

## 発生生物学Ⅱ

### (4) 調節卵とモザイク卵 (Regulative Egg and Mosaic Egg)

**調節卵**：初期卵割のある時期まで、割球が個体の全てを形成しうるもの。

例えばウニ卵を4細胞期に各割球に分離すると、それぞれの割球は小さいながらほぼ完全なプルテウス幼生まで発生する。ヒトデでは8細胞期の各割球がビピンナリア幼生まで発生する。すなわち、調節卵では分離された割球が予定域以上の発生可能性を実現する。腔腸動物、紐虫類、棘皮動物、腸鰓類（ギボシムシ）、脊椎動物などの卵が調節卵に属する。

**モザイク卵**：卵割の非常に早い時期に各割球が既に個体全体を形成しうる能力を失って、決められた部分しか形成できない卵。

例えばウリクラゲ（**Ctenophora:有櫛動物門**）の8細胞期に割球の分離を行うと、本来8列ある櫛板列が、その際の割球数に相応する数しかできてこない。またツノガイでは卵割に際し極葉を生じるが、極葉またはそれを含む割球を除去すると、正常発生で除去部から生じると考えられる頂毛や繊毛環後域を欠いた幼生が生じる（図23参照）。モザイク卵において調節の起らぬ機構としては、ウリクラゲの場合のように特定部位の細胞質の粘性が高いため材料の移動が起りにくいこと、極葉や極原形質などのように特定の材料が特定の部位に局在するようになっていることなどが考えられる。モザイク卵は櫛クラゲ類、紐虫類、線虫類、環形動物、節足動物、軟体動物、ホヤ類に認められると一般的に考えられている。

**モザイク卵**という概念は、Chabry (1887) が単体ホヤ *Ascidrella scabra* の2細胞期に、片方の割球をハリで刺して殺すと、片側だけの胚（半胚）になることを発見したことに始まる。その翌年(1888)に Roux がカエルで同様の実験をして、ホヤと同じく半胚になることを示し、**W. Roux** の**モザイク説**が提唱された。その後、Conklin がフタスジボヤで半胚では脊索や筋肉の細胞が正常の半分であること、4細胞期に1～2個の割球を殺すとそれに相応する欠陥胚が得られることを報告している。

**調節卵とモザイク卵の概念**  
は実験発生学の初期から存在したが、必ずしも対立する概念ではなく、割球の発生運命が決定される時期の差異によるものと考えられる。調節卵も発生が進めばモザイク期に達するので、モザイク卵と調節卵の区別は相対的なものと考えられることもできる

例1：8細胞期のウニ卵を動物極の4割球と植物極の4割球に分離すると動物極のものは永久胞胚になり、植物極のものも完全な胚は形成しえない

例2：ホヤの卵も著しいモザイク卵であるが、未受精卵を二つに切断してのち受精させる場合は調節が起って完全な幼生を生じることもある。

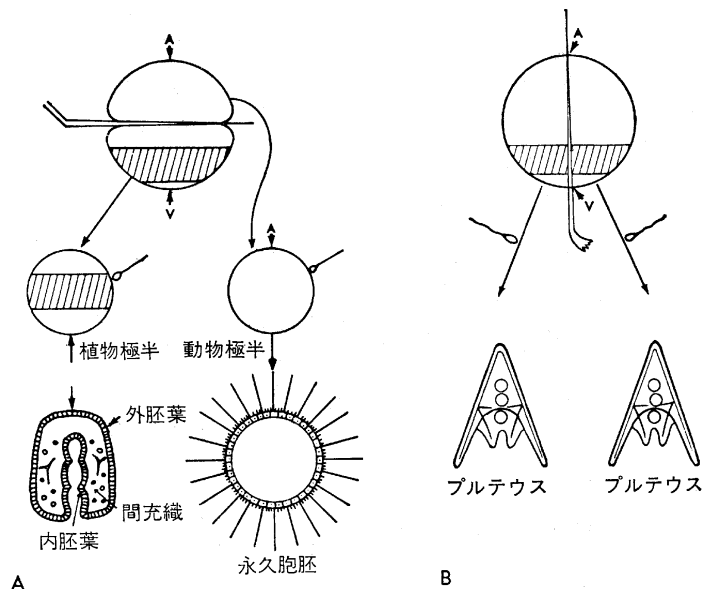


図5-7 ウニ卵の半分からの発生。(A)動物極半と植物極半：卵を赤道面に沿って、ガラス針で二分する。動物極半(右)は受精後胞胚(これは永久胞胚とよばれるものでそれ以後の発生はおこらない)に発生するが、内胚葉を欠いている。植物極半(左)は受精後不完全胚をつくる。(B)卵をA-Vの軸に沿って縦切りに二分する。各半は受精後、半分の大きさの完全な胚に発生する。(L. G. Barth, *Embryology*, Holt, Rinehart and Winston, Inc.)

例3：ウニ未受精卵を動植物極軸に添って2分し、受精させると発生はそれぞれ正常に進むが、赤道面に添って2分すると正常な発生が起こらない（右上図）。

例4：両生類の受精卵を2細胞期に分離すると、それぞれ正常に発生するが、第1卵割の卵割面を変えて、灰色新月環（灰色三日月）を含む割球と、含まない割球に分離すると、灰色新月環を含む割球は正常に発生するが、含まない割球は発生しない（右下図）。

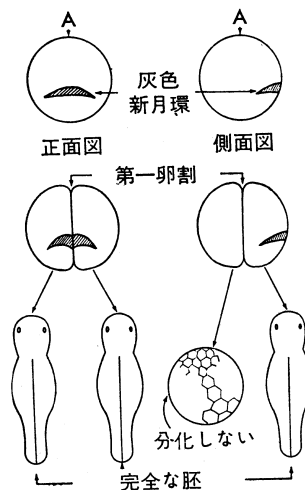


図5-8 灰色新月環の重要性を、2細胞期の各細胞を切りはなす実験によって示す。(左)灰色新月環の位置を示す正面図。卵が分割すると灰色新月環の半分ずつが二つの細胞のどちらにもはいる。もしこれらの細胞を切りはなしてみると、各々は完全な胚に発生する。(右)灰色新月環の位置を側面からみた図、第一卵割で、灰色新月環が2細胞のうちのどちらか一方にだけ含まれるようになった場合を示す。これらの細胞を切りはなすと、灰色新月環を欠いた細胞は発生しない。(L. G. Barth, *Embryology*, Holt, Rinehart and Winston, Inc. より)

## Mosaic development and Regulative development

**Mosaic development** : 発生は完全に cytoplasmic determinants によって制御され、全ての細胞の運命はその cell lineage によって定まり、胚の中での位置には関係が無い。

問題点は、複雑な構造の生き物だと、何千もの領域に segregate しなければならない。

**Regulative development** : 発生は完全に inductive interactions によって制御され、全ての細胞の運命は胚の中の位置によって決まり、その細胞の cell lineage は関係がない。

問題点は、細胞質の asymmetry が無いと、初期の symmetrical な胚の中の位置では運命を決めようがない。

どちらが単独で発生を制御しているのではなく、一般に初期には regulative development を、その後 mosaic development が起きる。

**August Weismann (1892)** 生殖質説 (germ plasm) を提唱した人。

生殖質の構成要素はデターミナントで、発生初期の卵割にさいして、卵細胞内に一定の配列をしているデターミナント(**determinants**)は、体細胞の系統では遺伝的不等分裂をして次第に特定の体細胞にふりわけられ、配分されたデターミナントの種類に応じてそれぞれの細胞の特性が決定する。生殖細胞へ導く細胞系列では、初めの生殖質はそのままの形で、分割されずに細胞から娘細胞に受けつがれ、新個体の生殖細胞の核を形成する。

上記の Weismann の遺伝的不等分裂の仮説は、後に W. Roux のモザイク説と合し、個体発生をモザイク的に説明する理論 (**ワイズマン-ルーのモザイク説 Mosaic Theory of Weismann-Roux**) として歴史的意義を持つようになった。

## ワイズマン-ルーのモザイク説 (Mosaic theory of Weismann-Roux)への反論

発生初期の卵割にさいして、核内に一定の配列をしているデターミナント (**nuclear determinant**) は、体細胞の系統では遺伝的不等分裂をして次第に特定の体細胞にふりわけられ、配分されたデターミナントの種類に応じてそれぞれの細胞の特性が決定するという説に対して、卵割核の同等性を示す実験が行われた。

**Hans Driesch** の4細胞期の胚をスライドグラスで挟んで、次の卵割面を変える実験（下図左）。・・・正常な胚になる。

ウニ卵の割球から完全な胚 (1892) の実験も

**Hans Speman (1902)**の受精卵の狭窄実験（下図右）。  
無核の卵片側に遅れて核が入り込んで、正常胚になる。

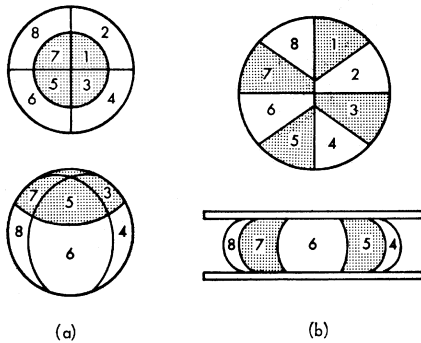


図5-1 正常に分割した卵(a)，および第1-第3分裂の期間にわたって、おしつけておいた卵(b)における分割球の位置を模式的に示す。この図では核は示されていないが、圧力をかけられて分割した卵の娘核は、正常卵の割球におけるのとは、細胞質中における位置を少しく異にしている。(Huxley and DeBeer, *The Elements of Experimental Embryology* より, Cambridge University Press の好意による)

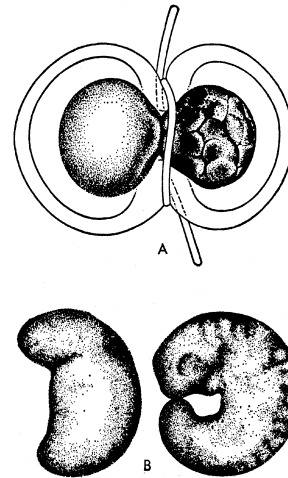


図5-2 イモリ胚の双子づくりの実験で、一半では核がおくれてはいた場合。(A) 2細胞期の卵を第一分割溝にそってくっつけたが、融合核は右側にだけ残った。すると右側だけが分割したのであって、図示した時期では、しばった面に最も近い核が未分割の左半にはいり込もうとし、そこで分裂を始めかけている。(B) (A)から発生した双子胚。核のおくれてはいた左半の発生のおくれがみられる。(H. Spemann, *Embryonic Development and Induction* より, Yale University Press の好意による)

### Briggs & King (1955) のカエルの核移植実験

受入側の卵を単為生殖のようにガラス針で突き刺して付活しておき、その後に除核する。次に、核を提供する細胞は、比較的発生の進んだ胚をバラバラにして単離する。そして、1個の細胞をその直径より細いマイクロ・ピペットの先に吸い上げる。すると、細胞の表面は破れるが核はピペットを受入側の卵に差し込むまで、自分の細胞質で保護されている。  
結果：後期胞胚からとった核は正常に発生する。ただし、さらに発生が進むと内胚葉からとった核移植胚は外胚葉を欠くカエルになる。*Xenopus* でも胞胚期の核移植では、同様の結果が得られた。しかし、中には餌を食べるようになったオタマジャクシの腸の細胞核の少なくとも20%以上もが腸だけでなく筋肉や神経細胞に分化させる能力を保持している。

**J. B. Gurdon et al. (1975)** アルビノ *Xenopus* の表皮細胞の核を wild *Xenopus* の除核卵に移植してアルビノのクローンガエルを作成に成功。

★発生の初期では、割球の核は等しく正常発生させる能力を維持している。さらに発生が進むと、安定的な核の変化が起こることも事実であるが、正常な発生を起こさせる核もある。

### ES 細胞 (embryonic stem cells) と iPS 細胞 (induced pluripotent stem cells)

①ES 細胞：胚盤胞期の内部細胞塊をばらして培養した細胞

全能性 (totipotency) 受精卵---胚盤と身体を形成する細胞になる。

分化万能性 (pluripotency) 内部細胞塊 (身体を形成する細胞)

多能性 (multipotency) 神経幹細胞や造血幹細胞---一部の系統の細胞にしか分化しない

②iPS 細胞：ES 細胞で特異的に発現している遺伝子から重要な24の遺伝子を特定し、それを4つまで絞り込んで、この遺伝子をレトロウィルスをベクターにして皮膚の繊維芽細胞に導入した。

iPS 細胞の発想はクローンガエルの作成がヒント。分化した細胞の核が totipotency を示す。

**Muse 細胞**：2010/04 に東北大学出沢真理教授らが報告。ガン化しない、分化多能性がある。一方増殖率が低いのが難点。骨髄幹細胞との関係も不明。

**mi-iPS 細胞** : 2011/05 大阪大学森正樹教授が ES 細胞や iPS 細胞で多く検出されるマイクロ RNA (60 種類ほど) の中から 3 種類を選んで、脂細胞に振りかけ iPS 細胞を作り出す方法を開発。従来のウイルスを運び屋にして遺伝子を組み込む方法と比べて細胞内の遺伝子を傷つける心配がなく、がん化のリスクは低い。RNA 断片を含む溶液を細胞にかけるだけでいいため、将来は iPS 細胞を簡単に作る試薬の開発なども期待できる。ただし、iPS 細胞になる確率がとても低いのが難点。

**ダイレクト・リプログラミング** : 2-3 年前から、マウスなどで行われていた。スタンフォード大学研究チームは遺伝子 4 種類を人の皮膚細胞に入れて 4 ~ 5 週間培養し、iPS 細胞を経ないで直接神経細胞を誘導することに成功。約半数が神経細胞の一種ニューロンになり、神経細胞として働くことも確認した。

**Glis 1 (グリス・ワン) 遺伝子** : 2011/6/09 山中グループは、がん遺伝子の代わりをする Glis 1 遺伝子を発見。ヒトの皮膚細胞を iPS 化する成功率も 10% が 40% までに上昇する魔法の遺伝子。

**体細胞核のリプログラミング** : 2011/10/6 卵母細胞に他人の体細胞核を導入して 体細胞核をリプログラミングさせ分化万能性を持った細胞 (三倍体化) にする。卵母細胞の核を体細胞核と入れ替えると、発生が卵割期で停止してしまうが、この方法だと胚盤胞期まで進み、ES 細胞化に期待が持てる。