

The story of

ホヤと「わたし」と 免疫学の物語

Nature Vol.440(730-73)/6 April 2006



多細胞生物は、互いに競争する細胞集団の戦いの場である。「個」について考える視線が、免疫学やがんの生物学の知見をいかに充実させてきたか。Claire Ainsworth が報告する。

「手袋の指に似た形をとる遊泳性のホヤの群体がある。群体の中の個々の構成員は一匹の動物なのだが、その群体そのものも別の生き物であって、単なる個体の集まりではない。(中略) そこで個体にこだわる人が「群体と個体と、どっちが動物なんだい？」と自問しなければならぬなら、そのような問い自体を投げ捨ててこう答えなければならない。『もちろん二つの動物さ。わたしの身体の個々の細胞はわたしと違うように、二つは似ていないんだ。わたしは細胞全部を合わせただけの存在じゃないし、たぶん、細胞にしてもただわたしの部分であるだけがすべてじゃない』¹

「コルテスの海」ジョン・スタインベック著、吉村・西田訳

奇妙で謎めいた生物であふれた潮だまりに目をやれば、そこには子どもとっても文壇の巨匠にとっても、心ときめく何かがある。1940年に友人の海洋生物学者 Edward Ricketts とともにカリフォルニア沖へ航海に出た小説家ジョン・スタインベックの心をとりにしたホヤは、とりわけ不思議な生き物だ。今日ホヤ類は、一見すると異なる2つの学問分野で、個体とは何かという問いに答える科学的知見を提供している。自己と非自己とを区別するしくみに関心を寄せる免疫学者たち、そして自然淘汰が作用する生物体の階層を見極めたいと考えている進化生物学者た

ちが、それぞれの答えをウスイタボヤ (*Botryllus schlosseri*) に求めているのだ。

姿の美しいウスイタボヤは、普遍種にして謎の多い生物である。その生活環は、脊索とよばれる棒状の弾性組織をもつオタマジャクシ幼生から始まる。脊索は、進化的に背骨の前駆組織にあたる。オタマジャクシ幼生は、岩や海草の適切な断片を選んで足場を固め、奇妙で一見すると先祖返り的な変態を経て、ポリプ状の個体へと姿を変える。成体になると出芽を始め、個虫とよばれる遺伝的に同一な子孫を生じる。個虫は成熟すると、自身の芽体を形成する。秩序だった1週間ほどの大量死と大量再生を経て、老いた個

虫は縮んで消滅し、新しい個虫に取ってかわられる。

個虫の集合体である群体は、血管系によって相互につながっており、ゼラチン状の被囊に覆われている。この覆いの内側では濾過摂食する個虫が、水を排出する共同の出水孔の周りに花びら状のクラスターをきっちりと形成している。この生き物の個性はいったいどこにあるのか。その問いに答えるのは容易ではない。

スタンフォード大学(米国カリフォルニア州)のIrving Weissmanは、ウスイタボヤの群体の研究を、モンテレー湾の近くでかれこれ30年間も続けている。現在では幹細胞生物学者として有名なWeissmanは、免疫学に対する強い関心からその研究者人生を歩み始めた。そして、やがてウスイタボヤの群体が相互の境界を侵す際にみられる奇妙な相互作用にひきつけられていった。

2つの群体の血管が接触すると、次の2つの現象のいずれかが起きる。第1の現象では2つの系が癒合し、2種類の異なる遺伝的構成をもつ細胞を抱え込む新しい群体、すなわち「キメラ」が生じる。もう1つの現象では炎症反応が起き、相互に接触した血管が破壊され、癒合を

妨げる痕が形成される。群体どうしが癒合するか、もしくは互いを拒絶するかは、個々の群体の遺伝子構成によって決まる。この一連の過程は、免疫学者の目にはヒトの身体が移植臓器を受け入れるか、または拒絶するかのしくみに不思議なほど似ているように映る。

1980年代に Weissman の研究チームは、この癒合・拒絶の決定には、ヒトの主要組織適合複合体 (MHC) にきわめて似た挙動を示す、遺伝子にコードされたシステムが関与することを明らかにした²。細胞表面で特定のタンパク質断片を提示する MHC は、ID カードに似たような働きをし、臓器ドナーの組織がレシピエントに受け入れられるか拒絶されるかを決定する。しかし、群体が癒合しようとする理由は、そもそもどこにあるのだろうか。

スキルの共有

1つの可能性として、2つ（あるいはそれ以上）のホヤの組み合わせは、1つの個体で生きるより有利なのだと考えられる。たとえば研究室における観察では、15℃の温度で最適に生存する群体が、25℃を適温とする群体と合わさって1つになると、癒合後の群体は両方の温度で良好に生存できるようになる。「キメラの順応性は非常に高いといえます」とイスラエルのハイファにある国立海洋学研究所の生物学者 Baruch Rinkevich は語る。このようにすぐれた才能を集めることで、群体は環境変化に対応しやすくなる。さらには、癒合によって群体自身の大きさがより大きく広がり、腹をすかせた魚にひとかじりされても少々は大丈夫となる。しかし、群体はどうやってすぐれた特徴を集めるのだろう。

その答えは、ホヤの非常にすぐれた再生能力にある。ホヤの群体は、特別な幹細胞のおかげで7日間ごとに再成長することができる。脊椎動物の成体の場合、幹細胞は分裂して、さらに多くの幹細胞や、各組織に特異的なさまざまな細胞を作り出す。たとえば皮膚

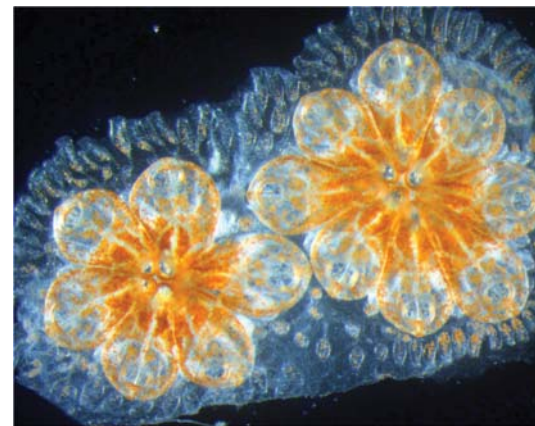
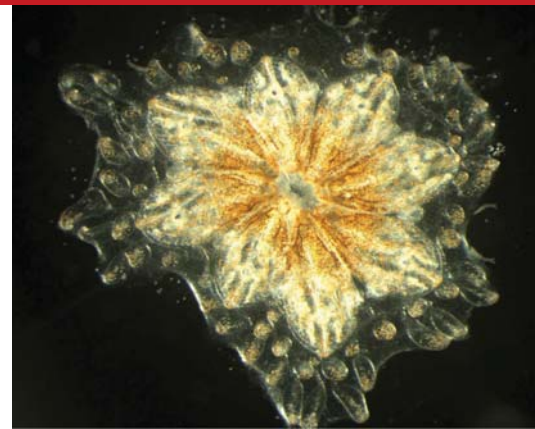
の幹細胞は、さまざまな種類の皮膚細胞の元となる。しかし、このようなホヤの1つから血管の一部を取り出すと、それは個体全体へと再生する。いいかえると、ホヤの成体幹細胞の一部はヒトの胚性幹細胞と同じような働きをする。つまり、ホヤの「体」のどの種類の細胞でも作ることができる。

ヒトをはじめ成長過程が生涯に1回だけの生物の場合、そうした強力な幹細胞は発生の初期においてのみ必要とされる。ところが週単位で再生する生物の場合、幹細胞は常備されていなければならない。「まさに先祖返りそのものです」と Weissman 研究室のかつてのポスドクで、現在はスタンフォード大学でホヤ研究室を率いる Anthony De Tomaso は語る。「ホヤは、常に発生を開始可能な態勢にあるのです」

2つの群体が癒合すると、それぞれの群体の幹細胞は、かつては別の群体にあった組織も構築できるようになる。こうして多様な細胞が混ざり合い、「新しい」ホヤは有性生殖に伴うさまざまな問題にわずらわされることなく、幅広い遺伝子変異の利点をいろいろと得ることになる。しかし、この癒合はまた、生物体のどの階層で自然淘汰が作用するのかという疑問を投げかける。遺伝的に異なる細胞系列は2つの群体のそれぞれに由来するものなのか、それとも癒合後の群体全体を起源とするのだろうか。

ここで、名前のつづりが少し異なるもう1人の Weismann が登場する。この人物は約100年前に、自然淘汰は体内では働かないと述べた。19世紀のドイツ人生物学者 August Weismann は、多細胞生物の細胞を2つのタイプに分けた。身体のほぼすべての部分を構成する「体細胞」と、卵や精子の元となる少数の「生殖細胞」である。

重要なのは、Weismann が体細胞と生殖細胞の間には壁があると述べた点だ（「ワイスマン障壁」として知られる）。この障壁の存在により、体細胞が次世代に影響することは決してなく、生物体のいかなる獲得形質も子孫に伝達さ



Baruch Rinkevich (中央の写真) は、近縁種の組織内で勢力を増すウスイタボヤ *Botryllus schlosseri* (上と下の写真) の幹細胞の挙動とがんとの間には類似点があると考えている。

れることはないと言われた。Weismann の研究は、メンデル遺伝学の再発見、ひいては20世紀におけるダーウィン進化論の理解の基礎となった。こうして自然淘汰は個々の生物体に対して働くものとみなされるようになり、個体の生殖系列の質は、遺伝学的に同一な体



D. KRAFT

Irving Weissman (左) と Tony De Tomaso (右) は、ヒトの組織適合系に似たしくみがホヤで働いていることを明らかにした。

細胞の適応度によって決まると考えられるようになった。

淘汰を受ける唯一の単位は個体であるという考えに対しては後に、生物体の高い階層または低い階層が果たす役割を重視する生物学者たちから疑問が寄せられた。たとえば群淘汰論を唱える研究者は、群全体あるいは種全体に利益をもたらすような性質は、進化によって淘汰されうると考えている。一方、遺伝子淘汰を重視する研究者たちは、自らの複製をめぐる競争する「利己的な」遺伝子間の選択に注目することで、進化は最も適切に理解できると考えている。さらにホヤ研究の成果は、細胞系列に直接働きかけるといふ、別の階層で起きる淘汰についても示唆する。

この学説を熱心に支持するのは、エール大学（コネチカット州ニューヘブーン）の生物学者 Leo Buss である。数十年にわたって Buss が研究してきた問題は、最近になってようやく分子生物学の見地から説明が付き始めている。Buss は、原生物、真菌類、植物、そして現在 33 門ある動物の 19 門に関して、ワイスマン障壁にもれがあると述べている³。これらの生物では体細胞が生殖細胞に変わることがあり、このため発生活途上で体細胞が獲得した遺伝子変化が

次世代へと受け継がれる可能性があるという。したがって自然淘汰は、体内で競争する細胞系列に働きかけることが可能となり、一部は生殖細胞となる。

群体をのっ取る

この競争は、単細胞生物の一群が多細胞生物へと大規模に姿を変え始めた 5 億年以上前に始まった。細胞間どうしの、また細胞と個々の個体との間の競争で生じる衝突を自然淘汰が解決するしくみを明らかにすることは、多細胞生物が現在我々の目にする生物へと進化してきた経緯を知るうえで重要だと Buss はいう。

Buss の研究をふまえ、スタンフォード大学の Weissman の研究チームは、癒合したホヤ群体中の細胞の運命を追跡した。そして場合によっては、1 つの群体に由来する細胞が、別群体の組織と完全に置き換わっているようにみえることを確認した⁴。また別の研究では、1 つの群体に由来する細胞が別の群体の生殖腺に侵入し、その群体の生殖細胞を置き換えてしまうことがわかった^{5,6}。こうした異様な運命により、ホヤは自身の遺伝子系譜の増殖を停止させられるのみならず、競争相手の子孫の量産を効率的に推し進めることになる。

このおそろしいような状況が、やがてホヤの拒絶反応の発生を促す。寄生されるのを避けるため、イタボヤの群体は、FuHC 系とよばれる遺伝子にコードされた組織適合系による、高度の「自己の感覚」を発達させてきた。このしくみは、1980 年代に Weissman の研究チームが発見した。群体は、ほかの群体の FuHC 組織適合遺伝子群が互いに十分似ている場合に初めて癒合可能となる。FuHC 遺伝子の種類は、MHC 遺伝子群と同様に数千にのぼる。2 つの群体は、FuHC 遺伝子が近縁な場合のみ、適合する可能性が極めて高くなる。こうすれば生殖系列がのっとられるコストは非常に小さくなる。たとえ侵入幹細胞が生殖系列をハイジャックしても、ことを荒立てる必要のないほど十分に近縁であるし、元の群体の遺伝子の大半に実質的な影響はないからだ。

De Tomaso の研究グループは、FuHC がナチュラルキラー細胞におけるヒトの MHC とほぼ同じように作用すると考えている。MHC と結合した外来タンパク質を活発に検出する白血球 T 細胞とは異なり、ナチュラルキラー細胞は、「非自己 (missing self)」、つまり正常な MHC を失った細胞を監視する。関与する分子群はヒトとホヤでは異なるかもしれないが、ある群体が別の群体と統合する際に働く論理は似たようなものだと考えられる。

真菌類や顕花植物、そしてカイメンなどの原始動物といった、キメラとして生存可能なあらゆる生物は、外来細胞を認識するある種の能力をもっている。ホヤとは別の群体性の海洋生物である、ウミヒドラ (*Hydractinia*) とよばれるヒドロ虫を研究しているニューメキシコ大学（アルバカーキ）の生物学者 Luis Cadavid は、この生物もまた、「自己であること」を示す一連のマーカーを備えていることを明らかにした。しかし、こうした形質が広く存在するからといって、それらの起源が共通しているとは限らない。FuHC は MHC のように機能する可能性があるが、De

Tomasoの研究チームが得た配列データの比較からは、2つの系に相関は認められていない⁷。

「自己と非自己の見極めには共通項が認められますが、その機構の起源は1つではないと個人的には思います」とCadavidは語る。パーゼル大学（スイス）の生物学者で、適応免疫の進化を研究しているLouis Du Pasquierも同じ意見だ。得られた証拠からは、淘汰圧には共通点が見られるという。それは、細菌やウイルスによる侵略ではなく、同じ種による侵略を受けた際に自己の全体性を維持しようとしたことだとDu Pasquierは語る。

自己の認識

この知見はヒトにもあてはまるとDe TomasoとWeissmanは考えている。ヒトはさまざまな状況下で、競争する細胞系列の宿主となる可能性がある。たとえば臓器移植や輸血時に、ドナー由来の血液幹細胞はレシピエントの体内で速やかにコロニーを形成し、いつまでもとどまることがある。人為的な状況下以外でも似たようなことが起きている。キメラ現象の例ではないが、がんは、自らが周囲の身体とは異なる個性をもつことを示す特定系列の体細胞とかかわりをもつ。異常な状況に対する適応免疫系の変化を避けるため、一部のがん細胞は、MHC遺伝子群の発現を停止する。

Rinkevichの研究チームは、これに似た過程として、*Botrylloides*とよばれる近縁ホヤの体内で勢力を増す別のイタボヤ*Botryllus*の細胞を研究している。「これはまるで、がんそのものです」とRinkevichは語る。「がんには匹敵する関係があることは疑いありません。がんは体細胞の寄生現象であり、体内における異物に対する淘汰なのです」とDe Tomasoも同意見を語る。

Weissmanによれば、イタボヤから学ぶことは多い。現在のところがんの研究者は、ヒトの幹細胞ががん性腫瘍の起源と発生の双方に重要な役割を果

たしていると考えている⁸。Weissmanは、ヒトの幹細胞とイタボヤの「勝者」幹細胞との間の興味深い類似点について認めている。さらにWeissmanは、このような細胞にすぐれた捕食能をもたらす遺伝子の解明にも取り組んでいる。「仮にそうした遺伝子が最終的に単離され、関連遺伝子群ががん細胞の発生経路中に存在することがわかったとしても、特に驚かぬと思います」とWeissmanは語る。

がんは一般に、真の不死に至る経路ではない。というものが発生するのは通常、一定寿命をもつ1個体に限られるからである。その個体の寿命を超えて存在するためには、幹細胞は体細胞から離れて生殖系列中（どの生殖系列でもよい）に侵入する必要がある。理論上、その最も容易な経路は妊娠だ。研究者の間では以前から、一部の哺乳類については多胎妊娠時に幹細胞が複数の胎児間を移動できることが知られていた。幹細胞はまた、胎児からもれ出て母体の血液中に放出されることもある。その大半は母体の免疫系に捉えられて破壊されるが、一部はそのまま残ることになる。だがこれがなぜ、そしてどのように起こるかは不明だ。したがって数人の子をもうけた女性は、多様な細胞系列が混合した状態にあるといえる。

このような胚性幹細胞は原理的に、後続の胎児の生殖系列で、さらにはおそらく母体の生殖系列でコロニーを形成する可能性がある。しかし、生殖系列のキメラ現象は起こらないようだ。これらの事実はWeissmanにとってみれば、MHCを基礎としたヒトの自己認識系がホヤの系と同じく、こうしたのつとりを止めるしくみを備えていることを意味するという。「ヒトが生殖系列のキメラではないという事実は、何らかの抑止機構が働いていることを意味しています」とWeissmanは語る。

De Tomasoは、このような細胞ののつとりを防ぐ必要性について知れば、免疫学における長年の謎を説明できるのではないかと考えている。MHC遺

伝子群にみられる多様性は、適応免疫系の必要性によって説明可能な多様性よりもかなり幅広い。その根底には幹細胞の寄生に対する危機感があるのだろうか。De Tomasoも認めるように、現時点ではこのアイデアはあくまで想像の域を出ず、MHCの多様性の説明を試みる理論はほかにも数多くある。しかしDe Tomasoは、自己を区別することの必要性が個体段階における自然淘汰の重要な推進因子となっており、これが1人ひとりの人間を個性的にしているというアイデアを今でももっている。「私がみるところのすべてが、1人ひとりの人間を可能な限り個性的にするという淘汰の存在を示唆しています」とDe Tomasoはいう。

加えて、いくぶん強調されるきらいはあるものの、人間の個性や、ほかの生物でより大きな群に屈服するという状況が維持されていることには共通の機構が関与している可能性がある。自己、細胞、そして遺伝子の各階層はすべて、5億年前に確立された規則の下で相互に作用しており、今も絶え間なく監視されているといえる。自己、細胞、遺伝子の存在意図を理解すること、そして細胞は単なる不活性な構成単位ではなく、少なくとも自己であることを主張する能力を備えた存在だと認めることは、スタインベックがホヤを見て記したように、「われわれ自身とそれを取り巻く世界とをより深く理解するための足がかり」となる。 ■

Claire AinsworthはNatureのシニアレポーター。

- Steinbeck, J. *The Log from the Sea of Cortez* (Penguin, 2000).
- ジョン・スタインベック『コルテスの海』（吉村則子・西田未緒子 訳）工作舎（1992）
- Scofield, V. L., Schlumpberger, J. M., West, L. A. & Weissman, I. L. *Nature* **295**, 499-502 (1982).
- Buss L. W. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **80**, 1387-1391 (1983).
- Stoner, D. S. & Weissman, I. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 15254-15259 (1996).
- Stoner, D. S., Rinkevich, B., Weissman, I. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 9148-9153 (1999).
- Laird, D. J., De Tomaso, A. W. & Weissman, I. L. *Cell* **123**, 1351-1360 (2005).
- De Tomaso, A. W. et al. *Nature* **438**, 454-459 (2005).
- Reya, T., Morrison, S. J., Clarke, M. F. & Weissman, I. L. *Nature* **414**, 105-111 (2001).