

トカゲはしっぽを切られても、ある程度再生します。サンショウウオの再生能力はもっとすごく、足を切断されても完全に再生することができます。こうした能力は、哺乳類にはありません。でも、もしこんな能力がヒトにもあったら、医療にどんなに役立つことでしょうか。今回は、サンショウウオの四肢再生メカニズムについて、これまで考えられていたような多能性の細胞によるものではなく、元の組織に依存していることがわかった研究についてです。

NEWS nature news

語数：525 words 分野：発生・再生医学

Published online 1 July 2009 | Nature | doi:10.1038/news.2009.614

http://www.nature.com/news/2009/090701/full/news.2009.614.html



驚異のメキシコサラマンダー。四肢の再生能力に優れており、研究が進めば、再生医療に応用できるかもしれない。

ISTOCKPHOTO

Salamander cells remember their origins in limb regeneration

Cell tracking shows that axolotl cells in a regrowing leg retain distinct roles.

Lucas Laursen

1. Salamanders have the ability to regrow **amputated** limbs – but what stops a tail growing from the **stump**, instead of a leg?
 2. A team of scientists are now a step closer the answer. They studied tissue regeneration in axolotls (*Ambystoma mexicanum*), salamanders **endemic to** Mexico. The creatures heal so well because the muscle, bone and skin cells nearest to the amputation site **revert into** a more **generic** form, forming **a clump of adult stem cells** called a **blastema**. These cells then divide and differentiate into the tissue types needed to make a new limb.
 3. One possible explanation was that these undifferentiated blastema cells — which all look identical — are **pluripotent** and thus able to form many different cells types. But it was not clear how the original cells from adult tissue were **reprogrammed**, or how the blastema cells **went on to** form the correct tissue types.
 4. "Everyone, including us, wanted to know how cells from the adult tissues are reprogrammed to make these blastema stem cells," says Elly Tanaka, a cell biologist at the University of Technology in Dresden, Germany, and part of the team.
- Take one axolotl**
5. The researchers first added a section of DNA to an axolotl so that it expressed **green fluorescent proteins** throughout its body. Then they **transplanted** cells from this animal **into** a normal axolotl, whose leg they amputated.
 6. As the axolotl regrew its limb, the team tracked the fluorescent proteins to see what happened to each cell type. Despite going through a blastema stage and dividing, the muscle cells did not **turn into** any other types of tissue. The same was **true of Schwann cells**, which form a protective **sheath** around nerve cells. However, other tissue types were more flexible, with **dermis** cells also able to differentiate into **cartilage** tissue, but not muscle. The results are reported in Nature¹.
 7. The team also **grafted** cartilage and Schwann cells from the tip of a limb **onto** the upper arm of an amputated axolotl. They found that the cartilage cells moved to their old location in the newly-formed replacement limb, whereas the Schwann cells were more widely distributed.
 8. Previous research had shown that blastema from different tissues behaves distinctly despite the **uniform** appearance of the cells, says Jeremy Brockes, a cellular and molecular biologist at University College, London. But those experiments were not able to track the blastema cells in such detail, he adds. They also relied on using cell in cultures, rather than directly grafting them from one animal to another, which may have **interfered with** the cells' behaviour, Tanaka suggests.
 9. Researchers will need to learn much more about which molecular signals control blastema cells if they want to adapt the salamander's tricks for therapies in humans, says Tanaka. For example, using the fluorescent protein marker, she hopes to track when particular genes are activated during salamander regeneration, and she is optimistic that regenerating mammal limbs "**may eventually** be possible".
 10. It is important to discover how molecular signals tell a cell that its neighbouring tissue has been cut off, and what triggers the regeneration process, says Brockes. Following cells during regeneration is a start, but "there's an enormous amount to learn", he says.
- References
1.Kragl, M. et al. *Nature* **460**, 60-65 (2009).

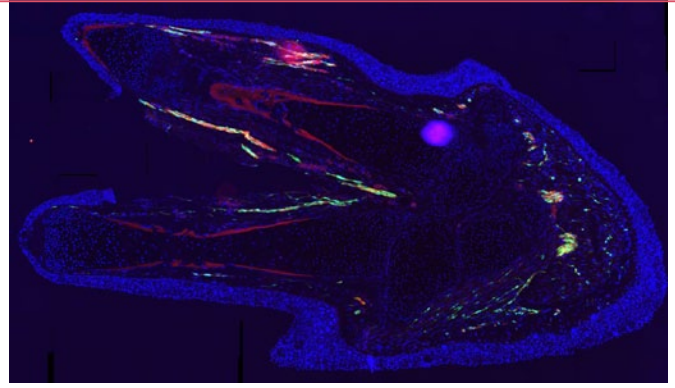
TOPICS

regeneration (再生) について

体の一部が損傷を受けた場合に、その該当箇所を復元する現象を再生という。再生には、表皮などが周期的に新しく入れ替わる生理的再生と、傷の治療や失われた両生類の四肢の復元などの外傷的再生がある。ここでは動物の外傷的再生を取り上げる。

ヒトの場合、傷ができるとまず、血管が収縮し、血液凝固因子が集まり出血を抑える。次に白血球などが集まり、炎症反応を起こす。その後増殖因子の分泌が始まり、繊維芽細胞が傷口に誘導されて増殖し、コラーゲンを生成する。すると、コラーゲンを足場として表皮細胞が増殖を始め、やがて皮膚が再生する。サンショウウオなどの有尾両生類の場合、四肢を切断すると、未分化および脱分化細胞の集団（再生芽）が傷口にできる。再生芽は、皮膚、神経、骨などの組織に分化して、失われた部分を復元する。ただし、その再生は、接している組織に依存している。例えば、イモリの切断した後肢部に前肢の再生芽を移植する場合、前肢の根もとの組織も一緒に移植すると前肢が、再生芽のみだと後肢が形成される。また、尾で形成された再生芽を、初期の段階で肢部に移植すると肢が、後期に移植すると尾が形成される。

今回の研究は、再生芽を形成する細胞が、由来組織によって再生の際の



D.KNAPP/TANAKA

再生した肢の断面。赤く染色された箇所は髄鞘で、緑色の箇所はそこに重なっている。つまり、緑色蛍光タンパク質 GFP で標識されたシュワン細胞由来の細胞が、肢の再生時に、シュワン細胞だけに分化していることがわかる（シュワン細胞・髄鞘・GFP については、SCIENCE KEY WORDS を参照）。

挙動に違いがあることを詳細に調べたものであり、再生芽がこれまで考えられていたように、完全に脱分化した細胞ではなく、由来細胞に依存した、分化能が限られている前駆細胞の混成集団だということが明らかになった。

SCIENCE KEY WORDS

タイトル Salamander: サンショウウオ

両生類の一種。特別天然記念物のオオサンショウウオのように 1 メートル以上になるものもいるが、多くは 25 センチメートル以下である。皮膚は粘膜に覆われていて、皮膚呼吸しているので、水辺や森の落ち葉の下など湿った環境に生息する。

リード axolotls: メキシコサラマンダーまたはメキシコサンショウウオ

学術名 *Ambystoma mexicanum*。通称ウパールーパー。メキシコ原産。環境破壊により生息数が激減しているため、野生のものはワシントン条約で取引が制限されている。幼生のままで成体になる（幼形成熟）ので、オタマジャクシのように体の大半を尾が占め、首の辺りに羽のようなエラがある。黒色から灰褐色で、大きさは 25 センチメートル程度。

2. adult stem cell(s): 成体幹細胞

幹細胞は、さまざまな組織や器官に分化できる能力をもっている未分化の細胞で、細胞分裂を繰り返してもその能力を維持できる（自己複製能）。幹細胞のうち、成体由来のものを成体幹細胞（体性幹細胞）という。成体幹細胞は、既に分化済みの組織や器官に混じっている未分化の細胞で、自己複製能をもっているが、通常、自らの組織とは性質が異なる細胞へ分化する能力には限りがある（造血幹細胞、間葉幹細胞、膵幹細胞など）。一方、胚由来の胚性幹細胞（ES 細胞）は、胎盤以外のあらゆる組織・器官に分化できる。

2. blastema: 芽体

ここでは regeneration blastema（再生芽）のこと。Topics を参照。

3. pluripotent: 多能性

幹細胞など未分化の細胞や脱分化した細胞が、さまざまな組織・器官に分化できる能力。

3. reprogram(med): 再プログラム

ここでは、一度分化してしまった細胞を、外部から特定の遺伝子を導入するなどして初期化し、分化前の状態に戻すという意味。

5 green fluorescent proteins: 緑色蛍光タンパク質

オワンクラゲから抽出された、紫外線を当てると緑色の蛍光を発するタンパク質。下村脩によって発見された（この成果により 2008 年のノーベル化学賞を受賞）。この遺伝子を異種細胞に導入して、単独で発現させたり、レポーター遺伝子として発現させたり、あるいは目的のタンパク質と融合させて発現させたりして、細胞や特定のタンパク質の挙動を視覚的に観察することができる。

6. Schwann cell(s): シュワン細胞

末梢神経で、軸索（神経細胞の細胞体から伸びた細長い突起）に巻きつき、髄鞘（ミエリン鞘）とよばれる絶縁体を形成している細胞。

6. dermis: 真皮

表皮の下にある緻密性結合組織。コラーゲン、エラスチン（弾性繊維）、細胞外マトリックス（ヒアルロン酸など水分の保持成分が存在する）、血管、繊維芽細胞や肥満細胞などの細胞成分からなる。毛根や汗腺も含まれる。2mm 程度の厚さ。真皮の下には、疎性結合組織の皮下組織がある。

6. cartilage: 軟骨

軟骨細胞と弾力性のある軟骨基質からなる繊維性結合組織。軟骨基質は軟骨細胞で合成・分泌されるゲル状の物質で、水分、コラーゲン、ヒアルロン酸、コンドロイチンなどがからなる。軟骨は、関節をなめらかに動かしたり、気管を囲んで気管がつぶれないようにしたりしている。

WORDS AND PHRASES

タイトル limb(s): 「肢」、「四肢」

リード retain: 「持ち続ける」

1. amputate(d): 「切断された」

“amputation” (2.) は「切断」という意味の名詞。

1. stump: 「切り株」、「基部」

2. endemic to ~: 「～に固有の」

2. revert to[into] ~: 「～に逆戻りする」

2. generic: 「汎用性のある」、「一般的な」、「ノーブランドの」

2. a clump of ~: 「～の塊」

3. go[went] on to ~: 「さらに続けて～をする」

5. transplant(ed) A into B: 「A を B に移植する」

6. turn into ~: 「～に変化する」

6. true of ~: 「～についてもいえる」

6. sheath: 「鞘」

7. graft(ed) A on[onto] B: 「A を B に移植する」

8. uniform: 「同じ」

「画一的な」というニュアンス。

8. interfere(d) with ~: 「～を妨害する」、「～に干渉する」

9. may eventually ~: 「最終的には～なるかもしれない」

参考訳

サンショウウオの四肢再生では、細胞は自分の由来を忘れない

メキシコサラマンダーの四肢再生における細胞の移動の追跡から、再生される肢の細胞は、固有の役割を持ち続けることが明らかになった。

ルーカス・ローセン



メキシコサラマンダーのアルビノ種。観賞用としても有名である。

1. サンショウウオ類には、切断された四肢を再生する能力がある。このとき、肢の切断基部から生えてくるのは肢であり、尾が生えてくることはない。どのような仕組みになっているのだろうか。
2. 今回、ある科学者チームが、その答えに一步近づいた。このチームは、メキシコ固有のサンショウウオの一種であるメキシコサラマンダー (*Ambystoma mexicanum*、別名アホロートル) の組織再生について調べた。メキシコサラマンダーには高い再生能力があり、切断部位に最も近い筋細胞、骨細胞、皮膚細胞が汎用性の高い細胞に逆戻りして、成体幹細胞の塊（再生芽）を形成する。この再生芽の細胞が分裂し、新しい肢を作り出すために必要な種類の組織へと分化していく。
3. この現象については、「どれも同じようにみえる未分化の再生芽細胞には多能性があり、多くの種類の細胞を形成することができる」という説明が考えられた。しかし、成体組織に由来する元の細胞が再プログラム化される仕組みや、再生芽の細胞が正しい種類の組織を形成する仕組みについては不明であった。
4. 研究チームの一員であるドレスデン工科大学（ドイツ）の細胞生物学者 Elly Tanaka は、「成体組織に由来する細胞が再プログラム化されて再生芽幹細胞を形成する過程については、私たちを含めて誰もが解明したいと思っていました」と話す。

メキシコサラマンダーを使った実験
5. 今回の研究では、まず、緑色蛍光タンパク質（GFP）の遺伝子をコードする DNA 断片を導入して、全身に GFP を発現するメキシコサラマンダーを作製した。次に、この GFP 発現メキシコサラマンダーに由来する各種の細胞を別の正常なメキシコサラマンダーに移植し、その肢を切断した。
6. 研究チームは、切断された肢が再生される間の緑色蛍光タンパク質の移動を追跡し、各種の移植細胞に何が起るのかを調べた。すると筋細胞は、再生芽段階と細胞分裂を経ても、別の種類の組織には変化しなかった。神経細胞の周りに鞘を形成してこれを保護するシュワン細胞についても同じだった。これに対し、他の種類の組織にはもっと柔軟性があり、真皮細胞は筋肉には分化しなかったものの、真皮細胞のほかに軟骨組織にも分化した。この研究成果は *Nature* に報告された¹。
7. 研究チームはまた、メキシコサラマンダーの肢の先端部から採取した軟骨とシュワン細胞を上腕部に移植し、その肢を切断する実験も行った。その結果、肢の先端部から採取した軟骨細胞が再生した肢においても先端部に移動したのに対して、シュワン細胞はより広範に分布することがわかった。
8. ロンドン大学ユニバーシティカレッジ（英国）の細胞分子生物学者 Jeremy Brockes は、「異なる組織に由来する再生芽の細胞が、見た目は同じであっても、由来する組織ごとに異なる挙動を示すことは、これまでの研究で明らかになっていました。ただ、今回ほど詳しく再生芽の細胞を追跡することはできなかったのです」という。一方、Tanaka は、これまでの研究では、個体間で直接細胞を移植するのではなく、培養細胞を使用してきたため、細胞の挙動が何らかの影響を受けていた可能性があるともみている。
9. サンショウウオの組織再生の仕組みをヒトの治療に応用するためには、再生芽の細胞を制御する分子シグナルについてもっと研究する必要がある、と Tanaka は話す。彼女は、蛍光タンパク質マーカーを使ってサンショウウオの組織再生を追跡し、特定の遺伝子が活性化するタイミングを明らかにすることなどを考えており、哺乳類の四肢再生も「最終的には可能となるでしょう」と楽観的である。
10. 重要なのは、近くにある組織が切断されたことをいかにして分子シグナルが細胞に伝えるのか、また何が再生過程の引き金を引くのかを解明することである。再生時に細胞を追跡できるようになったことは幸先がよいが、「この先、膨大な量の研究を積み重ねる必要がある」と Brockes は語っている。