

顔や姿はどのように形づくられるか

平面内細胞極性のメカニズムも、動物の形と大きさを決める助けになっているのか。

原文：Last hideout of the unknown

Nature Vol.429(247)/20 May 2004; www.naturejpn.com/digest

Peter A. Lawrence

動物の発生や成長にまつわる謎は減ってきている。今では、卵細胞の中のDNAが、どのようにして動物を形成する遺伝子を作り出すかについて、多くのことがわかってきている。単純な初期段階からボディープランがいかに精巧に練り上げられ、そして異なるタイプの細胞が、いかにして割り当てられ、配置されるかもわかっている。だが、未だにいかなる説明もされていない動物の特徴が一つだけある。あたりまえすぎて、ほとんど注意が払われていないのだ。それは個々の動物に特有な、みごとに決められた形である。

例えば、生後二か月のオカピが占める三次元空間の形。もっと身近な例は、あなたの親友の横顔の輪郭といったような、顔の精巧な立体芸術作品。身体の鏡面对称性、一卵性双生児を見分ける難しさ、子供たちが親に似ている様子などは、すべて、このような次元的な広がりや遺伝学的に定められており、すなわちDNA配列に書き込まれ済みだ、との思いを抱かせる。だが、いったい、どこに、どのように書き込まれているのだろうか。私は少ない証拠のなかから、上皮面内の細胞に極性を与える仕組みが、次元の広がりを感じ取るのにも役立っているのではないかと推測している。だから、平面内細胞極性について理解すれば、深遠の底に隠されてきた生き物の秘密の一つが解明されるかもしれないのだ。

成長において重要なのは、いつ止まるべきかを知ることだ。哺乳動物の成長中の骨の細胞は、最終的な大きさに到達したことが、どうやってわかるのだろうか。あるいは、動物の両側は独立しつつ同一の進捗で成長するが、これはそれぞれの側で同じ制御メカニズムが、継続的に作用していることを意味する。昆虫では、部位は齢(れい)ごとに分かれて断続的に大きくなる。20世紀の初めにHarrison G. Dyarは、それぞれの齢において、次元的な



家族の類似度：顔の形と大きさはゲノムによって決まる。

広がりや、通常は同じ比率で増加し、対数スケールで見ると見事な直線になると述べているが、これも精密な制御の存在を暗示している。相対成長的、すなわち他の部分とは違う進捗で成長する器官も存在する。

この精度の高さは、それぞれの主軸で(な

んらかの方法で)長さが測られ、それが全細胞にフィードバックされていることを意味する。なぜならば、分裂する、分裂しない、あるいは死ぬかは、それぞれの細胞が決めなければならないからだ。一つの器官の中の、こうした単細胞の決定の総意として、成長期を



▶ 通じて、二次元あるいは三次元での形と大きさが決まり、いつ成長を止めるべきかも決まるのである。

どんな種と種を比べてみても、種間の解剖学的な構造が異なる原因は何か、という疑問が湧いてくる。形態の進化の主な原因は、タンパク質の配列が、あるものから別のものに変化することではないと、私は考えている。例えば、ヒトとネズミとでは、ヘモグロビンのようなタンパク質の配列がわずかに違う、といった単純な理由で、形態の進化が起きるわけではない。実際、人間のタンパク質を一つずつ採って、ネズミの相同のタンパク質と交換したとしても、ほとんどのタンパク質はそのまま機能を果たすだろう。置換されたタンパク質の数が増えるにつれ、その結果、どんなネズミが人間に似てゆくなどとは考えられない。このことは、人間とネズミの間の解剖学的な違いの原因は、ゲノムのどこか他の部分、すなわち、尾の長さや、チューチューという音を出す咽頭の原因となる制御配列に求められるべきことを意味する。ブードル犬やロットワイラー犬、そして多様な形と大きさをもつカブト虫などは、人間の手や自然淘汰によって、次元的な広がりがいかに自由に調整され得るかという実例である。

一つの軸における次元的な広がりには、単調な勾配によって制御することができる。勾配の限界が固定されているなら、その軸が長く伸びてゆくに つれ、全細胞にわたって、勾配は緩やかになるだろう。これが、全体の次元的な広がりがそれぞれの細胞に伝えられる方法かもしれない。例えば、キイロショウジョウバエ (*Drosophila*) の腹部には、少なくとも二つの勾配系が存在する。その一つは、原型的なモルフォゲン(形態形成遺伝子)のヘッジホッグ蛋白質で、発生源から外側へと拡散する。その濃度は、細胞タイプのパターンと、細胞親和力の勾配を定める。もう一つのあまり知られてない勾配系が、平面内細胞極性を特定し、カドヘリン分子で造られた細胞間橋に依存しているように思われる。この極性の勾配は、距離が遠くなくても減衰せず、一定の割合で下がってゆく可能性がある。

モルフォゲン勾配ではなく極性勾配が次元的な広がりを特定する、という推測の論拠を三つあげてみたい。まず、モルフォゲン勾配は、全体の成長の場にわたって、一貫して作

用するようには見えない。なぜならば、軸が長くなるにしたがって、発生源から遠く離れ過ぎて、パターン化され得ない細胞がでてくるからだ。発育中の蝶の翅のような大きな場では、この問題は、間隙を埋める第二のモルフォゲン源を介在させることで、解決されている。キイロショウジョウバエの腹部の場合には、発生源から遠い領域も通常に極性化され、ヘッジホッグから遮られた場合でさえ、正しい大きさに達する。この場合、極性についても次元的な広がりについても、ヘッジホッグが直接的な原因ではないことを立証している。

第二の論拠は、極性カドヘリンを欠く細胞のクローンが、極性に欠陥を持つだけでなく、過度に成長することだ。すなわち、このようなカドヘリンは、平面極性と成長をつないでいることを意味する。

第三の論拠は、メカニズムに関するものだ。上皮の薄膜の中の細胞は、サイクリック(環状)AMPの勾配によって極性化されてゆくタマホコリカビ(*Dictyostelium*)のアメーバに似ている。このアメーバは、細胞の表面に到達するサイクリックAMPの量を比較して、濃度の勾配を上げてゆくのだ。同じように、細胞の薄膜の中では、それぞれの細胞が、原形質膜をモニターして、勾配を検知し、極性を特定するベクトルを読み取ることが可能だ。細胞は、自分自身の中の差がどれくらいかも測れるのだろうか? もし、そうなら、このような比較によって、細胞は、次元的な広がりについての情報を得て、いつ分裂を終えるか知ることが可能だろうか。 ■

筆者の Peter A. Lawrence は、MRC分子生物学研究所 (the MRC Laboratory of Molecular Biology, Hills Road, Cambridge CB2 2QH, UK) に所属している。e-mail: pal@mrc-lmb.cam.ac.uk

FURTHER READING

1. Coen, E. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **101**, 4728-4735 (2004).
2. Conlon, I. & Raff, M. *Cell* **96**, 235-244 (1999).
3. Day, S. J. & Lawrence, P. A. *Development* **127**, 2977-2987 (2000).
4. Hafen, E. & Stocker, H. *PLoS Biol.* **1**, E86 (2003).
5. Lawrence, P. A. *The Making of a Fly: the Genetics of Animal Design* (Blackwell, Oxford, 1992).
6. Thompson, D. W. *Growth and Form* (Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1942).

Nature Publishing Group
makes an IMPACT



インパクトがある雑誌は、
Nature です。

2002年度、Nature のインパクト・ファクターは30.432でした。もちろんmulti-disciplinaryジャーナルのナンバー1です。

nature publishing group 