

ビフィズス菌。ヒトの母乳に含まれるオリゴ糖を分解する細菌であり、乳児の主要な腸内細菌である。また、ヒトがもっているビフィズス菌は、ゴリラやチンパンジーと比べて圧倒的に種類が多いが、その理由はまだわかっていない。

【Research & Perspectiveより】

今号テーマ

「わたし」はわたしだけではない

私が生きているのは、実は共に生きる見えない生きものたちのおかげです。その働きがゲノム研究を通して見え始めました。“「わたし」はわたしだけではない”のテーマでは、食べることと微生物のつながりに注目します。登場するのは、お腹の中で消化を助ける微生物、「友か敵か」植物の栄養を操る菌類、そして枯竹でひっそりと自給自足する甲虫。そんな小さな生きものの声なき声に耳を澄まし、言葉をつむぐ詩人アーサー・ビナードさんと中村桂子名誉館長が語り合いました。パンダはいかにしてパンダになったのでしょうか。お待たせしました、サイエンティストライブラリーは、永田和宏館長から再開です。

もくじ

TALK

ムシ語とサイボウ語の聞き取り講座

アーサー・ビナード 詩人・翻訳家
中村桂子 JT生命誌研究館名誉館長

RESEARCH & PERSPECTIVE

「わたし」はわたしだけでない

RESEARCH

ニホンホホビロコメツキモドキ 昆虫と酵母の共生関係

土岐 和多瑠 名古屋大学大学院生命農学研究所

対照的な感染戦略を取る糸状菌

寄生と共生のグラデーション

晝間 敬 東京大学大学院総合文化研究科



SCIENTIST LIBRARY

永田和宏 JT生命誌研究館館長 「タンパク質の一生」とともに

連載記事

発生生物学の 静かな革命 VOL.10

近藤寿人

PAPER CRAFT

超遺伝子 表現多型を生むゲノム ガラパゴスフィンチ

BRH NEWS

蘇 智慧 研究員 最終レクチャーを開催しました

TALK

ムシ語とサイボウ語の聞き取り講座

アーサー・ビナード
詩人・翻訳家



中村桂子
JT生命誌研究館名誉館長



CHAPTER

1. 生命誌の誌

3. 「ずんずん るんるん ずずずんずん」

5. 「ちちんぷいぷい」

2. 『ちっちゃいこえ』

4. 『なずずこのっぺ?』

6. 私たち生きものの中の私



1. 生命誌の誌

中村

科学は、自然の不思議に向き合います。自然の中の生きもの、更には人間を知りたい。ビナードさんの詩もそこから生まれているのではないのでしょうか。世間は、科学と言葉を分けたがりますが。

ビナード

今の大人たちの多くは、謎を、好まないようです。答えを急ぐ。となると文学はいらないよね。文学者は、わからないものを抱えたまま表現していく。それが文学で、謎は科学でも大事ですね。天文学から始まる科学と、神話から始まる文学とは、実はあまり違わないはず。

中村 虫を眺めていると不思議になり、この謎を、皆さんと一緒に考えたいという思いから表現をする。専門の枠に閉じこもらず芸術ともつながる表現をするのが生命誌研究館の活動の基本です。

ビナード 僕は、雑誌の仕事が多いですが、生命誌は、雑誌の誌ですね。英語のバイオヒストリーだと、歴史の史かなとも思いますけど。

中村 ナチュラルヒストリーを、日本語では博物誌と翻訳しました。小さな生きもの一つ一つに眼を向けて、そこから生きものたちの歴史物語を紡いでいこう。そういう思いを、誌の一字に込めています。



ビナード フラットな感じで、脈々と息づく生物の流れを捉えようとしていますよね。文学においても時間軸を長くとることは大事です。本屋では、今、売れている本が並びますが、図書館の棚には、長い間、続いた僕らの物語が詰まっている。そこに並ぶ本の書かれた時代や、分野の幅が広ければ広いほど蓄積は豊かで、生命誌の誌にはそのように語り継いでいく意味もありますね。

中村 研究館は小さなところですが、この場に40億年の生きものの時間を込めています。その空気を感じていただきたい。知識じゃなくて、それがここの存在意義です。ビナードさんの作品は、生命誌の表現とピッタリと重なる。今日はそこにある大切なものについて話し合えるだろうと楽しみです。まず素敵な紙芝居からお願いします。

ビナード 紙芝居の世界では、この木製の装置を「舞台」と呼び、この中に物語の紙のビジュアル

を入れます。ラジオ、テレビ、パソコン、さらにはスマホなど、科学技術の進展に伴って、いろんなメディアが作られてきましたが、紙芝居は、百年近く前、日本で生まれたメディアです。やはりハードとソフトの組み合わせでできています。比較的固い木製のハードに、紙でできた柔らかいソフトをインストールします。しかも、電気を使わず人力です。さあ、紙芝居のはじまり、はじまり! 『ちっちゃいこえ』。



2. 『ちっちゃいこえ』

中村 この絵は、もともと紙芝居のために描かれたものではなくて、丸木俊さんと位里さんご夫妻のお描きになった…。

ビナード はい。「原爆の図」という壮大な連作絵画から。

中村 あの絵の中に、紙芝居に出てきた猫ちゃんも、ワンちゃんも、赤ちゃんもいる。よく見ていくと、あの絵にはいろいろな生きものが描き込まれている。そこに着目して、ひとつの物語をおつくりになった。その切り口がとてもビナードさんらしいですね。でも『ちっちゃいこえ』で語り部を務めた黒猫が、「原爆の図」の中の、いったいどこに描かれていたろう? って、私たち気がつきませんよね。

ビナード 「原爆の図」に、『焼津』という静岡の漁港を描いた一点があって、猫のクロはその絵に登場する。魚市場の人々の足元に、さりげなく自然といるんです。猫は気配を消すのが得意、でも目が合うといろいろ語り出す。作者の丸木俊さんと丸木位里さんが、そういう風に、日々の生活と、周りにいる生きものたちに目を向けて、それと、とんでもない大量破壊装置とを対峙させて描いた。

中村 「原爆の図」には建物がないとビナードさんがおっしゃった。普通、町の崩壊を描く時、まず建物になると思うのですが。

ビナード 原爆ドームに象徴されるように、恐しさを語り継ごうとする場合、建物のビフォアとアフターを並べてというような伝え方になってしまいがちですが。壊されたのは、いのちなんだ。建物より100万倍も1000万倍もいのちは大事なんだ。俊さんと位里さんが声高にそう言ったわけではないけれど、その本質を訴えるために生命しか描かなかったんだと思う。だからあの雄大な連作には、植物も、動物も、黒い雨も、虹も、海も、森羅万象が描かれている。でも建造物は皆無。

中村

すごい! それは、ビナードさんが『ちっちゃいこえ』という紙芝居作品として「原爆の図」から引き出したメッセージでもありますね。

ビナード

実は『ちっちゃいこえ』の前半で、鳩のクースケが呉の空襲の話をする場面があり、唯一、建物らしきものが出てきます。これは「原爆の図」の『焼津』という作品に描かれている第五福竜丸の操舵室なんです。デザイナーさんと相談して、それを空襲で炎に包まれる建物に見えるような表現を見つけて工夫したのです。



3. 「ずんずん るんるん ずずずんずん」

中村

『ちっちゃいこえ』では、細胞に語らせていますね。ここが、生命誌として、おおっ! て思う。仲間だぞと。40億年ほど前に、宇宙の中の小さな星である地球の海に、どのようにしてか、細胞が生まれた。そこから今の世界ができあがってきたわけでしょ。生きているということの始まり、基本は細胞であり、それが生命誌をつくってきたのですから。

ビナード

猫も、鳩も、人間も、みんな細胞でできていて、みんなこの絵に描いてある。でも俊さんと位里さんは、細胞そのものは描いてくれなかった。じゃあ、この絵の中で細胞をイメージできるところがないだろうかと探っていくと、たくさんの梅のつぼみに目が止まった。そのつぼみを少し整えて色を変えると細胞のように見える。さらに違うつぼみを選び、また色を変えると、内部被ばくで生命力がそがれた細胞に見えるようになった。

中村

物語の終盤に出てくる死にそうな細胞は悲しがっていますね。

ビナード

ほんとうに、無条件に悲しい。言葉で「いのち」と言うと、抽象的です。どうすれば、もっと強く、俊さんと位里さんの「いのち」への思いを表現できるだろう? 暗中模索から始まって、ようやく細胞の声で表現したいと思い至ったわけです。

中村

素直に流れていく思考過程が素敵です。私も、地球上の生きものは皆、始原細胞から続く仲間なのだというメッセージを込めて『いのち愛づる姫 ～ものみな一つの細胞から～』という朗読劇を、絵本にしました。絵は、日本画家・堀文子さんの画集からお借りしたのです。ミドリムシも、ボルボックスも、ミジンコも、クラゲも、魚も、シダも、花も、生きものの歴史物語に登場する仲間たちがすべてあった。いのちを大事と考えて、身の回りの小さなものを観察してお描きになっていた堀さんの世界の中に全部いたのです。ほんとうにびっくりしました。



ビナード

すごい！絵が先に本質を掴んでいた。

中村

科学も芸術も、ほんとうに大事なものを見ようとすれば、見えてくるものは同じなんだって、その時、実感しました。そして、生命誌はこのまま進めていいんだと。

ビナード

『ちっちゃいこえ』という紙芝居で、絶対やらなくてはならないと思ったのは、細胞の声を聞きなすこと。

中村

細胞の語りかけを聞いて、自分の細胞に収める。

ビナード

細胞が発する音は声にならない微かな響きかもしれない。でも紙芝居では、それを言葉にしなくちゃいけない。意味じゃなくて、音の連なりとして言葉を手探りで掴みたい。だから「ずんずん るんるん ずずずんずん るんるんるん」以外にもいっぱい試して試して…やがて「ずんずん るんるん ずずずんずん るんるんるん」が、一番自分もしっくり来るし、人にも伝わるとわかった。紙芝居を編集者や保育園の先生にも演じてもらいましたが、皆、違うんですよ。今日は、是非、中村桂子さんの細胞の声を聞きたいので、ちょっとここ読んでもらえませんか。

中村

はい。細胞の声。「ずんずん るんるん ずずずんずん るんるんるん」。

ビナード

今、考えてお読みになりましたね。考えないで読むとどうでしょう。

中村

考えちゃいけないのね。「ずんずん るんるん ずずずんずん るんるんるん」。

ビナード

面白い。今までにない独特な声です。一人一人細胞のリズムは違って、それが僕らの個性にもつながっていると思うんです。

中村 実際は、音で表わされているものだけが言葉でなく、お互いをわかり合う手段を言葉と考えれば、あらゆる生きものに、それがあることは科学的にも明らかです。

ビナード それは、科学が証明しなくても、昔の人はわかっていたことだと思うんです。虫たちや花や森の木々が交わしている匂いのコミュニケーションは、きっと日本語や英語より断然、高度ですよ。

中村 そうですね。コミュニケーションの手段としては、人間の言葉はあまり上等じゃないかもしれない。でも抽象的にものを考え、思考し、概念をつくるには言葉が必要。

ビナード たぶん、言葉がないとできないことですね。



4. 『なずず このっぺ?』

中村 私たちにはわからないだけで、小さな生きものたちもお互い話し合っている。ビナードさんが、虫たちの声に耳を傾けた世界が『なずずこのっぺ?』という絵本になった。私、これ読んだ時に、まず何じゃこれ? って、思いましたよ。

ビナード こっちの狙い通りです。何じゃこれ? って。

中村 ええ。何じゃこれ? でも私は、虫じゃないのだからと思いながら、読んでいくうちに、だんだんわかってくる気がするじゃありませんか。

ビナード この絵本は原作があって、カーソン・エリスっていうアメリカの素敵な絵描きが、絵だけでなく、自分で言語をつくりました。一切、英単語は入れず、ぜんぶ新しい昆虫語で。

中村 その翻訳ですか?



ビナード 翻訳と言えば翻訳です。どのような翻訳かと言えば、英語ではない昆虫語を、日本語ではない昆虫語に訳しました。エリスが最初にやったことは、虫たちがしゃべっている音の感じを、アルファベットを使って表現した。でもそれは英語ではない。しかも、解説しない、注釈を付けない。大事なことは、虫たちが生活している場に、人間も身を置いて、耳を澄ますこと。

中村 そうすると虫たちの会話が聞こえてくる。

ビナード 聞こえてきたら自分で考える。これには、子どもたちが飛びついた。でも大人たちは、何だかわからなくてきょとんとして。子どもたちは、たとえば、生命誌研究館に来たら、わかんない単語だらけですね。細胞分裂とか、難しい言葉がいっぱいで何だかわからない、ムシ語よりややこしい。

中村 そうね。もっとわからない。

ビナード でもそれでいいわけ。子どもはちゃんと出会う。わけのわからない言葉とそこにあるいのちや、大人たちの営みを鋭く観察して、言葉のカオスにだんだんと分け入っていく。そのアドベンチャーができる。さっきの紙芝居も、細胞という単語の意味は知らなくていい。でもそれぞれ細胞が感じられた時に、わかってくることもあるんです。『なすずこのっぺ?』は、ムシ語、昆虫語という設定ですが、実は、よく考えたらアゲハチョウ語と…。

中村 そうね、ミツバチ語…と。

ビナード みんな違うでしょ。昆虫の世界はすさまじく多様だから。昆虫語ってちょっと大雑把過ぎね。でも、この本を幼稚園や保育園で読むとどんどん盛り上がって収拾がつかない。クスクス、ゲラゲラって、途中から笑い出して、終いに「もう一回!」って、最高記録は6回。僕が「なずずこのっぺ!」って言うと、皆が「なずずこのっぺ!」って声を返してくれる。音の響きから一体感が広がって。果たして「なずずこのっぺ?」という言葉が正しい訳かどうかは、僕にはわかりません。じゃあ正しいって、そもそもどういう意味? それは、この本を楽しんでくれる人たち、とくに小さな一人一人が、どういう風を感じてくれるか、どう響くか、そこしかないと思う。



5. 「ちちんぷいぷい」

中村 子どもたちは、わけがわからないことを楽しむのがとても上手ですよ。でも今の社会は、全部わけがわかるようにしようとしている。

ビナード 僕らには、生きものとして、謎を抱えて、謎を深めながら、答えでなくクエスチョンマークを求めていく。そういう機能が備わっているのに、それをやめさせられちゃう。恐しい教育の賜物ですね。

中村 マルですかバツですかって聞かれるでしょ。そして、早く答えなさいと言われる。

ビナード 僕らが生きものとしての自分を見失なった場合、つまり答えの袋小路に入った時、もう一回、生きものに戻るために、他の生きものたちから謎をインストールする、ダウンロードする。いのちの謎を手渡してくれるのが文学の役割。だから本物の文学は謎をはらむ必要があるのです。

中村 科学も同じ。生きものたちの世界はわからないことだらけですから。宮沢賢治も、わけのわからないものが好きですよ。だから私たちに対しても、わけのわからないまま投げ掛ける。ビナードさんは、日本語と英語とで、賢治の『やまなし』を絵本になさいましたね。賢治の物語には、感覚的にわかるけれども、日本語として、こりゃ何じゃ? というような言葉がたくさん出てきますでしょ。

ビナード 『やまなし』は、サワガニ語の物語ですね。宮沢賢治が、誰よりも見事にやってのけた仕事は、言葉づくりです。賢治は造語を、その物語に必要な表現を探る中から掘り出してくる。その新出語が共有され、中には「クラムボン」のように独り歩きする謎の単語もある。冒頭の川底でのサワガニの兄弟の会話で、「クラムボンは笑ったよ」って弟が言うと、お兄さんは「クラムボンはかぶかぶ笑ったよ」と返す。

中村 かぶかぶ笑うという言葉を知ると、その音でしか表せない笑いが浮かんでくる。

ビナード 「かぶかぶ」って国語辞典にない。でも「クラムボン」は「かぶかぶ」笑ったり、その後死んだり、また笑ったり、とそういう辞書に固められない謎の言葉が賢治の物語にたくさん出てくる。どういう状況で、いつ、誰が言ったか。物語を読み進んでいくうち、次第に、身体を伴った音としてある種の実体を帯びてくる。大事なものはその輪郭ではなく、言葉の内側に湧いてくるいのちです。「ちんぷいぷい」とか「よっこらしよ、どっこいしょ」って、日本語には、実は、よくわからない謎のまま、僕らが使っている言葉がいっぱいあって、たぶん謎があるからこそ受け継がれている。サワガニの子たちが交わす言葉はそれだけの存在ではない。そのうち立派な父さんがニが出てきますが、彼も子どもの頃には、きっと同じ単語を使っていたらと思う。



中村 なるほど。そうやって、サワガニ語として続いてきたのね。

ビナード 彼らに見える世界は水面まで。その向こう側のよくわからない世界を探る。そのために言葉がある。向こうとこっちをつなぐコミュニケーションとして、サワガニ兄弟の間で伝わっているのは意味でなく謎です。謎を共有して抱えながら意味を探っていく、そのためのツールとして機能する言葉は、実はニンゲン語にもいっぱいある。

中村 言葉の本質ですね。

6. 私たち生きものの中の私

中村 ムシ語にもサワガニ語にも、身体性が大事ですね。もちろん人間の言葉にも。

ビナード ところが、今、メタバースとかバーチャルとかね。

中村 ムシ語、サイボウ語、サワガニ語という、今日のビナードさんとのお話から、現代社会のニンゲン語の危うさが照らし出されますね。

ビナード 宮沢賢治という人は、自分の身体を基に、自分とつながる自然の一つ一つと向き合って、それを声として記すことができる言葉に表す。「どっどど どどうど どどうど どどう」つて。

中村 『風の又三郎』ね。風も多くを語ります。

ビナード 賢治は、万物を感じ取って聞きなす通訳に徹した人。彼の文章は豊かな理性に満ちている。同時に、生命と身体がうまく交流しているからああいう言葉が出せる。僕も、言葉を探す時、その方法は一つ、自分の身体とその現象とを、つなぐしかないのです。身体を経由しない言葉は豊かな表現になりません。

中村 日常が自然から離れ、機械の中で日々を過ごす現代社会では、身体という問題はとても大事です。それは、自分が常に生きものの中にあるという意識を求めるのではないのでしょうか。「私たち生きものの中の私」という存在です。それは身体を通してムシ語もサイボウ語も楽しめます。それは地球を通して宇宙とつながり、40億年という長い時間の中にある存在となり、大きな広がりを持ちます。今日、皆さんと一緒に耳を傾けたムシ語やサイボウ語に学びながら、生きものの中での「私」を豊かに生き、ニンゲン語を、生きものとして生きるために使っていかななくてはいけないと思います。ありがとうございました。



対談を終えて

中村桂子



言葉を、自己表現でなく、
生きもののつながりの中の「私たち」という
広がり伝えるために活用したいと思っています。

今の科学技術のありように疑問を抱き、それが科学不信につながっているビナードさんの気持ちはよくわかります。私も「科学はこのままでよいのかな」と思っています。でも、21世紀に自然・生命・人間の本質を問うには、科学は不可欠です。見直しをした科学を活かし、科学では解けないたくさんの不思議にも眼を向けると、大事なことがはっきり見えてくるのです。それをするのが生命誌の役割です。ビナードさんはその見抜き生命誌への期待を語られました。努力します。文学も同じ力があるはずですから一緒に歩きましょうとエールを送りながら。

アーサー・ビナード

言葉は、意味を伝えるためだけでなく、謎と向き合うためにある。
身体を通して新たな表現を探るかけがえのないツールなのです。

科学と生命誌の違いをわかったつもりでいましたが、今日のお話で、より深く思いが伝わってきました。わからない謎に迫る本来の姿を見失い、行き詰まった科学に、「そっちじゃないよ！ こっちだよ！」と道を照らし出す。生命誌は、そういう役割を担おうとしている。

中村桂子さんが学者として、人としてやろうとしていることは、「生の哲学」を提唱したアンリ・ベルクソンの哲学に通じる所が多く、科学技術も含めて「生きる」というほうへ引っ張って行こうとする。文学も、それをやらなきゃいけないと改めて感じた、実り多い時間でした。



アーサー・ビナード (Arthur Binard)

アメリカのミシガン州に生まれ、高校生のころから詩を書き始める。ニューヨーク州の大学で英文学を学び、1990年に卒業と同時に来日、日本語で詩作、翻訳を始める。主な著作は、詩集『釣り上げては』(思潮社・中原中也賞受賞)、絵本『さがしています』(童心社・講談社出版文化賞絵本賞)、絵本『ドームがたり』(玉川大学出版部・日本絵本賞受賞)など。エリック・カールの絵本の和訳も手がける。

RESEARCH

ニホンホホビロコメツキモドキ 昆虫と酵母の共生関係

土岐 和多瑠 名古屋大学大学院生命農学研究科



日本の固有種であるニホンホホビロコメツキモドキは、菌と共生する昆虫である。一体どのような一生を送っているのだろうか。

CHAPTER

1. ニホンホホビロコメツキモドキ
3. 共生微生物を運搬するための器官 - 菌嚢
5. 栽培をする生物

2. 幼虫は何を食べているのか?

4. 酵母の“菌園”

1. ニホンホホビロコメツキモドキ

コメツキモドキ(擬叩頭虫)は、平たくて細長い体つきで、コメツキムシ(叩頭虫)に似ているが、コメツキムシのように跳ねることはなく、“似て非なる”という意味で“モドキ”の名のつく甲虫である。コメツキムシ科とは遠縁で、きのこを食べるオオキノコムシ科のなかまである。コメツキモドキは東南アジアを中心に世界から1000種ほどが知られる。日本では馴染みの薄い甲虫であるが、約40種が生息している。



ニホンホホビロコメツキモドキ(以下、ホホビロ)は、日本の固有種かつ、体長が8~23mmと日本最大のコメツキモドキで、岩手県から鹿児島県トカラ列島宝島にかけて、太平洋側の低地を中心に広く分布する(図1)。コメツキモドキの中でも特に奇抜なかたちをしており、メス成虫の頭部が左右非対称に発達する。左側の大顎が長く、大顎の付け根付近の左「ほっぺた」も外側へ張り出す(図2)。これがホホビロの名の由来である。一方、オス成虫の場合、大顎もほっぺたも顕著な左右差はなく、一見すると左右対称である。



(上 図1) ニホンホホビロコメツキモドキ成虫 メス(下)・オス(上)
(下 図2) メス成虫の非対称な頭部

成虫は春に出現し、枯れて間もない径の細い竹の仲間(おもにメダケ)を寄主植物とし、大顎を使って竹の節間(上下の節で区切られた部分)に小さな孔を開け、産卵管を孔に差し込んで空洞内に産卵する。非対称な大顎は、硬くて厚い竹に大顎で産卵のための孔を開けることへの適応であると考えられている。メスは非対称な頭部に加え、前肢の先端部(跗節-ふせつ-)が肥大化しており、丸くてつるつるした竹の上を器用にペタペタと歩く。

2. 幼虫は何を食べているのか？

ホホビロの幼虫は、卵を産み落とされた竹の1つの節間の空洞内で育つ。幼虫の食餌については「幼虫はメダケの内面をきわめて浅く、なめるように食して生育します。したがって、目立った食痕がありません」と報告されており、実際、幼虫のいる節間をいくら割っても竹の材をかじった痕跡は見られない。竹の中で育つにも関わらず、竹をかじらないのである。空洞の内表面の組織を薄く食べているとしても、幼虫の育つ一節間では、エサとして利用できる資源の量は限られる。それに加えて、竹そのものの栄養価は極めて低い。ホホビロの利用するメダケの節間は長くてせいぜい40cm程度、直径は太くて2.5cm程度なので、一節間の内表面を食べるだけでは十分に発育できそうもない。

ホホビロの幼虫のいる節間の内表面を観察すると、白っぽいものがうすく広がっている。これを実験室で分離したところ *Wickerhamomyces anomalus* という酵母の一種であった(図3)。酵母とは単細胞の真菌の総称で、出芽や分裂によって増殖する。*W. anomalus* は、パン作りに加えるイースト(パン酵母) *Saccharomyces cerevisiae* に系統的に近い。

この酵母が幼虫のエサだろうか。実験を行うと、面白い結果が得られた。ホホビロの幼虫を無菌化して寒天培地に置いた場合、酵母を生やした寒天培地に置いた場合、そして滅菌したメダケの材片上に置いた場合とで比較した。その結果、酵母がある場合のみで幼虫がすくすく育ち、成虫へと至った。酵母がないと竹の有無に関わらず成長しなかった。つまり、幼虫の食べ物は竹そのものではなく、酵母であった。幼虫はメダケの内面に増殖した「酵母」を、なめるように食して生育する。したがって、目立った食痕がない、ということである。



(図3) メダケ内部の酵母と幼虫

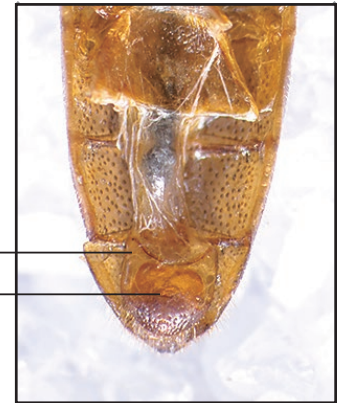
3. 共生微生物を運搬するための器官 - 菌嚢

酵母 *W. anomalus* はホホビロのいる節間のみで見られ、いない節間からは見つからなかった。このことは、酵母は竹に元々存在していたのではなく、ホホビロがなんらかの方法で節間内に持ち込んだことを示している。

微生物と共生する昆虫は、親から子へ共生微生物を代々受け継いでいく術を持つことが多い。その一つが共生微生物を運搬するための器官「菌嚢(マイカンギア)」である。成虫の体表面や体内に菌嚢を発達させ、そこに共生微生物を入れて運び、次世代へ受け継ぐ。例えば、クワガタムシでは、メスの腹部内にポケット状の菌嚢があり、共生酵母を蓄えている。木材を食べるキバチやカミキリムシ、ツツシンクイ、植物体に虫こぶを作るタマバエ、葉っぱを丸めて揺籃(ようらん)を作るオトシブミも菌嚢を持っているものがある。

ホホビロの場合、メス成虫の腹部第8節背板にポケット状の構造があり、内部に酵母が詰まっている(図4)。この菌嚢は産卵管に近接した位置にあることから、酵母は産卵管を通して節間空洞内に接種されると予想された。

そこで、産卵孔作成中のメスを刺激しないよう慎重に竹を半分に割り、産卵時の産卵管の動きを節間の内側から観察した。メスは空洞に達する孔を開けると、産卵管を空洞内まで差し込む。産卵管から細長い卵が出現し、先端部分が節間の表面に付着する。卵の末端が産卵管から切り離される直前、産卵管はポンプのように膨らんだり縮んだりを繰り返す。そして卵と産卵管が離れ、メスが産卵管を引き抜いて産卵は終わる。このポンプのような動きが見られた際に、産卵管と接していた卵の末端部には、酵母が大量に付着していた。つまり、菌嚢から産卵管を経由して、酵母が吹き込まれ幼虫に受け渡されるのだ(動画・図5)。



腹部第8節
菌嚢

(図4) 腹部第8節背板の菌嚢(マイカンギア)



(動画) 産卵と産卵後に酵母を吹き付ける様子

竹の外側から内側に向かってメス成虫が産卵管を刺し、産卵をしている。竹を半分に割り、節間の内側から撮影したもの。

引用 : Toki W, Takahashi Y, Togashi K (2013) Fungal Garden Making inside Bamboos by a Non-Social Fungus-Growing Beetle. PLOS ONE 8 (11): e79515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079515>

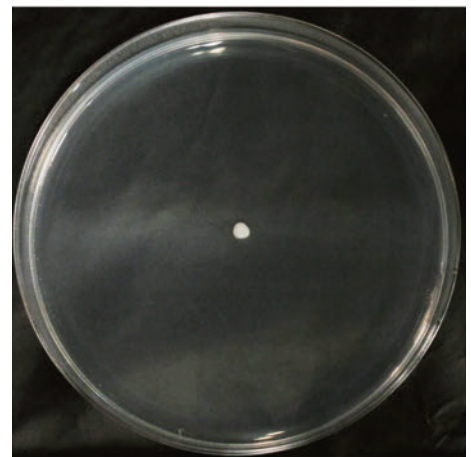


(図5) ニホンホビロコメツキモドキのライフサイクル

4. 酵母の“菌園”

節間空洞内に持ち込まれた酵母は、空洞内でどのように広がるのだろうか？ 酵母単独でシャーレの培地や滅菌した竹の上で培養した場合には、植え付けられたところからじわじわと同心円状に広がるが、これではいつまでたっても空洞全体に広がらない。幼虫を入れた培地で酵母を培養すると、幼虫は卵表面の酵母をつけて、空洞全体を活発に歩き回った。しばらくすると、幼虫の歩いた軌跡に沿って酵母のコロニーがぽこぽこと現れた。そのコロニーを食べながら歩き回り、さらに酵母が広がった(図6)。酵母自身の分散能力はきわめて低いですが、このように、幼虫が酵母を積極的に広げることによって、節間いっばいに酵母が育ち、「菌園」が迅速に形成されることがわかった。

(図6) 酵母*W. anomalus*の増殖
幼虫なしの場合(左)とありの場合(右)



5. 栽培をする生物

ホホビロは酵母を運び、竹の節間内に植え付け、増やし、食べて成長する。このように、「作物」である酵母を狭い範囲で育て、とてもコンパクトな「栽培」をしている。宿主生物が共生生物を育てて食べる共生関係は「栽培共生」と呼ばれ、社会性昆虫(アリ、シロアリ、キクイムシ)の発達した栽培共生は、「農耕」とも称される。栽培という行為は我々人間の専売特許ではないのだ。

ハキリアリは、植物の葉などを切り取って巣に持ち帰り、それを培養基質としてきのこを育てて食べる。キノコシロアリも巣の中できのこを栽培して食べる。養菌性キクイムシは木材にトンネルを掘り、トンネル内で共生菌を育てて食べる。他にも、さまざまな生物が「作物」を栽培する。クロソラスズメダイという魚は、縄張りの中でイトグサという海藻を育てて食べる。巻貝の一種は、植物の表面をかじり、そこに糞を付ける。そうすると、菌が増殖し、巻貝のエサとなる。

「栽培」は、食べ物を狭い範囲で大量かつ安定して得られるという点で人間以外の生物においてもメリットが大きい。食べられる共生生物側のメリットは、宿主と共にいるかぎり子孫を残すことができること、宿主の手を借りて移動できることである。一方で、単一栽培による病害など「農園」の維持の負担などデメリットも考えられる。面白いことに、社会性昆虫の菌園には、しばしば病害が発生し、ホホビロも酵母の菌園に雑草菌(カビ)が侵入する問題に悩まされている。我々人間の田畑も然りである。このように、「栽培共生」は様々な生物で独立に進化してきたが、共通した問題を抱えている。それぞれの栽培共生系がこの悩みをどう解決しているのか、興味は尽きない。



土岐 和多瑠 (とき・わたる)

宮崎県出身。2011年東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了。博士(農学)。京都大学生態学研究中心研究員、日本学術振興会特別研究員SPDを経て、2017年より名古屋大学大学院生命農学研究科助教、2021年より同講師。専門は昆虫生態学。

対照的な感染戦略を取る糸状菌 寄生と共生のグラデーション



晝間 敬 東京大学大学院総合文化研究科

植物に正反対な影響をもたらす寄生菌と共生菌はこれまで大きく異なる存在として捉えられてきた。しかし、環境条件や宿主環境に応じて寄生と共生のはたらきを切り替える微生物の分子基盤の解明により、寄生菌と共生菌の違いが紙一重であることが明らかになってきた。敵か？味方か？一見、正反対な感染戦略をとる微生物と植物の絶妙な関係をみてみよう。

-
- CHAPTER
- | | |
|-------------------|---------------------------|
| 1. 植物は基本、健康である | 2. 環境によって寄生と共生を切り替える糸状菌 |
| 3. 寄生と共生を制御する遺伝子群 | 4. 見えてきた糸状菌 Ct の寄生と共生のしくみ |
| 5. めぐる寄生と共生の分子基盤 | 6. Column ヒトにとって利用価値のある病気 |
-

1. 植物は基本、健康である

私たち人間の表皮や腸内に多数の微生物が棲むように、植物も細菌や真菌といった多種多様な微生物と共存している（図1）。これらの微生物が植物に与える影響も実に多様であり、植物に病気を引き起こすこともあれば、栄養分を供給するなど益をもたらす関係を築くこともある。病原を引き起こす菌は、毒素で植物を殺してしまうもの、植物に侵入し細胞を害するものや、感染しながら植物を生かし続けるものなど、様々な感染様式をもつものがある。細胞に入り込み宿主に不利な影響をもたらす菌を寄生菌という。

その一方で、菌の中には宿主植物の成長を促進する共生菌も存在する。その代表例は、70–90%以上の地上植物と共生関係を樹立しているアーバスキュラー菌根菌である。アーバスキュラー菌根菌は、第2の根として植物に必須な可溶性リン酸を供給して、陸上植物の進化と繁栄に貢献してきた。



(図1) 植物と微生物の相互作用

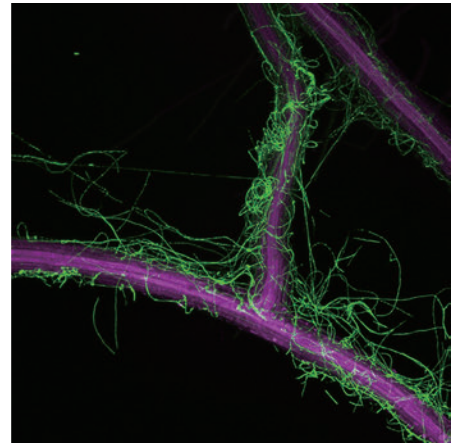
植物は多種多様な微生物と共存しているが、ほとんどの微生物は植物に感染し病気を引き起こすことはできない。これは、植物に病気を引き起こす微生物が少ないことと、植物が感染の有無に関わらず常備している防御機構によるものである。一方、一部の共生菌は防御機構をうまくかいくぐることで植物と共生関係を樹立する。その他の内生菌がどのように植物と共存しているかは明らかではない。

しかし、同時に植物は防御機構を発達させており、多くの微生物に対し感染を許さないのが普通である。よって、植物と寄生や共生関係を築く微生物はごく一部でしかないと考えられている。そのため病原菌と植物の関係で菌が感染しは発病するというのは特殊な例とも言え、ほとんどの菌は特に何をするわけでもなく植物に居候をしているように見える。そのような共生菌でも寄生菌でもない内生菌が植物と共存している仕組みは長年の謎であった。そこで私たちは、アーバスキュラー菌根菌と菌根共生しないアブラナ科の植物に感染する糸状菌の研究を開始した。

2. 環境によって寄生と共生を切り替える糸状菌

私たちは、中央スペインで生育する健康なシロイヌナズナから分離された糸状菌である *Colletotrichum tofieldiae* (以下 Ct) に注目した(図2)。Ct が4つの異なる地域の健康な集団からも高頻度で検出されたことから、シロイヌナズナと共存することで重要な役割を担っているのではないかと考えた。糸状菌 Ct の同種菌株を世界中から入手し、それらが植物に与える影響を調査した。菌株とは、同種であっても異なる性質をもつ集団のことである。

まず、Ctが分離された土壌はリン酸の含有量が低いことから、リン酸の欠乏した条件でのCtの感染の影響を調べた。すると、同種菌株のほとんどは、可溶性のリンが枯渇した環境下で植物の成長を促し、調査した一部の菌株についてはその菌糸を介して根にリンを輸送し、取り入れられたリンは植物の地上部に蓄積することがわかった。植物の成長を促すしくみは、Ctが単離された場所や異なる植物でも共通であると考えられた。



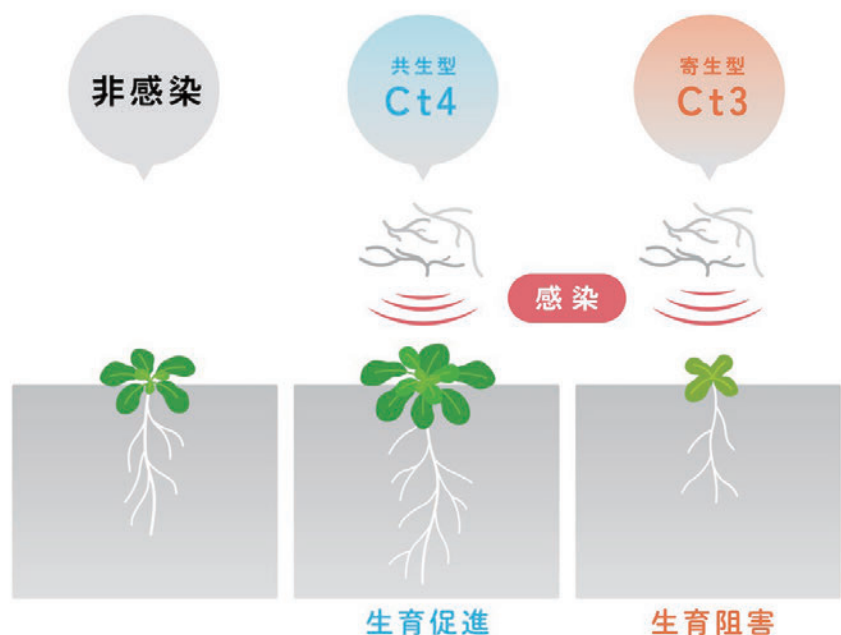
(図2) 糸状菌 *Colletotrichum tofieldiae* の蛍光染色写真
(緑: 糸状菌Ct ピンク: 宿主根)
Hiruma et al., 2016 Cell

宿主植物となるシロイヌナズナは、感染した糸状菌Ctをどのように制御しているのだろうか。

シロイヌナズナが属するアブラナ科植物は、病原菌の侵入や病気を防ぐためにトリプトファン由来の2次代謝物(TDS)を利用する。私たちは、TDSが合成できないシロイヌナズナの変異体を用いて、共生菌として振る舞うCt4株を感染させた。すると、Ct4の感染は植物の成長を阻害し、なんと最終的に植物を枯死させた。このことから共生には植物側の抗菌応答が必要だということが明らかになった。また、リン酸が少ない条件では植物のTDSを合成する遺伝子の発現が下がり、抗菌活性を弱めていると考えられた。つまり、共生型糸状菌Ct4とシロイヌナズナとの有益な関係は、環境中のリンの利用に応じた植物側の防御反応によって、菌体をコントロールすることで維持されているのだ。

3. 寄生と共生を制御する遺伝子群

調査したCt株の一つ(Ct3株)は、他の共生型のCt株とは異なりアブラナ科植物のシロイヌナズナやコマツナの植物成長を著しく阻害する寄生菌として振る舞うことが判明した(図3)。このように、同種でありながら寄生と共生の対照的な共存関係にある糸状菌はどのように異なるのだろうか。



(図3) リン欠乏条件における、糸状菌Ct菌株のそれぞれのはたらき
糸状菌Ctは菌株によって植物に与える影響が異なることが植物の地上部生重量を測定した結果から明らかになった。

まず、私たちは共生型と寄生型 Ct 株をそれぞれ感染させた植物に発現する遺伝子の比較(トランスクリプトーム解析)を行い、この共生性と寄生性を分かつ分子基盤の同定を試みた。その結果、寄生型 Ct3 株に感染した植物では、植物ホルモンの1つであるアブシシン酸 (ABA) 応答経路の遺伝子が活性化していた。ABAによる応答は、乾燥や低温などの環境の変動に抵抗する一方で、病害への抵抗を下げるとされる。

そこで、なぜ寄生型 Ct3 株の感染時にのみ植物の ABA 応答が活性化するかを確かめるために、菌側のトランスクリプトーム解析も行った。すると、Ct3 株においても ABA 合成に参与する遺伝子もまた活性化が見ることられたのだ。Ct3 株のゲノムを調べると ABA 合成遺伝子と有毒物質であるボトリディアル(BOT)の合成遺伝子が1つの領域にまとまったクラスター(ABA-BOT クラスター)で存在した。一方で、共生型の Ct4 株のゲノムは、同じクラスターをもつにも関わらず活性化していなかった。さらに、Ct3 株から ABA-BOT クラスターを欠損した菌株をつくり、植物に接種した。すると植物の ABA 応答は起こらず、可溶性のリン酸が枯渇した環境下では共生型 Ct 株と同等レベルで植物の成長を促すこともわかった(図4)。



(図4) リン欠乏下での糸状菌Ct菌株ごとのトランスクリプトーム解析の結果
ABA-BOTクラスターは共生型Ct4株では存在はするが非活性化しており、寄生型Ct3で活性化していることが認められた。

つまり植物の成長阻害は、植物のABA応答経路と寄生菌のABA-BOT クラスターの活性化が関与しているということだ。これらのことから、二次代謝物の合成を担うABA-BOTクラスターの発現の有無によって、共生と寄生を分かつことが明らかになった。

さらに、ABA-BOTクラスターの活性化が温度変化に影響を受けることもわかった。具体的には、Ct3を感染させたシロイヌナズナの生育温度を通常の22°Cから26°Cへと上昇させると発現が見られなくなり、それに伴い寄生型のCt3株が共生型へと変貌し、植物成長を促したのだ。ここから、Ctは一日の間で起こりうる温度変化で寄生型から共生型と連続的に変化することができる、柔軟な感染戦略をもつと考えられる。

4. 見えてきた糸状菌Ctの寄生と共生のしくみ

寄生と共生を分けるABA-BOTクラスターの発現はどのように決められるのだろうか。これまでの植物病原菌の研究から、病原因子の発現を制御する転写因子が知られている。そこで、私たちは灰色かび病菌でBOTクラスターを制御する転写因子BOT6に注目した。本来ABA-BOTクラスターを発現していない共生型Ct4のBOT6遺伝子を操作してさまざまな菌株をつくり、植物に感染させた。すると、それらの菌株はBOT6の発現量に応じて、共生型から寄生型までのさまざまな性質を示したのだ(図5)。さらにBOT6の発現が非常に高い株では、糸状菌Ct4が宿主植物の根だけでなく、Ctが本来感染しない宿主植物の葉にも侵入し感染した。たった一つの遺伝子BOT6を操作することで、葉への隠れた病原性も引き出すこともできるということだ。



(図5) リン欠乏時、BOT6の発現レベルによるABA-BOTクラスター制御

BOT6の発現レベルを制御することで、寄生と共生は全く別のものであるのではなく連続的に移りゆくものだという知見の具体的な分子基盤を明らかにした。

このように、BOT6の発現レベルがCtの寄生から共生のダイナミックな連続性に寄与していることがわかった。環境の変化に応じて変動するBOT6の発現レベルの柔軟性が、Ctの感染戦略の寄

から共生へ連続性を決定していると考えられる。

5. めぐる寄生と共生の分子基盤

植物病理学の父と呼ばれ、ジャガイモ疫病の原因が菌による感染であることを発見したアントン・ド・バリーは、「異なる生物が共に生きる (the living together of unlike organisms)」という全ての現象を「共生」と定義した。植物と菌類の関わりからの透察であろう。共生菌は病原菌とは相反する存在として論じられ、研究分野としても個別に行われてきた。しかし、糸状菌 Ct の感染戦略を司る ABA-BOT クラスターの発見により、実験的に寄生から共生までの連続的な変化を捉えることが可能になった。栄養条件等の環境要因や宿主の遺伝子背景などこれまで知られてきた多様な感染様式に、分子基盤からの理解が進みつつある。

今後さらに、植物と菌類の共生と寄生の駆け引きのしくみとその条件を探求するとともに、土壌の状態や農薬、肥料に頼らない農業への可能性を拓いていきたい。

column

ヒトにとって利用価値のある病気

植物の病気にはアイルランドの大飢饉の原因となったジャガイモ疫病のような人類の生存を脅かす恐ろしいものもある一方、人間にとっては利用価値が高まる例もある。

黒穂病は日本をはじめ他の国々では防除が必要な病気であるが、イネ科の草本であるマコモが黒穂病になると茎が膨らむ病徴を示す。この膨らんだ茎はマコモタケと呼ばれ野菜として利用される。それ以外にも、メキシコでは黒穂病が感染したトウモロコシの実の部分の部分をウイトラコチェという食品として利用する。

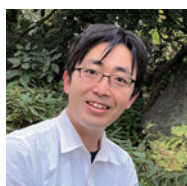
ほとんどすべての植物に感染することで知られている灰色かび病では、ブドウの果実が適切な時期に適切な程度に灰色かび病に罹ると、果実の水分が減少し糖度が上がる。このブドウを使ったワインは甘い貴腐ワインとして世界中から愛されている。



ウイトラコチェ



灰色かび病の病徴を示すブドウ



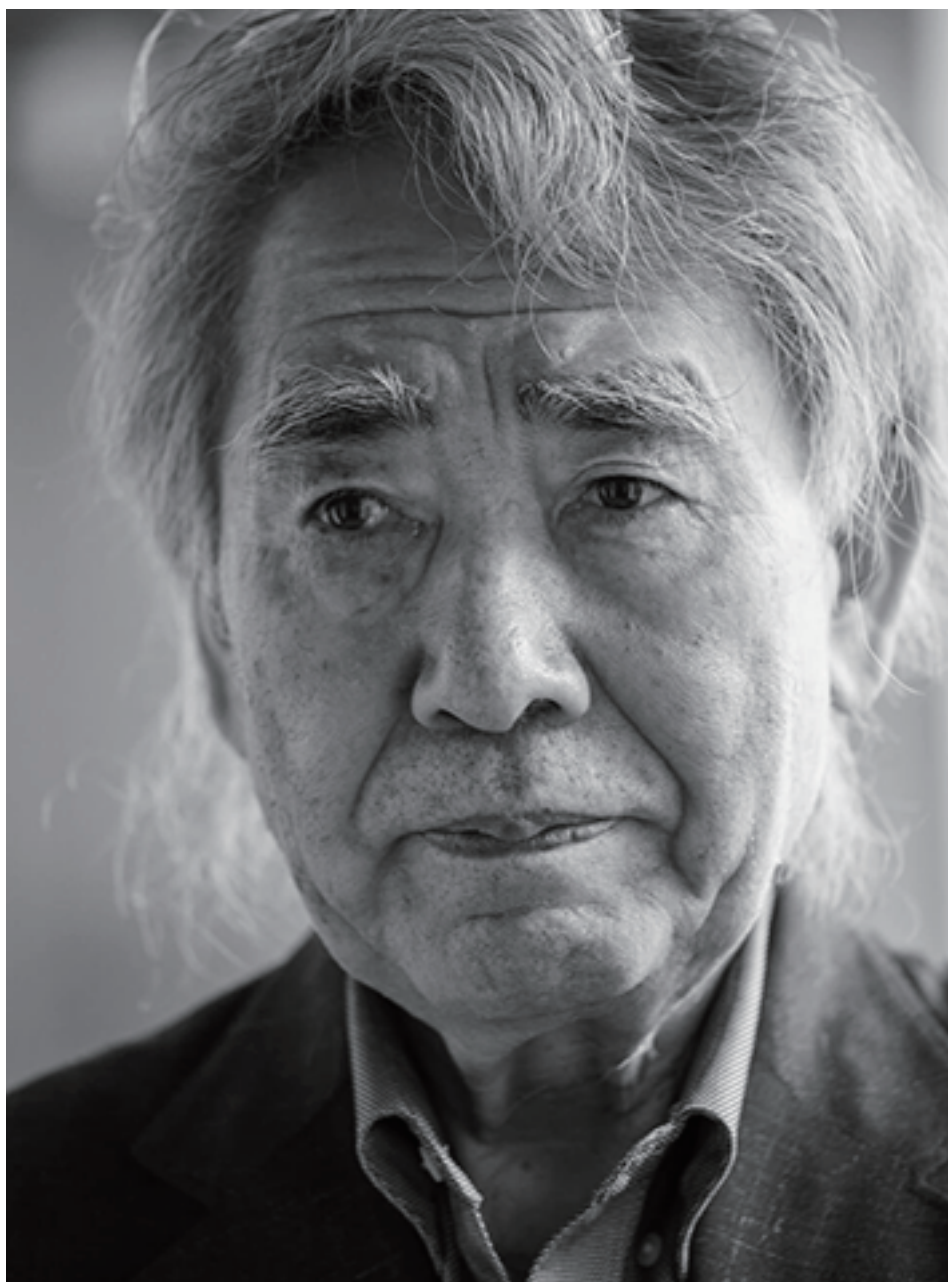
晝間 敬 (ひるま・けい)

京都府出身。2007年京都大学農学部卒業、2012年同大学院修了。学位取得後、2014年までドイツマックスプランク植物育種学研究所海外特別研究員。帰国後、奈良先端科学技術大学院大学助教、JSTさきがけ研究者(兼任)を経て、2020年より東京大学大学院総合文化研究科准教授。

永田和宏

JT生命誌研究館館長 / 京都大学名誉教授 / 京都産業大学名誉教授

「タンパク質の一生」とともに



写真：大西成明

Biography

- 1947年
滋賀県生まれ
- 1971年
京都大学理学部物理学科卒業
森永乳業中央研究所 研究員
- 1976年
京都大学結核胸部疾患研究所
研修員
- 1979年
同・講師
- 1984年
米・国立癌研究所
客員准教授
- 1988年
京都大学胸部疾患研究所
教授
- 2010年
京都産業大学総合生命科学部
学部長
- 2016年
タンパク質動態研究所 所長
- 2020年
JT生命誌研究館 館長

Awards

- 2009年
紫綬褒章
- 2017年
ハンス・ノイラート賞
(The Protein Society)
- 2019年
瑞宝中綬章

科学者にきつとなろう

滋賀県の湖西にある^{あいぼ}饗庭村に生まれました。3歳の頃に母親を亡くし、実母の記憶はほとんどありません。母は結核を患っており、結核患者は厳格に隔離の必要があると当時は考えられていたため、生前から一緒に暮らすことができませんでした。また父は母のため、高額な結核の治療薬「ストレプトマイシン」の費用を捻出しようと、京都へ泊まり込みで働きに出ていました。そこで幼い私は、報恩寺という近くのお寺のお婆さんに預けられることになったのです。

父は月に1度か2度は村へ帰ってきましたが、再び仕事で京都へ戻るたび、私は見送りの駅で大泣きしたものです。そんな私の身を案じてか、お婆さんはいつも優しくしてくれました。夏の日にお婆さんについて琵琶湖の湖岸の道を隣村まで歩いたことを覚えています。おかげで普段は両親と暮らせない寂しさを、それほど感じることなく育ちました。ただ、母に抱きしめてもらった思い出のないことが、成長した後寂しく感じられることはありましたけれど。

父の再婚に伴い、京都に移りました。家にいるよりは外で遊ぶのが好きで、スポーツが得意でした。当時の京都は自然豊かで、今よりずっと水量の豊富な鴨川で泳いだり、上賀茂神社の裏山全体を使って、壮大な隠れんぼをしたりするのがいい思い出です。私自身はすっかり忘れていましたが、小学校の文集には「湯川先生が大すきだ。科学者、科学者、ぼくはきつとなろう」と書いたのだそうです。敗戦で打ちひしがれていた日本にノーベル物理学賞をもたらした湯川秀樹先生に、誰もが憧れた時代です。

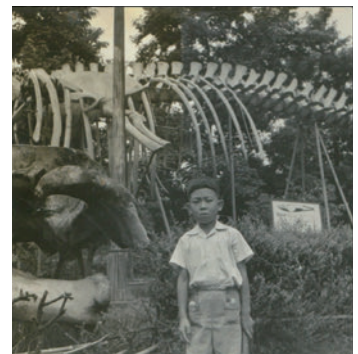
高校生になって通い始めた「北野塾」という塾で、物理学のおもしろさに目覚めました。お寺のお堂を借りて始められた新しい塾で、指導は非常に厳しいものでした。でも物理の梶川五良先生の授業が、教科書にない解法をみんなに考えさせる方針でおもしろかったのです。古典力学は $F=ma$ というシンプルな運動方程式から全ての公式を導くことができ、それであらゆる現象を説明しようとすることに畏敬の念を抱きましたし、さらに特殊相対



満一歳の頃、両親と叔父(右端)と。



小学1年生の頃。外遊びやスポーツが好きで、学生時代に短歌に出会うまで、文学に興味をもったことはなかった。



小学3年生の頃、父が連れて行ってくれた東京の国立科学博物館で。当時の東京行きは珍しく、クラスの羨望の的だったことを覚えている。

性理論に出会い、時間が伸び縮みするという考え方に新鮮な驚きを覚えました。当時は夜中の12時まで塾に残り、先生を困んで物理問題の解き方をあれこれ工夫したものです。どうしても物理をやりたい、それには湯川先生のおられる京都大学の物理しかない、と迷いなく進路を決めました。

青春の三重苦

大学では、憧れの湯川先生の最後の年の講義を受けることができ、さらに希望どおりに理論物理学の研究室に進むことができました。しかし3年生になって、見事に物理学から落ちこぼれてしまったのです。理由は3つあり、まず70年代学園闘争。次に短歌と出会って、そのおもしろさの虜になったこと。そして京大短歌会や同人誌活動を通じて、後に妻となる河野裕子に出会ったことです。

私が3年生だった1968年は、安全保障条約の延長に伴う政治への不信に始まり、ベトナム戦争反対、競争社会への不満などが、若者の間で一気に爆発した時期です。学生によるデモや集会が行われ、大学も一年間ロックアウト。考え方の違いから学生同士の争いにも発展していきました。私自身はどの派閥にも属さないノンポリでしたが、運悪く、京大の学生運動史上最大の闘争の場に居合わせてしまったことは忘れがたい思い出です。全共闘と民青という、学生運動の二大派閥が衝突したのです。暗闇の中、次々と飛んでくる石や火炎瓶の下を走り抜けた時は死を覚悟しましたね。

学生運動の喧騒の中、私はますます短歌へ傾倒しました。短歌は高校の頃に少しか詠んでみたことがあり、その際いきなり京都新聞への入選も果たしたのですが、若気の至りもあって「なんだこんなものか」と却ってつまらなくなり、やめてしまいました。しかし大学で新しい学生短歌会の立ち上げに加わって前衛短歌を知り、同世代で歌を詠み合ううち、自分を表現する短歌に夢中になったのです。歌の師である高安国世先生の「『塔』にお入りなさい」というアドバイスに従って、社会人の短歌結社「塔」に入り、同人誌を立ち上げたりもしましたし、そのなかで生涯の伴



高校の頃に出会って大きな影響を受けた『数式を使わない物理学入門』(猪木正文著)。この本でアインシュタインの相対性理論に触れたことが、物理学を志した理由の一つだ。上の写真は私が読んだもの(カッパ・ブックスより刊行)。下の写真は2020年に角川ソフィア文庫より再販されたもので、光栄にもあとがきでこの本への想いを書かせていただいた。



大学時代のゼミ風景。古典力学から量子力学の世界に足を踏み入れたが、複素積分などの数学的記述に苦戦した。

02

侶、河野裕子という存在を得ました。このあたりの青春の蹉跎は、拙著『あの胸が岬のように遠かった』(新潮社)に詳しく書いていますし、ドラマ化もされました。

学生運動に翻弄され、恋人とともに歌の世界へのめり込んでいった大学時代でした。歌のほうでは、学生時代から全国的に名が知られるようになり、おもしろくてやめられませんでした。そして気がつけば、私はあれほど好きだった物理学に全くついていけなくなり、学問への希望を失っていったのです。



理学部の物理学科の友人たちと、八ヶ岳連峰にて。学業と創作の合間に登山も始めた。この時は吹雪で二日間ビバークしたり、ザイルで繋がった仲間が滑落しかけたりと、命がけの経験をした(本人：左端)。

理論物理から実験生物の道へ

大学院への進学を諦め、研究室の先生の紹介で森永乳業に就職しました。学生時代は関心をもつことのなかった生物学に、ここで出会うことになります。当時の多くの企業がそうであったように、森永乳業はそれまでの乳製品の製造から、バイオ・医療分野に事業を拡大しようとしており、ちょうど入社してすぐに、バイオ部門が新設されました。そこになぜか、理論物理出身の私が配属されることになったのです。もちろん生物系の実験手法は全く知りませんでしたし、指導できる人も社内にはいませんでした。そこで東京大学の吉倉廣先生のもとに培養細胞のシャーレを持って行き、「細胞が増えないようなのですが」と相談したところ、「顕微鏡の焦点が合っていないだけだよ。そんなことも知らないの」と呆れられる有様でしたね。シャーレの底を見ていたのです。それでも、自治医科大学の高久史磨先生や三浦恭定先生など、協力してくれる人を見つけ、助言をもらいながら、がんの化学療法の副作用を抑える成分を探す研究を始めました。

この時、研究のおもしろさを生まれて初めて知りました。自分で実験をデザインして仮説を検証し、次のステップに進む。それまでやってきた理論物理は座学が主でしたから、実験とはこんなに楽しいのかと目が覚める思いでしたね。毎日、深夜1時にタクシーで会社から帰る生活が全く苦にならないほど。労働組合からはいつも文句を言われていました。世界でまだ誰も知らない



森永乳業の中央研究所の窓から。就職して5年は研究に明け暮れる生活だった。



新婚時代に鎌倉で。歌人として家族として、喧嘩を含めて私たちほどよく話した夫婦はいないだろう。

ことを明らかにしようとしているのだという昂揚感もあったのでしょうか。

研究は楽しかったのですが、企業では仕事が軌道に乗ると、製品開発に重点がかかるものです。研究の成果をいくつかの論文として発表したところで、私に部下がつくことになりました。そんななかで、だいぶ迷いはしましたが、会社を辞める決心をしたのです。人を指導して製品開発をするより、自分で力いっぱい基礎研究がしたい。その一心で、京大の結核胸部疾患研究所の市川康夫教授の元へ、無給の研究生として飛び込みました。29歳の秋のことでした。



迷ったらおもしろい道へ

1歳と3歳の子を抱えたまま無給の身になるなんて、無責任だと言われても仕方ありませんね。ある研究所から給料を得ながら研究ができるオファーもいただいたのですが、当時は市川先生のもとで研究がしたいという理想がありました。先生とは会社員の頃から実験の相談に乗ってもらっていた中で、先生の研究はもちろんのこと、名誉や権力に囚われることなく、純粋に科学に打ち込める人柄に惚れ込んだのです。いくつか選択肢がある時は、自分が最もおもしろいと思う道を正直に選ぶことです。この選択が、私の人生を大きく変えたことは間違いありません。

市川先生は病理学者で、白血病を専門としていました。白血病は、血球細胞ががん化した病態ですが、先生は、骨髄性白血病細胞を正常な細胞に分化させられるということを、実験で初めて明らかにし、それを治療につなげる「分化誘導療法」を研究していました。

先生が私に示した研究テーマは、治療にも創薬にも直接関係のない意外なものでした。市川先生の樹立した骨髄性白血病細胞(M1細胞)を正常細胞に分化させると、マクロファージか好中球(注1)になります。マクロファージは、体の中を動き回って異物を捉える役割(貪食能)をもつ細胞です。白血病細胞は動かない



市川康夫教授。科学だけでなく、文学や映画にも詳しく、指導教員である以上に、何でも話せる友のような関係でもあった。先生と話すのが楽しく、よく夜遅くまで話し込んだのは貴重な思い出だ。

(注1) 好中球

免疫細胞の一種で、マクロファージと同じく体内に侵入した異物を捉える役割をもつ。細菌や真菌の感染防御に中心的な役割を果たす。

のですが、これをマクロファージに分化させると、細胞が動き出すことに先生は興味をもっていました。そこで、細胞がどうやって運動能や貪食能を得るのかを解明してくれと言われたのです。「ただし私は生化学も細胞生物学の知識もないから、自分でうまくやってくれ」とも。

細胞の運動に必要なのは、アクチンという繊維状のタンパク質です。アクチンは骨格として細胞を支えており、アクチンとそのパートナータンパク質のミオシンが相互作用することで細胞が動くことは知られていましたから、文献を調べ、四苦八苦しながら白血病細胞からアクチンを精製しました。しかし細胞が動き始める前と後で、アクチンの総量には違いがみられないのです。アクチンは単量体が重合して細長い繊維状の形になります。実は、細胞が分化する前は、細胞内にばらばらの単量体として多く存在していたアクチンが、分化後は重合して繊維状になったものが多くなることで、細胞が運動能力を獲得するのだとわかりました。タンパク質という小さな分子が、細胞の性質を決定づけるということを初めて実感しましたね。ちなみに、筋肉以外の細胞からアクチンを精製した例は、私の研究が日本で最初なのです。全く知識のないところから始めた苦労はありましたが、誰もが手探りだった分子生物学の初期に研究を始められたことは、本当に幸運だったと思います。



学位論文の主査にあたってくれたのは、京大理学部の岡田節人先生でした。学位の審査会では、生化学などの知識を問う口頭試問があったのですが、全く生化学など勉強していませんから、もうボロボロでした。そこで岡田先生が助け舟を出してくれたことを覚えています。おかげで無事に学位を取得できましたから、今、岡田節人先生が初代館長を務められたJT生命誌研究館の3代目の館長を務めていることに不思議な縁を感じます。

Hsp47の発見

学位を取ってすぐ、アメリカの国立衛生研究所のKenneth Yamada(ケネス・ヤマダ)から留学の誘いを受けました。Kenとは面識がなく、私の研究を知って興味をもってくれたようです。実はアメリカに渡った時、彼の発見した「フィブロネクチン」が何かも知らない状態でした。フィブロネクチンは細胞と細胞の間を埋めるタンパク質の一つですが、細胞に作用して外の情報を伝える機能をもっていると考えられていました。その時、Kenのラボでは全員で、細胞側の受け手となる受容体タンパク質を突き止めようとしていました。これは後に「インテグリン」というタンパク質として発見されるのですが、私は人と同じことをやって競争になるのは避けたかったので、文献を一週間読み漁り、フィブロネクチンと同じく細胞の間隙を埋めるタンパク質である、「コラーゲン」の受容体を探すとKenに宣言し、Kenのオーケーをもらいました。

コラーゲンに結合する性質をもった、分子量47KDaのタンパク質を無事に発見。細胞の表面にないため、残念ながら受容体ではなかったのですが、がんの抑制に関わるタンパク質かもしれないとわかって色めき立ちました。ウイルス感染によって細胞をがん化させると、このタンパク質の生産量が下がるのです。次に、対照(コントロール)実験として、温度感受性変異株(注2)のウイルスを使ってがん化させます。これは温度を高くするとがん化能を失う変異株ですが、ウイルスをかけて温度を高くしてみると、このタンパク質の生産量は上がるという結果を得ました。しめしめというところだったのですが、もう一つのコントロール実験のつもりで、ウイルスを感染させずに正常細胞の温度だ



Kenneth Yamada夫妻(中央)と。彼のラボで発見したHsp47が研究の転機となった(本人:左端)。



家族でグランドキャニオンにて。

(注2) 温度感受性変異株
特定の温度条件下でのみ表現型が現れ、他の温度条件下では野生株と同じ表現型を示す突然変異株。致死的な突然変異を解析するのによく用いられる。

けを上げてみると、同じタンパク質が大量につくられてしまったのです。仮説が完全に破綻です。今なら何ということもないのですが、当時は、何が起きているのかわからず、4ヶ月ほど頭を抱えました。

結局、そのころ発見され始めていた「熱ショックタンパク質(HSP)」だとわかり、Hsp47と名づけました。細胞を高温にすると大量につくられるタンパク質です。ちょうど新しいHSPが次々に見つかるという世界的なブームが始まり、Kenにはもう一年いて研究しないかと誘われ、私もそうしたいと思って市川先生に手紙を書きました。ところがやってきた返事には「ブルータス、お前もか」とだけ。もしアメリカに居続けるならば、もう京都に帰ってこられると思うなよ、という意味だったのでしょうか。仕方なく日本に戻り、運良く市川先生の後任の教授になることができました。

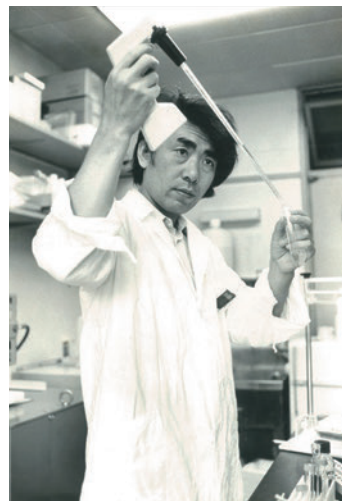
熱ショックタンパク質からシャペロンへ

熱ショックタンパク質はその由来からも、細胞を熱から守る役割をもつのだろうと考えられましたが、この時は具体的なメカニズムがわかりませんでした。しかし当時、科研費のがん特別研究の代表をしておられたがん研究所の菅野晴夫先生が興味を持ってくださり、がんの温熱療法という分野で一つの研究班を立ち上げ、その代表になれということになりました。40歳になったばかりでしたが、「がん特」の研究班の代表になったのはいい経験でした。がん細胞に熱ショックタンパク質をつくらせないようにすることで、がんの温熱療法の効果を高めようという研究班でしたが、このなかでケルセチンなどの低分子化合物が、熱ショックタンパク質合成を抑える発見などもしました。

世界中で研究が進むにつれ、熱ショックタンパク質は高温だけではなく、化学物質や虚血(注3)など、さまざまなストレスに対してもつくられることがわかってきました。私の研究室でも、医学部と理学部の両方から大学院生が来ていたことで、臨床現場で出てくる問題のいくつかにHSPが関わっていることがわかりました。脳の虚血に反応して、HSPがつけられることを発見したのも彼らのおかげです。ストレスを受けた際に細胞で共通して起こるの



市川先生と、熱ショックタンパク質研究の先駆者である矢原一郎さん(右端)と。留学前から矢原先生と親交があったことで、Hsp47が熱ショックタンパク質である可能性に気づくことができた。



帰国して京大の教授になったころ。まだ大きかった当時のピペットを片手に生化学実験。

(注3) 虚血
血液が組織に行き渡らず細胞が酸素不足に陥ること

は、タンパク質の変性です。熱ショックタンパク質は、平時からタンパク質の変性を防ぐ役割があることがわかってきました。

遺伝子から翻訳されたアミノ酸の連なり(ポリペプチド)は、正しい構造を持ったタンパク質になって初めて、細胞の内外で機能を発揮します。かつては、ポリペプチドは化学的にもっとも安定な立体構造を自然にとるものと考えられてきました。しかしタンパク質の種類はヒトだけでも数万種。さまざまな形があり、細胞内で他の分子が密集しているような状態では、単独で正しい順で折りたたみをするのは至難の技であることがわかってきました。

熱ショックタンパク質は、平時から細胞に一定量存在しており、この複雑なタンパク質の折りたたみを助ける分子だったのです。翻訳されたばかりのポリペプチドに結合して折りたたみを促進するHsp40とHsp70などが代表です。今では熱ショックタンパク質は、介添役という意味の「分子シャペロン」とも呼ばれ、さまざまなタンパク質の折り畳みを助けています。ストレスを受けて合成量が増えるのは、変性したタンパク質の補修にたくさん必要とされるためだったのです。

実は、私が見つけたHsp47は少し特殊なシャペロンで、各種のコラーゲンに特化した分子シャペロンであることがわかりました。多くのシャペロンが無差別にタンパク質の折りたたみを介添えする中で、Hsp47はコラーゲンに特異性を持っていることから、世界的にはなかなか分子シャペロンとして認めてもらえなかったのですが、ノックアウト実験などから、私たちは世界で初めて「基質特異的分子シャペロン」という概念を提出することになりました。コラーゲンは人体で最も多量に存在するタンパク質です。Hsp47の研究から、コラーゲンの形成不全が肺線維症や肝硬変などの各種線維化疾患に関わることがわかり、治療に応用できる知見が出てきています。

Hsp47は自身のライフワークとしてこれからも研究を続けるつもりですが、一方で、Hsp47の機能を追うだけでは長く研究を続けることは出来なかったでしょう。熱ショックタンパク質が分子シャペロンとい



Hsp47 の分子模型。70歳の誕生日のお祝いに、研究室のメンバーがつくってくれた。

詩人の谷川俊太郎氏(中央)と歌人の岡井隆氏(右)とのシンポジウム。500人ほどが集まる中、詩と短歌について語り合った。



う概念をもたらし、タンパク質合成の場で何が起きているのかに興味を広がっていきました。世界的にも分子シャペロンの研究が大きく発展する、そのさなかに研究を続けられたのは幸運なことであり、その中でいくつかの研究グループや領域の創設に関わることができました。

合成から分解までの「タンパク質の一生」

小胞体は細胞の中で最もメジャーなタンパク質製造工場で、全タンパク質の3割がつくられます。小胞体ではタンパク質の折りたたみが行われるのですが、中にはうまく折りたたみができていないタンパク質があり、それらは小胞体の外には出てこないと分解されてしまうということが発表されました。小胞体の中は、さまざまな折りたたみの段階にあるタンパク質が押し合いへし合いしているのです。その中でどうやって正しい折りたたみを行い、そうでないものを分解するのか。つまり小胞体の中では、何らかの形で「不良品」のタンパク質を選別するしくみ「品質管理」が行われているというのです。私たちは、「不良品」となるタンパク質の行方に注目しました。

ある新しいタンパク質の発見が、研究を大きく前進させました。小胞体の中で、折りたたみに失敗したタンパク質だけに結合するタンパク質を見つけたのです。EDEMと名付けられたそのタンパク質は、折りたたみができなかったポリペプチド上の糖鎖を認識することで、分解すべきタンパクを分解経路へ回します。

小胞体のタンパク質は、ジスルフィド結合(SS結合)を作るとともに、糖鎖が付加され、糖鎖を認識するカルネキシンというシャペロンによって折り畳みが進行します。折りたたみが終わったタンパク質は小胞体からゴルジへ運ばれ、細胞の外に分泌されたり、膜タンパク質として機能したりします。

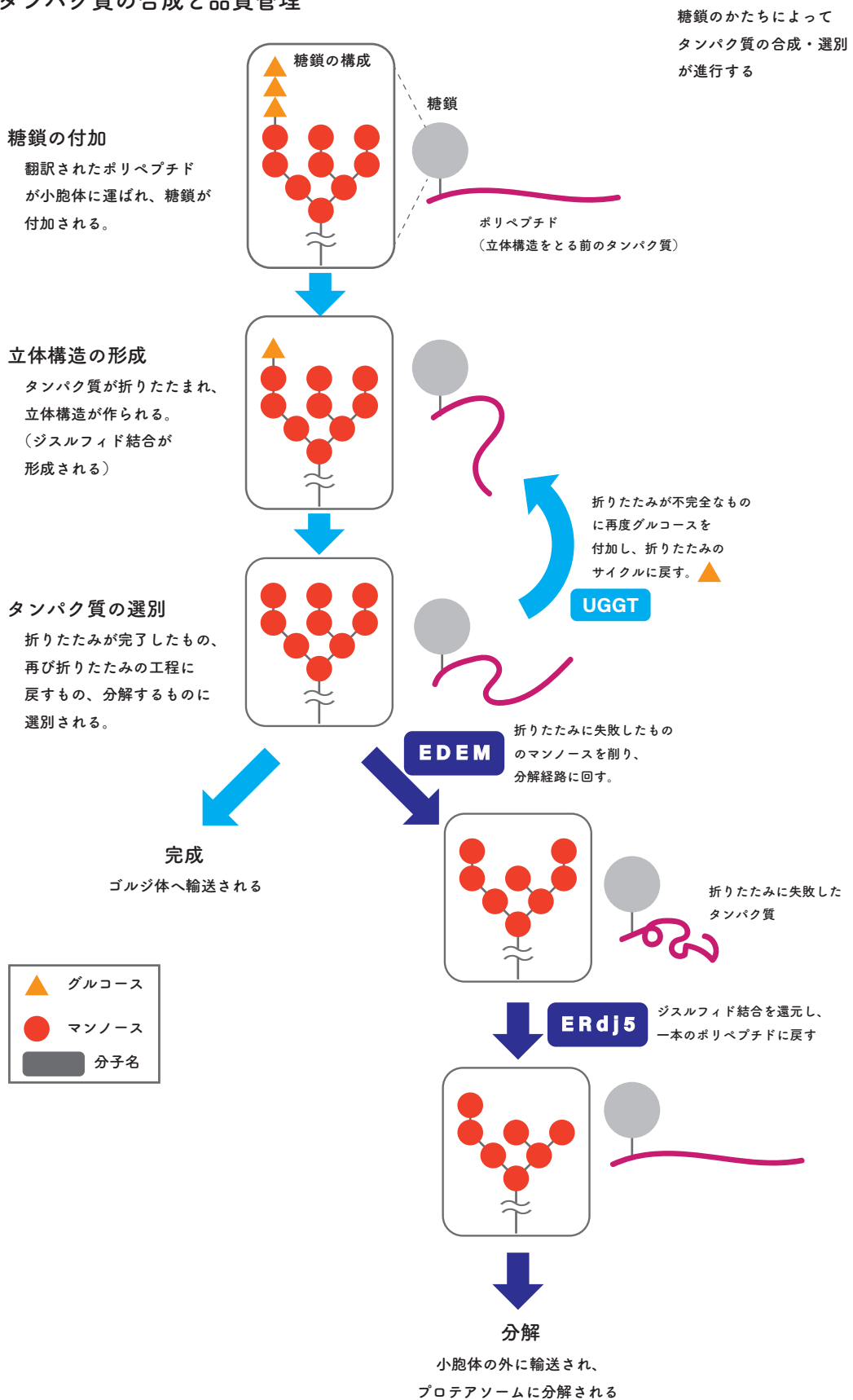
一方で、うまく折りたたみができなかったタンパク質を分解経路へ回す経路を、ERAD(ER-associated degradation: 小胞体関連分解)と呼びます。EDEMはこれに関わるタンパク質であり、EDEM1、2、3という3種類が存在します。EDEMは糖鎖の



ポルトガルのトマールで、ウルリッヒ・ハートル(左から2番目)とリック・モリモト(右端)と。最も古い海外の友人で、40年来の付き合いになる(本人:右から2番目)。

最後についているグルコースが削られた状態や、マンノースが一つ削られた状態を認識して、きちんと構造をつくってないものを分解経路へ回していくのです(図)。

タンパク質の合成と品質管理



助手の細川暢子さんが第一報を報告したあと、修士1年生の小田裕香子さんがこの研究を『Science』に発表しました。修士1年生の研究がいきなり『Science』に載るなんて、ラボにとっては大事件ですよ。これが他のメンバーにとってもいい影響を与えました。修士1年生の研究がそのレベルならば、自分の仕事も世界に通用するはずだという意識が共有され、ラボ全体のレベルが上がったのです。小胞体の中で行われている品質管理というしくみの一連の流れが浮かび上がってきました。

次の大きなブレークスルーは、EDEMに結合するタンパク質として、ERdj5というこれまた新しいタンパク質を発見したことです。これも修士の院生の潮田亮君が見つけたものですが、ERdj5は小胞体のなかで初めて見つかった還元酵素になります。EDEMから折りたたみに失敗したタンパク質を受け取り、ジスルフィド結合を還元して、一本のポリペプチドに戻し、別のシャペロンBiPと協働しながら、分解すべきタンパク質を小胞体の出口であるディスロコンというチャンネルまで運びます。こうして小胞体の外へ運び出された分解基質は、ユビキチン・プロテアソームから成る分解系によって分解されるというわけです。この仕事も『Science』に載りました。私たちの研究室では、ERADに関わる必須の因子を2つ見つけたことになり、この分解系の理解にそれなりに大きな貢献をしたと思っています。

タンパク質をどう正しく作るかには多くの人が注目するでしょうが、私たちは分解される「不良品」のほうに目をつけたことが、ユニークな研究につながりました。分解という分野では、オートファジーを見つけた大隅良典さんや、プロテアソームを発見した田中啓二さんなど日本の研究者が多く活躍しています。実際に、タンパク質の分解は細胞にとって極めて重要なのです。活発な細胞では、1秒の間に数万個のタンパク質がつくられますが、それらの中で平均して3割は正しい構造をもたない不良品のタンパク質です。これらのタンパク質を分解せず放っておくと、凝集体となって細胞を傷害し、細胞は死に至ります。つまり細胞は常に、タン



パク質の合成と分解のバランスを取り続けなくてはならない。私たちは「タンパク質の恒常性」を意味する「プロテオスタシス」という言葉でこの状態を理解しようとしています。近年、恒常性の破れが、アルツハイマーなどさまざまな疾患の原因であることも見えてきました。

恒常性という生命の謎

2010年に京都大学の定年の直前に、京都産業大学に学部長として招かれ、数年後に設立された「タンパク質動態研究所」の初代所長として研究を続けました。コラーゲンの折りたたみに必要なHsp47から始まった研究は、小胞体で作られるタンパク質の品質管理機構という、より普遍的な問題の解明に進み、京産大に移ってからは、さらに大きな観点から、小胞体における恒常性の維持という視点で研究を進めてきました。



タンパク質動態研究所の所長時代、夏に京都の延暦寺会館で行った国際会議。タンパク質の翻訳から分解までの過程に携わる、世界中の研究者が集まった。

小胞体では、合成・分解から成るタンパク質の恒常性、酸化・還元から成るレドックスの恒常性、そしてカルシウムイオンの組み入れと排出から成るカルシウム恒常性、この3つの恒常性が大事だと考えています。この3つの恒常性の制御に、私たちの見つけたERdj5がキープレーヤーとしてはたらいっていることがわかってきました。

ERdj5がタンパク質の品質管理を介して、タンパク質恒常性に関与していることは先に述べましたが、ERdj5はまた、細胞内のカルシウムイオンを調整する役割もっており、カルシウムを小胞体の外に出すチャンネルと、カルシウムを小胞体の中に取り込むポンプの2つの分子を、酸化-還元反応によって制御していることを明らかにしました。カルシウムチャンネルとカルシウムポンプがERdj5によって還元されることにより、カルシウムイオンが小胞体に取り込まれ、逆にERdj5が働かないとカルシウムイオンが放出される、それによってカルシウムの恒常性が維持されます。そのバランスは、個体の寿命にまで関わっていることも明らかになりました。

3つの恒常性のうち、いちばんむずかしいのがレドックスの恒常性でしょう。小胞体は、細胞のなかでもっとも酸化的なオルガネラ(細胞小器官)です。このなかでERdj5のような還元酵素が働くためには、還元のための電子が必要ですが、この電子がどのようにして小胞体の外から運ばれるのかは細胞生物学の大きな謎の一つで、誰もが知りたいと思っていました。私たちは、ERdj5に電子を供給するメカニズムを探る過程で、より一般的に小胞体へ電子を供給する機構の一つを明らかにすることができました。

タンパク質が折りたたまれて構造を作る時、ジスルフィド結合を形成して構造を安定化しますが、これは酸化反応であり、電子が放出されます。この電子は酸素と結びついて毒性の高い過酸化酸素を作ることが知られていました。ERdj5はこの時の電子を横から奪って、自身の還元反応に利用していることがわかりました。これは同時に、小胞体のなかで毒性のある過酸化水素を減らすことにもなり、細胞にとってはいいことです。新生ポリペプチド自身が電子を放出し、それが小胞体内の還元反応に利用されてい



アメリカのタンパク質協会が主宰する「ハンス・ノイラート賞」の表彰楯。タンパク質研究で優れた業績を挙げた研究者に贈られる賞で、日本人としては初めての受賞者となった。



「七人の侍」と呼ばれる研究者仲間との集合写真と寄せ書き。オートファジーの大隅良典さんや、プロテアソームの田中啓二さん、吉田賢右さんなど、「タンパク質の一生」に関連した研究を続ける仲間だ。大人になってから、どんなことでも話せる友人を得られたことは本当に嬉しい。前列左より藤木幸夫さん、吉田賢右さん、三原勝義さん、後列左より、伊藤維昭さん、大隅良典さん、田中啓二さん、そして本人。

る、すなわち小胞体の還元力は新生ポリペプチドが供給していたという発見は、私たち自身にとっても大きな驚きでした。

タンパク質の合成が毎秒、物凄い速さで進む中、これらのさまざまな反応が均衡を保てないと、細胞の一つさえ存在することができません。恒常性の維持は細胞生物学に残された未解決問題であり、タンパク質研究からそこに切り込んでいきたいと考えています。

科学のおもしろさに触れて

タンパク質という分子が、私たち人間が工場で行うような「品質管理」のしくみを支えています。細胞一つでどうやってこれほどのものをつくりあげたのか、人間の知恵を凌ぐかと思われる巧妙さをこのしくみは備えています。一方で、一定の「不良品」タンパク質を生み出し続ける点は、進化の中で変わることはなかったようです。驚くほど洗練されている一方で、不完全で非効率な一面をもちあわせた、細胞というシステム全体にどんな意味があるのか、もしくは意味さえない、ただの成り行きなのかはわかりません。タンパク質研究の、興味の尽きないところでもあります。

2020年にJT生命誌研究館の館長に就任しました。同時期より、AMED(日本医療研究開発機構)の「プロテオスタシス」領域の研究統括を務めています。若い研究者と話す機会を得られるのは嬉しい限りです。私自身、科学と文学の両方の世界を経験し、いまでも二刀流を続けていますが、片方の世界だけでは出会うことのなかった友人が沢山できたことが、一番の幸せですね。科学は一つ何かがあると、もっと沢山のわからないことが湧き上がってくる世界です。この果てしなさが人を惹きつけるのであり、私が研究から決して離れることができない理由かもしれません。科学に関心のない人にこそ、そのおもしろさに触れてほしいですね。そして、科学のコンサートホールであるこの館を、多くの人に知ってもらいたいと思いますし、できればここで、自分なりの問いを発掘して帰っていただきたいですね。



JT生命誌研究館で行ったシンポジウムの風景。山中伸弥さんや山極壽一さん、写真家の今森光彦さんや小説家の小川洋子さんなど、さまざまな分野の方との語り合いが続いている。

研究者と歌人、どちらの分野でも手を抜かずに仕事をしてきた。その人生を見てくれたのが妻・河野裕子であり、彼女に出会ったことが私の人生の全てだったのかもしれない。



発生生物学の静かな革命

VOL.10 長い尻尾と短い尻尾は、どのようにしてできるのか?

近藤寿人

JT 生命誌研究館 顧問・表現ディレクター



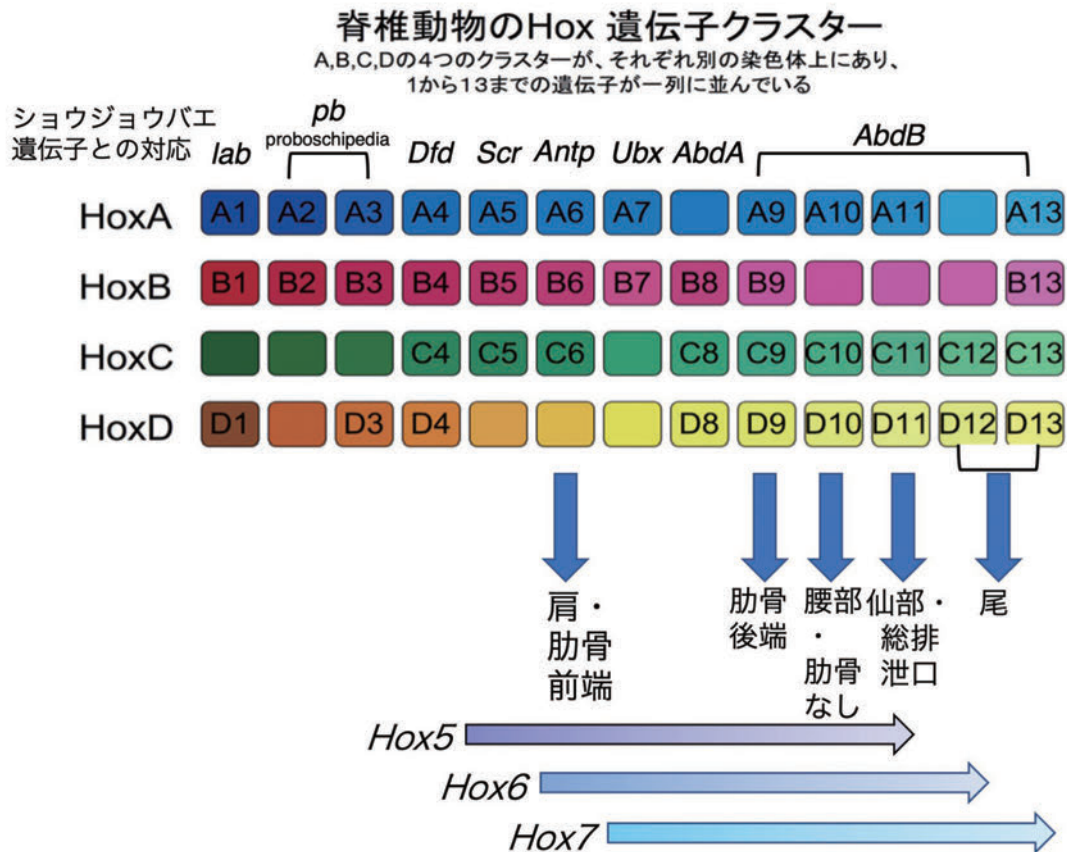
今回の「しっぽ(尻尾)の長さ」はどなたも身近に感じられるテーマだと思います。爬虫類、特に有鱗目に属する「ヘビ」や「トカゲ」の尾は際立って長い。一方、私たち「ヒト」の尻尾は極端に短い——尾骶骨という骨塊に過ぎず、体表からは尻尾は見えません。動物種によってこんなにも異なる尻尾の長さ。それを決める結構高度な仕組みについて、最近になっていくつかのポイントが断片的ではありますが明らかになってきましたので、それについてお話します。たかが尻尾——とはいえ、胚発生の根幹ともいべきdeepな機構が関わっています。

第1課題は、*Hox*遺伝子群と、それらがコードする*Hox*タンパク質群の制御機能。第2課題は、神経・中胚葉共通前駆体(NMP, neuromesodermal progenitor)による後方への体の伸長です。これらの課題の中に埋め込まれたかのように幾度も現れる「トランスポジゾン」のゲノムへの挿入による発生過程の多様化という第3課題もあります。

数学で、定理を証明しておかないとその定理を使うことができない——ということに似た面がありますので、まずは、それらについてしっかりと説明をしておきます。発生過程を理解する基礎でもあります。

A. 第1課題：Hox遺伝子群と、 それらがコードするHoxタンパク質群の制御機能

Hox遺伝子群は、最初はショウジョウバエで見出された8個の遺伝子群で、次の特徴があります。(1)ホメオボックス(homeobox)という、DNA結合ドメイン(ホメオドメイン)をコードする特徴的な、そして共通性を持った塩基配列を持つこと、(2)それぞれの発現が体の前側(頭側)から後ろ側に至る領域を決める活性を持つこと、(3)前側領域を決める遺伝子から後側領域を決める遺伝子まで、その順に、3'→5'の方向に並んでいること。(図1)



(図1) 体の前後の方向に配置される領域を決めるHox遺伝子群

染色体上で、1列に並んだ遺伝子クラスターを構成する。ショウジョウバエを代表とする昆虫では、1つの遺伝子クラスターからなるが、多くの脊椎動物では、ゲノムの2度の倍化(2x2=4)を反映して、A、B、C、Dの、4つの遺伝子クラスターを持つ。属するクラスターが違って、番号が同じHox遺伝子は、体節を作る縁軸中胚葉ではほぼ同じ位置から発現され、同等の制御機能をもつ。昆虫のHox遺伝子と脊椎動物のHox遺伝子は、ホメオボックス配列の特徴から明確に対応がつけられる。脊椎動物の体の後部の領域を決めるHox9からHox13までは、昆虫のAbdB遺伝子に対応している。AbdBの5倍化ののちに機能が多様化したと考えられる。それぞれのHox遺伝子は、最下段に示すように、前後方向のある場所から、後方に向けて減弱する発現パターンを持つが、HoxN(例えばHox5)とHox(N+1)(例えばHox6)がともに発現される場合には、Hox(N+1)、(Hox6)の制御機能

が優先され、肩の位置(つまり肋骨を持つ椎骨の前端)が決まる。

Hox遺伝子群は、脊椎動物でも、同じ性質を持ちながら体の前側(頭側)から後側(尾側)の領域を決めています。そして、それらはショウジョウバエのHox遺伝子群と良い対応を保っています(ホメオボックスの配列の特徴から、対応可能)。ただし、脊椎動物のHox遺伝子は、13個の遺伝子のセットが基本で、その数の増加には、ショウジョウバエのAbdB (AbdominalB, 昆虫腹部の後半を決める)遺伝子に対応する遺伝子が5個の類似遺伝子(Hox9からHox13まで)に増えている(遺伝子の倍化)という特徴があります。さらに、陸上で生活する脊椎動物は、その系統発生の過程でゲノムの倍化を2度経験しているため、4つの遺伝子クラスター (A, B, C, D)を持つとともに、クラスターごとに異なった遺伝子の欠失を起こして、図1に示す39個の遺伝子が基本型になっています。異なる遺伝子クラスターに属するHox遺伝子であっても、番号が同じであれば(例えばA13とD13)、発現されるDNA結合転写因子A13とD13は同様の調節活性を持つので、本項では、遺伝子クラスターを区別せずにHox13のように述べることにします。ただし、今回の主題である尾の長さに関してはHoxDクラスターの遺伝子が中心的な役割を果たしています。

B. 第2課題：神経・中胚葉共通前駆体(NMP, neuromesodermal progenitor)による後方への体の伸長

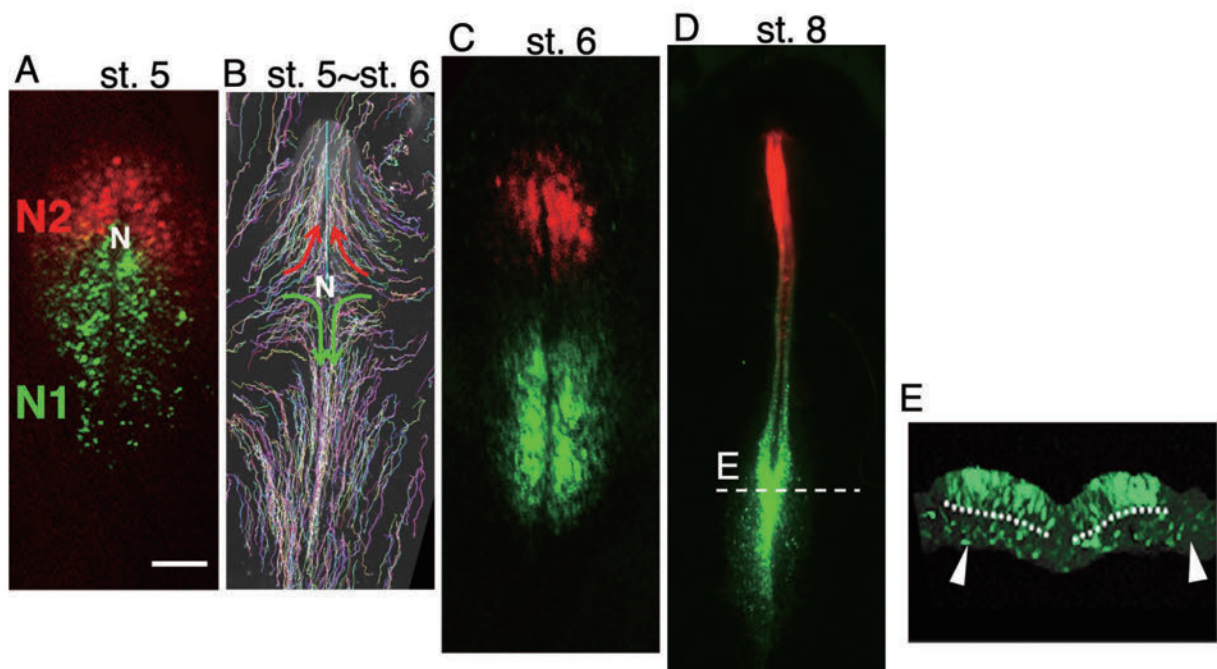
神経・中胚葉共通前駆体(これからNMPと呼びます)は、「VOL.2 細胞系譜の再検討」で、三胚葉説に代わるものとして紹介しましたが、その後の研究の発展もあり、体の胴部から尾に至るまでの、体の伸長を担う細胞集団であることが明確になってきました[文献1]。VOL.2では、NMPは、脊髄と体節の前駆体であると述べたのですが、腎臓の間充織(中間中胚葉、intermediate mesodermに属する)もNMPから発生することが明らかになり[文献2]、状況証拠からは、もっと多くの種類の中胚葉組織の前駆体である可能性が示唆されています。

発生生物学の静かな革命 VOL.2



私たちは、2000年代前半に行った研究で、胚の中枢神経系を発生させる転写因子Sox2の遺伝子が、頭部と胴部で異なった仕組みで活性化されることに気づきました。頭部はN2エンハンサーによって活性化(スイッチが入る)されるのに対して、胴部ではN1エンハンサーによって活性化されず[文献3]。図2はN2とN1の2つのエンハンサーが活性化されている状態をそれぞれ赤色蛍光タンパク質、緑色蛍光タンパク質の発現でモニターしたものです。図2Aで示すSt. 5(孵卵21時間)の段階で、N2エンハンサーの活性は、胚の上層(エピブラスト)のノード(N)よりの前側のかなりの部分の細胞を覆い、またN1エンハンサーは、それよりも後ろ側の広範囲のエピブラスト細胞で活性化されていること、そして、エンハンサー N2とN1を活性化する細胞は、ほとんど重複しないことがわかります[文献1]。発生が進むと、図2(b)の軌跡で示すように、N2活性を持つ細胞は中心軸に向かうとともに前方に移動して脳に発生し始め(図2C・D)、N1活性を持つ細胞は中心軸に向かうとともに

後方に移動して脊髄を作ることがわかります。N2活性を持つ細胞は、脳と前部脊髄の他は、頭部の表皮に発生するに過ぎませんが[文献4]、N1活性は、胚の断面で見ると、中胚葉区画に落ち込んだ細胞にも見られます[文献5]。よく調べてみると、実は、中胚葉区画に落ち込んだ細胞のほとんどは、一度N1活性を持つこと——従って神経系への発生能を獲得した後に、中胚葉区画に移動するとともにN1活性のスイッチを切ったものであることがわかりました。図2Eで、GFP蛍光が中胚葉区画でパラパラと見られるのは、N1エンハンサーのスイッチが切られた後の残光です。細胞集団としてのNMPの発見です。



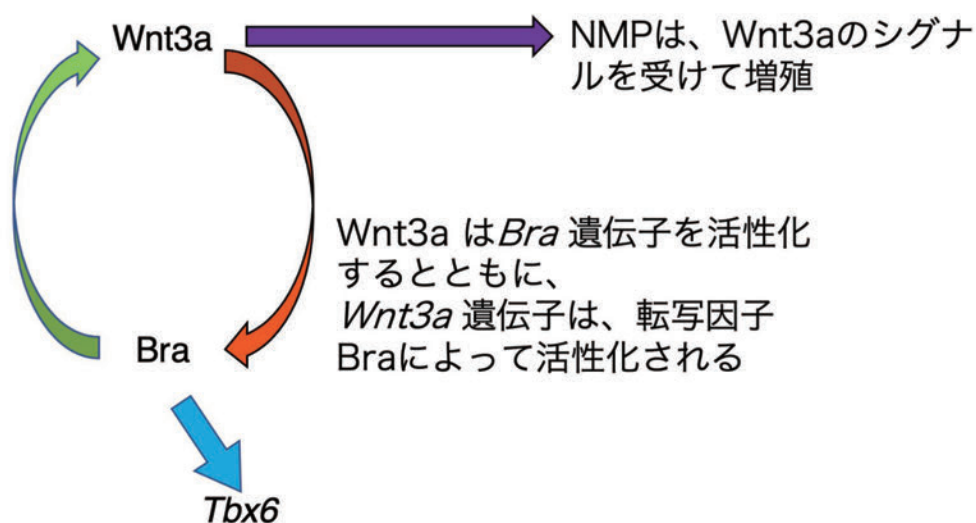
(図2) ニワトリ胚での神経・中胚葉共通前駆体(NMP)の発生 (st. 5～孵卵21時間、st. 6～孵卵25時間、st. 8～孵卵30時間)
A, C, D: 神経系に特化した前駆体でSox2遺伝子を活性化するN2エンハンサーの活性を赤色蛍光タンパク質の発現でモニター; 神経・中胚葉共通前駆体でSox2を活性化するN1エンハンサーの活性を緑色蛍光タンパク質の発現でモニター。
B: st. 5からst. 6にかけての、エピプラストの細胞の軌跡。N. ノードの位置。E. Dの胚のEのレベルでの横断切片の蛍光像。白い破線の下側が中胚葉区画。この区画の細胞は、神経系発生に必要なSox2遺伝子を活性化するためのエンハンサー N1に一度スイッチを入れるが、中胚葉区画に落ち込んだNMPはスイッチを切る。N1-EGFPベクターでN1の活性を見ると、エピプラストで発現されたEGFPの残像が、中胚葉区画で観察される(矢頭はその2例)。文献1 Fig. 2を改変。

2009年に、胚発生器の細胞系譜を調べていたTzouanacouたちが、体幹部では、神経系と体節(沿軸中胚葉)を含む、単一細胞から出発した細胞集団(細胞クローン)が多数見つかることを報告し、NMPと呼ぶにふさわしい、神経系にも中胚葉にも発生しうる(bipotential)細胞が実際に存在することを証明しました[文献6]。

さらに私たちは、中胚葉区画に移動したNMPがN1エンハンサーのスイッチを切らないと、体幹部の全ての体節が失われて、代わりに余分な脊髄が2本つくられることを示しました[文献7]。これによって、NMPが体幹部全体の発生に中心的な役割を持つことが示されました(データは、Vol. 2をご覧ください)。

NMPは、N1活性を持つ細胞集団の後端近くで増殖することによって、体幹部を次々と後ろ側に伸長させます。NMPは、NMP自体が分泌するWnt3aのシグナルによって増殖するのですが、そのWnt3a遺伝子は、Brachyury (Bra) 転写因子 (TbxTとも呼ばれる)によって活性化されます。そしてBra遺伝子もWnt3aシグナルによって活性化されるので、Wnt3aとBra遺伝子間の相互活性化の制御ループによってNMPは増殖し続けるということになります。言い換えれば、Bra遺伝子、Wnt3a遺伝子のいずれかが働かなければ、NMPは増殖せず、従って体幹部の後ろ側への伸長は起きないのです(図3)。

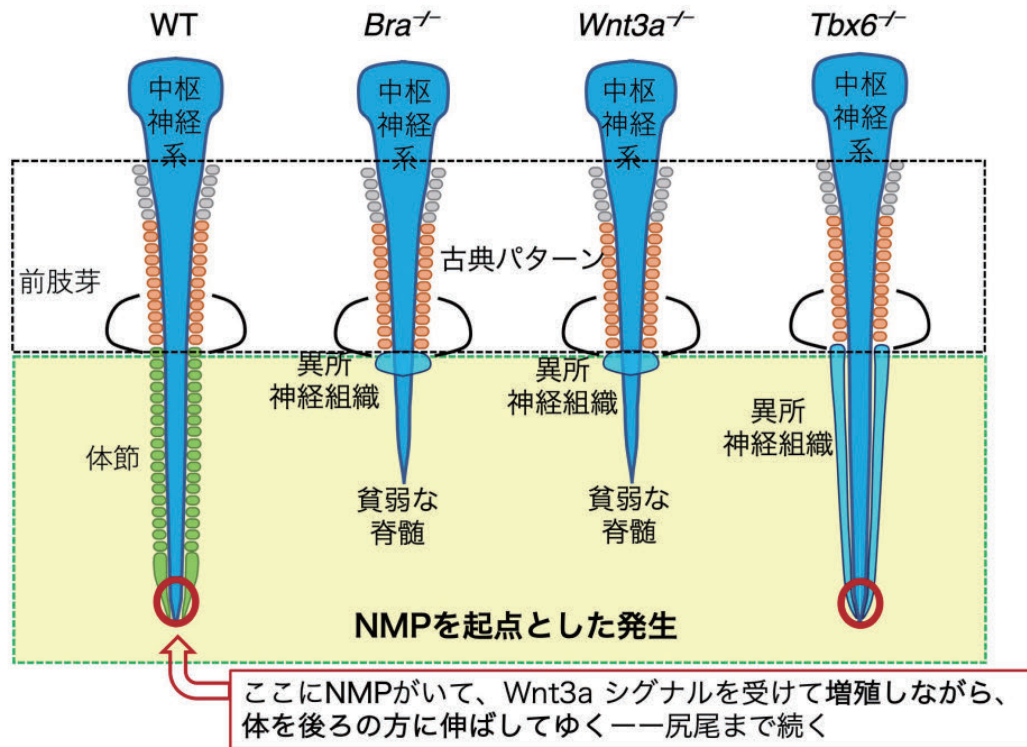
NMP細胞集団の中での 制御ループ



(図3) NMPの増殖を支えるWnt3a-Bra間の相互活性化ループ
文献1 Fig. 9を改変。

図4は、マウス9日胚の神経系と体節の模式図で、これらの遺伝子の欠損によって体幹部の形成がどのようになるかを示したものです。Bra、Wnt3aいずれの欠損によっても、前肢芽(前脚の原基)の後端あたりで大切な形成がなくなり、増殖できなくなったNMPから派生する異所神経組織の塊で終わります。それより前側ではNMPではなく「古典パターン」による組織形成が起きていて、体節あるいは神経に特化した前駆体(実は、その神経系前駆体はN2エンハンサーの活性を持っている[文献8]が体節や脊髄を作ります。神経系に特化した前駆体によって、前肢芽から後方に、貧弱な脊髄が発生します。中胚葉分画でN1エンハンサーのスイッチを切ることができないTbx6変異体では、前肢芽よりも後ろ側の体節が、全て異所的な脊髄に変わります。これらのことから、「古典パターン」での組織形成が起きるのは、首から肩の位置までで、それよりも後ろ側の体幹部は、NMPによってつくられ、伸長することが結論されます。

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)。



(図4) *Bra*, *Wnt3a*, *Tbx6*の欠損が、中枢神経系・体節の発生に及ぼす影響

マウス9日胚の模式図で示した。組織に特化した前駆体による胚の発生が、前肢芽のあたりでNMPをもとにした発生に切り替わる。文献1 Fig.7を改変。

となると、尾の長さは、腰よりも後ろ側でNMPがどれだけ増殖できるかにかかっているのではないか？このことを、節D以降で検討します。

C. トランスポゾン(転移因子)

トランスポゾンには様々な種類があります。(a) 細菌の薬剤耐性因子や、メダカの Tol transposon に代表される DNA トランスポゾンは、転移酵素の作用によって、ゲノムのある場所から切り出されて別の場所に挿入されます。(b) ゲノム配列が転写されたのちに、逆転写されて DNA 配列となり、ゲノムの様々な場所に挿入される、レトロトランスポゾン。これには LINE (long interspersed nuclear element)、SINE (short interspersed nuclear element) ほか多種類のものがあります。いずれのトランスポゾンも、受精直後の卵細胞から初期胚の時期——胚発生を開始するために、精子や卵が持っていたゲノム上の epigenetic な効果をリセットする時期——に際立った活性を持ち、一方細胞の方はそれらのトランスポゾンを不活化するための対抗策 (PIWI タンパク質の発現など) でそれを抑えるのですが、それでも長い世代のうちに、トランスポゾン配列は、ゲノム上のさまざまな場所に挿入されていきます。ゲノム配列を詳しく調べてみると、トランスポゾンが挿入されにくい領域と、挿入されやすい領域があることがわかります。前者は、胚発生初期にその配列が凝集したクロマチン構造にあるのに対して、後者は、同時期に緩んだクロマチン構造をとっている結果、その差ができると考えられています。

D. 椎骨の数で見た尾の長さの比較

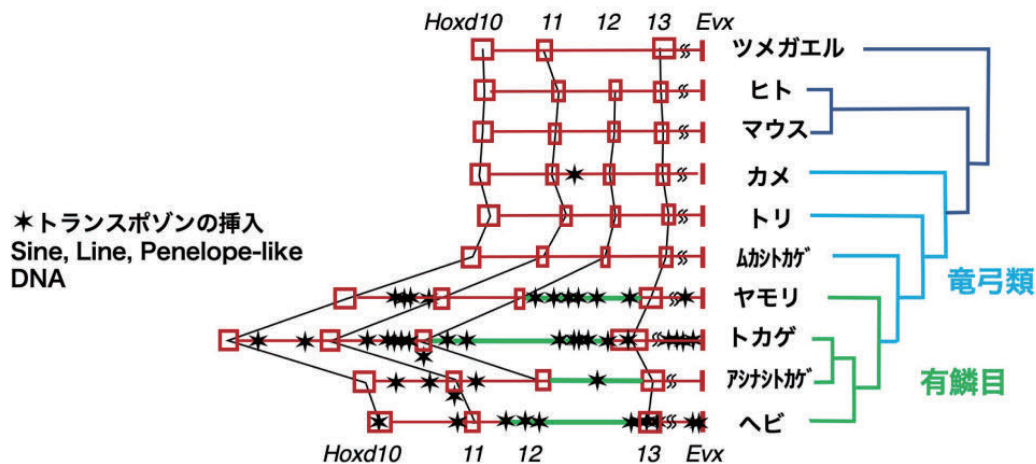
表1は、椎骨の数で見た尾の長さの例を動物種間で比較したものです。ついでに、他の部分の椎骨の数も示しています。爬虫類の中の「有鱗目」に属する爬虫類であるヘビやトカゲの日骨の数が突出しています。(ヘビの体の構成は特殊で、体の大部分は胸からなっていますが、この点については表1の説明をご覧ください。)

	頸椎	胸椎	腰椎	仙椎	尾椎
ヘビ	3	230	0	4	80
トカゲ	8	17	1	2	45
マウス	7	13	6	4	31
ヒト	7	12	5	5	4

(表1) 動物種間の椎骨の数の比較

ヘビの体長の3/4は、肋骨を持った胸椎で閉められる。つまり3/4は胸である。その肋骨は胸骨で閉じることがなく、大きな獲物を飲み込むことを可能にしている。ヘビにもHoxd10の遺伝子はあり、転写もされているが、トランスポゾンがHoxd10遺伝子のコード領域に挿入されえいるために、活性を持ったHoxd10タンパク質ができない。その結果、ヘビは腰椎を持たず(図1参照)。胸椎が直ちに仙椎に移行する。

いろいろな動物のゲノム配列が明らかにされてきた結果、それらを直接に比較できるようになりました。そしてDenis Dubouleのグループは、Hoxd10~13遺伝子のゲノム領域に、有鱗目にしか見られない変化があることに気づきました[文献9](図5)。多くの動物種では、その領域にはほとんどトランスポゾンの挿入が見られない(受精後の初期発生期に、コンパクトなクロマチン構造に埋め込まれている)のに対して、有鱗目では、多数の雑多なトランスポゾンの挿入が見られ、またおそらくそのことを反映して、Hoxd13の上流(図の右側)・下流(左側)の領域(Hoxd13遺伝子の制御領域の分布が予想される)が著しく長くなり、また、トカゲとヘビではHoxd12遺伝子自体まで失われていました。トランスポゾンの挿入位置やトランスポゾンの種類は有鱗目の種によってさまざまです。つまり、有鱗目のゲノムでは共通して、Hoxd11からHoxd13までのゲノム領域がトランスポゾンの挿入を受けやすい状態にあったと考えられます。同様のことはHoxa遺伝子クラスターに見られ



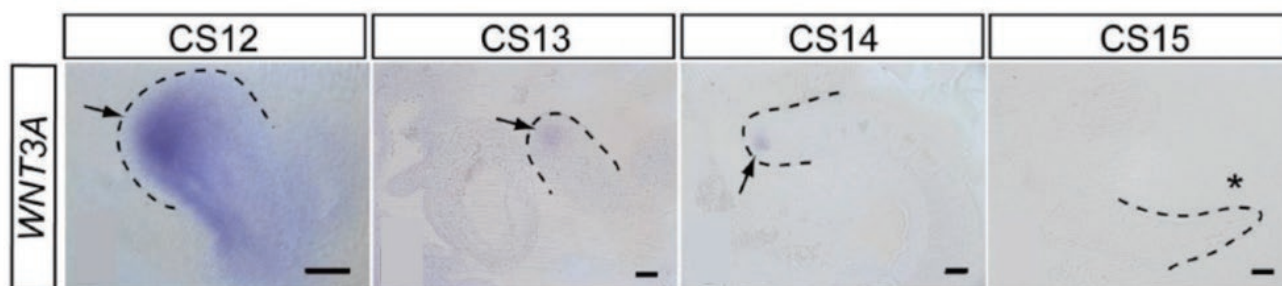
(図5) 長い尾を持つ有鱗目爬虫類の特徴的な、Hoxd13遺伝子周辺への多数のトランスポゾンの挿入

赤枠は、遺伝子の転写領域。＊印は、トランスポゾンの挿入位置。緑線は、有鱗目に特徴的な、長いHoxd13下流の塩基配列。文献9 Fig. 1をもとに描画。

遺伝子発現を見ると、有鱗目では、*Hox13*クラス遺伝子全体の発現量が(トランスポゾン挿入による制御領域の破壊などによる)有意に低下していました。このことから、有鱗目で*Hox13*クラス遺伝子の発現が低下していることが、長い尻尾を持つ(NMPの増殖がいつまでも続く)原因であることが示唆されました。

E. ヒト胚の尾では、*Wnt3a*の発現が急速に低下する

Andrew Coppのグループは、MRC/Wellcome Human Developmental Biology Resourceのヒト胚試料を用いて、ヒト胚尾部での*Wnt3a*の発現の遷移を調べました[文献10]。ヒト胚の尾の伸長は、33体節あたり、つまり尾椎を作る体節の数が4のあたり(表1)で、*Wnt3a*の発現の消失とともに止まっていた(図6)。NMPは*Wnt3a*シグナルを受けて増殖するので(図3)、ヒトの33体節の段階で*Wnt3a*活性の喪失とともにNMPの増殖が止まり、NMPが枯渇するのだと考えられます。



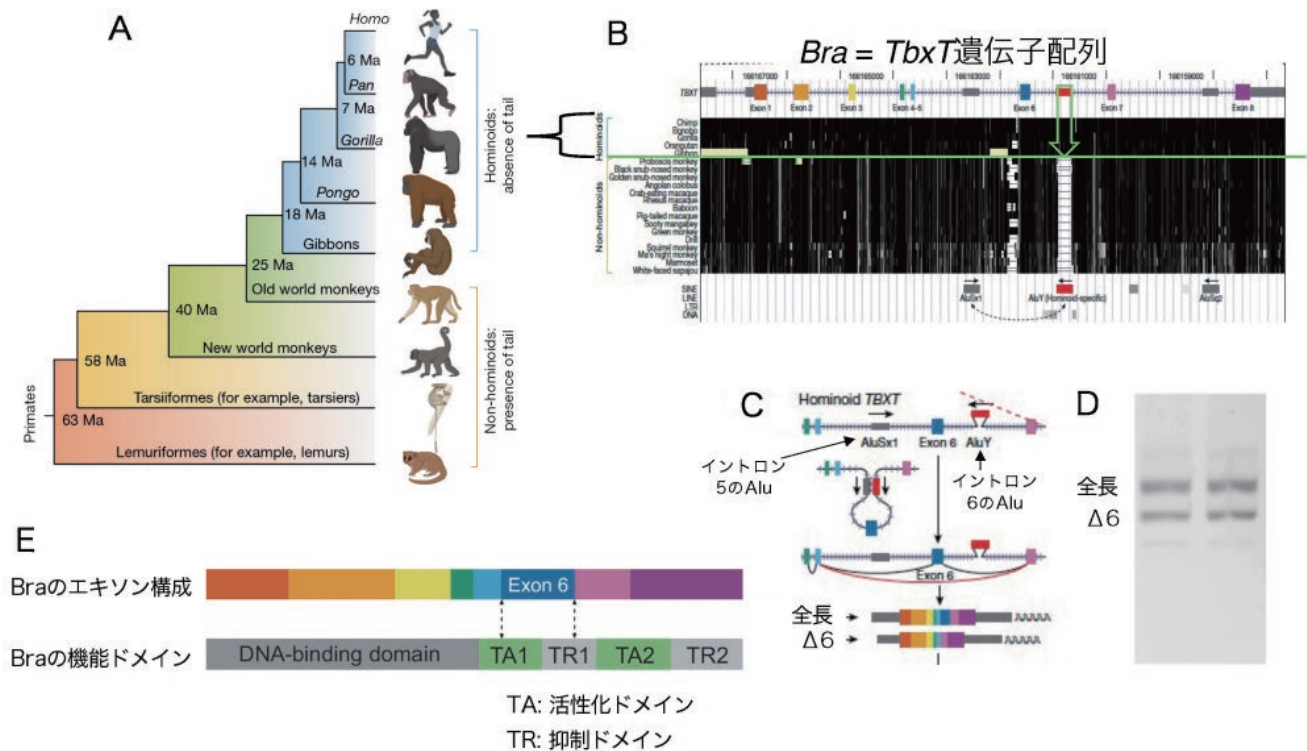
(図6) ヒトの胚尾部でのWNT3A遺伝子の発現の急激な低下(ヒト遺伝子名は大文字で表記する慣習がある)
ヒト胚の最初の2ヶ月の発生ステージは、汎脊椎動物ステージであるカーネギー・ステージ(CS)で表記されることが多い。CS12, 13, 14, 15は、受精30, 32, 33, 36日に相当し、CS13での体節数は33前後である。図の点線は、胚のおの輪郭、矢印はWNT3AのmRNAを青色に染め出したもの。妊娠30日から32日までの間に、WNT3Aの発現が急激に低下する。横棒は、100 μ m。文献10 Fig. 6よりデータを転載。

では、何故、ヒトの胚の尾では *Wnt3a* の発現がすぐに止まるのでしょうか？

F. トランスポゾンが余分に挿入された、類人猿の*Bra*遺伝子

霊長類(Primates、サル目)は一般的に立派な尾を持っているのですが、そのなかで、類人猿(Hominoids)だけは尾が痕跡程度までに短いのです(図7A)。霊長類のゲノム配列を比較していたYanaiのグループは、*Bra*遺伝子の第6イントロン(イントロン6)に、類人猿だけに共通して見られる配列があることに気づきました(図7B)[文献11]。その配列は、SINEトランスポゾンの一つAlu配列で、類人猿の祖先の段階でAlu配列が*Bra*イントロン6に挿入されたことを示していました。実は、霊長類全体を通して、イントロン5にも、類人猿のイントロン6のAlu配列とは逆向きにAlu配列が挿入されていたのです。その結果、類人猿の*Bra*遺伝子が転写されると、スプライシングを受ける前の1次転写物(RNA)には、エキソン6を挟んだ逆向き反復配列が生じ、その逆向き反復配列が

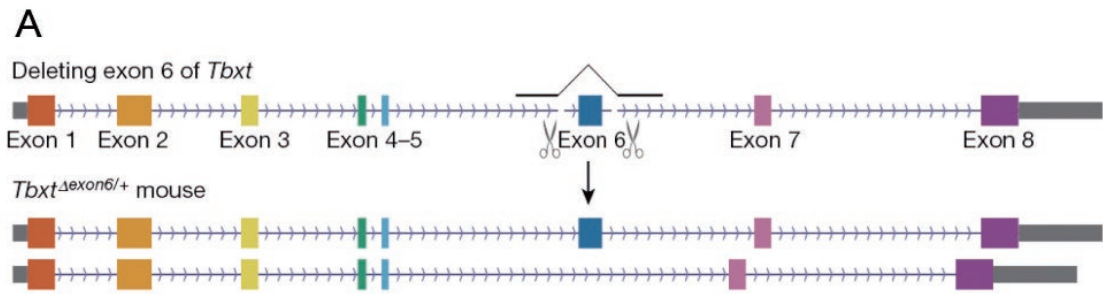
2重ラセン構造を取りやすいことから(図7C)、ある頻度でエクソン6配列をイントロン5、6と一緒に切り除くスプライシングが起きることが予想されました。実際、類人猿の*Bra*のmRNAには2種類が生じていて、短い方のmRNAは、エクソン6配列を欠いた短いタンパク質($\Delta 6$)をコードするものでした(図7CD)。エクソン6でコードされるアミノ酸配列を欠く*Bra*タンパク質は、DNAに結合する活性は保持していますが、制御機能が異常になっていることが予想されました(図7E)。



(図7) ヒトを含む類人猿の尾は痕跡的に短い、それには、*Bra* (*TbxT*)遺伝子イントロン6へのトランスポゾンの挿入が関わっている

- 類人猿(hominoids)は短い尾を持つ。
- 類人猿の*Bra* (*TbxT*)遺伝子のイントロン6にはAlu配列(SINEの一種)の挿入がある。
- イントロン5には、霊長類に共通のAlu配列が、逆向きに挿入されている。このため、類人猿の*Bra*遺伝子が転写されてできるRNAでは、ある頻度でAlu配列間で2本鎖構造ができて、エクソン6を欠いた($\Delta 6$) mRNAが合成される。
- その結果、全長の*Bra*タンパク質とともに、エクソン6を欠いた($\Delta 6$) *Bra*タンパク質が細胞内で合成される。E. $\Delta 6$ *Bra*タンパク質は、DNA結合活性を持つが、制御機能が変化している。図は、文献11から転載。

正常な*Bra*タンパク質とエクソン6配列を欠く*Bra*タンパク質を同時に発現するヒトの胚を模するために、ゲノム編集によって、エクソン6を欠く($\Delta 6$)マウス*Bra*遺伝子が作られました(図8A)。この遺伝子のホモ接合体マウス($\Delta 6/\Delta 6$)は生まれて来ないので、 $\Delta 6$ *Bra*遺伝子は正常な*Bra*遺伝子としての機能は持っていないことがわかりました。一方、正常な*Bra*遺伝子と $\Delta 6$ *Bra*遺伝子を1本ずつ持つヘテロ接合体*Bra* (+/ $\Delta 6$)の場合は、ヒトの尾とそっくりの短い尾を持ったマウスが生まれ(図8B)、正常な*Bra*タンパク質と $\Delta 6$ *Bra*タンパク質が同時に発現される状況が、短い尾を持った動物を作ることが確認されました。



(図8) ヒト胚での*Bra*と*Bra*Δ6の共発現を模した*Bra*(+/Δ6)ヘテロ接合体マウスは、ヒトと同じような短い尾を持つ

A. マウスのゲノム編集で、エクソン6を欠損したalleleを作る。

B. *Bra*(+/Δ6)と*Bra*(+/+)(正常)マウスの新生児での比較。*Bra*(+/Δ6)マウスは尾が短い以外は正常である。腹部が白いのは、出生後母マウスのミルクをたっぷり飲んで胃が白く透けて見えている。繁殖力も正常。

Δ6*Bra*タンパク質は、正常な*Bra*タンパク質の働き(少なくともその一部)を邪魔している(阻害している)と考えられます。というのも、正常な*Bra*遺伝子を一本だけ持つヘテロ接合体*Bra*(+/-)では、胎児期にひとたび長い尾が作られるものの、その尾で出血して、出血した部分よりも先の部分が壊死するために、先がブツリと切り取られたような先端が細くない短めの尾を持ってうまれます[文献12]。これが、*Brachy*(短い)+*ury*(尾)という遺伝子名の由来なのですが、短い尾を持ったネコも、同様な機構で生まれます。

先に述べたヒト胚尾部での*Wnt3a*発現の急速な低下とあわせて考えると、Δ6*Bra*タンパク質と正常*Bra*タンパク質の共存状態は、図3に示した、*Wnt3a*と*Bra*遺伝子の相互活性化による活性維持サイクルと、その結果としてのNMPの増殖維持を、「尾部に限って」阻害しているようです。もし、Δ6*Bra*タンパク質の上記の効果が、尾部に限定されたものでなければ、*Bra*(+/Δ6)マウスは、体幹部の発生自体に異常(例えば貧弱な発生など)が見られるはずですが、そのようなことは起きていません。

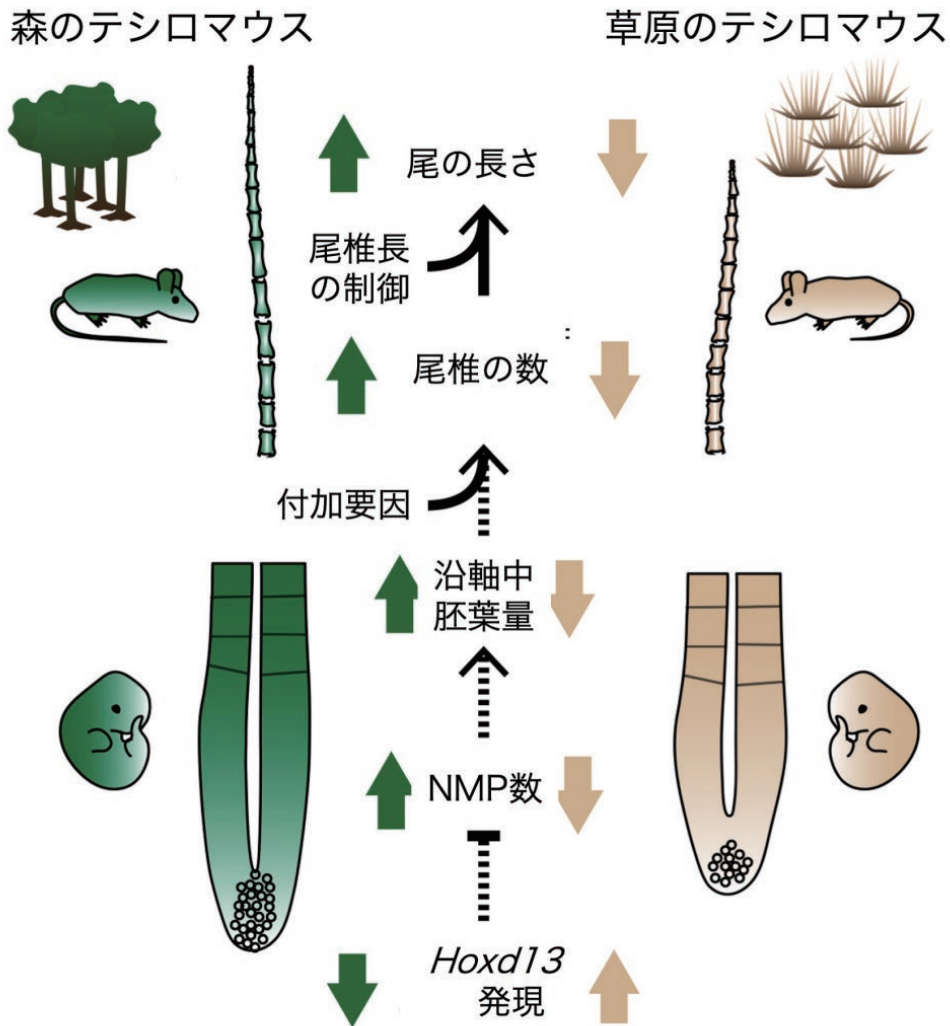
G. $\Delta 6\text{Bra}$ の効果が尾部に限定されることには Hox13が関わっているようだ

$\Delta 6\text{Bra}$ の効果が尾部に限定される仕組みについて、明確な解答は得られていませんが、少なくとも間接的にはHox13の作用と関連している可能性があります。活性が低下することで、有鱗目爬虫類の尾が長くなったとされる(図5)、あのHox13です。

Hopi Hoekstraのグループは、森の木の上で生活するテシロマウス(deer mouse)集団が、長い尾(平均8.5 cmの長さ、27個の尾椎)を持つのに対して、草原で生活するテシロマウス集団が短めの尾(6cmの長さ、23個の尾椎)を持つことに注目しました[文献13]。尾の長さの違いには、尾椎の数と、尾椎の長さの両面が関与していますが、そのようにしてできた長い尾は、木の枝の上でバランスをとるのに役だつと考えられています。この尾の長さは、遺伝的に決まっているようで、2集団の間のF1個体の尾の長さは中間的なものになります。

Hoekstraのグループは、森のテシロマウスと草原のテシロマウスのそれぞれについて、胚の伸長中の尾の先端近くのNMPの数を推定するとともに、遺伝子発現のプロファイルを調べて比較しました。NMP集団の細胞の多くは、神経系への発生(Sox2依存)と中胚葉への発生(Bra依存)の2つの発生能を持つことを反映して、Sox2とBraの双方の転写因子遺伝子を同時に発現します。これらの遺伝子を同時に発現する細胞とNMPは厳密には1対1には対応しないのですが[文献1] NMPの多少を論ずるのには役立ちます。

Hoekstraのグループの解析結果によれば、尾の先端部に局在して、体の後端としての尾を伸長させるNMPの数は、森のテシロマウスの方が35%ほど多く、この集団の尾が長いことを説明しています。それとともに、森のテシロマウスの尾の先端でのHoxd13の発現が、草原のテシロマウスの場合よりも、57%程度まで低下していました。この状況は、有鱗目爬虫類の尾で、Hox13の発現が低下していたのによく似ています。Hox13遺伝子は、体幹部では尾でしか発現されないので、「尾固有の現象」には深く関わっていそうです。この研究結果を、元論文の図をもとに、図9に要約します。



(図9) 文献13の研究から得られた、尾の長さを決める制御ステップの概略
文献13 Fig. 6を改変。

では、Hox13の活性の上下が、NMPの増殖の終息/持続につながるのでしょうか？ Olivier Pourquéのグループがニワトリ胚を用いた実験では、Hox13をNMPに富んだ胚の伸長端(後端)で過剰発現すると、Wntシグナルが減弱することが示されました[文献14]。Hox13の発現レベルの上下は、確かにWntシグナルの制御(抑制/活性化)を介して、NMPの増殖・維持に関わっているようです。では、 $\Delta 6\text{Bra}$ の効果が尾の伸長に限定して現れるのは何故でしょうか？おそらく体幹部部では、 $\Delta 6\text{Bra}$ の発現という負荷(軽いブレーキ)がかかっているにもかかわらず正常発生には影響しないが、Hox13を発現する尾部では、Wnt3aシグナルの低下というもう一つのブレーキがかかることとの相乗効果によって、 $\Delta 6\text{Bra}$ が急ブレーキになる——というのが現時点での可能なモデルです。では、それぞれのステップで具体的にはどのような機構が働いているのでしょうか？それが、これからの研究に託された課題です。

今回論じたのは「たかが尻尾」の問題のように見えますが、これらの課題の解決が、Hox遺伝子の本当の働き、NMPの制御といった、胚発生過程の中心課題を解明する手がかりになる可能性があるのです。図1で、例えば「Hox6が肩の位置を決めます」などと述べていますが、では、転写因子と

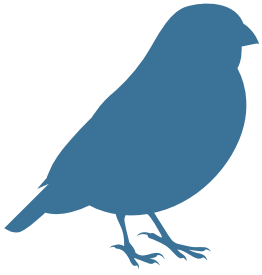
してHox6が何をどのように具体的に制御して肩の位置を決めているのかという問題の答えは霧の中です。NMPも、体の位置によってさまざまな制御(増殖の緩急、生み出す中胚葉組織の種類、神経系とのバランスなど)を受けているはずで、もしそれが中胚葉や中枢神経系におけるHoxの発現と深く関わっているとすれば、胚発生全体に関わる枠組み的な制御機構を語ることとなります。尻尾の長さの調節から、これらの中核的な課題への糸口が与えられました。また本稿では、トランスポゾンの転移・挿入が、発生過程の調節に様々な変更を加えて、動物の形に様々な「多様性」を与える原動力の一つであることも示しました。

このように、一つ一つ、課題(大きな現象の根幹となる仕組みへの糸口)を見つけ、その課題への答えを求めながら、発生生物学の革命は静かに続いてゆきます。

引用文献

- [1] Kondoh H, Takemoto T. (2024). **The Origin and Regulation of Neuromesodermal Progenitors (NMPs) in Embryos.** *Cells*. 13:549. doi: 10.3390/cells13060549.
- [2] Hayashi S, Suzuki H, Takemoto T. (2021). **The nephric mesenchyme lineage of intermediate mesoderm is derived from Tbx6-expressing derivatives of neuro-mesodermal progenitors via BMP-dependent Osr1 function.** *Dev Biol*. 478:155-162. doi: 10.1016/j.ydbio.2021.07.006.
- [3] Uchikawa M, Ishida Y, Takemoto T, Kamachi Y, Kondoh H. (2003). **Functional analysis of chicken Sox2 enhancers highlights an array of diverse regulatory elements that are conserved in mammals.** *Dev Cell*. 4:509-19. doi: 10.1016/s1534-5807(03)00088-1.
- [4] Yoshihi K, Kato K, Iida H, Teramoto M, Kawamura A, Watanabe Y, Nunome M, Nakano M, Matsuda Y, Sato Y, Mizuno H, Iwasato T, Ishii Y, Kondoh H. (2022). **Live imaging of avian epiblast and anterior mesendoderm grafting reveals the complexity of cell dynamics during early brain development.** *Development*. 149:dev199999. doi: 10.1242/dev.199999.
- [5] Takemoto T, Uchikawa M, Kamachi Y, Kondoh H. (2006). **Convergence of Wnt and FGF signals in the genesis of posterior neural plate through activation of the Sox2 enhancer N-1.** *Development*. 133:297-306. doi: 10.1242/dev.02196.
- [6] Tzouanacou E, Wegener A, Wymeers FJ, Wilson V, Nicolas JF. (2009). **Redefining the progression of lineage segregations during mammalian embryogenesis by clonal analysis.** *Dev Cell*. 17:365-76. doi: 10.1016/j.devcel.2009.08.002.
- [7] Takemoto T, Uchikawa M, Yoshida M, Bell DM, Lovell-Badge R, Papaioannou VE, Kondoh H. (2011). **Tbx6-dependent Sox2 regulation determines neural or mesodermal fate in axial stem cells.** *Nature*. 470:394-8. doi: 10.1038/nature09729.
- [8] Nakamura K, Watanabe Y, Boitet C, Satake S, Iida H, Yoshihi K, Ishii Y, Kato K, Kondoh H. (2024). **Wnt signal-dependent antero-posterior specification of early-stage CNS primordia modeled in EpiSC-derived neural stem cells.** *Front Cell Dev Biol*. 11:1260528. doi: 10.3389/fcell.2023.1260528.
- [9] Di-Poi N, Montoya-Burgos JI, Miller H, Pourquié O, Milinkovitch MC, Duboule D. (2010). **Changes in Hox genes' structure and function during the evolution of the squamate body plan.** *Nature*. 464:99-103. doi: 10.1038/nature08789.
- [10] Santos C, Murray A, Marshall AR, Metcalfe K, Narayan P, de Castro SCP, Maniou E, Greene NDE, Galea GL, Copp AJ. (2023). **Spinal neural tube formation and regression in human embryos.** *eLife*. 12:RP88584 doi: 10.7554/eLife.88584.1
- [11] Xia B, Zhang W, Zhao G, Zhang X, Bai J, Brosh R, Wudzinska A, Huang E, Ashe H, Ellis G, Pour M, Zhao Y, Coelho C, Zhu Y, Miller A, Dasen JS, Maurano MT, Kim SY, Boeke JD, Yanai I. (2024). **On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes.** *Nature*. 626:1042-1048. doi: 10.1038/s41586-024-07095-8.
- [12] Chesley P. (1935). **Development of the short-tailed mutation in the house mouse.** *J. Exp. Zool*. 70:429-456.
- [13] Kingsley EP, Hager ER, Lassance JM, Turner KM, Harringmeyer OS, Kirby C, Neugeboren BI, Hoekstra HE. (2024). **Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential Hoxd13 expression in early development.** *Nat Ecol Evol*. 8:791-805. doi: 10.1038/s41559-024-02346-3.
- [14] Denans N, Iimura T, Pourquié O. (2015). **Hox genes control vertebrate body elongation by collinear Wnt repression.** *eLife*. 4:e04379. doi: 10.7554/eLife.04379.

サムネイルは、文献11Fig. 3dより



PAPER CRAFT

超遺伝子(スーパージーン) 表現多型を生むゲノム



動物は様々な色や形をもち、同じ種の中でも異なる姿形をしていることがあります。これを多型といい、多型を生み出すしくみの一つが、超遺伝子と考えられています。[超遺伝子については、113号の記事の3.超遺伝子\(スーパージーン\)](#)で解説しましたので、ご覧ください。



1. ダーウィンとフィンチ

進化論を唱えたチャールズ・ダーウィンが、その着想を得たのがガラパゴス諸島に住む小さな鳥、フィンチです。ガラパゴス諸島は、南米の太平洋岸の赤道直下にある火山群島で、大陸と陸続きになったことがないので、偶然漂着した生きものが独自の進化を遂げている場所です。ダーウィンは、それぞれの島に住むフィンチのクチバシの形に違いを見出し、「1つの種から目的に応じて変化したのではないか」と『ビートル号航海記』に記しました。実際、現代のDNAによる研究で、ガラパゴス諸島のフィンチは数百万年前に大陸の祖先種が島に渡り、環境の変化や種間の関わりにより、17種に分かれたことがわかっています。

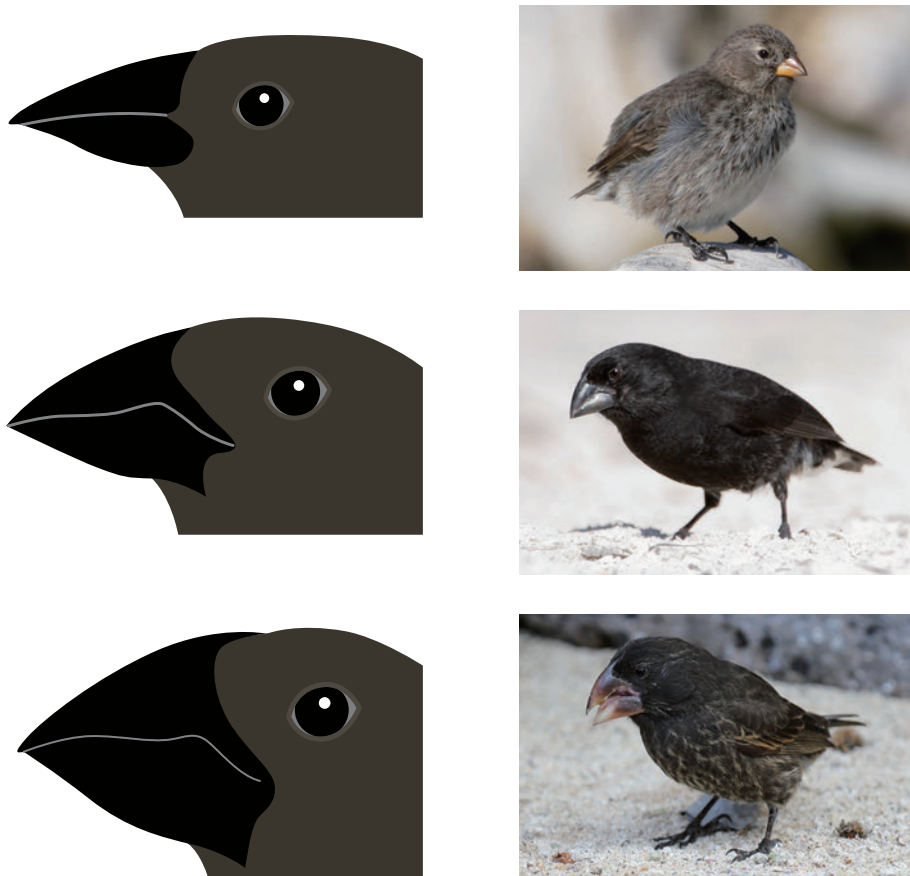
2. ガラパゴスフィンチの進化

フィンチのクチバシの違いから進化を実証したのは、プリンストン大学のグラント夫妻による、ダフネ島の全個体の追跡による研究です。40年にわたり気象条件による環境の変化に対して、フィンチの種がどのように影響を受けるか調査を続けました。



(図1) ガラパゴス諸島(左)とグラント夫妻がフィンチの研究を行った島として知られるダフネ島(右)
凝灰岩のクレーターでできており、樹木はない

フィンチは、それぞれの島で食べ物に適応して種が分されました。地上性のガラパゴスフィンチは、主に地面にいて種子を餌とします。オスの成鳥が黒、メスや若鳥は茶色や灰色の羽色をしています。大型のオオガラパゴスフィンチ(*Geospiza magnirostris*)、中型のガラパゴスフィンチ(*Geospiza fortis*)、小型のコガラパゴスフィンチ(*Geospiza fuliginosa*)の3種が同じ場所で見られますが、食べ物の大きさに棲み分けています。中型のガラパゴスフィンチに注目すると、その中にクチバシが大きいもの、中くらいのもの、小さいものがあります。2004年と2005年に起きた旱魃のあとガラパゴスフィンチの数を調べたところ、大きなクチバシをもつ個体が減っていました。旱魃で植物が育たず、大型の種子をめぐってオオガラパゴスフィンチと競合して、餌が足りなくなったのです。結果として、小さな種子を好むクチバシの小さいフィンチが生き残り、ガラパゴスフィンチ全体では、クチバシが小さくなる方向の進化が起きたように見えました。過去には、逆に小さな種子が不作で、硬い種子を割ることができるクチバシの大きいフィンチが有利だったこともあり、進化は一方向ではありません。クチバシの大きさは、大きなクチバシか小さなクチバシかを決める遺伝子座のどちらをもつかで変わります。得られる食べ物が変わるとそれに合わせたクチバシをもつものが生き残り、その遺伝子座が選ばれて、適応進化が起こるのです。

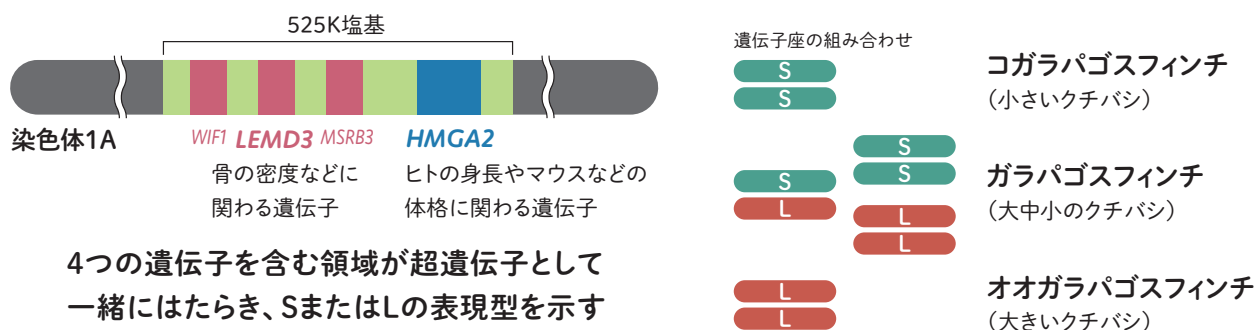


(図2) 3種のガラパゴスフィンチのクチバシの比較

上から、コガラパゴスフィンチ(体長11cm / 体重12g)、ガラパゴスフィンチ(体長12.5cm / 体重20g)、オオガラパゴスフィンチ(体長15-16cm / 体重35g)

3. クチバシの大きさを決める超遺伝子

長年のフィールド研究によって蓄積された形態や行動の観察に、血液サンプルの収集によるDNA解析が加わり、進化の背後にある原因の遺伝子を突き止める研究が始まりました。クチバシの大きさの遺伝子座は、個体ごとのDNAを比較して大きいものと小さいもので違いがある場所を探します。その結果、染色体1Aにある遺伝子HMGA2が候補に上りました。クチバシの形を決める遺伝子としてALX1が見つかっていましたが、大きさを決めるのは別な遺伝子でした。HMGA2遺伝子は、マウスでは機能を失うと成長が遅くなり、ヒトでは身長や頭の大きさとの関連が知られています。フィンチでも成長に関与して、大きさを決めると考えられます。DNAの比較からは、HMGA2とさらに3つの遺伝子がつながった約52万5千(525K)塩基の長さの領域が、クチバシの大小を決める対立遺伝子となることがわかりました。その中には、骨や皮膚の形成に関わることが予想されるLEMD3も見つかりました。4つの遺伝子の関係はまだわかりませんが、この525K塩基の領域が大小の違いの遺伝子座を構成していることから、この領域はクチバシサイズの「超遺伝子」であると考えられました。また、オオガラパゴスフィンチは大の遺伝子座のみ2つもち、コガラパゴスフィンチでは小の遺伝子座のみを2つもっていました。ガラパゴスフィンチは、両方の遺伝子座をもつので、大中小のクチバシが現れるのです。



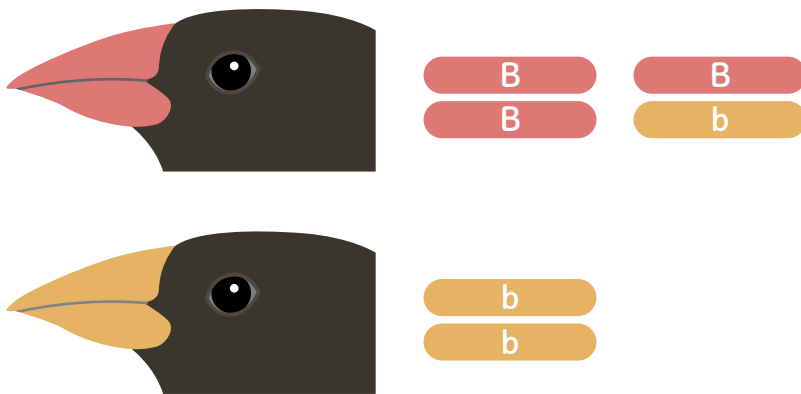
(図3) クチバシの大きさを決める遺伝子座

525K塩基の遺伝子座の4つの遺伝子の組み合わせが、大きなクチバシ(L)と小さなクチバシ(S)の表現型を表す対立遺伝子としてはたらき、組み合わせによってクチバシの大きさが決まる

さらに、地上性フィンチだけではなく近縁の樹上性フィンチでもこの遺伝子座がクチバシの大きさを決めることがわかりました。つまりこの領域は、地上フィンチと樹上フィンチが分岐する前から、クチバシの大きさを決める遺伝子座であったということです。

4. クチバシの色を決める遺伝子

フィンチの雛や若鳥のクチバシの色は、ピンクまたは黄色です。色の違いは遺伝で決まっており、ピンク色が顕性で黄色が潜性を示すことが知られていました。この原因遺伝子を探索したところ、24番染色体上のβ-カロテンオキシゲナーゼ2(BCO2)遺伝子が見つかりました。カロテノイドは、鳥や爬虫類など動物の体色に黄色を加える色素で、BCO2酵素はカロテノイドを分解します。ピンクのクチバシを決める遺伝子座ではBCO2の活性が上がり、カロテノイドが分解されて血色が透けるのでピンクに見えます。BCO2活性の低い遺伝子座を2つもつと黄色のクチバシになります。これは一つの遺伝子で表現型の多型を生む例です。成鳥になり繁殖の頃には、メラニン色素の沈着によって黒くなります。



(図4) クチバシの色を決める遺伝子座 BCO2の活性の高いBが顕性を示してピンクのクチバシになり、BCO2の活性が弱くカロテノイドが残るbは潜性で黄色のクチバシになる。

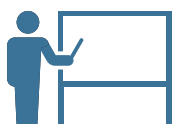
ガラパゴス諸島のフィンチは100万年前から、火山島であるガラパゴス諸島の変化に富む気候に耐え、限られた食料を利用しながら危機的な状況にも幾度も出会い、そのなかで適応したものが生き残りダーウインの描いた進化を今に見せています。

(参考文献) Erik D. Enbody et al. *Cur. Biol.* (2021), 31(24); 5597-5604.e7
Sangeet Lamichhane et al. *SCIENCE* (2016), 352(6284); 470-474
Erik D. Enbody et al. *SCIENCE* (2023), 381(6665); eadf6218
Galapagos Conservation Trust



ガラパゴスフィンチ
ダウンロードはこちら
PAPER CRAFT DOWNLOAD





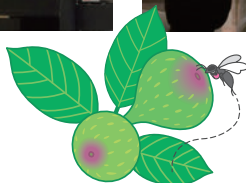
LECTURE

蘇 智慧 研究員 最終レクチャーを開催しました

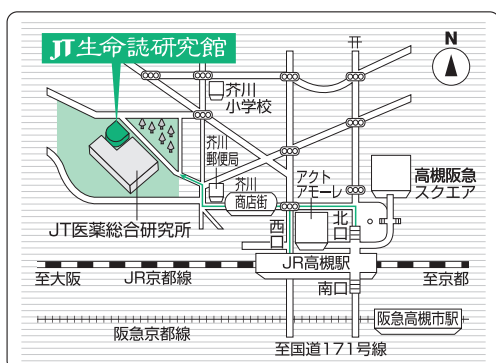
最終レクチャーを終えて

30年の時間は決して短いとは言えませんが、振り返るとあっという間でした。今回の講演を通して、若い頃の自分や、多くの仲間との出会い、研究に対する考えの変化、研究結果から得られた喜びなどを思い出すことができ、まさに感無量です。「研究生活には苦勞する時間が多いが、ワクワクする瞬間が必ず訪れる」それを信じて、追求し続けることが、私の研究生活の原動力でした。「歩く宝石」と言われるオサムシの研究から顕微鏡を通してしかその姿が見えないイチジクコバチの研究、そして地球上で最も多様化した昆虫類をはじめとする節足動物の進化を俯瞰する研究まで、楽しく30年間の研究生活を過ごしてきました。多くの皆さまに今回の講演を聴いていただき大変光栄でした。

蘇 智慧



催しの動画公開中



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。