造が消失。体内時計による分節時計の干渉をとらえた。

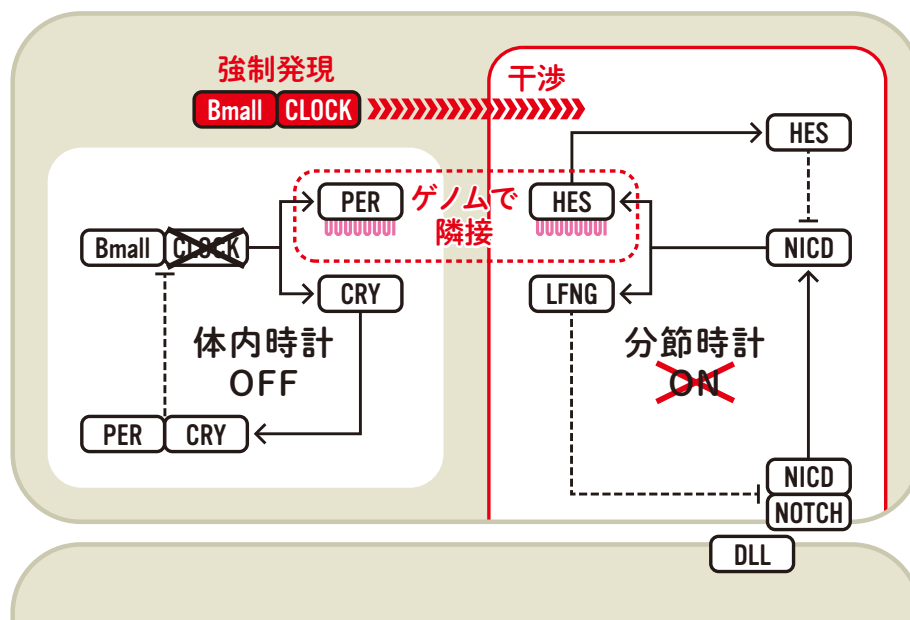
Umemura et al, *PNAS*, 2022



(註4) ガストロイド

幹細胞を用いて人工的に体が作られる過程を再現した胚組織。

実際に、CLOCK/BMAL1の発現誘導によって影響を受けた遺伝子を調べると、分節時計のリズム発振を制御する細胞内シグナル伝達経路である、MAPKシグナル経路(細胞表面からの信号を核内に伝える)・WNTシグナル経路(細胞の運命を決める)・Notchシグナル経路(隣の細胞との同期を司る)に関わる多くの遺伝子発現が変化しており、体内時計の鍵因子が分節時計のリズム制御に強く干渉することがわかりました。(図6)



(図6) CLOCK/BMAL1による分節時計の阻害

強制的に発現誘導したCLOCK/BMAL1が、PER1とゲノム上で隣接するHES7など、分節時計に関わる遺伝子群の発現を変化させることで、周期的な発現秩序を乱すと考えられる。

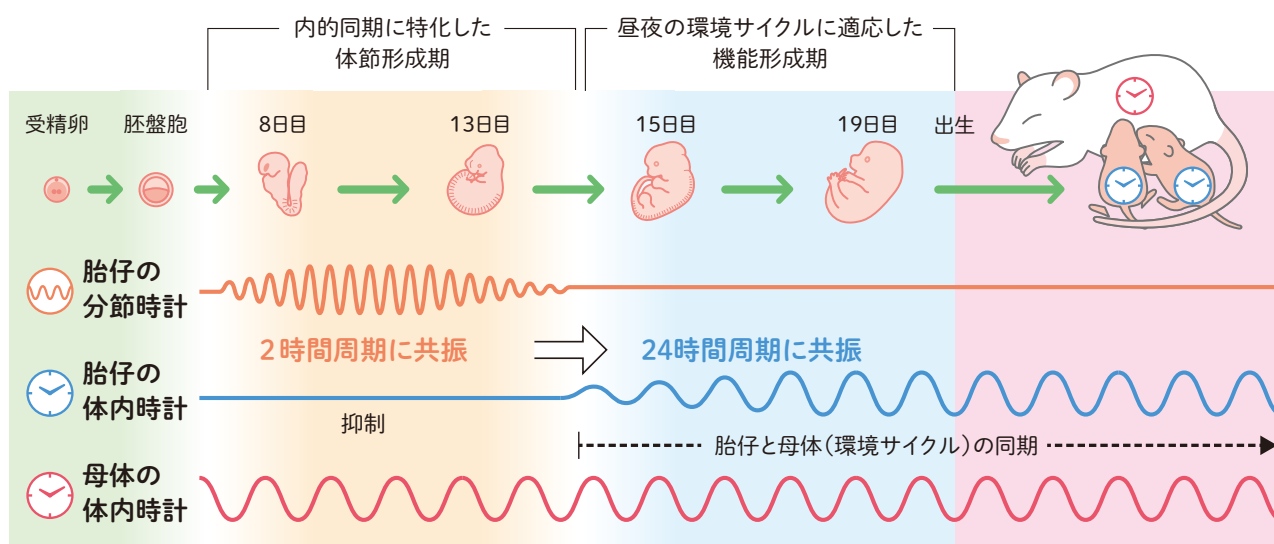
Umemura et al, PNAS, 2022

5. 分節時計と体内時計のリズム切り替え現象

分節時計と体内時計の重要な機能は単なる遺伝子や分子の有無ではなく「リズムを生み出す」こと、またその「変化のしかた」に意味があります。実際、分節時計が機能しているPSMでは、分節時計を生み出すHes7などの時計遺伝子と同様に、数百におよぶ多くの遺伝子発現に2時間周期のリズムが見られることが報告されています。この時期には、2時間周期の時間秩序がその組織を支配していると考えてもよいかもしれません。同様に、生後は昼夜のリズムに同期する24時間周期のリズムが生体機能を制御していますが、細胞分裂でも代謝でも24時間周期の時間秩序が保たれて機能していることがわかっています。

ここで面白いのは、体節形成を司る分節時計の周期は、マウスでは2時間、ヒトでは5時間というように種によって大きく異なることです。これは分節時計の周期の長さそのものに普遍的な必然性がないことを示しています。一方で、哺乳類から昆虫、シアノバクテリアに至るまで、体内時計は24時

間周期です。同じリズムであっても、分節時計と体内時計はその役割が異なります。分節時計は、正確に体節形成を制御するためのしくみであり、内的同期こそが全てです。一方体内時計は、一個体の中で内的同期させるだけでなく、地球の自転に伴う環境サイクルに体の機能を適応させる外的同期を担うしくみなのです。このことから、発生過程は、内的同期のみに特化した体節形成期(形態形成期)と、環境サイクルに生体機能を適応させる機能形成期という2つの「時間」に分けられるのではないのでしょうか。分節時計と体内時計のリズム切り替えは、発生過程における大きな役割分担の切り替えを反映するものかもしれません。(図7)



(図7) 発生過程に現れる2つの時間

体節形成期の分節時計がリズム発振している組織では、多くの遺伝子発現に約2時間周期が見られ、機能形成期では、多くの遺伝子発現に母体のリズムに同調した約24時間周期が見られる。

Umemura et al, PNAS, 2017 Matsuo et al, Nature, 2020

ES細胞の分化誘導培養については、幹細胞生物学や再生医療の分野で非常に精力的に技術開発が行われ、特に2006年のiPS細胞の発明以降、爆発的な進歩を遂げてきました。多能生幹細胞を用いた再生医療は、ES細胞やiPS細胞を分化誘導し正常な神経細胞や心筋など必要な細胞を作って、それを移植することで機能回復を目指すものです。

このES細胞の分化誘導系を用いた実験は、「体内時計とは環境のリズムによって誘導されるのか？それとも、細胞にプログラムされたしくみによって自律的に形成されるのか？」という問いに明確な答えを出すことができます。結果は本文で示したように、体内時計は外界の環境サイクルに依存せず細胞自律的に形成されることが証明されました。こういうと簡単ですが、実際には私の実験は最初は全くうまくいかず途中で諦めかけたほどでした。私は幹細胞生物学者ではなく、生体リズムを専門とする環境生理学者です。ES細胞の培養技術は幹細胞の専門家の先生に弟子入りし、みっちり教えていただきながら実験を進めていました。幹細胞生物学の分野では、ES細胞の分化誘導培養期間は通常1週間程です。1週間分化誘導しても時計遺伝子の発光レポーターに全くリズムらしき変化

が見られなかった時は、幹細胞生物学の先生から「あかんのちゃう？」と諦めの言葉も出ていました。

この発光レポーターを連続モニターする装置は、シアノバクテリアの体内時計研究で著名な名古屋大学の近藤孝男先生が開発されたものを哺乳類細胞に応用したもので、一度に288サンプルを計測できる装置でした。多くのサンプルを同時に試すことができ、これが大きな幸運を呼び寄せました。当時、これほどのサンプル数を同時に計測できる装置は世界になく、少ないサンプルを厳選して観察するような状況でした。しかし、私にはこの装置がありましたので、非常に多くのサンプルを準備していました。ある日、計測し忘れて2週間分化誘導し続けていたプレートに気づき、ケチることなく発光リズムを測定した時のことです。なんと、このオマケで測定した2週間分化誘導培養したプレートのサンプルだけが、非常に美しい約24時間周期の発光リズムを示したのです。この時の驚きと喜びは、今でも忘れられません。

幹細胞生物学の常識から外れたこの現象は、その後、遅すぎる哺乳類体内時計の発生のなぞとして、本記事の分節時計と体内時計のリズム切り替え現象発見につながったのです。



八木田和弘 (やぎたかずひろ)

1995年京都府立医科大学卒業。内科での研修後、京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程修了。神戸大学医学部助手、名古屋大学理学部助教授、大阪大学医学系研究科准教授を経て、2010年より現職。写真は、『海の京都』を代表する天橋立をバックに。京都府立医科大学北部医療センターが近くにあり、地域医療と健康医学の拠点形成のため、よく訪れます。

形づくりを支える 柔軟な遺伝子発現



近藤武史 京都大学 大学院生命科学研究科

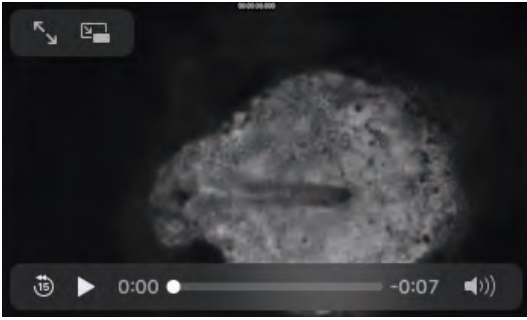
多細胞生物の発生では、一つの受精卵が分裂を繰り返し、分化を経て多様な細胞が生み出される。それにより細胞はそれぞれ固有の機能を発揮するようになり、集団として組織・器官を構築し、それぞれ特有の形を持つようになる。胚発生の過程で、細胞が固有の機能を獲得することと、組織・器官として特有の形に変形することは同時に進行するが、両者はどのように足並みをそろえているのだろう。

CHAPTER

1. 機能と形の調和からなる組織
2. ショウジョウバエの気管(trachea)形成
3. *trh*を発現する細胞の運命
4. 組織の変形と維持
5. 形態形成フィードバック
6. ばらつきのある集団から生まれる秩序
7. これから

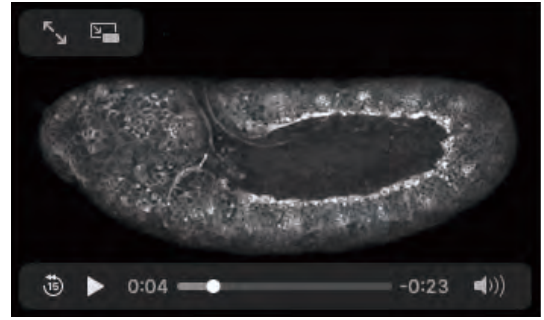
1. 機能と形の調和からなる組織

膨大な数の遺伝子と細胞が織りなす複雑な「発生」という現象により、どの生きものもそれぞれの形をつくり出す(動画1)。このような複雑な現象が正確に進行することは驚くべきことだが、実際に生きものはそれを成し遂げており、その背後には何らかのしくみがあるはずだ。個体発生は卵子と精子の受精にはじまり、分裂によって細胞の数が増えていき、各細胞は周囲から送られるシグナルや環境の変化によって特定の遺伝子発現が起こった後、それぞれ異なる種類の細胞へと分化する。一方、発生過程では細胞は遺伝子発現が起こると同時に、各細胞の振る舞いが協調することで自己組織的にそれぞれ異なる形を持つ器官を構築していく(形態形成)。各細胞が遺伝子発現によって獲得する「機能」と、全体としての器官の「形」の両方がうまく同調することによって、器官は適切な生理機能を発揮できる。では、発生過程において同時進行する「遺伝子発現」と「形態形成」という二つの現象は、どのように調和するのだろうか?発生過程では「遺伝子-細胞-組織」といった別々の階層をつなぎ、全体としての正確な発生の進行を保障する原理があると考えられるが、その詳細はほとんどわかっていない。



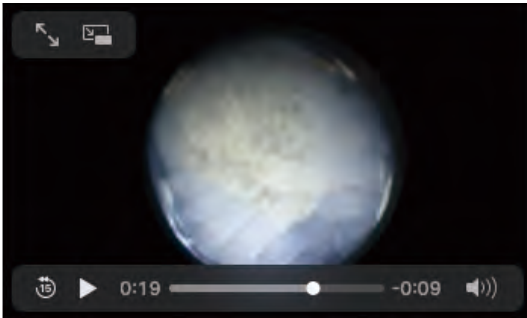
ニワトリ

提供：吉水康矢、近藤寿人



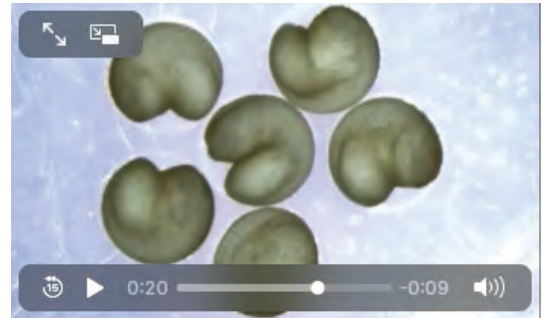
ショウジョウバエ

提供：京都大学 近藤武史



オオヒメグモ

提供：JT生命誌研究館 小田広樹



アフリカツメガエル

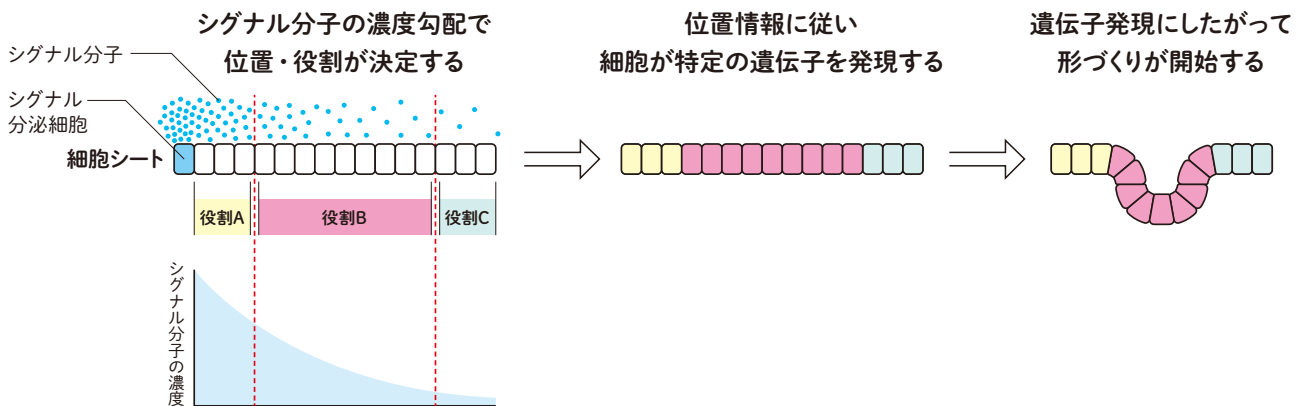
提供：JT生命誌研究館 橋本主税

(動画1) さまざまな生きものの胚発生



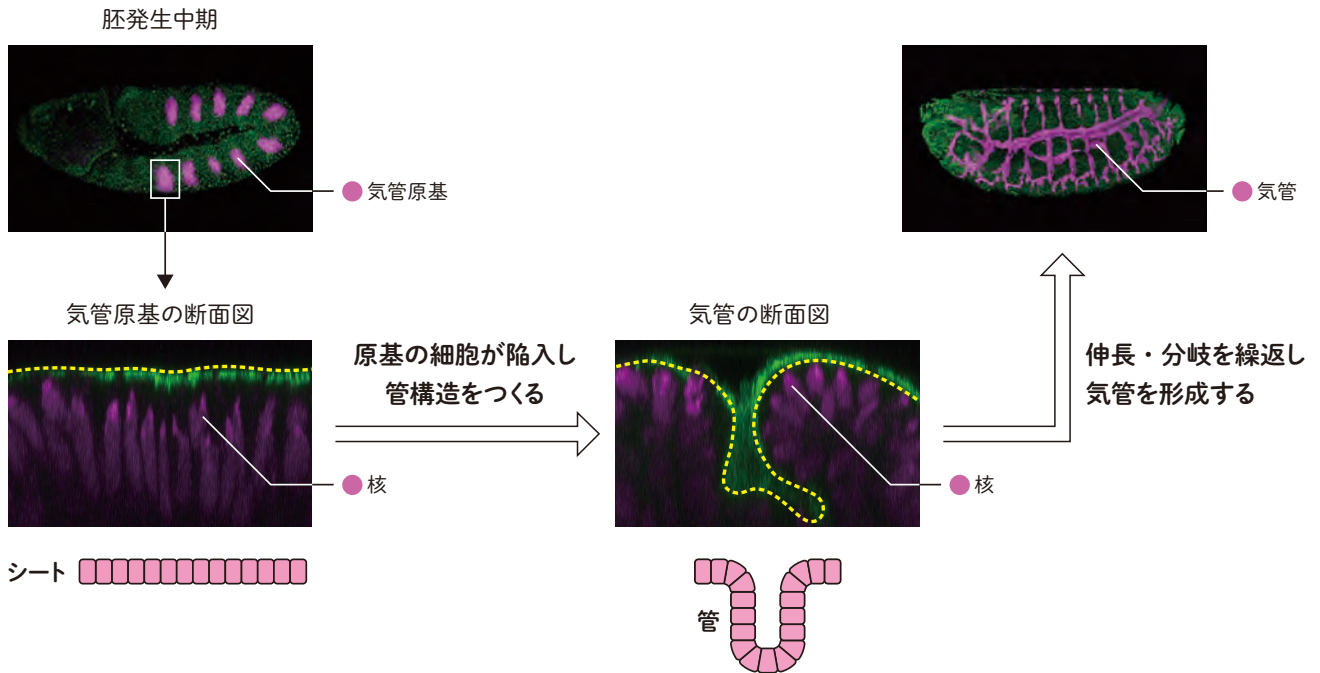
2. ショウジョウバエの気管(trachea)形成

従来、発生過程では、まず細胞が周辺の分泌因子の濃度などに反応し、遺伝子発現により運命を与えられた細胞集団が、その遺伝子に従って特定の形をつくりあげていく、という考えが一般的であった(図1)。しかし、この一方向性の制御だけで本当に膨大な数の遺伝子と細胞が関わる発生・器官形成が正確に進行するのだろうか？



(図1) これまでの発生の考え方

形態形成の1例として、ショウジョウバエの胚発生で見られる空気を取り込む器官である「気管」の形成をモデルに研究を進めた。ここでは、シートに並んだ細胞が、体内に管状に陥入する過程に注目する。ショウジョウバエは、胚の発生中期に胚の外表面に一对ずつ、計10対の気管原基領域が誘導される(図2)。各気管原基はおよそ60個の細胞で構成されており、それぞれが陥入運動により二次元的なシート構造から三次元的な管状の構造へと変形する。その後、管状の構造が、分岐と融合を経て管ネットワークとなり体中に酸素を運ぶ。脊椎動物での血管のような器官である。

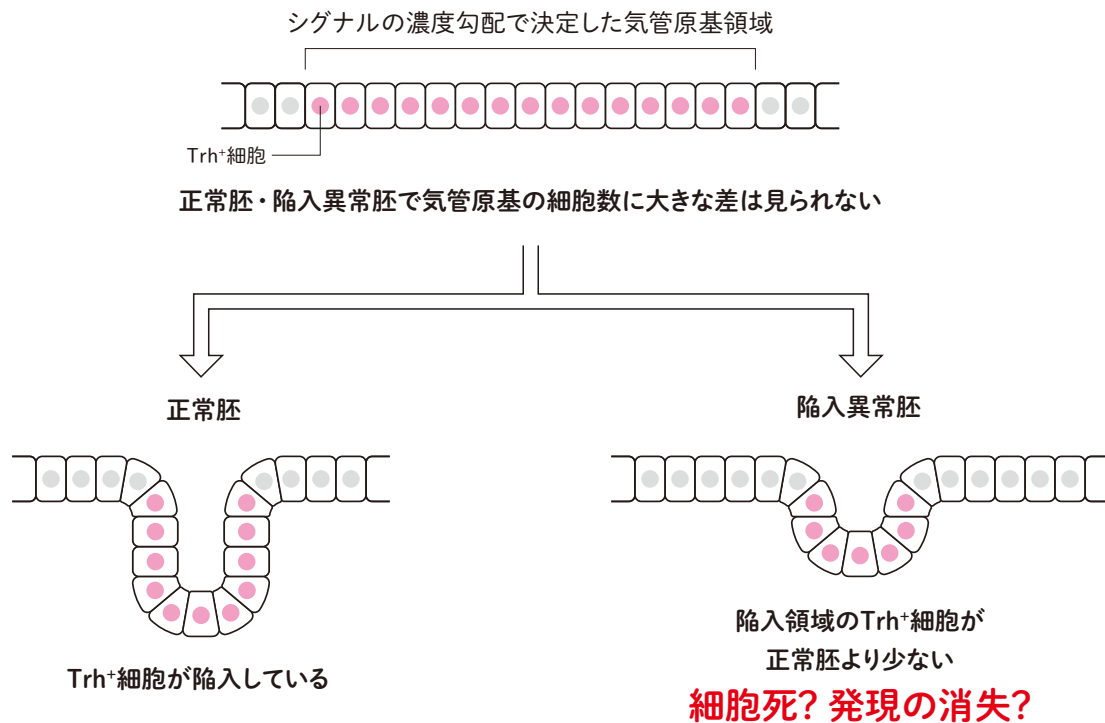


(図2) ショウジョウバエの気管形成

ショウジョウバエ気管細胞への分化を制御する遺伝子として*tracheless* (*trh*) という遺伝子が知られている。*trh*は転写を制御するタンパク質をつくり、その下流で様々な遺伝子の発現を制御することで気管細胞への分化を司っていると考えられている。私たちはこの*trh*の発現を指標として、気管組織の発生過程を解析した。

3. *trh*を発現する細胞の運命

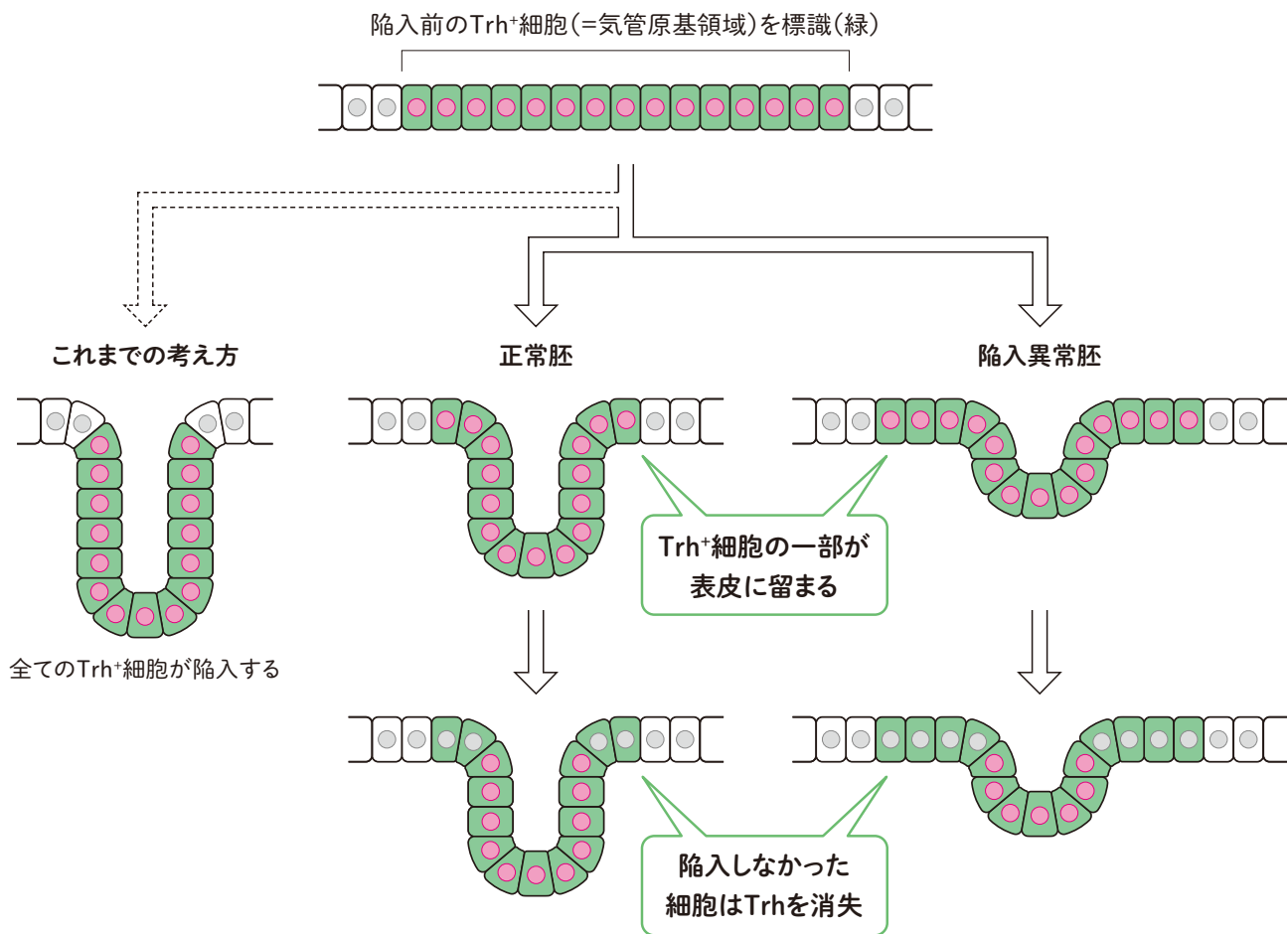
我々はこれまでの研究の中で、気管原基が誘導され*trh*の発現は見られるが、その後の陥入がうまく進まない異常胚をいくつか同定していた。ここで同定した陥入が不完全な異常胚と正常胚を比較したところ、陥入前の気管原基において*trh*を発現する細胞(Trh+細胞)の数には大きな違いはなかった。一方、陥入後の細胞を調べたところ、*trh*は管構造を形成した細胞でのみ発現が観察され、陥入異常胚は正常胚に比べて陥入したTrh+細胞の数が減少していることが分かった(図3)。



(図3) 陥入異常胚では陥入後Trh+細胞の数が減少していた

Kondo T, Hayashi S. Two-step regulation of trachealess ensures tight coupling of cell fate with morphogenesis in the *Drosophila* trachea. *eLife*. 2019 8:e45145. Fig. 2より改変

遺伝子の変異体では、Trh+細胞はどのように失われたのだろうか。そこで、陥入前のTrh+細胞を標識し、その行く末を追跡した。まず正常胚を見たところ、驚くことに、Trh+細胞の一部が表皮に留まっており、すべてが陥入に参加していなかった。さらに、管の形成に参加しない細胞はTrh発現を消失した(図4)。一方、陥入異常胚では、正常胚よりも多くの細胞が表皮に留まり、それらの細胞もやはり後にTrh発現を消失していた。つまりTrh+細胞は、遺伝子の発現によって定められた運命に従って気管を形成するわけではないことがわかった。そして細胞は自身が陥入したかを認識することで気管細胞か表皮細胞がどちらの方向に進むのかを決定している、つまり遺伝子の発現には「形ができていないこと」が大切だと考えられた。

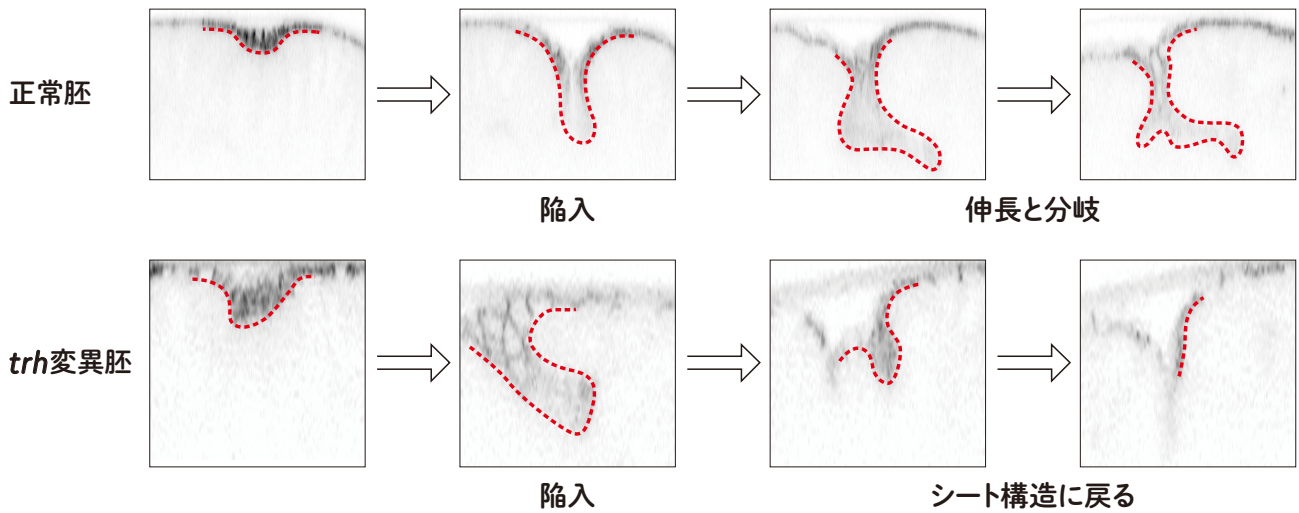


(図4) 組織の形状に依存した*trh*の発現調節

Kondo and Hayashi, *eLife*, (2019) Fig. 2より改変

4. 組織の変形と維持

*trh*遺伝子の変異体では、*tracheless*(気管がない)という名前からも想像できるように(ショウジョウバエではその表現型から遺伝子の名前が決められることが多い)、気管が形成されない。そのため*trh*遺伝子は気管原基の陥入に必須な遺伝子であると考えられていた。しかし、実際に確認されたわけではなかったため、ライブイメージング技術により、*trh*変異体の気管原基の細胞の動きをリアルタイムで観察した。すると、*trh*変異体でも気管原基領域の細胞が内側へと陥入する様子が見られた(図5)。では、なぜ*trh*変異体では気管が形成されないのだろうか。さらに観察を続けると、細胞は一度陥入を始めるが、管構造を維持することができず、シート状の構造へと戻っていたのだ。つまり、*trh*がはたらかなくても、陥入運動を開始することはできるが、陥入後に管構造を維持するためには、*trh*が必要だということになる。形態形成において、「組織の形態形成を進める」とこと、「変形後の形を維持する」とことは異なるしくみが生かされているようだ。

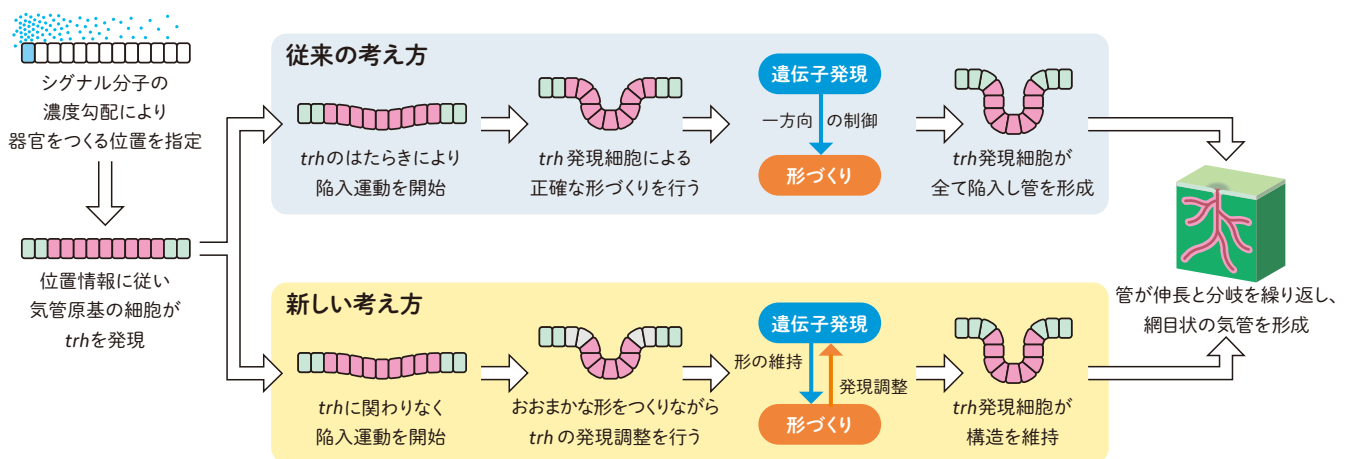


(図5) *trh*は、陥入後に構造を維持するために必要

Kondo and Hayashi, *eLife*, (2019) Fig. 1より改変

5. 形態形成フィードバック

ショウジョウバエの気管形成の観察を通して、器官の形と機能の調和を保ち、正確な発生を進めるしくみが見えてきた。従来は「遺伝子発現」により細胞の運命が決まり、「形態形成」へ向かう一方向の制御と考えられてきたが、「形態形成」から「遺伝子発現」の逆方向の制御も存在し、その両方が必要だということである。ショウジョウバエの気管形成では、「陥入運動に伴う変形により*trh*の発現が安定し」、「*trh*遺伝子のはたらきにより構造が維持される」という、互いに調整を行うことによって、形と機能が調和した器官ができあがるのではないかと考えられる。



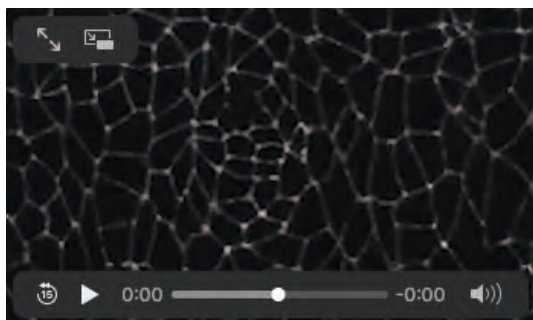
(図6) ショウジョウバエ気管形成における遺伝子発現と形態形成の調和のモデル

6. ばらつきのある集団から生まれる秩序

細胞の分化は遺伝子発現によって決まるが、その基盤は遺伝子の転写という生化学反応であり、

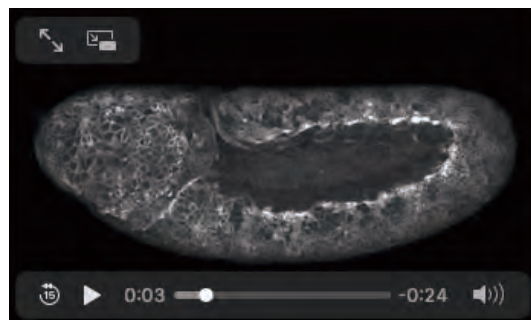
オンとオフを繰り返す不連続なバースト状の反応ダイナミクスを示す(参考1)。また、組織・器官の形態形成を進める各細胞の振る舞いも詳細に観察すると、ゆらぎをとめないながら変形している。つまり、多細胞器官を構成する要素(遺伝子・細胞)にはある程度のばらつきが存在する。にもかかわらず、全体レベル(器官・個体)では正確に発生が進行する(動画2)。ばらつきのある要素の集合であるにも関わらず全体としてはそのばらつきが積み重なって大きくなるわけではなく、むしろ秩序が生まれている。ここで我々が示した双方向の制御は、正確な発生を達成するための、基本的なしくみである可能性が十分にある。

(参考1) ライブイメージングで捉えたエンハンサーの転写制御(季刊生命誌103号)



ばらつきのある細胞集団

提供: 京都大学 近藤武史



正確に進行する胚発生

提供: 京都大学 近藤武史

(動画2)ばらつきのある細胞集団から生まれる秩序



7. これから

この課題に取り組むためには、イメージングによる観察に加えて、細胞分化の理解も深め、この独立した機構が同時に進行する関係を明らかにしていく必要がある。これまで細胞分化の解析では特定の遺伝子の発現を指標とすることが多く、分化が進行している最中の動態を捉えることが困難であった。しかし近年の大きな技術進歩、1細胞ごとの全遺伝子の発現を解析する1細胞RNA-seqとデータ解析環境が整ったことにより、この壁が取り除かれつつある。実際に私たちはショウジョウバエ原腸期胚の詳細な1細胞遺伝子発現アトラスの構築に成功しており(参考2)、今後、この技術を基盤にして細胞分化の動態を詳細に描写し、胚発生の時間の進み方を遺伝子、細胞、組織など、さまざまな階層で詳細に「観察」することによって、発生が正確に進行するしくみを理解していきたいと考えている。

(参考2) Okochi et al., *Nature Comm.* 2021; Sakaguchi et al., *bioRxiv* 2021



近藤武史 (こんどうたけふみ)

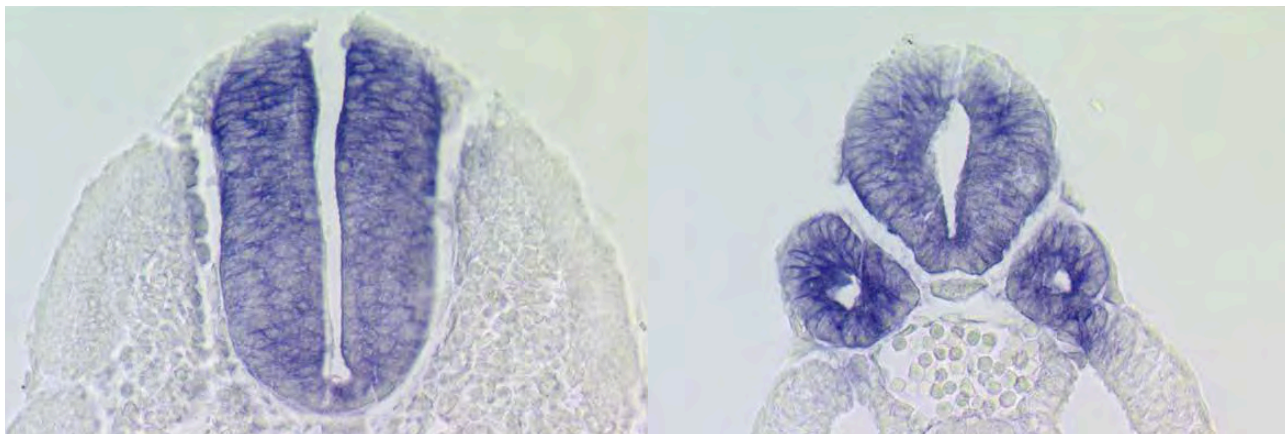
2008年奈良先端科学技術大学院大学 博士後期課程終了。博士(バイオサイエンス)。学術振興会特別研究員(DC2、PD)、理化学研究所・発生再生科学総合研究センター・研究員を経て、現在は京都大学大学院生命科学研究科・特定講師。

発生生物学の静かな革命

VOL.2 細胞系譜の再検討

近藤寿人

JT 生命誌研究館 顧問・表現ディレクター



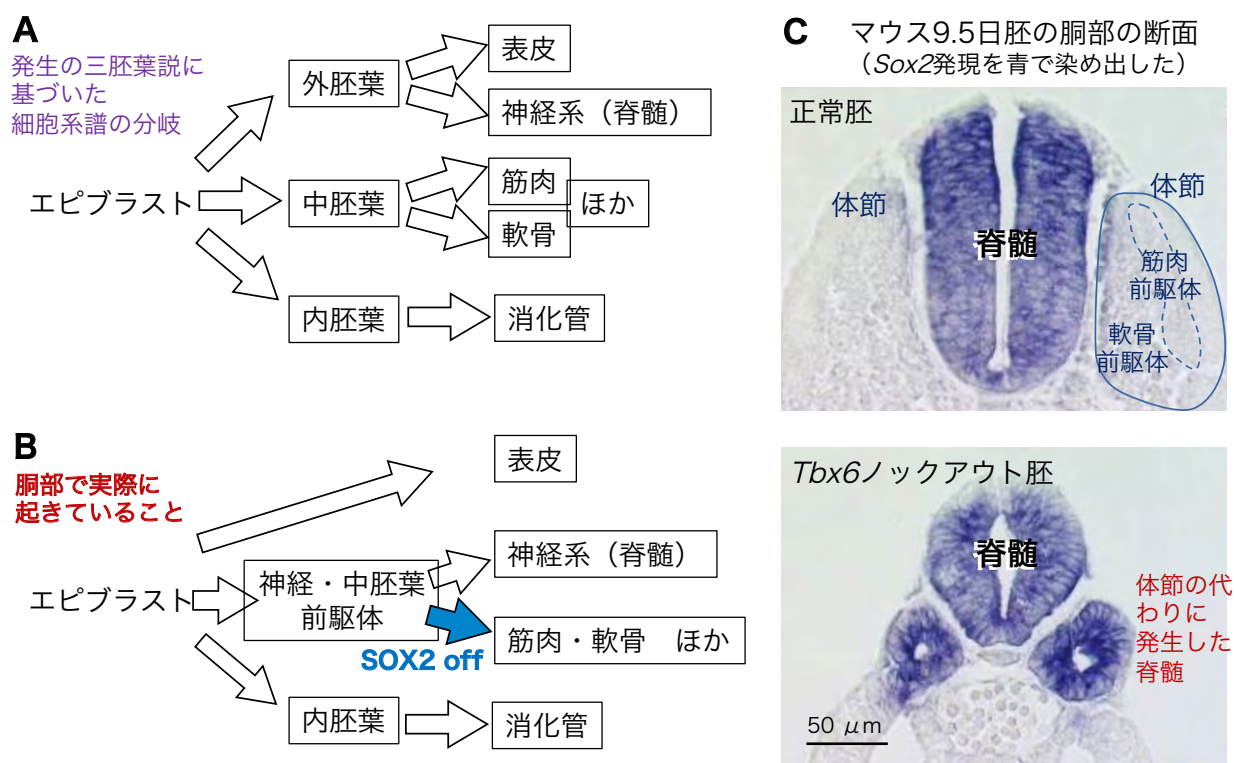
今回は、受精卵あるいは少し発生が進んだ段階の胚の中の、体細胞(骨や、神経や、血球など)になるずっと前の段階(「多分化能」をもつと表現されることが多い)の細胞たちから、いろいろな体細胞が生まれてくるまでの過程を見ることにしましょう。細胞が分裂して数を増やしつつ、それまで(親細胞)と異なった(娘)細胞を生み出してゆく過程の積み重ね(発生の経路)は、「細胞系譜」とも呼ばれます。

この細胞系譜を俯瞰する上で、教科書などにも取り上げられることから支配的な通説になっていた「三胚葉説」や「エピジェネティック・ランドスケープ epigenetic landscape」について検討してゆきます。結論を先に言えば、三胚葉説は全く実験的な根拠をもたないモデルです。一方、エピジェネティック・ランドスケープは、私が敬愛するConrad H. Waddington (コンラッド・ウォディントン)が1950年代半ば——DNAが遺伝物質の実体であることが示されてからまもない頃——に、その優れた発想から描いた比喩(metaphor)が、その真意をねじ曲げられたうえで現在引用されているという、残念な状況です。

科学は、それまでの通説と矛盾する現象に出会った時に、それを「例外」と見なすのではなく、その現象を矛盾なく説明する新しいモデル(理解の枠組み)を組み立てることによって進歩します。例えば、天体の中で、「惑星」と呼ばれる一群の星が、東から上ったと思えば、ブーメランのように東に沈むなど「恒星」とは異なった不規則な動きをするのを見て、「惑星は、地球の周りでそのような不規則な動きをする星である」と言って満足する人は天動説に留まり、一方、「地球は惑星の一つであって、太陽の周りを自転しながら廻っているのだ」という美しい全体像を描けた科学者が、正しい地動説にたどり着きました。発生生物学も、地動説に相当する、新しい全体像を構築する時期に来ています。

三胚葉説

三胚葉説は、「細胞系譜は、まず外胚葉、中胚葉、内胚葉という、大きな3つの系譜に分かれ、胚葉ごとにさらに系譜が細かく分岐してゆく。神経系は外胚葉が分かれてから外胚葉から発生するので、中胚葉に分岐してから起きる筋肉や骨の発生とは、細胞系譜上の繋がりははない」といったモデルです(図1A)。



(図1) 発生之三胚葉説が唱える細胞系譜は、実際には起きない

三胚葉は、もともとは解剖学上の表現で、胚の時期に体の表面を覆う細胞層を「外胚葉」、消化管の内腔をつくる細胞層を「内胚葉」、その間に挟まれる多種多様な組織を中胚葉と呼びます。その解剖学的な記載を、いつ誰が発生のプロセスと結びつけたのかは不明です。私自身、1960年以前の大家たちの著作を漁って見ましたが、発生之三胚葉説を述べている者は誰一人としていません。ある時にある病理学者が教科書に「発生之三胚葉説」を書いたのが流布してしまったらしいということを目にしたのみです。いずれにせよ、「発生之三胚葉説」は、実験による裏付けをもたない状態で、天動説のように流布してしまったのです。前置きが長くなりました。本論に入りましょう。

「*Tbx6*ノックアウトマウス胚では、筋肉や骨(軟骨)の前駆体である体節の代わりに、一対の余分な脊髄ができる(図1C)。」この驚くべき現象を報告するVirginia E. Papaioannou (ヴァージニア・パイオアヌウ)のグループの論文が、1998年のNature誌に掲載されました[1]。これは「発生之三

胚葉説」の破綻を示すものだと私は確信したのですが、なぜこのような現象が起きるのかを解析する研究はその後ありませんでした。

私たちは、神経系の発生の初期に中心的な役割を果たす転写因子SOX2のはたらきとその元になる遺伝子Sox2の発現について、主にニワトリ胚を用いて研究していました。胚の表面に位置する細胞(位置的には外胚葉)は、最初は前回お話しした「エピブラスト——全ての体細胞のもと」で占められています。エピブラストから出発して、「原腸陥入」と総称される細胞移動によって、内胚葉や、多種多様な中胚葉組織が生まれます。エピブラストの左右の中央を占める領域は、次に神経系のもとである神経板をつくる準備として、転写因子SOX2を弱く発現するようになるのですが、その準備を済ませたはずの細胞の一部が原腸陥入によって直下の中胚葉の層に移動すると、そのSOX2の発現を止めて、体節をつくることに気づきました[2]。つまり、(少なくともある発生ステージでは)神経板の前駆体は同時に体節の前駆体でもあるのです。現在では、多くの脊椎動物種でこのことは確認されていて、神経・中胚葉前駆体(NMP, neuromesodermal progenitor)と呼ぶのが一般的になっています(といっても、中胚葉に位置する組織のうちで、体節をつくるだけなのですが)。

もしその神経・中胚葉前駆体の中胚葉の区画に移動した際に、SOX2の発現を止めることができなかったら、体節ができるはずの場所で胴体の神経系(脊髄)をつくるに違いない。*Tbx6*のノックアウトマウス胚で起きていることはまさにこのことであるに違いないと、2006年の論文[2]で述べたのですが、まだ仮説の段階だったのであまり注目されませんでした。その後、Papaioannouさんから*Tbx6*ノックアウトマウス(ヘテロ接合体では発生は正常)を送ってもらって、その胚を調べたところ、*Tbx6*ノックアウトマウス胚では、体節の場所に移動した神経・中胚葉前駆体がSOX2を発現し続けることを確認しただけでなく、正常胚の中でも、体節の前駆体でSOX2を強制発現すれば体節が脊髄に発生することも示しました[3]。2011年のことです。

以上の研究は、胚組織の系譜はまず三胚葉に分かれるという「発生の三胚葉説」が成り立たないことを示しました(図1B)。さらに、原腸陥入は、遺伝子発現の変化を起こす契機に過ぎず、細胞移動自体が発生運命(系譜)を支配するわけではないことも示しました。「発生の三胚葉説」に対する強い反例は、今回の最後の方でもとりあげます。

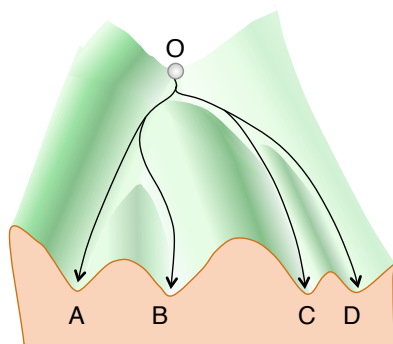
私たちの結論は、高校の生物学の教科書の一つが取り上げてくれました。NMPが発生生物学の常識(少なくともプロの間では)となった今、高校の教科書で「発生の三胚葉説」を積極的に取り上げるのは見直していただきたいと思っています。

エピジェネティック・ランドスケープ

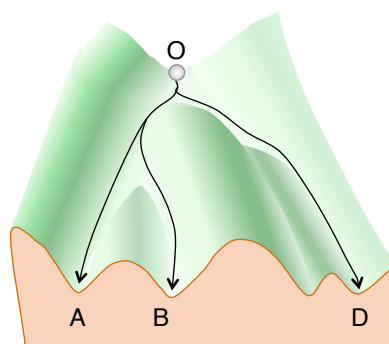
C. H. Waddingtonは、1950年頃にはすでに、胚発生のプロセスは遺伝子のはたらきの切り換わりの連鎖で進行すると考えていました。当時すでに、ショウジョウバエの形態に反映されるさまざまな

変異体が見つかっており、それらの変異体からイマジネーションをかき立てられて到達した論考であったのでしょう。発生過程は遺伝子(gene)の作用の連鎖の結果もたらされる(epi)ものであることから、彼は発生過程のことをepigeneticsと呼びました。現代のepigenetics(ATGCで表される塩基配列の枠を超えた調節機構)とは意味合いが違います。彼が1952年に著した“The epigenetics of birds”は、鳥類の発生に題材を求めた、発生の調節に関する研究書です。

彼は、遺伝子の作用の連鎖の分岐で分かれてゆく細胞系譜のイメージを描画の比喩で表現することを思い立ち、それをエピジェネティック・ランドスケープ(epigenetic landscape)と呼びました[4][5]。訳せば「発生の進行を風景画で擬える」といったところでしょうか。エピジェネティック・ランドスケープを描いた目的には、細胞系譜の分岐を読者にイメージさせることとともに、遺伝子のはたらきの変化(例えばショウジョウバエの変異体で見られるような)によって、発生過程がどのように変化するかということもイメージさせようという、優れた意図があったのです。図2では、Waddingtonの作図に模して、この2つのポイントを表現してみました。



野生型：球で示された状態Oの細胞は、球が転がり落ちるルートで例えられる4つの異なる細胞系譜を辿って、A, B, C, Dの細胞状態に発生しうる。



ある突然変異体では、状態Oの細胞(球)が、転がり落ちるルートのうちの一つが閉鎖されるために、Cの状態の細胞を作れない。

(図2)エピジェネティック・ランドスケープを用いた、細胞系譜の分岐と、突然変異による効果についての比喩表現

しかし、エピジェネティック・ランドスケープの「細胞系譜の分岐をイメージさせる」効果は強烈で、この面だけが一人歩きを始めました。また、古典期のそして誤った発生観である「細胞分化は逆行しない」であるとか、「特定の体細胞を生み出すには、特定の細胞系譜を辿らなければならない」といった見方(いずれにもWaddingtonは関わっていない)にも合致したために、エピジェネティック・ランドスケープが、神格化された教義のようにみなされる由々しき状況が起きてしまいました。前回に述べた「オーガナイザー」の神格化に似た点があります。現在では、以下に述べる実例、さらにはiPS細胞などの研究によって、発生のプロセスが、エピジェネティック・ランドスケープの比喩ではとても収まりきらない自在性をもっていることが明らかになっています。

この現在においてなお、エピジェネティック・ランドスケープの坂をボールが遡るような作図や、ある点から別の点にワープするような軌跡をエピジェネティック・ランドスケープの上に描くような作図が氾濫しています。新しい発見を、旧来の考え方の枠組みに埋め込めばどうなるかという表現としてはうなずけるのですが、そろそろ発生生物学はエピジェネティック・ランドスケープの世界観から脱皮する時期に達していると思います。以下の節で、エピジェネティック・ランドスケープの世界観からの脱皮を促す、代表的な例を紹介しましょう。

水晶体を生み出す異なった細胞系譜が、いくつもある

私は、前回そして今回の第1節で述べた、神経系発生の初期段階を研究する前には、水晶体を具体例として、特定の体細胞組織を成立させる機構について研究していました。そして、2つの転写因子SOX2とPAX6が同時に作用する条件が実現されると、細胞は水晶体発生の準備状態になり[6]、それにさらにPROX1という第3の転写因子が加わると、透き通って球形の水晶体組織(中には、クリスタリンと総称される水晶体固有のタンパク質が詰まっている)が発生することがわかりました。この2段階の水晶体発生は、頭部の表皮が網膜の前駆体と相互作用して始まる通常の目の水晶体の発生でも、イモリで起きる、目の虹彩を出発点とした水晶体再生でも確認されます。(詳しくは、[動画「再生力のチャンピオン イモリとプラナリアのワザ比べ」](#)10分24秒から14分28秒をご覧ください)



しかし、「2つの転写因子SOX2とPAX6を同時に発現する」組織は、他にもあるのです。一つの例は、目の網膜、もう一つの例は、下垂体前葉(さまざまなホルモンを分泌する)の前駆体です。これらの組織は、果たして、水晶体発生の準備状態にあるのでしょうか?答えはYESでした。私たちは、これらの組織が水晶体発生の準備状態にあったとしても、次の段階のPROX1の発現が何らかの機構で抑えられているために、水晶体の発生には進まないのだろうと予測し、次の実験を行いました。

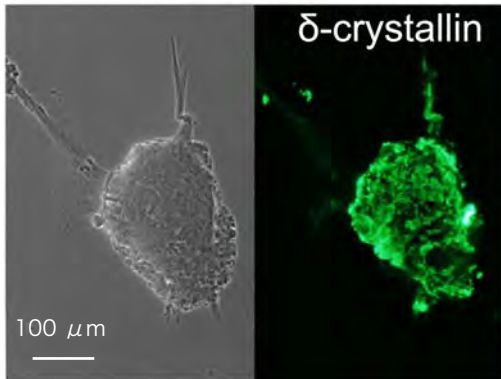
〈網膜の場合〉

孵卵8日のニワトリ胚の眼の中では、網膜の多種類のニューロンやグリア(ミユラー細胞と呼ばれます)が分化を遂げています。そのニワトリ胚網膜の細胞を培養皿の上に培養すると、胚の網膜の細胞組成を反映して、ミユラー細胞の上にニューロンの細胞が集塊をつくります。SOX2とPAX6の発現は続いています。その状態では、細胞間の接触に依存したNotch(ノッチ)シグナルが細胞の状態を安定化していることが予想されたので、ノッチシグナルの阻害剤を培養に加えてみました。すると、2日後にはPROX1の発現が急上昇し、2週間後には、それまでニューロンであった細胞もグリアであった細胞も、ほとんどが水晶体の細胞になってしまいました。このことから、SOX2とPAX6を発現する網膜の細胞には、水晶体に分化する潜在能力があること、そしてその潜在能力はノッチシグナルによって抑えられていることが明らかになりました(図3A)[7]。

A

培養されたニワトリ胚の網膜細胞の間ではたらくノッチシグナルを阻害すると、ほとんどの細胞がクリスタリンを発現する水晶体細胞に発生する

Day 14



透過像

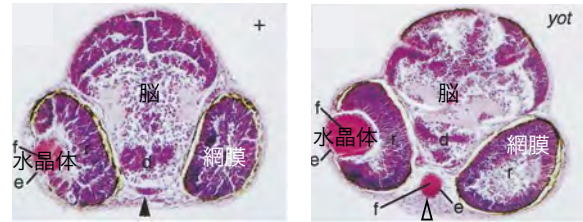
クリスタリン
免疫染色像 (緑)**B**

ヘッジホッグシグナルを細胞内に伝えられない変異体では、下垂体前葉前駆体が、水晶体に発生する (ゼブラフィッシュの例)

野生型

変異体

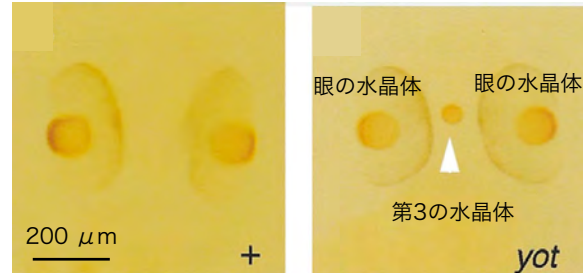
2日胚頭部の横断切片



下垂体前葉

下垂体前葉ではなく
第3の水晶体が発生

胚組織を透明化し、水晶体を免疫染色 (オレンジ)



200 μm

+

yot

(図3) SOX2とPAX6を発現する胚組織から、水晶体が発生する

〈下垂体前葉の前駆体の場合〉

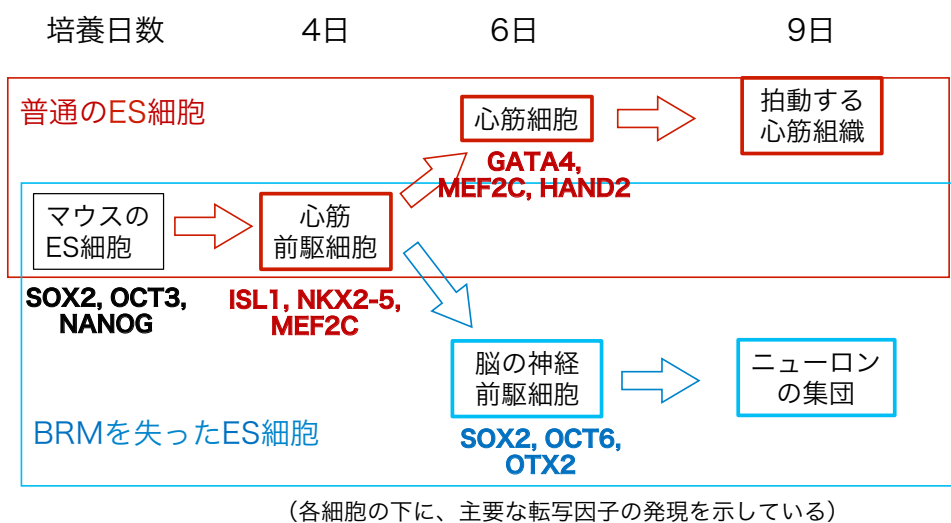
もう一つの例は、下垂体前葉の前駆体です。下垂体前葉の前駆体が正常に発生するには、Hedgehog (ヘッジホッグ)シグナルがはたらかなければなりません。現在広島大学教授である都築政起氏が若い日に見つけられた変異体(HMM, ここではTalpidと呼びます)の胚ではヘッジホッグシグナルがはたらいていないことが明らかになったので、その受精卵を名古屋大学の鳥類バイオサイエンス研究センター(ナショナルバイオリソース「ニワトリ・ウズラ」の拠点)から提供して頂きました。Talpid変異ウズラ胚の下垂体前葉前駆体の発生を調べたところ(下垂体前葉前駆体が複数出現するという予想外のこともあったのですが)それらの前駆体の中に、SOX2, PAX6, PROX1, クリスタリンを発現する立派な水晶体ができることがわかりました[8]。下垂体前葉の前駆体にヘッジホッグシグナルが作用しなければその一部が水晶体に発生することは、小型魚ゼブラフィッシュでも確認されていますので(図3B)[9]、広い範囲の脊椎動物に当てはまると考えられます。

〈転写因子の作用が重要〉

これらの研究の結果は、次のことを示しています。「特定の体細胞を生み出すには、特定の細胞系譜を辿らなければならない」ことは決してありません。特定の体細胞を生み出すのは、その体細胞を生み出すのに必要な一群の転写因子が、特定の順序で作用するかどうかにかかっているのです。

心臓に発生するはずだった心臓の前駆体が、急遽、脳に発生してしまう場合

今回の最後に、細胞系譜の意味について深く再考せざるを得ない現象についてお話ししましょう。Benoit G. Breuneau (ブノウ・ブルノー) は、マウスのES細胞から出発した細胞集団を、ほとんど100%の効率で心筋細胞に発生させる培養操作技術(細胞を塊にして培養したり、単層で培養したり、VEGFを主体としたさまざまな因子を加えたり除いたりする)を確立し、それをを用いて心筋の発生に関わる制御に関する研究を展開してきました。ところが、ES細胞として*Brm*という遺伝子を欠損した細胞を用いると、心筋の前駆体細胞は正常にできるのに(培養4日目)、その心筋に発生するはずの細胞が急遽(培養6日には)、脳の神経前駆細胞に発生してしまっていて、心筋細胞が全くできなくなったのです(図4)[10]。*Brm*遺伝子がつくるBRMは、転写因子をゲノムの中の特定の領域に結合させるかどうかという制御に関わるタンパク質の一つですが、それがなくなったこと(おそらく間接的な)効果として、心筋を前駆体から発生させるための転写因子が起動せず、一方で、SOX2, OCT6, OTX2といった脳の神経を発生させる転写因子が起動されていました。先に述べた、『特定の体細胞を生み出すのは、その体細胞を生み出すのに必要な一群の転写因子が、特定の順序で作用するかどうかにかかっている』ことを裏付けるものです。



(図4)心臓に発生するはずの心筋前駆細胞が、急遽、脳の神経前駆細胞に変化してしまう場合

しかし、この結果はマウスのES細胞から出発した発生に関するものでした。マウスの中でも同じことは起きるのでしょうか? *Brm*遺伝子と、その兄弟遺伝子*Brg1*を同時に心臓の前駆体で失わせたマウス胚では、心筋は発生しません——ここまではES細胞から出発した場合に似ていますが、心筋の代わりに脳が発生するわけではありませんでした[10]。ES細胞から出発した発生が「不完全」だからでしょうか?そうではありません。ES細胞から出発した発生の経路(細胞系譜)は、胚の中でみられる発生の経路とよく似ていることもあるし、かなり違っていることもあるのです。初期胚の状態から特

定の体細胞に辿り着く経路には、かなりのヴァリエーションあるいは選択肢があって(前節はその一例)、その中のほぼ一つの経路だけが胚発生で採用されている(潜在する他の経路は抑制される)と考えるのが妥当でしょう。胚発生では、いろいろな組織をつくり出すだけでなく、異なった組織の組み合わせで機能をもった器官をつくり上げ、また、器官同士を機能・構造の両面で連携しなければなりません。そのために、ある特定のタイミングで、また胚の中の特定の位置で、特定の組織のセットを生み出さなければならない。この条件を満たすように転写因子の活性化が時間的・空間的に制御され(その制御に、細胞間のシグナル機構がはたらいて、細胞群の動機的な変化をも保証する)、その結果としてもたらされるのが、胚発生の過程で観察される細胞系譜なのです。

引用文献

- [1] Chapman DL, Papaioannou VE. **Three neural tubes in mouse embryos with mutations in the T-box gene Tbx6.** *Nature*. 1998 391(6668):695-7. doi: 10.1038/35624.
- [2] Takemoto T, Uchikawa M, Kamachi Y, Kondoh H. **Convergence of Wnt and FGF signals in the genesis of posterior neural plate through activation of the Sox2 enhancer N-1.** *Development*. 2006 133(2):297-306. doi: 10.1242/dev.02196.
- [3] Takemoto T, Uchikawa M, Yoshida M, Bell DM, Lovell-Badge R, Papaioannou VE, Kondoh H. **Tbx6-dependent Sox2 regulation determines neural or mesodermal fate in axial stem cells.** *Nature*. 2011 470(7334):394-8. doi: 10.1038/nature09729.
- [4] Waddington CH. *Principles of embryology*. 1956. George Allen & Unwin.
- [5] Waddington CH. *The strategy of the genes*. 1957. George Allen & Unwin.
- [6] Kamachi Y, Uchikawa M, Tanouchi A, Sekido R, Kondoh H. **Pax6 and SOX2 form a co-DNA-binding partner complex that regulates initiation of lens development.** *Genes Dev*. 2001 15(10):1272-86. doi: 10.1101/gad.887101.
- [7] Iida H, Ishii Y, Kondoh H. **Intrinsic lens potential of neural retina inhibited by Notch signaling as the cause of lens transdifferentiation.** *Dev Biol*. 2017 421(2):118-125. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.11.004.
- [8] Taira Y, Ikuta Y, Inamori S, Nunome M, Nakano M, Suzuki T, Matsuda Y, Tsudzuki M, Teramoto M, Iida H, Kondoh H. **The formation of multiple pituitary pouches from the oral ectoderm causes ectopic lens development in hedgehog signaling-defective avian embryos.** *Dev Dyn*. 2020 49(12):1425-1439. doi: 10.1002/dvdy.222.
- [9] Kondoh H, Uchikawa M, Yoda H, Takeda H, Furutani-Seiki M, Karlstrom RO. **Zebrafish mutations in Gli-mediated hedgehog signaling lead to lens transdifferentiation from the adenohypophysis anlage.** *Mech Dev*. 2000 96(2):165-74. doi: 10.1016/s0925-4773(00)00387-7.
- [10] Hota SK, Rao KS, Blair AP, Khalilimeybodi A, Hu KM, Thomas R, So K, Kameswaran V, Xu J, Polacco BJ, Desai RV, Chatterjee N, Hsu A, Muncie JM, Blotnick AM, Winchester SAB, Weinberger LS, Hüttenhain R, Kathiriya IS, Krogan NJ, Saucerman JJ, Bruneau BG. **Brahma safeguards canalization of cardiac mesoderm differentiation.** *Nature*. 2022 602(7895):129-134. doi: 10.1038/s41586-021-04336-y.

図の引用

- サムネイル及び図1C. 文献3 Fig. 3 (SPRINGER NATUREから転載許可)
図3A. 文献7 Fig. 1 (ELSEVIERから転載許可)
図3B. 文献9 Fig. 1 (ELSEVIERから転載許可)

PAPER CRAFT



近くて遠いトカゲのなかま② モササウルス

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。



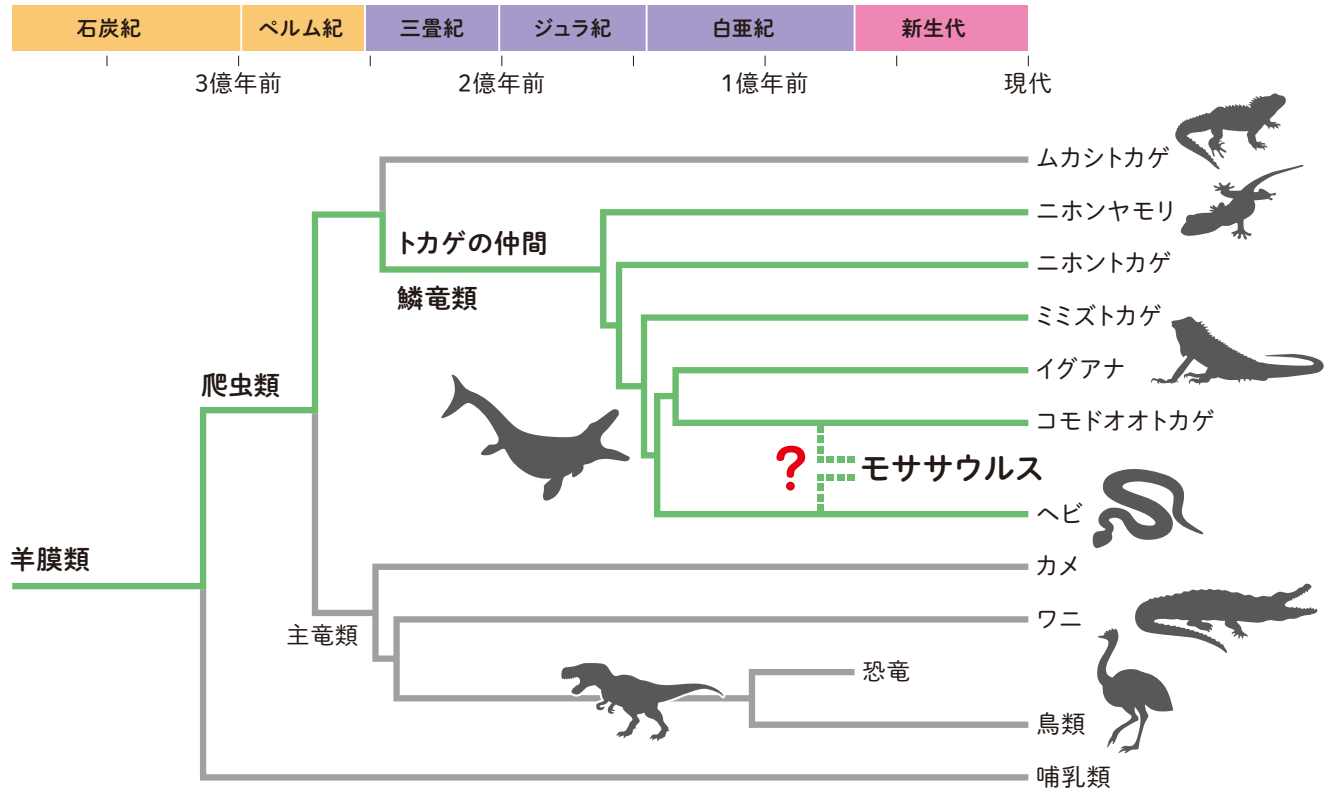
モササウルス類は、約8千万年前の白亜紀に出現し、海に暮らした巨大なトカゲの仲間です。四足の陸上のトカゲが海に進出し、足や尾がヒレ状に変化したと考えられています。化石は大西洋周辺を中心に世界で発見され、大阪や和歌山、北海道でも見つかっています。大きなものでは1.5メートルもの顎や鋭い歯をもち当時の海の捕食者の頂点と見られます。さまざまな種の歯を調べると、貝を砕いて食べるもの、ウミガメや大型のイカを狙うもの、小型の魚を漁るものが出て、棲み分けることで多様化したようです。

同じ時代の陸上には恐竜ティラノサウルスがいました。サウルスは「トカゲ」を意味し、鋭い歯と長い尻尾をもつ生きものが収斂進化して「トカゲ」に代表される爬虫類の時代を築きました。爬虫類の祖先は、約3億年前に私たち哺乳類と分かれ、その後、2億8千万年前頃には、トカゲやヘビの仲間の鱗竜類、ワニやカメと恐竜から鳥に至る主竜類に分かれました。同じサウルスでも、モササウルスとティラノサウルスは異なるのです。

白亜紀最後の海に栄え、恐竜と共に姿を消したモササウルスをつくり、昔の海の多様な生態系に思いをはせましょう。

爬虫類の分岐図

モササウルスは、オオトカゲとヘビのどちらに近いのか諸説ある



引用文献：PLoS One. 10(3) e0118199 (2015) 協力：徳川広和



モササウルス
ダウンロードはこちら
PAPER CRAFT DOWNLOAD



生命誌へのお誘い



EXHIBITION

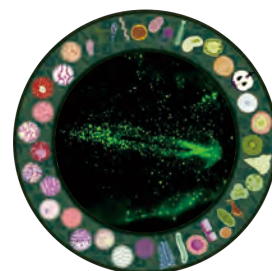
特別展示

生きものの時間 —生まれるまでの時間—

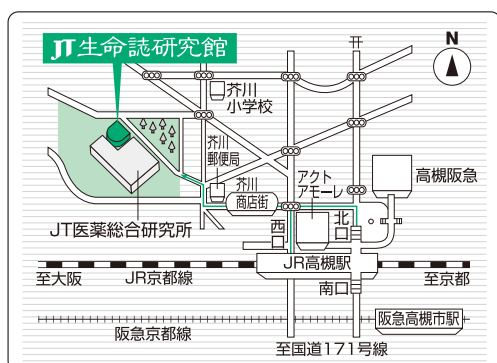
開催：2022年7月16日(土)～

場所：JT生命誌研究館

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。体の組織や臓器ができあがる過程で、細胞は状況に応じて、時にせわしなく変化を早めたり、ひと休みしたりと、柔軟かつ協調的に時を刻みます。私たち生きものにとって、「時間」のもつ意味を改めて考えてみませんか。



特設ページはこちら



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。