

特集「個体発生と細胞分化の医学」

巻 頭 言

京都府立医科大学大学院医学研究科
分子生化学

奥 田 司

発生学とは、本来的には、如何に胚が発生し成長するかを追究する学問分野であるが、現在では、最先端の医学・生物学を理解するうえで不可分となる基幹的学問領域のひとつとして認識されている。発生学の分野では古くからの解剖学的な観察記載に加え、個体・臓器の再生実験や核移植などの生物実験が比較的早期から行われてきた背景があり、加えて、現代では遺伝学的操作による胚へのアプローチが可能になったことや、遺伝子レベルの解析が進んだことから、その理解が急速に進んでいる。ここで重要なことは、個体発生途上のみを生じる特殊な現象と思われていたことがら、成体での普遍的な生命理論を探究する上で大きく役立つことが少なからず経験されるという事実である。

個体発生は基本的には、さまざまな細胞外シグナルを受けながら細胞の増殖と分化が順序だてて進行してゆくプロセスであり、ここでは成体で観察される多くのシグナル応答システムのプロトタイプを見て取ることができる。また、胚発生の一時期、細胞はG1/G2フェーズをもたず、急速に増殖を続けることも知られている。他方、カエルの卵細胞のように、細胞周期のある一定の時期で静止し、かつ比較的容易にタンパクや核酸の導入を施すことができる実験系も知られている。細胞周期制御の普遍的な仕組みの解明の一端が、Masuiらのカエルの受精卵の実験からもたらされた例も、こうした実験系を用いることのアドバンテージを物語る。ここでは、「個体発生は系統発生を反復する（ヘッケル）」かのように共通した経過を経ることから、慎重な考察を必要とするものの、種を超えた解釈が成立する場合が多い。現代では多くの疾

患の原因遺伝子や発症寄与遺伝子変異が特定されてきているが、重要なことに、こうした遺伝子機能の解明には、各種動物の胚発生期における生物作用の解析が大きく貢献してきた。

さて、本学においても発生生物学の視点から、あるいは関連する方法論を用いて研究を展開している研究者の方も多い。本特集号ではそうした方々のうち、5つの教室の先生方に解説論文をいただくことができた：

血液学においては、成体型造血の起源を個体発生の一時期における特殊な血管内皮細胞に求めることができることが示されたのが、最近の大きな発見の一つといえる。この現象は組織学的検討によって一世紀以上も前から示唆されてきたが、遺伝学的な方法で実験的に証明できたことが重要である。また、これは近年注目を集めるEMT（上皮間葉転換）とも共通する現象であり、さらに、血球系と血管系の分岐点についてはRunx1（AML1）転写因子が重要な働きを担っていることも明らかにされている。この領域の現時点での理解について、教室の山元康敏先生に概説をお願いした。

小児科領域でもっとも頻度の高い軟部組織悪性腫瘍として知られる横紋筋肉腫（Rhabdomyosarcoma）には特徴的な染色体相互転座が合併する例のあることや、あるいは家族性腫瘍症候群に伴うケースが存在することが知られている。こうした遺伝子の役割の精査や、マウスでの実験系によって、発症のメカニズムが少しずつ明らかにされている。腫瘍の発生母体となる細胞系譜に関する現時点での理解を含め、小児発達医学の菊池顕先生と細井創先生に解説をお願いした。

前述した Runx1 転写因子の類縁遺伝子として、哺乳動物では Runx2 と Runx3 の 2 者が存在する。Runx1 が造血初期発生において主たる働きを持ち、Runx2 が胎生期の骨・軟骨形成で機能するのに対し、Runx3 は神経系や消化管粘膜の発生分化に関わることが明らかにされている（実際には、機能的にオーバーラップする点があって、もう少し複雑である）。この Runx3 が消化器癌、特に胃癌、の発症において果たす役割について、消化器外科学の阪倉長平先生と大辻英吾先生に解説いただいた。

冒頭に記述したとおり、発生学方法論上の近年の技術革新のひとつは、さまざまな遺伝学的・分子生物学的方法の開発によって、細胞系譜の消長を個体のなかで明瞭に辿ることができるようになってきたことである。ここでは生体マーカーを組み込んだマウスの作製や、そのマーカーを誘導的に発現させる仕組み、そして電気穿孔法等で個体の特定の細胞に遺伝子導入を行う技術などが含まれる。こうした方法を駆使して実際に中枢神経系の発生解析に用いている御自身の事例を神経発生生物学の後藤仁志先生、小野勝彦先生にご説明いただいた。

発生時の左右ボディープランを規定する分子

メカニズムの研究は、繊毛運動によって作り出される水流（ノード流）と、この物理刺激（およびこの水流で運ばれるシグナル分子）を感知するシステムの重要性を浮き彫りにした。シナプスを介した神経系のシグナル伝達は、ヒトのコミュニケーションツールになぞらえてしばしば「電話連絡」に喩えられるが、この繊毛シグナルは、いわば「壇に手紙を入れて川や海に流す」と同様の不確実性を持った連絡手段のように筆者には思われる。しかし繊毛シグナルが重要な役割を担っていることは明らかであり、生物がこのようなシグナル伝達手段を採用しているのは、いまだ私たちがうかがい知れない合目的な理由があるに違いない。多くの疾患とも関連するこの領域の研究状況について、生体機能形態科学の小林大介先生と横山尚彦先生に解説をいただいた。

いずれも力作で、たいへん意義深い内容となっている。ご多忙の中、執筆を引き受けてくださった著者の各先生方に深謝したい。多彩な視点からの解説論文を集めたかたちではあるが、本特集によって、こうした研究の息吹を感じていただければ、と希望するものである。