

クローン生物と臓器形成の現状

東京大学大学院総合文化研究科教授 浅島 誠



いまご紹介いただいたように、私自身、長い間一番興味があったことは、「動物の卵から親へどのようにして形ができるのか」ということで、それについて研究してきました。その中で、生物が持つ色々な面白さというか、不思議さ、または奥深さを理解したように思います。今回は、クローン動物ということと臓器形成ということに焦点を当てながら、「生命」ということについて考えてみたいと思います。



図1 イギリスのロスリン研究所で生まれたクローン羊「ドリー」

いまから2年前の、1997年2月号の『ネイチャー』の表紙を飾ったのは、クローン羊「ドリー」のもので、生命科学に大きなショックを与えました(図1)。20世紀の生命科学の発展の一つにクローン生物の研究があるわけですが、他にも1953年のワトソンとクリックのDNAの二重らせんモデルもその一つです。このクローン羊の「ドリー」を見たときに、多くの人たちは非常なショックを受けたわけですが、それは「クローン人間」の可能性を考えたからだだと思います。しかし

ながら、われわれ生物学者にしてみれば、このクローン生物づくりの基礎はそのずっと前、50年前にさかのぼって研究がなされていました。

一つは、植物の方の研究です。これはニンジンです。ニンジンを探ってきて、種をまかないでカルスというものを作って、試験管でクローン植物を育てたのでした。図2はステュワードという人がやった実験です。ニンジン

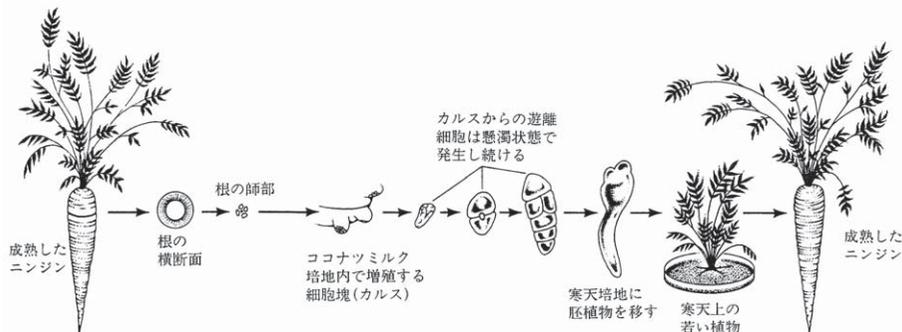


図2 ニンジンの師部の細胞の全能性を実証したステュワードの実験

ン根を輪切りにし、その篩管の部分を手細かく切って、ココナツのミルクで培養します。いわゆるカルスというものを作って、試験管の中で植物を育てて、成熟したニンジンを作ったわけです。本来ならばニンジンは種をまいて作るのですが、このときにはそうではなく、ニンジンという個体の根の一部を元にして、そこから完全な植物体を再び作ったということです。つまり、おしべとめしべの受粉による生殖という過程がなく、スチュワードはこのような実験を行ったわけです。これがクローンニンジンです。このような方法で行えば、同じ遺伝子をもつ個体をいくつでもつくれるのです。それともう一つは、おしべとめしべの受粉という通常の生殖を通さなくて個体を作ったことです。しかし、このクローンニンジンを作る前にどういふ実験があったのか。本当の問題はもっと古くて、1939年にロシアの人たちが、アメーバを用いて細胞質と核の間の相互作用を研究したのがもとの始まりです。

これから述べることは、脊椎動物で最初に行われたクローン動物の話です。いまのクローンニンジンよりも話はもっと前にさかのぼります。クローンニンジンの研究は1963年ですので、それよりも10年前にカエルを使って実験がなされました。これは、いま色々な研究室で使われているアフリカツメガエルというカエルです(図3)。これは野生型で体の表面は黒灰色ですが、この仲間にはアルビノといって全く色素のないカエルもいます。



図3 アフリカツメガエル

メスの背中にオスがしがみついで産卵をしているところ。前肢のところに黒くみえるのが受精卵です。

アメリカにインディアナ大学というところがあります。そこにキングとブリッグスという人がいて、1953年に次のような実験をしました。もともと1個だった卵が発生していき、約7千個くらいになったときに、この卵の細胞をバラバラに解離します。その解離した細胞の中から核を取り出して、核を除いた未受精卵の中に入れていきました。この人たちは、発生の進んだ細胞の核の中にも個体を発生する能力があるのかどうか、ということ調べたかったのです。もともと彼らはクローン動物をつくるのが目的ではなく、核と細胞質との関係、つまりそれぞれの細胞がつくっている細胞質と核との相互作用を調べるために研究を行いました。そして成功してカエルをつくることができました。このようなことがあって、発生が進んだ胚の細胞の核であっても、その段階の細胞には、そこから核を取り出しても、1匹のカエルになる能力を持っているということを示しました。

それから10年経って、1963年にイギリスのジョン・ガードンという人が、カエルのオタマジャクシ幼生を用いて実験を行いました。オタマジャクシには、すでに頭とか色々な器官がありますが、その中から小腸という分化した細胞の核を取り出して移植したのです。移植される未受精卵の方は紫外線で核を壊してしまい、そこに核を移植したのです。その結果、すべてではありませんが、一部の細胞はそのまま分化して行って、カエルになることを示しました。これが高校の教科書によく載っているクローンガエルの話です(図4)。

このときに多くの人たちは、腸の細胞の中には特別な核があって、特に生殖細胞系の核があって、それがここに入ったためにうまくいったのだろう、と言いました。小腸の核の移植はうまくいくが、他の器官など、ほかのものはあまり成功率が良くないということは、当時の学会の大きな問題でした。ところがいま述べたように、ドリーが生まれたのも1997年のイギリスでしたが、この研究は、もともとはイギリスの基礎科学の中にずっと

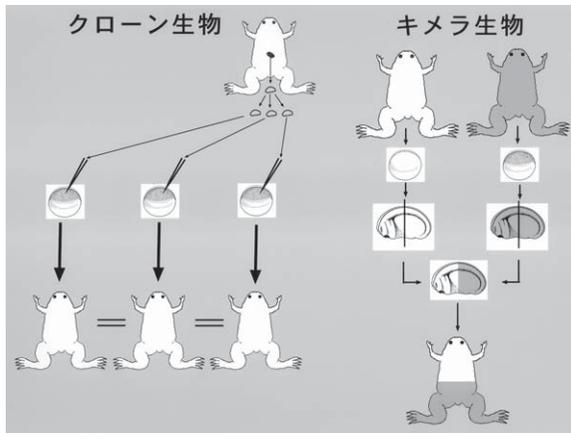


図5 クローンガエルとキメラガエルのつくり方の模式図
個体内で同一の遺伝子をもつものがクローン生物で、1個体の中に異なった遺伝子をもつ細胞集団をもつときキメラ生物という。

では、キメラ生物というのは実際に存在するのかということです。クローン生物ということは、同じ遺伝子を持つ羊、あるいはカエルがたくさんできるということです。キメラ生物というのは、一つの個体中に異なる遺伝子集団を持つということです。そういう生物が持つ調和能力ということを考えてみたいわけです。

これは一つは、クローンガエルです。先ほど述べたような方法で、アルビノという個体から取ってきて核を移植しますと、明らかにこういうクローンガエルをつくることができます。全部遺伝子は同じです。そういうものをつくることができます(図6)。

これはキメラのアホロートル(図7)で、同じ両生類の間ですが、黒い色の方が野生型で、白い色の方がアルビノです。明らかに異なる遺伝情報を持つ二つの細胞集団が存在して、見かけ上は調和の取れた形をつくっていくわけです。そういうものができるものとできないものがあります。一般的にいうと、サンショウウオなどは比較的作りやすい方のもです。

マウスというのは、いま哺乳動物の中で非常によく研究されている動物です。では、マウスはキメラマウスができるかどうかということです。白いマウスと茶色のマウスの受精

卵を持ってきます。初期発生の卵の頃に細胞をくっつけて融合させる方法があります。そうすると、茶色と白色の細胞が一緒の一つの塊になります。そして、この卵は白と茶色が混ざっているのですが、あたかも1個の卵のようにして発生します。そして、このようなキメラをつくったマウスが生まれてきます(図8)。これも生物が持つ一つの特徴で、初期の頃に細胞数を増やしていくと、できる個体は一般的に大きな個体になってきます。細胞数は減らしてもできますし、最終的にはマウスはマウスというものをつくるわけです。このようにしてキメラマウスというものができるわけです。

マウスというものを一般的に考えますと、こういうものをつくる時には一番つくりにくい動物です。ドリーはなぜクローン羊としてうまくいったかという、羊というのは哺乳動物の中では比較的こういう操作がしやすく、なおかつクローンならばクローンという細胞をつくるには非常に適したものだからです。ではヒトはどうかというと、つくりやすさからいうと羊のつくり方とネズミの間にあるといわれています。ですから、理論的

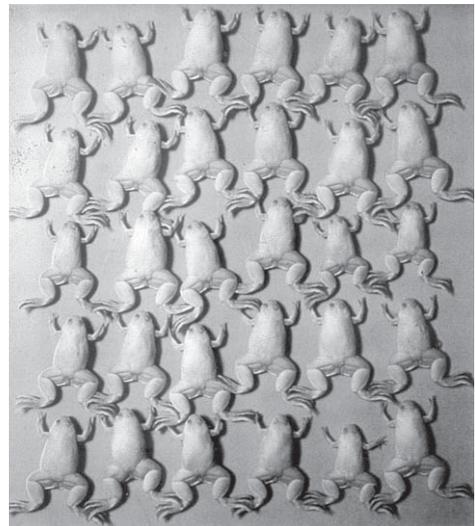


図6 クローンガエル(ガードンによる)
一匹の成体のカエルから組織を切り出して、細胞にバラバラにした後、そこから核を取り出して、アルビノの未受精卵に核移植してクローンガエルをつくった。

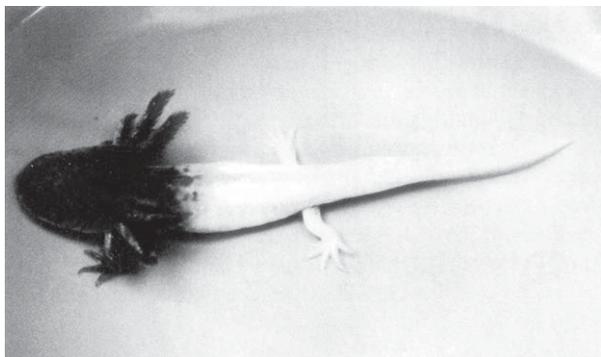


図7 キメラアホロートル

野生型(黒)とアルビノ型(白)を神経胚のときに融合させてつくり出した(森脇による)。

にはクローン人間はできるということになります。もちろん、倫理的な大きな問題があったり、いま法律では禁止されているのでできませんし、クローン人間はつくってはならないことです。でき方としてみれば、そのような生物が持つ能力ということを考えれば、そういう位置関係にあるということです。

マウスの場合ですが、さらに発展させて白マウスと茶色いマウス、あるいは黒マウスという3種のマウスがいたときに、3種のマウスから胚発生の頃、初期の頃に胚細胞を取って混ぜます。混ぜていくと、やはりこれらは混合しあって一つの塊となり、やがてキメラマウスをつくることができます。そうすると白のほかに黒が混ざったり、茶色が混ざっているように、細胞の混合した位置によってそれぞれの場所を占めるわけですが、マウスとして見れば、大きさは大きいけれども形はマウス以外の何物でもないわけです。生物にはそのように形をつくるということに対して、非常に強い調和能力、統御能力というようなものを持っています。色々な生物では、形づくりにおいて生物体は統一性をとる強い調和能力を持っていることになります。このような胚の統一性をもつ能力こそ、生物の大きな特長といえると思います。

今度はまたドリーに戻りますが、ドリーの場合、卵があったときに、この核を除核します。あるいは紫外線で核を壊してしまいます。

そこにこういう正常な、たとえば乳腺ならば乳腺の細胞から核を取ってきて、その核を除核卵の中に入れていきます。そうして増やしていき、発生させていく。この細胞は、もともとは乳腺という体細胞でした。体細胞からそういうものをつくっていく。体細胞ですので、われわれヒトでいえば60兆の細胞がありますから、極端にいうと、60兆の細胞があつてうまく細胞をばらばらにしていけば、60兆のある人のコピーができる可能性を示しています。もちろん、移植した核がすべて胚や個体に

発生するわけではありませんが、そのような可能性があるということです。

今ではドリーが成長し、成体になっても生殖能力をもつことがわかりました。そして、ドリー二世も誕生しています。

ところで、クローン羊のドリーができたときに、すぐに多くの国でクローン人間というものに対して論議が起きました。そして政府をはじめ、多くの国ではヒトのクローンをつくることをすぐに禁止しました。いまは法律的には禁止されています。しかし先ほど述べ

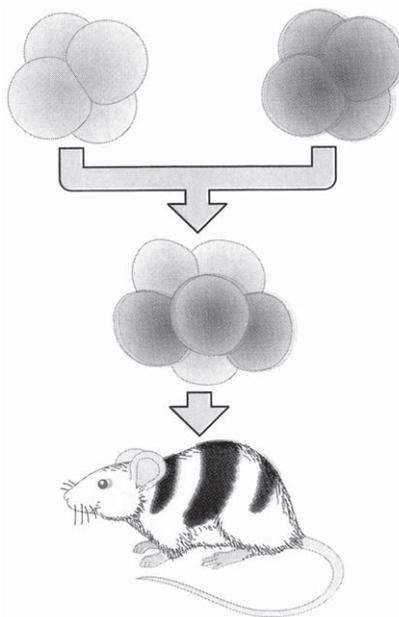


図8 キメラマウスのつくり方の模式図

たように、羊でできたときにマウスでは3年かかるだろうと言われました。それはマウスというのは、いままでクローンマウスをつくらうとしましたが、なかなか成功しなかったからです。

ところが生命科学というのは、哺乳動物ならば哺乳動物というものの壁が破れますと、その勢いは必ず次の動物に移っていきます。先に述べたように、ドリーができたときに専門家は、マウスでは3年かかるだろうと言っていました。ところが、実際にマウスの細胞から核を取り出して別の未受精卵に移植して、クローンマウスがたった半年で成功しました。この仕事はハワイ大学にいる柳町さんという人たちが行ったものです。このことは、一番難しいと言われるマウスでも、いままで3年かかるだろうと言われていたものを、半年でやってしまったわけです。生命科学のスピードは、科学者が一般的に予見するよりもかなり速いスピードで、技術的にも知識の蓄積が進んでいるということになります。

そうすると、クローン動物ができるということが、なぜそんなに問題かということになります。一番の問題は、クローン生物は体細胞を使って個体発生をしてある生物をつくるわけですが、生物の中で生殖という段階を通さないことです。生殖という行動なくして個体発生することが一番の大きな問題だろうと

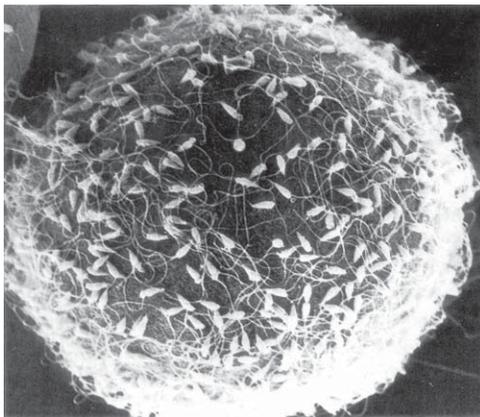


図9 マウスの1個の卵にたくさんの精子が群がっているところ
この中で卵と受精できる精子は1個のみである(走査型電子顕微鏡で撮られたもの)。

いうわけです。たとえば、これは卵というものがあ、そこに精子が入っている走査型の電子顕微鏡写真です(図9)。

そうすると地球上で生命が誕生して以来、生物というものは生殖行動というものを通して雌の卵と雄の精子が受精し、発生して子孫を継続させ、種speciesというものを確立してきました。ヒトの場合、たとえば60万年前に誕生したとしますと、そのあとずっと生殖というものを介して種の維持をしてきました。卵も一つの細胞です。精子も非常に特殊化した一つの細胞です。この細胞と細胞というものが完全に融合する現象は、自然界では受精という現象のみです。しかもそれは同種間では非常にスムーズにいきますが、異種間では受精が成立しないという仕組みを作っています。この受精こそが種の確立と同時に、生物の連続性を持たせてきたわけです。

図9は精子が卵に入ろうとしているところですが、どれくらい難しいか、あるいは同種間ではどれくらい簡単に起こり、異種間ではどれくらいバリアがあって不可能であるかということです。卵があったとしますと、精子は同種であるとスムーズに呼びこみます。そして卵を守っているゼリー層の中のところに入りますと、非常にスムーズに動いていきますが、異種の精子が来ても卵内に入ることはできません。次のブロックは、精子が卵を自分と同じ仲間だと見分けたときに、先体反応というものを起こして、先体から特殊な物質を放出します。そして同じ種ですと、この物質によって卵膜が溶けていきますが、異種ではこういうことは決して起こりません。卵膜を溶かして入ってきますと、精子が持っていた遺伝情報がこちらに入ってきます。そして卵が持っている核と融合して、ここで初めて卵と精子が融合するわけです。これは自然界では通常異種間では決して起こりません。

いまは生殖技術が非常に発達して、ここにも一つの大きな問題が出てきています。たとえば、運動しないような精子があったときに、顕微注入で精子を卵内に入れてしまうわけで

す。そうすると卵と同じ種の精子であると、ヒトの場合でいえば、お互いに引き合せて融合します。異種では卵と精子の核はそのままのところにて、決して融合しません。ということは、色々な段階で卵と精子は分子同士でコミュニケーションしていることとなります。あるいは細胞同士でコミュニケーションしながら、同じ種であればスムーズに融合しますが、異種間ではそういうことをしないようなシステムを作っています。そしてヒトならばヒト、ホモサピエンスという種speciesを確立してきたわけです。あるいはイヌならばイヌ、ネコならばネコというものができてきたわけです。そういう意味でいうと、生殖行動が種の確立に非常に大きな役割を果たしていましたが、クローン生物というのはいくつかのことを飛び越えて、個体の形成を可能にしてしまったというところに、生物学的に見れば非常に大きな問題があります。

それからもう一つ、クローン動物の中でいいますと、クローン動物についてまだわからないことはたくさんあります。たとえば、われわれが50歳ならば50歳となったときに、細胞というのは年を数えていると言われます。あるいは、それなりに若い人とは違った記憶を、細胞の中に持っていると言われています。その一つが、細胞の核の中にある染色体のテロメアというものです。テロメアを長く持つものと短いものがありますが、一般的にこのものが細胞の年を数えていると言われています。

最近問題になっている、老化の問題です（図10）。

そういうふうしてみると、核移植によって個体というものができましたが、染色体の中まで変えることはできないのではないかと、ということが議論されています。その一つがテロメアの長さです。テロメアというのはどのようにして考えたらい

かということですが、生殖作用を考えたときには、テロメラーゼというものが働き、寿命を最大限に伸ばしています。ところが年をとりますと、テロメラーゼの活性が落ちていきます。老化するとテロメラーゼの活性はほとんどなくなって、増殖が少なくなってくるし、テロメア自身も小さくなってきます。また、がん細胞のようになりますと、増えていくといわれています（図10）。

先ほどのクローン動物をつくる時、核移植をするわけですが、そのとき、移植する元の細胞が若い細胞か老化した細胞かによって、染色体が少し変化した状態のものを移植したことになります。そして、年をとった細胞からの核を移植したということになりますと、個体としてみたときに、寿命というものにどのような問題が生じているか。あるいは老化とはどういうことか、ということの解く鍵にもなります。

これは、いま絶滅の危機に瀕しているトキです（図11）。私自身、生物学を始めた一つの大きな理由は、トキを増やしたいというこ

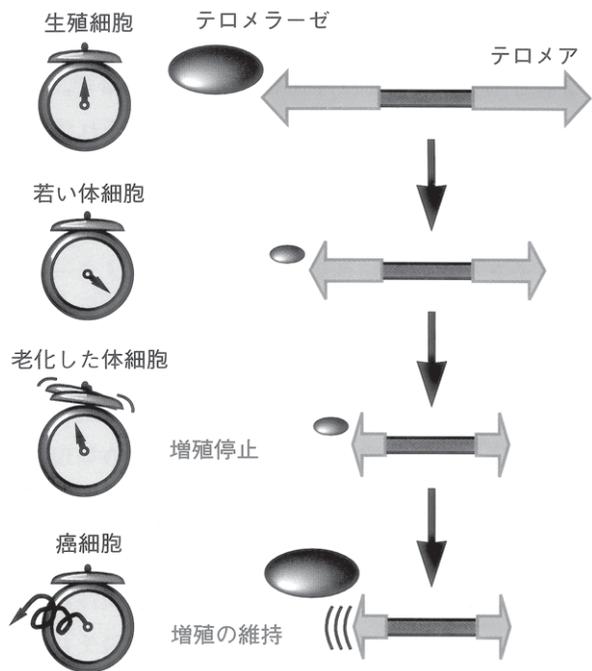


図10 染色体の中のテロメアの長さや細胞の寿命との関係の模式図
若い細胞ほどテロメアは長く、またテロメラーゼの活性は高い(石川冬木より)。



図11 トキ(朱鷺)

現在、日本産は一羽いるのみで絶滅にひんしている。

ともありました。いったい、種の保存にはどれくらいの数の個体が必要なのであろうか。あの美しいトキの舞う姿をもう一度見たいと思いました。もしもトキの細胞があれば、現在の核移植によって可能かもしれない。これについては、実はすでに細胞そのものは保存してあり、これを培養することも一部始めていると聞いています。そうすると、もしもトキのように絶滅に瀕している種があったときに、クローン動物というようなテクニックを使えば、再複できるのではないかということです。

たとえば、トキの仲間ではショウリョウトキとかクロトキというのがあります。これらのトキはニッポニア・ニッポンという本来の日本原産のトキではないのですが、たとえばクロトキの細胞の中にニッポントキの遺伝情報を持った核を移植して入れてやって、入れられた細胞の中で核と細胞質がうまく調和したときには、あるいはトキを再複できるかもしれません。これはやってみないとわからないことです。

そこに生物学的な基本的な問題として、核と細胞質の関係、つまり移植する核とそれを受け取る細胞質の相互作用がマッチするか、マッチしないかということによっても、また個体というものがどのように発生していくかという問題も生じます。クローン生物の技術はそういうところに役立つ可能性を秘めてい

ます。SFに近い話かもしれませんが、マンモスの核をゾウの細胞に移植する計画を行って、マンモスを再複しようとする話もあります。

いまの問題を整理してみますと、本来ならば正常な個体発生では卵と精子というものが受精して、未分化細胞から幼体になっていき、成体になっていき、老化して死んでいきます。ところがクローンという技術を使って、たとえば成体のものから未分化な細胞の状態をつくり出したり、あるいは除核した卵の中に、成体から取り出して培養した細胞の核を入れたわけです。そうすると、まだよくわからないところはあるのですが、そこで新しく生じた個体は、ある面でいうと寿命が短いのではないかということです。

そうするといまの科学では、短くなったならばもう少し長く延ばせないかという研究も進んでいます。そのときの一つの方法としては、細胞の寿命に関係しているといわれるテロメラーゼの活性化、あるいは老化を抑制しているような因子がいくつか見つかっていますので、そういうものをこの核や染色体の中に遺伝子を導入することによって、不足分を追加移植してやるといったことがあります。あるいは最近の言葉で言えば、再生医療というような問題が出てきています。そういったことが、寿命というものに対して問題解決へのアプローチを示しています。

臓器形成についてはあとでまた述べますが、臓器形成も色々な意味での寿命とか、病気に対する個体の早まる死をさらに延ばす、というところに大きく関与しています。

そうしますと、クローン生物というものが持つ生物学的な意味を考えますと、一つは生体を構成している多くの細胞、つまりわれわれの体の色々な分化した細胞は、すべて同じ遺伝子情報を持っていることになります。受精卵のときに1個だった遺伝子情報と、いまここにあるわれわれの皮膚が持っている細胞は、同じ遺伝子情報を持っていることを示しています。

2番目は、受精を経ずに個体をつくる
ことができるということです。これまで
長い間、行ってきた卵と精子が融合し、
受精という生殖というものを行わない。
つまりいままで長い間、各々の種が行っ
てきたナチュラルヒストリーとの関係か
らは外れて、全く違った人為的な方法で
生じた生物ということになります。こう
いう生物をどのようにして考えるかとい
うこともこれから重要になってきます。

3番目は、同一の遺伝子を持つ個体をつくる
ということ、クローン個体の問題です。
先ほど述べたように、クローンガエルは
すでに良く知られています。あるいは多
くのところでやっているのは家畜です。
たとえば非常に優秀な家畜がいたとし
ます。その家畜を増やそうとした場合、
確実な方法はクローン動物、牛ならば
牛のいい肉を作る、あるいはよく乳を
出すというようなことで、そういう家畜
のことで考えれば、同一遺伝子を持った
優秀な個体をつくるということは、非
常に有用だと考えられます。そのような
研究もクローン個体として研究されて
います。

4番目は、核と細胞質の相互作用と寿命
との関係の問題です。細胞内の情報処
理で最も基本的な、核と細胞質の情報
はどのようにしてなされているのか。あ
るいは核の中では染色体は細胞質によ
ってどのような影響を受けているかとい
うような、非常に重要な学問的な問題
と、細胞の寿命は何によって決められ
ているのかという問題を含んでいます。
このようなことがクローン生物学の今
後の問題と現状の問題点です。

次は、生物学周辺からみた人工臓器の
研究です。特に、私自身は発生生物学
というものをやっていますので、その
臓器形成について述べてみたいと思
います。

そこで考えることは、たとえばここに
書いてあるのは、サカナであり、カエル
であり、トリであり、マウスなどの動
物です(図12)。そうすると、卵の大
きさは少し違うように見

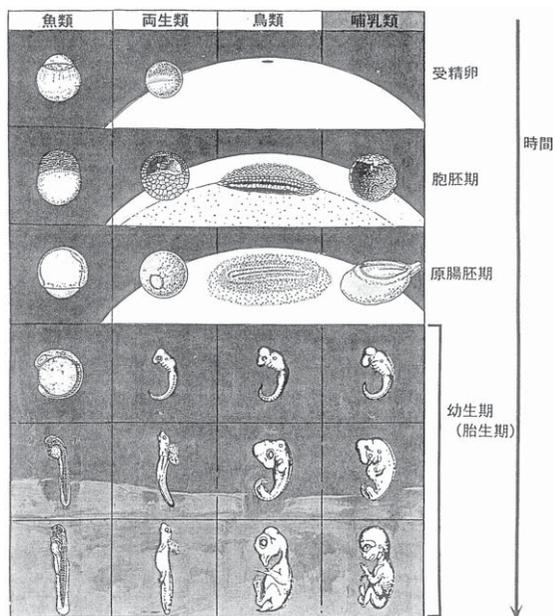
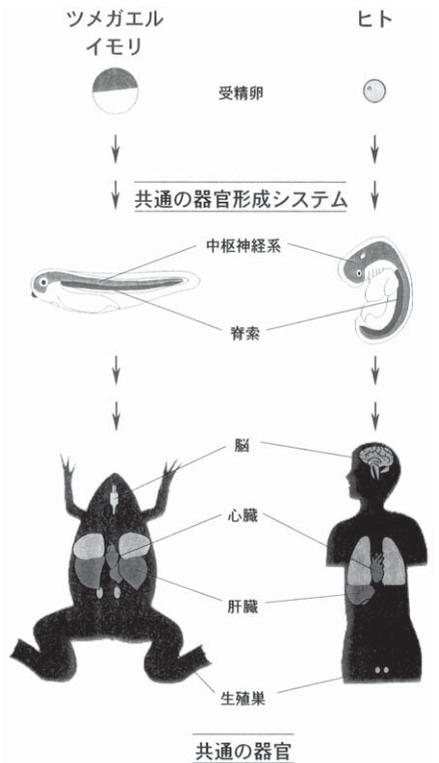


図12 脊椎動物の初期発生における形態の類似性から
共通のボディープランが予測される

えるのですが、実際の各々の動物の、発生に
おける初期の段階、つまり発生の初期の段階、
たとえば幼生期を見たときには、これはほと
んど同じ形をしています。これを見てヘッケ
ルという人は、いまから100年余り前ですが、
「個体発生は系統発生を繰り返す」というこ
とを述べたのです。そのときに、同じ形をつ
くるならばそこには共通の“個体のもつ歴史”、
つまりヒストリーとシステムがあるだろうと
考えたわけです。そして現代生物学は、まさ
にこのことを改めて分子の言葉で考えてみよ
うということになります。

たとえば、現在色々な国で実験動物として
使われているツメガエルというものを考えた
ときに、この卵の直径は1.2ミリです。ニワ
トリの卵は5~6センチあります。ところが、
マウスやヒトの卵などでみますと、これは
0.1ミリですから100ミクロンくらいです。カ
エルの卵からみれば、直径で12分の1の大
きさです。そして最近使われているゼブラフ
ィッシュなどは、ちょうど1ミリです。卵の大
きさは、出発点は違いますが、ある段階の形
は非常によく似ています。最終的な形はそれ



共通の器官

図13 正常な発生過程における共通システム
 それ全く違うわけです。そうすると、卵から幼生の間をどのように考えるかということ
 です。そうしますと、図13のようにツメガエル、あるいはイモリの卵が発生してカエルやイモリになっていく。一方、ヒトの卵のように発生していくと、色々な器官をつくって胚がヒトになっていくわけですが、その途中の様子を比べてみます。図のように示してあるのは中枢神経です。その下部に位置するのは脊索です。そのような並び方を見ましても、あるいは基本的な器官を比べてみても、脊椎動物であれば共通の器官形成のシステムがみられることが想像できます。どこまで同じかという問題もありますが、そういうことを考えながらアプローチしてみたいと思います。
 そうしますと、もともと1個の卵が、いったいどういう過程と変化を伴って発生を進めているのかをみたとき、その過程に大きなブラックボックスがあります。そのブラックボックスを通過して、ある一定の時間の経過とともに一定の形ができます。形ができるとき

には三次元の構造があればいいわけですが、これには軸が必要であり、頭尾の軸、背腹の軸、あるいは左右軸という3つの軸です。われわれの体もそうで、頭足の軸と背中と腹側の軸、左右軸の三次元ですべての生物の形が決まるわけです。その中に色々な器官が詰めこまれていくわけです。

どうしてそんなにうまく、われわれの形ができてくるのだろうか。あるいは、生物たちはどうしてそんなにうまくできるのかということに対して、二重勾配説という考え方があります。それは、神経をつくるようなnという因子と筋肉や脊索などを作るmという因子の二つが、ともに卵や胚の中で勾配をつくっており、その勾配があったときに、生物というのはうまく調和のとれた形がくれるのであるということです。図14はトイボーネンとサクセンという人が1955年にこれらについて提唱したモデルです。

しかし、これよりも6年前の1949年、山田常雄先生が戦争の中でも研究し、この二重勾配説について日本語で発表しています。私はその本を持っていますが、わら半紙の茶色い紙に日本語で書いてあります。『新しい生物学』という本です。ところが、あまり世の

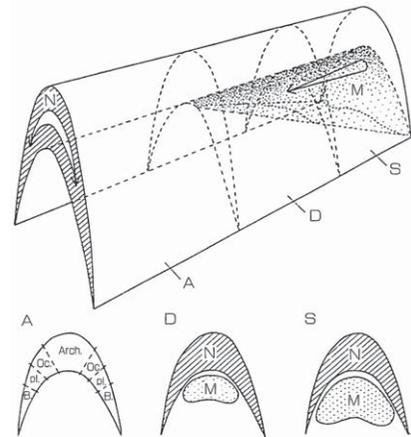


図14 トイボーネンとサクセンの二重勾配説
 動物の初期発生での形づくりには2つの因子、中胚葉化因子(M)と神経化因子(N)とが各々、勾配をつくっており、その2つの因子の混ざり方によって体の部域が決められる。もしN因子だけが多いと頭部の前方(A)、N因子と少量のM因子が加わると頭部の後方(D)、M因子が多量に加わると胴尾部(S)が形成される。(トイボーネンとサクセン、1955年より)

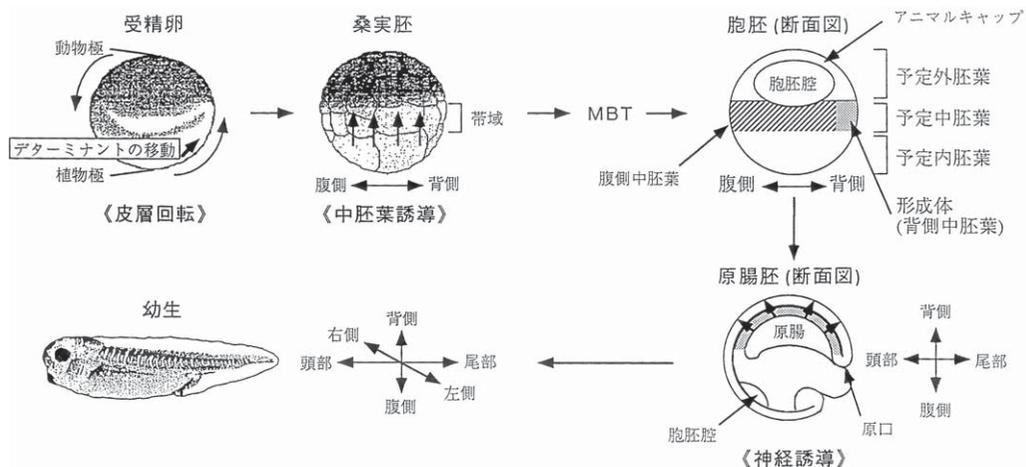


図15 両生類の初期発生にみられる中胚葉誘導と神経誘導を通しての形づくりの概略図

中に出ませんでした。その後、1958年に英文で発表しましたが、1949年のものとほとんど同じものでした。いずれにしても、二つの物質の勾配が重要であるということです。そうすると、nとmの因子はお互いにどういう関係にあるかということについて考えてみたいと思います。

図15はカエル胚の発生を述べていますが、もともと1個だった卵は卵割して細胞数を増していきます。そうしていきますと、植物半球側から動物半球に向かって、新しい分子が出てきて中胚葉域をつくる。つまり、筋肉や脊索などをつくるのがまず最初に重要なことで、それを「中胚葉誘導」といいます。中胚葉誘導が起こったあと、その部分の細胞は陥入していき、外側の外胚葉に対して前脳、後脳、脊髄というわけわかれの中樞神経をつくっていきます。そして幼生になりますと、一定の形ができてきて、頭尾の軸、背腹の軸、あるいは左右軸、それから色々な器官が全部決まった配置にきちんと収まってくるわけです。

どうしてそこまで動物はうまく制御できるのかということを見ると、逆に戻って考えれば、m因子といわれる中胚葉誘導因子が見つかるならば、形づくりというものが理解できるのでは

ないかということになります。

これは、先ほど専務理事の挨拶の中でありましたように、1924年にシュペーマンとマンゴールドという人(図16)が、生物の形は最初から決まっているのではなく、ある形づくりのセンターともいべきオーガナイザー(形成体)というものがあって、この形づくりのセンターができることによって、それが実際は形をつくるのである、ということを書きます。その本体についてはなかなかわかりませんでした。このようなm因子、あるいは神経をつくるようなn因子を見つけることを、1924年以降ずっと長い間、世界中で非常にたくさんの人たちがやっています。日本でも、

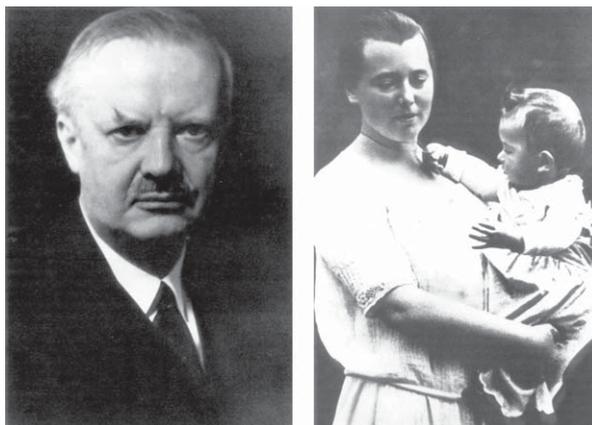


図16 シュペーマン(左)とマンゴールド(右) 二人は卵の中に形づくりのセンター“オーガナイザー(形成体)”があることを1924年に発見した。

ほとんどの発生生物学を持つ生物学教室は、この問題の物質を明らかにしようとする研究を行っていました。ところが、このものはなかなか見つかりません。私自身もこれに興味を持って17年間やるわけですが、なかなか見つかりませんでした。

それでは、実際にどのようにしてその物質を探そうとしているか、ということです。図17にありますように、胞胚という時期になります。胞胚というのはだいたい7千個くらいの細胞があり、その7千個のうちアニマルキャップといわれる1千個くらいの細胞は、全く未分化の、白紙の状態の細胞です。その細胞を切り取ってきて、ある特定の物質を入れて、分化を制御します。これをアニマルキ

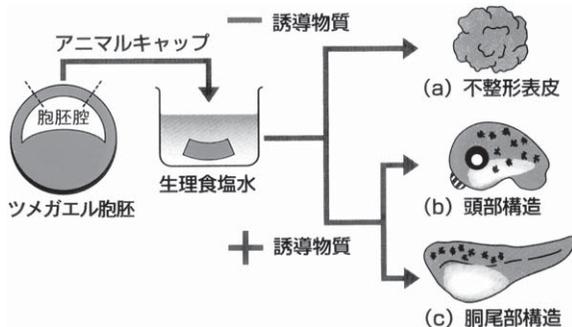


図17 アニマルキャップアッセイ法

ャップ・アッセイ法といいます。何も入れなければ不整形表皮のままですが、ある特定の物質を入れて、たとえば頭の構造をついたらそれは神経誘導としますし、あるいは胴尾部や特に筋肉や脊索などをついたら、それは中胚葉誘導とします。

そのようにして、色々な人たちが色々な物質を、アニマルキャップ・アッセイ法を用いて分化を起こさせることをやりました。私が調べただけでも5万種類あまりの物質が調べられています。実際には世界中でその数倍が調べられているはずですが、論文になっただけでも数万あります。それでも、ある特定の物質を与えて、この未分化細胞塊（アニマルキャップ）を頭にしたり、胴尾部にしたり、あ

るいは筋肉や脊索などをつくる特定の物質はなかなか見つかりませんでした。

私自身も困って、ニワトリの胚から物質探しをしたり、フナの浮き袋の中にあるとか、カエルの皮膚の中にあるとか、色々なことを試みました。最終的にはヒトの培養上清の中から物質を探すことにしました。色々な細胞の培養上清の中で、白血病由来の細胞の上清をアニマルキャップの入っている培養液に入れると、筋肉や脊索などを分化誘導する物質が含まれているということを見つけました。それを精製していきます。そして、ものにぶつかるわけですが、そのときもう一つここで重要なことは、このアニマルキャップの細胞の性質です。これは、あとで述べる哺乳動物

のES細胞と比較的似ていて、未分化な多分化性の細胞ということです。ES細胞（エンブリオニック・ステム・セル）というのは、哺乳動物の全能性を持った細胞です。両生類では胞胚の動物極側にこのような性質を持った細胞があります。それを使ってバイオアッセイという生物検定の方法をするわけです。そして誘導物質を探します。

途中、色々な試行錯誤はありましたが、最終的にはアクチビンという物質にぶつかりました（図18）。アクチビンという物質は、現在ではTGF- β スーパーファミリーという細胞成長因子の中に含まれています。これは正常細胞をがん細胞に形質転換する因子として見つかったものです。その他には骨形成因子とかVg-1、Dpp、ミューラ管

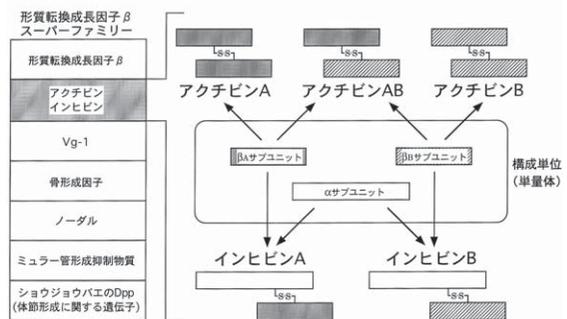


図18 アクチビンとTGF- β スーパーファミリーに属する因子

などの他に、ノーダルというのは最近、臓器形成における左右を決定する因子としていわれている物質です。そういった、体の中で非常に重要な働きをする一群の物質の中の、アクチビンというのを見つけたわけです。

アクチビンというのは、私たちが構造決定をする1年前に、われわれも全く知らなかったのですが、ホルモンとしてアメリカのギルマンというグループが見つけていました。それから、日本の「味の素」の江藤さんたちのグループが、白血病の細胞を赤芽球に誘導する分化誘導転換因子としても見つけています。そういうものと同じものであるこのアクチビンAというものに、われわれはぶつかったわけです。幸いなことに、この物質は脊椎動物では非常によく保存されていて、たんぱく質は分子量で2万5千でした。カエルと人では、Aは85%、Bは95%同じで、ほぼ同じものでした。こういう、アクチビンという分化誘導物質がたんぱく質として見つかりました。では、このたんぱく質を未分化細胞（アニマルキャップ）に与えてみたらどうということが起こるか、ということをお次に述べます。

アニマルキャップ法を用いてアクチビンの分化誘導能を示したのが図19です。何も与えないと不整形表皮のままです。ところが0.5ナノグラムという非常に低い濃度を与えますと、風船のように膨らんで中に血球をふくみます。それから、10倍の5ナノグラムを与えますと、この外植体はギュッと伸びて、また引っ込んだり、色々な運動をしていきます。3日くらい経って針で突くとピクッと動きます。ということは、この中に筋肉や神経があることを意味します。さらに10倍の50ナノグラムにしますと、丸いボールになります。外からだけではわからないので切片にしてみますと、網目状の脊索ができます。そうしますと、何も与えなければ不整形表皮のまま構造はできていませんが、低濃度にしますとここに血球ができています。そして、体腔上皮と表皮ができています。さらに中濃度にしますと、ここに筋肉ができています。あ

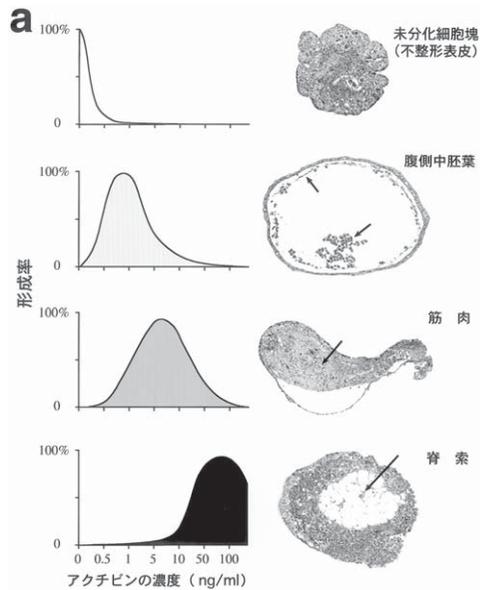


図19 アニマルキャップアッセイ法によるアクチビンの分化能

るいは神経ができています。それを高濃度にしますと脊索ができています。脊索ができたことはどういうことかということ、シュペーマンたちが言ったオーガナイザーのセンターのあの部分をつくることのできたのです。つまり、試験管の中で未分化細胞からアクチビンを与えることによって、脊索をつくることもできたわけです。

このようなことを、濃度とできた組織でグラフ化してみます。そうしますとこういうことになります。図19の左側の方をみますと、横軸の方にアクチビンの濃度をとり、縦軸にできた組織の形成率をとります。アクチビンを与えなければ、アニマルキャップというものは全部不整形表皮のままです。何も分化しません。ところが低濃度で与えますと、このように血球や体腔上皮というものができて、だんだんアクチビンの濃度を上げていくと筋肉ができてきて、一番高い濃度にしますと脊索ができてきます。ということは、このグラフから見ますと、低濃度では腹側の血球をつくっていき、濃度を高くすると背側の脊索や筋肉などをつくるというようにして、勾配の概念と一致する物質でもあったわけです。

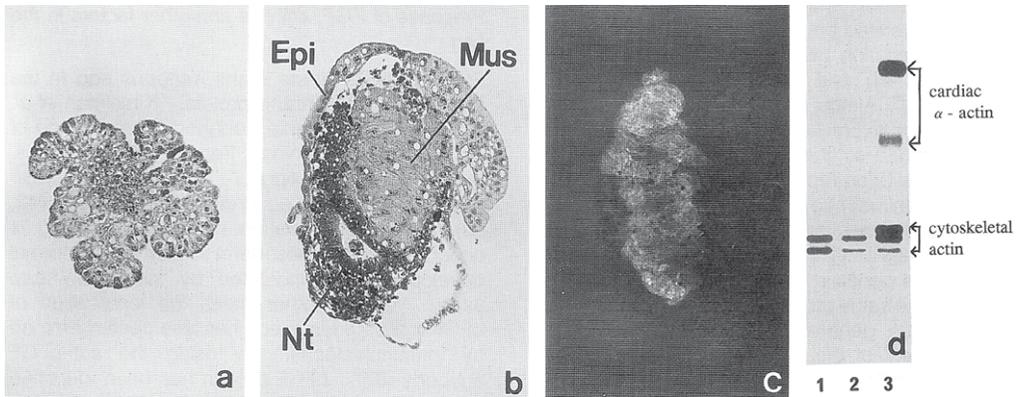


図20 アクチビン処理による筋肉分化

(a) 未処理で不整形表皮 (対照群)。 (b) アクチビン処理した後の組織切片像。Musが筋肉、Ntが神経を示す。 (c) ミオシン抗体で筋肉分化をみる。 (d) α -アクチン遺伝子の発現で筋肉分化をみる。1.未処理 2.bFGF 50ng 3.アクチビン10ng

先程のべたように、勾配の概念は形づくりの中で非常に重要だと述べましたが、そういうものとして当時まで知られていたのは、物質としてヒドラのみ一つありましたが、ヒドラ物質は必ずしもこのような勾配を示しません。ですから、いまのところ最も強い中胚葉誘導因子として、なおかつこのような勾配を示す物質として、アクチビンというものがあるわけです。

いまのことを少しまとめてみますと、未分化細胞を取ってきて、色々な濃度のアクチビンで処理します。実際は3時間の処理で十分ですが、何も処理しなければ不整形表皮のまま、低い濃度では血球ができてきます。そして中濃度では筋肉が、高濃度では脊索ができるということを述べました。そして色々な組織をつくっていく。問題はこれからの臓器形成とその分子生物学とが結び付く大切な方法をいくつか提供することになります。

一つは、たとえば筋肉の研究は非常によくなされていますので、正常な胚のものと試験管内で未分化細胞を用いてアクチビンでつくった筋肉は同じか、という問題があります。もしも同じならば、いったいどういう遺伝子のカスケードで、遺伝子が発現して筋肉ができたかということを調べる系にもなります。あるいは、血球はどうしてできてくるのかということにもなりますし、脊索はどうしてで

きてくるか、ということ調べることになります。そういうことが試験管の中でできるようになるということです。そのためには、これが本物の筋肉であるということを証明しなければなりません。それを証明してみます。

一つは、筋肉に特異的なミオシン抗体というものを使ってみます。外植体 (アニマルキャップのこと) がここにあって、筋肉に特異的なミオシン抗体を使って調べると筋肉が特異的に光るわけですが、全く正常な筋肉の光り方と同じように光ります (図20c)。あとは、たとえばCプロテインやトロポニンとか、筋肉を構成する特異的なたんぱく質を使っても、やはりここだけ特異的に染まります。それ以外のすべて筋肉に必要なたんぱく質を発現していることもわかりました。それゆえ、このものは未分化細胞に5ナノグラムのアクチビンを加えれば、そこに新しく筋肉ができてくることを示します。たんぱく質レベルでは、正常胚の筋肉と全く同じだということがわかりました。

それでは遺伝子レベルではどうかというと、その一つとして筋肉に特異的な α -アクチンというものが遺伝子としてマーカーになっています。そうすると、アニマルキャップに何も与えなければ、この遺伝子は全く発現しません。もう一つの中胚葉誘導因子である bFGF (ベーシックFGF) という繊維芽細胞

増殖因子ですが、そういうものを与えて、50ナノグラムまで濃度を上げたとしてもこの遺伝子は発現しません。ところが、アクチピンを5ナノグラム与えますと、ちゃんと発現してきます(図20d)。しかもこの量は正常発生の胚の量と全く同じです。しかも遺伝子が発現してくるタイミングまで同じです。ですからアクチピンをアニマルキャップに与えたとき、正常発生で発生させた胚のもの、遺伝子の発現の質と量、そしてタイミングまで同じだということは、試験管内でアニマルキャップを用いた細胞分化が、正常発生における筋肉の分化そのものを行っていると考えていいかと思います。

そうすると、筋肉の分化ということを考えるときに、どのようにして考えたらいいかということです。これは正常な発生過程における筋肉の分化では、まず受精卵から、たとえば中胚葉というものができてきます。そのときに、先ほど述べたアクチピンというものが関与していると考えられます。そして筋芽細胞があって、筋管ができます。そして筋繊維ができますと、普通はこういうふうにして筋肉というものができてきます。そのときに、筋肉ができるためには4つのキーの遺伝子、これがなければ筋肉はできないという遺伝子があります。それはMyoDという遺伝子と、Myf 5、MRF 4とマイオジェニン、この4

つが筋肉のためには必須の条件の遺伝子だといわれています。ここまでわかっているのですが、この遺伝子はどういう遺伝子によって制御されているかということは、全くわかっていません。つまり、これらの遺伝子をコントロールしているその上流を解析することができるようになってきました。今回は述べませんが、この上流域には実はブラキユリという遺伝子があって、この遺伝子を解析することもできています。

いずれにしても、アクチピンを加えるときに、これらの4つの遺伝子を活性化することができるかどうかを述べます。そうしますと、これはアニマルキャップという未分化細胞にアクチピンを加えた場合ですが、何も加えなければ、先ほど述べた筋肉に関与する決定的な遺伝子は、何も発現しません。神経を誘導するとされている、ノギンというたんぱく質を与えても活性化しません。ブラキユリという遺伝子を単独で与えても活性化しません。中胚葉誘導因子のbFGFというのがありますが、少しは活性化しますがあまり強くありません。ところが、アクチピンを10ナノグラム加えますと、正常な幼生の筋肉分化のそれと全く同じ量と質の遺伝子を完全に活性化することができるということです。ですから、アクチピンというものを未分化細胞に与えるときには、正常胚で筋肉が分化するときの必須

な遺伝子を4つとも完全に開けてしまうということです。ですから、遺伝子を開けてしまった最初の引き金と、できてくる筋肉を比べてときには、正常発生で胚体内で起こっていることを、試験管の中で筋肉の分化をわれわれは調べることができるということです。

その他色々あるわけですが、アニマルキャップという未分化細胞を使っ

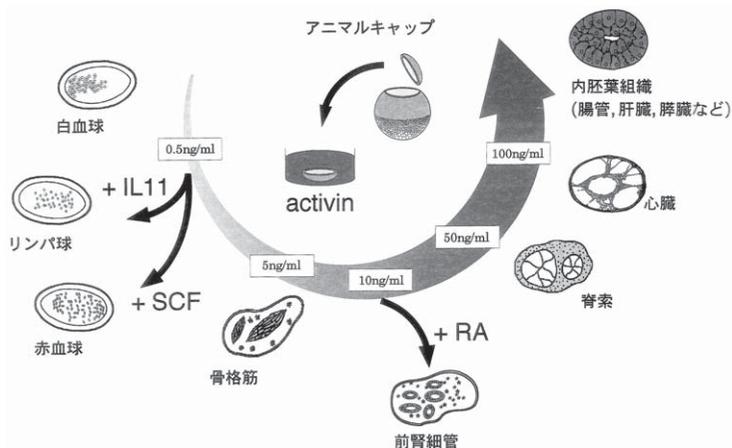


図21 アクチピンの濃度を変化させることによって未分化細胞(アニマルキャップ)に色々な器官や組織を試験管内でつくり出すことができる

てアクチビンで処理します。そうしますと、アクチビンの濃度によって色々な臓器を試験管の中でつくることがわかりました(図21)。たとえば白血球ができます。それから、先ほど述べたように筋肉ができますし、脊索もできます。最近、軟骨もできるようになりました。それから拍動する心臓もできますし、さらに濃度を上げていきますと、消化管、あるいは肝臓をつくることもできます。あるいは、アクチビンとIL-11というようなサイトカインを加えますとリンパ球をつくるができますし、アクチビンとSCFを加えると赤血球をつくることができます。それから、アクチビンとレチノイン酸というビタミンAの誘導体を加えると、腎管(腎臓)をつくるができます。このように、色々な器官や組織ができてくるようになりました。

そこで、腎臓について少し述べてみます。腎臓は生物にとって、特にヒトの場合、非常に重要です。大切なことを肝腎というように、肝臓と腎臓は非常に重要な器官なのです。腎臓というものができるかということ。多くの人が昔から試験管の中で腎管をつくらうとしました。カエルの場合、一番最初にできるのは前腎です。そして陸に上がるようになると、中腎というものをつくります。ヒトの場合、さらにその先の後腎というものをつくります。ヒトの場合、前腎ができて、中腎ができて、これらが消えてからその後、後腎ができますから、いずれにしても前腎をつくるということは、ヒトの腎臓形成を理解するうえでも非常に重要です。これを試験管の中でつくることができるかどうかということです。

卵を考えた場合、予定腎臓域は予定筋肉域より植物極側寄りところにあります。それは発生過程を進めた場合、オタマジャクシになる頃には両側に腎管ができてきます。切片にすると、その腎管は

小さな輪っかになって観察されます。一方、これから行なおうとすることは、アニマルキャップという未分化細胞に、レチノイン酸というビタミンAの誘導体と一緒にアクチビンを混ぜてやります。そうすると腎管ができてきます(図22B)。できたものは形態学的に全く同じです。しかし、正常胚の腎管と試験管内でつくったそれが同じかを、腎管に特異的に発現する分子マーカーで調べてみると、正常胚で出る頃には外植体でも出るし、消える頃には消えるというように、卵の中の正常な過程で起こる遺伝子発現と、試験管の中で起こるものとは全く時間的に同じことである。つまり、同じような遺伝子の質と順序をもって出てくるということがわかっています。

いまの試験管内での腎管形成の系を用いて、腎管形成に関与する新しい遺伝子の探索ができるのです。アニマルキャップにアクチビンとレチノイン酸を3時間処理します。そしてあとは洗ってしまうわけですが、4日間培養します。そうすると、低倍率でみると100%腎管ができてきます。これを拡大してみますと、このようにして腎管の管ができていのがわかると思います(図22B)。腎管だけはできてきますが、ほかのものはできてきません。このようにして腎管をつくることができました。こうすれば、腎管はどのようにして管ができてくるかということ、分子レベル

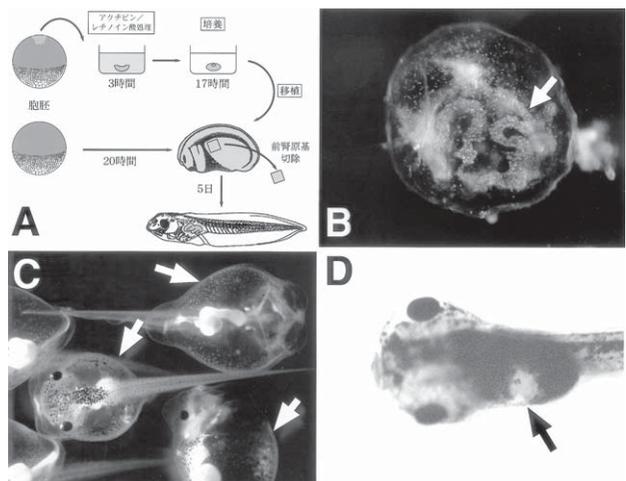


図22 アクチビンとレチノイン酸による腎管形成と移植実験

で調べることができます。

その方法ですが、いまアニマルキャップを取ってきて、アクチビンとレチノイン酸を加えて3日間培養すれば腎管ができます。そうしたときに処理後、3時間後に、たとえばここでゼロとして24時間後、48時間後というようにして、そこから遺伝子を集めるわけです。そこで特異的に発現している遺伝子を取ってきます。そうすると腎臓形成にどういう遺伝子が関与しているかということ調べることができます。

そのような方法の中の1つに、サブトラクションという方法があります。この方法で、とられた遺伝子が本当に腎管に発現しているかを調べることによって、新しく腎臓形成に関与している遺伝子を見つけることができます。こういう方法を使って、腎臓形成に関与している新しい遺伝子を探し出してきました。

そういうものの一つとして、CIRP（コールド・インデュースイブル・RNAバイディング・プロテイン）という遺伝子が取れてきます。たとえば、われわれはゼノパス、カエルからそういうものを取ったわけですが、よくよく見ると、ラットやマウスやヒトにも存在し、それらの遺伝子を比較してみると、非常に高い共通性を持っています。腎臓形成で発現する遺伝子は、カエルで発現するものはいまのところほとんどマウスやヒトでも出てきます。ということは、少なくとも共通の遺伝子を使っているということになり、しかも全部腎臓に発現してきます。脊椎動物の初期発生においては、腎形成では共通性の高い遺伝子を使っているということになります。

もう一つの遺伝子は、たとえばspaltファミリーといわれるsal遺伝子というものです。この遺伝子は上記のような方法で取れたのですが、ゼノパスのsal-3という遺伝子があります。これはジントフィンガーモチーフといまして、非常に特徴的な遺伝子の配列をしています。1998年、ヒトのsal-1という遺伝子が欠損したのが見つかりました。ヒトの

sal-1という遺伝子がうまく働かないとどういうことになるかということ、胎児のところに腎臓がうまく形成されないわけです。重篤な腎臓病になってしまいます。ほかに鼻が小さくなったり、耳が小さくなったりしますが、少なくとも腎臓がうまく機能しないことはわかっています。ということは、ヒトでもこのsal-1という遺伝子が腎臓形成において非常に重要であることを意味します。病氣と結びつけることができるわけです。

カエルのsal-3という遺伝子は、実際的には腎管のところにちゃんと発現しています。腎臓形成に関与していることを示したものです。

このようにして、次々と新しく解析された遺伝子を腎臓形成の発生過程の進行と結びつけて考えることができます。そうすると、1つは取れてきた遺伝子は単にカエルだけのものではなく、全部ヒトにもあるということです。そして腎臓形成には3つの段階があります。まず第1段階は、腎臓をつくるときの初期の段階に働く遺伝子、つまりその方向に持っていくような遺伝子があります。そして第2番目に働く遺伝子は、たとえば先ほどのCIRPとかsal-3などは、腎形成における形態形成に関与する遺伝子だと考えられます。そして第3段階の遺伝子は、腎臓が腎臓として機能するための遺伝子、つまり機能をもつような遺伝子です。そういうふうにして腎臓というものはできてきます。

こういうことがわかることによって、たとえばある人の腎臓がうまく機能しないといたときに、どの遺伝子がうまく働かなくなったためにそうなったのか、あるいは逆に遺伝子が過剰に発現しているとか、色々なことがわかってきます。現在、腎形成に関係する40くらい遺伝子がわかってきましたので、腎臓病というものの初期の段階での治療と診断というところにも結びつきます。カエルで解析した遺伝子と共通性の高いヒトに取っていただければいいわけですから、そうすることによってヒトにも応用ができます。

それでは、試験管の中でつくった腎管が本当に生体内で機能するかどうかということを調べる実験です（図22A）。そのためにこういことをします。最初にドナーの卵にFDAという色素を注入し、卵を緑色に全部色をつけてしまいます。そして、そこからのアニマルキャップ細胞を切り出して、細胞を処理し、移植することによって細胞の系譜を調べることができます。FDAを注入された胞胚のアニマルキャップを取って、アクチビンとレチノイン酸で処理します。3時間処理してから洗って、17時間置きます。これだと腎臓の分化方向に向いているわけですが、一方、宿主胚の方は20時間置いて、尾芽期胚というところに持ってきます。

なぜこの時期に持ってきたかといいますと、この胚の時期では腎臓が外部に少し飛び出していて、外から見て腎臓があるところが明確にわかります。ですからそこを除去すればいいわけです。そうすると、この部分の左右を除けば100%腎臓はできません。そこに何も処理しないアニマルキャップを対照実験として入れます。一方、処理したアニマルキャップを腎管除去域の部分に移植して、これが本当に機能するかどうかを調べます。そしてたとえば5日後に移植片の様子を見えます。

そうしますと、対照実験胚の方では、本来腎臓があるべきところに、外から見ても腎臓はありません。そして蛍光顕微鏡で移植したアニマルキャップの細胞の様子を見ますと、何も処理しない方の緑色の細胞は全部、表皮の方に分化しています。一方、移植したものは腎臓のところに正常胚と同じようにできていて、しかも蛍光顕微鏡で見ますと、らせん状で管状に巻いています。ですから、少なくとも腎臓のところに移植したものは、腎臓の構造を取っているということが蛍光顕微鏡でわかります。

それをもう少しわかりやすくするために、これを切片してみます。そうしますと、対照胚では本来ここに腎臓がなければならぬのですが、そこには全くありません。空になっ

ています。それを蛍光顕微鏡で見ますと、対照胚では全部表皮に分化しています。一方、試験管の中でつくった処理したアニマルキャップを予定腎管域に移植しますと、正常胚と同じように腎臓ができてきます。それを蛍光顕微鏡でさらに調べてみると、正常胚と同じように腎管をつくっていることが証明されました。

さらにそれらの対照胚と実験胚を飼育し続け、1週間くらい経ちますと、予定腎管域を除去してしまったものは水腫を起こして死んでしまうわけです（図22C）。実際には8日で全滅してしまいます。腎管を取ってしまうと水ぶくれを起こして死んでしまうわけです。ところが実験胚として移植したものは、このようにしてちゃんと腎管ができてきて、なおかつ1カ月あまり生きています（図22D）。現在では2カ月生きています。そのようにして生体内で機能することもわかりました。

次に心臓のことについて述べます。これは試験管の中でつくった心臓です（図23）。非常にリズムカルに拍動しています。本当にリズムカルに打っているかどうかというのをやったのですが、温度によってちゃんとリズムカルに打っていることがわかります。

カエルは変温動物ですので、温度に敏感で、拍動数も温度によって変化します。正常なオタマジャクシの中の心臓と試験管の中でつくった心臓を比べてみます。1カ月経って、正常胚の心臓と比べてみると、試験管内でつくった心臓とではほぼ変わらない心拍数を示していることがわかります。それから、心臓の

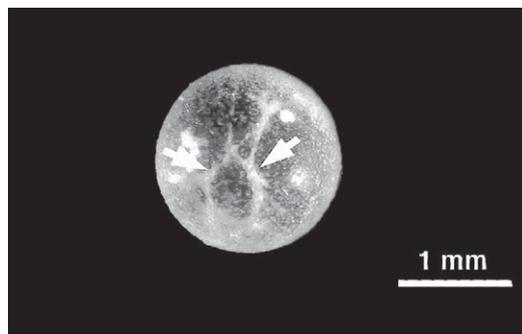


図23 試験管内でつくった拍動する心臓

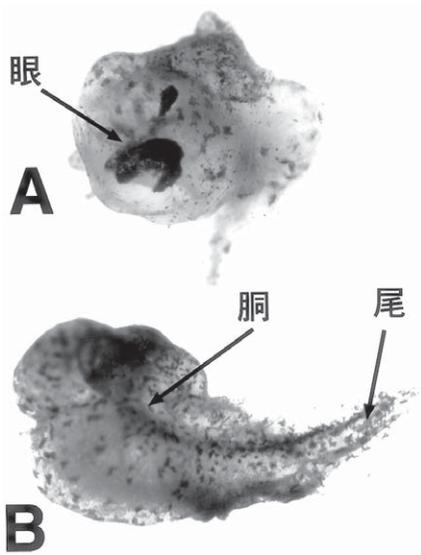


図24 アニマルキャップ(未分化細胞塊)とアクチビンだけで体の部域化もつくり出すことができる

A 眼をもった頭部構造 B 胴と尾をもった胴尾部構造
特徴である細胞の集合体というものを持っています。それから骨格筋と心筋が最も違うのは、ここにIDといわれる介在板という構造を持っています。これは心筋だけが持つ構造です。試験管の中でつくった心臓も、そういう構造をきちんと持っています。そういう意味でいうと、拍動するという機能も電顕の構造レベルにおいても、正常な幼生の心臓と全く同じ心臓を試験管の中でつくったということになります。

これはアクチビンを高濃度処理してつくった毛細血管をもつ肝臓をつくったものです。それから試験管の中でつくった小腸です。ブラッシュボーダーといって絨毛がたくさんありますし、分泌性細胞がありますので、これは小腸であることがわかります。もちろん器官特異的な遺伝子マーカーを使って証明もしています。

最後に、動物の形づくりについての話をしたいと思います。アニマルキャップを切り出してきて、アクチビンで処理をします。1時間処理してすぐに洗って、処理したアニマルキャップ片を未分化細胞塊(アニマルキャップ)で、サンドウィッチ法でくまみます。そ

うすると、試験管の中で胴尾部をつくり出すことができます(図24B)。一方、アクチビンで処理して、今度は10時間くらい置いて未分化細胞で同様にサンドウィッチ法でくまみますと、頭だけをつくり出すことができます(図24A)。試験管の中で未分化細胞とアクチビン処理片だけをサンドウィッチしたときに、本当に頭や胴尾部をつくり出すことができるかどうかということです。そうすると、処理した後、すぐにサンドウィッチ法を用いるように時間が短いと、胴尾部だけをつくり出すことができます。処理した後、しばらくそのままにしておいて前培養時間が長いと、脳や目をつくったりして、頭部をつくり出します。しかも胴尾部のところを切片にしてみると、脊髄があって、脊索があって、消化管ができて、正常な幼生と全く同じものをつくっています。また、胴尾部の頭部側を切片にしてみると、耳胞があって、後脳があります。また、頭部の部分を切片にしますと、前脳があって、眼杯があってレンズがある、目があるというようにして、正常な頭にあるべきものが全部あります。試験管の中でアクチビンと未分化細胞だけで、体のほとんどすべての器官や組織を、領域性をもってつくり出すことができたわけです(図24)。

そうすれば、アクチビン処理したアニマルキャップをしばらく放置して前培養を長くすれば、その中から神経に關与する遺伝子が採れるということを示しています。たとえばグルタミン合成酵素というような遺伝子も取れます。グルタミン合成酵素の遺伝子は、神経形成の時に働いていることがわかりました。そこで、グルタミン合成酵素を働かせなくするL-スルオキシイミンというものを溶液に加え、その中で胚を育てます。そうすると、正常なオタマジャクシは頭から胴尾までできますが、グルタミン合成酵素を働かせなくすると、頭だけを欠いたような胴尾部だけのオタマジャクシになってしまいます。グルタミン合成酵素は、初期発生において脳や頭部形成に重要な働きをしているのです。そういう

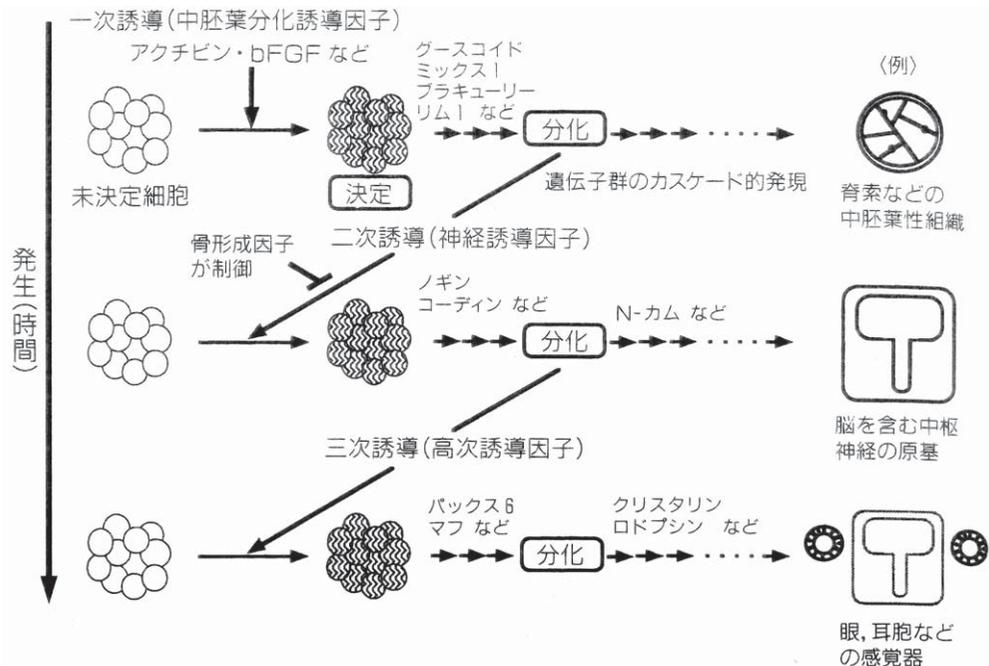


図25 発生過程における誘導作用とそれによっておこる遺伝子の発現と器官形成の流れ

こともわかってきました。

そうしますと、図25は縦軸に個体発生の時間をとり、横軸に各々の器官や組織ができるまでの時間をとっています。アクチビンを未分化細胞に与えると、色々な遺伝子のカスケードで、たとえば中胚葉という筋肉や脊索をつくっていくことができる。その途中で神経をつくるような因子が出てきて、さらに中枢神経をつくっていく。その途中でもう一つの因子が出てきて、今度は感覚器官をつくっていく。つまり、まず最初に中胚葉をつくっていき、そして中枢神経をつくっていき、そして感覚器官をつくっていくというような、遺伝子の流れを分子の言葉でだんだんと説明できるようになってきているのが現状です。

ここで示されたのは、われわれの研究室や他の研究室でクローニングされて解析された遺伝子の一部を示したものです。いまはこれがさらに詳しくなっています。

実際にアクチビンは細胞の中でどのようにして働いているか、ということについても色々わかってきました。細胞の表面にはア

クチピンに対する受容体があって、細胞内の情報伝達機構も、いま多くのところで調べられています。

そうすると一つは、先ほどのアニマルキャップのような未分化細胞をどうしてつくるかということが、これからの大きな課題です。一つは受精卵です。受精卵というものはもともと全能性を持っています。あるいは受精後からの胚の一部を持ってくるということで、アニマルキャップがあり、いままで述べたように多能性細胞です。それから去年（1998年）からこの問題、つまり試験管内での臓器形成が一段と白熱を帯びてきたのは、ヒトの全能性細胞のES細胞という胚の中の細胞を使うことができるようになったからです。これについてはあとで少し述べます。

もう一つは、われわれの体の中にも分化した組織や器官の中に幹細胞という未分化細胞が潜っていて、それをうまく取り出すことができれば、試験管の中で色々な臓器ができるのではないかとということで、いま研究が盛んに進んでいます。その中の一つとして、骨髄

中にそういう未分化細胞があるということがわかっています。それらから血球、あるいは筋肉などをつくる研究が進んでいます。もう一つは、すでに分化した細胞をもう一度脱分化させて元に戻す方法です。このような色々な方法をもって、多能性の細胞をつくるということが、今後の大きな課題です。

特にこの問題に関しては、去年の11月に出た『サイエンス』で、ヒトのES細胞である全能性を持つような細胞を取り出し、細胞培養に成功したということです。

アメリカのウィスコンシン大学のトムセンらは、ヒトES細胞を培養し成功しました。彼はヒトの胚の中から内部細胞塊とよばれる部分の細胞を取り出して、培養して、増やしていった、それらの塊をネズミの皮下中に入れました。そうしたらこのヒト由来のES細胞が筋肉や骨に分化したということを報告したわけです。

現在では、ヒトでは人工的な皮膚の細胞をつくったり、あるいは肝細胞をつくる仕事になされています。皮膚の細胞を培養して、たとえばやけどに使うというようなことは、すでに実用化されています。ヒトの培養細胞を使って治療に使う方法は、すでになされているのです。

最後に、クローン生物と臓器形成の持つ意味を考えますと、第1は通常では見られないが、生物の持つ調和能力や分化能力による生命の奥深さというもの、生物というのは非常に複雑で、なおかつ奥深いものだということを理解させます。第2は生物に見られる共通性と特殊性という問題です。第3はそれから多様性の中での系統進化の理解です。4番目は、臓器および組織形成における遺伝子発現の分子メカニズムを理解させます。5番目は、遺伝病や色々な疾患に対する再生医学への応用ということが、これからの中心課題になると思います。あるいは、畜産関係や品種改良への応用ということも、たぶんこれからもっとなされるでしょう。ただし、そこには生命倫理との関係をきちんとしておかなければな

らないということはありません。

いままで遠くに思えた私たち自身のヒトの問題そのものに関わる技術が、いま開かれようとしています。しかし、そこにはまだまだ解決しなければならない技術的な問題や倫理的な問題、国民の中でのコンセンサスの形成など、色々な問題が山積みになっています。このような時に生命科学を支え、見通している哲学がいま必要になってきているのです。

私たちの研究室には若い優れた学生や研究員がいます。特に臓器形成についての実験はこの仲間たちによってなされたので、この場を借りて厚くお礼申し上げて、私の話は終わりたいと思います。ご清聴ありがとうございました。