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ー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すー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。胚の一部分が完全なマウスに発生するということを知って、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、最初のも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の決定は、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うでしょう。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も大きいのですが、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でしょう。