



2002年(第18回)

日本国際賞 記念講演会

2002(18th)

JAPAN PRIZE Commemorative Lectures

財団法人 国際科学技術財団
THE SCIENCE AND TECHNOLOGY FOUNDATION OF JAPAN

2002年(第18回)

日本国際賞 記念講演会

2002(18th)

JAPAN PRIZE Commemorative Lectures

平成14年4月23日(火) 14:00~16:15

経団連会館 14F ホール

14:00~16:15, Tuesday, April 23, 2002

Keidanren Kaikan 14F Hall

ごあいさつ

人類の平和と繁栄は、すべての人にとって共通の願いです。そのために科学技術の果たす役割は極めて大きなものがあります。

当財団は、科学技術の進歩をめざし、日本国際賞による顕彰を行うとともに、科学技術に関する知識及び思想の総合的な普及啓発の事業を行っており、その一環として、毎年日本国際賞週間中に、日本国際賞受賞者による記念講演会を催しております。

日本国際賞は、科学技術の研究で独創的・飛躍的な成果を挙げ、科学技術の進歩に大きく寄与し、人類の平和と繁栄に著しく貢献したと認められる人に贈られる賞で、1985年にその第1回の授賞が行われました。

第18回を迎えた本年は、

「計算科学・技術分野」では、

ティモシイ・J・バーナーズリー博士（イギリス）

マサチューセッツ工科大学計算機科学研究所主席研究員

「発生物学分野」では、

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

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

の3博士が受賞されます。

今回の受賞記念講演会には、この3博士をお招きして講演を行っていただきます。「日本国際賞記念講演会」は、科学技術に関心をもつ一般の方々に受賞者が直接語りかけるパブリックスピーチの場として設定したもので、この講演会を通じて、多くの方、とくに次代の科学技術を担っていくであろう方々が多くの示唆をつかんでいただければ幸いに存じます。

2002年4月

財団法人 国際科学技術財団
理事長 近藤次郎

Message

Peace and prosperity are fundamental human aspirations, and the role that can be played by science and technology towards these ends is vast.

For the development of science and technology, The Science and Technology Foundation of Japan presents Japan Prize to promote the comprehensive spread and development of science and technology. Commemorative Lectures by the Prize Laureates are held annually during the Japan Prize Week.

The Japan Prize honors those who are seen to have made original and outstanding achievements in science and technology, and thus to the peace and prosperity of mankind.

The first Japan Prize was presented in 1985.

This year, 2002, the 18th Japan Prize will be presented to the following three laureates :

Category: Computing and Computational Science and Engineering

Laureate: Dr. Timothy John Berners-Lee (U.K.)

Senior Research Scientist, Laboratory for Computer
Science, M.I.T.

Category: Developmental Biology

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

Principal Research Associate, Wellcome Trust/CRC
Institute

Dr. Andrzej K. Tarkowski (Republic of Poland)

Director of the Institute of Zoology, Warsaw University

The three laureates have been invited to deliver Commemorative Lectures to the general public.

We sincerely hope that these lectures provide inspirations and encouragement to those who will be leaders in science and technology in future generations.

Prof. Dr. Kondo, Jiro

Chairman

The Science and Technology Foundation of Japan

プログラム 4月23日(火)、経団連会館 14F ホール
 PROGRAM Tuesday, April 23, 2002, Keidanren Kaikan 14F Hall

開会 主催者挨拶 近藤次郎 財団法人国際科学技術財団理事長	14:00	Opening Remarks Prof. Dr. Kondo, Jiro Chairman The Science and Technology Foundation of Japan
受賞者紹介 金子保久 財団法人国際科学技術財団事務局長	14:10	Introduction of the Laureate Mr. Kaneko, Morihisa Executive Officer The Science and Technology Foundation of Japan
記念講演第一部 ティモシー・J・バーナーズリー博士 「ワールドワイドウェブ(WWW)の過去、 現在そして未来：普遍性を求めて」	14:15	Lecture I Dr. Timothy John Berners-Lee “The World Wide Web, past present and future: Exploring universality”
休憩(10分)	15:00	Break(10min.)
受賞者紹介 金子保久 財団法人国際科学技術財団事務局長	15:10	Introduction of the Laureates Mr. Kaneko, Morihisa Executive Officer The Science and Technology Foundation of Japan
記念講演第二部 アン・マクラーレン博士 「胚、細胞、遺伝子・そして社会」	15:15	Lecture II Dr. Anne McLaren “Embryos, cells, genes-and Society”
アンジェイ・タルコフスキー博士 「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」	15:45	Dr. Andrzej K. Tarkowski “Flexibility and patterning in early mammalian development : a dilemma for embryologists”
閉会	16:15	Closing

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



ティモシー・J・バーナーズリー博士（イギリス）
マサチューセッツ工科大学計算機科学研究所主席研究員
1955年生まれ

Dr. Timothy John Berners-Lee (U.K.)

Senior Research Scientist, Laboratory for Computer Science,
M.I.T.
Born in 1955

ワールドワイドウェブの過去、現在そして未来： 普遍性を求めて

要旨

ワールドワイドウェブ（World Wide Web）にとって最も重要な事は、その普遍性にあります。様々な面からワールドワイドウェブの普遍性を探究することによって、その過去を振り返り、現在における役割を考察し、そして将来の発展に向けた検討を行う枠組みが見い出されます。

はじめに

ウェブという概念は、様々な異なる情報システム間に、統一的な抽象的仮想情報空間を形成し、多数の異なるシステムを統合するものです。ウェブは、あらゆるシステムのあらゆる種類の情報を全て統合するものでなければなりません。統合し結びつける共通概念が、ドキュメントを識別し同定する URI（Universal Resource Identifier）です。また、コンピュータによる情報交換を可能とする、HTTP のようなプロトコルや HTML のようなデータフォーマットが設計され、これによってローカルな個別データフォーマットがグローバルに相互利用可能な標準的なものに写像されるようになっていきます。

装置からの独立性

一つの情報が多数の装置からアクセス可能で

あるべきであるというのが、ウェブの核となる規則です。かつては、選択できる装置は、文字端末かパーソナルコンピュータに限られていました。現在では、装置が備える画面の画素数は年々着実に増加し、一方、小さな画面や音声入出力機能を備えた移動携帯端末も使えるようになっていきます。このため、使用する装置のハードウェアに依存せずに情報を表現する能力は、以前よりも更に重要なものとなっています。

ソフトウェアからの独立性

ウェブ情報を提供、あるいは利用するソフトウェアは多種多様であり、1つのプログラムがウェブ全体に対して決定的な役割を果たすということはありません。このようなソフトウェア開発の分散化は、ウェブがスムーズに発展する上で重要な事でした。また、これにより、特定の企業あるいは政府がソフトウェアを支配してウェブを管理化におくことが不可能となっています。情報伝達技術の標準化により、人々はウェブにおいて使用するソフトウェアを選択することが可能となっています。しかし、ある種の先入観を持ったソフトウェアによって支配されてしまった場合には、そのことに気づくようになっていなければなりません。

国際化

一つの研究室で産声をあげたウェブが、現在では数多くの国々において動作しております。ウェブは特定の国に偏ったものではなく、独立したものでなければなりません。現在のウェブにおいては、Unicode を上台とする XML によりあらゆる種類の文字が使用可能となっております。今後、ウェブにおける国際化が更に検討されなければなりません。すなわち、文章の並ぶ方向や文字の連字規則であるハイフネーション規則から、人々がともに働き交流するに当たっての文化的前提や、更には組織の形態に至るまでを考慮に入れて。

マルチメディア

マルチメディアは単なる流行語ではありません。多様性という重要な特性を意味するものであり、いわば人間の創造性に役立つ技術のパレットです。初期のデモにさえ音情報としてのサウンドや音楽が含まれていました。その後、コンピュータによるグラフィックスおよびサウンドの処理能力が向上し、また、通信における周波数帯域を用いた映像の送信も可能となっております。ウェブにおいては今後も多くの情報が単純なテキスト情報を用いて作成されていくことでしょう。したがってエキゾチックとも思える新奇なマルチメディアデータと、新味のない平板なデータが、ウェブにおいては常に共存して行くことでしょう。

アクセスの容易さ

人々が言語や文字や文化で異なるように、視覚、聴覚、運動、および、認識の能力の面においても差異が存在します。ウェブに期待する普遍性はこのような能力の差異を承知の上でのことです。すなわち、そのような能力の有無や差異に関係なく、誰もが使用できる場所としてウェブを提供することです。現在のウェブには、ウェブサイトの設計者がこのような普遍性の実現を支援するためのガイドラインが用意されています。今後は、ガイドラインをフォローして

作成されたサイトは誰にも使い易く、また、そのようなサイトの索引や探索も容易となることでしょう。

詩的な情報と論理的な情報

情報の分類にはもう一つの軸があります。この軸の一方が詩であり、もう一方がテーブル形式のデータベースです。詩、あるいは15秒間のテレビコマーシャルは、分析が不可能な巧妙で強力な方法により、一連の複雑な連想を用いて人間の脳と直結するように設計されています。これに対し、データベースは質問応答システムとして設計され、機械によって処理されます。また、データベースでは、定義された意味をもつカラムに、情報の値が規則的に配置されており、データベースの結合と分割、および連結と再構築が可能です。

人間は、脳の異なる部位を使用してこのような2種類の情報を扱うのです。現在、ウェブ上のほとんどの情報はこの双方の種類の情報を含みます。ウェブ技術においては、人間のための効果的な情報の表現のみならず、機械処理に向けたデータの伝達をも可能としなければなりません。この2つが実現されたときにコンピュータを新たな道具として使用しうるので。

品質

これまでに実現されたドキュメントシステムの多くは、特定の情報領域を対象に設計されてきており、それゆえ、システム内の情報には一定の品質を仮定することができました。しかし、ウェブでは情報の品質に関する単一の概念を設定することはできません。情報の質に関する概念は非常に主観的であり、時間とともに変化するからです。しかし、ウェブが貴重な情報と共に有益ではない情報を含んでいたとしても、数多くの情報源からの見解や知識を結合して、情報の品質の制御を可能とする強力なフィルタリングツールを備えたウェブ技術を実現しなければなりません。

規模からの独立性

ウェブはグローバルな事象として説明されてきており、また実際にそのように実現されています。しかし、個人や家族やグループの情報システムもウェブの一部であることを忘れてはいけません。また、例えば私個人の日記から公的な会合のウェブへのリンクを妨げるような境界や壁は存在するべきではありません。グローバルな規模における調和には、平和な秩序が必要とされることは誰の目にも明らかですが、そのような秩序は大小あらゆる規模の社会集団が尊重される限り安定なものです。ウェブでは、1人からなるグループである個人のものからあらゆる規模の機関やグループに至るものまで考えることができます。ウェブはこれら全てをサポートし、個人情報保護され、各集団はその情報空間への安全なアクセス制御が実現されなければなりません。そのようなバランスのとれた環境においてのみ、全ての人々の権利を尊重する複雑かつ多層のフラクタル構造が構築され、また何億もの人々が平和に共存していくことも可能となります。

訳注

URI：インターネットにおける情報資源の場所を指し示す記述方式。情報の「住所」にあたる。URIは包括的な概念であり、現在インターネットで広く用いられているURL (Universal Resource Locator) はURIの機能の一部を具体的に仕様化したものである。

HTTP：ウェブサーバとクライアント（ウェブブラウザなど）がデータを送受信するために使用されるプロトコル（コンピュータ同士が通信を行うための規約）。

HTML：ウェブページを記述・作成するための言語。

Unicode：1993年にISOにより標準化された文字コード体系。多言語処理を可能とする文字コード体系であり、

世界の主要言語のほとんどを収録している。

XML：HTMLに代わる次世代の標準として期待されているウェブ記述・作成言語。

The World Wide Web, past present and future: Exploring universality

Abstract

The most important thing about the World Wide web is that it is universal. By exploring this idea along its many axes we find a framework for considering its history, its role today, and guidance for future developments.

Introduction

The concept of the Web integrated many disparate information systems, by forming an abstract imaginary space in which the differences between them did not exist. The Web had to include all information of any sort on any system. The only common idea needed to tie it all together was the Universal Resource Identifier (URI) identifying a document. From that cascaded a series of designs of protocols such as HTTP and data formats such as HTML which allowed computers to exchange information, mapping their own local formats into standards which provided global interoperability.

Device independence

That the same information should be accessible from many devices is a core rule of the Web. Once the choices were 80 character terminals or the new personal computers. Now, the number of pixels on a screen has steadily increased, but mobile devices have small screens or voice input and output. Our ability to represent information independently of the hardware we use is more important than ever.

Software Independence

Many different forms of software provide and consume Web information, and no one program was critical to the whole Web. This decentralization of software development was crucial to its unimpeded growth. It also prevents the web itself from coming under the control of a

given company or government through control of the software. Communication standards give people a choice of software, but we must all learn to be aware of when their experience is being controlled by software with a bias.

Internationalization

From its beginning in a laboratory run by over a dozen collaborating countries, the Web had to be independent of any inherent bias toward one given country. XML, being firmly based on Unicode, now allows all kinds of characters. Internationalization must take into account much more: the direction in which text moves across the page, hyphenation conventions, and even cultural assumptions about the way people work and address each other, and the forms of organization they make.

Multimedia

Multimedia is not just a buzz-word, it stands for an important dimension of variety - the palette of technologies available to human creativity. Even the early demos included sounds and music. What has changed since then is that the capacity of typical computers to handle graphics and sound has increased, and for some the bandwidth allows video to be sent. Because many things can still be done with plain text, the exotic and the mundane will always coexist on the Web.

Accessibility

Just as people differ in the language, characters and cultures they are used to, so they differ in terms of their capacities for example in vision, hearing, motor or cognition. The universality which we expect of the web includes making sure that, as much as we can, we make the web a place which people can use irrespective of disabilities. There are guidelines

for web site designers to help with this now, and a site which follows them will typically be easier to use for anyone, and easier to index and search.

Rhyme and Reason

There is another axis along which information varies. At one end of the axis is the poem, at the other the database table. The poem, or for that matter the 15 second TV commercial, is designed to connect to a human brain using all its complex series of associations in clever and powerful ways which we can never fully analyze. The database is designed to be queried and processed by a machine. It has well-defined values of information regularly arranged in columns which hopefully has well-defined meaning. Databases can be joined and split, combined and repurposed. Human beings use different sides of the brain for dealing with these types of information. Most information on the web now contains both elements. The web technology must allow information intended for a human to be effectively presented, and also allow machine processable data to be conveyed. Only then can we start to use computers as tools again.

Quality

Many documentation systems used to be designed for particular collections of information, and one could assume that the information in such a system had achieved a certain quality. However, the web itself cannot enforce any single notion of quality. Such notions are very subjective, and change with time. To support this – to allow users to actually use the web even though it contains junk as well as gems – the technology must allow powerful filtering tools which, combining opinions and information about information from many sources, are

completely under the control of the user.

Independence of Scale

The web is described as a global phenomenon, and it is, but we must remember that personal information systems, and family and group information systems are part of it too. There should be no information boundary which would prevent a link from my personal diary to a public meeting. Harmony on a global scale we know we need for peace, but that peace will only be stable so long as social groups of all sizes are respected. Starting at the individual, a group of one, one can think of institutions and ad-hoc groups of all sizes. The web must support all of those, allowing privacy of personal information to be negotiated, and groups to feel safe in controlling access to their spaces. Only in such a balanced environment can we develop a sufficiently complex a many-layered fractal structure which will respect the rights of every human being, and allow all the billions of us to live in peace.

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。

Embryos, cells, genes – and Society

If one believes, as I do, that the task of science is not merely to understand the world, but to change it for the better, it is fortunate that determinism plays little part in biology, that the environment exerts such a profound influence on development, at all levels – the external environment, the maternal environment, the tissue environment, the intracellular environment. My own research has always been on mice, as the most appropriate animal model for our own species; it has never been directly applied, but there has always been some human relevance in mind. And I have always felt it important to tell people in general what I am doing and why, what other scientists are doing, and what are the implications (both good and bad) of scientific advances.

For twenty-two years I worked for the British Agricultural Research Council. First in London, Dr. Donald Michie and I kept mice at hot, cold and intermediate temperatures, and found that the temperature of rearing influenced not only external features (size, tail length, ear size) but also their variability. Then we used the previously pioneered technique of embryo transfer to analyse a maternal effect on number of lumbar vertebrae in crosses between two strains of mice. Was it the origin of the egg that was important, or the uterus in which the embryos developed? It turned out to be the uterus, and this remains one of the few good examples of the uterine environment influencing an anatomical character. Frustratingly it was impossible at that time to pursue the finding further: it would be thirty years before techniques for examining the molecular basis for gene expression during development came on line. With Dr. John Biggers, I used the same embryo transfer method to show that early embryos removed from the female and cultured

for 24 hours in the laboratory would develop into normal fertile mice. That result was to have important consequences, which perhaps explains in part why I am here today.

Moving to Professor Waddington's Institute in Edinburgh, I worked for some years on implantation, seen at that time as a promising target for contraception. Although I made certain advances, I was again frustrated by the elusive nature of the crucial local signal for implantation that the embryo gives to the uterus, a signal that has still not been identified. At about the same time, Tarkowski invented his embryo-aggregation technique for making chimeras, and I realised that chimeras provided the ideal situation for examining the effect of a tissue environment of one genetic type on a cell of a different genetic type. With this in mind, I looked at various aspects of development, in particular hair colour and sexual differentiation. Today, of course, studies of cell-cell signalling can be conducted at the molecular level.

After Edinburgh, I worked for 18 years for the Medical Research Council, as Director of the newly constituted Mammalian Development Unit. Up to that time, the developmental biology of mammals had been a somewhat neglected and under-funded topic in Britain, at least from the medical point of view. Studies on sex determination with a number of wonderful colleagues led me to a consideration of the factors influencing the sex of germ cells, the all-important cells that eventually give rise to sperm and eggs. Throughout their lengthy and fascinating developmental history, germ cells have turned out to be closely dependent on their tissue environment. The unfertilised egg, the final product of female germ cell development, itself provides a unique cytoplasmic

environment, which can reprogramme a specialized cell nucleus to support development of a new cloned embryo.

If germ cells are removed from their normal environment and cultured in the presence of certain chemical factors in the laboratory, they change into stem cells, which will survive and proliferate indefinitely. These stem cells are pluripotent, meaning that they can give rise to any of the cell types in the adult body. We and others are concerned to find out how pluripotent stem cells can be induced to form pure populations of specialized cells, which in the human could be used to repair damaged or diseased tissues – for example, nerve cells for Parkinson’s disease, heart muscle cells for heart disease, insulin-producing pancreatic cells for diabetes. With germ-cell-derived stem cells, it will be important to ensure that the marks imposed on the DNA of certain so-called imprinted genes during germ cell development do not cause any abnormalities in the specialized tissues to which the stem cells give rise. During the next ten to twenty years, stem cells derived from adults, from foetuses, or from early embryos, may well revolutionize the treatment of degenerative diseases. The ethical and social implications of this field are under active discussion in many countries. Japanese centres are in the forefront of the scientific advances and are also involved in this ethical debate.

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となります。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よう。

Flexibility and patterning in early mammalian development: a dilemma for embryologists.

Mammals reproduce only sexually by fertilization of an egg-cell by a spermatozoon. Although both germ cells contribute equally to the genome of the resulting offspring, the egg is by far the more important partner: being much larger than the spermatozoon it contributes practically all the cytoplasm with all organelles (except a sperm-introduced centriole) and the cell membrane. The egg is a polarized cell, which means that its structural and molecular constituents are spatially arranged along the so called animal-vegetal polar axis in a unique way that insures development of an embryo, and finally of an individual, according to the stable and repeatable – from generation to generation – scenario. Another superiority of the egg-cell over the spermatozoon is that it is able to initiate development by itself (either spontaneously or as result of experimental intervention) and in some non-mammalian animals completes it effectively, i.e. gives rise to parthenogenetic progeny. The fate of unsuccessful spermatozoa is as a rule miserable – they pass away unnoticed.

The above arguments make it obvious why the egg is the most precious cell for the species in question and the most intriguing cell for embryologists. I have spent my scientific life on looking with the never-ending admiration on mouse eggs, mouse embryos and mice that developed from embryos that I had earlier subjected to various experimental treatments. My research has been always ‘curiosity driven’: at first I did not think of and probably even did not expect any practical applications of my embryological adventures. But with the passing time when more and more scientists became interested in mammalian gametes and embryos it became evident for me that experimental embryology can produce results that may turn out to be useful in animal breeding and human biotherapy.

Trying to recall the most important event that influenced and directed my research in experimental embryology, I came to the conclusion that it was a fortuitous observation of a two-cell mouse embryo in which one cell was accidentally destroyed. Immediately, I asked myself a question: would the remaining cell form a normal, though half-sized embryo, or would it form a handicapped and non-viable embryo? I transplanted the damaged embryo to the oviduct of a foster mother and in few days I knew the answer: at least up to the stage when embryos embed in the uterus a damaged embryo can develop normally. After many months of experimentation I produced a number of normal, adult fertile mice which developed from embryos in which I had intentionally destroyed one of the first two cells. When I learned that a part of the embryo can develop into a complete mouse, the next question I asked was whether two early embryos aggregated together would develop into one normal mouse or into a monstrous foetus (individual)? The first option turned out to be true and we called thus produced animals – chimaeras. These two experiments – the first carried out in Poland and the second in Great Britain – proved that the early development of a mammalian embryo is extremely flexible, or – as the embryologists say – the embryos have great regulative capabilities. Further studies carried out upon my return to Poland have shown that up to the stage when the embryo is built of several cells, the fate of cells is not yet determined. At this stage cells have two developmental pathways to choose: either to become predecessors of the foetus and later the animal, or to contribute to the foetal membranes, the auxiliary structures that are discarded at birth. It was suggested that the decision as to the choice of one of these two ways depends on the position occupied by cells in the aggregation:

these situated inside will form the foetus, those located outside will build the auxiliary membranes. This idea is known as the 'outside-inside' hypothesis. During the next years many experimental embryologists have provided dozens of examples of great developmental flexibility of early embryos in several mammalian species. It has been shown that also single cells of the 4- and 8-cell embryos can develop into adult animals, and twins, triplets and quadruplets have been produced. Thousands of chimaeric animals have been created using different developmental stages and different techniques.

In recent years it has been pointed out that this great developmental flexibility of early embryonic cells is manifested only under experimental conditions *in vitro* and that when embryos are left undisturbed they develop according to a predetermined pattern which stem from the organization of the egg. There are thus two sources of information which apparently are in conflict, and have to be somehow reconciled. My proposition is that the mammalian egg and the early embryo have indeed a system of spatial organization and signalling that guarantees a repeatable course of developmental events. Lack of a morphogenetic pattern would result in the developmental chaos. However, each developmental system characterizes itself also by some (greater or smaller) regulative capabilities. In mammals these capabilities are very large but perhaps *in vivo*, i.e. in the maternal womb, embryos rarely make use of them for developmental repairs. But due to these abilities identical twins can spontaneously develop, and in this way Nature confirms the view of many experimental embryologists, including myself, that developmental patterning in early mammalian development is very labile. This, in turn, permits us to manipulate the embryonic development,

hopefully to the benefit of biomedical sciences.

MEMO

財団法人 国際科学技術財団

〒105-0001 東京都港区虎ノ門4丁目3番20号 神谷町MTビル4階

THE SCIENCE AND TECHNOLOGY FOUNDATION OF JAPAN

Kamiyacho MT Building, 4th Floor, 3-20, Toranomon 4-chome, Minato-ku, Tokyo, 105-0001 JAPAN

Tel. 03(3432)5951 Fax. 03(3432)5954

Internet: <http://www.mstf.tkyu.ac.jp/>

E-Mail: info@mxs.mstf.tkyu.ac.jp

禁無断転載