



石灰カイメンのさまざまな種のスケッチ(エルンスト・ヘッケル画)。ヘッケルは、原生生物や刺胞動物、脊椎動物の胚発生などを観察し、単細胞生物である繊毛虫の群体が、多細胞動物の起源であるとする「ガストレア説」を唱えた。

今号テーマ

生命誌の時間

今号は、現代の生命科学を含め、生きものを扱う学問がこれまでどのような形で「生きている」ことを捉えてきたのかを考えます【PERSPECTIVE】。生きものの科学は、自然を記載する「自然誌(Natural History)」に始まります。やがて生物と無生物を区別し、動物と植物を共に生きものとして見る「生物学」の視点が生まれ、生きものの共通祖先の想像から、進化の考えが浸透していきました。20世紀後半、遺伝の実体である細胞の中のDNAが分析できるようになり、それまで仮説で語られてきた進化やさまざまな生命現象を、今では分子レベルで解析することができます。理解が進めばまたわからないことがみつかりますが、人と人との関わりのなかで科学は進歩します。それを生きた知恵にしていくのが生命誌です。

ヒトゲノム計画が始まった1990年代、人間も含めて生命とは何かを考えることが必要であり、科学で生命現象を捉えた上で、生きものとしての人間を考えるとところから始めようという思いから生まれたのが、「生命誌研究館」です。【SYMPOSIUM】では、研究館が30周年を迎えた今年、中村桂子名誉館長が研究館の活動を振り返り、生きものの研究と表現を通して研究館が大切にしてきたことを改めてお伝えします。

私たちはこれからも、生きものたちが教えてくれる事実を大切に研究し、表現していきます。「人間は生きもの」というあたりまえのことを、科学が明らかにした事実をもとに再確認する知を創ります。

もくじ

SYMPOSIUM

生命誌版『ピーターと狼』と共に歩んだ30年

中村桂子 JT生命誌研究館名誉館長

PERSPECTIVE

「生きている」を知る学問でたどる

生命誌の時間

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.7

近藤寿人

EXHIBITION

生きものの時間 第3期
—進化の時間—

科学の未来と生命誌

生命誌版『ピーターと狼』と共に歩んだ30年

中村桂子 JT生命誌研究館名誉館長



CHAPTER

1. はじまりは3人との出会いから
2. 願ってもない心強い同志とのスタート
3. すべての人にひらかれた科学のコンサートホールとして
4. 30周年に提案する二つのこと

はじまりは3人との出会いから

JT生命誌研究館の30周年の催しに、こんなに大勢の方にお越しいただいて、本当にありがとうございます。30年を30分でお話ししなければなりませんので、時間がなかなか足りません。お礼は一言の中に思いを込めて、話を始めさせていただきます。



私は物事が可能になるには人との出会いが大事だと思っています。JT生命誌研究館は、これからお話しする3人との出会いから始まりました。一人目は渡辺格先生で、お会いしたのは1960年代、分子生物学、DNA研究の日本のパイオニアでいらっしゃいました。大腸菌しか扱えなかった当時に渡辺先生は「ただメカニズムを知るだけじゃないよ。ここから生命とは何か、人間とは何かというところまでつながり、精神まで考える学問なんだよ」とおっしゃっていました。

70年代に入って、もう一人の恩師である江上不二夫先生は、まさにそれを具体的にする生命科学研究所をつくられました。江上先生は生命の起源が大好きで、多分、日本の中で生命の起源の実験を初めてなさった方だと思います。「遺伝学、細胞生物学、発生学、脳研究、生物地球化学、全部含めて“生命科学”を始めよう。これからの生物学は生命とは何か、人間とは何か、それをもとにして科学技術をどう進めるか、ということまで考えなくてはいけないね」とおっしゃいました。

そして3人目は下河辺淳さん。科学者ではなく、国土庁で日本の国づくりをなさった方です。日本の国づくりに携わる中で科学が大事だと考えるようになり、筑波学園都市をおつくりになりました。そのとき私に、「これをつくるに当たっては科学技術と人間ということをしっかり考えたい。“科学は大事だけど、そこにはいろんな問題があるからそれを考える”ということではなくて、“本当に、科学と人間の関係がどうあるべきか”を考えてほしいんだ」と言われました。



この3人に、「生きものとしての人間を知り、それを基本に人間の生き方、社会のあり方を考えなさい」と言われたのだと思っています。人間の生き方を考えるのは哲学がやってきたことですが、「生命科学で生命現象をしっかり捉えた上で、生きものとしての人間を考えるとところから始めよう」ということです。その重要性はよく分かります。でも具体的な方法論を見つけなければなりません。科学を踏まえながら「生きるとは」という問いを考えるのです。何をどこからはじめたら良いかと

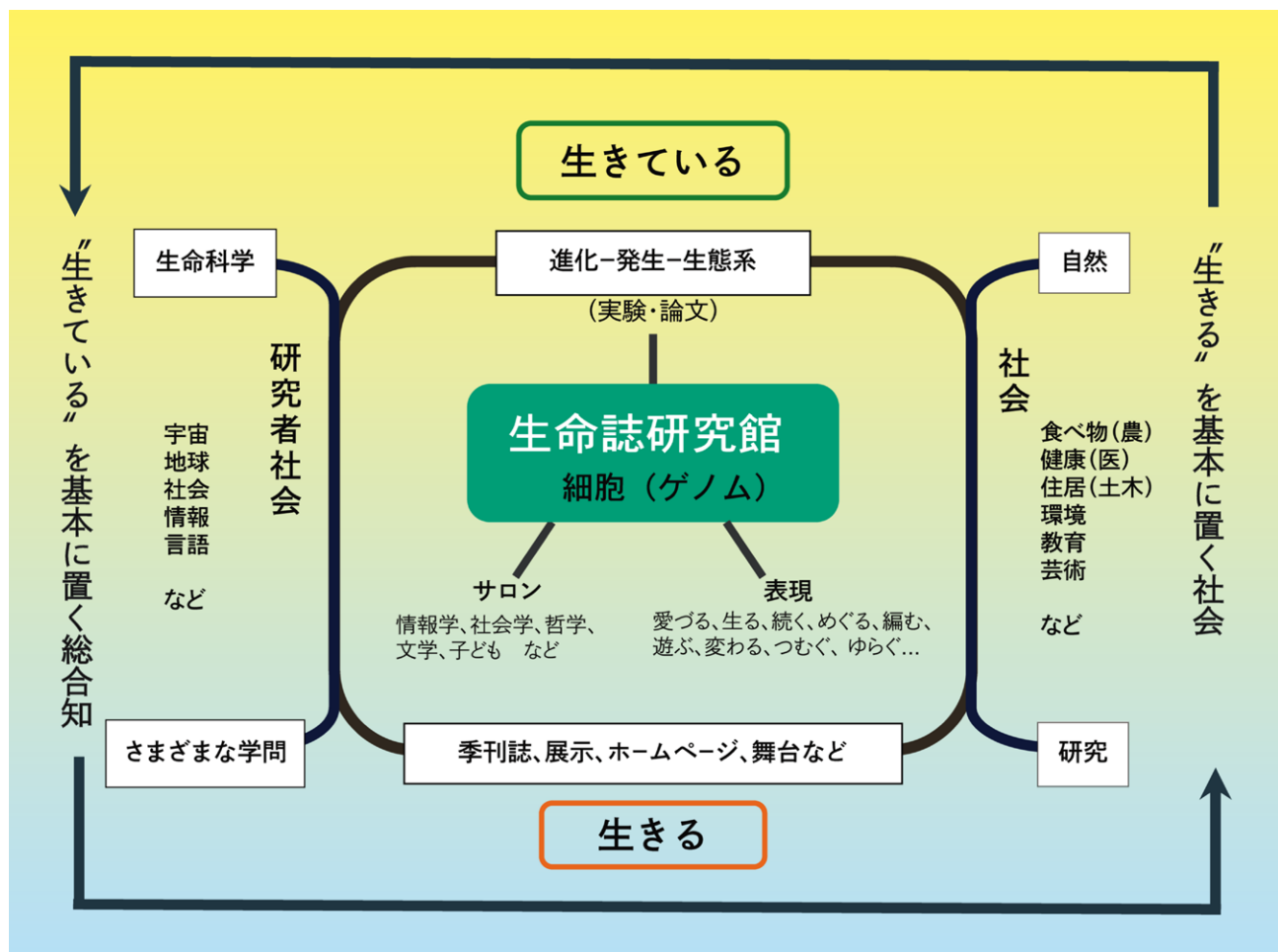
さまざまなことを考え、しかし悩んでいましたが、タイミングとはあるもので、その頃にヒトゲノムプロジェクトが始まりました。

当時、生命科学の主流はがん研究でした。がん研究は、がんの原因となる遺伝子を見つける。膀胱がんの遺伝子、大腸がんの遺伝子、と、個々の関連遺伝子を見つけていっても、なかなかがんという病気の全体像は分からない。結局、遺伝子はネットワークで働いているから、すべての遺伝子が分からなければ駄目だとなりました。そこでゲノムという捉え方で、ヒトが持っているすべての遺伝子を解析してしまおうというプロジェクトが始まったのです。ここで私はゲノムという言葉に反応しました。DNAを遺伝子でなくゲノムとして捉えると「これまでと別の見方ができる」と思ったのです。ゲノムはDNAという分子です。ゲノムが入った細胞が、生きものの基本です。“私のゲノム”というように個体も考えられます。ヒトゲノムとして生きものとしてのヒト、つまり人類を考えられます。ゲノムはDNAという具体的存在でありながら、生きものが持つ階層性の問題を解決する手段となるのです。ゲノムとは“お団子の串”として階層性を貫きます。生きものを考えるお団子の串。こんなものはこれまでどこにもありません。しかも、ゲノムは全体でありながらすべて解析できます。私のゲノムを解析して、そこに見つからないものはないと言えるのです。これはすごい。他にこのようなものはありません。これを持てば、生命科学の研究から、人間の本質に迫ることができる。ゲノムですべてが分かるというものではありませんが、これを切り口にすれば新しい「知」が創れると思いました。



【生命誌絵巻】 協力：団まりな 画：橋本律子

そこで考えたのが「生命誌絵巻」です。生きものって本当に多様ですね。でもすべての生きものが、40億年ほど前に生まれた祖先細胞から生まれた。生きもののゲノムの中には、その生きものの歴史が丸ごと入っている。ゲノムを調べるとその生きものの基本が見えてくるし、ゲノムを比べれば生きものたちの関係が見えてくる。そして大事なことは、私たち人間がほかの生きものたちと同じように、この絵の中にいるということです。「生きものつながりの中にいる人間」を考えていこう。哲学を否定するわけではありませんが、人文科学では、人間は生きもののいる扇の外側、上にいると考えています。更に問題なのは現代社会を支える科学技術文明は、人間は外から自然を操作するものとしています。だから“人間と自然”として対立させるのですが、人間は自然の中にいるのです。扇の外側から見ると自然に対して上から目線になりますが、同じ扇の中において、自然に対して、中から目線で考えるのが生きものである人間の生き方だ。この考えを具体化する場をつくりたいと思いました。新しい「知」は生命誌(Biohistory)、それを創りあげていく場は研究館(Research Hall)です。そんなとんでもない考えをJTがサポートしてくださり、1991年に準備室をつくり、1993年にJT生命誌研究館が誕生しました。



願ってもない心強い同志とのスタート



岡田節人初代館長



大澤省三顧問

科学を文化として

ここでは他にはない階層性を貫くお団子の串であるゲノムの存在が重要であり、生きているということを生命科学として研究していかなければなりません。ここでまた人との出会いがあります。生命誌研究館を実現させるには、館長は岡田節人先生になっていただくしかないと思いました。でも岡田節人先生は、そのとき自然科学研究機構長。この分野のトップにいらっしゃる方が、こんなとんでもないことをやったださるかどうか。でも奇跡は起こるもので「いいよ」と即答してくださいました。そのときお付けになった条件がたった一つ。大澤省三先生と3人でやること。私にとっては願ってもないことです。そこから3人で、科学は文化であり、芸術と共に歩むことを意識しながら、人間を考える場をつくっていくことを考えました。抽象的に考えるのではなく具体的に生きものを調べ、そこから学ぶことを基本に置くという考え方はありましたが、実際に何を調べたらよいか。マウスやショウジョウバエなど実験室にいる生きものではなく、自然界にいる小さな生きもの。そこでプラナリア、ナナフシなど面白い現象のわかっている生きものをと考え、いろいろな研究室を訪れました。チョウははずせません。この時が一番楽しかったと今思い出します。

そんな折に『オサムシを分ける錠と鍵』という本が出版されました。石川良輔先生が生殖器を使ってオサムシという虫の分類をなされた集大成です。表紙に、見事なオサムシの絵がある。サイエンティフィックイラストレーションです。当時の日本ではサイエンティフィックイラストレーションへの関心がありませんでした。アメリカのスミソニアン博物館で勉強された木村政司さんの作品です。これでオサムシをとりあげることになりました。

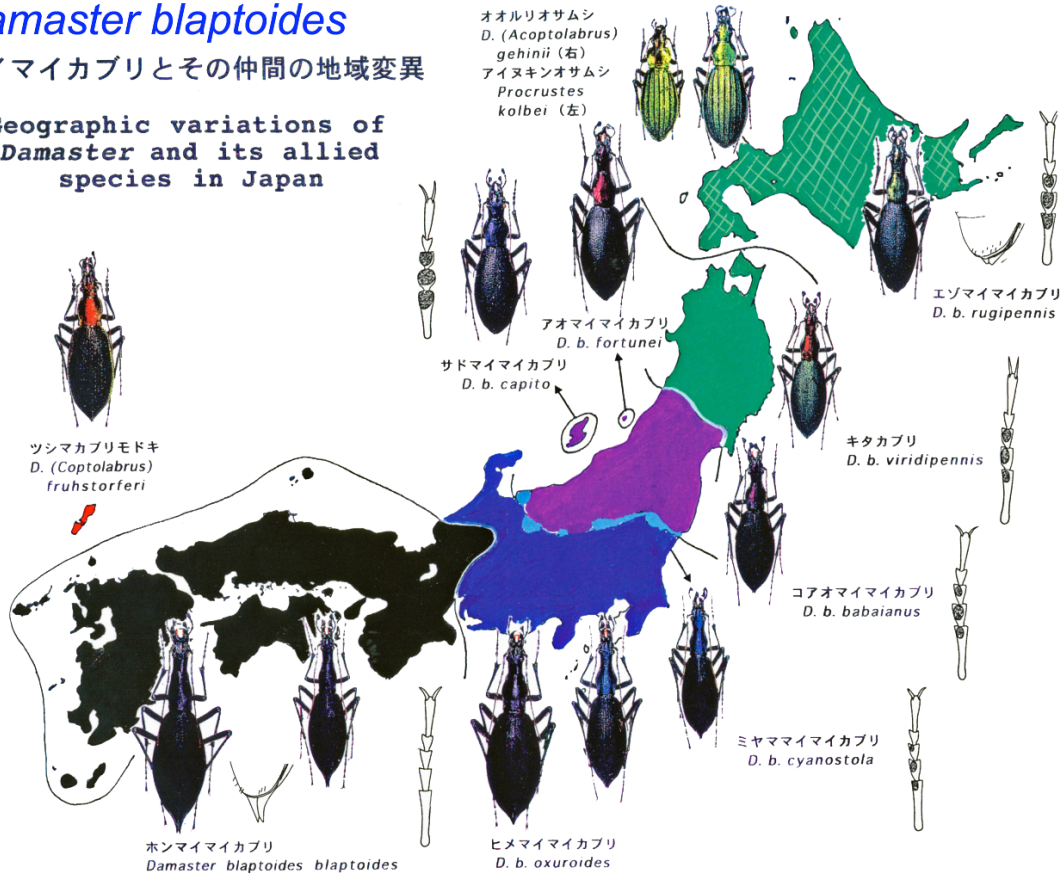


日本のオサムシに注目して、ミトコンドリアDNAの解析から系統樹を描きました。こうして分類された、オサムシの仲間マイマイカブリのそれぞれがどこに暮らしてるかをみました。すると、日本列島の各地域ごとに、オサムシがきれいに分布しました。オサムシには翅がなく、地面を移動するだけですからこのような分布は納得できます。でも、各地域の境界のもつ意味はわかりません。すると、神戸大学にいらっしゃった地質学の乙藤洋一郎先生が「これ、日本列島形成の歴史を語ってますよ」とおっしゃったのです。オサムシはヒマラヤのあたりで生まれて、アジア大陸を歩いていた。2200万年ぐらい前に大陸の端にきたら、日本列島が大陸から離れたわけです。その上に乗っていたオサムシ。その後、日本列島は八つに分かれたり集まったりして、現在のかたちになりました。オサムシの系統樹と、日本列島の形が重なるのです。みんなで、そんなことあるの?とびっくりして。よく考えてみたらオサムシは地面の上に乗っているのですから当たり前。生物学者は虫しか見ない、地質学者は地面しか見ない。そうではなくて私たちは自然を見よう。ここで私たちは学問と学問の間に壁はない、みんなで一緒に自然を見ようということになりました。学際といって学問を融合しようという動きがありますが、そうではないのです。このような形で学問の壁がとれていくのです。生命誌はそのような知であることを具体的に示すことができました。

Damaster blaptoides

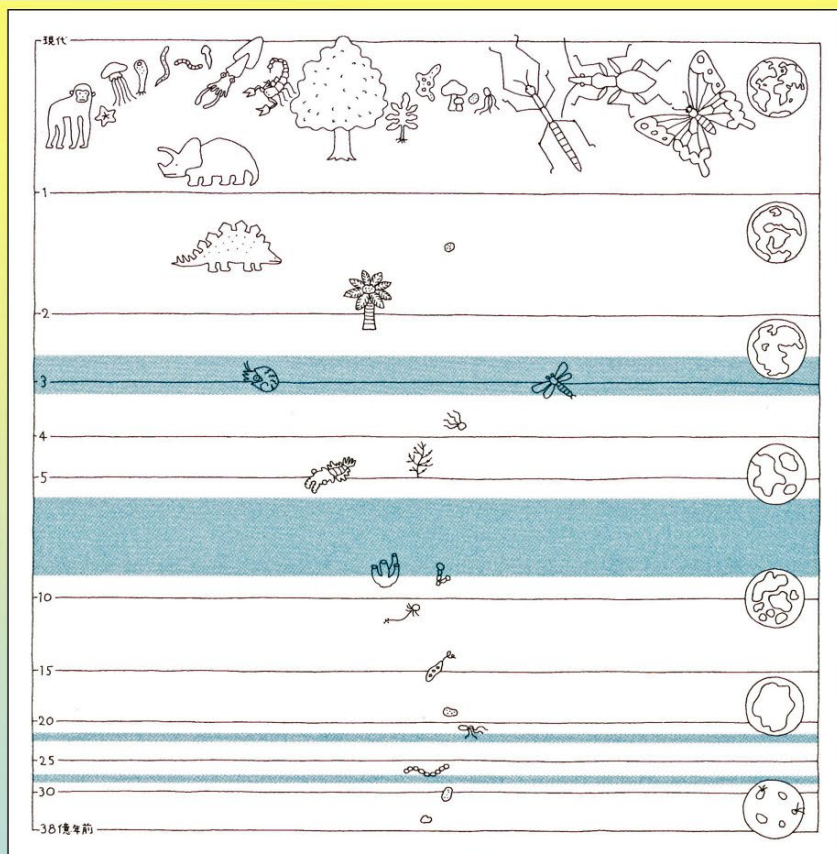
マイマイカブリとその仲間の地域変異

Geographic variations of
Damaster and its allied
species in Japan



最近では、日本人がどこから来たのかというような歴史をDNAで調べています。人類の移動の軌跡をDNAで詳しく調べられるようになりました。私たちとしてはそういう研究の先駆けになれたかなと自負しています。研究対象となるオサムシは外に出て採取しなければなりません。そのサンプルを集めてくださったのはアマチュアの方たちです。幸いオサムシには愛好家がたくさんいました。ここで、研究者とアマチュアの壁が取れました。壁はなく、みんなで研究の進捗を共有できるように「BRHおさむしニュースレター」を作りました。仲間を更に増やそうと絵本も作りました。エンデバーで宇宙へ行く毛利衛さんが「お友だちの宝物を持っていけるので、中村さん、何か宝物ない?」と仰ってくださいました。研究仲間のアマチュアの方が新種を見つけ、大澤先生に敬意を表して、名前を付けたオサムシ *Carabus* (*Shenocoptolabrus*) *osawai* がいましたのでそれを毛利さんに預けました。地面をはって私たちにいろいろなことを教えてくれたオサムシ君、宇宙へ行って地球をよく見ておいでと送り出しました。このオサムシは宇宙を回ってきたというNASAの証明書と一緒に、研究館にありますので、ぜひ見てください。

ある時和田誠さんが、「僕は科学にこれっぽっちだって関心を持ったことがない、今も関心なんかない。でも、中村さんの生命誌の話はすごく面白いんだよ」とおっしゃってくださいました。そこで月に1回、和田誠さんに生命誌のお話をし、『生きものが見る私たち』という楽しい本にまとめました。そこで10周年に和田さんに生命誌絵巻をお願いしました。初めの「生命誌絵巻」は生きものだけを描いているのですが、オサムシが教えてくれたので、地球の変化と生きものとの関係も入れた、「新・生命誌絵巻」です。ブルーの筋は多くの生きものが絶滅した時期を示しています。



新・生命誌絵巻 (和田誠 描)

研究館の10周年に38億年の生命誌への地球の影響を加えました。地球が大きく動く中、ブルーで表したのは、いわゆる絶滅の時です。生命誌は決して穏やかなものではなく、その中で続いてきたのが生きものなのです。

すべての人にひらかれた科学のコンサートホールとして

生命誌研究館は、あらゆる人に開かれた場として創られてきました。もちろん今もそれが基本です。あらゆる人と共に考えることによって新しい知をつくっていく場が生命誌研究館ですので、これからもぜひみなさまと一緒に考えていただきたいと思っています。作家の高村薫さんが研究館を愛してくださり、「生命誌研究館を訪ねるたびに、これと似た空間は世界のどこを探してもないと感じる。生命科学が「生命誌」へと進化して身近ないのちと一気につながったように、研究館ではその最先端の研究と、私たちの驚きや感動がつながり、ともに38億年の時間に連なっている実感へと誘われる。日々、生命誌を編み続ける研究者たちと、それを訪ねて集う大人や子どもたちの穏やかに満たされた笑顔と、小さな生きものたちの輝きに出会う幸福な2時間である」と言ってくださいました。また、画家の堀文子さんも生命誌研究館を大好きで、「知識や機械に頼り、自分の目で見、手足で体験することを忘れた人間、草木や虫、獣と同じ命の中で生かされていることを忘れ、思い上がった人間に、生命誌研究館は私たちが何億年もかけて地球が作り上げた生きものの一つであることを気付かせてくれる貴重な館です。ここはおごり高ぶった人間たちが目を覚ますために一度は訪ねなければならない魔法の館です」と言ってくださいました。こういう言葉を大事にして私たちは研究館の活動を続けています。生きているとはという問いを、このように考えていくのが生命誌研究館。研究では論

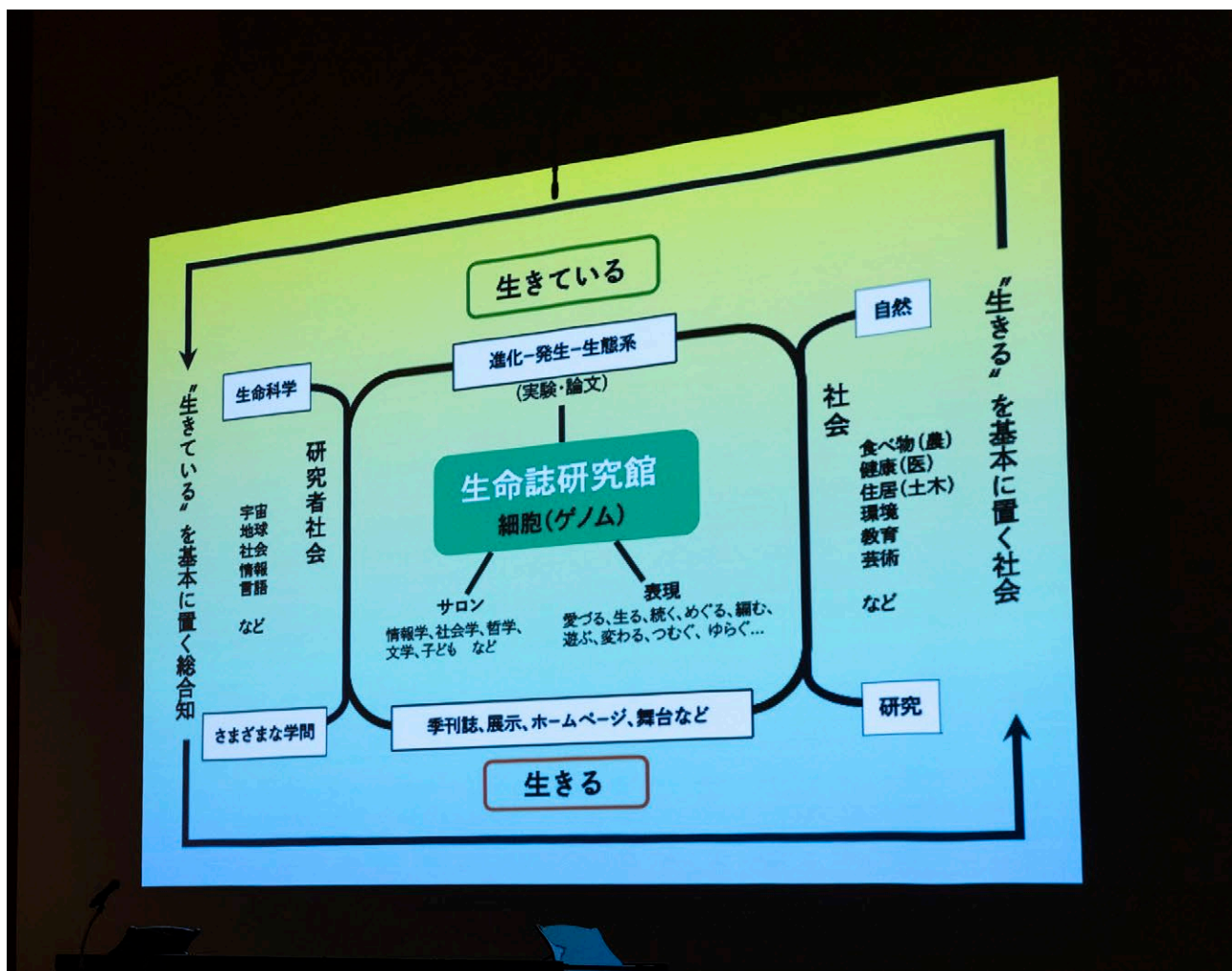
文を書きます。論文は楽譜と同じです。ですから、演奏しなければなりません。音楽を演奏せず、楽譜だけを置いておいたら普通の人にはわかりません。研究も同じです。だから私たちは、いつも演奏しようと。科学のコンサートホールです。大学ですと、研究を「広報する」とおっしゃる。広報ではありません。私たちのわかったことを表現して、それをみなさんと共有する。音楽のホールで、広報とか教育とか言いません。音楽を共有して楽しむ。科学を演奏しますので、共有してください。みんなで一緒に考えましょう楽しみましょう。生命誌研究館には5つの部屋があるんですが、4つが実験室で、もう1つは表現を考える研究室です。実際には季刊誌とかホームページなどを作り、お伝えしています。研究館にお越しただいて展示をご覧になるなど、ぜひ生命誌研究館の活動に参加して、新しい知を創るために一緒に考えていただきたいのです。



生命誌マンダラ

生命誌のコンセプトを表現するものを、もう一つお示しします。生命誌マンダラです。中心に描いてあるのは受精卵です。私たちは受精卵から始まりさまざまな臓器が生まれ個体が生まれ、個体同士がつながり合って生態系がある。全てが受精卵から始まって、そこから生まれた生きものの世界を表現したのが「生命誌マンダラ」です。マンダラは、中心に大日如来様がいらっしゃるって、大日如来様が、さまざまな仏様の姿としてさまざまな世界にあらわれる様子を描いている。受精卵がまさに大日如来様で、そこにいろいろな可能性が詰まっており、それがさまざまな形で表現されて、生きもの世界ができるという世界観の表現として「生命誌マンダラ」を描きました。「生命誌絵巻」、「新・生命

誌絵巻」、「生命誌マンダラ」。この3つは生命誌研究館の入り口の壁に展示しています。私たちはそれを見ながら、非常に多様だけれども共通性がある生きものたちの、40億年という長い長い歴史を考える。ゲノムは面白いもので、全体を示しながらすべてを分析できるのです。全体を示しながら全部分析可能というものは、ほかにはありません。私たちは分析可能であり、かつ全体を考えられるゲノムを切り口にして、生きもの全体を考えています。そこには地球の歴史や成り立ちも関わってくる。「生命誌絵巻」、「新・生命誌絵巻」、「生命誌マンダラ」の3つの表現は、私たちが生命誌を考えるときの基本になっています。ここでもう一度、生命誌研究館とは何かを示す図を見てください。この中に私たちの思いと具体的な活動の全てが入っています。



今、申し上げたのは、この真ん中の活動です。さらにお話ししなければならないのが、この左側と右側。私たちは社会の中にいるわけですから、私たちが面白いねと言ってるだけではいけない。ほかとつながらなければいけません。研究者社会につながって、新しい学問、新しい考え方を一緒につくっていくことを楽しみたい。もう一つは、社会全体とつながって、人間が生きものであるということに大事にする、そういう社会にするために大事なことを、必要なことを、発信していったみんなと一緒に考える。その二つが研究館の大事な活動です。

一つの例をお話しします。宇宙論で世界的な学者でいらっしゃる佐藤勝彦さんが、初代館長の岡田先生と同じ自然科学研究機構の機構長になられたときに、アストロバイオロジーセンターをつくられました。宇宙生物学でしょうか。地球だけでなく、宇宙のほかの星にも生きものがいるかもしれない。そこにはどんな生きものがいるんだろうということを調べようという、全く新しい学問です。このセンターをつくる準備のとき、私も一緒に考えるお手伝いをしました。「僕がこのセンターを考えたのは、生命誌研究館のサロンがあったからだ」と、生命誌研究館のサロンでこういうことを考えたんだと言われました。そのようなかたちで、新しい学問につながっていく芽を生命誌研究館は生み出せるのです。楽しいことです。これからも、どんどんやっていきたいと思っています。

図の右側については、さまざまな活動がありお話しきれません。「生きるってどういうことだろう?」と考えることを大事に思っている方、特に「生命誌絵巻が自分の気持ちと重なる」とおっしゃる方がとても大勢いてくださいます。学校関係の方、地域で活躍してる方、いろんな方が一緒に考えてくださいます。今、私が楽しく関わっているのが土木です。土木って、コンクリートやガラスではなくて土と木とあるではありませんか。村や町は生きものとして生きる基本の場ですよね、と申し上げたら、生きものとしての土木を考えましょうというお仲間ができました。今、一緒に考え、行動を後援するのを楽しんでいます。小さな力ですが、いろいろな広がりが出てきています。一例として、長い間やっているのが子どもたちの農業です。福島県喜多方市、それから北海道美唄市での活動です。この二つの市には小学校農業科があります。時間割の中に農業を入れている。だから、子どもたちがずっと農業のことを考えてくれている。その農業を、「あなたが生きものであること」を学ぶ農業ということにして、みなさんと一緒にやっています。こんな活動が、少しずつ日本中の小学校に広がっていくことを願っています。私は農業は知りませんから、採れたてのトウモロコシを生で食べるとこんなにおいしいものか!というようなことを生まれて初めて味わったりして楽しんでいます。子どもたちと生命誌絵巻で語り合います。そうすると子どもたちは、「つながりの中に自分がいる」ということに気づいて感想を書いてくれる。人とつながっているんだよね、生きもの同士つながっているんだよねって、自分たちから言ってくれます。

30周年に提案する二つのこと

こんな活動がさまざまなかたちであるのが生命誌研究館。全ての人に開かれているところです。今日までに、生命誌研究館でやってきたことをここでお話ししました。では、これから二つのことを生命誌研究館の提案として聞いてください。

今最も大事なものは世界観、「生命誌的世界観」です。古代から中世、私たちは生きものとして、生命論で生きてきた。これは尊敬する哲学者、大森荘蔵先生が教えてくださったことです。その時代は「略画」を描いて生きていたのだと。時間や多様性を生かして、それぞれの地域にあった生き方をすることがあったわけです。ところが、近代になり科学が生まれました。そうしますと、「密画」が

描けます。密画は物理学でしたら素粒子、生命科学でもDNA、RNA、タンパク質などの分子で説明します。密画で描くことは重要ですが、そこから機械論的世界観が生まれ、効率よく、一律の進歩を求める社会につながりました。21世紀は、みんなで一緒に考えて、略画と密画を重ね描きしていきましょうという提案をしたいのです。重ね描きは大森荘蔵先生の言葉です。科学を否定するものではありません。けれども、密画だけでやっていくとどうも怪しくなっていく。生きものらしくなくなっていく。だから密画と略画を重ね描きして、時間を大事に、多様性を大事にし、進化する社会をつくれれば、生きものである人間が暮らしやすくなると思うのです。このような世界観が、30年の生命誌研究の活動から生まれましたのでこれを提案していきます。

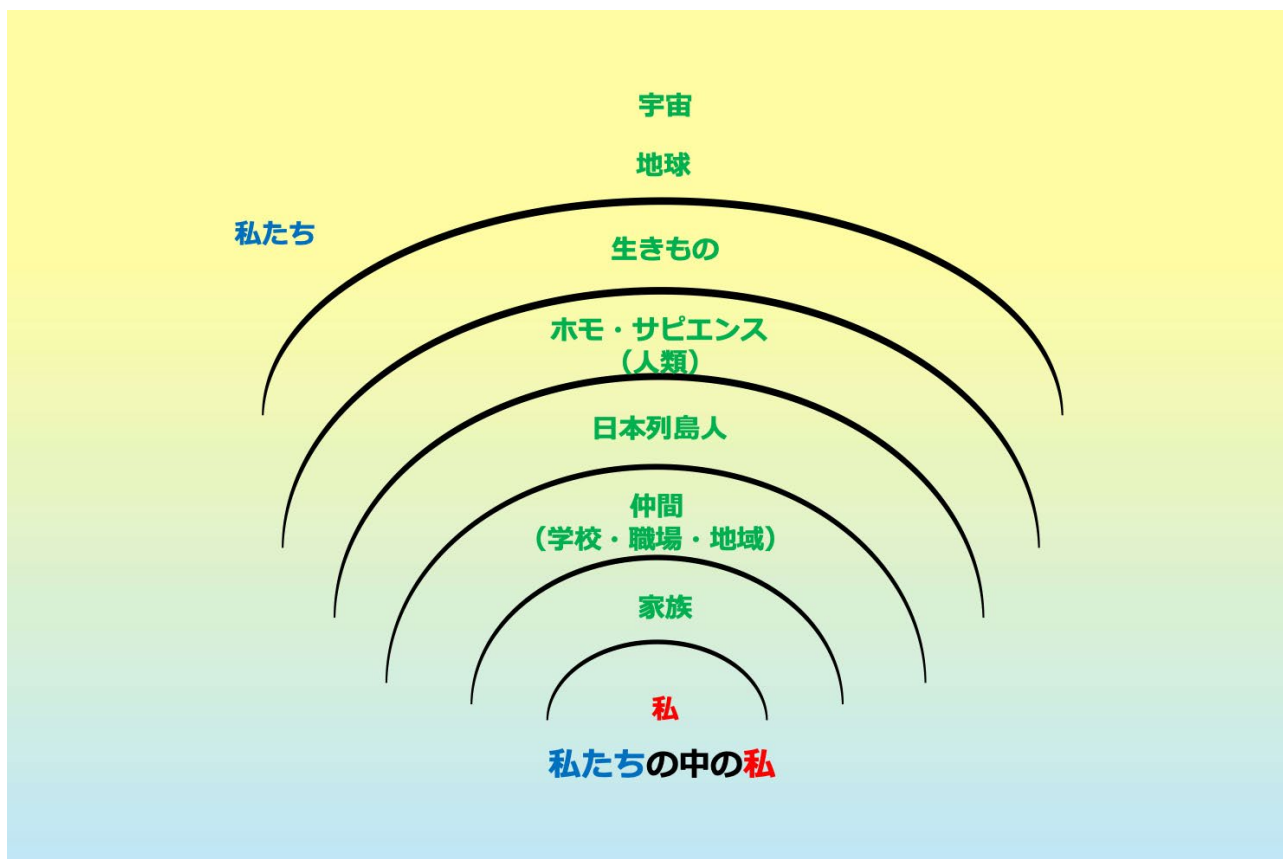
生命論	古代～中世	略画	時間・多様
機械論(科学)	近代	密画	進歩 (効率・一律)
新しい生命論(生命誌)	21世紀	略画と密画の 重ね描き	進化 (時間・多様)

生命誌的世界観

もう一つ、今の社会は「個」を大事にします。もちろん個は大事、「私」は大事です。でも、私、私と言い過ぎるために私探しをして、自分がわからなくなり、つらくなる人がいます。生命誌では常に私たちの中にいるという事実に注目します。私たちの中の私というと、家族の中、学校のお友達の中、と身近なところから始めるのが通常です。生命誌での「私たちの中の私」は、まず「私たち生きものの中の私」から始めます。生命誌絵巻を思い描いてください。生きものたちの中にいる人類は1種、ホモサピエンスだけで、アフリカで生まれ地球のあらゆる場所に広がっていきました。ロシアもアメリカも中国も日本も、みんなアフリカから出た人たちが住んでいるのです。長い歴史を共有する仲間がなぜ戦争などしなければならないのか。そういうことが見えてくると思います。その中の日本人としてどう生きるか、同じ地域で暮らす仲間とどう生きるか、家族としてどう生きるか。私たち生きものから始めると地球のことが考えられます。佐藤勝彦さんのお話のように宇宙まで広がる。「私たち生きものの中の私」を考えましょう。

略画と密画を重ね描きして、私たちが生きものであるということを基本に置く世界観を持ち、「私たち生きものの中の私」という意識で暮らすこと。そうしますと、心が広くなり気が楽になります。つらい

気持ちは消え、おおらかになる。これまで多くの方がこのような気持ちになったと言ってくださいました。これをみんなで考えていくことで、生きものとして生きる暮らしやすい社会ができると思っています。研究館の活動を示した図の右側の部分をこのような形で進めていくのがこれからです。食べもの、健康、住居、教育など、考えることはたくさんあります。どれもこの考え方で進めることで地球での暮らし方が見えてくると思います。



30年を30分。かけ足でお話ししてきました「生命誌研究館」の活動は、「人間は生きもの」というあたりまえのことを科学が明らかにした事実をもとに再確認する新しい知を創ること、そこから新しい生き方を生み出すことを求めたものです。

生命誌を創り上げるにあたって私が心の中にいつも置いているのが「愛づる」という言葉です。実は生命誌は全てを動詞で考えます。「いのち」を考えると、生命と言ってしまうと、生命尊重というような抽象的でスローガンに過ぎない言葉で終わってしまいます。けれども、「生きている」という言葉で始めると、具体的な生きものの生きる姿を見て考えることになり、「生きものは続いていこうとしている」とか、「同じように続いていこうとしているのだけれど、だんだん変わっていく」とか、「生きものの基本は同じだけれど一つ一つ違う」とか。本当にいのちを考えることになると思っています。

「愛づる」。愛ですね。愛だけれど、単なるLoveではない。先ほどから人間を考える哲学のお話をしましたけれども、哲学はフィロソフィー (philosophy)。知を愛することです。そのフィリア (philia) という、ものをよく見て、知的に考えた結果生まれてくる愛。きれいだね、かわいいねというだけではな

い愛が、「愛づる」です。この言葉は、「蟲愛づる姫君」で学びました。ご存じだと思いますが、平安時代に京都にいらしたお姫様です。虫が大好きで、見かけで汚いとかきれいとかいうのでなく、生きる姿をしっかりと見たら愛づる気持ちになるとおっしゃった。13歳です。私はDNA、RNA、ゲノムとを学び「生命誌絵巻」を描き、生命誌というかたちで、愛づる学問をつくろうと思いました。このお姫様は、もちろんゲノムなどご存じありませんが、私が考えていることと同じことを考えていらっしゃいます。ここから略画と密画の重ね描きは、それほど面倒なことではないのではないかと思います。お姫様もわかっていらしたのですから。略画と密画を重ね描きしながら、みんなで生きるということを愛づる社会にしたら、武器をもって戦うなどという気持ちにはならない。そういう社会にしたいと思います。



最後に一言、若い方へのお願いがあります。これからの生き方として本質を問うことを大事にしていきたいのです。内発的に。世の中で流行っているからとか、お金がもうかるとかいうことではなく、何が大事かと考えていただきたいのです。そして、時代認識をもつこと。私の個人的な思いとしては、権力からは自由であってほしい。今日お話ししたような、日常なことがこれから大事です。生命誌研究館はこれからも開かれた場、みんなで考える場として生きものである人間を見つめていきます。一緒に考えてください。研究館の特徴は表現にあります。40億年に近い生きものの歴史を音楽という時間の芸術にのせて表現した「生命誌版ピーターと狼」をお聞きください。生命誌からの大事なメッセージです。

講演会場写真：川本聖哉



PERSPECTIVE

「生きている」を知る学問でたどる

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. 自然誌の時代

2. 生物学の誕生

3. 生態学の由来

4. 遺伝学の創成

5. 分子生物学からの広がり

6. 学問を超えて

生命誌は、中村桂子(現名誉館長)が「人間・生命・自然」を考える過程で、現代生物学が到達した「普遍性」に対して、「多様性」に目を向ける新たな自然誌Neo Natural historyとして構想しました。その背景には、師である江上不二夫による「生命科学」が示した「生命科学の全分野、あらゆる生物を対象とする」というコンセプトがあり、それを実現する切り口として「ゲノム」を選んだことが「生命誌」を新しい学問として決定づけました。ここでは、人間が生きものを知る営みとしての学問誕生の時を振り返ります。

1. 自然誌の時代

Historyの語源をたどると「事実や出来事を研究し書き記すこと」となります。今では書かれた内容である「歴史」を指しますが、かつては記載する行為の側に意味があったのです。自然誌Natural historyは自然を記載することであり、ここから生まれた学問が「分類学」です。「分類学の父」と称されるリンネによると自然誌は「自然物の諸部分を視力によって区別し、数、形態、位置、比率に基づいてそれらを適切に記述し、それらに名を与える」ことです。リンネは、神慮に満ちたこの世界の構造を知りたいと「世界から残らず自然物を採集して、調べ、命名し、自身の『自然の体系』に位置づける」ことを目指しました。このリンネの考えは、無謀なものとして同じ時代の博物学者ビュフォンの批判を浴び、また花の構造だけに注目する「性分類」の基準は恣意的なものとして否定されています。しかし、現在の生物学の基本となる生物の学名の形式として「二名式命名法」を生み出したリンネの功績は讃えてよいでしょう。



(図1) リンネの植物分類

リンネの「自然の体系」等に掲載されたリンネの性分類に従った24の植物の分類が描かれた図(ゲオルク・ディオニシウス・エーレット作)。雄しべと雌しべの数や位置などの分類に基づく図と右の余白に分類名が書かれている。

BOX 1 機械論と生物

運動の原理が明らかとなり、天文学と物理学を統一した科学革命により近代科学が誕生します。思想家として科学革命の立役者であったデカルトは、精神と肉体とを分ける二元論を唱え、人間のみが精神をもち、肉体は機械であり、精神をもたぬ生きものは機械と同じであると主張しました。生きものを機械として理解することで、ハーヴェイは、血液循環のしくみを明らかにします。医師であり実験や観察を駆使した研究方法は、生体の機能を定量的に調べ物理的に扱う生理学の基礎を築きました。このような機械論的な見方に対して、自然誌は生きものの多様性を重視する立場を選びますが、自然をシステムとして統一的に見ようとする方法は、科学革命の影響を受けていたと考えることもできます。

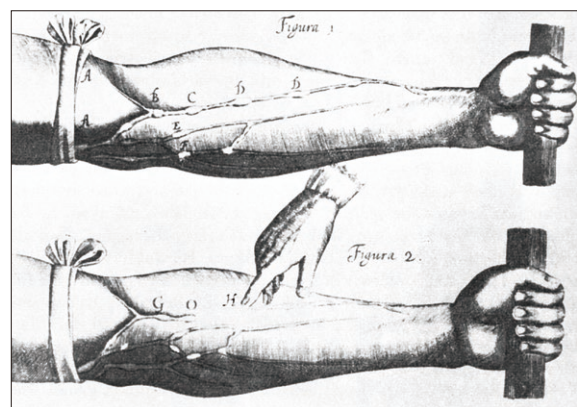


図 ハーヴェイの血液循環説

血液が心臓から動脈で送られて体を巡り、静脈経由で心臓に戻るという考えであるが、観察実験からの推定であったため説とされ、認められるのに20年を要した。図は、腕をきつく縛り緩めると、静脈に静脈弁が浮き出し、弁が一方方向への血流を維持していることを示した。

2. 生物学の誕生

ラマルクは、リンネの分類による自然三界(鉱物、植物、動物)という見方に対して、植物と動物を生きものとしてまとめ、その一般原理を研究する学問として「生物学」を提案しました。進化論でダーウィンと比較されることが多いラマルク[註1]ですが、フランスの自然史博物館の設立に尽力し、リンネに替わる植物の分類を提案し、無脊椎動物の体系をまとめることを通して、植物と動物は同じ生きものであり、同じ起源をもつという確信に至ったのでしょう。ラマルクは、分類学の見える要素だけを対象にする方法に対して、組織や機能を比較し、目に見えない仕組みに意味を求めました。生きものの多様性を神の仕業ではなく、時間をかけた環境との関わりによる変化として進化の存在を示し、生きものを考える視点を形から時間へと広げたのです。

生きもの全体を研究する学問として、「生物学」を提案したことで、ラマルクが「生物学の父」とされますが、実は、ドイツの自然哲学者トレヴィラヌスも生物学の創設者とされます[註2]。偶然にも国も関心も異なる2人が時を同じくして「生物学」の必要を世に問うたのです。医師でもあったトレヴィラヌスは生理学を背景として多様な見方を統合する立場から「生物学」に至りました。「生命のさまざまな形態と現象、それらが発生する条件と法則、それらが発生する原因に関する研究」と定義しています。トレヴィラヌスもまた、機械論の考えに対して、生きものは機械ではなく、植物も動物も人間と同じ生きものであり、同じ原理で生きていることを探究しようとしたのです。まさに、生きものを見る方法が、収集と分類を主におく自然誌を経て、しくみや成り立ちを探る科学となり「生物学」が誕生したと言えるでしょう。

BOX 2

最後の哲学者ラマルク

ラマルクは、「動物哲学」という本の前書きで、「生物学」という本を書くつもりで集めた題材を用いてこの本を書くことにしたと述べています。「動物哲学」は一般向けの啓蒙書であり、ラマルクが持論を展開しているものの当時の知識をまとめて解説したものです。ラマルクの誤りとして指摘される有名な「キリンの首が伸びた理由」は、自明なこととして説明さえありません。実験を繰り返し、情報を精査し、改訂を重ねたダーウィンの「種の起源」と比較するのは気の毒と言えるでしょう。ラマルクを「最後の哲学者」と揶揄する呼び名がありますが、ゲーテがそうであったように自然全体を考えることが自然哲学であり、気象学、鉱物学、科学、物理など広い分野を手掛け「動物哲学」を誌したことで自然哲学の終焉を飾ったといえます。

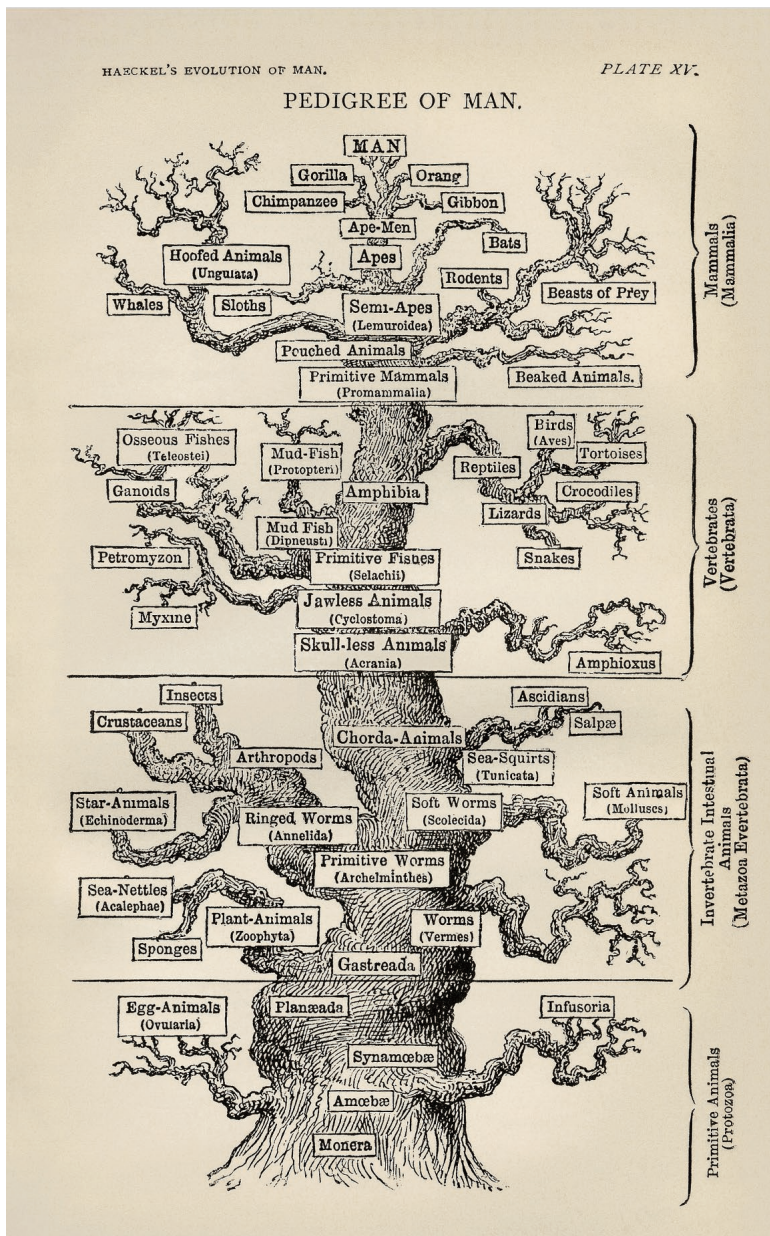
図 ラマルクの動物階層

ラマルクの「動物哲学」の追補にある「さまざまな動物の起源を示す表」。生きものは単純なものから複雑なものへと一方向に進化し、今下等な生きものもやがて高等な生きものに進化すると考えていた。Vers: 蠕虫類 Infusoires: 滴虫類 Polypes: ポリプ類(刺胞動物) Radiaires: 放線虫類 Annelides: 環形動物 Cirripèdes: 蔓脚類 Mollusques: 軟体動物 Insects: 昆虫類 Arachnides: クモ形類 Crustaces: 甲殻類 Poissons: 魚類 Reptiles: 爬虫類 Oiseaux: 鳥類 Monotremes: 単孔類 M Amphibies: 両棲哺乳類 M Cetaeces: 鯨類 M Ongules: 有蹄哺乳類 M Onguicules: 有爪哺乳類(蹄のない哺乳類) Cette serie d'animaux commençant par deux 二個体から始まる動物のシリーズ

ADDITIONS. 465	
TABLEAU	
Servant à montrer l'origine des différens animaux.	
Vers.	Infusoires. Polypes. Radiaires.
Annelides. Cirripèdes. Mollusques.	Insectes. Arachnides. Crustacés.
Poissons. Reptiles.	
Oiseaux.	
Monotremes.	M. Amphibies.
	M. Cétacés.
	M. Ongulés.
M. Onguiculés.	
Cette série d'animaux commençant par deux.	

3. 生態学の由来

ドイツの動物学者ヘッケルの生物学における貢献といえば系統樹の発明でしょう。現在の生物学でも、生きものの繋がりや進化の道筋を表すのに欠かせない系統樹を誰にでもわかる美しい表現として編み出したのです。ヘッケルは、海洋生物の形態学を専門として、その多様性の根拠をラマルクやゲーテから着想した進化に求めますが、ダーウィンの自然選択説に接して、全て説明ができると気づいたといいます。自然選択を内からの「遺伝」と外に対する「適応」の結果であるとして、適応を強いる環境からの作用を考える学問を「生態学Ecology(ドイツ語ではOecologie)」と呼びました。「生物とそれを取り巻く外界との関係に関する科学全体を意味する」として、現在の生態学とは異なるものの「生態学の創始者」とされます。ヘッケル自身は、生態学の研究を手がけませんでした。他にも系統発生Phylogeny、個体発生Ontogenyなどの言葉も提案しており、生きものを進化、発生、生態系と統一した視点で捉えることを構想していたのでしょう。ヘッケルの時代は、生物学が細分化、専門化しようとしていた時だったのです。



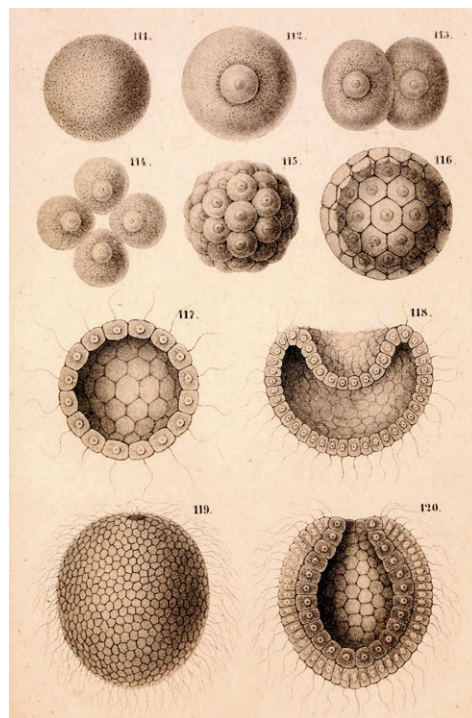
(図2) ヘッケルの系統樹

ヘッケルの「人類発達史」で描かれた系統樹。人類の系統発生を描いたので、到達点は人類である。原生動物、無脊椎動物、脊椎動物、哺乳類と4つに区分された幹に共通祖先が描かれ、そこから進化の枝が分かれていく。

ヘッケルは、「細胞説」を唱えたシュワンの本を愛読していたと言われ、生きものが細胞でできていること、細胞が増えることで発生が進むことが明らかになった時代[註3]に、自身も単細胞生物の原生動物から研究を始めました。もっとも単純な生きものは単細胞であり複雑な多細胞生物に進化したこと、発生の始まりが1つの受精卵で多細胞の成体に成長することをEntwicklung(英語のEvolution 進化、Development 発生)で表現し、類似性を見出したとされます。「個体発生は系統発生を繰り返す」という反復説は否定されていますが、形態として見れば、始原生物を核のない単細胞生物モネラとし、多細胞動物の祖先を中空の繊毛虫の群体であるガストレアとした今にも通じる先見性にもつながるのです。

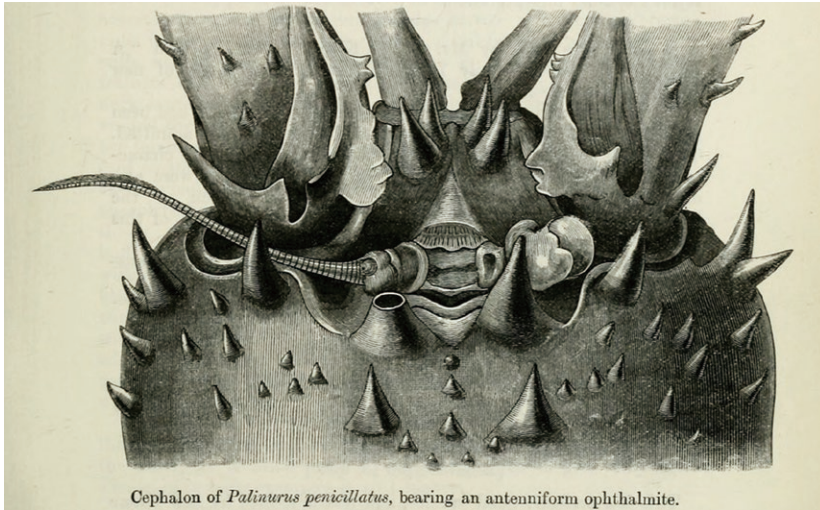
図 石灰海綿の発生とガストレア

祖先的な多細胞動物として石灰海綿の発生段階を示し、二重の細胞層からなる原腸胚[120]を多細胞動物の共通祖先と想定した。



4. 遺伝学の創成

メンデルがエンドウマメの交配実験で、遺伝の法則を発見し、論文を出版したのは1866年、ヘッケルが一般形態学を出版した同じ年でした。遺伝子の存在と表現型の現れ方を予言した論文は、メンデルの生前には知れわたることなく、ダーウィンやヘッケルも遺伝の仕組みを知らないまま、親から子に伝わる何かを想定していました。医師から研究者となったヴァイスマンが、生殖細胞が次世代の形成に関わることが示しましたが、何がどう伝わるのかは明らかでなかったのです。メンデルの法則は、複数の研究者によって1900年頃に再発見され、育種を研究していたイギリスの遺伝学者ウィリアム・ベイトソンによって一般に広まります。ベイトソンは、遺伝と変異を研究する「遺伝学」を打ち立て、生物学を統合する新しい分野として後押ししました。また、ベイトソンは、形態と遺伝の関わりを収集するうちに、体の一部が置き換わったり、数が変わったりする変異体を見つけ、それをホメオシスと呼び、遺伝子座と体の分節との関わりを予見しました。しかし、遺伝子の本体は、まだタンパク質かDNAか意見がわかれていたのです。



Cephalon of *Palinurus penicillatus*, bearing an antenniform ophthalmite.

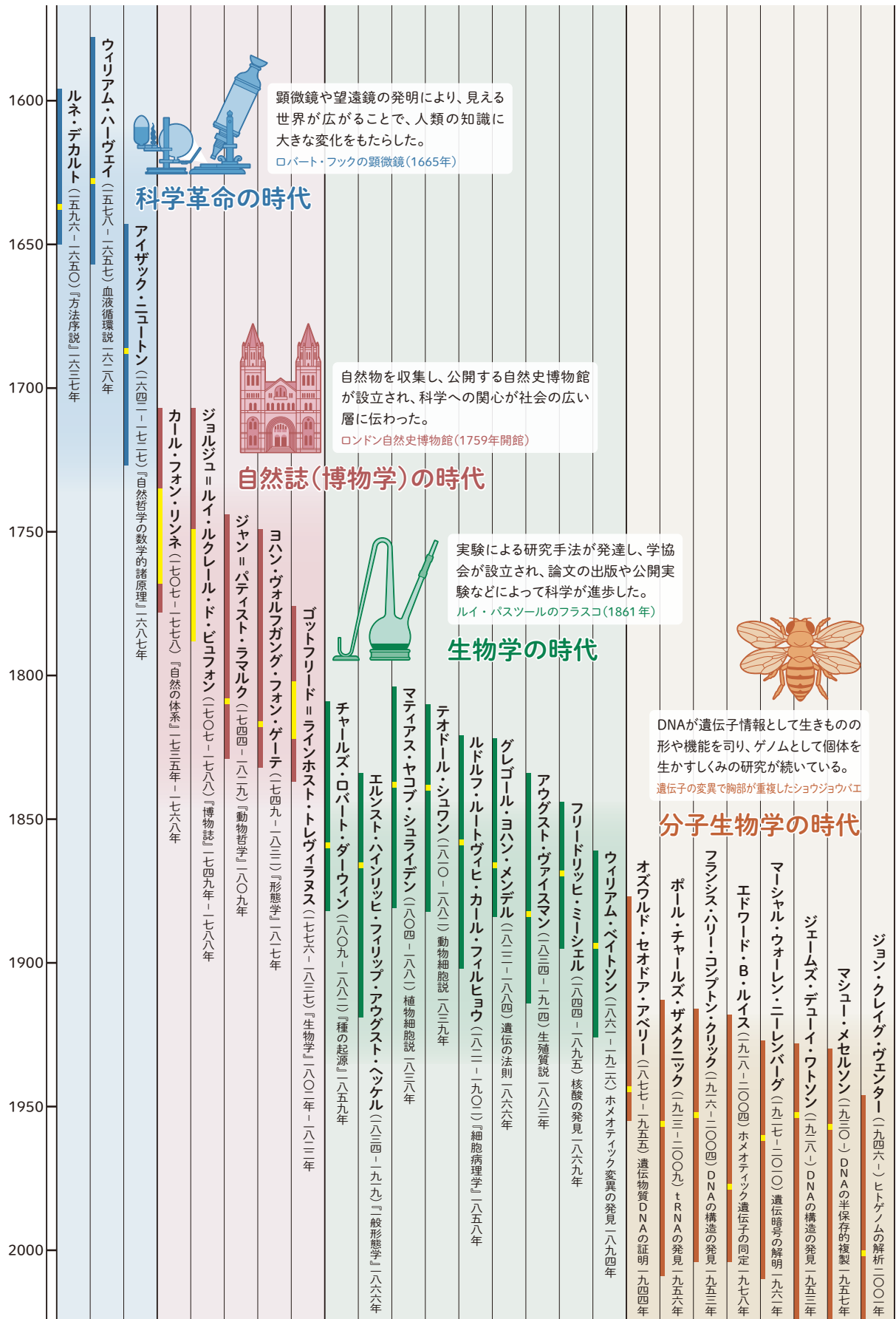
(図3) ベイトソンのホメオーシスの例
ベイトソンの著書「多様性の研究のための材料群」には、遺伝学研究に使用できる脊椎骨や指や脚の数、エビやハチの位置変化などの変異体を収集した。図は、左目の位置にヒゲ状の構造があるイセエビの仲間 *Palinurus penicillatus* の変異体で Flower, William Henry Proc. Zool. Soc. London (1887) からの引用とある。

5. 分子生物学からの広がり

20世紀の半ばに、遺伝子の本体がDNAであることが証明され、構造が解かれ、程なく遺伝暗号も明らかになると、すべての生きものがDNAを基本とした同じ仕組みで生きていることがわかりました。DNAの構造とそのしくみの解明は、生物の見方を科学的に統一する、統一理論といえます。全ての生きものが、DNAを遺伝情報としてもち2重らせんを複製して子孫につたえ、RNA分子を介して、タンパク質をつくることから、生きもののつながりが示されたのです。

分子生物学では、共通分子のDNA、RNA、タンパク質の構造を明らかにすれば、どの生きもののこともわかると考えられ、「大腸菌を調べれば象のこともわかる」とさえ言われました。そこで実験室であつかいやすい生きもの—モデル生物—を使って研究すれば、他の生きものにも当てはまる知識が得られるとして研究が進められました。分類学、遺伝学、発生学などに専門化した分野もDNAのはたらきで解かれるようになりました。ヘッケルが描いた系統樹がDNAで描ける時代になり、概念として扱われてきた進化論は、「進化生物学」として生物学の中軸となり、生命起源に迫る探究も始まりました。ベイトソンが見つけたホメオーシスから動物の体づくりの基本となる遺伝子が見つかりました。体の前後そして、体の位置を特徴づけ、さらに複雑な形をつくる遺伝子が、動物の間で同じであり、並びまで保存されていることがわかりました。HOX遺伝子群の発見です。発生学が遺伝学と出会い、進化までつながり「進化発生学」となりました。

生命誌を構想した頃、人間の全てのゲノムDNAを読み解く「ヒトゲノムプロジェクト」が始まりました。世界の研究者が10年がかりで組み立てた最初のヒトゲノム配列を手がかりに、今では医療のために何十万ものヒトのゲノムが調べられ、全ての生きもののゲノムを解き明かし、その多様性を守ろうとしています。



(図4) 学問の誕生にかかわった主な人物の同時代年譜
縦棒は存命期間。黄色の印は付記した書籍の出版や事柄の発生時期を示した。

6. 学問を超えて

学問をつくり名づけることは、科学の悪き専門化、細分化を思い浮かべますが、範囲を狭めるというよりは、むしろ新たな発見や研究法を出発点に、解像度をあげ、大きな視野で対象に取り組むことです。分野として成熟し、ブレークスルーが出現するのには、時間がかかります。これが解かれれば、もっと詳しい確実な姿が見えるという壁を乗り越え、それまでの考えが書き換えられると新たな知識が加えられ、そこからまた未知の景色が広がります。

私たち生きものがどこから来て、どう変化し、どのように「生きている」のか、基本の問いは変わっていません。「問いをもち、自ら考えること」を学問の世界とすると、それを「生きる」知恵として生かすのが、生命誌が目指す社会です。

[註1]

進化の原因をラマルクは獲得形質の遺伝に求め、ダーウィンは自然選択で説明した。ラマルクの時代は、個体が生存している間の環境からの影響に対して適応する過程で、必要な形質が強化され不要な形質は衰え(要不要説)、それが次世代に伝わるという説(獲得形質の遺伝)が受け入れられ、同じ環境にある集団は同じ影響に対して同じ形質を獲得し、それが遺伝して集団全体が進化すると考えられた。一方でダーウィンは、集団中には偶然によって多様な形質をもつ個体が出現し、環境に適応した個体が生き残り、適応できない個体が排除されるので(自然選択)、適応した個体からなる集団に進化すると考えた。選ばれるのが、形質か個体か、皆が同じように変化するのか、同じものが選択されるか、その違いが両者の説を分けている。

[註2]

Biologie(ドイツ語のBiology)の語としては、ドイツの気象学者ミヒャエル・クリストフ・ハノフ(1695-1773)が、1766年「自然哲学と物理学の教義」で用いたのが最初だと言われる。1802年、ラマルクは「水理地質学」の中で「生物学」という言葉を使い、同年トレヴィラヌスは、「生物学、すなわち自然研究者と医者のための生物の本性に関する哲学」を出版した。

[註3]

細胞を発見し、Cellと名づけたのはイギリスの自然哲学者であったロバート・フック(1635 - 1703)で、自作の顕微鏡の性能を調べるため、コルクの断面を観察して、小さな区画からできていることを発見した。その後、ドイツの植物学者シュライデンが、植物体が細胞でできていることを示し(1838)、次いで友人の動物学者シュワンが動物の体も細胞でできていることを示した(1839)。細胞が細胞分裂によって増える性質は、病理学者のルドルフ・フィルヒョウが「すべての細胞は細胞から生じる」と提唱した(1855年)が、発見者はロベルト・レマック(1815 - 1865)とされる。

参考文献

リンネとその使徒たち 朝日選書588 西村三郎 朝日新聞社
ナチュラリストの系譜 ちくま学術文庫 木村陽二郎 筑摩書房
言葉と物 ミッシェル・フーコー 渡辺一民・佐々木明訳 新潮社
ラマルク伝 イヴ・ドゥランジュ ベカエール直美訳 自然叢書13 平凡社
進化論の歴史 岩波新書 八杉龍一 岩波書店
進化理論の構造 スティーブン・ジェイ・グールド 渡辺政隆訳 工作舎
反復幻想 倉谷滋 工作舎
ヘッケルと進化の夢 佐藤恵子 工作舎
生命科学 講談社学術文庫 中村桂子 講談社
自己創出する生命 ちくま学術文庫 中村桂子 筑摩書房
奏でる〔生命誌研究館とは〕(中村桂子コレクション第8巻) 中村桂子 藤原書店

文責：平川美夏

発生生物学の静かな革命

VOL.7 培養皿の中の幹細胞は、発生の「時」を止めている

近藤寿人

JT 生命誌研究館 顧問・表現ディレクター



「多能性幹細胞を用いた…」といった表現を目にする機会が増えてきました。iPS細胞を作れる! という高橋一山中の研究[文献1]は、「多能性幹細胞」の未来を大きく広げました。しかし「多能性幹細胞」が何であるかを語らずに議論を展開している記事も少なくありません。

「多能性幹細胞」とは、体を構成するあらゆる細胞に「発生」する能力と、培養皿の中で増え続ける能力とを合わせもつ細胞を指します。しかし、このような細胞は体の中に維持されているわけではありません。「多能性幹細胞」は、培養皿の中で維持されている人工的な状態なのです。「多能性幹細胞」にはさまざまなものがあって、いずれも胚の中ではすぐに通り過ぎてしまう発生の1段階——このような一瞬の「細胞の発生の時」を止めて培養皿の中で増やしたものが、ES細胞などの人工多能性幹細胞です。発生を止める時期の違いによって、さまざまな「培養皿の中の幹細胞」が作られてきました。「多能性幹細胞」を作り出した、多くの研究者の試行錯誤(研究の現場)についても触れながら、細胞の発生の時を止めるお話をします。

ES細胞前夜

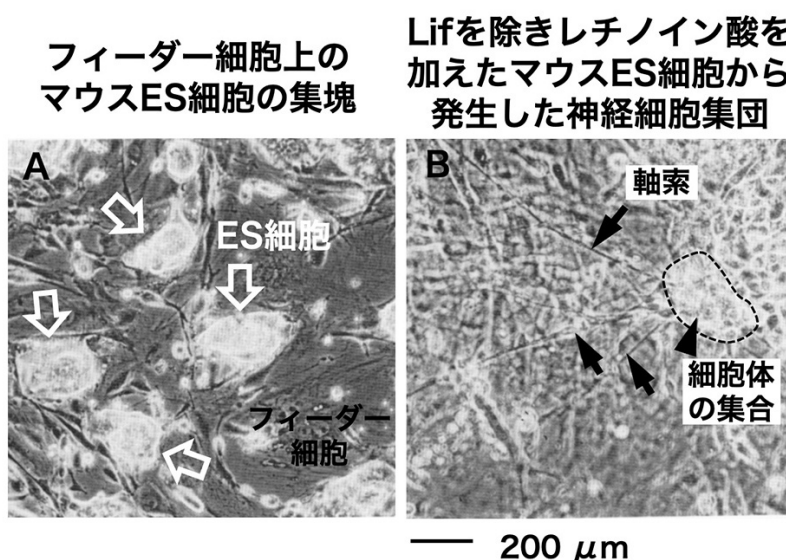
「多能性幹細胞」の時代を開いたのは、Martin G Evansによる、マウスの胚性幹細胞(Embryonic stem cell)= ES細胞 [文献2]の培養ですが、ローマは1日にしてならず。それに先立つ時代から話を始めます。

卵巣や精巣に、毛髪や脂肪組織を代表とした体細胞組織の塊でできた「奇形腫(teratoma)」という良性腫瘍ができることがあります。これは、生殖細胞が単為発生を起こして体細胞を生み出したものと考えられていますが、奇形腫の一部は、その中に増え続ける悪性の細胞を持つものがあって「奇形癌腫(teratocarcinoma, embryonal carcinoma, EC)」として区別されます。マウスの着床直後の胚を、精巣や腎臓の皮膜下(血管を介した栄養供給が豊富であるとともに、宿主からの免疫的な攻撃が少ない)に移植することによっても奇形癌腫を作ることができるので、奇形癌腫は、子宮外環境で発生を始めてしまった胚組織の一部から生まれるものと考えられました[文献3,4]。奇形癌腫細胞を培養すると、その条件によって、ただ増え続ける奇形癌腫の状態を保つこともできるし、

体細胞に分化させて奇形腫の姿に変えることもできるとわかってきました。

一方、Ralph Brinsterは、マウスの着床前胚である胚盤胞の中空部である胞胚腔に、さまざまな培養癌細胞を注入して、胚発生への影響を調べていました。ほとんどの場合、癌細胞は生着しなかったのですが、白マウスの胚盤胞に黒マウス由来の奇形癌腫の培養細胞を注入し、母マウスの子宮に着床させると、皮膚の一部に、奇形癌腫の由来であることを示す黒い皮毛を持つマウスが生まれました。これが、奇形癌腫細胞を用いたキメラマウスの第1号でした[文献5]。(異なった親由来の体細胞を持つマウス個体をキメラマウスという)。Beatrice Mintzは、当時の最先端技術であるイソ酵素解析を用いて、奇形癌腫細胞由来細胞がキメラマウスのほとんどの組織に正常組織として参加していることを示しました[文献6]。これらのキメラマウスは、癌を発症することがなく、当時は「正常発生に参加させることによって、癌が治った」ともはやされました。「正常発生に参加できなかった初期胚細胞が奇形癌腫という癌状態をとる」というのが、より正確な表現です。Ralph Brinsterは、マウス胚培養技術を改善し、さらにトランスジェニックマウスを初めて作成するなど[文献7]、マウス胚を用いた現代的な研究方法の確立に欠け難い貢献をしました。

マウス胚盤胞を精巣などに移植すると奇形癌腫ができること、また、培養皿の中で増やされた奇形癌腫を胚盤胞内に戻すと(おそらく胚盤胞の内部細胞塊に取り込まれて)正常発生に高率で参加することから、「うまくやれば、胚盤胞の内部細胞塊を直接培養することによって、奇形癌腫よりももっと正常な内部細胞塊に近い細胞株を得ることができるはずだ!」という確信が研究分野の中に生まれ、多くの研究者がそれに取り組みました。しかし、多くの研究者たちの10年ほどの期間の努力はほとんど成果に結びつきませんでした。



(図1)

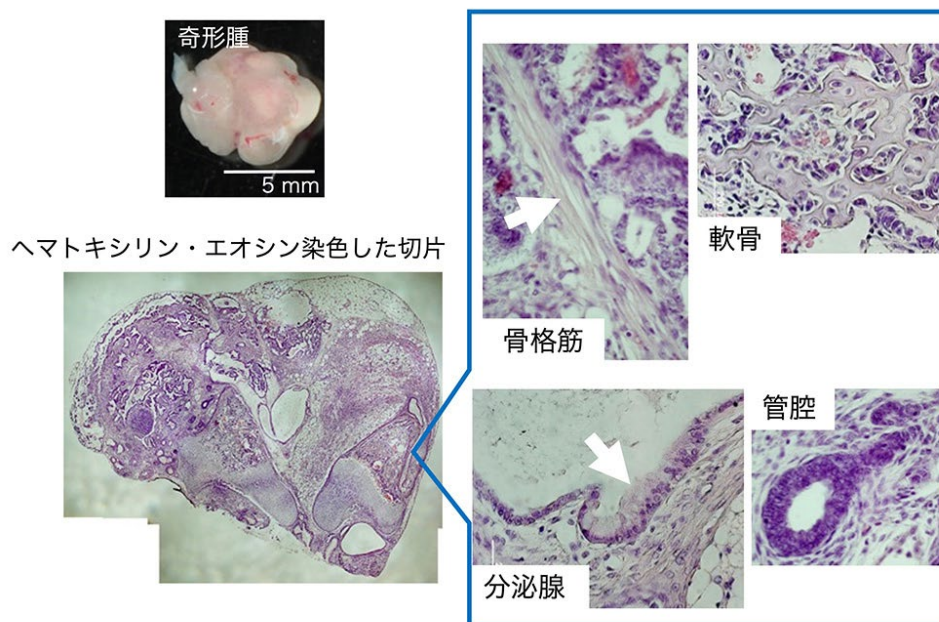
- A.フィーダー細胞とともに培養されたマウスES細胞の胃操作顕微鏡像。数十個のES細胞の集塊が白く光って見える(白矢印)。他はマイトマイシンC処理で増殖を止めたフィーダー細胞。
- B.その培養からLifを除くと、ハイポプラスト、(エピプラスト段階を経た)体細胞への発生が始まる。その際にレチノイン酸を加えると、体細胞への発生が促進される。そのような培養の中で見られる神経細胞集団。文献14より。

マウスES細胞の誕生

1981年に、Martin J Evansは、協力者MH Kaufman(発生休止(diapause)などマウス胚発生についての詳しい情報を与えた)と共著で奇形癌腫と似た細胞株EK(現在のES)細胞を、胚盤胞から直接樹立したという論文を発表しました[文献2]。ES細胞株樹立の成功の鍵は、STOという線維芽細胞と共培養したことです[コラム1]。その後、このSTO細胞から分泌される因子がLif (Myeloid leukaemia inhibitory factor)と呼ばれる分泌タンパク質であることが明らかになりました[文献8]。この因子の同定のおかげで、ES細胞を安定に維持するためのさまざまな培養液が開発されましたが、どの培養液も、必ずLifを含んでいます。そしてLifを使った培養液を用いて樹立されたES細胞株はいずれも着床前の胚の内部細胞塊に近い性質を持っていました(図1)。ES細胞をマウスの腹腔などに移植すると奇形腫が形成されます。これは、これから述べる多能性幹細胞のいずれにも共通した性質です(図2)。

LifはES細胞株の樹立と安定な増殖を支え、多様な活性を持つLifですが[コラム2]、次に述べるノックアウトマウスの方法でLif遺伝子を破壊したマウス胚は正常に発生して大人になります。ただ、母親の子宮がLifを持たないと胚が着床できないので、子宮上皮の発達にはLifが必要であることがわかりました[文献9]。

つまり、ES細胞に必要なLifは本来の胚盤胞の発生には全く関わっておらず、ES細胞に対するLifの作用は、極めて人工的な作用なのです。後にも述べるように、マウス胚の中で起きる内部細胞塊の発生過程を無理やりに止めてES細胞として増殖させる作用を、Lifがたまたま持っていたということに過ぎません。



(図2)「多能性幹細胞」を免疫不全マウス(移植細胞に対する拒否反応を起こさない)に移植した場合に生ずる奇形腫(teratoma)の例
この奇形腫は、後半で述べる、エピブラスト幹細胞i22株[文献23]を移植してできたもの。稲森祥子原図。

コラム1 フィーダー細胞

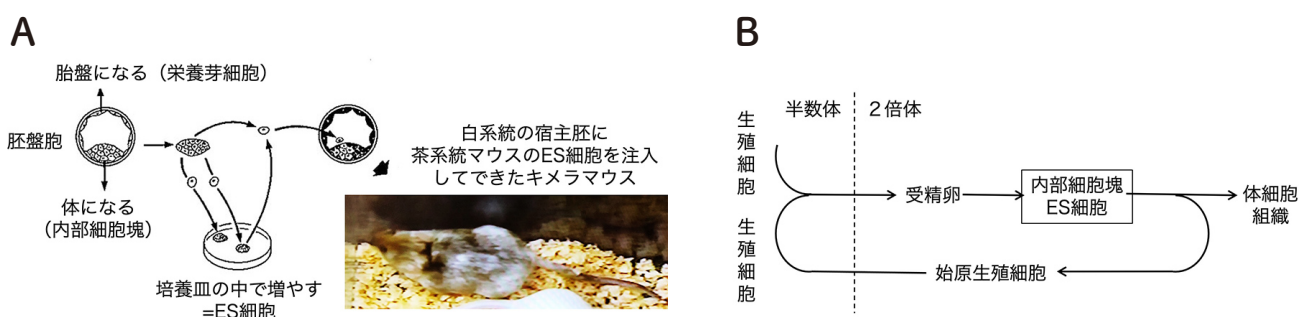
いろいろな細胞株は、フィーダー(feeder)細胞(マイトマイシンC処理などでDNA合成を起こさなくなったが、細胞としては生きていてさまざまな活性物質を出す細胞)と一緒に培養皿の中で培養すると、フィーダー細胞が出す物質の効果によって安定に培養できることが少なくありません。Evansはさまざまな細胞のフィーダー細胞としての活性を試していて、STO細胞に、「内部細胞塊から派生する奇形癌腫状態の細胞を、その状態を維持しながら増殖させる」フィーダー細胞としての活性を見つけたのでした。

コラム2 Lifの活性

今日ではLifという通称名で呼ばれる因子は、急性骨髄性白血病の細胞の培養皿の中での増殖を抑制したり分化させたりする効果を持つ分泌タンパク質として見つけれられたものですが、強い制御活性を持つことから、さまざまな研究で独立して見つけれられていました。例えば日本では、市川康夫氏がM1というマウスの骨髄性白血病株をマクロファージに分化させる因子として見つけ、D-factorと名付けていました[文献10]。また交感神経にアセチルコリン作動性を与える因子がLifと同一であることを山森哲夫氏が示す[文献11]など、多岐にわたる生理現象の制御因子であることがわかっていたのです。

ES細胞はキメラマウスの中で生殖細胞にもなる： ノックアウトマウスの時代の到来

ES細胞は胚盤胞に注入すると宿主胚の内部細胞塊に合流してキメラマウスを作り、そして1個体の中でES由来細胞はさまざまな組織に分布します。その一つは生殖細胞です。ですから、XYの性染色体を持つES細胞由来細胞が、雄の性質を持つキメラ個体の中で生殖細胞に分布すると精子となり、その精子を介してES細胞のゲノムの半数体分が次の世代に伝わります[文献12]。これをgermline transmission(生殖系列伝達)と呼び、当初は良質のES細胞株であることの証明書のように使われました。良質のES細胞株からは、培養条件を操作することによってさまざまな体細胞を発生させることができ、現在研究手段として発展している「オルガノイド(organoid, 擬器官)」も当時から展望されていました(図3)。



(図3) ES細胞とキメラマウス。1990年代に筆者が解説用に使っていた図の復元

(A) ES細胞の胚盤胞への注入によるキメラマウス作製の原理。

(B)キメラマウスの中でES細胞に由来するゲノム情報が、配偶子形成を経て子孫に伝わる原理。

しかしES細胞の効能はそれにとどまりません。ES細胞ゲノム情報が次世代に伝わるのが、ノックアウトマウスの時代を拓きました。Mario R Capecchiは、ES細胞の中で導入DNAと相同組換えを起こさせる技術を開発し、それを用いてES細胞の中の特定の遺伝子のDNA配列を破壊すること、そしてそのES細胞での遺伝子操作の結果を、キメラマウス作製のステップを経て子孫に伝えることに成功しました。1988年に報告された最初の遺伝子操作(遺伝子破壊=ノックアウト)マウスは*Int-2*(現在の*Fgf3*)遺伝子に関するものでした[文献13]。ちなみに、日本での最初のノックアウトマウスは私たち[文献14]と相賀-相沢グループによるもの[文献15]で、1991年から1992年にかけて論文発表されました。

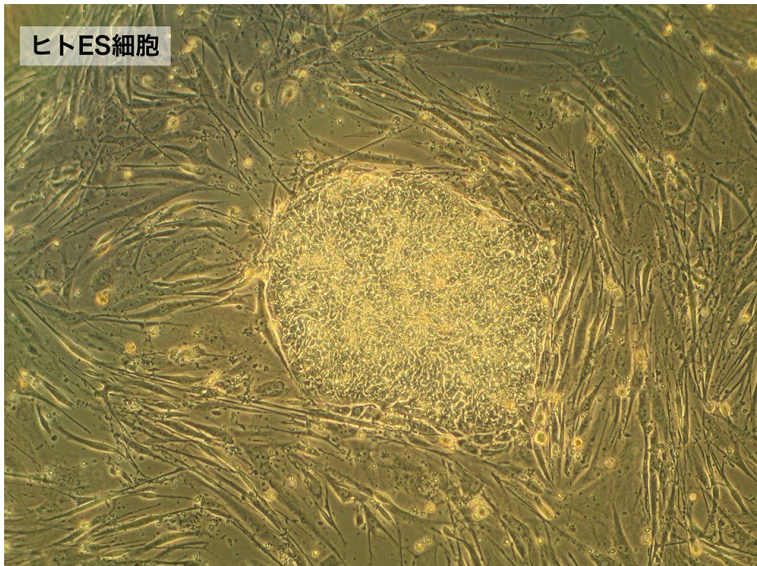
Capecchiの報告から30年間、「ES細胞で遺伝子破壊操作(変異導入)を行ったのちにキメラマウスを経て子孫個体にその変異を伝える」ことはノックアウトマウス(ある狙った遺伝子に変異を持ったマウス)作製方法の定番となり、生命科学に莫大な貢献をしました。欠点といえば、のちにも論ずるように、この方法はマウスにしか使えないことです。最近急速に技術が進歩した「ゲノム編集」の技術は対象となる生物種の枠の多くを取り払い、ノックアウトマウスの作製方法の主流もゲノム編集に移行しつつあります。

話は遡って、ES細胞でgermline transmissionが起きるのなら、そのプロトタイプである奇形癌腫細胞株でも可能ではないか?という疑問は当然です。しかし、奇形癌腫を使ったキメラマウスの組織での癌腫細胞由来細胞が占める割合は、ES細胞を使った場合に比べて遥かに低く、生殖細胞となって次世代にそのゲノム情報が伝わることはありません。マウス奇形癌腫細胞株の染色体を調べると、大規模な染色体異常(染色体の断片化、融合、数の増加、減少)が起きていました。良性の奇形種に発生せずに奇形癌腫として止まった時点ですでに染色体異常が生じていた可能性もあります。

Lifは他の哺乳類の胚には効かない：ヒトのES細胞とは？

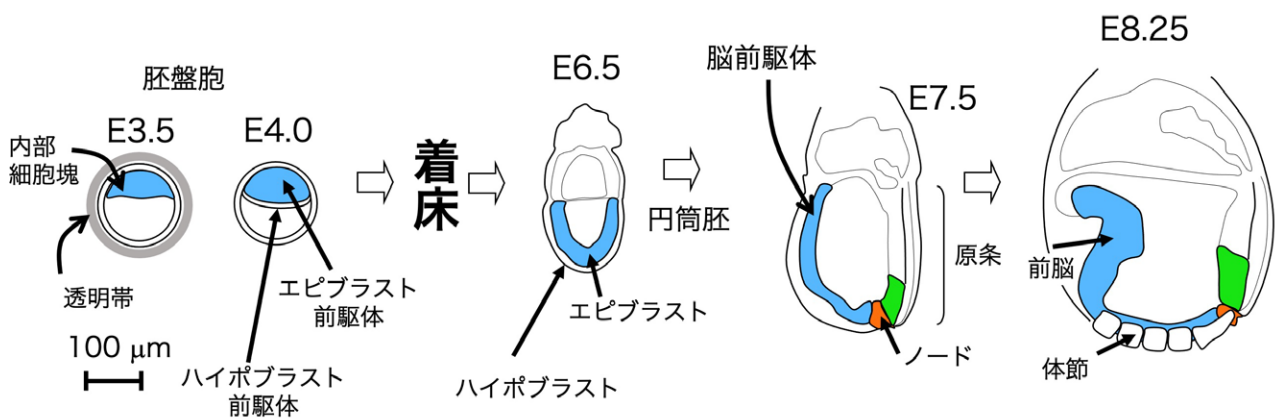
マウスでES細胞が樹立され、それにLifが有効であることがわかるとすぐに、他の動物種でもES細胞を樹立しようという試みが始まりました。特に、直接に着床後胚を研究することができないヒトについては、ES細胞の樹立が切望されました。培養された着床前ヒト胚からES細胞株を樹立すれば、ES細胞から出発したオルガノイドを作り分析することによって、ヒトの諸器官の初期発生や細胞の性質について、多くの情報が得られると期待されたからです。畜産の分野ではノックアウトマウスに似た手法で、家畜の品種改良ができるのではないかと期待がありました。

しかし、Lifの効果で内部細胞塊から次の発生段階(エピブラスト)への発生を止めて、ES細胞として増殖させることができたのは、マウスと近縁のラットだけでした。Lifは、他の哺乳類胚には、全く無効でした。



(図4) フィーダー細胞上で増殖したH9 ヒトES細胞のコロニー(集塊)
 マウスのES細胞とは違って、平板状の細胞集塊を作る。
 データ: Public Domain. 出典: Ryddragyn at English Wikipedia

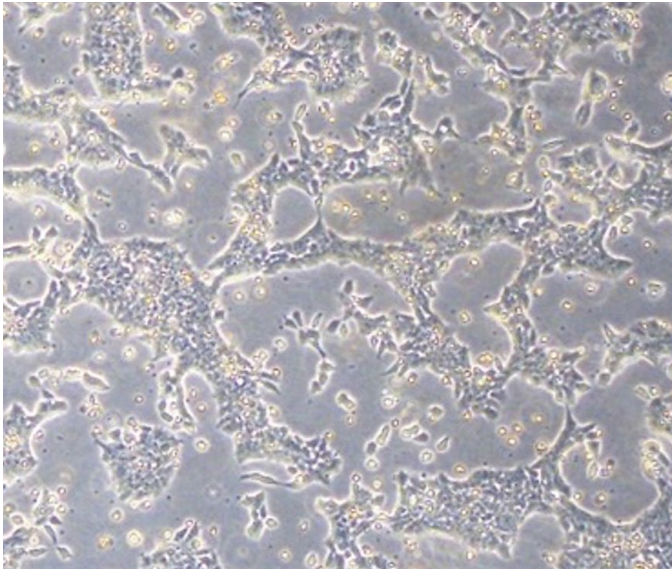
1998年になってやっと、James Thompsonらによって「ヒト胚盤胞を培養して樹立したES細胞」という論文が発表されました[文献16](図4)。確かに、胚盤胞から出発した培養で樹立され、マウス初期胚(着床前とは限らない)に固有の表面抗原を持っていること、免疫不全マウスへの移植によって奇形腫を形成することなど、マウスのES細胞と似ているように見えたのですが、実は、マウスのES細胞とは重要な点で異なるものだということが徐々に明らかになってきました。同様のヒト「ES」細胞がアクチビンとFgf2という2つの分泌タンパク質を含む培養液で、フィーダー線維芽細胞を用いると、比較的再現性よく樹立できることもわかりましたが、いずれの場合も、着床前胚(Fgf4を合成する)の培養から出発したにもかかわらず、樹立される細胞株は着床後胚のエピブラストに近い性質(Fgf5を合成する)を示したのです。これらのヒトの細胞株を、マウスのES細胞とは重要な性質が異なるにもかかわらず「ES」細胞と呼んでしまったことが誤謬を生んだ面もあるのですが、本論ではそれらを区別しながら話を続けましょう。(図5)



(図5) マウス胚を例とした、着床前、着床後の発生の比較
 Eの後の数字は、受精後の日数を示す。

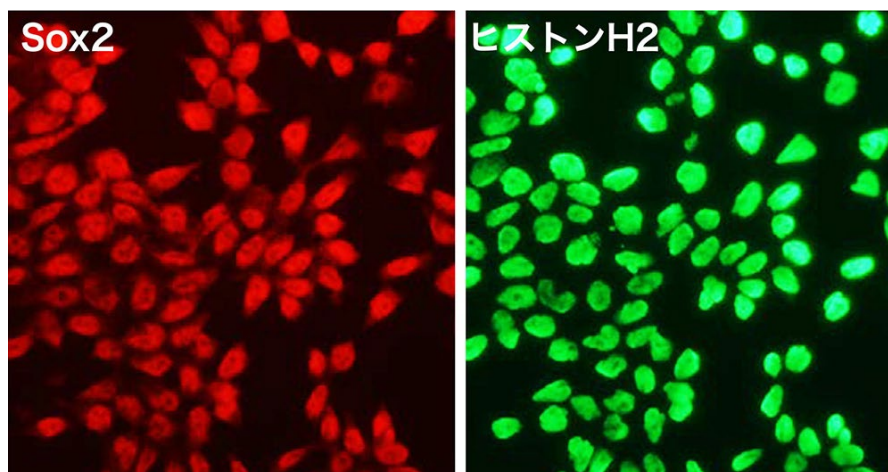
マウスのエピブラスト幹細胞

ヒトのES細胞が、着床後胚のエピブラストの性質を持つのであれば、その培養条件(アクチビンとFgf2を含んだ培地)で、着床後のマウス胚のエピブラストを培養すれば、マウスのエピブラストの幹細胞株を樹立できるのではないかと考えた2グループの目論見は的中して、エピブラストの性質を持ったマウス エピブラスト幹細胞株が樹立されました[文献17,18]。エピブラスト幹細胞株も、マウスES細胞、ヒトES細胞と同様、免疫不全マウスへの移植によって奇形腫を生み出すなど、「多能性幹細胞」としての資格を十分に持っています(図2、図6)



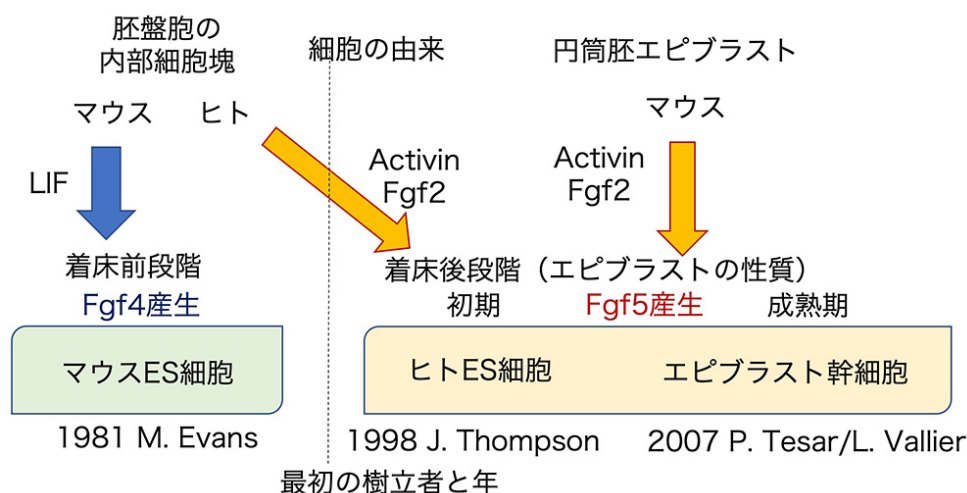
(図6) エピブラスト細胞株i22の培養 [文献23]
フィーダー細胞は使っていない。ヒトES細胞と同様に、平板な細胞の集塊を作る。

私たちは、Sox2, Pou5f1(=Oct3=Oct4)といった、「多能性幹細胞」に共通して発現される転写因子(図7)が、それぞれの幹細胞状態でどのような遺伝子を調節しているのかを比較する研究を行いました[文献19]。



(図7) エピブラスト幹細胞でのSox2の発現を抗体蛍光染色(赤)で示した。同視野のヒストンH2の蛍光染色(核染色)との比較でわかるように、Sox2のほとんどは核に分布している。エピブラスト幹細胞(本図)を含めて、「多能性幹細胞」は、転写因子Sox2, Pou5f1を発現するが、発生段階ごとに、それらの転写因子が制御する遺伝子は異なっている [文献19]。

すると、これらの転写因子は、マウスのES細胞とマウスのエピブラスト幹細胞の間で、90%以上は異なった遺伝子を調節していること、ヒトのES細胞では、マウスのES細胞と同じ遺伝子を調節しているケースと、マウスのエピブラスト幹細胞と同じ遺伝子を調節している場合とが混在していることがわかりました。それらの関係を図で示すと、図8のようになります。ヒトのES細胞は、発生段階で言えば着床直後の段階、細胞状態で言えば、マウスのES細胞からマウスのエピブラスト幹細胞への移行の中間状態に対応しています。そしてこれらの状態はいずれも、胚発生の途上で安定に存在するものではなく通過するもの — つまり、培養皿の中の幹細胞は発生の「時」を止めて増やされたものなのです。



(図8)3つの異なる「多能性幹細胞」の由来と発生段階の比較

しかし、自在に発生の「時」を止めることができているわけではありません。着床前の胚盤胞期の胚をLifの存在下で培養すると必ずほとんど同じ性質を持ったES細胞株が得られます。また、ES細胞株をエピブラスト細胞株の培養条件に移すと、ES細胞が着床後のエピブラストの発生と同様な変化を起こして、(ヒトES細胞の発生段階では止まらずに)、胚のエピブラストを培養したときに得られるものと同じ性質を持ったエピブラスト幹細胞が得られることもわかりました[文献20]。マウス胚の発生の進行は、培養皿の中では、着床後の内部細胞塊の状態と、着床後の成熟したエピブラストの状態という2つのタイミングでのみ「時」を止めることができる。一方、ヒトの胚から出発した場合には着床前の状態で発生を止めることはできず、着床後の早期で初めて「時」を止めることができる、という動物種間での違いがあるのです。

iPS細胞を作る遺伝子操作(*Sox2, Pou5f1, Klf4, Myc*をまず強制発現して、それらの内在の遺伝子の発現を促す)は、マウスの場合でもヒトの場合でも基本的には同じなのですが、結果はマウスとヒトで異なります。マウスの場合にはLif依存性のマウスES細胞とそっくりのものができるし[文献1]、ヒトの場合はアクチビン+Fgf2で維持される、ヒトES細胞によく似たものができる(強制発現遺伝子は、着床前胚で発現されるセットであるにもかかわらず)[文献21]ことから、マウス胚とヒト胚ではやはり「時」を止めるタイミングが異なることが確かめられます。

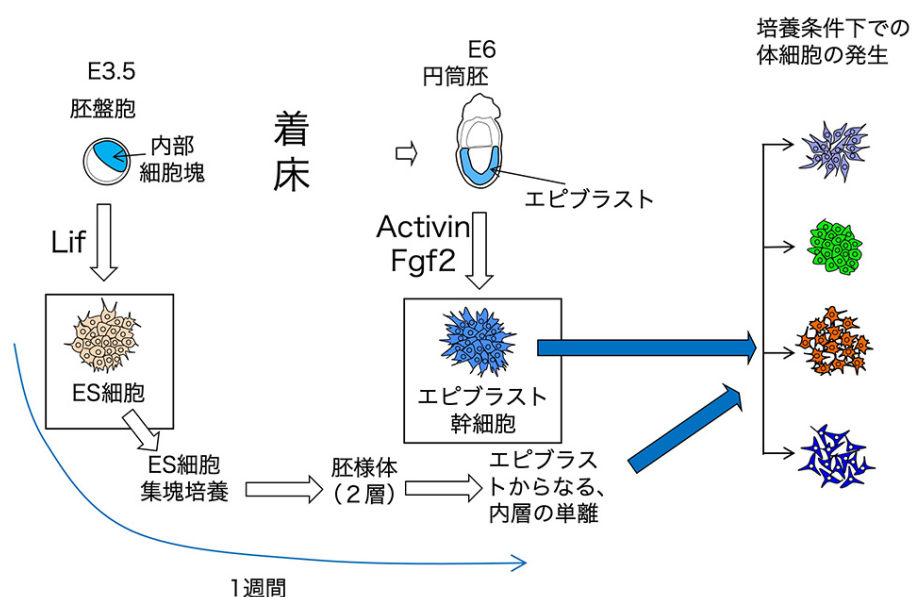
「多能性幹細胞」の使い分け

発生段階が異なる「多能性幹細胞」はどのように使い分けられるのでしょうか?よく考えると「多能性」という立派そうに聞こえる呼び名は、要するにさまざまな「体細胞系列に分かれる前」の幹細胞という事になります。

体細胞の発生の機構を研究するのであれば、その一手手前のエピブラスト幹細胞を用いるのが最適でしょう。私たちも、エピブラスト幹細胞を用いて、神経系が誕生する初期過程についての研究[文献22]、内胚葉の発生を誘起するエピブラストと基底膜の相互作用[文献23]などの研究を進めてきました。マウスES細胞から出発した神経系の初期発生の研究もこれまでに盛んに行われてきました。その際には概ね2段階の細胞培養が行われます。マウスのES細胞を細胞集塊(aggregate)として培養すると、内部細胞塊が、エピブラストとハイポブラスト(始原内胚葉)に発生するのと同様に)発生したエピブラストを内側に、ハイポブラストを外側にもつ「胚葉体(embryoid body)」ができます。この第1段階の培養の後、内側のエピブラスト層を取り出して、神経系の発生に向かわせる第2段階の培養を行います(図9)。第1段階の培養はエピブラストを取り出すためだけの培養ですから、そういう事ならエピブラスト幹細胞を最初から利用するのが勝ります。

一方で、エピブラストとハイポブラストの直接的な相互作用のもとに起こるであろう発生過程の研究にはES細胞から発生した「胚葉体」が必然性を持つでしょう。また、生殖系列の発生の研究には、生殖系列とエピブラストが分かれる前の段階の幹細胞であるES細胞を用いる必要があります(図3)。

このように、何を研究するのかという目的に従って、どの多能性幹細胞を用いるのかを選択します。次に述べるように、「多能幹細胞」の種類は、最近増えてきているのです。



(図9)マウスES細胞と、エピブラスト幹細胞を出発素材として、体細胞の発生を調べる実験の比較

コラム3 低分子合成化合物阻害剤で、強制的に発生の時を止める

発生の「時」を止めて増殖させて幹細胞株を得ることができるが、その「時」を止められるタイミングは、細胞に依存していて、ヒトとマウスでも異なるのだとお話ししてきました。これは、Lif、アクチビン、Fgf2といった、生体内に存在する生理的な分泌タンパク質や因子を、強制的に培養細胞に作用させた場合の話です。いわば、細胞に備わった沢山の制御回路を、壁につけられた電源スイッチのON/OFFでの調節に例えられそうな培養操作です。スイッチの奥に伸びる回線の細部を制御するわけではありません。

細胞内の様々なシグナル経路を構成する制御タンパク質に直接作用して、各々の制御機能(タンパク質のリン酸化など)を特異性高く阻害する低分子化合物が沢山開発されてきました(低分子阻害剤)。これらを細胞の培養液に添加する事によって、細胞内の複雑に絡み合った制御回路の一点の反応を停止させることができます。

また、無血清培地を用いた培養技術も発展してきました。これまでの、牛胎児血清を用いた培養は、「ある細胞の増殖や分化にどのような因子が必要かわからない状態では、とにかく色々な因子を潤沢に含んだ牛胎児血清を使いましょう」という発想です。無血清培地は、ITS(インシュリン=グルコースの細胞への輸送に必要、トランスフェリン=鉄の細胞への輸送に必要、セレナイト=亜セレン酸=多くの重要な酵素反応の補酵素)、そして多くの脂質成分が基本成分になっています。

Austin Smithのグループは、無血清培地にLifとともにCHIR99021 (GSK3 β を抑制し、結果として高いWntシグナルを負荷したのと同様の効果)、PD0325901 (Fgfシグナル等の抑制)の2つの阻害剤を組み合わせた”2iLif”培地を開発して、それを用いれば、ES細胞を安定に培養できることを示しました[文献24]。これによって、ES細胞の良好な培養を続ける上での名人芸的な要素が少なくなりました。また、Lif、CHIR99021とCGP77675 (CRKチロシンリン酸化酵素)の組み合わせ(a2iLif)でも安定なES細胞を安定に維持できることが明らかになり[文献25]、ES細胞の中でのシグナル回路の(必ずしも特定ではない)いくつかの場所でうまく阻害してやると、ES細胞状態で発生の「時」の停止が、安定に実行されることが明らかになりました[文献25]。

この発想を発展させると、低分子合成化合物阻害剤(低分子阻害剤)を活用すれば、ヒトの細胞の場合でも、マウス胚の場合と同様に着床前の内部細胞塊状態の幹細胞株を樹立できるかもしれない。その発想で、いくつかの研究グループがヒトの着床前細胞株を樹立したのですが、沢山の低分子阻害剤が用いられており、また以下に示す2つのグループ間で低分子阻害材の組み合わせは大きく異なっていました。ちなみに、2例の培養液の組成を比べてみましょう。

1. NHSM 培地 [文献26]: Lif、Tgf β 1、Fgf2 (以上分泌タンパク質)、PD0325901 (ERK阻害)、CHIR99021 (GSK3 β 阻害)、SP600125 (JNK阻害)、SB203580 (p38阻害)、Y-27632 (ROCK阻害)、Go6983 (PKC阻害)。

2. 5i/L/A 培地 [文献27]: Lif、Activin (以上分泌タンパク質)、PD0325901 (ERK1/2阻害)、IM-12 (GSK3 β 阻害)、iSB590885 (B-RAF阻害)、WH-4-023 (SRC阻害)、Y-27632 (ROCK阻害)。

共通成分もあるものの、随分違います。例えて言えば、ヒトの内部細胞塊由来の細胞のたくさんのシグナル経路のその何箇所をも、がんじがらめに止めてやると、幹細胞状態でしかも着床前の状態に、強引に留めているように見えます。しかし、発生の「時」を止める効果は大きく、ヒトの着床前の胚細胞に関する詳細な解析を可能にしています。

視野を広げると

本稿は「培養皿の中の幹細胞」と銘打ちながら、「多能性幹細胞」に終始しました。発生段階に応じた人工的な「培養皿の中の幹細胞」が細胞株として樹立されること、それも一筋縄ではいかないことを、皆さんにお伝えしたかったのです。

「培養皿の中の幹細胞」に、神経系幹細胞株という重要なものもあります。こちらは、さまざまの発生段階や、脳領域ごとの細胞株を、無血清培地+Egf+Fgf2といった一般的な神経幹細胞用の培地で作ることができます。神経系幹細胞株については、また機会を改めてお話しできればと思います。

[補足：生体内で分泌される因子とその略語について]

生体内で分泌されて作用する分泌タンパク質の多くは、(1)その活性が見つけれられた研究で使われた細胞への作用をもとに命名されることが多く、その名前が実際の広範な活性を表現していないこと、(2)培養細胞への効果が人工的なもので、生体内での作用を反映しないことが多いこと。これらのことから、略号で語られることが多く、本稿もそれに従いました。Lif(leukemia inhibitory factor、白血病抑制因子)について紙面を割いて説明したのも、これらの2点をお伝えしたかったのです。ここであらためて、それぞれの因子について説明しましょう。

アクチビン(activin): 卵巣に働きかけて卵胞刺激ホルモン(FSH)の合成・分泌を活性化(activate)する因子として見つけれられました。「Tgfβスーパーファミリー」に属する分泌タンパク質で体内に広く分布し、その作用はFSHに関するものにとどまりません。しかし、「多能幹細胞」の培養にもアクチビンが用いられることが多いのですが、それは胚発生期にエピブラストに対して作用する「ノーダル(Nodal)」と同じ受容体を使ってアクチビンが細胞内にシグナルを送ることから、Nodalの人工的な代用品として用いられているのです(アクチビンは熱にも安定で、試薬としては作りやすい)。胚発生期にアクチビンが作用しているわけではありません。アクチビンはまた、ES細胞から出発した培養の中で「中胚葉系」という組織を発生させるときにも用いられます(しばしば、非生理的な高濃度で)。これもまた、Lifと同じような人工的な作用であったり、ノーダルの代替の場合と同様に、他の「Tgfβスーパーファミリー」因子の代替として作用したりして、胚発生過程で同様に働いているわけではありません。

Fgf (fibroblast growth factor; 繊維芽細胞増殖因子): この因子群には20種類以上あって、分泌されずに働くものもあります。分泌されるFgfは数種類のFgf受容体のどれか(複数)に結合し、その受容体を経て細胞内に伝えられるシグナル伝達経路の一つはERKを介したものです。その意味ではFgfシグナルには一般性もあるのですが、一方でそれぞれのFgfに固有のシグナル活性も際立っています。例えば、Vol5の再生のテーマで取り上げた「イモリの水晶体の再生」では、Fgf2が再生を開始させる因子であり、他のFgfにはその作用はありません。文献27でFgf2とERK阻害剤を併用しているのも、Fgf2に固有のシグナル活性を生かしているのだと理解されます。

イモリの水晶体の再生



Egf (Epidermal growth factor; 表皮細胞増殖因子): 分泌タンパク質が、特異性を持った制御活性(細胞増殖など)を持つことが示された最初の例で、神経増殖因子(NGF)とともに、1986年のノーベル医学生理学賞の対象となりました(Stanley Cohen, Rita Levi-Montalcini)。Egfにも広い制御活性があります。Fgfの場合と同様、受容体の下流のシグナルの一つはERKを介するのですが、EgfとFgfの作用は全体としては大きく異なっています。

レチノイン酸 (正確には、all-trans-retinoic acid): ビタミンAの代謝によって作られる、強力な(低濃度で効果を発揮する)低分子量のシグナル因子です。培養細胞への効果の多くは人工的なものです。ES細胞や奇形癌腫細胞にレチノイン酸を作用させると神経細胞を発生させることができます(例: 図1)。これも、人工的な作用とみなされます。レチノイン酸が低濃度で効果を持つ、次のような実例があります。レチノイン酸を含むクリームは、ニキビの跡を綺麗に治すので一時期販売され、若い女性に歓迎されました。しかし、クリームの中のレチノイン酸は皮膚に留まらずに血流を介して体内に広がります。妊娠中の女性がそのクリームを使用すると、そのレチノイン酸はさらに胎盤を通して胎児にも影響を及ぼし、胎児に水頭症などを引き起こしました。このことから日本では販売が禁止されました。まだ販売を続けている国もあるようです。ゆめゆめ、そのようなものをお使いになりませんように。

引用文献

- [1] Takahashi K, Yamanaka S. (2006). **Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors.** *Cell*. 126:663-676. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
- [2] Evans M, Kaufman MH. (1981). **Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos.** *Nature*. 292:154-156. doi: 10.1038/292154a0.
- [3] Stevens LC. (1970). **The development of transplantable teratocarcinomas from intratesticular grafts of pre- and postimplantation mouse embryos.** *Dev Biol*. 21:364-382. doi: 10.1016/0012-1606(70)90130-2.
- [4] Solter D, Skreb N, Damjanov I. (1970). **Extrauterine growth of mouse egg-cylinders results in malignant teratoma.** *Nature*. 227:503-504. doi: 10.1038/227503a0.
- [5] Brinster RL. (1974) **The effect of cells transferred into the mouse blastocyst on subsequent development.** *J Exp Med*. 140:1049-1056. doi: 10.1084/jem.140.4.1049.
- [6] Mintz B, Illmensee K. (1975). **Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells.** *Proc Natl Acad Sci USA*. 72:3585-3589. doi: 10.1073/pnas.72.9.3585.
- [7] Palmiter RD, Chen HY, Brinster RL. (1982). **Differential regulation of metallothionein-thymidine kinase fusion genes in transgenic mice and their offspring.** *Cell*. 29:701-10. doi: 10.1016/0092-8674(82)90186-6.
- [8] Williams RL, Hilton DJ, Pease S, Willson TA, Stewart CL, Gearing DP, Wagner EF, Metcalf D, Nicola NA, Gough NM. (1988). **Myeloid leukaemia inhibitory factor maintains the developmental potential of embryonic stem cells.** *Nature*. 336:684-7. doi: 10.1038/336684a0.
- [9] Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, Bhatt H, Gadi I, Köntgen F, Abbondanzo S. (1992). **Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor.** *Nature*. 359:76-9. doi: 10.1038/359076a0.
- [10] Maeda M, Horiuchi M, Numa S, Ichikawa Y. (1977). **Characterization of a differentiation-stimulating factor for mouse myeloid leukemia cells.** *Gan*. 68:435-47.
- [11] Yamamori T, Fukada K, Aebersold R, Korsching S, Fann MJ, Patterson PH. (1998). **The cholinergic neuronal differentiation factor from heart cells is identical to leukemia inhibitory factor.** *Science*. 246(4936):1412-6. doi: 10.1126/science.2512641.
- [12] Bradley A, Evans M, Kaufman MH, Robertson E. (1984). **Formation of germ-line chimaeras from embryo-derived teratocarcinoma cell lines.** *Nature*. 309:255-256. doi: 10.1038/309255a0.
- [13] Mansour SL, Thomas KR, Capecchi MR. (1988). **Disruption of the proto-oncogene int-2 in mouse embryo-derived stem cells: a general strategy for targeting mutations to non-selectable genes.** *Nature*. 336:348-52. doi: 10.1038/336348a0.
- [14] Sawai S, Shimono A, Hanaoka K, Kondoh H. (1991). **Embryonic lethality resulting from disruption of both N-myc alleles in mouse zygotes.** *New Biol*. 3:861-9.
- [15] Saga Y, Yagi T, Ikawa Y, Sakakura T, Aizawa S. (1992). **Mice develop normally without tenascin.** *Genes Dev*. 6:1821-31. doi: 10.1101/gad.6.10.1821.
- [16] Thompson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. (1998). **Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts.** *Science*. 282:1145-7. doi: 10.1126/science.282.5391.1145.

- [17] Brons IG, Smithers LE, Trotter MW, Rugg-Gunn P, Sun B, Chuva de Sousa Lopes SM, Howlett SK, Clarkson A, Ahrlund-Richter L, Pedersen RA, Vallier L. (2007). **Derivation of pluripotent epiblast stem cells from mammalian embryos.** *Nature*. 448:191-195. doi: 10.1038/nature05950.
- [18] Tesar PJ, Chenoweth JG, Brook FA, Davies TJ, Evans EP, Mack DL, Gardner RL, McKay RD. (2007). **New cell lines from mouse epiblast share defining features with human embryonic stem cells.** *Nature*. 448:196-199. doi: 10.1038/nature05972.
- [19] Matsuda K, Mikami T, Oki S, Iida H, Andrabi M, Boss JM, Yamaguchi K, Shigenobu S, Kondoh H. (2017). **ChIP-seq analysis of genomic binding regions of five major transcription factors highlights a central role for ZIC2 in the mouse epiblast stem cell gene regulatory network.** *Development*. 144:1948-1958. doi: 10.1242/dev.143479.
- [20] Chang KH, Li M. (2013). **Clonal isolation of an intermediate pluripotent stem cell state.** *Stem Cells*. 31:918-927. doi: 10.1002/stem.1330.
- [21] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. (2007). **Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors.** *Cell*. 131:861-72. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
- [22] Iwafuchi-Doi M, Matsuda K, Murakami K, Niwa H, Tesar PJ, Aruga J, Matsuo I, Kondoh H. (2012). **Transcriptional regulatory networks in epiblast cells and during anterior neural plate development as modeled in epiblast stem cells.** *Development*. 139:3926-3937. doi: 10.1242/dev.085936.
- [23] Inamori S, Fujii M, Satake S, Iida H, Teramoto M, Sumi T, Meno C, Ishii Y, Kondoh H. (2020). **Modeling early stages of endoderm development in epiblast stem cell aggregates with supply of extracellular matrices.** *Dev Growth Differ*. 62:243-259. doi: 10.1111/dgd.12663.
- [24] Ying QL, Wray J, Nichols J, Batlle-Morera L, Doble B, Woodgett J, Cohen P, Smith A. (2008). **The ground state of embryonic stem cell self-renewal.** *Nature*. 453:519-23. doi: 10.1038/nature06968.
- [25] Shimizu T, Ueda J, Ho JC, Iwasaki K, Poellinger L, Harada I, Sawada Y. (2012). **Dual inhibition of Src and GSK3 maintains mouse embryonic stem cells, whose differentiation is mechanically regulated by Src signaling.** *Stem Cells*. 30:1394-1404. doi: 10.1002/stem.1119.
- [26] Gafni O, Weinberger L, Mansour AA, Manor YS, Chomsky E, Ben-Yosef D, Kalma Y, Viukov S, Maza I, Zviran A, Rais Y, Shipony Z, Mukamel Z, Krupalnik V, Zerbib M, Geula S, Caspi I, Schneir D, Shwartz T, Gilad S, Amann-Zalcenstein D, Benjamin S, Amit I, Tanay A, Massarwa R, Novershtern N, Hanna JH. (2013). **Derivation of novel human ground state naive pluripotent stem cells.** *Nature*. 504:282-6. doi: 10.1038/nature12745.
- [27] Theunissen TW, Powell BE, Wang H, Mitalipova M, Faddah DA, Reddy J, Fan ZP, Maetzel D, Ganz K, Shi L, Lungjangwa T, Imsoonthornruksa S, Stelzer Y, Rangarajan S, D'Alessio A, Zhang J, Gao Q, Dawlaty MM, Young RA, Gray NS, Jaenisch R. (2014). **Systematic identification of culture conditions for induction and maintenance of naive human pluripotency.** *Cell Stem Cell*. 15:471-487. doi: 10.1016/j.stem.2014.07.002.

サムネイルは図7より

生命誌へのお誘い



EXHIBITION

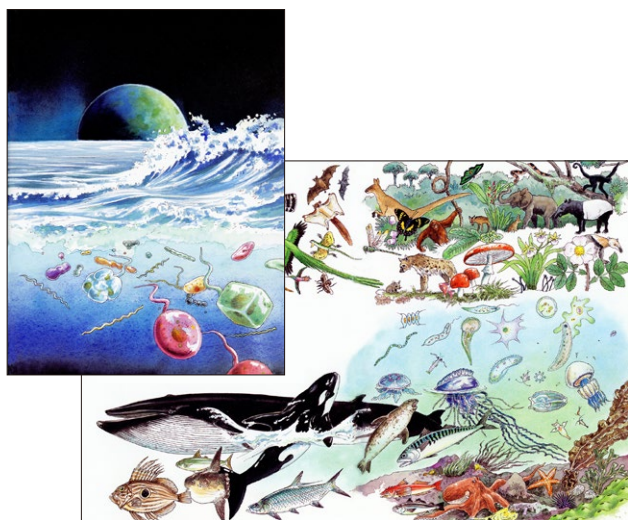
特別展示

生きものの時間 第3期 —進化の時間—

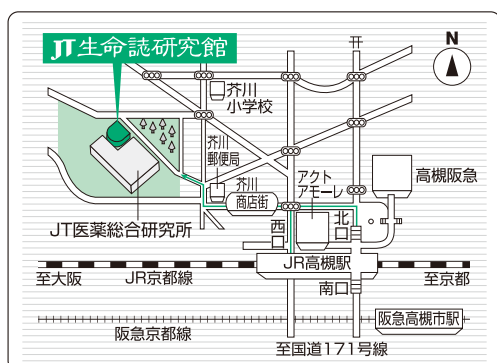
開催：2023年7月29日(土)～12月28日(木)

場所：JT生命誌研究館

38億年前に地球に誕生した生きものは、長い時間をかけて変化し、多様化しながら環境に適応し、豊かな生態系を育んできました。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。本展示では、「進化・発生・生態系(Evo-Devo-Eco)」に注目して「進化の時間」を考えます。中村桂子名誉館長が文章を、自然絵本作家の松岡達英さんが絵を手がけた絵本「いのちのひろがり」(福音館書店・2015年)の原画展も同時開催します。



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。