

2002年（第18回）日本国際賞受賞者 2002 (18th) Japan Prize Laureate



アン・マクラーレン博士（イギリス）

ウエルカムがん研究所客員主任研究員
1927年生まれ

Dr. Anne McLaren, DBE, FRS, FRCOG (U.K.)

Principal Research Associate, Wellcome Trust/CRC Institute
Born in 1927

「胚、細胞、遺伝子—そして社会」

もし私がそうであるように、サイエンスの使命が単に世界を理解するためにあるのではなく、世界をより良くするためにあるのだと信じるのであれば、生物学において決定論が果たす役割は小さく、環境がすべてのレベル、すなわち外部環境、母体環境、組織環境、細胞内環境において発生に重大な影響を与えるということは幸運なことでしょう。私自身は一貫してマウス、すなわち私たち自身の種に対する最適な動物モデルを対象として研究を行って参りました。直接応用的な研究をしたことはありませんでしたが、私は常にヒトとの関連を念頭に置いてきました。また、自分の行っていることや、その理由、他のサイエンティストが行っていること、サイエンスの発展の意義（良い面も悪い面も）について、一般の人々に語る事が重要であると常に感じております。

22年間、私は英国農業研究会議の仕事に従事して参りました。最初はロンドンでドナルド・ミッチー博士とともに、高温、低温、中間の温度でマウスを飼育し、飼育温度が外表形態（体のサイズ、尾の長さ、耳のサイズ）だけでなく、変異性にも影響を与えることを発見しました。次に私たちは既に先駆的に行われていた胚移植の技術を用いて、2つの系統のマウスの間で腰

椎の数に対する母体の影響を調べました。重要なのは胚の由来でしょうか、それとも胚の発生する子宮なのでしょうか？ その結果、子宮が重要であることが分かり、この事実は今でも、子宮環境が解剖学的特質に影響を与えることの数少ない良い1例となっています。しかしながら残念なことに、当時はそれ以上にこの研究を推し進めることはできませんでした。発生過程における遺伝子発現の分子基盤を調べる技術が可能になるには、それから30年もかかったのです。さらにジョン・ピッガーズ博士とともに、同じ胚移植法を用いて、雌から取り出して実験室で24時間培養した初期胚が、正常な繁殖力のあるマウスに育つことを示しました。これは後のサイエンスに重要な結果をもたらし、おそらくある面ではそのために本日私はここにいるのだと思います。

エジンバラのワディントン教授のもとに異動して数年は、着床について研究しました。当時はこれは避妊法の開発のために将来有望な研究とみなされていました。それなりの進展はありましたが、着床の際に胚が子宮に与える重要な局所的なシグナルの性質は掴みどころがなく、ここでも苦勞がありました。実際にこのような局所的シグナルは今日でもまだ同定されていま

せん。ほぼ同じ時期に、タルコフスキー博士がキメラを作製するのに集合法を開発され、私はキメラがある遺伝型の組織環境が異なる遺伝型の細胞に対して与える影響を調べるのに最適であると気が付きました。これを念頭において、さまざまな発生の側面、とくに毛色や性分化について研究しました。今日ではもちろん細胞間シグナル伝達の研究は分子レベルで行うことができるようになってきました。

エジンバラの後、医学研究会議で新しく創設された哺乳類発生分野のディレクターとして18年間従事しました。その頃まで英国では、哺乳類の発生生物学は少なくとも医学的見地からはやや無視されており、あまり研究費に恵まれないトピックでした。何人かのすばらしい同僚とともに性決定についての研究をしたことから、私は生殖細胞の性に影響を与える因子について関心を持つようになりました。生殖細胞というのは後に精子や卵を派生するすべての重要な細胞のことを指します。生殖細胞は発生における長い魅力的な過程を通じて、その組織環境に非常に影響を受けるということが分かってきました。また未受精卵、すなわち雌性生殖細胞の発生における最終産物は、それ自身独自の細胞質環境を備えており、新しくクローン化された胚の発生を支持するために、特異化された細胞核を再プログラムすることもできます。

実験室で生殖細胞をその正常な環境から取り出して、ある化学物質の存在下で培養すると、その運命が変わって幹細胞として生存し、無期限に増殖し続けることとなります。このような幹細胞は全能性があり、成体のあらゆる細胞種を生み出すことができます。私たちは他の研究者とともに、どのようにして全能性を持った幹細胞が特異化されたある単一の細胞集団に誘導されるのかを解明しようとしています。このことはヒトにおいて将来、障害を受けたり疾患を持った組織を修復するのに応用されることとなるかもしれません。パーキンソン病における神経細胞や、心臓病における心筋、糖尿病におけるインシュリン産生細胞などがこの例にあたり

ます。生殖細胞に由来した幹細胞とともに、生殖細胞の発生過程において、いわゆるインプリントされたある種の遺伝子 DNA に残された標識が、その幹細胞から生じる特異化した組織において何の異常も引き起こさないことを確認することが重要です。次の10年もしくは20年の間に、成体から、胎児から、あるいは初期胚から得られる幹細胞によって、変性疾患の治療に革命が起きるかもしれません。この分野の倫理的、社会的重要性は多くの国で活発な議論の対象になっています。日本の中心地はサイエンスの進歩における前線にあり、したがってまた、この倫理的な討論に関わらざるを得ないと言えます。

2002年（第18回）日本国際賞受賞者 2002 (18th) Japan Prize Laureate



アンジェイ・タルコフスキー博士（ポーランド共和国）
ワルシャワ大学動物学研究所所長
1933年生まれ

Dr. Andrzej K. Tarkowski (Republic of Poland)
Director of the Institute of Zoology, Warsaw University
Born in 1933

初期哺乳類発生における柔軟性とパターン形成： 発生学者のジレンマ

哺乳類は、卵細胞が雄生配偶子によって受精するという有性生殖のみを行います。両生殖細胞は子孫のゲノムに均等に貢献しますが、卵の方がはるかにより重要なパートナーです。卵の方が雄生配偶子よりもずっと大きく、（精子によってもたらされる中心体以外の）すべての細胞内器官や細胞膜とともにすべての細胞質に実際に貢献します。卵は極性を持った細胞であり、その構造や分子構成はいわゆる動物極—植物極に沿って空間的に配置されています。これによって、世代から世代へと渡り安定して繰り返されるシナリオに則って、胚や最終的には個体の発生が保障されているのです。もう一点、卵細胞が雄生配偶子よりも勝っている点を挙げるとすれば、卵細胞はそれ自身のみで（自然発症的に、あるいは実験的な干渉によって）発生を開始することができ、哺乳類以外の動物ではこれがうまく完了して、単為生殖の子孫を残すこともできるということがあります。不成功に終わった雄生配偶子の運命は概して無惨なもので—誰に知られるともなく死んでいくのです。

上記の議論によって、何故卵が今日ここで問題となる種にとって最も貴重であるか、また発生学者にとって最も興味をそそられるのかは明瞭でしょう。私は自分のサイエンティストとし

ての人生を、マウス卵、マウス胚、そしてさまざまな実験処理を行った胚が発生してできたマウスそのものに対する果てしない畏敬を持って眺めることに費やして参りました。私の研究は常に「興味本位」でありました。最初、私は自分の発生学的冒険の実際的な応用について思いつきもせず、また恐らく期待さえもしませんでした。しかしながら時が経つにつれ、哺乳類の生殖細胞や胚に興味を持つサイエンティストが漸次増えるにしたがって、実験発生学が動物の繁殖やヒトの生物学的治療にとって有益なるような結果を生むということが私にも分かるようになりました。

実験発生学における私の研究に影響を与え、それを方向付けたもっとも重要なことを思い出してみると、2細胞期のマウス胚の片方の細胞がたまたま壊れているのを偶然見つけたことだという結論に至りました。早速、私は自問しました。残った細胞は正常な、しかし半分のサイズの胚を形成するのか、それとも障害を負って生存不可能な胚となるのだろうか？ 私はダメージを受けた胚を仮親の卵管に移植し、数日のうちに答えを知りました。少なくとも胚が子宮に着床した時点までは、ダメージを負った胚は正常に発生したのです。数ヶ月の間実験を繰り返

返し、最初の2細胞のうちの片方を実験的に破壊した胚から発生させて、多数の正常な、生殖可能な成体マウスを得ることができました。胚の一部が完全なマウスに発生するというのを知って、私が次に問うたのは、「2つの初期胚をくっつけたとすると、それは1匹の正常なマウスになるのか、それとも（個々が？）怪物のような胎児になるのだろうか？」というものでした。前者の考えが正しいことが分かったので、我々はこのようにして作った動物を「キメラ」（訳者注：キメラとはギリシア神話に出てくる怪物で、頭はライオン、胴はヤギ、尾はヘビとなっている）と名付けました。この2つの実験のうち、最初のはポーランドで為され、2つ目は英国で為されたのですが、これによって哺乳類胚の初期発生は非常に柔軟性があることが分かりました。あるいは発生学者の言葉によれば、哺乳類胚の調節能が大きいということになります。ポーランドに戻ってからさらに行った研究によって、胚が数個の細胞から成る時期までは、細胞の運命はまだ決定されていないということが分かりました。この時期細胞には2つの分化運命が選択できます。後に動物成体となる胎児を構成する細胞になるか、あるいは胎児を保護し出生時には捨てられる胎児膜となるかです。この2つの道のどちらを選択するかは決定は、凝集塊の中における細胞の位置に依存することが示唆されました。内側に存在する細胞は胎児を形成し、外側のものは保護膜を形成するようになるのです。この考えは「外側—内側」説として知られています。その後数年間のうちに、多くの実験発生学者によって、哺乳類いくつかの種の初期胚が発生における大きな柔軟性を持つと言うことの例証が上がってきました。4細胞期、あるいは8細胞期の胚から得られる単一の細胞でさえも成体にまで発生し、双子、三つ子、四つ後を作ることができるということも示されました。さらに、違う発生段階や、異なる技術を用いて数千のキメラ動物が作られています。

ここ数年では、この初期胚細胞が発生におい

て大きな柔軟性を持つのは *in vitro* での実験的な条件下においてのみ生じることが指摘されています。胚は邪魔されることがなければ、卵の構築に基づく前決定されたパターンに則って発生するのです。したがって、明らかに矛盾する2つの情報があるわけですが、これはなんとか調和させなければなりません。私の提案は、哺乳類卵や初期胚は、実は空間的構築や発生事象が繰り返されるのを保障できるシグナルを持ったシステムであるというものです。形態形成のパターンなくしては発生はカオスとなってしまふでしょう。しかしながら、個々の発生システムはまた何らかの制御能を（多かれ少なかれ）備えているものでしょう。哺乳類ではこの能力がとて大きいのですが、おそらく *in vivo*（生体内）、すなわち母体の子宮内では発生の修復のためにその能力を使うことは滅多にないというわけです。しかしながら、この能力のお陰で、一卵性双生児が自然発症的にも発生し、こうして自然は、「哺乳類の初期発生におけるパターン化は不安定である」という、私を含む多くの実験発生学者の見解を確かめていることになります。このことは逆に我々が胚発生を操作することを許容しており、さらに希望的観測としては、生物医学的サイエンスに恩恵をもたらす可能性があるのでしょう。