

発生生物学 II

(9) 再生と無性生殖 (Regeneration and Asexual Reproduction)

卵細胞から発生した胚の形態形成と分化による組織・器官の形成のほかに、こうして形成された生体の一部分が破壊されるのを契機に、いったん特殊化した組織に新しく形態形成と分化の過程が呼び覚まされることが、多くの動物で認められている。これが再生の現象である。

- a) 再生能力の発現程度は動物や器官によって様々である。
- b) 必ずしもすでに分化した生体に残った組織細胞の単純な増殖による補償的修復だけではなく、胚発生時の形態形成過程と同じような過程を経て現れる場合もある。
- c) さらに、この再生は、その極端な場合には、単なる欠損の修復には止まらず、新しい個体の形成まで至る。即ち、性細胞の関与なしに体細胞から個体の形成—無性生殖—である。

このようなことは、再生現象の研究が有性生殖による生体の形成、組織分化と器官形成の研究を補う不可欠の分野であることを示している。

Morphallaxis or morphallactic regeneration (形態調節) : 損傷を受けた個体の残部の組織や細胞が、その本来の分化を一度失ったのちに再分化し、あるいは単に本来の相互位置を変更し、完全な調和した個体(体の各部の大きさの比率が一定である)を再編成する調節的現象。再生の一形式。

Epimorphosis or epimorphic regeneration (付加形成) : 付加再生、真再生と同義。再生芽を形成し、細胞増殖を必要とする、動物の再生の一形式。形態調節と対比させられるが、区別が明らかでない例もある。

再生能力の知られている動物

腔腸動物門 (Coelenterata) : 再生能力はとても高い。Trembley が 1740 年に淡水産のヒドラで初めて再生現象を観察した。ヒドラは 200 分の 1 のサイズの切れ端からでも個体が再生される。腔腸動物では、ポリプ状の個体の方がクラゲ型の個体より再生能力が高い。

ヒドラの再生は欠損部を前と同じ位置に形成する。小さい断片の時は別として、一般に付加再生の様式を示す。

扁形動物門 (Platyhelminthes) : プラナリア (渦虫綱 三岐腸類) も再生能力が高い。ヒドラと同様に欠損部を補うように再生する。ただし切断面が前方に偏りすぎると頭部を後方に形成することがある。

プラナリアの再生には新生細胞 (neoblast) と呼ばれる大きな核と顕著な仁 (核小体) を持った円形または紡錘形の細胞が関与していると考えられている。それを示す実験に Dubois(1949)の X 線と移植を使った実験や、*Baguna(1989)のプラナリアの解離細胞から neoblast を集めて X 線照射個体に注入する実験がある。

問題点は neoblast が均一な細胞集団かどうかは明確になっていないこと。

紐形動物門 (Nemertini) : ヒモムシは再生力を持ち、非常に小さい体片から個虫を再生することが出来る。

環形動物門 (Annelida) : 多毛類、貧毛類共に切断すると前半分からは後部が、後ろ半分からは前部が形成される。

貧毛類のミミズでは切断で 2 匹の完全個体が再生される。

後部から頭部を再生するときは 4-5 環節 (segments) しか再生されない。

従って、切り取りが 5 環節以内なら完全個体、以上なら環節が不足した個体が再生する。生殖巣のある 10-14 環節以降で切断すると頭部 4-5 環節が再生するだけなので、生殖巣のない個体となる。しかし、後部再生には制限が無い。

軟体動物門 (Mollusca) : 再生力は弱い。

腹足類 (gastropods) では、眼柄 (eye stalk)、頭や足の一部が再生可。

頭部全体の再生は起きないし、脳神経節 (cerebral ganglia)が残ってないと再生せず。

頭足類 (cephalopods)では、足を再生。

線形動物門 (Nematoda)：線虫類は再生力が非常に弱い。制限された細胞数などが理由か？

節足動物門 (Arthropoda)：

甲殻類 (Crustaceans) 足の再生は Adult でも起こる。

昆虫 (Insects) 幼生の時だけ再生可。

棘皮動物門 (Echinodermata)：ヒトデ類は再生能力が高いが、ウニ類は低い。

半索動物門 (Hemichordata)：ギボシムシの中には再生するもの、無性生殖するものがある。

脊索動物門 (Chordata)：

群体性のホヤ類の数種は非常に再生力が高く、小さな体片から個虫を再生する種もある (ミサキマメイタボヤ)。

有尾両生類は再生力が比較的高く、四肢を再生させることが出来る。

ヒドラやプラナリアの実験から、再生される部域の位置 (パターン) を決定するシステムが存在することがわかる。

パターン形成 (発生の) [pattern formation]

生体中で異なる細胞集団が幾何学的に一定の規則をもって配置されるとき、そのような配置の様式 (パターン) が形成されること。成体における体表の模様や体節動物の各体節における付属物の配置、さらに広くすべての動物の体制をパターンとみなすことも可能である。

また成体における固定したパターンとは別に、発生過程では諸パターンが時間経過と共に変化する。発生におけるパターンの形成については、とくに昆虫の成虫原基の分化における区画やホメオティック突然変異にみられる付属肢各部位の相同性

などでよく研究されている。L. Wolpert (1968) は、両生類の肢芽からの四肢のパターン形成に於いて「進行帯説」を提唱し、このパターン形成を「位置情報」という概念を用いて説明している。

すなわち、細胞集団の一方から他方に向かう情報物質の流れ、あるいは濃度差によってその集団が閾値以上と以下の部分に非連続に二分され、それぞれ異なった反応をおこすことによってこの種の分化がおけると説明される。

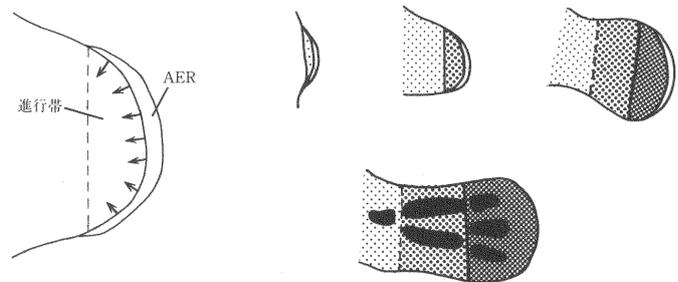


図2 進行帯。矢印はAERからの進行帯維持因子の作用を示す。

図3 進行帯説。網かけ模様は発生と共に変化した位置価を表わす。

位置価 [positional value]

モルフォゲンの勾配など、適当な位置信号によって個々の細胞にその位置 (系の中での照合点に対しての位置) を指定する価を与えたもの。発生におけるパターン形成に位置情報が組込まれる仕組みの説明として導入された用語 (L. Wolpert, 1971)。細胞は、与えられた位置価を自らのゲノムに照らして適当な遺伝子を発現する。したがって、同じ位置価に対しても、それが与えられた細胞のゲノムのちがい、また遺伝子発現についてのゲノムの状態のちがいによって、異なった形質が発現する。このように、位置価は細胞の位置によって決まる価であると同時に、ある位置信号を与える系の中の細胞のもつ性質とも見なすことができる。位置価と細胞のもつゲノムとが働いて分子レベルでの分化 (molecular differentiation) がおこる過程を「細胞による位置情報の解釈」と規定する。

位置情報 [positional information]

発生中の多細胞系において、個々の細胞が受ける全体の中での位置的情報。それぞれの細胞がお

のおのの位置に応じた挙動をすることにより調和ある形態が形成されるという理論の中心的な概念 (L. Wolpert, 1968)。したがって、この理論には細胞が位置を決める機構の存在、位置情報が細胞の挙動へと表現しなおされること、また形態形成一般における普遍妥当性などの仮定もひとまとめに含まれている。この理論は、イモリ、昆虫などの再生における多肢形成を的確に説明できる極座標モデルやヒドラの再生パターンの説明などに用いられたフランス国旗モデルの基礎となっている。位置情報を与える分子的基礎として、レチノイン酸やホメオボックス遺伝子産物の濃度勾配などが候補とされている。

モルフォゲン説

勾配説の一種で、モルフォゲンと呼ばれる化学物質の濃度勾配によって細胞に位置情報を与えるとする説。

軟骨は肢芽内で後ろ側のものから順に形成される。しかし、軟骨分化を始める前に、肢芽内でそれぞれの軟骨をつくるための領域が区別されているらしい。この前後軸方向の領域分けに際して中心的な役割をするものとして、肢芽後端部に **zone of polarizing activity (ZPA)** と呼ばれる特殊な領域が存在する。

ZPA を発生初期の肢芽前端部に移植すると鏡像対称の過剰指形成が起こる。ZPA から放出されるモルフォゲンの候補として、レチノイン酸 (RA) が知られている。

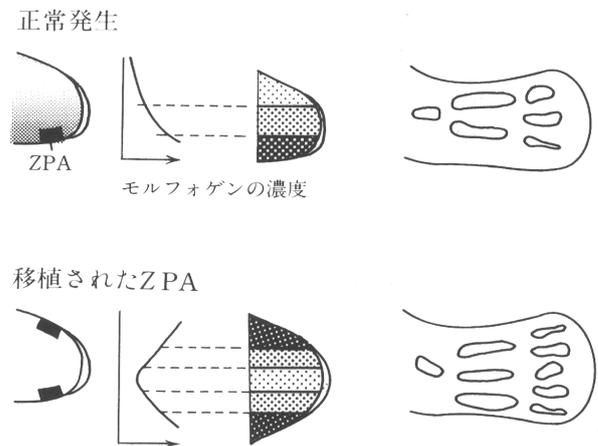
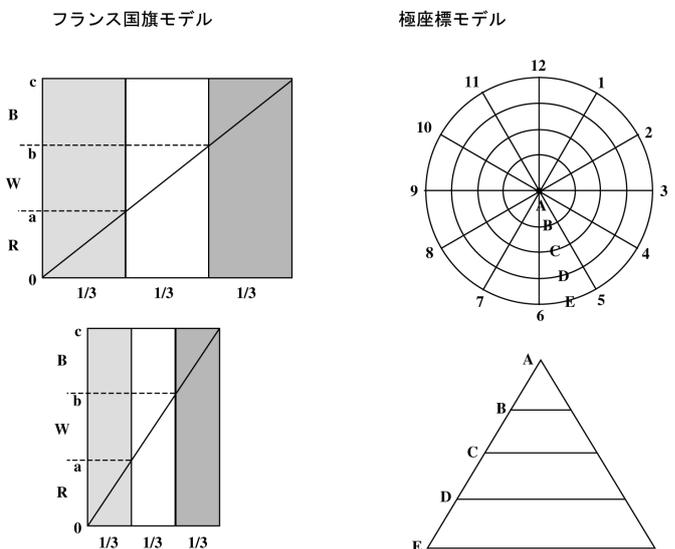


図4 モルフォゲン説。正常発生およびZPAを移植した場合に考えられるモルフォゲンの分布とそれぞれの場合に形成される軟骨パターンを示す。

フランス国旗モデル (三色旗モデル) [French-flag model]

発生中の多細胞系において、細胞に位置情報を与えると考えられるモデルの一つ。主としてL. Wolpert (1978) が提唱。細胞がフランス国旗上に配列していて、それぞれの細胞は国旗上のどこに位置するかの情報を得て青色端から三分の一以内の細胞は青に、中央の三分の一の細胞は白に、赤色端三分の一の細胞は赤に分化するものとする。これは青色端から赤色端に向けてある勾配を考え、青・白・赤の境界に閾値を設定することで説明される。この国旗を半分縮小すると、青色端からの勾配は傾きが2倍になり、閾値を決定する幅が二分の一になり、その結果この半分の国旗中の細胞はやはり三分の一ずつ青・白・赤への分化領域に属することになり、つまり系の大きさが変化しても全体として調和のとれたパターンが形成される。この考えはヒドラの再生系や肢芽の発生などをよく説明するが、勾配や閾値の本質については不明の点も多い。



極座標モデル [polar coordinate model]

このモデルでは四肢切断面の円周上に連続的な位置値を設定する。そして、再生は切断によって失われた位置を補う方向に進展する。アホロートルの肢を切断し、180度回転して切断面に移植すると2本の過剰肢が決まった位置に形成される。この現象はモルフォゲン説では説明できない。

付加形成 (epimorphosis) における調節機構を説明するためのモデル。V. French (1976)らが提案し、S. V. Bryant (1981) らが改訂した。ショウジョウバエの成虫原基、ゴキブリやイモリの肢などの部分切除・移植などによって起る再生や重複、過剰肢形成などのパターン調節を、細胞と細胞の接触による相互作用によって説明している。付属肢の先端を中心とし、つけ根を外周とする極座標を考え、細胞はその座標の価で表される位置価を与えられるとする。成虫原基や肢の一部を切除したとき、傷口の治癒の過程で本来は隣合わないはずの位置価をもつ細胞が相接するようになる。互いに位置価の隔りを認識すると、それに応じた細胞増殖が起り、娘細胞は位置価の不連続をなくすように新しい位置価を獲得する。この場合経線の価(図の0から12)に関しては最短間挿則 (shortest intercalation rule) が、緯線の価(図のAからE)に関しては先端化則 (distalization rule) がつねに成り立つとする。極座標系の一部を扇形状に切除した場合、例えば図の3から6への弧を含む扇形を切除したとすると創傷治癒の結果経線の価3をもつ細胞と6をもつ細胞とが相対峙することになり、細胞増殖により生じた細胞に、両者の中間の位置価が新生される。その際、隔りの小さい方、この場合3(4、5)6の()の中が新生され、決して3(2、1、12/0、11、10、9、8、7)6のようには新生されない。これを最短間挿則という。その結果失われた部分が再生される。一方切り取られた小さい扇形状の断片でも最短間挿則が成り立ち、4、5の位置価が新生されるので、こちらは重複が起る。付属肢の先端側あるいは基部側の半分を切除することは、極座標系では、ある緯線より内側あるいは外側を切除することを意味する。この場合にはまず傷口が収縮して、同一緯線上の細胞の間で接触が起り、位置価の異なる細胞どうしが接触した場合には最短間挿則に従って位置価の新生が起る。こうして生じた細胞は経線の価に関して、最初の切断面より先端(極座標の中心)に近い位置価を取るのので、これを先端化則と名付ける。以下この過程をくり返すことにより切断面より先端側の構造が形成される。これは切株にとっては再生であり、切り落された肢にとっては重複を意味する。切株に、切除した肢などを軸を回転させてから移植した場合などにも、同様の原理を適用することにより、過剰肢形成を矛盾なく説明できる。

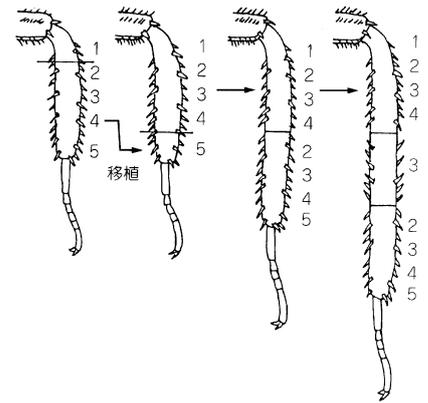


図2・15 ゴキブリの脚の移植・再生
2345の部分を1234の先に移植すると、3が挿入される、とげが逆向きになることに注意

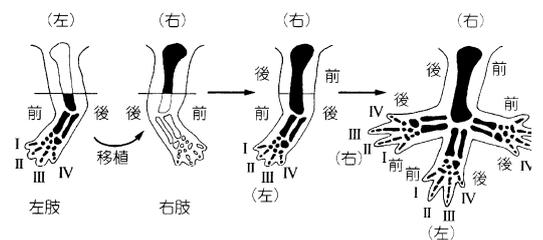
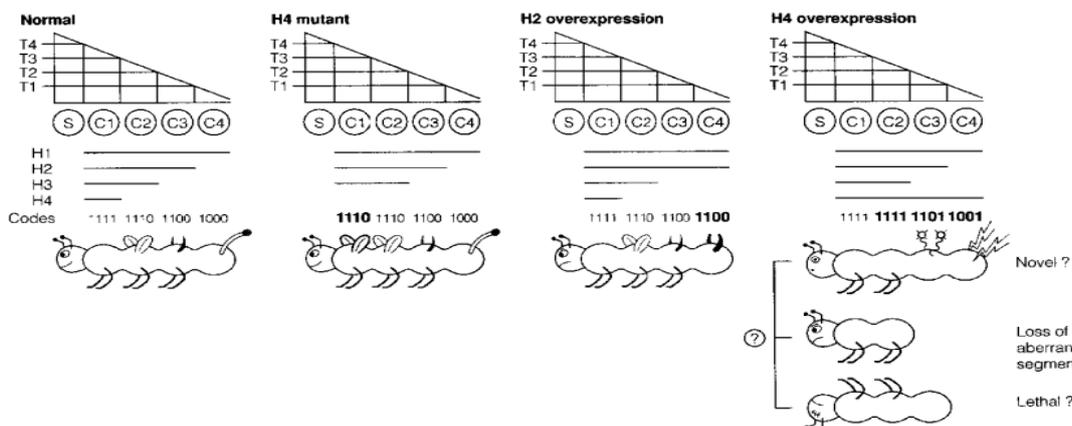


図2・16 イモリの左肢先端部を右肢基部に移植
前後が逆になると、3本の肢ができ極性の連続性がみられる

ホメオティック遺伝子群によるパターン形成の調節



ホメオティック遺伝子 [homeotic gene] は、ホメオーシスを引き起こす突然変異の原因遺伝子として同定された遺伝子群。動物・植物を通じて見出されるが、特にショウジョウバエの正常発生における形態形成を制御する遺伝子としてよく研究が進んでいる。ショウジョウバエでは第三染色体右腕に複数の独立したホメオティック遺伝子が集合してクラスターを形成する。これらはアンテナペディア遺伝子 (antennapedia gene)を含む五つの遺伝子からなるアンテナペディア複合体 (antennapedia complex)、およびウルトラバイソラックス遺伝子 (ultra bithorax gene)を含む三つの遺伝子からなるバイソラックス複合体 (bithorax complex)であり、これらをまとめて **HOM 複合体 (HOM complex)** という。正常発生においては分節遺伝子群の制御により体の前後軸に沿って領域特異的に発現し、体節に固有構造を生じるような分化経路を決定する選択遺伝子としての機能をもつ。突然変異による遺伝子機能の喪失や、異所的な遺伝子発現はホメオティック突然変異を引き起こす。アンテナペディア複合体の遺伝子群は頭部から中胸節までの構造決定、バイソラックス複合体の遺伝子群は後胸節から腹部体節の構造決定を行う。クラスター上での遺伝子の相対位置と決定を行う体節の前後軸に沿った相対位置に平行関係がある。ショウジョウバエのホメオティック遺伝子はホメオボックスをもち、蛋白質産物のホメオドメイン蛋白質は転写制御因子として機能する。HOM 遺伝子はクラスター構造をもつ遺伝子群として広く動物界でゲノム中に見出され、旧口動物および新口動物の原索動物までは一つのクラスター、脊椎動物では異なる染色体上に四つのクラスターがある。各遺伝子のクラスター上での相対位置、ホメオドメインのアミノ酸配列は動物間で極めて類似していて、進化的に起原を共有していると考えられる。脊椎動物ではこれらの遺伝子は **Hox** 遺伝子とよばれ、クラスター上での遺伝子の相対位置と平行関係にあるような頭尾軸に沿った領域特異的な発現をする。Hox 遺伝子群は、菱脳分節の分節に固有の分化、脊椎骨・肋骨の頭尾軸に沿った固有の形態形成、四肢の軟骨パターン形成などを制御する。

*ホメオーシス Homoeosis : 相同異質形成、転座現象

本来の付属構造が他の体節の付属構造によって置き換えられる代置転座。たとえば、エビの眼柄を切断すると触角が再生する、あるいは、カマキリの触角を切断すると歩脚が再生するなど。

ホメオティック遺伝子が働く前に体節が形成される必要がある。体節形成には分節遺伝子 (segment gene) が働く。分節遺伝子には3種類のクラスター遺伝子群が知られており、ギャップ遺伝子 (gap gene); 異常になるといくつかの体節が連続して欠損する)、ペアルール遺伝子 (pair rule gene); 異常になると一つおきの体節が欠損する)、セグメントポラリティ遺伝子 (segment polarity gene); 各体節の特定部分が欠損しその代わり残った部分の鏡像対象系が生じる) である。ギャップ遺伝子が発現して、ペアルール遺伝子の発現を制御し、次ぎにペアルール遺伝子が発現して、ホメオティック遺伝子の発現を制御するといったカスケードが考えられている。