

発生生物学の静かな革命

VOL.9 動物の形の多様性という名の変奏曲集Ⅱ てのひらと指

近藤寿人

JT生命誌研究館 顧問・表現ディレクター



本題に入る前に、次回のテーマの一つとも関連する、首の長さについて少し考えてみましょう。『首が長いキリンでも、首が短いヒトでも、首の骨(頸椎)の数は同じで7個』ということは、どこかでお聞きになったのではないかと思います。哺乳類には大小様々、陸上のもの海のものなど生活も様々—にもかかわらず、哺乳類の頸椎の数は7と決まっています。キリンは、各々の頸椎が長くなったことによって首が伸びたのですが、最近のキリンのゲノムとオカピ(キリンの最近縁種だが首は短い)のゲノムの比較から、どのような遺伝子(結構たくさん)の変化によってキリンは長い頸椎と首を持つに至ったかについての、重要な情報が得られました[文献1]。キリンとオカピのゲノムの比較から得られる知見については、帯刀益夫博士がその近著『キリンの首はなぜ長い』[文献2]の中で詳しくそしてわかりやすく論考されています(帯刀益夫博士は、東北大学名誉教授。細胞種ごとの遺伝子発現の制御の相違から、発生過程を解明しようという、現代的なアプローチをとられた先駆者のお一人)。

しかし、視野を羊膜類全体(鳥類、爬虫類、哺乳類)に広げると、頸椎の数が決まっているのは哺乳類だけです。鳥類や爬虫類では、頸椎の数は様々です。このことは、哺乳類は(見掛け上は形が様々でも)狭い範囲の動物種の集団にすぎないことの反映なのでしょう。哺乳類の頸椎が7というのは、たまたまそうなっただけで、それに深い「いわれ」はないのだと思います。今回話題にする指の数(本数)にも似た面がありますので、頸椎の数を今回の導入に取り上げました。

A. 肉鰭類魚の肉鰭から手へ

陸上で生活する脊椎動物の前足(腕と手)は、魚類の中でも肉鰭(にくぎ)類という、ヒレの付け根と筋張った鰭条(きじょう)の間に、肉質の組織をもった魚の、胸びれが基礎から発達したものであること、そしてそれが、両生類の前足の段階をへて、現在の手になったというのが定説です。肉鰭類には、有名なシーラカンスや肺魚が含まれます。そして、定説は、多くの化石標本の詳しい解析(化石の骨格の微細構造から推定される、筋組織の付着状況など—これから歩くことができたかどうか分かる)から生まれたものです。

2004年に、肉鰭類と初期両生類(*Acanthostega* [アカントステガ]、*Ichthyostega* [イクチオステガ] など)との間を埋めると期待されていた*Tiktaalik* [ティクタアリク]のほぼ完全な骨格化石が発見されました。図1の左側に、その解析を報告した2006年の論文[文献3]に掲載された、肉鰭類から初期両生類の前足の骨格の変遷の図を示しました。また、文献4の考察にしたがって、現在の上腕骨(前側=親指側の橈骨, Radius, R;と後ろ側の尺骨, Ulna, U)に相当する骨も示しました。図1の右側には、化石の解析をもとに、科学イラストレーターの方々が想像たくましく描いたそれぞれの動物の姿を並べました。そこには、アカントステガ以降の、現代の両生類にいたるまでの、中間段階の化石両生類のイラストも追加で並べています。これらのイラストは、想像上の復元であり、今後の研究で大幅な変更を求められるものもあるかもしれませんが、私たちの想像力を掻き立ててくれます。描かれたティクタアリクの体が半分水中にあるのは、魚類から陸上生活が可能で両生類への移行段階にあることを表しています。

図1の中央には、手の指の本数を記し、それを現在の陸上動物の指の本数と比較しています。このことから、手の指の本数は8本あたりが出発点であり、系統発生に従って本数は減少傾向であるものの、一定数に定まるものではないということが伺われます。私たちの指の本数が5であるのは、頸骨の数が7といった、いわば系統発生の行きがかり上のものであるの Good でしょう。このことは、後で述べる、ソニックヘッジホッグ因子とGli転写因子群の作用による指の決定機構からも、確認されます。

学名・英語名	手の骨格	指の本数	全身像	動物名
<i>Glyptolepis</i>				グリプトレピス DiBgd
<i>Sauripterus</i>				サウリプテルス ДиБгд/DiBgd
<i>Eusthenopteron</i>				エウステノプテロン Nobu Tamura
<i>Panderichthys</i>				パンデリクティス Dmitry Bogdanov
<i>Tiktaalik</i>		8		ティクタアリク Zina Deretsky, National Science Foundation
<i>Acanthostega</i>		8		アカントステガ Nobu Tamura
<i>Tulerpeton</i>		6		チュレルペトン DiBgd
<i>Pederpes</i>		6		ペデリペス DiBgd
<i>Eryops</i>		5		エリオプス Dmitry Bogdanov
Newt		4		イベリアトゲイモリ 実写 林利憲氏提供
		3	恐竜の一部・鳥	
		概ね 5	その他の爬虫類・哺乳類	

(図1) 肉鱗類魚類の胸びれが初期両生類の前足(手)に変化する過程での、骨格の変遷

左側が骨格の比較

ティクタアリクに至るまでの段階では、手は線画で示された鱗条をもつ。(文献3のFigure 4より、Springer-Nature社からの許諾を得て転載)。文献4の考察によって、橈骨(R)、尺骨(U)の2つの上腕骨に対応する骨を示した。右側：科学イラストレーターたちが化石データをもとにして描き出した化石魚や化石両生類の姿。Wikimediaより転載。イラストレーターのIDは、描画の下に表記。中央：手の指の数。

B. 主題1 指の本数：指は小指側から数える

本シリーズのVOL.4「胚のいつ、どこで、何を発生させるのかには欠かせない抑制機構」で述べたことを復習しましょう。(1)指が形成される最初の段階は、「肢芽」という将来手足になる胴体の横からのふくらみの中で「後側=尾側=小指側」で集中的にソニックヘッジホッグ(Shh)というシグナルタンパク質が作られて分泌されることで始まる。(2)Shhシグナルが高いと、それを受け取った細胞群の中では転写活性型のGliタンパク質が作用して、「指を作る」方向へ細胞が変化してゆく。



発生生物学の静かな革命 VOL.4

図2Aは、Shh合成場所(肢芽の後側)から離れた肢芽の前側まで転写活性型Gliが作用し続ける変異体(Gli3-/-)の肢芽の軟骨の写真です。肢芽の後側から前側に、似た様な形の指の骨が8本できていることがわかります。なぜ8本なのかというと、おそらく肢芽の幅が許す最大限の指の数なのでしょう。

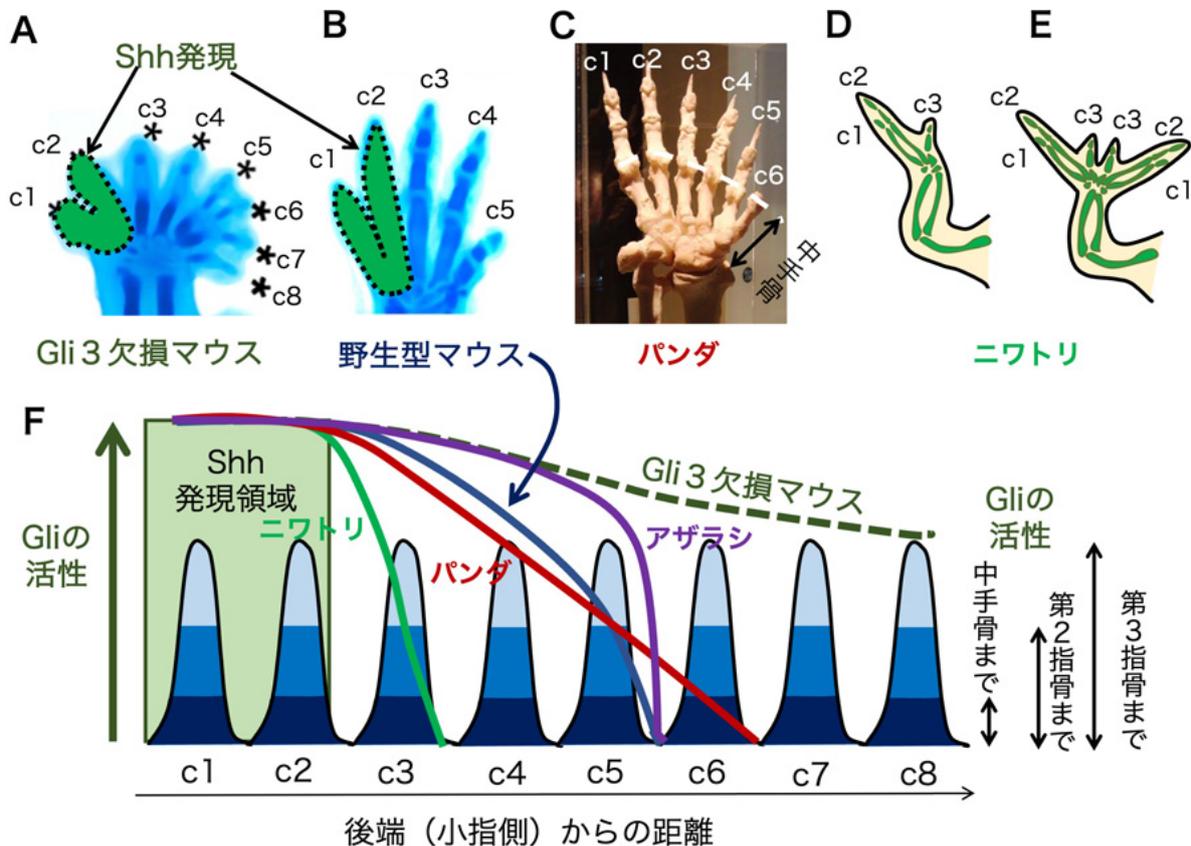
図2Bは、正常(野生型)の手の肢芽で、Shhの合成場所から遠い前側では転写抑制型のGliができ、その結果、指の骨が5本で終わるだけでなく、前側の最後の指は骨の数が1本少ない親指になっています。つまり、ヒトが「親指」とみなす、骨が1個少ない指は、活性化型Gliが低下した中途半端なGli活性のもとで作られる指ということになります。そのことを模式的に示したのが図2Fです。青波線が(Gli3-/-)マウスでの活性型Gliの状態、青実線が野生型での活性型Gliの状態を表しています[文献5, 6]。

図2ABで示している重要な情報は、Shhを合成する肢芽後端の組織からは、小指と薬指という2本ができる——つまりShhが合成される領域から小指と薬指は必ず作られる!ということなのです[文献6]。ただ、この「小指と薬指」は5本指を親指側から数えて5番目と4番目をそう呼ぶことにした呼び方で、指の数が5ではない手にまで一般化して論ずる場合は不都合です。ここでは尾側(caudal)から数えたc1指、c2指と呼ぶことにしましょう。すると、指はc1、c2から始まり、手の指が何本であるかはc1、c2にあと何本指が付け加わるかによって決まる——ということになります。さらに一歩進めれば、指は後ろ側から数えるべきだということになります。

次の節で述べるように、アザラシのc5は、普通の親指とは違って、指の骨の数は他の指と同じです。この場合は、Gli活性がc5よりも前側で急激に低下したのかも知れません(図2F紫)。一方、パンダの場合は親指タイプのc5を作ったさらに前側でGliの活性が低下し切らず、手のひらに隠れている指の骨である中手骨だけからなる指c6を作ると考えられます(パンダの手の指は6本)(図2C, F赤線)。(次節で詳しく述べるように、中手骨は一番根元にある重要な指の骨なのですが、あくまでもヒトの手を中心に考える方は、中手骨を指と見なさないの、パンダの指は5本だと判断しています。)

指の本数を決める要因には、Shhの影響下で働くGliのほか、次回取り上げるHox遺伝子の作用、細胞死(apoptosis)の制御のほか、いろいろな要素が絡んで入るのですが、大雑把な、いわば第1次近似といった見方として、Gliの作用の結果、指の本数が決まるという機構を、哺乳類以外にも当てはめてみましょう。

ニワトリの手の指は3本ですが、一番前側の指は「親指」の性質を持つとされています[文献7]。c1、c2、c3のうちc3が、指骨の数が少ない「親指」の性質を持っているわけです。ですからShhを作らない前側の組織で急激にGli活性が低下して、c3は先端の指の骨が1個少ない親指タイプになっていると理解されます(図2D、F緑線)。ニワトリの肢芽の組織では、Shhシグナルが遠くまで伝わらないことは、次の実験で確認されます。肢芽の前側の組織でShhを強く発現しても、前からc3、c2、c1の指が現れて鏡像対称の手ができるだけで(図2E)、決して(Gli3^{-/-})マウスのようにはなりません。



(図2) Shhの作用で活性を持つGli転写因子による、後ろ側(尾側)から進展する肢芽の中での指の形成と、その結果としての指の本数の決定

A, B (Gli3^{-/-})マウス胚(A)および野生型マウス胚(B)の肢芽の軟骨の染色像[文献5 Fig. 3より]の上に、Shh発現領域由来の組織分布[文献6]を書き加えた。

C. パンダの手の骨格。(Wikimediaより。ジャイアントパンダ(*Ailuropoda melanoleuca*)「フエイフエイ」の左前肢の骨。国立科学博物館の展示。著作者Momotarou2012)。他の図との向きを揃えるために、左右を反転している。

D. ニワトリ胚の前肢の指の骨の模式図。

E. Shhを肢芽前部で強制発現した際に発生する鏡像対称の前肢の模式図。

F. Shhの作用で活性を持つGli転写因子の活性の分布によって決まる指の形成。後ろ側(尾側)から番号をつけている。

C. 主題2

中手骨の役割によって、手のひらができたりできなかつたりする

私たちの手の可動な指の根本にある手のひら、ここにもう一本の指の骨が隠れています(図3A)。その骨は中手骨です。人差し指から小指までの中手骨は組織で繋ぎ止められていて、しっかりとした掌を作っていますが、親指の根本の中手骨は自由に動くので、これが指の骨だというのは納得いただけるでしょう。

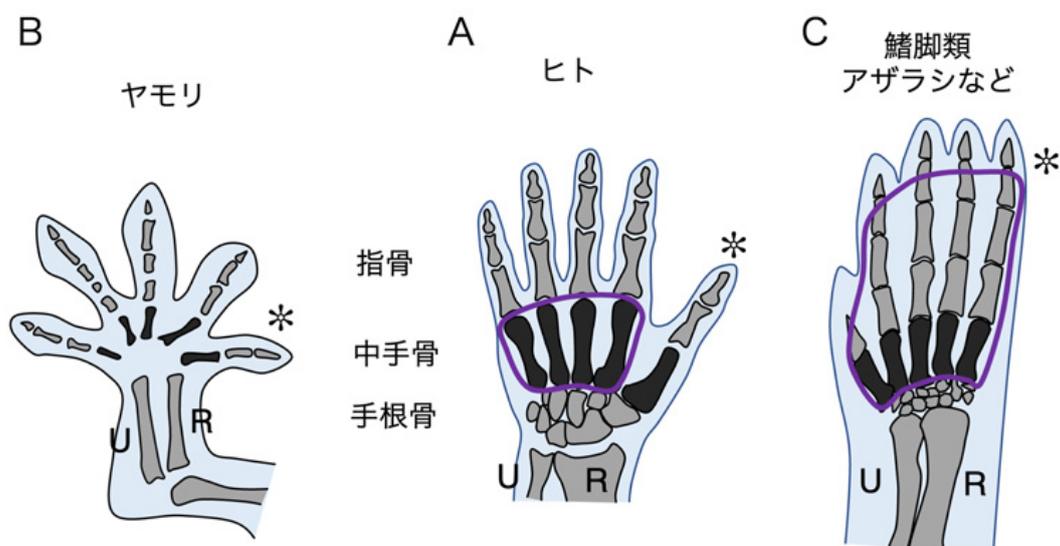
イヌやネコなどでは、中手骨から第1指骨までの2本の骨が左右にくっついて掌を作っています。

しかし、爬虫類の一種であるヤモリは、指が中手骨のところから広がっているのが、吸盤を持った指が様々な曲面にぴったりと付きます。(図3B)。

アザラシなどでは、c2からc5まで同じ指骨数(ヒトよりも1個多い)であるだけでなく、先端の指骨をのぞいて組織で繋ぎ止められていて、平らな權のような大きな掌を作っています。

このように、中手骨を含めた指骨がどの部分まで互いに繋ぎ止められるかによって、自由に広がる指から、様々な形の掌まで、多様な形と機能を持った手が作られることがわかります。

ちなみに、ウマ、ウシのように蹄(ひづめ)を持つ動物で「脛」のように見えているのは、中手骨(ウマの場合は、5本指の中の中指の中手骨)が太く長く伸びたものです。ウマのそのさきの蹄に至る部分はc3中指の第1指骨より先の部分—つまり、馬は中指一本で爪先立ちしている状態で歩き、走っているのです。極端な主題の変奏の一例です。



(図3) ヒト(A)、イモリ(B)、鰭脚類(C)の手の骨の模式図

中手骨を黒で着色。R, 橈骨、U, 尺骨。親指に相当する指(c5)を*で示している。

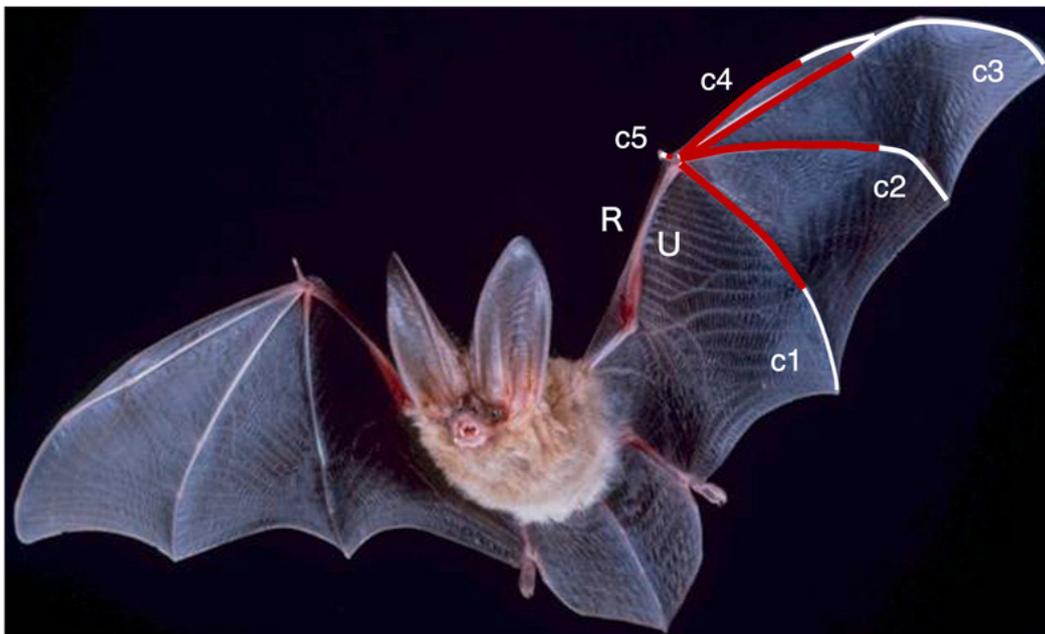
D. 主題3 指の骨の長さは大きく変化する

一つの手の中の指の長さの比率は動物の間でさまざまです。長さには、活性化Gliの低下で起きる、骨の数が少ない「親指」のように、肢芽の時期に決まる骨の数を反映する面と、その後の個々の指骨の成長の違いを反映する面の双方が絡み合っています。それについては、後にコウモリの指の発生で具体例を紹介します。

ある指骨が著しく成長する場合には、キリンの頸椎の伸長の場合に見られたような機構[文献1,2]が関わっているのかもしれません。

手の指が著しく発達して、動物の「飛翔」を可能にした2例——コウモリとプテラノドンを次に見て、少し楽しみましょう。もちろん、飛翔のためには指と指の間の膜が必要ですが、それは次節で。

図4は、羽ばたいている姿勢のタウンゼントオオミミコウモリです。c1、c2、c3が大きく伸びて広がり、それにc4がおそらく飛翼の前端の強度を補い、飛膜が、それらの指の間、さらに腕から胴部にまで広がって、空気をとらえる構造を作っています。伸びた指が文字どおり「蝙蝠傘の骨」のようにしっかり飛膜を支えているので、コウモリは羽ばたいて高速で飛ぶことができます。伸びた指の主要な部分は「中手骨」(図4赤線)で占められていることに注目しておきましょう。皮膜にはたくさんの血管が張り巡らされていることをご覧ください。

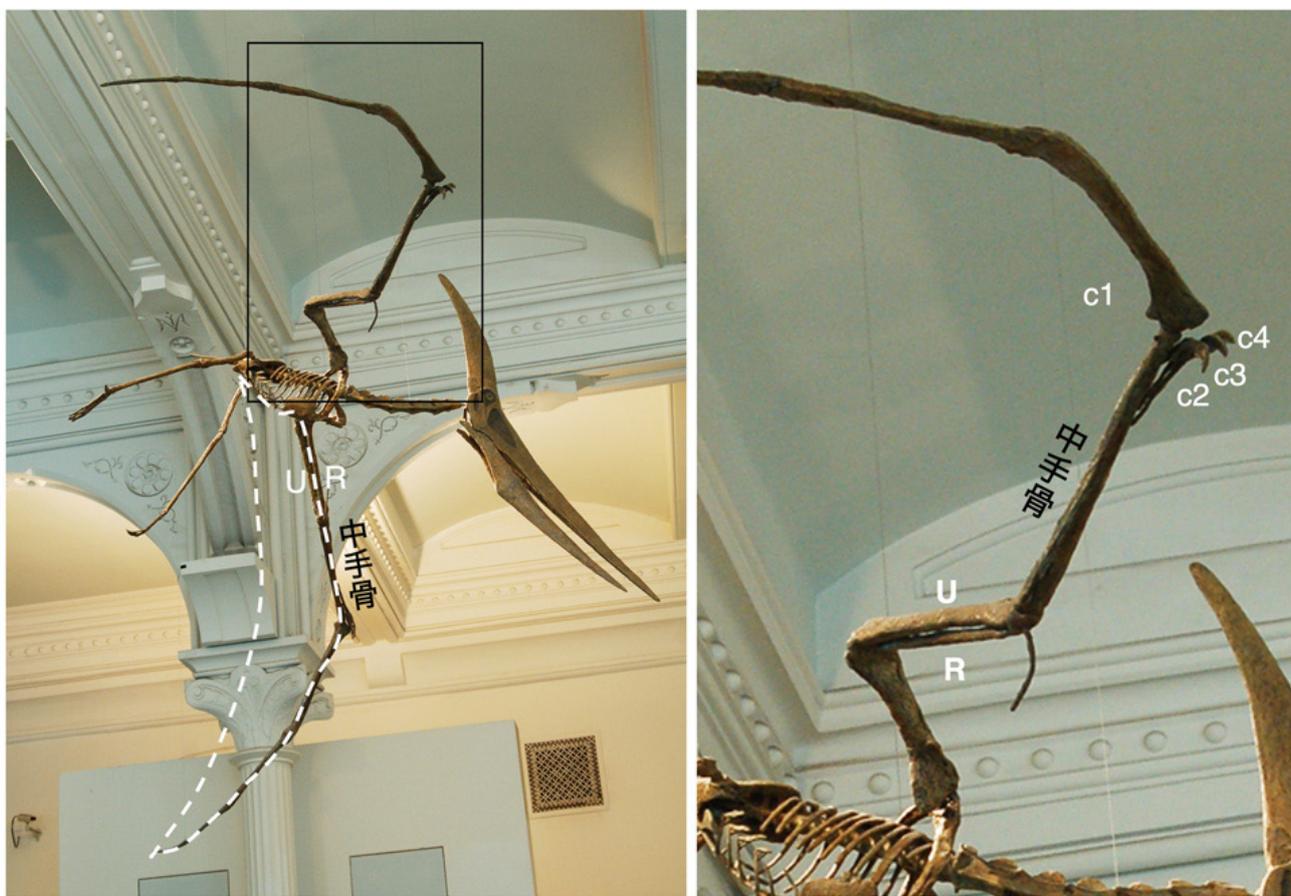


(図4) タウンゼントオオミミコウモリ(Wikimeidaより。Big eared townsend bat (*Corynorhinus townsendii*)
<https://www.nps.gov/chis/learn/nature/townsend-bats.htm>)。c1～c5: 指の番号、U: 尺骨、R: 橈骨。

図5は、ニューヨークのアメリカ自然史博物館に展示された、翼竜プテラノドン(*Pteranodon*)の骨格模型です。いくつかの保存良好な化石から復元されました。右側に、黒線で囲った翼の部分の骨格を拡大し、左下の翼骨格に飛膜が張られていた部分を点線で補っています。手の4本の指のうちの一番後ろ側のc1だけが太くそして長く伸びて翼の一部になっています。

プテラノドンの翼の一张りの中で、腕の骨が占める部分は比較的小さく、c1の指の骨が飛膜を支える主要な部分を構成しています。そして、下腕—上腕—c1の中手骨が伸びた一つの棒のようになって、翼の先端をしっかりと支えます。ここでも、中手骨が、重要な役割を果たしています(図5左下)。しかし、c1が一番後ろの指であるために、飛膜を支える指(骨)がなく、プテラノドンは滑空するだけで飛翔することはできないと考えられます。

これらの翼を作る手の指ができるには、上に述べた3つの主題が巧妙に組み合わせられていることがわかります。



(図5) プテラノドンの骨格模型(Wikimediaより。Mounted composite cast of *Pteranodon longiceps* at the American Museum of Natural History, New York. Photo credit Matt Martyniuk henteeth.com)

左下：飛膜の位置を、白破線で示した。右図：左上部の翼部分を拡大。指の骨を白線で、その中の中手骨の部分を示した。c1～c4：指の番号、U：尺骨、R：桡骨。

E. コウモリの肢芽と手の発生

コウモリの翼の発生は、多くの研究者を魅了しています。いつから、長くてしなやかな指が伸びるのか？そして次の問題として、飛膜はどのようにして発生するのか(指間に残るのか)?

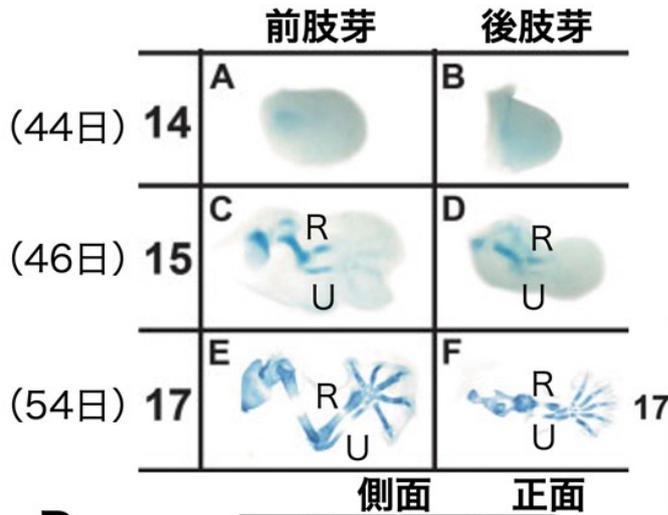
図6は、コウモリ(セバタンビヘラコウモリ; *Carollia perspicillata*)の胚発生期・胎児期での前肢芽の発生を、後肢芽(同じ長さの5本の指ができる)と比較したものです[文献8]。このコウモリの妊娠期間は120日程度で、妊娠メスも飛翔して生活するので、胎児の数は1です。小動物の割には長い寿命(10年以上)を持つことによって、種を維持しているようです。

図6では、文献8の複数の図をもとにして、妊娠前半の胚の時期(骨格の基本構造や臓器を作る)60日程度と、後半の胎児期(骨格や臓器を大きく成長させる)ステージについて手を作る前肢芽と足を作る後肢芽の形態を比較しています。後肢芽は指5本がほぼ同じ長さで、コウモリ胚の後肢芽の発生はマウスのものによく似ています。数字は、発生のステージ[文献8]、それをおよその妊娠日数に換算したものを括弧で示しました。

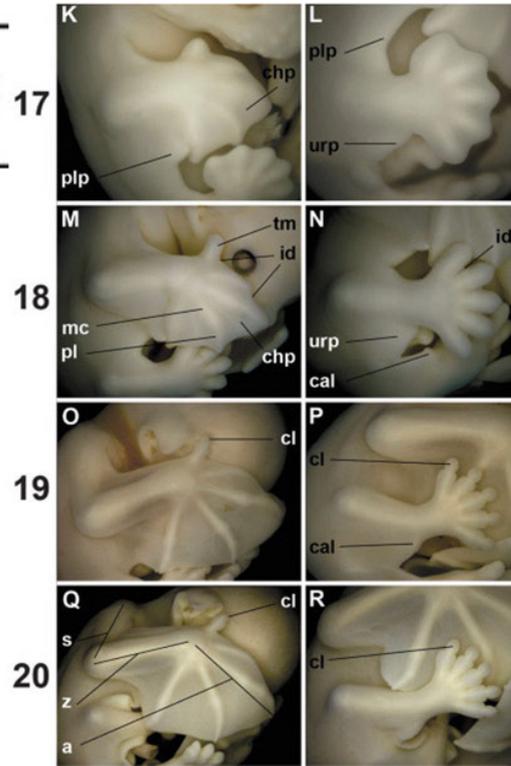
図6(A)は、胚の肢芽の軟骨を青く染め出したもので、胚の終期(ステージ17、54日)になると骨のもととなる軟骨が手(前肢)でも足(後肢)でも出来上がっています。図6(B)は、その後の胎児期での肢芽の発達を形態で示したものです。胎児期になるとc5(親指)以外の手の指が少し成長するので、手の大きな広がりを感じられます。それでも、c5と他の指の違いは大きくありません。図6(C)は、(B)のステージ17の軟骨の分布とステージ20の図から骨(かなりの部分は硬骨に変化している)の分布を描出したものですが、この間の手足の発達は、骨格とそれ以外の組織の差が明確になることが主で、手はそんなに大きくなっているわけではありません。図6(D)は、胎児の発達を腹側から見た全身像で示したものですが、妊娠80日あたりからようやく、前肢(手)が発達し始めることがわかります。

生後にさらに、指の骨の間で大きな成長の差が生まれて(前肢と後肢との違い、前肢の中での、c5の骨と他の指の骨との違い)、最終的には図4で示した大きく広がったコウモリの飛翼ができます。

A 軟骨染色

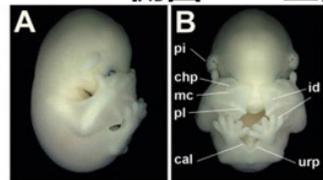


B 前肢芽 後肢芽

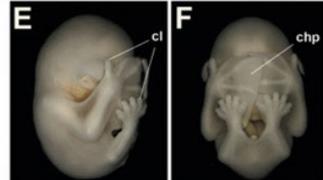


D

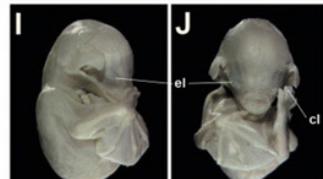
(60日) 18



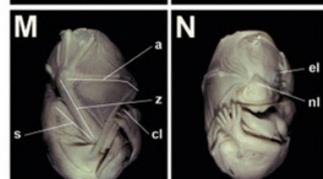
(65日) 19



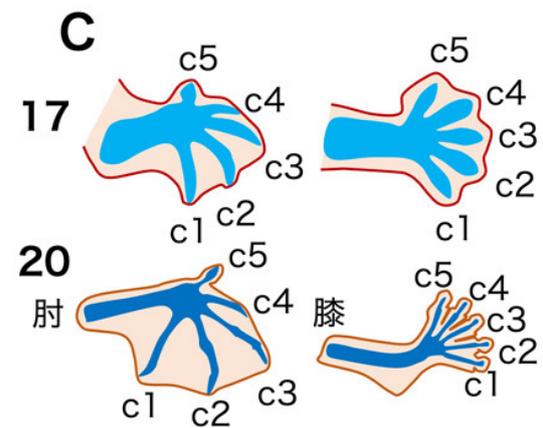
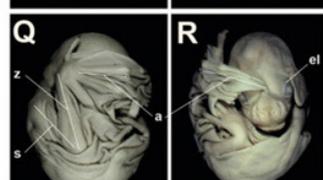
(70日) 20



(80日) 22



(90日) 24



(図6) (セバタンビヘラコウモリ; *Carollia perspicillata*)の胚発生期・胎児期での前肢芽・後肢芽の発生の比較

左側に、発生ステージと妊娠後の日数の対応を示している。(A) 胚の時期の軟骨の発生を青色の染色で示している。U: 尺骨、R: 橈骨。(B) 胚発生終期から胎児期中期までの、前肢・後肢の発生を形態で比較。すべて同倍率。(C) ステージ17と20での前肢・後肢の形態と骨の分布の描画。ステージ17の骨の大部分は軟骨なので明青色、ステージ20では骨の大部分は硬骨に置換されているので、濃青色で示した。(D) 各発生段階での胎児の全体像の比較。ステージ22(妊娠80日)あたりから、手の指の骨の伸長と指の間の膜の発達が加速される。(A)(B)(D)は文献8 Fig. 3, 4, 5より、John Wiley and Sons社からの許諾を得て転載。

前肢の指の間の飛膜は、指の間の皮膚組織が細胞死を逃れて成立するのですが、ステージ18(60日)の後肢芽と比較すると、その時期ですでに飛膜のもとができています。肢芽で強く発現されているBMPという分泌タンパク質が、指の骨の成長を増進すると同時に、指の間の組織に細胞死を引き起こすのです。それを妨げるGremlinというタンパク質に加え、Fgf8という因子の作用が働いて、コウモリの飛膜組織が生き残ることが示されました[文献9]。有名なアヒルの後肢の水かきは、Gremlinの作用だけで細胞死を逃れているので、コウモリの手は、より複雑な機構によって生き残りかつ発達するものであることがわかりました。

今回は、陸上動物が手に指を獲得する段階から出発して、飛翼にまで発達した、さまざまな変化を鑑賞してきました。指が奏でる3つの主題による変奏曲のさまざまをお楽しみいただけただけでしょうか？

引用文献

- [1] Agaba M, Ishengoma E, Miller WC, McGrath BC, Hudson CN, Bedoya Reina OC, Ratan A, Burhans R, Chikhi R, Medvedev P, Praul CA, Wu-Cavener L, Wood B, Robertson H, Penfold L, Cavener DR. (2016). **Giraffe genome sequence reveals clues to its unique morphology and physiology.** *Nat Commun.* 7:11519. doi: 10.1038/ncomms11519.
- [2] 帯刀益夫 (2023)「キリンの首はなぜ長い——適応進化の謎に迫る——」株式会社22世紀アート ISBN 978-4-86728-566-6
- [3] Shubin NH, Daeschler EB, Jenkins FA Jr. (2006). **The pectoral fin of Tiktaalik roseae and the origin of the tetrapod limb.** *Nature.* 440:764-771. doi: 10.1038/nature04637.
- [4] CA, Mark-Kurik E, Ahlberg PE. (2008). **The pectoral fin of Panderichthys and the origin of digits.** *Nature.* 456:636-638. doi: 10.1038/nature07339.
- [5] Hayashi S, Akiyama R, Wong J, Tahara N, Kawakami H, Kawakami Y. (2016). **Gata6-Dependent GLI3 Repressor Function is Essential in Anterior Limb Progenitor Cells for Proper Limb Development.** *PLoS Genet.* 12:e1006138. doi: 10.1371/journal.pgen.1006138.
- [6] Lopez-Rios J, Speziale D, Robay D, Scotti M, Osterwalder M, Nusspaumer G, Galli A, Holländer GA, Kmita M, Zeller R. (2012). **GLI3 constrains digit number by controlling both progenitor proliferation and BMP-dependent exit to chondrogenesis.** *Dev Cell.* 22:837-848. doi: 10.1016/j.devcel.2012.01.006.
- [7] Tamura K, Nomura N, Seki R, Yonei-Tamura S, Yokoyama H. (2011). **Embryological evidence identifies wing digits in birds as digits 1, 2, and 3.** *Science.* 331:753-757. doi: 10.1126/science.1198229.
- [8] Cretekos CJ, Weatherbee SD, Chen CH, Badwaik NK, Niswander L, Behringer RR, Rasweiler JJ 4th. (2005). **Embryonic staging system for the short-tailed fruit bat, *Carollia perspicillata*, a model organism for the mammalian order Chiroptera, based upon timed pregnancies in captive-bred animals.** *Dev Dyn.* 233:721-738. doi: 10.1002/dvdy.20400.
- [9] Weatherbee SD, Behringer RR, Rasweiler JJ 4th, Niswander LA. (2006). **Interdigital webbing retention in bat wings illustrates genetic changes underlying amniote limb diversification.** *Proc Natl Acad Sci USA.* 103:15103-15107. doi: 10.1073/pnas.0604934103.