

〈総説〉

発生生物学の新たな展開 —医学的視点からの考察—

岡 敦子*

New Insights into Developmental Biology
from a Medical Point of View

Atsuko ISHIZUYA-OKA*

1. はじめに

地球上には多くの生物が生息しているが、有性生殖を行う生物はすべて、始まりは受精卵と呼ばれる1個の細胞である。たった1個の細胞から、複雑な形態と機能をもつ個体がどのようにして形成されるのか？ それを問う学問が、発生学である。また、受精卵が地球上に突然出現したわけではなく、おそらく生命の誕生から続く進化の産物であることを考えれば、それは「私たちは如何なる存在か？」を問う学問でもある。

発生現象は神秘的で、ダイナミックな形態的变化を伴うため、古くから人々の興味の対象となってきた。歴史上、最初の発生学者と言われているのが古代ギリシャのアリストテレス Aristotle である。彼は実際にニワトリ胚を経時的に観察し、「動物発生論」を記した。この長い歴史をもつ発生学が、20世紀以降、急激な変化を遂げている。発生学の教科書として有名なギルバート Gilbert の“Developmental Biology”は、1985年に初版が発行されたが、その後、2～3年に一度という速いペースで改訂され続け、2020年には12版に達した¹⁾。「自然(生き物)から学べ」という精神は一貫しているものの、版を重ねるにつれて分子生物学的内容が増え、新しい概念が次々と提唱され、初めて学ぶ人には全体像が掴みにくくなっていることは否めない。また、後胚発生 postembryonic

* 日本医科大学・生物学教室 Department of Biology, Nippon Medical School

development と呼ばれる再生や癌に関連する情報が増え、医学との結びつきも深まっている。本稿では医学との関連に焦点をあて、古くて新しい発生学を、日本医科大学での学部教育も含めて紹介する。

2. これまでの歩み

2.1. 記載発生学から実験発生学へ

ギリシャ時代に胚を観察して正確に記載するところから始まった「記載発生学」は、ルネッサンスを経て光学顕微鏡が発明されると、肉眼からミクロの世界へと視野が広がり発展した。19世紀には1個の卵と1個の精子から受精卵が生じ、この受精卵から新たに個体が形成されることが明らかになった。こうして前成説は否定され、前成説と後成説を巡る長い論争に終止符が打たれた。また、進化の道筋を明らかにするため、いろいろな生物種の胚を観察し、共通点や相違点を見つける「比較発生学」も盛んになった。

20世紀に入ると、顕微鏡を使って細胞や組織を摘出し、生体外で培養したり他の胚に移植したりする技術が開発され、実験によって発生仕組みを解析しようとする機運が高まった。実験に基づいて個体が形成されるメカニズムを科学的に解明しようとする発生学は、それまでの「記載発生学」と区別して「実験発生学」と呼ばれている。この実験発生学を大きく進展させたのが、シュペーマン Spemann である。彼が弟子のマンゴルド Mangold とイモリ胚を使って行った移植実験では、原口背唇部を他の胚に移植すると、本来の胚（一次胚）とは別の新しい胚（二次胚）が形成された。この予期しなかった実験結果を基に、シュペーマンは「誘導」の概念を提唱し、原口背唇部のように誘導を起こすものをオーガナイザーと名付けた。その後、個体を形成する夢の物質（誘導因子）を求めて、世界中の発生学者が誘導の研究に没頭した。しかし、オーガナイザーに局在するはずの誘導因子の同定は混迷を極め、その分子の実体が漸く明らかになってきたのは、半世紀近くも経った1980年代に入ってからのことである。しかし、シュペーマン以降、実験結果を論理的に考察する実験発生学はサイエンスとして根付き、核移植や遺伝子操作等の新しい実験手法を取り入れながら、現在まで受け継がれている。

2.2. 分子発生生物学の発展がもたらしたもの

さらに20世紀後半から急速に発展した分子生物学が、発生学に大きな影響を与えた。次々と開発された分子生物学的アプローチを使い、発生メカニズムを分子レベルで解明しようとする分子発生生物学が主流になり、その研究成果は、それまでの発生学を一変させることになった。長い間、ヒト、ニワトリ、カエルといった生物種別に語られていた発生が、共通の分子の言葉で理解されるようになり、発生学はヒトまで含めた多くの生物種に共通する原理や原則、概念をもつ学問へと変わりつつある。現在までに得られた知見を、ここでは2つ紹介したい。

1つは、「形作りに重要な遺伝子ほど、進化の過程で保存されてきた」ことである。生物の形態は多種多様であるが、その形成に関わる遺伝子は種を超えて驚くほど似ている。現存するすべての生物が共通の祖先から進化したとすれば、祖先がもっていた遺伝子は、重要な働きをするものほど高度に保存されてきたことになる。この典型的な例が、キロショウジョウバエで発見されたホメオティック遺伝子である。モーガン Morgan が染色体地図を作成した動物としても有名なこのハエで、ちょっと奇妙な変異体が複数見つかった。頭に触覚の代わりに脚が生えるというように、ある体節を特徴づける構造（触覚）が別の体節を特徴づける構造（脚）に置き換わってしまう変異で、まとめてホメオティック突然変異と名付けられた。その後、この変異の原因となる遺伝子として発見されたのが、ホメオティック遺伝子である²⁾。現在では、ヒトを含むすべての動物にこれに相同な遺伝子が存在することがわかり、*HOX* 遺伝子と呼ばれている。*HOX* 遺伝子は複数の機能をもつが、どの動物にも共通する機能として、頭尾軸に沿った位置情報を細胞に与えることが知られている。

種を越えて保存されている遺伝子には、ソニックヘッジホッグ *SHH*、骨形成タンパク質 *BMP*、ウイント *WNT* 等の分泌タンパク質を作る遺伝子も含まれている。これらも *HOX* 遺伝子と同様、多くの動物において様々な器官の形成に重要な役割を果たしている。ここで生じる疑問は、なぜ同じような遺伝子を使って異なる形の器官が作られるのか、である。これを説明するため、近年、「ツールキット遺伝子」(toolkit は道具箱の意味) の概念が提唱された³⁾。例えば、家を建てる場合、ノコギリ、トンカチ等の使う道具は同じでも、使う場所や時期、使い方を変えれば違う形の家を建てることができる。家を生物に見立てれば、道具に相当するのがツールキット遺伝子である。生物は膨大な数の遺伝子をもたなくても限られた数のツールキット遺伝子をうまく駆使し、多様な形を作り

出せるわけである。

分子発生生物学により得られたもう1つの知見は、「形作りで重要な遺伝子は、出生後も器官の維持や再生に関与する」ことである。後述するように、発生で使われる遺伝子は、生涯失われることなく細胞内に存在し、少なくともその一部は成体での恒常性の維持にも重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。発生は、個体が形成されて終わるのではなく、形成後も続いていると考えることができる。このことは、発生学を従来の胚（受精から出生まで）を対象とする発生学 Embryology から、出生後、時間軸に沿って死に至るまでをも対象とする発生生物学 Developmental Biology へと大きく転換させることになった。

3. 発生と医学との関連

このような発生学の変遷の中で、ヒトを対象とする人体発生学も大きく変わりつつある。ヒトは特に脊椎動物に共通する発生の遺伝子プログラムをもち、動物実験により解明された器官形成の分子メカニズムが人体発生にもあてはまることが、次第に明らかになってきた^{4,5)}。その一方で、ゲノム解読が完了したヒトには豊富なゲノム情報があり、これらを基に疾患研究を進めるゲノム医学が急速に発展している。こうして近年、人体発生学の教科書では器官形成の分子メカニズムに関する記載が急増し^{6,7)}、長い間謎に包まれていた先天異常や発生に起因する疾患との関連が明らかになりつつある。また、発生における分子メカニズムの解明は、再生医学の発展を支える原動力にもなっている。

3.1. 先天異常

先天異常は乳児死亡の第一の原因で、新生児の2～5%は解剖学的異常をもつといわれているが、これは氷山の一角にすぎない。軽度な異常しか出生には至らず、実際の異常の頻度はもっとずっと多いと推測されているからである。先天異常の要因は様々であるが、遺伝的要因、なかでも単一遺伝子疾患については急速に研究が進み、多指症の原因となる *HOXD13*、軟骨無形成症の原因となる *FGFR3* 等、多くの原因遺伝子が同定されている。

先天異常には環境要因もあり、その要因となる環境因子は催奇形因子 teratogen と呼ばれている。催奇形因子にはサリドマイド等の医薬品、アルコール、内分泌攪乱物質、ウイルス、放射線等が含まれるが、まだ検証されていない催奇

形因子が多く存在すると推測されている。また、同じ催奇形因子に曝される場合でも、先天異常が起こるリスクは発生時期により大きく異なる。一般に、リスクが高くなるのは多くの器官が形成される胚子期（受精後第3～8週）である。さらに厳密に言えば、器官によって形成時期は少しずつ異なるので、リスクが高い時期も器官毎に少しずつ異なっている。例えば、肢は第4～5週頃形成されるため、この時期にサリドマイドに曝露されると無肢症やアザラシ肢症を発症するリスクが高いが、第6週以降は次第に低下する。先天異常を防ぐためには、各器官が形成される時期に催奇形因子に曝されないことが大切である。実際には遺伝的要因と環境要因の両方が関わって起こる先天異常が多く、その複雑な発症機序を明らかにするためには、発生での器官形成の分子メカニズムの解明が急務である。

3.2. 出生後に発症する疾患

発生で使われる遺伝子の少なくとも一部は、出生後も器官の維持や再生のために働いている。このような遺伝子が突然変異等によって正常に働かなくなると、成人になって疾患が起こることがある。例えば、発生では細胞増殖を促進するために WNT シグナル伝達経路がよく活性化されるが、成人でも腸上皮のような細胞再生が速い組織の幹細胞近くに限って活性化されている。もし WNT 経路を制御する遺伝子の1つである *APC* 遺伝子が働かなくなると、常に WNT 経路が活性化され、過剰な細胞増殖が起きて癌の発症に繋がることが知られている。

最近では、出生前の母体内での環境が、出生後の器官の働きに影響を与えることも明らかになってきた。この現象を、胎生期プログラミングと言う。例えば、妊婦がダイエットをして飢餓状態で発生すると、腎臓のネフロンや睪臓のランゲルハンス島β細胞の数が減少し、成人になると脳卒中や糖尿病のリスクが高まってしまう。この場合、栄養不足になった胚子や胎児は、将来予想される環境（飢餓）に備えてエピジェネティックな変化を介して遺伝子発現を変化させ、飢餓に強い（飽食には弱い）表現型を作り出したと考えられている。このことは、環境が集団内の表現型の変異を自然選択するだけでなく、変異（疾患）そのものを起こしうることを意味している。

3.3. 再生医学

3.3.1. 発生における細胞分化

約37兆個と言われるヒトの細胞には、2百種類以上の分化タイプがある。すべ

てのタイプに分化する能力（全能性）をもつ受精卵が、1つのタイプへと分化していく過程は、分かれ道がある坂をボールがころがり落ちていくように一方方向に進む。この考えは1940年代にワディントン Waddington によって提唱され⁸⁾、現在も基本的には変わっていない。分かれ道にくると細胞は、周囲の環境からのシグナルを受けてどちらかの道に入る。その先にも分かれ道があって別のシグナルを受けて進み、最終的に細胞は1つの分化タイプ特異的な遺伝子群を発現し、固有の形態と機能を獲得する。

ここで生じる1つの疑問は、細胞分化の過程で必ず起こる遺伝子発現の変化は、遺伝子の塩基配列の変化を伴うか否かである。現在の発生生物学の答えは、わずかな例外（抗体産生細胞等）を除けば“否”である。1960年代にガードン Gurdon が行ったアフリカツメガエルの核移植実験により、分化した体細胞であっても、受精卵のように一個体を形成できる遺伝情報をもっていることが初めて証明され⁹⁾、その後、1990年代後半に哺乳類（ヒツジ）でも証明された¹⁰⁾。この結果は、ヒトを含む脊椎動物では、分化の過程で細胞がもつ遺伝子そのものは変化せず、特定の遺伝子だけが選択的に発現することにより、細胞が分化することを示している。この発見は、分化した体細胞であっても、受精卵のように全能性をもつ細胞へと脱分化しうることを意味し、人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell; iPS 細胞）が作製可能であることの理論的な根拠になった。

3.3.2. 幹細胞を使った再生医療

1981年、マウス胚盤胞の内細胞塊から取り出した細胞を培養し、胚性幹細胞（embryonic stem cell; ES 細胞）が作製された¹¹⁾。ES 細胞は、ほぼすべての種類の細胞に分化でき、未分化のまま生体外で大量に増やせることから、再生医療の材料として脚光を浴びた。しかし、他人の胚を使う ES 細胞の研究には常に倫理的な問題が生じる。この問題を解決するため、成人の分化した細胞から作製されたのが iPS 細胞である¹²⁾。iPS 細胞は、ES 細胞と同様、全能性に限りなく近い多能性幹細胞である。2006年にマウスで、2007年にはヒトで iPS 細胞が樹立され、再生医療に広く用いられるようになった。

再生医療にとって鍵となる重要なステップは、どのようにして iPS 細胞を目的の細胞へと分化させるかであるが、ここで参考になるのが前述の発生における細胞分化の過程である。受精卵が特定のタイプの細胞へと分化していく過程を、iPS 細胞を使って生体外で再現できれば、目的の細胞が得られるはずである。実

際にこのようなアプローチにより、糖尿病の治療のために膵臓の β 細胞を分化させる方法が既に報告されている。培養液に幾つかのシグナルを順次加え、iPS細胞をまず内胚葉へ、次に前腸、膵臓の上皮、内分泌細胞へと段階的に分化させ、最終的にインスリンを分泌する β 細胞に分化させていく。同様にして、ニューロン、血球、心筋細胞等、これまでに様々なタイプの細胞を生体外で分化させたことが報告されている。

さらに最近では3次元培養の技術が向上し、幹細胞を使って眼、脳、肝臓、腸、腎臓等の立体的な構造をもつ器官を作製することも可能になった。作られた器官はオルガノイド organoid と呼ばれ、まだ正常な器官に比べて小型で単純なものが多いが、世界中で研究が進められている。器官の形成は細胞間、細胞・細胞外マトリックス間の相互作用を含む複雑な現象であるが、ここでも発生における器官形成の過程がオルガノイドの作製に活かされている。

4. 日本医科大学での学部教育

日本医科大学では2007～2013年度の間、第1学年で「発生と再生医学」というコース講義が行われた。2007年にヒトでiPS細胞が作製されて話題になったことを考えれば、かなりタイムリーな大学独自の企画であった。高等学校の「動物の発生」修了程度から人体発生学総論までの従来型の基礎的な講義を軸に、先天異常や再生医療に関する発展的な講義を加え、最後に生命倫理について考察するという内容であった。関連する基礎医学、臨床医学の先生方に講義を分担していただいた（下表参照）。

回数	授業内容	担当教員(敬称略)	所属
1	全体のガイダンス 遺伝性疾患	島田 隆	生化学・分子生物学 (分子遺伝学)
2-3	精子形成と卵子形成 (以下、基礎の講義は著者担当)		
4	生殖子の形成異常による 小児疾患	右田 真	小児科
5-7	受精、卵割、着床		

(46)

8	体外受精、 生殖補助医療	竹下 俊行	産婦人科
9-15	原腸形成、神経誘導、器官形成のしくみ：体軸と組織間相互作用		
16	ホメオボックス遺伝子による先天異常	渡辺 淳	生化学・分子生物学 (分子遺伝学)
17-18	外胚葉由来の器官：神経管・神経堤の形成と分化		
19	神経系先天異常の症例	高橋 弘(～2010)	脳神経外科
20-21	中胚葉由来の器官：体節の形成、骨格系、筋系、循環器系 泌尿器系、生殖器系、体肢		
22	骨格系および頭・顔面部の 先天異常の症例	村上 正洋	形成外科
23-26	内胚葉由来の器官：原始腸管の形成、咽頭嚢の分化 消化器系、呼吸器系		
27-28	胎盤の発達	瀧澤 俊広	解剖学 (分子解剖学)
29-30	幹細胞生物学：幹細胞の定義と種類、発生と再生との関連		
31	幹細胞の臨床応用： 造血幹細胞移植の現状	右田 真	小児科
32	再生医療Ⅰ： 再生医療の現状	宮本 正章	循環器内科
33-34	再生医療Ⅱ： 再生医療の今後	水野 博司(～2010) 高見 佳宏(～2012) 小川 令(2013)	形成外科
35	出生前診断と生命倫理Ⅰ： 遺伝子診断	渡辺 淳	生化学・分子生物学 (分子遺伝学)
36	出生前診断と生命倫理Ⅱ： 生命倫理	澤 倫太郎	産婦人科

どの先生の御講義も1年生向けのわかり易い内容でありながら、御専門ならではの説得力があり、情熱に溢れるものであった。評価に授業への出席点がなかったにも拘らず学生の出席率は高く、受講態度も良かった。予想外で有難かったのは、臨床に関連する講義が刺激となって、軸となる基礎的な講義を熱心に勉強する学生が増えたことである。課外に発展的な内容で質問にくる学生が多く、学生の学習意欲の高さに感動することも度々あった。また、学力重視の筆記試験では毎年、満点近い点数を採る学生が複数名おり、著者にとっては大いに励みになった。2014年のカリキュラム改革で「発生と再生医学」はコース講義としては終了したが、人体発生学にそのまま繋がる「発生生物学」は、解剖学の小澤一史先生（生体構造学）と瀧澤俊広先生（分子解剖学）に分担していただき、現在も継続している。

5. まとめと今後の展望

21世紀の発生生物学は、ゲノム科学や進化生物学と深く結びつき、一部は統合しながら発展している。医学との関連も深まり、動物実験によって解明された発生の分子メカニズムが、人体発生の理解だけでなく、先天異常や成人疾患の発症機序の解明、再生医学の発展にも寄与するようになった。技術的には多くのことが可能になったが、未解決の謎がまだ数多く残されている。容易になった遺伝子操作が、生殖細胞を介して子孫の世代にどのような影響を与えるのか？あるいは、人為的に起こった地球環境の変化が、どのようなエピジェネティックな変化を細胞に刻み、進化に影響を与えるのか？これらに答えるため、発生生物学では現在、進化生物学との統合である「進化発生生物学」(Evo-Devo)、これに生態学（環境）を加えた「生態進化発生生物学」(Eco-Evo-Devo)が急速に発展しつつある。残された謎を解くためへの新たな挑戦が始まっている。

1980年代以降、生命科学の幾つかの分野は研究の進みが速く、驚きの連続であったというのが著者の実感である。学生時代に学んだ定説が覆されることが多く、毎年の講義内容の更新にかなりの時間を要することになったが、自分の研究を見つめ直す良い機会にもなった。日本医科大学の基礎科学で専門分野の教育を長年担当させていただき、向学心のある若い学生と共に好きな学びを続けることができたことに、改めて深く感謝したい。また、これまで学生教育のために新丸

子、武蔵境にお越しいただいた基礎医学、臨床医学の先生方に心より御礼申し上げます。長い伝統をもつ基礎科学が、各専門分野で研鑽を積む先生方の豊かな学識を背景に、サイエンスの面白さを学生に伝え、研究心を育む大学教育の場として今後さらに充実していくことを祈っている。

参考文献

- [1] Barresi M. J. F. and Gilbert S. F. (2020) “Developmental Biology” 12th ed., Sinauer
- [2] Lewis E. B. (1978) A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. Nature 276: 565-570
- [3] True J. R. and Carroll S. B. (2002) Gene co-option in physiological and morphological evolution. Ann. Rev. Cell Dev. Biol. 18:53-80
- [4] Irie N. and Kuratani S. (2011) Comparative transcriptome analysis reveals vertebrate phylotypic period during organogenesis. Nat. Commun. 2: 248
- [5] 岡 敦子 (2015) 消化器系の進化と発生のメカニズム 日本医科大学雑誌 11: 155-160
- [6] Sadler T. W. (2019) “Langman's Medical Embryology” 14th ed., Wolters Kluwer
- [7] Carlson B. M. (2019) “Human Embryology and Developmental Biology” 6th ed., Elsevier
- [8] Waddington C. H. (1942) Canalization of development and the inheritance of acquired characters. Nature 150: 563-565
- [9] Gurdon J. B. (1962) The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelial cells of feeding tadpoles. J. Embryol. Exp. Morphol. 10: 622-640
- [10] Wilmut I., Schnieke A. E., McWhir J., Kind A. J. and Campbell K. H. (1997) Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature 385:810-813
- [11] Evans M. J. and Kaufman M. H. (1981) Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Nature 292: 154-156
- [12] Takahashi K. and Yamanaka S. (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 126: 663-676

(受付日 2021年12月20日)

(受理日 2022年 1月31日)