

創発セミナー第2回報告

東京大学薬学部遺伝学教室 三浦 正幸

大隅基礎科学創成財団の第2回創発セミナーは、KKR ホテル東京にて、企業会員の方と財団の関係者とが丸テーブルを囲んだ和やかな雰囲気での始まりでした。今回のテーマは、「注目を浴びる「生殖産業」の基礎となる研究の紹介」です。

「次代に生命をつなぐ生殖細胞の作られる仕組み」

小林悟 筑波大学 生命領域学際研究センター教授

筑波大学の小林悟さんは、ショウジョウバエという小さな昆虫を使って生き物が生を綿々と続くことを媒介している生殖細胞（精子と卵子をつくる細胞）の研究をしています。

小林さんは「体には死なない細胞があるのを知っていますか」と問いかけます。私たちがここにいるのは、親がいて、そしてその親のまた親がいて、と綿々と命が受け継がれた賜物ですが、これを可能にするのが精子や卵である生殖細胞なのです。体にはこの生殖細胞とそれ以外の体細胞があります。私たちが形作る体細胞は、やがて死んでしまいます。その意味では、私たちは、生殖細胞を未来へ伝える乗り物と捉えることができます。このようなことは、どのような仕組みで実現されているのでしょうか。



筑波大学 小林悟 教授

生殖細胞と体細胞という2種の異なる性質をもった細胞は、受精して体づくりが始まる早期にわかれていきますが、小林さんはこの生殖細胞と体細胞とを分けるスイッチを見つけようと研究を始めました。ショウジョウバエ卵には前と後ろという違いがあって、発生が進むと後ろ側に極細胞（将来の生殖細胞になる細胞で、始原生殖細胞ともいわれる）が作られます。この卵の後ろ側の細胞質を少量抜き取って、前側に注入してやると、本来生殖細胞ができない前側にも極細胞ができてきます。これは卵の後ろ側に、何か極細胞へとスイッチをオンにする物質があることを示唆します。小林さんは、Nanos とよばれるタンパク質にこの働きがあることを突き止めました。Nanos は極細胞で、この細胞が体細胞ならないように働き、細胞の分裂を止め、細胞が死なないようにする大事な役割を發揮します。この研究がきっかけになって、ヒトを含めて多くの生物で Nanos と似たタンパク質が生殖細胞の形成に関わることが明らかになりました。



始原生殖細胞になることが決まると、次にこの始原生殖細胞が卵になるか精子になるかの運命がまします。この仕組みはどうなっているのでしょうか。これまで始原生殖細胞の性は、卵巢や精巣といった生殖巣の中で周りの影響を受けて決められると考えられていました。ところが小林さんは、始原生殖細胞が卵になるために必要な *Sxl* 遺伝子が、生殖巣に入る前から雌では ON、雄では OFF になっていることを見つけました。そして、雄の始原生殖細胞で本来は OFF になっている *Sxl* を ON にしてやり、この細胞を雌の生殖巣に移植すると雄の始原生殖細胞が卵を作ったのです。生殖細胞の性は、始原生殖細胞が生殖巣に入る前の段階から決まっていたのです。

始原生殖細胞の性が早くから決まることがわかりましたが、永遠の命を紡ぐ生殖細胞は良質な細胞でなくてはならないでしょう。どんな細胞でもその核にある DNA は複製のエラーや活性酸素によってダメージを受けますが、始原生殖細胞は次世代に命をつなぐ細胞ですから、DNA に傷があったのでは困ります。小林さんは、現在、始原生殖細胞の品質をよく保つ仕組みを明らかにしようと取り組んでいます。

ところで、小林さんの座右の銘は古代ギリシャ数学者ユークリッドがいった「幾何に王道なし」とのこと。この言葉は、研究のスタートとゴールは同じでも、そこに至る行き方（考え方）は複数あることを教えたものです。小林さんは、生物の研究には考え方やアプローチの自由度があって、ここに「個性」がでてくるのが魅力的だといいます。研究を始めてまもなく指導教官の岡田益吉先生から「小林くん、宝は道に落ちていないよ、掘らなきゃ見つからない」といわれたそうです。鋭い。素朴なことに疑問をもって、研究でそれをわかろうと思ったらどんどん深みに入ること。岡田先生の言われたことは、実は研究の王道ではないでしょうか。

根源的な生物の仕組みは進化上保存されていたり、あるいは、生物の特殊な解決法が他の生物の解決法を考えるヒントになるでしょう。小林さんは、異なった動物間での仕組みを比較しながら生物がとっているスマートな解決法を探る研究で「幾何に王道なし」を楽しんでいました。

なお、小林さんの研究で用いているショウジョウバエですが、この生き物は私も研究に使っている遺伝学研究のスーパースターです。一世紀以上前にコロンビア大学のモーガンが赤眼ショウジョウバエのなかに、白眼のハエがいることに気づいたのをきっかけに、モーガンのグループは眼の色や体の様々な変異型質がどうやって遺伝するかを研究する方法を確立していきました。そして、遺伝子が物質であることを確信し、遺伝子が染色体に乗っていることをつきとめました（1933年のノーベル賞）。ショウジョウバエの眼は複眼で大きくて、赤ら顔に見えます。ショウジョウ（猩々）とは赤ら顔をした、陽気な酒の神様として能にも登場するという話を小林さんがされました。

「精子を作る細胞たち：個のランダム性が集団を支える」

吉田松生 自然科学研究機構 基礎生物学研究所教授

基礎生物学研究所の吉田松生さんはほ乳類の精子形成の仕組みを研究しています。吉田さんは、精子は次世代に命をつなぐ細胞ですからその遺伝情報は正確なまま、高い生産性を維持している、すごいことがおこっているといます。小林さんの話にもでてきた始原生殖細胞は、ヒトでは胎児期に作られますが、この細胞は精巣の中で思春期がくるまでじっと休んでいます。思春期以降は毎日 7000 万から 1 億もの精子が作られ、しかも、その産生は高齢になっても続きます。確かに歩止まりの高さは驚異的かもしれません。

始原生殖細胞からできる精子の源になる細胞（精原細胞）は組織幹細胞のひとつです。これは恒常的に特定の細胞を生みだしつつ（細胞分化）、源が枯渇しないように幹細胞としての性質を維持する複製（自己複製）をおこなっている細胞です。幹細胞はその数が一定に保たれなくてははいけません。なぜなら、幹細胞が増えすぎるとがんになってしまう危険性がありますし、分化が加速すると源が枯渇してしまうからです。それでは、この大切な幹細胞はどのようにして一定数に保たれるのでしょうか。これが吉田さんの疑問です。では、どんなアプローチでこの問いに答える研究ができるのでしょうか。吉田さんは幹細胞のふるまいをライブで観ればいいのか、ということで下村脩先生が発見したオワンクラゲの緑色蛍光タンパク質を使って、生きたマウスの精巣で精原細胞を光らせることに成功しました。



自然科学研究機構 吉田松生 教授

これまで、組織幹細胞はそれを取り囲むニッチ細胞という細胞によって生存や未分化な性質が維持されると考えられてきました。ところが実際に精原細胞のふるまいを観察すると、居心地の良い特別な場所（ニッチ）にじっとしているわけではなく、幹細胞は動き回っ

ていました。さらに、一つ一つの幹細胞の運命を追跡できる実験を工夫して観察しました。すると、個々の幹細胞はたくさん分化した細胞をつくるのもいれば、あまり分化細胞は作らずに自己複製をせっせとしている細胞もありで、一口に幹細胞といってもその作り出す細胞の運命はバラバラでした。これでは、「幹細胞はどのようにして一定数に保たれるのか」に答えることは簡単ではなさそうです。しかし、ばらばらな性質をもつ幹細胞の運命をたくさん観察して平均化するとその性質は驚くほど安定でした。精子ができる精細管 1 mm あたりの幹細胞の数は、必ず 32-34 個という高い精度で決まっています。さて、この結果をどう解釈するか。

吉田さんは、幹細胞の挙動から幹細胞の数を一定に保つ仕組みを説明するモデルを考えるために、イギリスのケンブリッジ大学の理論物理学者 Ben Simons さん、David Jörg さんと共同研究をすることにしました。その結果、1. 一つ一つの幹細胞はランダムに分裂して数が増える。2. 局所の幹細胞密度が上昇する。3. 幹細胞密度が一定になるようにランダムに分化する。こうすることによって、幹細胞が自己複製と分化という非対称な性質を集団として一定に保っていることを説明するモデルを作ることに成功しました。個々の幹細胞はランダムに振舞ってもそこにローカルなルールがあれば全体に秩序が生まれるのです。「自己組織化」ということがおこっていたわけです。



ただ一つの受精卵から親になることは生物学者を魅了して尽きないだけでなく、この驚異的な変化はプリゴジンを始めとする物理・化学者の興味をも焚き付けてきました。特にプリゴジンの興味を引いたのは、生理現象とは異なって時間とともに不可逆的に進む発生現象です。吉田さんの話を聞いて自己組織化の考え方を唱えたプリゴジンの本を思い出しました。「実際、自然は予想不可能な新しさ」に満ちている」とプリゴジンは言います（プリゴジン、確実性の終焉）。吉田さんが精子形成の研究から見いだした「ランダムな個が支える集団の安定性」は、発生現象の様々なできごとを考えるヒントになりそうです。

最後に、吉田さんは「展覧会のように、サイエンスを楽しんでほしい」「日本文化は、自然をありのままに捉える感性をもっている。並列思考、多神教、粘り強い国民性」との科学観を紹介。サイエンスは共通言語でやっていますが、そこに国民性が見えるのも面白いですね。

「わが国の生殖医療の現状と問題点～生殖医療の現場から～」

原田美由紀 東京大学医学部附属病院 産婦人科 講師

今回のセミナーの最後は東京大学産婦人科の原田美由紀さんが「わが国の生殖医療の現状と問題点～生殖医療の現場から～」ということで講演をされました。原田さんは卵巣や卵胞という卵子を取り囲む環境が加齢や肥満で悪化し、卵子の健康状態に影響するメカニズムの研究をしていますが、今日は臨床の話をしてくださいました。



東京大学医学部附属病院 原田美由紀講師

不妊治療では一般不妊治療に加え体外受精（ART, assisted reproductive technology）が広く施行されるようになってきています。女性の挙児希望年齢は上昇し続けていて、2017年、

東大病院では不妊外来受診者の平均年齢は 36.2 歳、体外受精患者の平均年齢は 38.5 歳でした。卵子の数は胎児期に一定数作られ出生時には 30 万個あります。この卵子は生まれてからは作られず、この卵子のプールから性周期にしたがって 1 つずつ排卵され、加齢によって減少し続けます。出生児 30 万あった卵子は 35 歳では 1 万 6 千まで低下、50 歳でほぼ 0 になります。また、加齢により卵子の質が変化することが、高齢での体外受精妊娠率低下からも考えられますが、どのような質的变化がおこっているのかはあまりわかっていないようです。

男性側の問題も注目され、1973 年から 2011 年の間に不妊か否かとは無関係に集めた欧米男性の精子濃度、総精子数は 50-60%減少しているとのレポートがあるそうです。この原因としては、環境ホルモンということで注目された内分泌攪乱物質や喫煙など、様々な環境因子や生活習慣の変化が関係するとのことでした。それにしてもこれほどまでに精子が減少しているとの数字に驚きました。



原田さんは、先端の不妊治療に関しても話されました。卵子、精子の健康状態に関する質的な変化がわかってくると、その変化を改変する新しい治療法が考えられるようになります。加齢にともなって卵子の健全なミトコンドリアが減ってくるそうです。ミトコンドリアは細胞が使うエネルギーの通貨とよばれる ATP を作る主要な細胞内小器官です。老化した卵子に母親の細胞からとった健全なミトコンドリアを移植する治療が考えられています。

しかし、このような新しい治療法に関しては安全性を見極める基礎的な研究は勿論、子供を持ちたいと願う夫婦の考え、社会の文化的な背景、倫理観によって治療法への許容度が異なってきますので、様々な分野を巻き混んだ議論が常に求められます。

今回は生殖細胞についてショウジョウバエ、マウス、ヒトを扱っている研究者の話听取了きました。楽しい刺激的な基礎研究を聞いてすぐに原田さんの臨床の話をおくと、ショウジョウバエやマウスの研究とヒト臨床の話とが同じ土俵でイメージできました。実際に原田さんは、小林さんの始原生殖細胞の品質管理研究に大いに興味を持ったそうです。吉田さんは、基礎からと応用からと、それぞれに始めた研究が、実は同じゴールになることがまあるということをお話では話しました。そして、不妊治療はどこまでやっていたのかとの参加者からの難しい質問に対して、小林さんが「生物がやっていることはやってもいいのかもしれない」という答えには生物を研究している者として共感しました。今を生きる様々な生物が使っている生きるすべは、進化の中で厳しいふるいにかけてきたことは事実で、一つのスタンダードを示しているに違いありません。