

動画

マウス腎臓の時計遺伝子発現リズム。生体と切り離して培養しても、内在する体内時計が約24時間周期の明瞭なリズムを刻む。(72時間を約5秒で表示)

提供：八木田和弘(京都府立医科大学)

出典：Hara et al. *Scientific Reports*. 2017 DOI:10.1038/s41598-017-07767-8



今号テーマ

生まれてからの時間

両親からもらったゲノムを読み解き、もてるだけの栄養をつかって個体となる準備をするのが「生まれるまでの時間」とすれば、「生まれてからの時間」は環境の中で生きものとして生きていく時間です。私たちの暮らす地球は、太陽系の惑星の一つであり、衛星である月とともにあります。丸い地球は、太陽との関わりで、砂漠や森林、寒冷地など、さまざまな環境をつくり、気候や季節の変動をもたらします。一方で、1日の日長は季節や地域で異なるものの、地球の自転周期は24時間でめぐります。多くの生きものは、暮らす環境を巧みに利用し、栄養をとりこみ、成長し、次の世代の子孫を残し、自らは死んでいきます。

今回は、生きものが生まれ落ちてから寿命を迎えるまでの、ライフステージの時間に注目して「生まれてからの時間」を考えます。

もくじ

PERSPECTIVE

個体が刻む一生の時間

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

VOL.3

近藤寿人 JT生命誌研究館 顧問・表現ディレクター

PAPER CRAFT

エリマキトカゲ

BRH WORKS

食草園が誘う昆虫と植物の
かけひきの妙 絶賛上映中

みんなで作る「生命誌かるた」
結果のご報告



個体が刻む一生の時間

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. 生まれる時間

2. 育つ時間

3. 暮らす時間

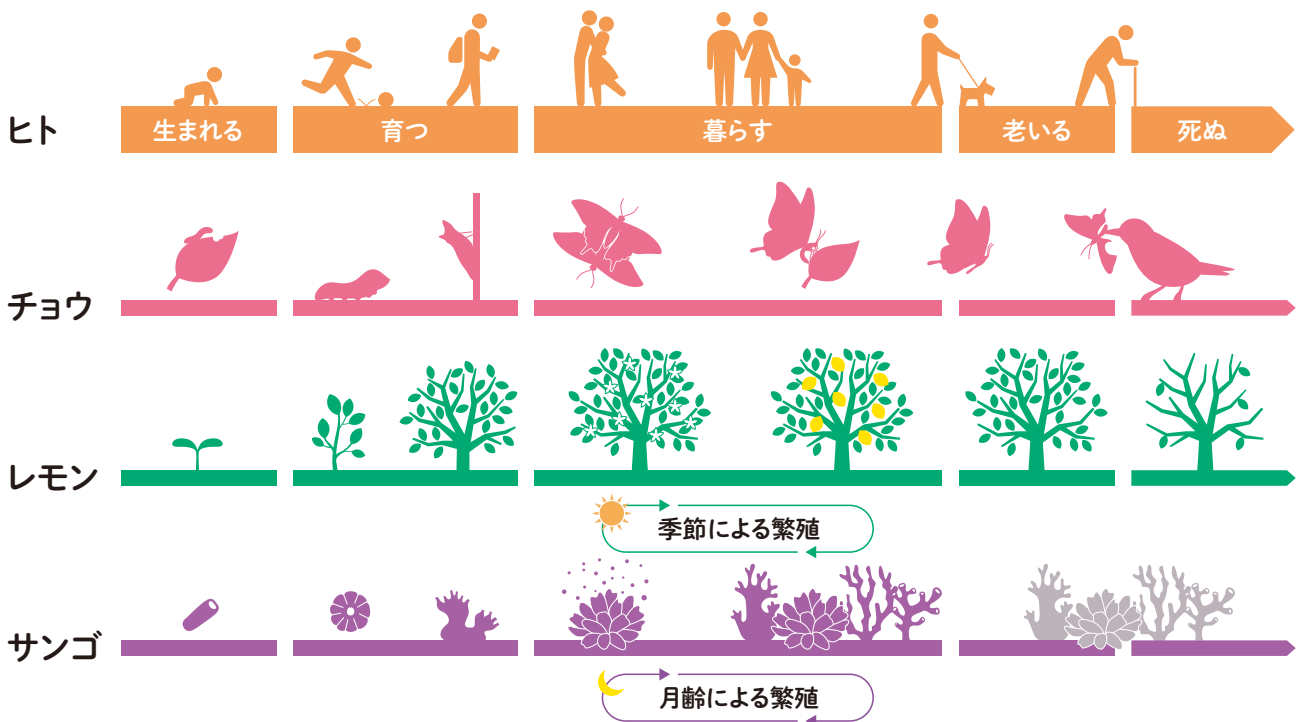
4. 老いる時間

5. 一生の時間

6. 寿命と生きものの時間

両親からもらったゲノムを読み解き、もてるだけの栄養をつかって個体となる準備をするのが「生まれるまでの時間」とすれば、「生まれてからの時間」は環境の中で生きものとして生きていく時間です。私たちの暮らす地球は、太陽系の惑星の一つであり、衛星である月とともにあります。丸い地球は、太陽との関わりで、砂漠や森林、寒冷地など、さまざまな環境をつくり、気候や季節の変動をもたらします。一方で、1日の日長は季節や地域で異なるものの、地球の自転周期は24時間でめぐります。多くの生きものは、暮らす環境を巧みに利用し、栄養をとりこみ、成長し、次の世代の子孫を残し、自らは死んでいきます。

ここでは、「生まれる」「育つ」「暮らす」「老いる」「死ぬ(寿命)」のライフステージの時間に注目して「生まれてからの時間」をたどりましょう。



(図1) ライフステージ

1. 生まれる時間

生まれたてのヒトの子どもは1日の70パーセントほどを眠って過ごし、昼夜を問わず約4時間間隔で眠りますが、1歳頃には1日の周期にあわせて夜眠る習慣が身につきます。個体として生きていくには、周囲の様子を感じ取り、うまくあわせなければなりません。体内時計は細胞のはたらきで自ら24時間のリズムを刻みますが、環境に同期することで、生活を予測して体を準備することができます。生まれる前には母親にあわせていた時計は、誕生後、さまざまな刺激を受けながら3ヶ月から6ヶ月くらいで発達します。

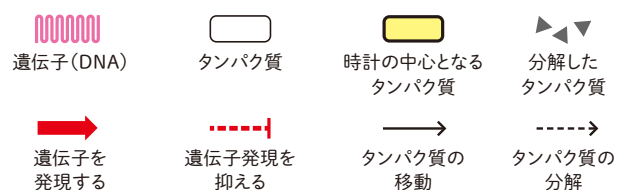
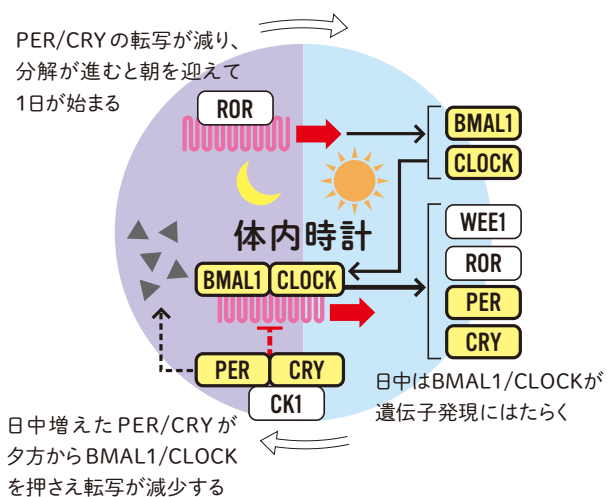
脳にある体内時計の中核は、朝の光を目に受けて時計をあわせます。時計は朝の訪れを予測して、すでに活動を高めるホルモン(コルチゾール)をつくり、1日に備えています。コルチゾールは肝臓にはたらきかけて、活動を支える糖やタンパク質などをつくらせます。肝臓は食事からの栄養補給を調節する役目をしており、食事にあわせる時計の役目もあります。中核の時計と、肝臓などの臓器にある時計(中核に対して末梢時計ともいいます)が、調和すると健康な体内時計が育ちます。夜の眠りを促すホルモン(メラトニン)もまた、体内時計によって調節され、覚醒と睡眠のリズムができていきます。

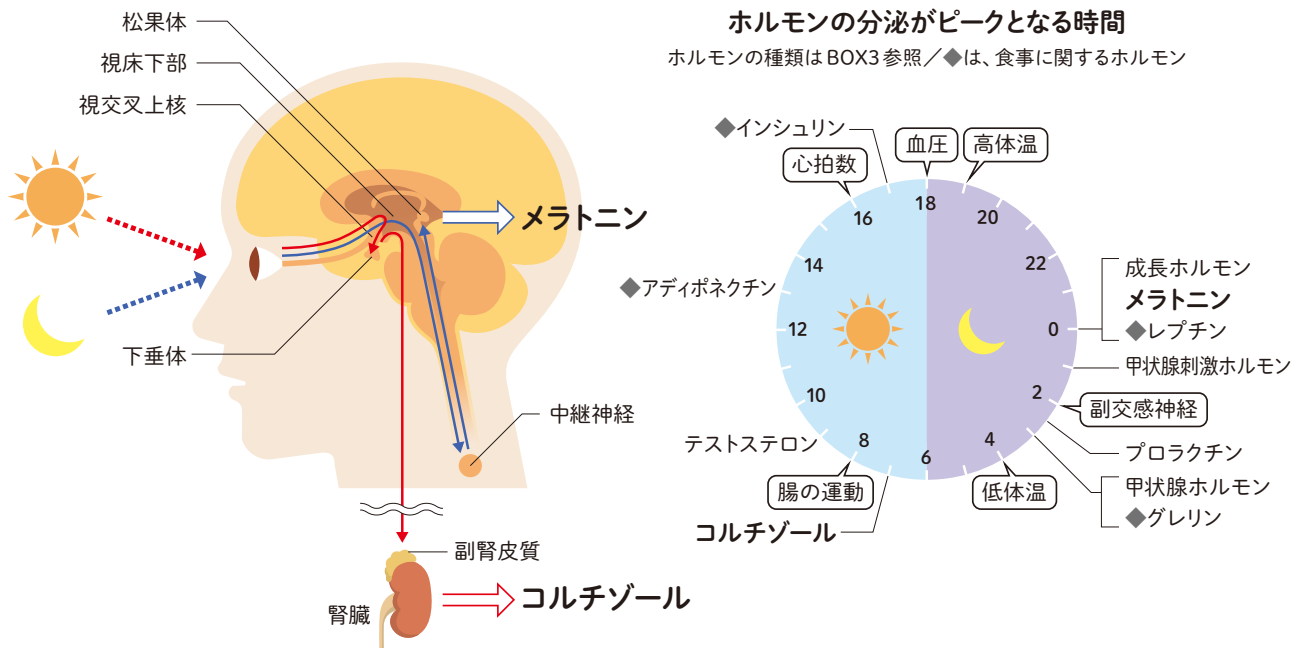
BOX 1 体内時計

地球の自転は24時間、生きものの細胞の中にも1日の時間を刻む「体内時計」があります。「体内時計」は、「時計遺伝子」と呼ばれる遺伝子がはたらいて、24時間でひとめぐりするしかけをつくりまします。同じゲノムのDNAをもつ全身の細胞が時計遺伝子をもっており※、時計となることができます。

※核をもたない赤血球はここでいう「時計遺伝子」とはまた別な24時間の時計をもっています。

生きものは、地球の自転による昼と夜に暮らしをあわせる体内時計をもっている。





(図2) ホルモンと体内時計

脳の中のホルモンの中樞は、視床下部にあります。視床下部はホルモンをつくる命令を出すホルモンを脳下垂体に放出します。脳下垂体は、離れた臓器に向かってホルモンを出す指示となるホルモンを分泌します。副腎皮質は、朝を告げる中枢時計にあわせてコルチゾールをつくります。メラトニンは、光によって合成が停止し、夜に向けて再び増加します。メラトニンは、脳の松果体で合成、分泌されます。私たちの体は体内時計に従って24時間周期で調節され、ホルモンの分泌、器官のはたらきが、昼間は活動し、夜は休み翌日に備えるようにできています。

Nat Rev Endocrinol. 10(8): 466-475 (2014)

2. 育つ時間

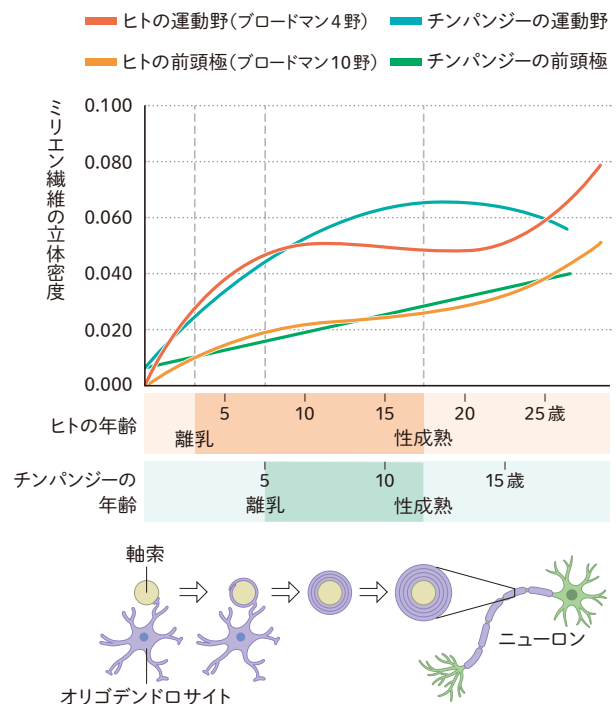
ヒトは最初の1年で体重がおよそ3倍にも増えますが、その後は緩やかに成長します。脳は、2歳までに3倍の大きさになると言われますが、そこではニューロン(神経細胞)が発達しています。脊椎動物のニューロンの軸索には、グリア細胞(オリゴデンドロサイト)が巻きついてミエリン鞘をつくります。ミエリン鞘のおかげで、神経の伝達速度は劇的に上がります。生まれたての脳には、このミエリン鞘がまだなく、誕生後にオリゴデンドロサイトが増え、ミエリン鞘形成が起きるのです。ヒトではミエリン鞘の形成は、成人の始めまで続き、ヒト特有の社会適応や学習や認知と関わるとされています。

同じく大人に向けて、急速に発達するのが免疫系です。生まれてから5歳頃までのDNAのゲノムを調べると、活性化されている箇所が、免疫の遺伝子に関わるとわかりました。体内に入ってきた異物を処理して、危険な感染症に強く抵抗し、食べ物など無害なものは受け入れる、生きるために大切な段階です。免疫を担う細胞が教育をうける胸腺のはたらきは、10代頃にピークを迎えます。リンパ球のT細胞のTは、胸腺(Thymus)からきています。

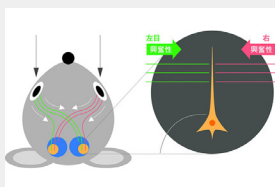
成長期の終盤、思春期になると体は、次世代をつなぐ準備「二次性徴」が始まります。このきっかけとなるのは性ホルモンで、卵巣、精巣からのホルモンに曝されることで、体に変化が起こり、生殖が可能になります。ホルモンの影響で見られる現象に体内時計の遅れがあります。夜更かしや朝寝坊をすると生活態度を叱られますが、体の変化の過程なのです。成長スパートと呼ばれる、身長急成長が起きるのもこの時期です。サイズの成長は思春期とともに終わりますが、「人間」としての成長は続きます。

BOX 2 ヒトのミエリン鞘形成

脊椎動物のニューロンの軸索にはミエリン鞘という絶縁性の脂質が巻きついており、神経の信号は、その間を飛び飛びに移動することで速く伝わります。誕生後の脳では、グリア細胞の1つであるオリゴデンドロサイトが増加し、ミエリン鞘をつくり始めます。ヒトとチンパンジーの脳のミエリン化を比較すると、チンパンジーでは成人までにミエリン化がほぼ終了するのに対して、ヒトでは成人をすぎても30歳頃まで続くことがわかりました。増加せず平坦な時期は、シナプスの接続や選択が盛んに行われています。ゆっくりした脳の発達がヒトの知能の特徴を表すと考えられています。



PNAS, 109(41), 16480-16485 (2012)



【関連記事】

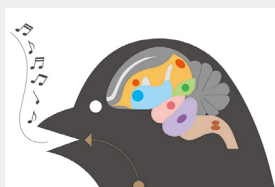
「生まれてから変化する柔軟な脳」

俣賀宣子／ヘンシュ貴雄

生まれて出会う環境が、脳をつくります。



季刊「生命誌」55号
RESEARCH記事



【関連記事】

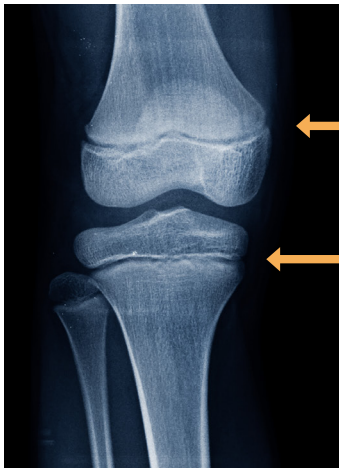
「小鳥がさえずるとき脳内では何が起きている？」

和多和宏

鳥のさえずりは、大人にむけての大切な学習です。人にもつながる学習の過程には脳の変化が起きています。

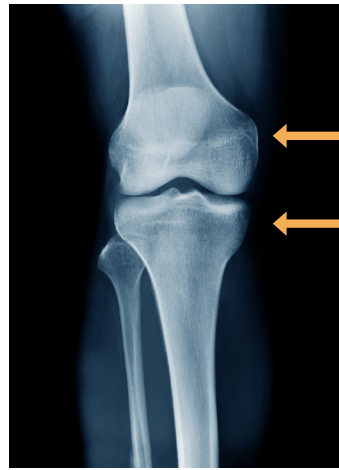


季刊「生命誌」70号
RESEARCH記事



骨端線

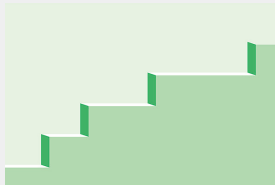
軟骨部分が増殖し
成長する



軟骨の骨化が進み
線が見えなくなるこ
とを「骨端線閉鎖」と
いい成長の停止を
意味する

(図3) 骨の年齢

子どもの骨の端は軟骨で、成長期には軟骨細胞が増殖して分解を上回るので骨が長軸方向に伸びていきます。これには、脳下垂体から分泌される成長ホルモンの助けがあります。成長期が終わり、軟骨の骨端線が骨に置き換わると成長は止まります。軟骨部分の骨化の割合で年齢を推定できるので、骨年齢といいます。



【関連記事】

「幼虫が昇る『大人への階段』」

大原裕也

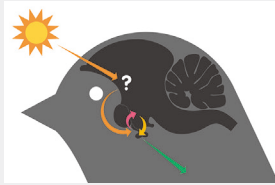
成長は量の変化、成熟は質の変化ですが、体重とホルモンのバランスが成熟のきっかけになります。



季刊「生命誌」93号
RESEARCH記事

3. 暮らす時間

成人として社会を支えるのが「人間」としての「暮らす時間」ですが、生きものの一生のなかでは生殖が一大事です。野生の動物にとって子が育つのに適した時期に子どもをもうけることが生存に欠かせません。ヒトでは思春期に迎える成長の一過程ですが、多くの生きものには繁殖期があり、季節にあわせて生殖できる体を準備するのです。季節を知るには、体内時計を用います。中枢時計の視交叉上核は、目の網膜から光信号を受け、光周期の変動から季節を感知します。それが性ホルモン軸に伝わり、生殖の季節にあわせて体を変えます。パートナーの獲得のための争いや出産、子育てなど一年分の力を使い果たすので、季節に応じてくり返すことがむしろ効率がよいでしょう。時期が終わると生殖機能を退化させて、翌年に備えるのです。植物でも多年草や樹木では、四季折々に花を楽しませてくれますが、周到に準備された繁殖の機会ということです。実は、ヒトの性ホルモンも季節変動があることが知られていますが、生殖には影響がないようです。



【関連記事】

「ウズラで見た脊椎動物が季節をよみとるしくみ」

吉村崇

季節にあわせて繁殖することは、次世代をつなぐ生きものの重要な知恵です。



季刊「生命誌」61号
RESEARCH記事



【関連記事】

「ボルネオ熱帯雨林の一斉開花の要因を探る」

竹内やよい

季節の変化の少ない熱帯雨林で一斉に繁殖の時を迎える花盛りの謎に迫ります。

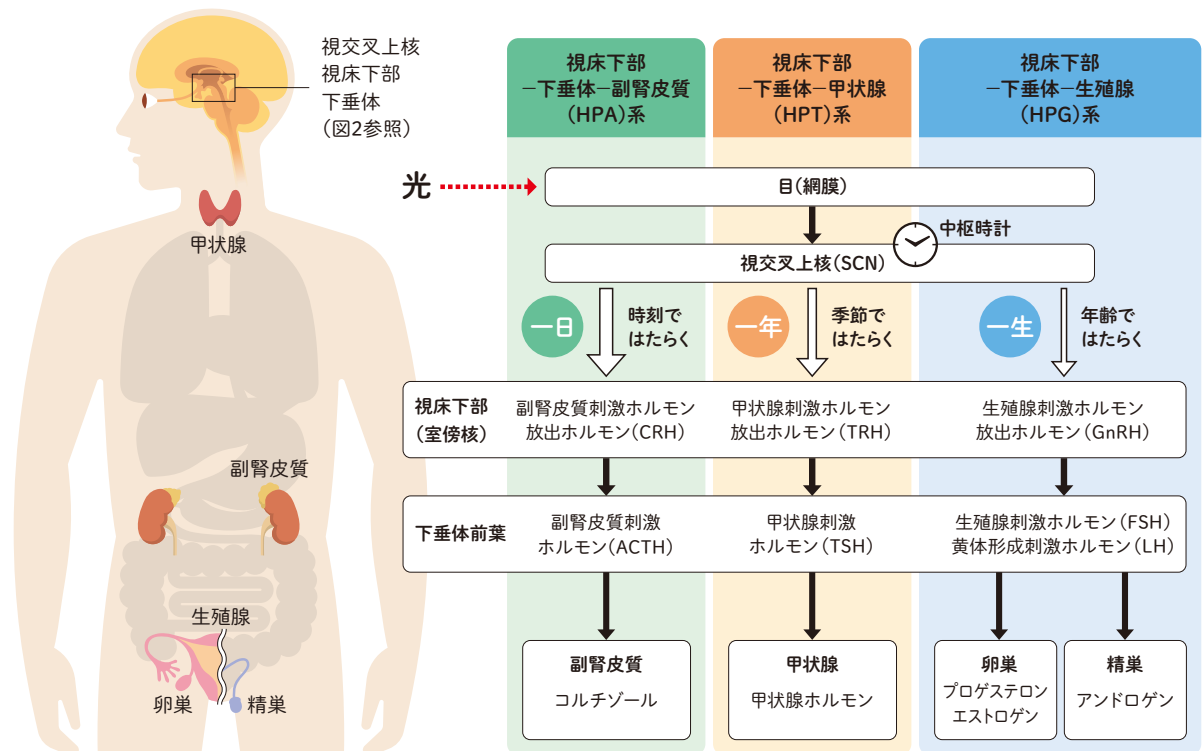


季刊「生命誌」81号
RESEARCH記事

BOX 3

ホルモン系の関係

ホルモンの量は、一日、一年、一生と時間と共に変化しながら、体をめぐり、はたらきや成長に影響を与えます。ホルモンの中枢は、視床下部—脳下垂体ですが、標的となる器官はホルモンごとに異なります。二次性徴の開始に分泌される性ホルモンは、視床下部—脳下垂体—卵巣・精巣(HPG系)で分泌され、女性の妊娠を可能にし、男性の精子形成を調整します。甲状腺ホルモンは概日リズムを刻み、体の代謝に関わりますが、季節繁殖のシグナルでもあります。これらのホルモンの分泌は、季節にあわせて変化します。内分泌系は体内の調節を担うしくみですが、環境とも関わっているのです。



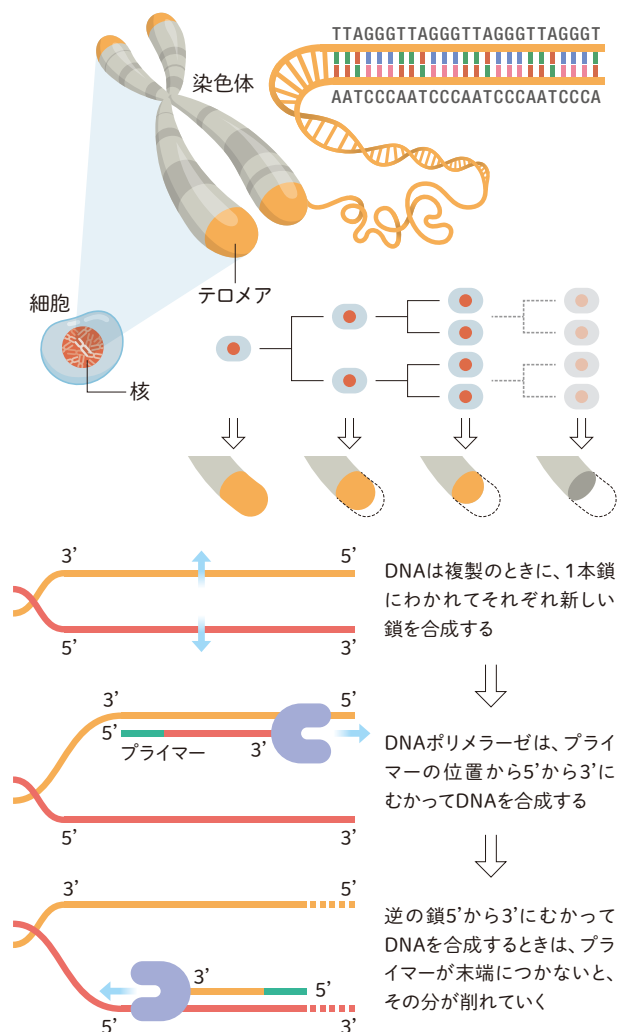
体内時計は日周、日長による体の調節に関わり、ホルモンの分泌も制御しています。いずれの系でも一日、一年、一生のうちで変化しますが、影響に違いがあります。

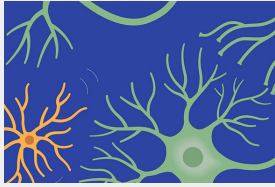
4. 老いる時間

歳をとり、死を迎えるのは、「細胞の増殖に限界があり、衰えた組織を修復できなくなるためである」と19世紀の進化学者ワイズマンは考えました。細胞分裂に限界があることを示したのはヘイフリックで、分裂回数を数えてヒトの分裂限界、ヘイフリック数を50としました。この細胞の寿命は、ゲノムDNAの染色体の末端にあるテロメアという配列が、分裂のたびにすり減っていくことで決まります。老化した組織では、幹細胞のテロメアが短くなり分裂が限られることで、新しい細胞の供給がおいつかなくなるようです。細胞の死は日々の新陳代謝としても起きているので、うまく片付けられれば問題は起こりません。ところが、炎症を起こしたり、周囲の細胞に異常なシグナルを送ったり、過剰な細胞死を引き起こしたりする「老化細胞」が組織や器官を損傷することがわかってきました。老化すると害を及ぼすような呼び名ですが、実際は、がん細胞を抑えたり、傷を直したり良いこともしているので、「老化」も細胞の役割といえます。衰えるだけではない、生きものとして十分に生きてきてこそ「老いる」時間です。

BOX 4 テロメアの短縮

真核生物のゲノムDNAは、ヒモ状で両端をもつ染色体にわかれています。そこで末端にはテロメアという短い配列のくり返し(5'—TTAGGG—3')があり、このテロメアがキャップのように末端を保護しています。複製のたびに短くなり、終いになくなったり、長くても変異を修復できなかつたりすると、細胞が増殖できなくなり、細胞老化や細胞死となります。





【関連記事】

「生涯はたらくニューロンを支える 脳の免疫担当細胞」

石井さなえ

老化の原因には、正しいタンパク質合成ができなくなり、悪いものが
増えることがあります。うまく片付けることが大切です。



季刊「生命誌」91号
RESEARCH記事

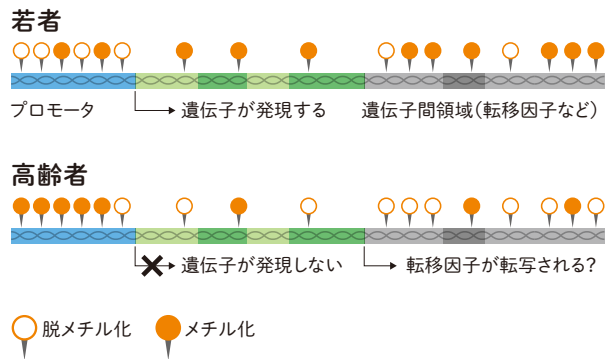
5. 一生の時間

加齢によって体に変化し、老化によって病気が増える、その過程がゲノムに刻まれていることがわかってきました。ゲノムDNAのメチル化を調べると年齢がわかるというのです。DNAメチル化は、ゲノムとその遺伝子のはたらきを調節する目印であり、同じゲノムをもつ個体の細胞にさまざまな役割を与えるエピジェネティック修飾の1つです。年齢と関わるシトシンメチル化は、胚でもっとも多く、加齢によって減っていきます。メチル化の位置は、臓器や組織で異なり、老化と関わる位置はしばしば病気の原因にもなります。個人の間でも違いがあり変化もしますが、同じ年齢の人同士ではより似ている、加齢に関わる箇所が見つかりました。まっさらなゲノムから始まり、そこに生きている時間が刻まれるのが「一生の時間」なのかもしれません。

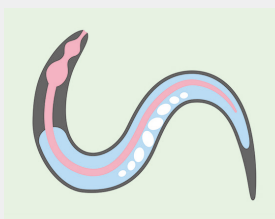
BOX 5

年齢を知るエピジェネティック修飾

さまざまな年齢の人々のゲノムを調べ、比較することで年齢と関わるエピジェネティックな変化が見つかってきました。子どもから若者では、免疫の発達や遺伝子の発現に関わる箇所が多く、老化では、逆に免疫の衰えを示す箇所もあります。統計的に発見されたので実際の影響はまだ研究が進められています。老化ゲノムでは、遺伝子発現を制御するプロモータがメチル化されはたらきが弱まり、転移因子が活性化して正常な機能のじゃまをしていると考えられています



Front Genet. Feb 18 10:107 (2019)



【関連記事】

「線虫が親から子に伝える『記憶』」

宇野雅晴

断食によって誘導されたストレス応答遺伝子が、環境からのストレスに抵抗力を与えて寿命を伸ばします。このエピジェネティック情報が遺伝するのです。



季刊「生命誌」93号
RESEARCH記事

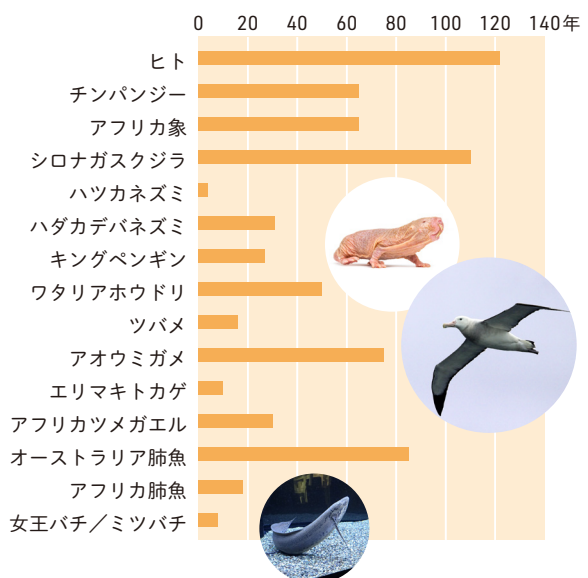
6. 寿命と生きものの時間

生きものの寿命をみるとさまざまです。大きな生きものは寿命が長く、小さな生きものは寿命が短いという法則があります。大きな生きものは育つにも時間がかかるので、当然にも思えますが、実際に大きな生きものは、心臓の鼓動や呼吸もゆっくり、小さな生きものは食べるのも増えるのも大急ぎであることを「ゾウの時間とネズミの時間」の本川達雄さんは見つけました。しかし比べてみると、一生のうちの心臓の心拍数は同じくらい、体重あたりの食べる量も同じくらいなのです。小さな生きものの一生は短いですが、早く子どもを生み、次世代につなげるので、大災害などで急速に個体が減った時に生存の可能性が高いと考えられます。さまざまな生きものがあることが、生きものの強さと言えます。

分裂して同じコピーをつくる細菌には、寿命はないとされてきましたが、研究により機能的な寿命はあるとわかってきました。有性生殖によってゲノムを分配し、べつなゲノムと融合することでしか増えない生きものは唯一無二であり、死とともにそのゲノムをもつ個体は消えます。それぞれの生きものがライフステージを精一杯生きて、次に譲ることで、生態系は成り立っています。ゲノムを受け継いで生きものが続いているのですから、すべての生きものの時間には、38億年が刻まれているのです。

BOX 6 生きものの寿命

ここに挙げたのはデータベースに記載された生きものの寿命(最長寿命)の一部です。野生生物の寿命は外因によるもので、老化はしないという考えもあります。興味のある人は、調べてみてください。



AnAge: 動物の加齢と寿命のデータベース (英語)
<https://genomics.senescence.info/species/>

文責：平川美夏

アーカイブを見てみよう

SCIENTIST LIBRARY



アホウドリと僕の42年間
長谷川博(東邦大学名誉教授)



季刊「生命誌」98号
SCIENTIST LIBRARY記事



動物はなぜ旅をするのかを考え続けて
塚本勝巳(東京大学大気海洋研究所教授)



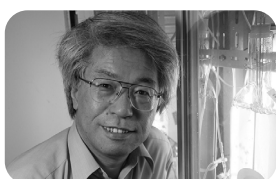
季刊「生命誌」68号
SCIENTIST LIBRARY記事



死の側から生を見る分野を確立
長田重一(京都大学大学院教授)



季刊「生命誌」66号
SCIENTIST LIBRARY記事



生物時計のブラックボックスを開く
近藤孝男(名古屋大学大学院教授)



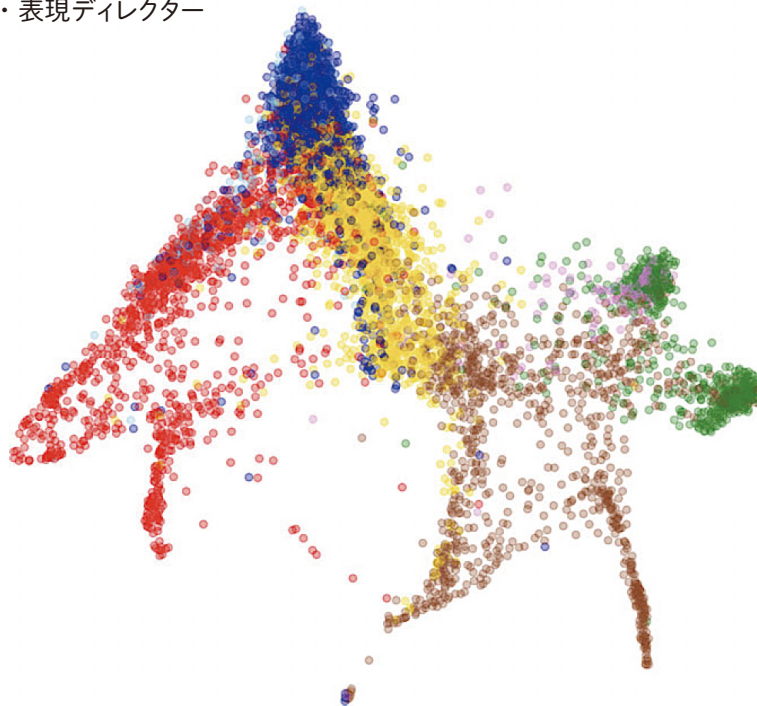
季刊「生命誌」55号
SCIENTIST LIBRARY記事

発生生物学の静かな革命

VOL.3 「細胞分化」の意味の変遷

近藤寿人

JT 生命誌研究館 顧問・表現ディレクター



発生生物学に関する解説や教科書を見ると、「細胞分化」という表現に沢山でくわします。この連載のVOL.1でお話した「実験発生学」に基づいてさまざまな現象が解釈された結果、学術用語として細胞分化という表現が生まれました。「実験発生学」の欠点も「細胞分化」の考え方に反映されているので、(1)この表現が、どのようないきさつのもとで使われてきたのか、(2)この表現は現代の眼からはどのように再解釈する(正しい意味を与える)のが良いか、について検討していきましょう。

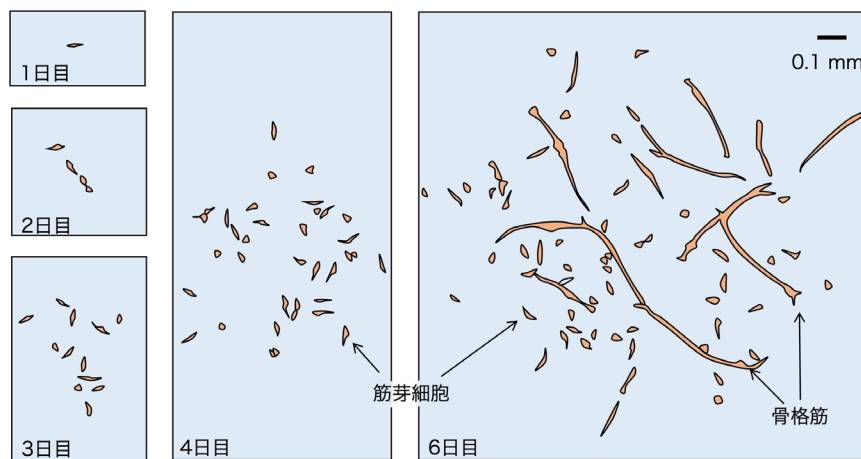
「分化」というのは、“differentiation”という外語に対してつけられた和語です。そのもとである“differentiate”というのは、違いを(目で見たり感じたりして)区別するという意味です。受精卵から胚、そして成体へと発生が進むと、その全体の姿だけでなく、それを構成する組織も目に見えてどんどん変化してゆきますから、「組織はどんどん分化(differentiation)を続けてゆく」というのは妥当であり、当初はそのような意味でした。

「分化(differentiation)」が、細胞集団である組織ではなく細胞に対して積極的に使われるようになったのは、細胞培養技術の発達によるものです。いくつかの種類の細胞については培養皿の上で単独で培養できるようになり、そのことによって、一つの細胞を上手く培養するとどのような細胞が生まれてくるかを追跡できるようになりました。細胞培養を用いた研究の初期の成功例として、筋芽細胞の培養と、血球系の細胞の培養が挙げられます。

筋芽細胞のクローン培養が扉を開いた現代的な細胞分化研究

細胞培養の技術が試行錯誤の最中であった1960年代に、金字塔ともいべき研究を行ったIrwin R. Konigsbergの研究(1963)^[1]を紹介しましょう。胚から取り出した1個の細胞がどのように発生してゆくかを調べる「クローン培養」の方法を編み出して研究に用いたのです。

発生途上の筋組織(たとえば孵卵10日のニワトリ胚の後肢の筋組織)には、たくさんの筋芽細胞(骨格筋のもとになる単核の紡錘状の細胞)とそれ以外の結合組織の細胞(線維芽細胞)とが含まれています。この筋組織を、タンパク質分解酵素トリプシンを用いてバラバラの細胞にまで解離します。(細胞自体は傷つけずに、細胞表面の細胞接着タンパク質だけを分解する程度の穏やかな処理を行います。)そして、1個1個の細胞が十分に離れる(シャーレあたり200個ぐらいの)密度で撒き、個々の細胞がシャーレの底にくっいたら、その位置をシャーレの裏からマークして、その変化を毎日写真に撮って追跡したのです。1細胞からの増殖によってできた細胞集団を、細胞クローンと呼びます。筋芽細胞についての、細胞クローンの日を追った変化の一例を、彼の論文の写真から描きなおした図1に示します。



(図1) Konigsbergが1963年に発表した、1個の筋芽細胞から出発した培養(クローン培養)

筋芽細胞が増え続けるとともに、複数の細胞が融合してできた骨格筋が分化。筋芽細胞が培養皿の上で遊走性(あまり方向性をもたずに移動する性質)をもっていて、細胞集団が分散することもわかる。

文献1 Fig.5の画像データをもとにした描画

筋芽細胞は、培養4日までは、単核の紡錘形の細胞として1日に約4倍に数を増やすといったスピードで増えていきますが、5~6日経つとそれらの一部が融合して、細長い多核の骨格筋繊維細胞に分化しました。骨格筋繊維の中の核はもはや分裂しません。培養の中では、隙間がある限り(永遠に近く)筋芽細胞が増え続けながらその一部が骨格筋繊維に融合して行って、巨大な骨格筋繊維の網目をつくりますが、その隙間では必ず筋芽細胞が増えているという状態が続きます。筋芽細胞は、培養を続けても安定に「骨格筋繊維」になる(分化する)性質を失うことはありませんでした。一方で、筋芽細胞から繊維芽細胞が生まれたり、線維芽細胞から筋芽細胞が生まれたりすることも決してありませんでした。

「細胞分化」に関する教条的な理解の時代

培養された細胞の「分化」のいくつかの例から、たとえば筋芽細胞は骨格筋にしか分化しないので、骨格筋分化に「決定」されており、その「決定」状態に従って細胞は「分化」するのだ——といった考え方が広まり、どの細胞分化の場合にもそうだろうという考えたと、(VOL.2でお話した)「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」という実は根拠のない発想とが結びついて、「細胞分化の『決定』がエピジェネティックランドスケープでの細胞系譜の分岐に対応する」などという考えまでもが一人歩きし始めました(Konigsbergに責任はありません)。その後、「決定」といってしまうと、次に述べる幹細胞系列の分岐の表現には相応しくないといったことなどから、「決定」に代わって「特異化(specification)」といった表現が用いられるようになりました。そこにも「細胞系譜」の重視が見られますが、その問題点はVOL.2でお話しました。

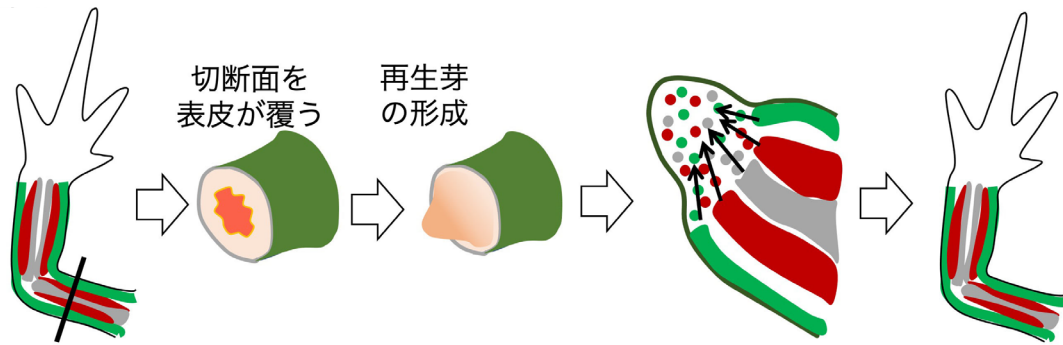
ここで「細胞分化」に対する古典的な考え方を反映した用語についてお話しておきます。

1. 「分化転換」。「特異化→分化」という見方からは、VOL.2で取り上げた「網膜から水晶体」への発生などはうまく説明できないので、そのような例外的な現象は総じて「分化転換(transdifferentiation)」と呼ばれました。しかし、実際には発現される転写因子の一部が共通した、細胞状態に関連性のある細胞への変化なので、私は「分化遷移」と言う表現を使いました[動画「[生命\(いのち\)が形を作るとき](#)」22分以降をご覧ください]。



2. 「脱分化」。これは主に2つの文脈で使われます。

(1) 発生の早い段階の、多分化能をもった細胞状態に戻ることが空想された場合。図2は、イモリの肢の切断後の再生の過程を示しています。切断した面が皮膚で覆われると、その皮膚の下に増殖が盛んな細胞が集まってきます。これらの細胞は、古典的な染色法で観察すると均一に見え、形の特徴もないことから、「ひとたび骨格筋や骨に分化した細胞が『脱分化』した結果できる、発生段階の初期に近い多能性細胞であり、肢の再生のための幹細胞としてはたらく」と空想され、その考えがなぜか定着してしまいました。しかし、Elly Tanakaは2009年に、肢を切断する以前の段階の真皮、骨格筋、骨、シュワン細胞などを、異なった色の蛍光タンパク質で標識しておいて、切断後にそれぞれの組織に由来する細胞がどのように変化するかを調べる画期的な実験を行いました^[2](図2)。その結果、骨格筋の再生はもとの骨格筋だった細胞がもとになって、骨の再生には以前に骨であった細胞がもとになって、真皮の再生には真皮であった細胞がもとになって、神経鞘(シュワン細胞)の再生には、以前に神経鞘であった細胞がもとになって、腕全体を再生することがわかりました。再生芽の中の細胞は、確かに骨格筋や骨の細胞に特徴的な形を示してはいませんが、胚発生の早い段階に戻っているわけではありません。再生という状況に備えて形には特徴を表してはいませんが、骨格筋や骨になる性質は安定して維持しているため、古典的な意味での「脱分化」は起きていません。



(図2) Elly M. Tanaka が2009年に発表した実験(文献2の結果をもとにした模式図)

切断前の真皮■、骨格筋■、骨■、シュワン細胞■を、異なった色の蛍光タンパク質で標識しておいて、切断後にそれぞれの組織に由来する細胞がどのように変化するかを調べた(=細胞追跡法)。

再生芽は、以前には、肢を構成する組織の細胞が「脱分化」して多能性を確保した、あるいは内在の再生に特化した幹細胞の集団がつくると考えられていた。

しかし、Tanakaの実験は、各々の組織から出た細胞が、その由来を失わずに増殖して集まっていることを示していた。

骨格筋の再生には骨格筋の細胞がもとになって、骨の再生には骨の細胞がもとになって、真皮の再生には真皮の細胞がもとになって、神経鞘(シュワン細胞)の再生には神経鞘がもとになって、腕全体を再生する。つまり再生に特化した幹細胞はない。

[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」の、
22分から26分あたりも、あわせてご覧ください。]



(2)これも組織再生の時にしばしば見られることですが：(分化)状態Aの細胞からBの状態の細胞が作られる場合には、A細胞が「脱分化」して、A細胞とB細胞の細胞系譜の分岐点の状態にまで遡ってからB細胞に分化するという考え方。これは、特定の細胞種を生むためには特定の細胞系譜を辿らなければならないという、過去の教条的な考え方を反映するもので、事実に基づいたものではありません。多くの場合、AからBの直接の変化(例：虹彩から水晶体の再生)、あるいは細胞系譜の分岐点とは違う中間状態を経由するというのが本当です。後半にお話しする「1細胞トランスクリプトーム解析」の現状をご覧いただければ、細胞系譜は深い意味はもたないことを納得していただけるでしょう。

ちなみに皆さんは、上に出てきた「筋芽細胞」のほか、骨芽細胞、赤芽球(血球の細胞は「球」と呼ぶことが多い)、線維芽細胞など「芽」を含んだ細胞の名前に出くわすことが多いと思います。「芽細胞」は、増殖可能状態にあり(常に増殖していなくても良い)、特定の細胞種だけ(例えば骨格筋)だけを産み出す細胞を表しています。よく皆さんが目にする「線維芽細胞」は、繊維細胞(タイプIコラーゲンを産生する細胞)のもとになる増殖状態の細胞です。

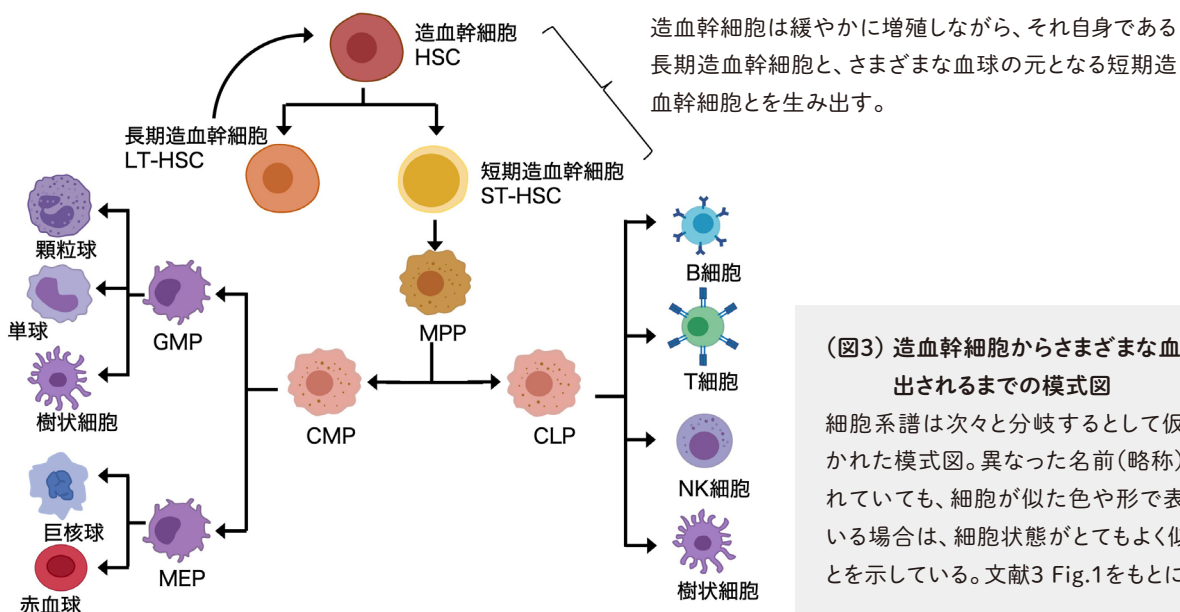
一方で、次に登場する「幹細胞」は、増殖可能状態にあるとともに、それから最終的には新たに2種類以上の細胞種を生み出す細胞です。神経幹細胞からは、ニューロン(神経細胞)とグリア細胞の両方が生まれます。

造血系の研究が細胞分化の理解に大きな貢献をした

細胞培養が発生過程の研究に大きな貢献をした例としては、血球系の発生(造血系)の研究を欠かすことはできません。造血系の細胞の培養には、免疫系の発生の解明、白血病の研究などを目的として国際的にも最先端の多くの研究室が参加しました。私が駆け出した1980年代初頭の、発生研究の国際集会には必ずといって良いほど造血系の発生の演題が招待されていました。

造血系の細胞を研究する利点はたくさんあります。(1)造血組織(骨髄など)から細胞集団をとってきた上で、その中から特定の発生段階にある細胞を、細胞表面にあるタンパク質(=表面抗原)の違いをもとにして、比較的簡単に分別して集めてくることができること。(2)その分別された細胞集団を培養すると、それが増殖性の細胞なのか、どのような細胞を生む(分化する)のかなどを知ることができること。(3)造血組織から分別された細胞であっても、培養された造血系の細胞であっても、それらの細胞をX線照射マウス(造血幹細胞を失ったマウス)などに血管を介して移植して、どこまで造血系を回復させることができるかを確認し、それから遡って、それらの細胞の発生段階の中での立ち位置を推定することができること、などです。

その造血組織の発生の現時点での理解の状況を見てみましょう。ヒト(あるいはマウス)の造血組織(骨髄など)、臍帯血、末梢血のいずれをとってみても、血球系の細胞の全ては、造血幹細胞(Hematopoietic stem cell, HSC)を起源としてつくられます。HSCから出発して、どのような中間段階の細胞を経て、各々の血球(血液細胞)が生まれてくるのか(分化するのか)を整理した、現時点での概略図を図3に示します(文献3に基づく)。これは定説というよりも多数意見といった程度のものであります。いずれにせよ、この図の右端や左端に置いたさまざまな血球は、もはや分裂して増殖することはなく、寿命があります。血球の寿命は長いもので赤血球の4ヶ月ほど、寿命が短い白血球では数時間から数日です。これらの血球は常に新しいものに置き換えられています。



(図3) 造血幹細胞からさまざまな血球が生み出されるまでの模式図

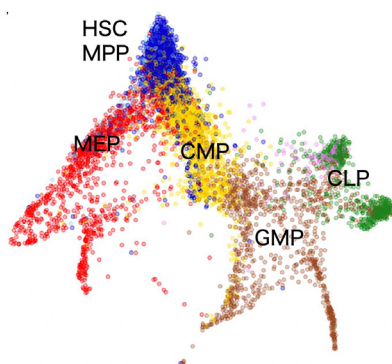
細胞系譜は次々と分岐するとして仮定して描かれた模式図。異なった名前(略称)がつけられていても、細胞が似た色や形で表現されている場合は、細胞状態がとてもよく似ていることを示している。文献3 Fig.1をもとに描いた。

図3のように整理してしまうと、「やはり細胞系譜は重要ではないか」という印象をもたれるかもしれませんが、しかし、ある段階から次の段階への変化、あるいは変化した後の細胞種間の区別は、そんなに歯切れの良いものではないのです。図3はあくまでも、「新しい細胞種が生まれる時には、細胞系譜が分岐してゆく」という仮定のもとに描かれたものに過ぎません。一応異なった名前(略称)がつけられていても、細胞が似た色や形で表現されている場合は、細胞状態がとてもよく似ていることを表しています。それらの間の区別は微妙なものです。またこの図において、同じ樹状細胞(dendritic cells)が、右側と左側の分枝の細胞系譜のいずれによっても生み出されるように表されている(特定の細胞系譜には依存しないようだ)ことにも注目しておいてください。

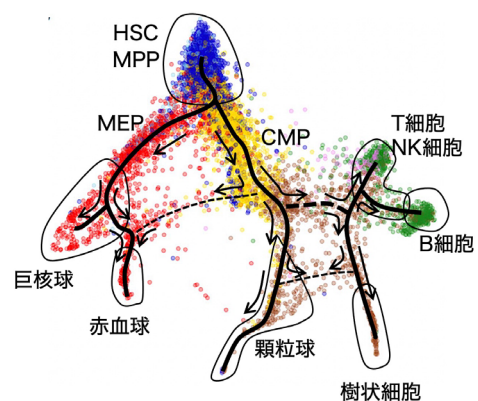
1細胞トランスクリプトーム解析がもたらした、細胞分化の理解の革命

最近の10年間に起こった、生命科学分野での目覚ましい技術革新は、1個1個の細胞の中で合成されているmRNA(転写産物)を、塩基配列解析によって網羅的に調べることができるようになったことです。この技術は、1細胞トランスクリプトーム解析(トランスクリプト=転写産物 + オーム=まるごと)、あるいは技術面を強調してsingle cell RNA-seq analysis などと呼ばれます。これを、数千から数万の細胞について行います。(現状では、細胞を1個1個にバラバラにして解析するので、もとの細胞集団のどこにいた細胞なのか?という情報は失われますが、その情報を補う工夫はあります。以下で例としてあげる造血系では、もともと細胞はバラバラです。)その次の作業として、発現されている遺伝子の種類とそれぞれの発現量から見て、似た状態の細胞は近接した点として、また状態が隔たった細胞は離れて位置した点として、多数の細胞の関係を2次元上で表示します。(このために、いろいろな計算方法が工夫されていますが、次に示す図4では、SPRINGという方法を用いた例を示しています。)そして、その2次元上の細胞状態を表す点の分布から、どの状態からどの状態に細胞状態が遷移するのかを推定することができます。

A. 造血系の細胞集団の1細胞トランスクリプトームの分布図



B. 幹細胞から出発した細胞状態の変化の主要な経路を予想する



(図4) 造血系細胞集団の1細胞トランスクリプトーム解析

文献4 Fig.1をもとに描いた図。Bの線は、細胞状態の分布が密な「尾根」が細胞状態の変化の道筋であると仮定して描いた線。矢印は、図3が描かれた実験的な根拠を考慮して推定した細胞の変化の方向。しかし実際には、この矢印に沿って細胞状態が変化するとは限らない。

図4は、ヒトの造血組織である骨髄の細胞について、単一細胞トランスクリプトーム解析を行った結果を示しています(文献4 Fig. 1を改変)。図3で示した細胞種は網羅されています。左のAのパネルは細胞種についての解析の前の状態で、造血幹細胞(HSC)、MPP、CMP、CLP、GMP、MEP細胞の表面抗原をもつ細胞がどのように分布しているかを色分けして示しています。まず造血幹細胞とMPPの分布が重なったことから、この2つの細胞種の間で、細胞状態には大きな違いがないことがわかります。またこのAのデータから、「MPPからまずCMPとCLPという2つの前駆体が分かれる」という図3の整理は、現実を反映してはいないようだということがわかります。右のBのパネルは、Aのデータに対して、2つの作業を加えたものです。(1)「赤血球はヘモグロビンを産生している」といった基準から、どの範囲の細胞状態が「分化した」血球集団に対応しているのかを示しました。(2)細胞密度が高い「尾根」を辿ってゆくことによって、ある細胞状態から「主には」どのような中間段階を経て「分化」細胞(血球)に至るのかを推定しました。太い実線は、コンピュータープログラムでその峰を描かせたもの。それに、低い尾根を伝っての細胞状態の遷移の可能性を(他のデータに即して)、太い破線(論文の著者による)および細い破線(筆者による)で追加しました。これらの尾根の配置を見ると、「幹細胞から細胞系譜が分岐しながら進み、最終的な(分化)状態に至る」といった古典的な世界観とは大きく外れて、「幹細胞から最終的な(分化)状態に至るには、複数の道筋がある」ことが予想されます。さらに、これらの「尾根」から離れた位置にも、相当数の細胞状態が分布していることから、「尾根」を細胞状態の遷移の幹線道路であるとみなすと、さまざまな迂回路や短絡路もあることが示唆されます。またBのパネルでのMEPやCMPの細胞状態の分布が広いことから、これらの中間段階の細胞群は一様ではなくて、徐々に次の細胞状態への変化を進めているさまざまな段階の細胞の総称というべきものであることもわかります。

図4から、さまざまな実験データがどのように解釈されて図3が描かれたのかということは推定できませんが、事実を表しているのは図4の方なのです。これからの時代では、「細胞分化」と呼ばれた発生のプロセスは、図3のような発想ではなく、図4が示す事実に基づいて理解しなければなりません。特に「細胞系譜が分岐していくことによって初めて、さまざまな形質(特徴や機能)をもった細胞タイプが生まれる」という従前の考え方は、真実を見誤らせます。

血球系の研究は、一生にわたって血球系を生み出し続ける造血幹細胞から、末梢の多様な血球に至るまでの全ての発生過程を全貌できるので、「細胞分化」の理解に革命的な変化を起こした、1細胞トランスクリプトーム解析の好例として取り上げました。血球以外の組織でも、1細胞トランスクリプトーム解析は同じ結論をもたらしつつあります。ある細胞状態の前の状態が何であったかを確認するために、文献2で行なったような細胞標識を行ったり、組織の中の位置に対応して発現が変化する遺伝子の発現と1細胞トランスクリプトームとを関連付けたりするなどの、さまざまな工夫がなされています。少し観点を換えれば、特定の細胞タイプを生まれさせるための細胞系譜は限定されたものではないということです。VOL.2の最後のところで、ES細胞を培養した場合に見られる発生の経路が、胚発生の場合と異なっていることが少なくないことをお話ししましたが、1細胞トランスクリプトーム解析と同じ結論に到達していたのです。

「個体をつくる胚発生では、さまざまな細胞タイプや組織の発生について、そのタイミングや空間配置を厳密に調節して、組織の複合体としての『機能する臓器』をつくり、そしてそれらの間をつなぐ脈管系や神経系を完成させなければなりません。」このように言うと、やはり細胞系譜の限定が重要であるように聞こえるかもしれません。確かに大まかなところだけを見れば、先に述べたような、細胞の変化の経路の「幹線道路」が目立ちますが、細部の仕上げや、損傷を受けた組織の再生過程では「迂回路」や「短絡路」を活用しているように見えます。再生過程で見られる「分化遷移」は、迂回路を使った発生過程なのです。

引用文献

- [1] Konigsberg IR. **Clonal analysis of myogenesis.** *Science*. 1963 140(3573):1273-84. doi: 10.1126/science.140.3573.1273.
- [2] Kragl M, Knapp D, Nacu E, Khattak S, Maden M, Epperlein HH, Tanaka EM. **Cells keep a memory of their tissue origin during axolotl limb regeneration.** *Nature*. 2009 460(7251):60-5. doi: 10.1038/nature08152.
- [3] Mann Z, Sengar M, Verma YK, Rajalingam R, Raghav PK. **Hematopoietic stem cell factors: Their functional role in self-renewal and clinical aspects.** *Front Cell Dev Biol*. 2022 10:664261. doi: 10.3389/fcell.2022.664261.
- [4] Pellin D, Loperfido M, Baricordi C, Wolock SL, Montepeloso A, Weinberg OK, Biffi A, Klein AM, Biasco L. **A comprehensive single cell transcriptional landscape of human hematopoietic progenitors.** *Nat Commun*. 2019 10(1):2395. doi: 10.1038/s41467-019-10291-0.

図の引用

サムネイルは、文献4 Fig. 1より

PAPER CRAFT



近くて遠いトカゲのなかま ③

エリマキトカゲ

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。

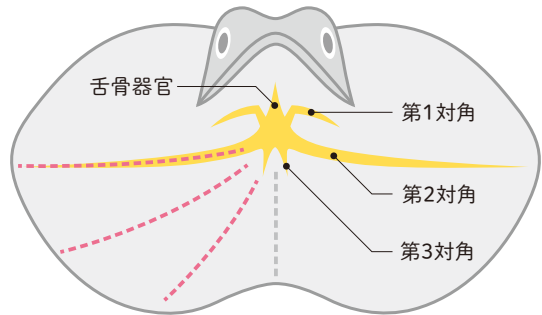


トカゲの中で人気者と言え、エリマキトカゲです。オーストラリア北部からパプアニューギニアに生息する固有種で、体長は80センチメートルほど、キノボリトカゲ科に属します。エリマキを広げ砂漠を疾走するCMで有名になりましたが、実際は森林に暮らし、閉じたエリマキは枯れ葉に似せた擬態として身を隠すのに役立つようです。いよいよ危機が迫ると、鮮やかな色のエリマキを広げて捕食者を驚かし、二足で素早く逃げ去ります。また、縄張りやメスをめぐるオス同士の争いや求愛でもエリマキを誇示するので、エリマキが大きなのはオスです。

エリマキは、口を開くと広がります。発生過程を調べると、脊椎動物の特徴である咽頭胚にその秘密がありました。サカナではエラをつくる鰓弓が、陸上動物では咽頭弓と呼ばれ、陸での生活に合わせて変化しました。2番目の咽頭弓からできる舌骨は、陸での呼吸や飲み込みを助けます。その第2咽頭弓由来の上皮が、成長を続け、舌骨が入り込んでできたのがエリマキなので、口と同時に開くのです。食べ物は小さなアリやクモなので、食事の邪魔にはならないようです。

陸に適応した過程で思わぬ形質を身に付けたエリマキトカゲを作って、進化の不思議と向き合ってください。

エリマキの構造

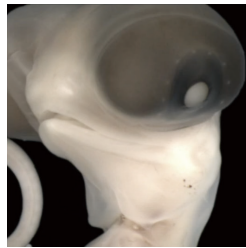


エリマキは、左右に3本のシワがあり、軟骨でできた舌骨器官、第1、第3対角と硬骨の第2対角に支えられている。

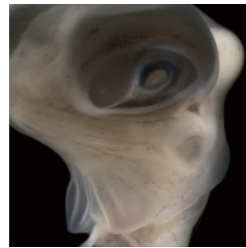
エリマキの作り方



第2咽頭弓のヒダが伸びてエリマキをつくる。舌骨器官と第1対角は第2咽頭弓、第2、第3対角はそれぞれ、第3、第4咽頭弓に由来する。



28日胚
顎の中央にシワができ、後ろに伸びている



40日胚
3本のシワがはっきり見える



45日胚
エリマキの形がほぼできている

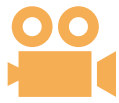
参考文献 Elife. 8 e44455 (2019)
提供サイト <https://www.lanevol.org>



エリマキトカゲ
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 絶賛上映中!

上映にあわせてのトークイベントやチョウの食草園展示など、主な劇場での様子をお伝えします。秋以降も各地で開催します。お楽しみに!



映画ページはこちら



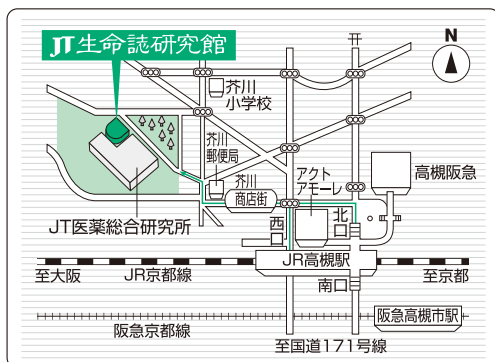
ONLINE EVENT

みんなで作る「生命誌かるた」 結果のご報告

ご応募ありがとうございました!宇宙の歴史から足下の自然まで、生きものらしさを考え気づかせてくれる50音をそろえました。



生命誌かるた
結果のご報告



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。