

エルンスト・ヘッケル(1834-1919年)による進化系統樹。ヘッケルは、単細胞微生物から多数の生物種が枝分かれし、その頂点にヒトが位置付けられた進化系統樹を初めて描いた。

### 今号テーマ

## 進化の時間

20世紀後半、細胞の中のDNAが分析できるようになり、生きものの進化をゲノムから読み解ける時代になりました。1993年に開館した研究館は、進化をゲノムから読み解くことを目指して、「生命誌絵巻」をつくりました。生命誌絵巻では、全ての生物が、祖先からたどれば等しく38億年の歴史を背負っていることが大切だと考えました。この考え方に立てばヒトは頂点ではなく、他の生きものと同じ扇の中に入ります。

それから30年、世界的に進んだ分子生物学研究に、化石や地質学的な研究を合わせてみると、真核細胞の誕生や多細胞生物の陸上化、ヒトの出アフリカなどといった出来事は、生命誌の数多くのエポックの中で、私たちにつながったほんの一部であり、それ以外の道をたどった個々の生命の歴史の広がりが見えてきました。生命はまさに、扇の広がりのようにさまざまな生き様を展開する存在なのです。

研究館は、「進化・発生・生態系(Evo-Devo-Eco)」を軸に研究を行ってきました。多細胞生物の進化は、花と昆虫の関係や食う・食われるなど、生態系の中で築かれる関係抜きには語れません。生命誌絵巻には絶滅した生物がほとんど描かれていませんが、今はいない生きものの絶滅や個々の死がある中で形成されたのが、今の生物界であることも重要な観点です。

進化を見つめていると、生きものが、個としては生死を繰り返しながらも全体として続いていくことの意味を改めて考えさせられます。

もくじ

PERSPECTIVE

ゲノムから見る生命誌の時間

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.5

近藤寿人 JT生命誌研究館 顧問・表現ディレクター

PAPER CRAFT

チョウと食草カレンダー  
シロチョウ科

INVITATION

開館30周年を迎えました  
ごあいさつと催しへのお誘い





# ゲノムから見る生命誌の時間

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

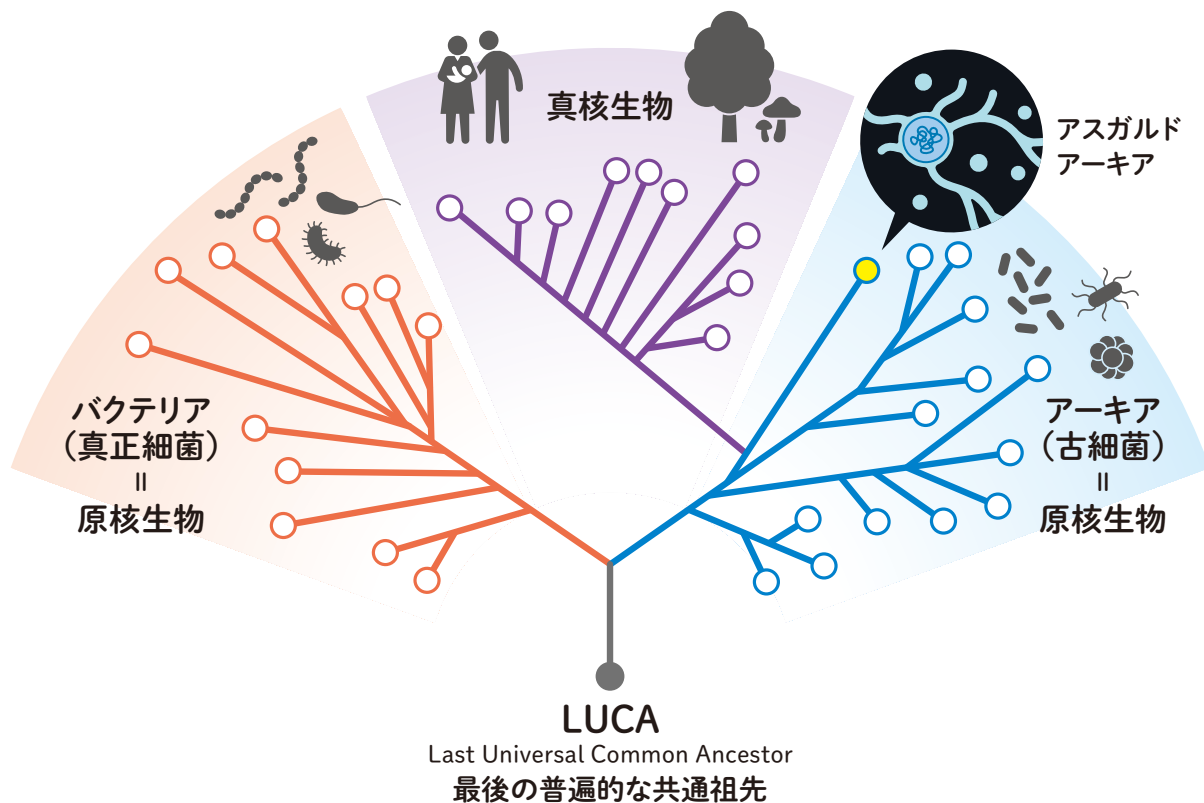
- |             |             |             |
|-------------|-------------|-------------|
| 1. 生きものの誕生  | 2. 真核生物の誕生  | 3. 多細胞動物の起源 |
| 4. 多細胞動物の躍進 | 5. 脊椎動物のゲノム | 6. 羊膜類のゲノム  |
| 7. 哺乳類のゲノム  | 8. 生命誌のゲノム  |             |

生命誌は、生命誕生から現在そして未来にむけて続く物語です。ゲノムをもつ細胞である最初の生きものから、あらゆる生きものが生まれました。暮らしの場や周りの生きものとの関わりの中で、もっているゲノムを使い、変化を受け入れ、続いてきた子孫がわたしたちです。ゲノムにはその物語が綴られています。生きもの進化の道のりをゲノムから見ましょう。

## 1. 生きものの誕生

生きものの始まりの時を私たちは見ることはできませんが、研究や発見を通して実態に迫ってきました。生きものの基本は、代謝し、複製し、進化することです。代謝の起源は、原始の堆積岩の中の私たちの体をつくる有機物の痕跡によって知ることができます。およそ38億年前のイスア深海に由来する岩石に生きものがつくったと考えられる化合物が含まれているので、生命誕生はそれ以前に遡ることができます。

最初の生きものは、バクテリア(真正細菌)やアーキア(古細菌)などの原核生物と考えられています。私たちヒトを含む、目に見える生きものである真核生物は、バクテリアとアーキアとの共生から生まれたことが、多くの証拠から言われているからです。生きもの進化は、バクテリアとアーキアの共通祖先の生きものLUCA(Last Universal Common Ancestor:最後の普遍的な共通祖先)から始まることになります。40億年前ともされる古い出来事であり、それ以外にもまだ知られていない生きものがいたかもしれません。LUCAがどのような生きものだったのかは、難しい問いです。



(図1) 3つのドメイン

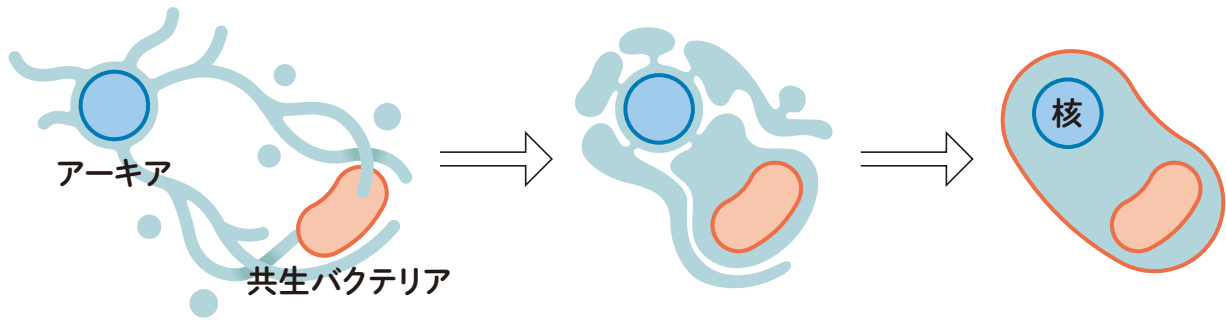
現在の生きものは、バクテリア、アーキアの原核生物と真核生物の3つのドメインに分けられます。

## 2. 真核生物の誕生

真核細胞は、アーキアがバクテリアを体内で飼育することによってできた、という考えは「細胞内共生説」として広く知られています。真核細胞がもつ細胞小器官であるミトコンドリアは、 $\alpha$ -プロテオバクテリア、葉緑体は、シアノバクテリアの共生です。ミトコンドリアと葉緑体が、それぞれDNAを持っていること、飲み込まれて膜で包まれたように二重の膜をもつことが、その根拠とされました。最近では、高温高圧などの過酷な環境に生きるアーキアが、バクテリアを飲み込めるほど大きな口をもっていないこと、真核生物の外側の細胞膜はバクテリアに近いことなどから、アーキアは飲み込んだのではなくバクテリアと融合したという考えができています。

2015年、熱水が噴き出す深海から新種のアーキアが発見され、真核生物の祖先として注目を集めました。アスガルドアーキアと名付けられたそのアーキアの仲間は、真核生物特有の細胞骨格などの遺伝子をもっており、触手を伸ばしたり、小胞を出したり、周辺のバクテリアと物質をやりとりする様子が観察されました。そこで、アーキアは、毒である酸素を取り除いてくれるので、バクテリアと共生したのではなく、酸素のない深海で水素や栄養などを得るために共生したという考えが変わってきています。共生のおかげで酸素がある場所でも生きることができたので、真核生物につながったという考えです。



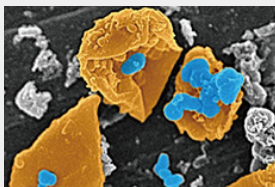


(図2) 真核生物の誕生

アーキアと共生バクテリアは、栄養やエネルギー源の水素などを交換し、次第に一体化したようです。共生したバクテリアがエネルギーを生産することで、大きく複雑な細胞になれました。核の由来はわかっていませんが、バクテリアの遺伝子のほとんどは核に移動しました。

原核生物のゲノムは、DNAが輪になっており、遺伝子がほぼ隙間なく並んでいます。他の生きものと遺伝子をやりとりすることが得意で、環境が変化したときに役立つ遺伝子をもっていたものが生き残ります。

真核生物は、エネルギーをつくるミトコンドリアを手に入れて細胞を大きくし、ゲノムを倍に増やしました。ゲノムの形も両端のあるヒモ(染色体)に変わり、遺伝子と遺伝子の間だけではなく、遺伝子の途中にもイントロンと呼ばれる隙間の配列が入っています。この真核生物のゲノムは、外から遺伝子を入れるよりも、同じもの同士でゲノムを組み換えて多様な子孫をつくり、変化に対応しました。これが、有性生殖の起源とされますが、性の意味にはさまざまな説がありまだまだ研究途上です。<sup>[1]</sup>



【関連記事】

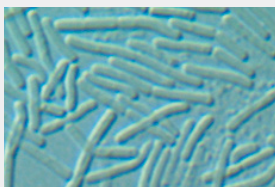
「原核から真核生物誕生への道筋」

マサル・K・ノブ

アスガルドアーキアの仲間の培養に10年かけて初めて成功しました。



季刊「生命誌」104号  
RESEARCH記事



【関連記事】

「生きものの多様性を支えるゲノムの水平伝播」

板谷光泰

遺伝子のやりとりが多様性をうみだしたことを実験から検証します。

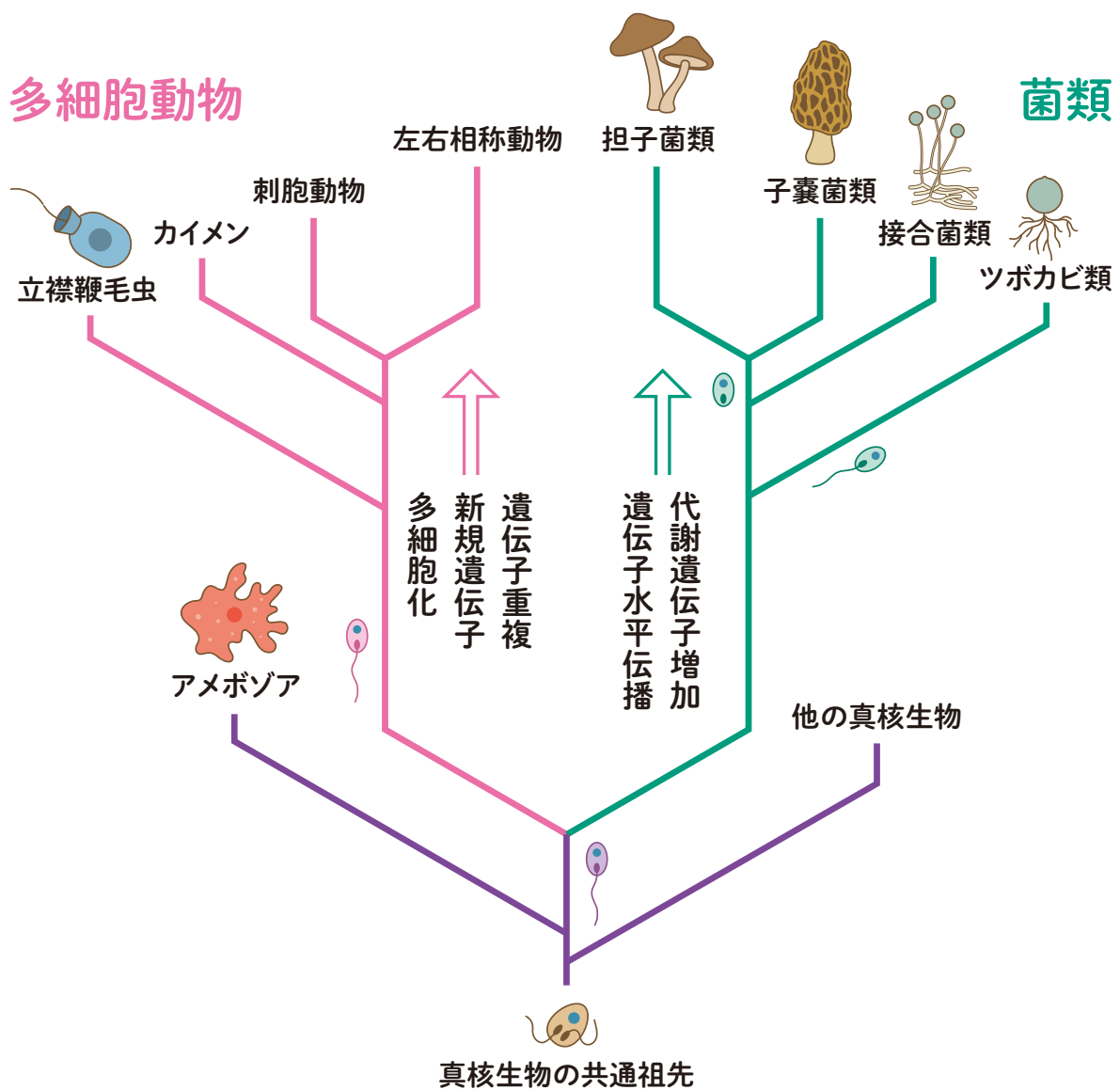


季刊「生命誌」56号  
RESEARCH記事

### 3. 多細胞動物の起源

真核生物の多くは今も単細胞で、ほとんどが水中に暮らす微生物です。多細胞になった生きものは、動物、植物、菌類。アメーバの仲間の粘菌は生活環の中で多細胞になる時があります。カビやキノ

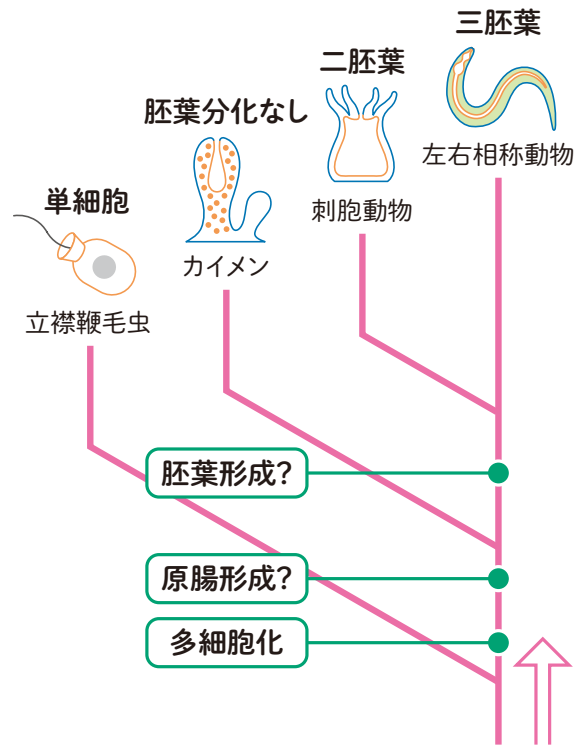
コなどの菌類は、植物に近いと思われていましたが、ゲノムを比較したところ、実は動物に近いことがわかり、オピストコンタという同じグループに分類されています。つまり、菌類と動物は共通の祖先から分かれてそれぞれに進化したということです。現存の単細胞生物のゲノムを比較して、動物と菌類の祖先を推測したところ、動物の祖先に近い生きものは、多細胞になる前から、多細胞動物の特徴を示す遺伝子をもっていたようです。また、遺伝子の数を増やし、遺伝子を重複させたり、つなげたりして新しい遺伝子をつくる傾向が見られました。大きく複雑な体をつくる準備と考えられます。一方で、キノコの祖先に近い仲間では、さまざまな代謝に関わる遺伝子を増やし、他の生物から取り込んだものもありました。動物ほど単細胞からの跳躍はありませんが、キノコは分解者として生態系の循環に関わり、また、毒などさまざまな化合物を合成することにも長けています。多細胞になる前から、動物には細胞同士が協力してはたらくさまざまな能力、キノコにはキノコらしさを発揮する能力を、それぞれ準備することで進化につながったようです。[2]



(図3) 動物と菌類の進化

動物と菌類の共通祖先から、動物に向かう生きもの菌類に向かう生きものに分れました。

多細胞動物は、卵から発生で体をつくります。発生が始まると、外側に表皮や神経になる外胚葉、内側に消化管になる内胚葉、その間に中胚葉と3種の細胞に分かれます。最も原始的とされる海綿動物は、細胞が移動して位置関係がなくなり胚葉はできません。次に単純とされるクラゲやサンゴの仲間の刺胞動物は、外胚葉と内胚葉の2胚葉に分かれますが、中胚葉に似た性質ももつようです。6億年ほど前の丸い卵のような化石に胚葉らしい構造が見えていますが、どんな生きものかはわかっていません。<sup>[3]</sup>

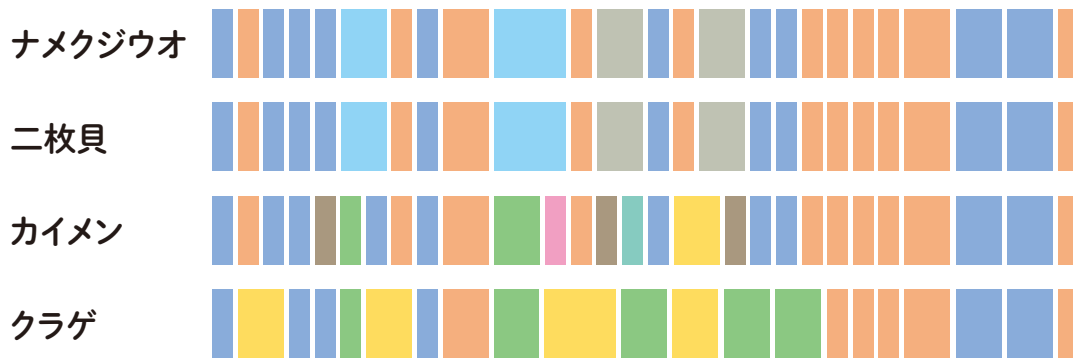


## 4. 多細胞動物の躍進

多細胞動物は5億4千万年前のカンブリア紀に、突然、目に見える大きさに進化しました。当時の地層にさまざまな海洋動物が見つかり「カンブリア爆発」と呼ばれます。しかし、化石が見つかることはその頃すでにいた証拠ですから、いつどこで生まれたのかはわかりません。およそ3千万年を遡ったエディアカラ紀にみつかると化石では、生きものたちはずっと単純な姿をしていました。カンブリアの生きものは、モンスターと呼ばれるように形は奇妙ですが、今の生きものにどこか似て、目があり、口があり、足があるものもいます。

ゲノムの解析技術が進み、全真核生物のゲノムを解読するプロジェクトが行われています。そこで、これまでにわかった主な多細胞動物のゲノムを比較して、似ているところを並べると、多細胞動物の共通祖先のゲノムが復元できました。共通祖先のゲノムをピースに分けて、組み換えたり、重複したりすると、今の動物のゲノムができるのです。それぞれのピースが目や口や足、そして今いる動物に共通するしくみをつくるしかけに関わっているかもしれません。カンブリア爆発は、ある時、共通祖先のゲノムをシャッフルするような事件が起きて、さまざまな形が現れたと考えることができそうな研究ができています。<sup>[4]</sup>





(図4) 多細胞動物で保存されているゲノムブロックの比較

動物の間でゲノムを比較して、よく似たブロックを並べました。カイメンを中心に二胚葉(クラゲ)、三胚葉(二枚貝、ナメクジウオ)と変化しており、それぞれの進化との関わりを想像させます。

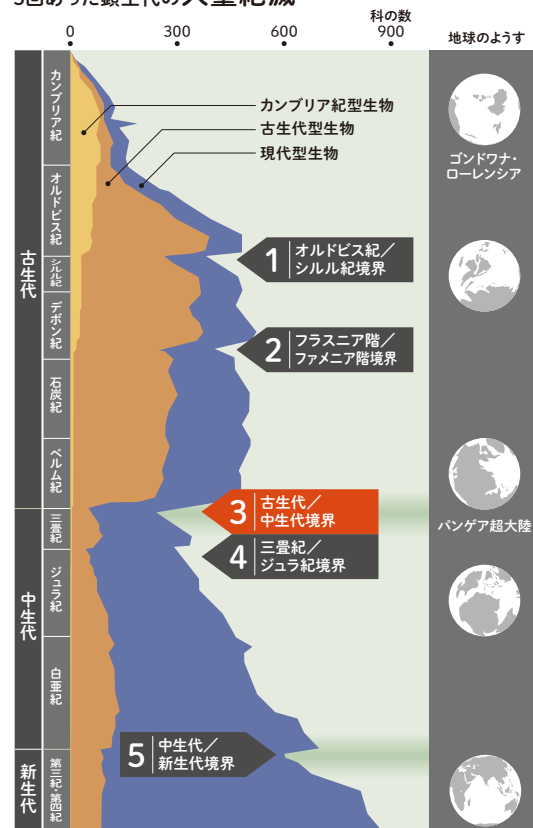
文献[4]のFigure3より改変

## BOX 2 環境と進化

カンブリア爆発で、現在の動物のほぼ全ての門\*に分類される生きものが登場し、今も続いています。つまり、ゲノムからつくられる動物の体の基本は準備できたといえるでしょう。現在までさまざまな生きものが生まれ、消えて、今の生物の多様性が築られました。そこには、ゲノムに記されたしくみだけではなく、生きる世界、環境が大きく関わります。地球の環境は、太陽や飛来する天体など外からの影響や地球内部の変動によって劇的に変化することがわかってきました。温度の変化、酸素や二酸化炭素などの組成、陸地と海の関係や火山活動、気象状態など、生きものが生きることは、地球環境の変化に耐えることです。過去の大きな変動は、生きものに大きな打撃を与え、5回の大絶滅を引き起こしましたが、生き残った生きものから、新しい形質が出現して、ここまで続けてきたのです。

\* 脊椎動物門、節足動物門など33門  
<https://www.catalogueoflife.org/data/taxon/N>

### 5回あった顕生代の大量絶滅



【関連記事】  
 「大量絶滅 生物進化の加速装置」

磯崎行雄

最大の絶滅事変P-T境界の原因に迫ります。



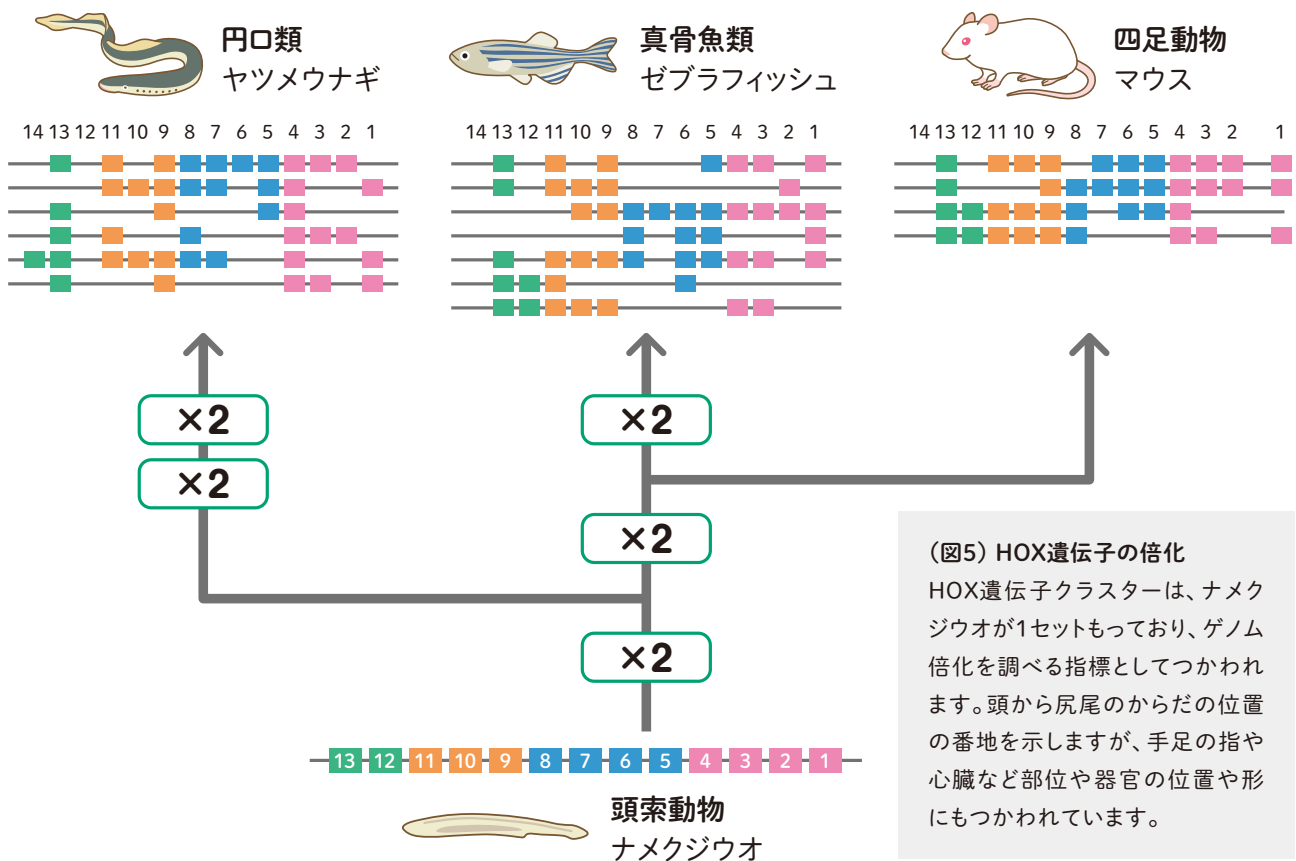
季刊「生命誌」44号  
 RESEARCH記事

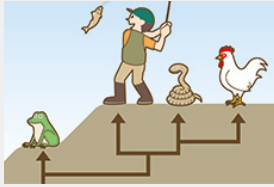
## 5. 脊椎動物のゲノム

カンブリア時代の脊椎動物の祖先は、現在のナメクジウオのような姿でした。シルル紀の終わり頃まではアゴもヒレもない大人しい生きもので、ヤツメウナギなどの円口類が今では残るだけです。やがて、ウミサソリなどの無脊椎動物が繁栄する海で、ヒレで泳ぎ、アゴをもつすばしこい魚類が現れ、続くデボン紀には一気に多様化し、魚の時代を迎えました。

ナメクジウオと脊椎動物のゲノムを比較すると、脊椎動物ではナメクジウオの4倍に増えていました。ナメクジウオが1つもっている遺伝子が4つに増えていたのです。ヤツメウナギのゲノムを調べると、ナメクジウオから8倍に増えていました。そこで他の脊椎動物のゲノムとも比較すると、ヤツメウナギとアゴをもつ魚の共通祖先でまず2倍、ヤツメウナギと分かれた後の脊椎動物でもう2倍、魚の仲間ですらに2倍、ヤツメウナギだけで4倍増えたことがわかりました。<sup>[5]</sup>

ゲノムが倍化すると、遺伝子が増え、増えた遺伝子が新しい機能をもつことで、新しい形や機能がつくられると考えられます。古代魚といわれるポリプテルスの仲間は、足の関節を動かす遺伝子をヒレで使い、肺機能の遺伝子や、空気中の分子を嗅ぎ分ける嗅覚の遺伝子をもっています。おそらく現在の大多数の魚である真骨魚類と古代魚との共通祖先は、肺や肉鰭をもっており、真骨魚類が失ったのでしょう。肺は真骨魚類では浮き袋になったとされます。進化の過程では失うことも適応であり、ヤツメウナギのようにあまり変わらずに生きていくことも、もてるものを使って新しい環境に挑戦することも、さまざまな方法があるのです。<sup>[6]</sup>





【関連記事】  
「発現調節配列の変化を探る」

越智陽城

重複した遺伝子が新しいはたらきをもつくみを考えます。



季刊「生命誌」76号  
RESEARCH記事

ゲノムの倍化は、植物にも見られ、裸子植物と被子植物の共通祖先、被子植物でそれぞれ2倍になり、その後多くの系統でさらに倍化しています。



【関連記事】  
「有性と無性を組み合わせて多様性を維持するシダ」

篠原 渉

ゲノムの倍化から、植物であるシダのライフサイクルと多様化が見えてきます。



季刊「生命誌」66号  
RESEARCH記事

BOX 3

## 上陸の物語

脊椎動物が陸上に現れたのは、デボン期終盤、海洋生物の80パーセントが絶滅した2度目頃(3億7千万年前)です。その頃、巨大化した植物が森林となり、枯死した後は陸地を覆い、水辺にも堆積したようです。水中では細菌が有機物を分解するのに酸素を使うので、魚には息苦しい場所になりました。そこで、水際上がり、やがて陸で暮らすことを選んだかもしれないのです。陸上で体を支えることになる四肢は、朽ちた植物をかき分け、頭を上げて呼吸するのに役立っていたという考えもあります。上陸を果たした脊椎動物は両生類とされますが、現在のカエルやイモリなどとの関係はわかっていません。

爬虫類と鳥類、哺乳類の祖先は、水辺を離れて暮らすため、卵を陸で孵すしくみとして胚をつつむ膜をもつ羊膜卵を産むようになったので、羊膜類と呼ばれます。羊膜類は、頭の骨の穴の数から、哺乳類の祖先が単弓類、爬虫類の祖先は双弓類と呼ばれました。

地球史上、最大の絶滅と言われるペルム紀一三畳紀の絶滅期には、陸上も海中も90パーセント以上の生きものが絶滅したとされています。この絶滅で、三畳紀の陸上で多様化し、生態系の頂点に立っていた単弓類のほとんどがいなくなりました。その頃の単弓類は、爬虫類型哺乳類とも呼ばれ、今の哺乳類のように体を包む毛や飛び出した耳や鼻をもっていませんでした。ここでわずかに生き残った種がつないだ中生代は、爬虫類の仲間から恐竜が現れて、主役が交代したと考えられています。

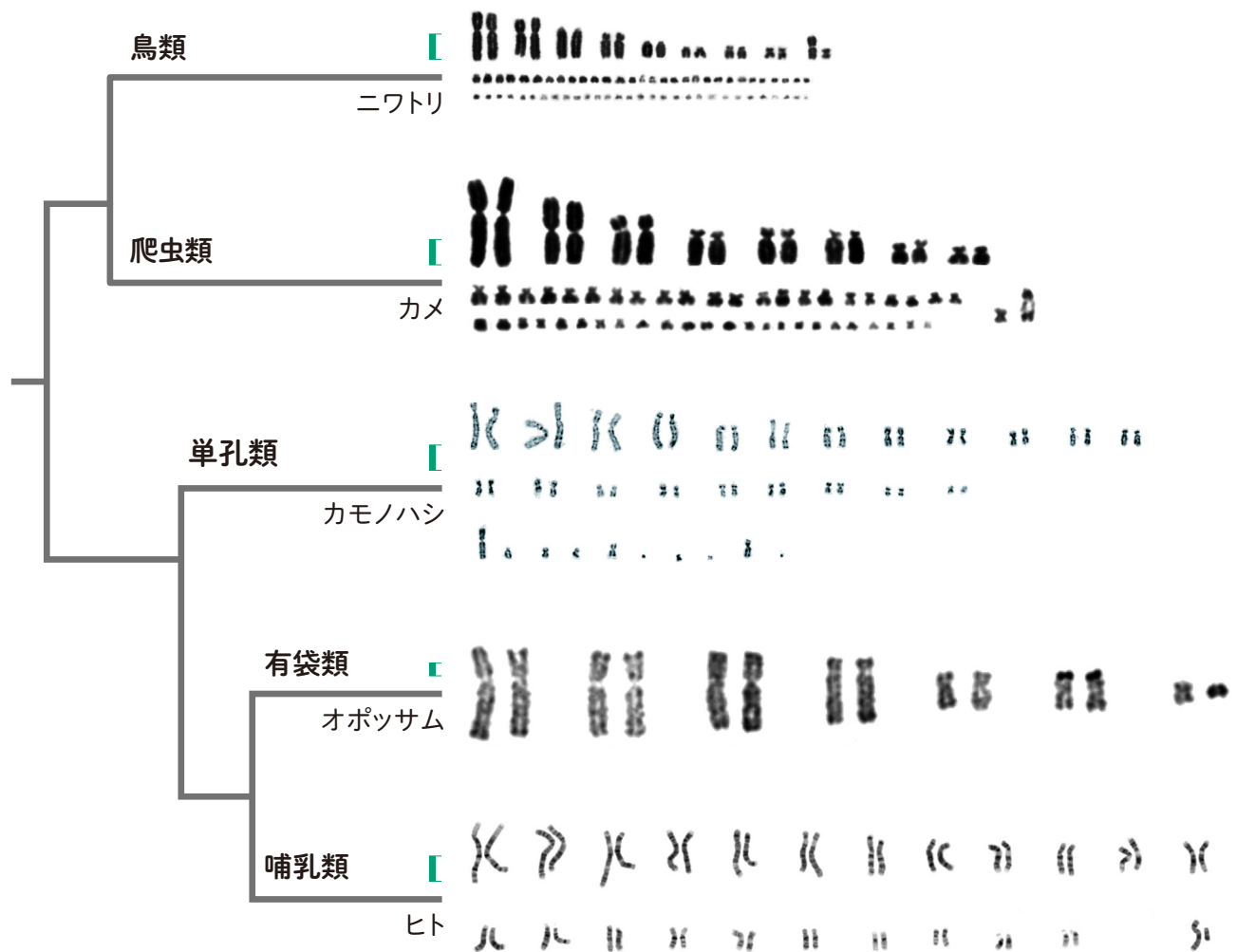


淡水魚類が陸上に進出し、両生類、さらにトカゲ型の初期の羊膜類が現れました。その後、ペルム紀末の大絶滅が起こり、単弓類のリストロサウルスが生き延びた様子が描かれています。(「生きもの上陸大作戦」展示の上陸絵巻より)



## 6. 羊膜類のゲノム

現在の爬虫類と鳥類のゲノムを比較して恐竜のゲノムを推測すると、両者で共通する大きな染色体と小さな多数の染色体に分かれていたことが考えられました。染色体が組み換わりやすいこの構造が、およそ1億5千万年近く白亜紀の末まで、恐竜が多様な種を生み出し、大型の恐竜が絶滅した後鳥として繁栄したという考えがあります。哺乳類では、卵を産む原始的な単孔類の染色体は爬虫類や鳥に似ていますが、子供を袋で育てる有袋類では大きくつながった少数の染色体をもっています。哺乳類では霊長目、食肉目など種類によって組み合わせが異なります。もっている遺伝子はほとんど同じなので、染色体の違いが種を分けているのでしょう。<sup>[7]</sup>



(図6) 染色体構造の比較

爬虫類、鳥、単孔類は大きな染色体(マクロ染色体)と小さな染色体(ミクロ染色体)をもちますが、獣類(有袋類、有胎盤類)では、マクロ染色体のみになります。

スケールバー(緑)を示しましたが(1億塩基程度)、染色体は凝集しているので縮尺の違いの参考としてください。

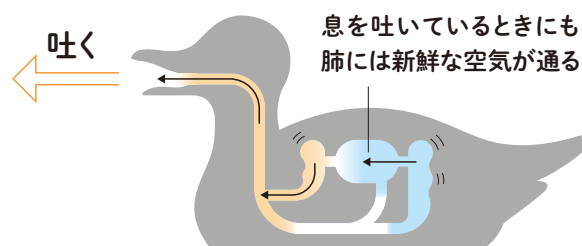
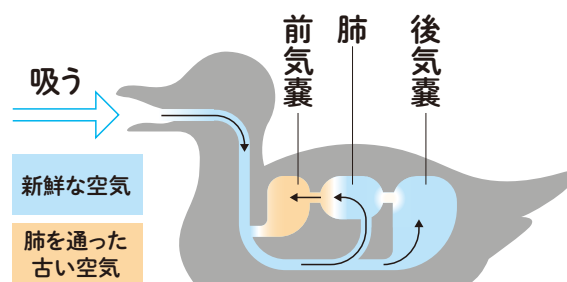
ニワトリ、カメ(スッポン) : 文献[8]のFigure\_S1

カモノハシ : 文献[9]のFigure 6

オポッサム : 文献[10]のFigure 1

ヒト : National Human Genome Research Instituteより改変。  
<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Cytogenetics>

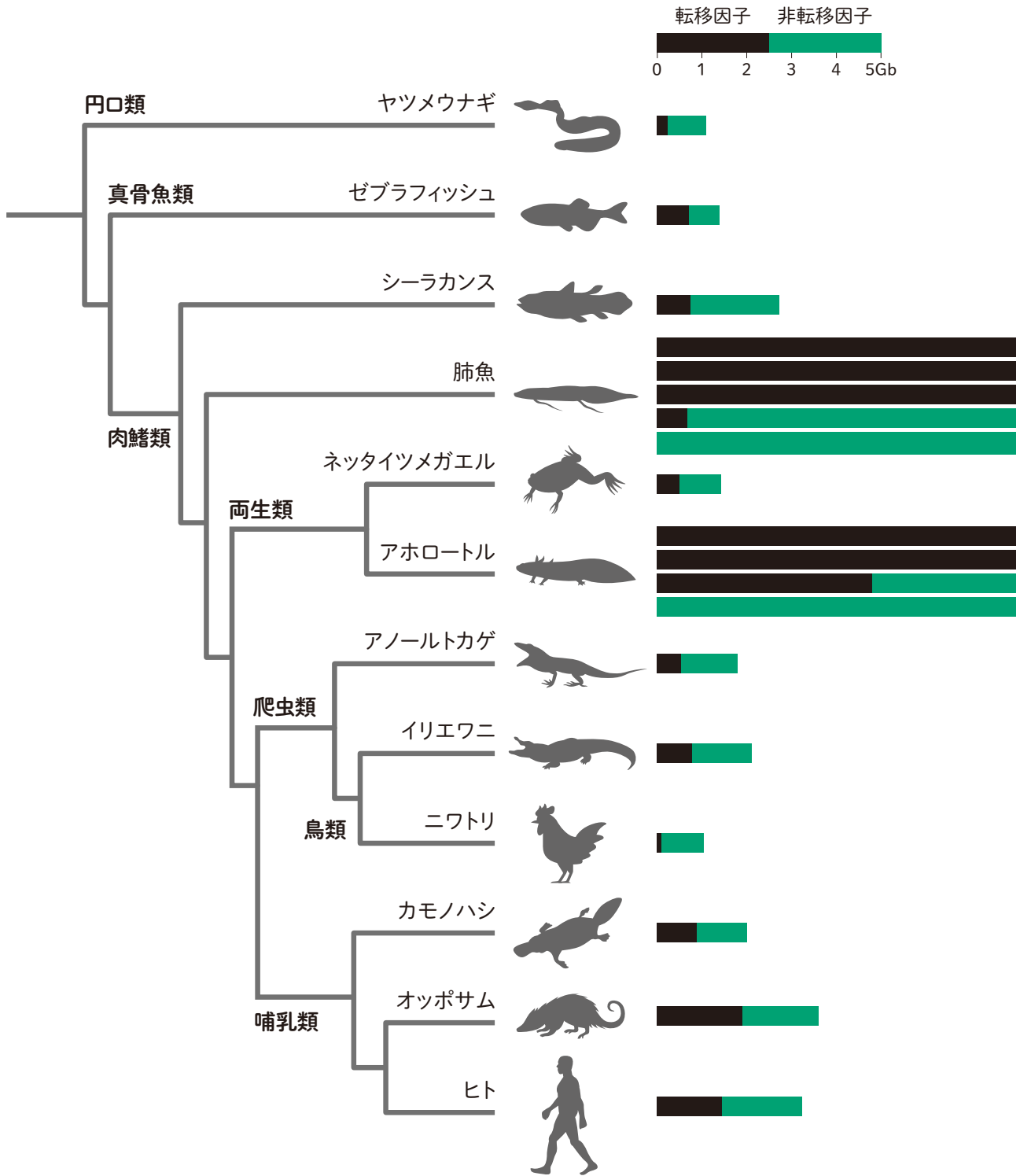
恐竜の繁栄の原因としてしばしば挙げられるのが、気嚢による呼吸の発達です。大気中の酸素が減少した絶滅事変の後、効率的に酸素を取り込むことができ、しかも骨にも空気の道をつくることで骨を軽くすることができました。最大40メートルの巨体をもつ竜脚類は、空気を貯めた軽い骨でできた長い首で、呼吸も不自由なく首を動かして大量の植物を食べていたと考えられています。この巨大化を可能にしたしくみが、後に軽い体で飛ぶことを可能にした鳥の進化につながるのですから、何が将来役に立つのかという考えは、生きもの進化には通じません。一方、大型の恐竜が活動する昼間を避けて、哺乳類は夜行性になったと考えられています。三畳紀に生き残っていたものは土の中で暮らしていたとも言われ、暗いところへの適応につながったのかもしれませんが。



哺乳類の肺呼吸では、吸う息と吐く息が肺で混じりあっていますが、気嚢システムでは、肺にはいつも気嚢から新鮮な空気が送られます。

## 7. 哺乳類のゲノム

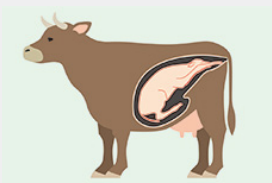
昨今技術が進み、哺乳類の何十億塩基という長さのゲノムDNAの並び方も機械に任せて決めることができます。しかし、機械から出てくる配列は短く分かれていて、ゲノムの中によく似た配列が繰り返し見つかるので、つなげるのには苦労します。ジグソーパズルのよく似たピースを思い浮かべましょう。その似た配列は転移因子といって、ゲノムの中で増えたり、移動したりする邪魔者ですが、ヒトのゲノムでは半分近くが転移因子です。転移因子の中には、ウイルスとよく似た配列もあり、かつて感染したウイルスが入り込んだようです。ところが、この転移因子が、いつの間にか、大切な役割の遺伝子になっていることがわかりました。哺乳類の特徴である、お腹の中で子供を育てる胎盤は、ウイルス遺伝子を拝借してつくるようになりました。神経の伝達に関わるシナプスのタンパク質やお肌の角質化など、さまざまところで転移因子が由来の遺伝子がはたらいっていることがわかってきました。ウイルスのような邪魔者もうまくとりいれて、ゲノムはしなやかに、したたかに、進化してきたのです。カンブリアから続いてきたしくみを守り、組み合わせや使い方を変えながら工夫するのも、外からやってきたものさえ受け入れる柔軟さもどちらもゲノムの特徴です。



(図7) 多細胞動物で保存されているゲノムブロックの比較

棒グラフはゲノムの大きさとその中で転移因子が占める割合を示します。さまざまな細胞で異なる遺伝子がはたらくことにも転移因子が関わっています。

文献[11]のFigure2より改変



【関連記事】

「エンベロープタンパク質が結ぶ母と子の絆」

宮沢孝幸

ウイルスのタンパク質が、哺乳類の胎生の進化に関わっていたのです。



季刊「生命誌」81号  
RESEARCH記事



## 8. 生命誌のゲノム

生きもののゲノムは、親から子へと伝わり続いてきましたが、時には、他の生きものからの配列を取り入れ、組み換わり、変化して、環境に適応したさまざまな生きものを生み出し、豊かな生態系に育まれてきました。時には厳しい地球の変化を乗り越えて、生き残ってきたのが今のわたしたち生きものの世界です。ゲノムには、困難を克服したしかげや、ともにあった生きものとの関わりが刻まれているのです。ところが現在、人間の活動が第6の大量絶滅を引き起こしていると言われます。しかし、これまでの大絶滅で消えていったのは、その時代の生態系を象徴するものであったことを思い出してください。これからも生命誌の物語を語り継ぐために、人間は生きものであり、自然の一部であると、あらためて考える時です。

文責：平川美夏

---

### 参考文献

- [1] Colnaghi M et al. Repeat sequences limit the effectiveness of lateral gene transfer and favored the evolution of meiotic sex in early eukaryotes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 119(35):e2205041119 (2022)
- [2] Ocaña-Pallarès E, M et al. Divergent genomic trajectories predate the origin of animals and fungi. *Nature* 609(7928):747-753 (2022)
- [3] Yin Z et al. Developmental biology of Helicoforamina reveals holozoan affinity, cryptic diversity, and adaptation to heterogeneous environments in the early Ediacaran Weng'an biota (Doushantuo Formation, South China). *Sci Adv*. 6(24):eabb0083 (2020)
- [4] Simakov O et al. Deeply conserved synteny and the evolution of metazoan chromosomes. *Sci Adv*. 8(5):eabi5884 (2022)
- [5] Parker HJ, et al. An atlas of anterior hox gene expression in the embryonic sea lamprey head: Hox-code evolution in vertebrates. *Dev Biol*. 53(1):19-33 (2019)
- [6] Bi X et al. Tracing the genetic footprints of vertebrate landing in non-teleost ray-finned fishes. *Cell*. 184(5):1377-1391.e14 (2021)
- [7] Griffin DK et al. Dinosaurs: Comparative Cytogenomics of Their Reptile Cousins and Avian Descendants. *Animals (Basel)*. 13(1):106 (2022)
- [8] Uno Y et al. Inference of the protokaryotypes of amniotes and tetrapods and the evolutionary processes of microchromosomes from comparative gene mapping. *PLoS One*. 7(12):e53027 (2012)
- [9] Rens W et al. The multiple sex chromosomes of platypus and echidna are not completely identical and several share homology with the avian Z. *Genome Biol*. 8(11):R243 (2007)
- [10] Pereira, Núbia P., et al. "Karyotype characterization and nucleolar organizer regions of marsupial species (Didelphidae) from areas of Cerrado and Atlantic Forest in Brazil." *Genetics and Molecular Biology* 31: 887-892 (2008)
- [11] Sotero-Caio CG et al.. Evolution and Diversity of Transposable Elements in Vertebrate Genomes. *Genome Biol Evol*. 9(1):161-177 (2017)

# 発生生物学の静かな革命

## VOL.5 再生専用の細胞を用いない、私たちの組織の再生

近藤寿人

JT 生命誌研究館 顧問・表現ディレクター



### 組織再生の課題

1年ほど前に、「再生力のチャンピオン、イモリとプラナリアのワザ比べ」という研究員レクチャーを行いました。その趣旨は、損傷を受けた組織の再生には、再生専用の幹細胞を準備して再生する仕組み(プラナリア型)と、再生専用の細胞ではなく、既に機能を持った体細胞を使って再生する仕組み(イモリ型)とがあること、そして私たち脊椎動物の組織の再生のほとんどはイモリ型であるということでした。

脊椎動物の組織で、再生専用の細胞を用いて再生するのが確かなのは、骨格筋だけです。骨格筋繊維(多数の骨格筋細胞が融合してできた巨大な細胞)には、再生が必要になった時のために用意された休止状態の衛星細胞(satellite cells、筋芽細胞が骨格筋になる前の段階で休止したもの)が張り付いています。筋繊維が破断されると、衛星細胞が休眠から目覚めて急速に増殖し、骨格筋繊維を再生します。怪我でなくても、例えば肉離れという筋繊維の破断の際に起きる、細胞の反応です。

筋ジストロフィーを患っておられる方は、何らかの原因(デュシェンヌDuchenne型の場合はジストロフィンDystrophinタンパク質の機能不全)で、筋繊維が破壊され続けるのに対して、衛星細胞による再生が追いつかなくなることから発症します。

それ以外の組織についても、特に再生力に富んだ組織では「再生専用の細胞」があるに違いないと考えられ、その発想の延長線上の空想として「イモリが成体でも再生力に富むのは、身体中に再生専用の幹細胞が分布しているからだ」と考える人さえ出る有様でした。

しかし、最近の研究の進歩(クラゲの蛍光タンパク質を発見した下村脩先生の功績なしでは語れない)で、「どの細胞がもとになって、どのような細胞が生まれたのか」ということを克明に調べることができるようになりました。そのような新しく正確な方法で調べると、脊椎動物ではイモリであっても、ほとんどの場合は再生専用ではない細胞が必要に応じて性質を変えて、損傷を受けた組織を再生することが明らかになりました。

一方で、陸上の脊椎動物では、成体になっても素晴らしい組織再生能力を持つイモリが際立っています。イモリがどのようにして組織を再生しているのかということ詳しく調べることによって、私たちには(そのままでは)実現できない再生過程も、少しの遺伝子操作で実現できるようになりつつあります。脊髄損傷の治癒の例を紹介します。

となると、イモリを用いた再生の研究が、現代の発生研究の最先端の一翼を担うわけですが、それに相応しいイモリの「エース」も登場しています。

今回は、そのあたりのことをお話ししましょう。

## 肝臓の再生

私たちの肝臓の再生能力は素晴らしいものです。劇症肝炎などで肝臓が大きな損傷を受けた場合でも、三分の一の組織が残っていれば、元の大きさの肝臓を再生できます。生体臓器移植の対象には腎臓、肺、肝臓などがありますが、腎臓・肺などの場合は、ドナーの方の失われた臓器部分は回復しません。しかし生体肝移植の場合は、レシピエントもドナーも肝臓の体積を回復できます。

ギリシア神話に出てくるプロメテウスは、神界から火を盗んで人間に与えた罪で、カウカソス山の頂に縛りつけられ、毎日肝臓を鷲に啄まれる責め苦を負ったのですが、その夜のうちに肝臓を再生するという繰り返しが3万年続いたことになっています。このことを図像化した有名な黒陶杯(図1、バチカン美術館蔵)は、紀元前6世紀のもので、その頃ギリシア人が既に、肝臓の再生能力を知っていたのだとすれば、恐るべきものです。



(図1) アトラスとプロメテウス(黒陶杯 550 BC) バチカン美術館所蔵

プロメテウス(右の人物)は火を天上から盗んで人間に与えた罪でゼウスによってカウカソス山に繋がれ、毎日肝臓を鷲についばまれていたが、毎夜肝臓を再生した。

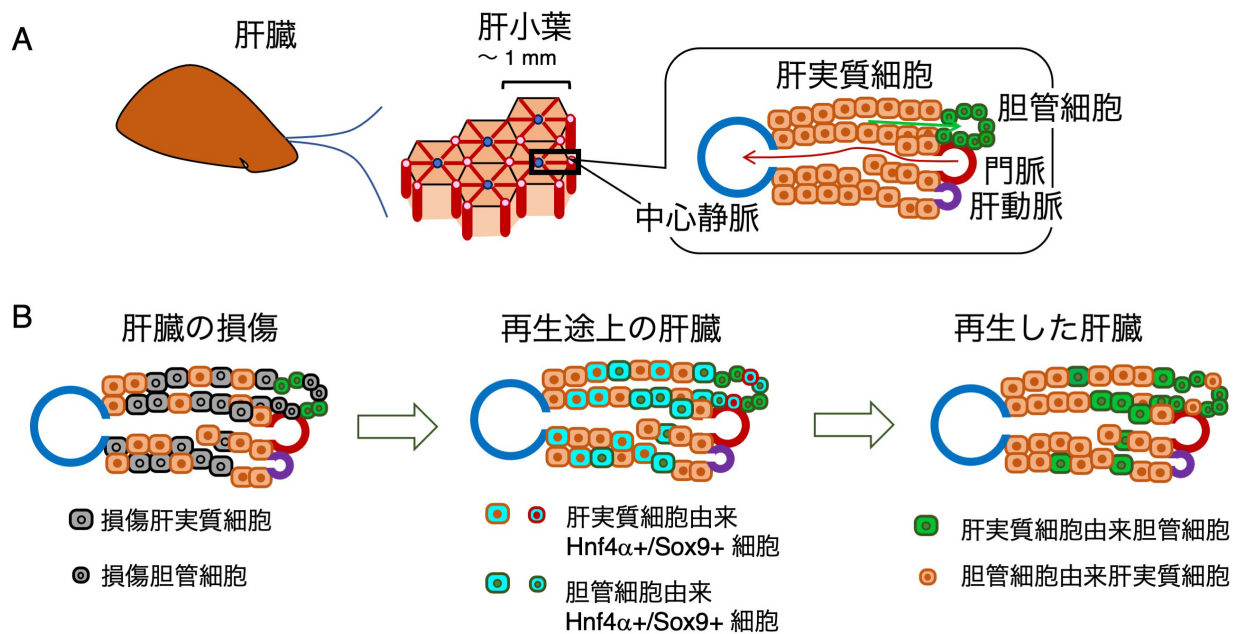
以前は、組織再生には、骨格筋の場合のように、「再生に特化した細胞」によって再生が起きるという考えが広まっていました。特に、肝臓のように再生力が旺盛な(しかも複数種の細胞からなる)臓器の再生には、再生のための幹細胞が働いているに違いないという考え(仮説)が主流で、「肝臓再生のための幹細胞」探しが精力的に行われました。図2Aに示すように、肝臓の自前の細胞種は「肝実質細胞(解毒、アルブミン分泌など、肝臓の機能の中心を担う)」と、「胆管細胞(胆汁の分泌などを担う)」の2種類からなっています。肝臓を取り出すと、血管をはじめとして他の細胞もたくさんありますが、それらは肝臓の外から入ってきたものです。例えばクッパー細胞(Kupffer細胞)は、肝臓に住み着いたマクロファージ(貪食細胞)です。

「肝臓再生のための幹細胞」探しでは、次のようないささか歪んだ論理が使われていました。「もしある細胞を培養してみて、肝臓の2種の細胞が生まれれば、それは再生の幹細胞の証明である。なぜなら、再生は幹細胞をもとにして実現されるものなのだから」。このような基準から、楕円細胞(Oval cells)、Lgr5発現細胞などが、「我こそは肝臓再生の幹細胞なり!」と名乗りをあげていましたが、次の一連の研究からそれらは否定されました。肝臓の再生に、専用の幹細胞が使われること自体が否定されたのです。

研究方法の発展によって、肝臓に損傷を与える前の時点で、肝実質細胞と胆管細胞であった細胞を別の色の蛍光タンパク質(例えば赤と緑)で標識できるようになりました。そうしておいて、肝臓の再生の中間過程や再生が完了した時点で、肝実質細胞や胆管細胞であった細胞がどのように変化したのかを追跡したのです。その結果、最初肝実質細胞であったものが再生された肝実質細胞だけでなく胆管細胞のかなりの部分をしめ、また逆に、胆管細胞であったものが、再生胆管細胞にも、肝実質細胞にもなっていることが分かりました。さらに、再生を始めようとする肝臓では、肝実質細胞も胆管細胞も、2つの転写因子Hnf4a、Sox9を同時に発現する、再生固有の細胞に一度変化することが明らかになりました。この細胞は、胚発生の、肝実質細胞と胆管細胞が分かれる段階では決して現れません。Hnf4a・Sox9共発現細胞が、肝実質細胞も胆管細胞も生み出すという、図2Bで示す結果がもたらされたのです。(文献1~3)

肝臓の再生にはLgr5を発現する細胞は関与していませんでした。楕円細胞と呼ばれたものは、胆管細胞の一部がそのような形態を取っていたに過ぎません。というわけで、肝臓の再生は、肝実質細胞・胆管細胞をもとにして起きるのです。





(図2) 肝臓の構成とその再生

A. 肝実質細胞と、胆管(上皮)細胞と血管系が作る小葉を単位とした、肝臓の構成。  
 B. 肝臓の再生に、肝実質細胞と胆管細胞のどちらもが関わる機構。

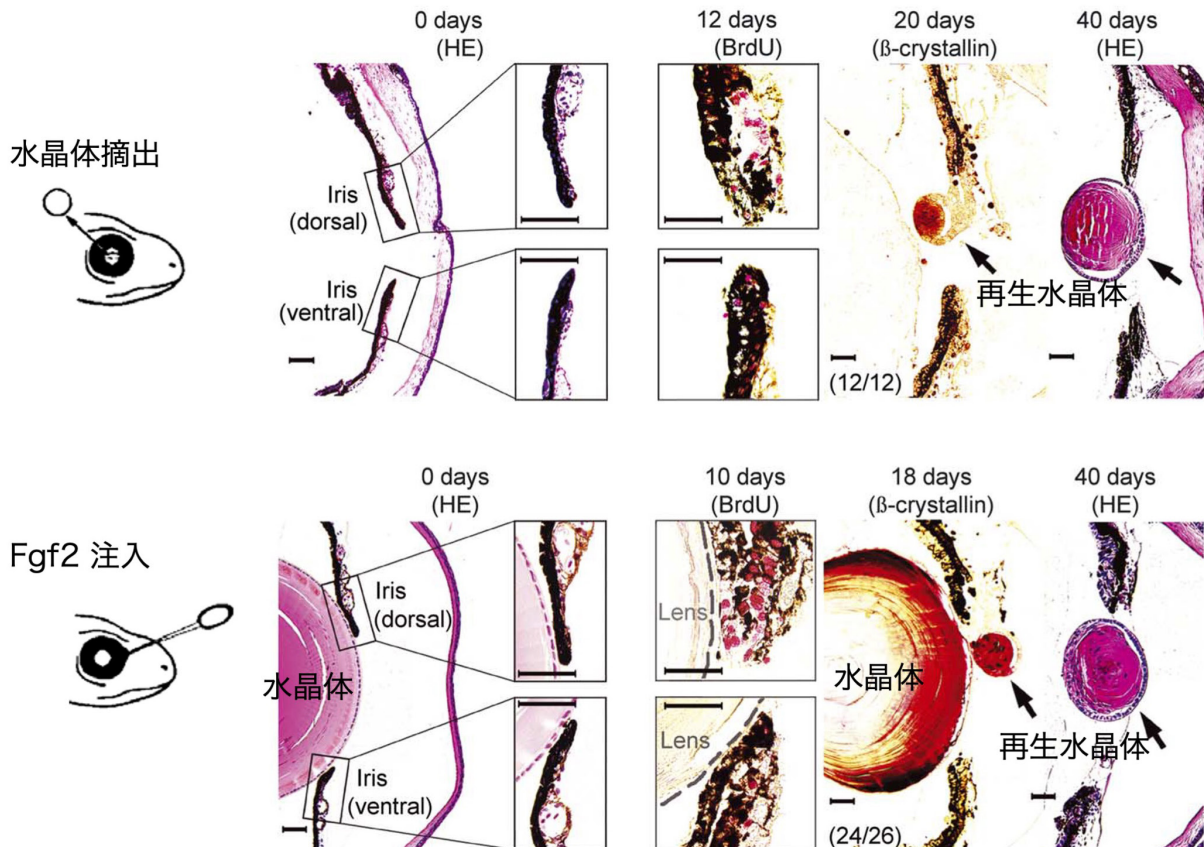
## イモリの水晶体の再生

イモリの眼から水晶体を摘出すると、真黒な虹彩の組織の背側の端から、小さな透き通った水晶体が現れ、これがどんどん大きくなって、1ヶ月後にはほぼもとの大きさにまで成長して、水晶体が再生されます。19世紀の末には既に知られていた(文献4, 5)この現象は、「再生は幹細胞(再生専用の細胞)によって起きる」ことを、強く支持するものと見なされて来ました。なぜなら、眼を一周する虹彩の中で、背側の端からしか水晶体が再生しないからです。虹彩背側に再生専用の細胞が局在しているに違いないという考えが長い間支配的でした。しかし、私たちの研究でその古い考えを覆しました。その概略を紹介します。

イモリの眼の水晶体の再生は、2段階で起こり、それぞれ別のシグナル因子が作用していることを示しました。(シグナル因子は分泌タンパク質で、分泌源の細胞から広がり、それを受け取った細胞が変化します)。第1段階は、Fgf2因子、第2段階はWnt2b因子です。Wnt2b因子は虹彩背側だけから分泌され、しかもあまり拡散しない因子なので、そのことが、虹彩の背側からしか水晶体が再生されない仕組みになっているのです(文献6, 7)。

第1段階の組織の変化を図3に示します。水晶体を摘出しなくても、眼房に少量のFgf2因子を一度注入するだけで、水晶体再生の全プロセスが開始されます。第1段階では、虹彩全体で細胞増殖が始まり、組織が厚ぼつたくなります。水晶体はFgf2をふんだんに含んでいますから、水晶体が損

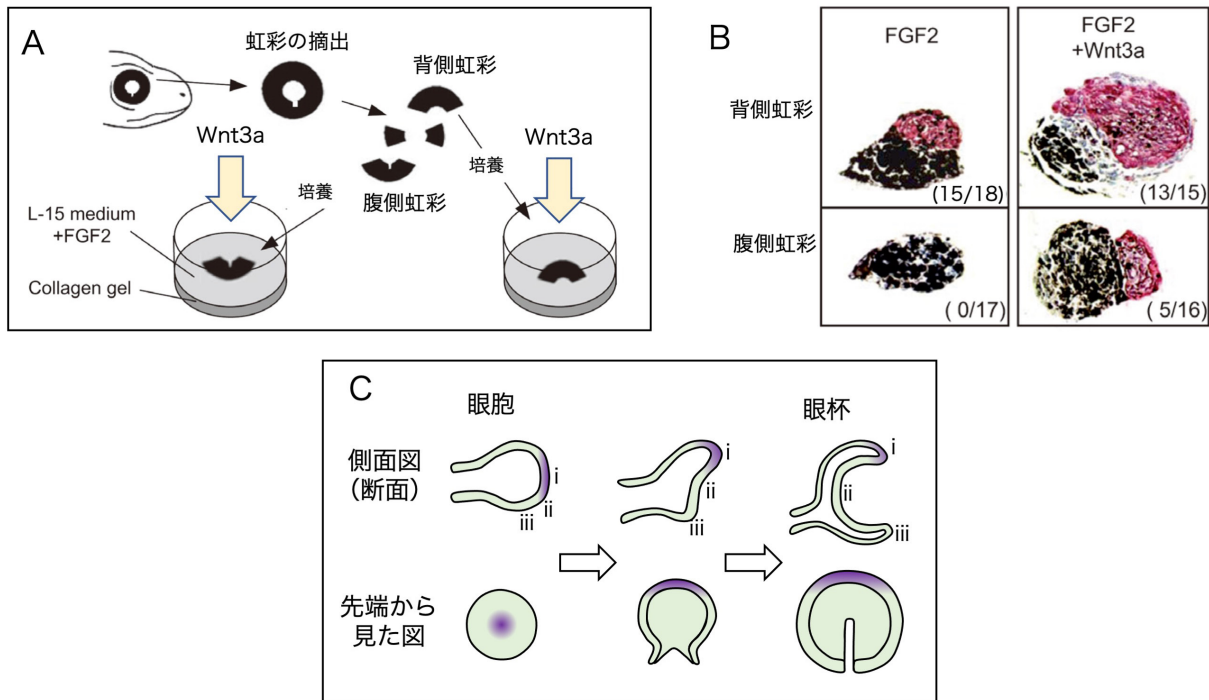
傷を受けた時に漏れ出るFgf2が、水晶体再生の第1段階を引き起こすのでしょうか。その後再生過程は第2段階に入り、正常な水晶体を持ちながらも虹彩背側から第2の水晶体の発生が始まります(文献6)。(その後、第2の水晶体が大きくなると、もともとあった水晶体は、退縮・崩壊を始めます。親は子に道を譲るという自然の摂理が働いているようです)。



(図3) イモリの水晶体再生

水晶体の摘出でも、眼房へのFgf2因子でも、水晶体再生は同様に開始され進行する。組織切片で組織の変化を示しており、水晶体は赤く染め出されている。10～12日の切片中の赤は、DNA合成の進行を示している(BrdU標識)。12日あたりまでが、水晶体再生の第1段階、それ以降が第2段階。再生途上の水晶体を矢印で示す。文献6から、Elsevierの許可を得て転載。

第2段階の開始時で虹彩の背側と腹側を比較すると、虹彩背側だけでWnt2b因子が分泌されていることがわかりました。このことが、虹彩の背側だけから水晶体が再生される原因であることを示すために、次の実験を行いました。虹彩を、背側と腹側に切り分けて別々に培養して、培養皿の中で水晶体の再生を起こさせる実験です。Wnt2bと同じ働きをするWnt3a因子を培養に加えました。すると、Fgf2とWnt3aを培養皿に加えることによって、虹彩腹側からでも、立派に水晶体が発生しました。Wnt因子が作用するか作用しないかで、水晶体再生の第2段階が起きるかどうかが決めることが示されました(図4AB)(文献7)。



(図4) Wntシグナルの作用で進行する、再生第2段階としての水晶体の発生

A. 虹彩の背側断片、腹側断片の単離と培養の模式図。

B. Wnt3aの添加によって、虹彩腹側断片からも水晶体を再生できることを示した実験結果。水晶体は赤くそめだされている(クリスタリンの免疫染色)。

C. 網膜原基の発生過程におけるWnt2bの発現組織の位置の変化。Wnt2b発現組織は紫で示している。眼胞の段階でi, ii, iiiの位置にあった細胞群は、腹側組織の細胞増殖によって、大きく位置を変える。同時に、Wnt2b発現組織も眼杯の背側端に位置を変える。この位置の組織が、虹彩背側に発生する。

A Bは、文献7からElsevierの許可を得て転載。

ではなぜ、虹彩の背側だけでWnt2b因子が分泌されるのでしょうか?網膜と虹彩のもとになる組織である眼杯が作られる過程に、その秘密があります(図4C)。最初、眼胞という脳から側方への出っ張りが作られるのですが、その出っ張りの先端の細胞群でWnt2bが合成され、分泌されて、出っ張りの伸び出しを促進しています。しかし、その袋状の出っ張りから、内側が凹んだ眼杯を形成する際に、眼胞の背側は増殖を遅め、腹側のみが積極的に増殖するために、Wnt2bを発現する細胞群は背側に追いやられ、最終的には、網膜背側の端に限局されます(文献8)。その場所から虹彩の背側部分は生み出されます。虹彩組織の中ではWnt2bの合成は止まっていますが、その組織が水晶体再生モードに入ると、Wnt2bの合成を再開するのです。

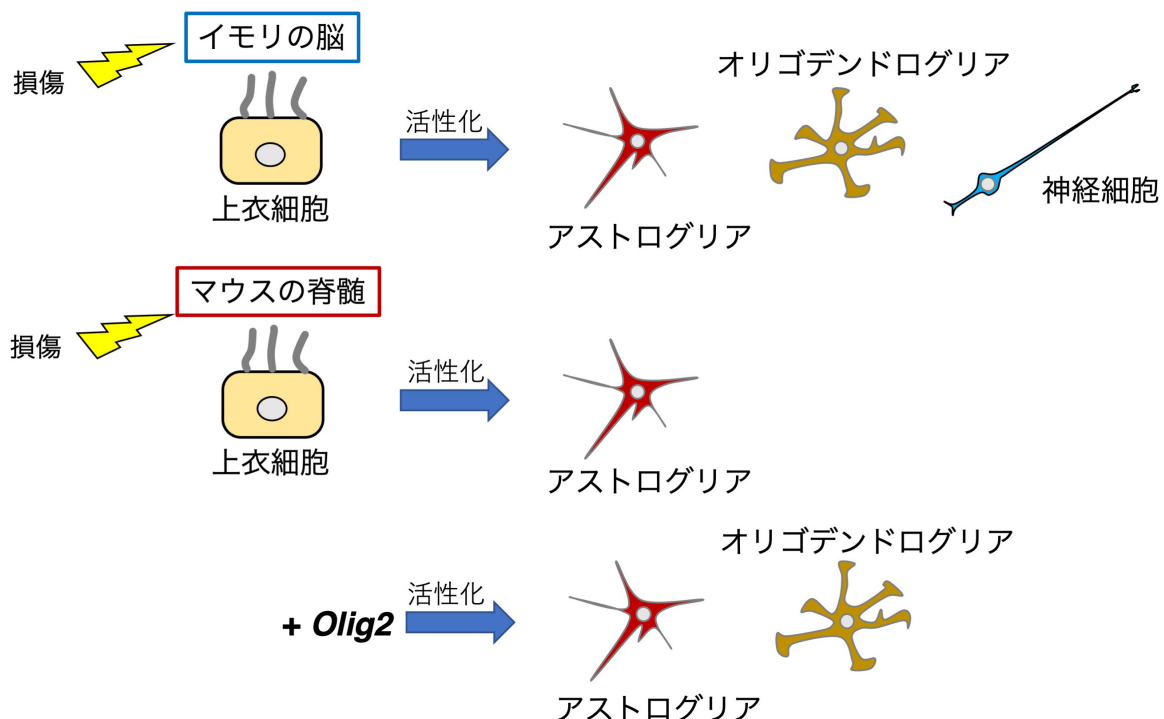
## 脳や脊髄の再生

既にVOL2で紹介した、イモリでは起きる切断した四肢の再生も、幹細胞ではなく既存の体細胞が流用されて起きる現象でした。イモリの再生能力には驚嘆させられます。そのもうひとつの例として、中枢神経系(脳・脊髄)の再生を取り上げましょう。

イモリの中脳を3分の1ほど切り除いても、数ヶ月かければ構造的にも機能的にも再生してしまいます。生体脳には、神経細胞(ニューロン)と2種類のグリア細胞(オリゴデンドログリア、アストログリア)に加えて、上衣細胞と呼ばれる第4の細胞種が存在します。上衣細胞は、脳脊髄液と脳・脊髄組織の境にびっしりと隙間なく配列された細胞で、脳脊髄液側(脳室側)に繊毛を持っています。上衣細胞は元はと言えば、胎児期に神経細胞やグリア細胞を生み出して来た(成体にはない)放射状グリアの成れの果てです。(嗅球や海馬などの、一生を通じて更新される神経細胞のための神経幹細胞も存在しますが、それらの神経幹細胞はアストログリアの一部です。)

イモリの脳の再生の元になっているのは、上衣細胞です。上衣細胞は通常ではほとんど細胞分裂することのない安定な細胞ですが、ひとたび脳が損傷を受けると増殖を開始し(活性化)、その前世であった放射状グリアと同様、神経細胞、グリア細胞を生み出して、脳を再生します(文献9~11)(図5)。

私たち哺乳類の脳が損傷を受けると、ただアストログリア細胞が増殖して、損傷を受けた部分を埋めるだけで(グリオシスという現象)、神経系としての脳は再生しません。その増殖グリア細胞に遺伝子操作を施してなんとか神経細胞を——わずかではあるが——生み出すことができたという報告が相次ぎ、少しの希望を与えていましたが、図5に示したような厳密な細胞追跡実験によって、アストログリアから神経細胞への変化は起きていないことが示されました(文献12)。一方、哺乳類の脳の上衣細胞は、脳の損傷に対して何の反応も示しません。哺乳類の損傷脳の再生については、全く目処が立っていないという現状です。



(図5) 活性化上衣細胞からの神経組織の再生



しかし、脊髄の研究から、少し光明を感じています。頭から尻の間のどこかで大きな脊髄損傷が起きますと、その損傷部位よりも下半身側で運動機能・感覚機能の全てが失われるという大きな影響が出ます。この影響は、脊髄損傷の場所での神経細胞が失われたためではありません。神経細胞は長い軸索で脳と末梢(手足など)をつなぎ、軸索を流れる電気信号で、運動や感覚のシグナルを双方向に送っています。軸索はいわば電線です。その電線の間でショートが起きないように被覆の役割をしているのが、オリゴデンドログリアなのです。脊髄損傷後に、オリゴデンドログリアが再生しないために、損傷部位で電線間のショートが起きて、脳と末梢の間の電気信号が伝わらなくなるのが、「下半身麻痺」の原因です。ですから、オリゴデンドログリアをうまく再生させることができれば、「下半身麻痺」は回避できるはずです。

マウスの脊髄に損傷を与えて脊髄組織の反応を調べたフリセン(Frisén)のグループは、アストログリアが増えるグリオーシスは確かに起きるが、それに先立って、イモリの脳と同じく、上衣細胞が増殖を開始すること、その増殖した上衣細胞がアストログリアを生み出していることに気づきました。さらに詳しく調べると、分裂を開始した上衣細胞でOlig2という転写因子さえ発現してくれれば、オリゴデンドログリアを生み出すのに必要な遺伝子が全て働き出して、オリゴデンドログリアが再生しそうだという予想も立ちました。

実際に、マウスの脊髄に損傷を与えると同時に上衣細胞でOlig2を強制発現する操作を行うと、アストログリアとオリゴデンドログリアの双方が上衣細胞から生み出されるとともに(図5)、下半身麻痺もかなり抑えられたのです(文献13)。

このような作業を、一歩ずつ進めることによって、損傷を受けた脳の場合でも機能を再生する道が切り開かれることを期待します。まずは、脳の上衣細胞の活性化が一つの課題かもしれません。いずれにせよ、イモリでの再生過程を明らかにすることが、哺乳類での組織再生の実現の道標になるはずですよ。

そもそも、イモリで実現される再生過程の多くが、なぜ哺乳類では実現できないのでしょうか?それについては少し専門的になりますが、私は次のように考えています。発生段階の途中の細胞種でも、出来上がった細胞種であっても、その細胞状態に対して邪魔な遺伝子の発現は抑制しなければなりません。代表的な抑制機構に、H3K9me3、H3K27me3という2つの異なったヒストン修飾があります。H3K9me3は遺伝子の発現抑制に加えてそのゲノム領域のヘテロクロマチン化を伴うために、遺伝子発現の再開が難しい状態を導きます(2重鍵状態)。一方、H3K27me3は、遺伝子の制御領域をユークロマチン(euchromatin)状態のまま抑制するので、遺伝子発現の再開がH3K9me3による場合よりも容易です(1重鍵状態)。脳・脊髄の再生のためには、上衣細胞を活性化(細胞増殖の再開)するとともに、上衣細胞では邪魔だった神経細胞やグリア細胞のための遺伝子を再活性化する必要があります。哺乳類では、H3K9me3が遺伝子抑制に多用されていて遺伝子の再活性化が困難であるのに対して、イモリではH3K27me3が多用されていて、容易に遺伝子

の再活性化が起きるのではないかと推測です。さて、事実はどうなるのでしょうか？

## イモリのエース

今回述べてきたように、イモリは、再生過程を研究する上で余獣をもって代えがたい動物なのですが、大きな弱点がありました。ほとんどのイモリは、実験室の中で世代を重ねるのに数年を要し、繁殖率も高くないという点です。図2に示したような厳密な実験を行うには、数世代を要する遺伝子操作が必要なのですが、これまでのイモリではそのような実験はほとんど不可能だったのです。

最近、そのイモリの欠点を克服した「エース」が現れました(文献14)。イベリアトゲイモリ(*Pleurodeles waltl*)です(図6)。図6中の表に示すように、実験室の中で短期間によく繁殖するだけでなく、再生のスピードも早く、さらに最も現代的な遺伝子操作法であるゲノム編集の効率が、これまでに使われた動物種の中でも格段に高い(文献15)という利点があります。先に述べた、上衣細胞からの脳の再生も、このイモリを用いて証明されたものでした(文献11)。

なぜ「トゲ」イモリなのか？イベリアトゲイモリの肋骨に外向きの出っ張りがあるため、相手を威嚇する際には肋骨を広げて出っ張り(トゲ)を皮下から出すことから来ています。

スペインのイベリアトゲイモリはIUCN Red Listで準絶滅危惧種に指定されていますが、現在研究に利用されているイベリアトゲイモリは、以前にペット化された個体群のさらなる人工繁殖によって、研究に供されているものです。この動物の研究環境での繁殖力の賜物です。

*Pleurodeles waltl*



	イベリアトゲイモリ	アカハライモリ	ネッタイツメガエル
体長	12~14 cm	8~15 cm	4~4.5 cm
オスの成熟齢	6月	2~5年	5月
メスの成熟齢	9月	2~5年	6月
卵の直径	1.2~1.5 mm	~2 mm	0.7~0.8 mm
1度の産卵数	150~600	5~20	1000~

(図6) イベリアトゲイモリと、その実験動物としての特長

写真は、広島大学両生類研究センター林利憲教授提供。表は文献14を参考に作表。

---

## 引用文献

- [1] Yanger K, Zong Y, Maggs LR, Shapira SN, Maddipati R, Aiello NM, Thung SN, Wells RG, Greenbaum LE, Stanger BZ. (2013). Robust cellular reprogramming occurs spontaneously during liver regeneration. *Genes Dev.* 27(7):719-24. doi: 10.1101/gad.207803.112.
- [2] Deng X, Zhang X, Li W, Feng RX, Li L, Yi GR, Zhang XN, Yin C, Yu HY, Zhang JP, Lu B, Hui L, Xie WF. (2018). Chronic Liver Injury Induces Conversion of Biliary Epithelial Cells into Hepatocytes. *Cell Stem Cell.* 23(1):114-122.e3. doi: 10.1016/j.stem.2018.05.022.
- [3] Han X, Wang Y, Pu W, Huang X, Qiu L, Li Y, Yu W, Zhao H, Liu X, He L, Zhang L, Ji Y, Lu J, Lui KO, Zhou B. (2019). Lineage Tracing Reveals the Bipotency of SOX9+ Hepatocytes during Liver Regeneration. *Stem Cell Reports.* 12(3):624-638. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.01.010.
- [4] Colucci VL. (1981). Sulla rigenerazione parziale dell'occhio nei Tritoni-Istogenesi e sviluppo: Studio sperimentale. *Mem R Acad Sci Ist Bologna.* Ser 51:593-629.
- [5] Wolff G. (1895). Entwicklungsphysiologische Studien. I. die Regeneration der Urodelenlinse. *Wilhelm Roux Arch Entwickl-Mech Org.* 1:380-390.
- [6] Hayashi T, Mizuno N, Ueda Y, Okamoto M, Kondoh H. (2004). FGF2 triggers iris-derived lens regeneration in newt eye. *Mech Dev.* 121(6):519-26. doi: 10.1016/j.mod.2004.04.010.
- [7] Hayashi T, Mizuno N, Takada R, Takada S, Kondoh H. (2006). Determinative role of Wnt signals in dorsal iris-derived lens regeneration in newt eye. *Mech Dev.* 123(11):793-800. doi: 10.1016/j.mod.2006.08.009.
- [8] Kondoh, H. (2002). *Development of the Eye. In Mouse Development* (Rossant J, Tam PPL, eds), Chapter 21, pp.519-538. Academic Press, Sand Diego and London. ISBN: 0-12-597951-7.
- [9] Okamoto M, Ohsawa H, Hayashi T, Owaribe K, Tsonis PA. (2007). Regeneration of retinotectal projections after optic tectum removal in adult newts. *Mol Vis.* 13:2112-8.
- [10] Berg DA, Kirkham M, Beljajeva A, Knapp D, Habermann B, Ryge J, Tanaka EM, Simon A. (2010). Efficient regeneration by activation of neurogenesis in homeostatically quiescent regions of the adult vertebrate brain. *Development.* 137(24):4127-34. doi: 10.1242/dev.055541.
- [11] Urata Y, Yamashita W, Inoue T, Agata K. (2018). Spatio-temporal neural stem cell behavior leads to both perfect and imperfect structural brain regeneration in adult newts. *Biol Open.* 7(6):bio033142. doi: 10.1242/bio.033142.
- [12] Wang LL, Serrano C, Zhong X, Ma S, Zou Y, Zhang CL. (2021). Revisiting astrocyte to neuron conversion with lineage tracing in vivo. *Cell.* 184(21):5465-5481.e16. doi: 10.1016/j.cell.2021.09.005.
- [13] Llorens-Bobadilla E, Chell JM, Le Merre P, Wu Y, Zamboni M, Bergenstr hle J, Stenudd M, Sopova E, Lundeberg J, Shupliakov O, Carl n M, Fris n J. (2020). A latent lineage potential in resident neural stem cells enables spinal cord repair. *Science.* 370(6512):eabb8795. doi: 10.1126/science.abb8795.
- [14] Hayashi T, Yokotani N, Tane S, Matsumoto A, Myouga A, Okamoto M, Takeuchi T. (2013). Molecular genetic system for regenerative studies using newts. *Dev Growth Differ.* 55(2):229-36. doi: 10.1111/dgd.12019.
- [15] Takeuchi T, Matsubara H, Minamitani F, Satoh Y, Tozawa S, Moriyama T, Maruyama K, Suzuki KT, Shigenobu S, Inoue T, Tamura K, Agata K, Hayashi T. (2022). Newt Hoxa13 has an essential and predominant role in digit formation during development and regeneration. *Development.* 149(5):dev200282. doi: 10.1242/dev.200282.



## INVITATION

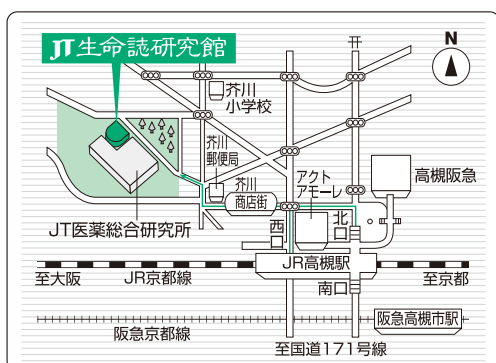
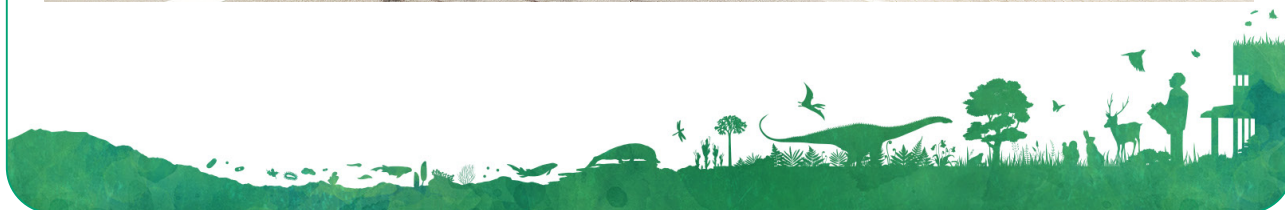
# 生命誌へのお誘い



## 創立30周年を迎えました ごあいさつと催しへのお誘い

JT生命誌研究館は、2023年で創立30周年を迎えました。ホームページにて、永田館長・中村名誉館長より、活動を振り返り、支えてくださった皆さまに改めて感謝の気持ちをお伝えするごあいさつ文を掲載しました。私たちはこれからも、生命誌の基本から足を離すことなく、多様なありようを展開します。感謝の気持ちと共に、皆でこれからのを考える催しも企画しています。

創立30周年特設サイト



## 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。