

題名	可能性と刺激に満ちた生物学の世界
Title	The Exciting Potentials of Biology
著者名	ニコル・マーサ・ルドワラン
Author(s)	Nicole Marthe Le Douarin
言語 Language	日本語・英語 Japanese, English
書名	稲盛財団：京都賞と助成金
Book title	The Inamori Foundation: Kyoto Prizes & Inamori Grants
受賞回	2
受賞年度	1986
出版者	財団法人 稲盛財団
Publisher	The Inamori Foundation
発行日 Issue Date	10/1/1990
開始ページ Start page	74
終了ページ End page	92
ISBN	

可能性と刺激に満ちた生物学の世界

ニコル・M・ルドワラン

本年度の京都賞を賜りましたことは、まことに大きな名誉であります。稲盛財団ならびに審査委員会に対し、ご選考くださいましたことに心から感謝いたしております。この場をお借りして、深く御礼を申しあげたいと存じます。

19世紀のフランスの哲学者であり、実証主義の父であるオーギュスト・コントは、諸々の科学をその普遍性と複雑性に基づいて分類しましたが、この分類では数学が最初の地位を占め、次が物理学でした。生命をもつ有機体の研究、つまり生物学は、そのはなはだしい複雑性のゆえに科学という名称にすら値せず、「博物学」と呼ぶほうが適切であろうとされていました。

このような考え方は、優秀な人びとが生物学者という職業に就くことをおそらく阻んできたでしょうし、生物系科学があまりにも長いあいだ示してきた記述専門という性格に基づいたものでありました。しかし、こういう考え方はもはや正しいものではありません。

1950年代以来、生物学は数々の劇的変化を被ってきました。まさに革命的なこの変化は、生命界に対する私たちの見方を根本的に覆すさまざまな発見によってもたらされました。これらの発見の結果、各個体を独特なものにしている生物学的特性は、その個体の染色体を構成しているDNA分子の内部に貯蔵された情報に由来する、ということが証明されました。この情報がコード化され、翻訳される仕組みは、現在ほぼ理解されており、ゲノムの細部構造を解明する可能性も、いまや現実のものとなりつつあります。

バクテリアとウィールスに始まった分子生物学の研究は、最近の科学技術の進歩によって、より複雑な真核生物の遺伝物質に取り組むことができるようになりました。今日では、哺乳動物のゲノム、たとえば人間のゲノムには、バクテリアの20倍ないし30倍の遺伝子しか含まれていないのに対し、DNAは1,000倍も含まれていることが証明しています。

この10年間ににおける科学技術の発達はまことにめざましく、いまや議論の中心となっているのは、人間のゲノム全体の塩基配列を決めることが可能かどうかではなくて、それを行うのにいちばん適した時機はいつかという問題なのです。

自然科学は、エネルギーや輸送機関や情報伝達の分野に、さらに最近ではエレクトロニクスやコンピュータ・サイエンスの分野に応用されることによって社会的産業的機構を形成し、人びとの日常生活に革命的变化をもたらしました。それと同じように、今後の生物学および生物工学は、医学、化学、農業、食物、エネルギー生産、そしてなによりも環境保護と結びつくことによって、決定的な影響を及ぼすであらうでしょう。

生物学は、応用の可能性に恵まれているという点で、たしかに未来の科学です。そして、興味をそそる数々の疑問が残されており、しかも最近の発達自体がそうした疑問を次々と現し出してきたという点でもまた、たしかに未来の科学といえます。生物学の研究に携わっている科学者たちにとって、現代はこの分野がいまだかつて経験したことのない刺激的な時代であります。

サイバネティックスの知識が発達している現代の状況のなかで、生命界が提供している最

THE EXCITING POTENTIALS OF BIOLOGY

Nicole M. Le Douarin

It is a very great honour to receive one of this year's Kyoto Prizes. I feel extremely grateful to the Inamori Foundation and to the selection committee for their choice. I wish to take this opportunity to express to them my deepest thanks.

Auguste Comte, nineteenth-century French philosopher and father of positivism, gave a classification of sciences according to their generality and complexity in which mathematics came first, followed by physics, while the study of living organisms, that is, biology, given its enormous complexity, could hardly ever hope to merit the term of science at all, but would be better called "natural history." Such a notion, which has perhaps dissuaded some bright people from embracing the career of biologist, was based on the exclusively descriptive character that biological sciences have displayed for so long. This notion is no longer valid.

Since the 1950s, biology has undergone dramatic changes. This veritable revolution is the result of discoveries that have radically changed our way of looking at the living world. They have shown that biological specificity, which makes each individual unique, is derived from the information stored in the DNA molecules constituting its chromosomes. The way in which this information is encoded and translated is now largely understood and the possibility of deciphering the fine structure of the genome is now real.

Initiated on bacteria and viruses, research in molecular biology has, by virtue of recent technological progress, gained access to the genetic material of the more complex eukaryotic organisms. One knows nowadays that the mammalian genome, that of a human being, for example, contains a thousand times more DNA than a bacterium, although it contains only 20 to 30 times more genes. Technological advances have been so gigantic during the last decade that current debate is centred, not on the feasibility of sequencing the entire human genome, but on the opportuneness of doing so.

Physical sciences have brought revolutionary changes in the daily lives of men, moulding social and industrial organisation through their applications to the domains of energy, transportation, communications and, more recently, of electronics and computer science. In the same way, biology and biotechnologies will exert a determining influence through their incidences on medicine, chemistry, agriculture, food, energy production and, most importantly, on the protection of the environment.

Biology is the science of the future, certainly by its potential applications but surely also by the fascinating interrogations that remain and that recent advances have themselves uncovered. For the scientists involved in biological research, ours is the most exciting era that this field has ever enjoyed.

One of the most surprising wonders that the living world offers in the present context of the developing knowledge in cybernetics is the extreme miniaturisation of biological information. It can be calculated that all the information necessary to yield the 5 billion men presently living on earth is contained in only 32 mg of DNA, an amount that could easily be contained within a thimble.

How a large quantity of information is stored is certainly an enigma, but the major interrogation ahead concerns the mechanisms that regulate gene activity. The problem is striking even if one considers the operation of only a single cell, the functional unit of all eukaryotic organisms; it becomes even more acute when one

大の驚異の一つは、生物学的情報が極端に微小化されているということです。計算してみますと、地球上に現在生きている50億の人間を作り出すのに必要な全情報が、わずか32mgのDNAの中に含まれていることになります。小さな杯一つに充分収まるほどの分量です。

膨大な量の情報がどのように貯蔵されているのかはたしかに謎ですが、当面の主要な疑問は、遺伝子の作用を制御する仕組みに関わるものです。あらゆる真核生物の機能単位であるたった1個の細胞の働きを考察するだけでも、問題は重大です。始原細胞、すなわち卵子の胚への発生にともなうはるかに複雑な働きを考えると、問題はますます深刻になります。

卵子から胚への発生は、まさに現代生物学のもっとも複雑な問題といえましょう。発生は、卵子のDNAの内部にコード化されている遺伝プログラムの実行であるとみなすことができます。DNAの内部に貯蔵されている情報は、生物体とその構成部分の設計図だけではなく、プログラムが時間的および空間的に実行される際の手段をも含んでいます。しかし、プログラムが展開する際に従うアルゴリズムは、いまだ解明されていません。生物の一生のあいだの後の時期に発現する先天的な異常や疾患の多くは、成長をつかさどる遺伝プログラムの障害である悪性腫瘍も含め、こうした発生の過程で起こるさまざまなエラーの結果として生じるものです。

だからこそ、胚の発生の研究は、非常に興味をそそるのです。それはまさしく生物科学の基礎となる根本的領域にほかならず、この方面での進歩は必ずや重要な結果をもたらし、それが人類のために役立つにちがいありません。

学問を始めた当初から生物科学に惹かれていた私は、数年間リセで自然科学を教えたのち、わずか29歳で研究の道に入りました。

非常に幸運だったのは、フランスの著名な発生学者であるエチエンヌ・ウォルフの庇護のもとに研究生生活を始めることができたことです。ウォルフ先生の研究室は、50年代および60年代の奇形学と器官発生に関する研究業績でその名を知られていますが、私はその研究室で、鳥類の卵の内部で起こる驚くべき変化、すなわち微小な胚種から胚へ、そして形の見分けのつくヒナへ、という変化をはじめて目にする機会を得たのです。

博士論文の課題が消化器系の発生に関するものでしたので、私は違った種類の細胞や異なった発生部位にある細胞のあいだで生じる相互作用を分析することになりました。この相互作用は、肝臓細胞が分化する際に、決定的な役割を果たすからです。

この目的のために私が用いた方法は、細胞と器官の培養でしたが、すでにこの時点で、私は体内実験と卵の中の胚にマイクロサージェリーを適用することに大きな関心を抱いておりました。

私は何度も胚の特定領域を切除しては移植し、またX線照射によって組織のごく小さな部位を破壊してみました。このような操作の結果、個体発生のプロセスのなかでさまざまなタイプの胚細胞間に存在する発生上の関係について、興味深い情報が得られました。

この点に関していえば、鳥類の胚はとりわけ興味のある実験モデルです。高等脊椎動物で

meditates upon the immeasurably greater level of complexity involved in the development of the initial cell, the egg, into an embryo.

Indeed, development of an embryo from an egg is probably the most complex problem of modern biology. Development can be conceived as the execution of a genetic programme encoded in the DNA of the egg. The information stored in the DNA involves not only the plan of the future organism and of its constitutive parts but also the means by which the programme will be executed both in time and space. The algorithm according to which the programme unfolds, however, is still unknown. Many congenital abnormalities and diseases which arise later in life, including malignancy, a disorder of the genetic programme regulating growth, result from errors occurring in these processes.

This is why the study of embryonic development is so fascinating. It represents, in fact, a basic and fundamental field of biological sciences, and any progress in this direction is certain to have important consequences, which, hopefully, should benefit humanity. Attracted from the beginning of my studies to biological sciences, it was only at the age of 29 that I turned to research after having taught natural sciences in a lycee for several years. I had the great good fortune to begin my career under the aegis of a remarkable French embryologist, Etienne Wolff, and it was in his laboratory, well known in the 1950s and 1960s for its work on teratology and organogenesis, that I had the first opportunity to watch the fascinating changes leading, in the avian egg, from the minute mass of the germ to the embryo and then to the recognisable young chicken.

For my Ph.D. thesis, on the development of the digestive tract, I was led to analyse the interactions occurring between the cells of different types and embryonic origins that play a decisive role in liver cell differentiation. The techniques I used for this purpose were cell and organ cultures, but already at this time I was much interested by *in vivo* experimentation and application of microsurgery to the embryo in the egg. I frequently practised excisions and transplantations of defined embryonic territories or destroyed small tissue areas by X-irradiation. The effects of such operations yield interesting information of the developmental relationships existing between different types of embryonic cells during the ontogenetic process. In this respect, the avian embryo is a particularly interesting experimental model. It is, as a higher vertebrate, close to mammals and man, but, in contrast to the mammalian embryo, it is accessible to experimentation in the egg during the full span of development.

It was observed long ago that embryonic development involves movements of cell sheets as well as migrations of isolated cells, and it was felt from the beginning of embryology that such processes played an important role in morphogenesis and organogenesis. These movements are extremely difficult to analyse, especially in complex organisms such as the embryos of higher vertebrates. They are, however, fascinating since, as will be shown later in this talk, the fate of embryonic cells largely depends upon the cellular context in which they happen to find themselves at critical stages of their development. The fact is that when they start migrating, certain embryonic cells have several developmental options ahead of them. The choice they make will be imposed on them by the cellular environment in which they are immersed during and at the end of the migratory process. This choice, however, depends also

すから、哺乳動物や人間に近いのですが、哺乳類の胚に比べると、発生の全期間を通じて卵の内部での実験が容易なのです。

胚の発生には、細胞シートの動きと遊離細胞の移動が含まれることは、ずいぶん前に観察されています。また、これらのプロセスが形態発生と器官発生において重要な役割を果たすことは、発生学が生まれた当初から感知されています。

これらの動きは分析がきわめて困難です。高等脊椎動物の胚のような複雑な生体では、とくに困難です。しかし、興味をそそるものです。なぜなら、のちほど説明いたしますように、胚細胞の運命は、その細胞が発生の決定的段階においてどのような細胞状況にあったかによって、大きく左右されるからです。

実際には、ある特定の胚細胞が移動を始めると、それらの細胞は自らの未来について、いくつかの発生的選択権をもつことになります。どういう選択を行うかは、移動のプロセスのあいだとそれが終了した時点でそれらの細胞が置かれている環境に強く影響を受けます。

しかし、この選択は、胚細胞自体の発生能力によっても左右されます。この発生能力は、内在している遺伝子の発現調節を通じて当の細胞に指令されるもので、遺伝子の発現調節はある細胞内でいったん生じると、その子孫にまで伝達されます。したがって、細胞分化は、環境による指示と遺伝的に受け継がれる指示との相互作用を通じて行われることになります。

胚操作は、こうした要素の役割と性質を分析するために用いられうる研究法の一つです。しかし、胚の発生というこのうえなく複雑で秩序正しい展開のなかで、細胞の移動や、細胞の相互作用や、形態発生の動きを厳密に研究するにはどうすればよいのでしょうか。

ナント大学に移って、そこで発生学の講座と研究室を開設してから2年後に、私は研究の方向を変えることになる一つの観察を行いました。

当時、ジフ・シュル・イヴェット（パリ近郊）にある国立科学研究センター（C.N.R.S.）付属の研究所で、遺伝学者のエルンスト・ページガー博士が、雑種強勢、つまり雑種の淘汰的優勢に関する研究を行っておられました。実験材料には、ニホンウズラ（コトゥルニクス・コトゥルニクス・ジャポニカ）を使っておられました。博士のウズラはじつに繁殖力旺盛でしたので、博士は私の研究室も含め、あちこちの発生生物学の研究室に受精卵を提供されました。こういうしだい、ニホンウズラは昔から使用されてきたニワトリと並んで、発生学の研究によく使われる実験動物となったのです。いまでは世界中の多くの研究室で使われていますから、ウズラとウズラの卵をおいしいものとして味わう「グルメ」が存在したことは、幸運だったといわねばなりません。

1968年に私が行った観察は、ウズラの細胞内の分裂間期にある細胞核の構造に関するものでした。遺伝情報が内部に貯蔵されている染色質、つまり蛋白質と結合したDNAは、細胞核の内部で、あらゆる真核細胞と同様、2種類の空間配列をとります。一つは転写可能な遺伝子を含む分散した配列の真性染色質で、もう一つはDNA分子の密集した配列が転写を妨げている凝縮した配列の異質染色質です。

on the developmental capacities of the embryonic cells themselves. The latter are dictated to them via an intrinsic regulation of gene expression, which, once it has occurred in a given cell, is transmitted to its progeny. Therefore, it is through an interplay between environmental and inherited cues that cell differentiation is achieved.

Embryonic manipulations are among the approaches that can be used to analyse the role and nature of each of these factors. But how can one study rigorously cell migrations, cell interactions and morphogenetic movements in the extraordinarily complex and ordered unfolding of embryonic development?

Two years after I moved to the University of Nantes, where I created a course and a laboratory of embryology, I made an observation that changed the course of my work.

A geneticist, Dr. Ernst Bösigger, was working at that time in a laboratory run by the Centre National de la Recherche Scientifique at Gif-sur-Yvette (close to Paris) on hybrid vigour, that is, the selective advantage of hybrids, and using the Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) as experimental material. His quail flock was so flourishing that he offered fertilized eggs to several developmental biology laboratories, including mine. This is how the Japanese quail has joined the long-used chick as a common animal in embryological studies. It is fortunate that quails and their eggs are appreciated by some "gourmets", since many laboratories in the world use them now.

The observation that I made in 1968 concerned the structure of the interphase nucleus in quail cells. Chromatin, that is, DNA associated with proteins, in which genetic information is stored, occurs in the nucleus in two spatial configurations (this is true for all eukaryotic cells): one dispersed, *euchromatin*, containing the genes accessible for transcription, and one condensed, *heterochromatin*, where the compact arrangement of the DNA molecule prevents transcription. In most animal species, heterochromatin is evenly distributed throughout the nucleus in small clumps called chromocentres. In quail cells, however, it is condensed in one (although sometimes two or three) large masses that are always associated with the nucleolar RNA, thus making the nucleolus exceptionally large and DNA-rich. As a consequence, any specific staining procedures for DNA allow quail and chick cells to be easily distinguished when they have been experimentally associated in culture or by grafting in the embryo *in ovo*.

The difference between the cells of the two species is so striking that a single quail cell buried within a chick tissue can be picked out at first glance.

The light microscope and a simple staining method for DNA are thus sufficient to analyse the cellular composition of a given tissue where cells of the two species are mixed together, but the electron microscope also reveals very clearly the quail or chick origin of the cells, giving in addition detailed information on their cytoplasmic feature and therefore its type of differentiation.

Why did I alone make this observation when at the same time several other scientists were working with Dr. Bösigger's quail embryos? I think the prime reason is that the study I was pursuing on hepatocyte differentiation predisposed me to look at the nucleolus very carefully. The experiment which led me to this discovery consisted in investigating whether the cell-cell signalling which takes place between the endoder-

動物のほとんどの種においては、異質染色質は染色中央粒と呼ばれる小さな固まりを成して、核内に均一に分布しています。しかしウズラの細胞では、異質染色質は1個の、ときには2個か3個の大きな固まりとなって凝縮し、この固まりは常に仁RNAと結合します。したがって仁は非常に大きくなり、しかもDNAを豊富に含むことになります。その結果、なんらかの染色方法を用いてDNAを染めれば、ウズラとニワトリの細胞を培養によって実験的に混合したり、あるいは卵の中の胚に移植したりした場合に、両者の細胞は容易に識別することができることになるわけです。

この2種の細胞の違いは非常にはっきりしているので、ニワトリの組織の中に埋め込まれたたった1個のウズラの細胞でさえ、ひと目で見分けることができます。

したがって、この2種の細胞が混合されている特定の組織の細胞構成を分析するには、顕微鏡と簡単なDNA染色法で充分ですが、電子顕微鏡を用いれば、細胞が元来ウズラのものであるかニワトリのものであるかが非常に明確にわかるうえに、両者の細胞質の特徴に関する詳しい情報もわかり、したがって分化のタイプも判明します。

それにしても、同じところにページー博士のウズラの胚を研究材料に用いていた科学者は、ほかに何人もいたのに、どうして私だけがこのような観察を行ったのでしょうか。いちばん大きな理由は、当時私が実施していた肝臓細胞の分化に関する研究のために、どうしても仁を非常に注意深く観察する傾向があったからだと思います。

私をこの発見に導いた実験というのは、肝臓の内胚葉からなる構成部分と中胚葉からなる構成部分とのあいだで行われる細胞同士の交信は、はたしてこの二つの組織が別々の種に属していても行われるものかどうかを調査するものでした。私はウズラの肝臓の中胚葉とニワトリの肝臓の内胚葉とを結合させました。

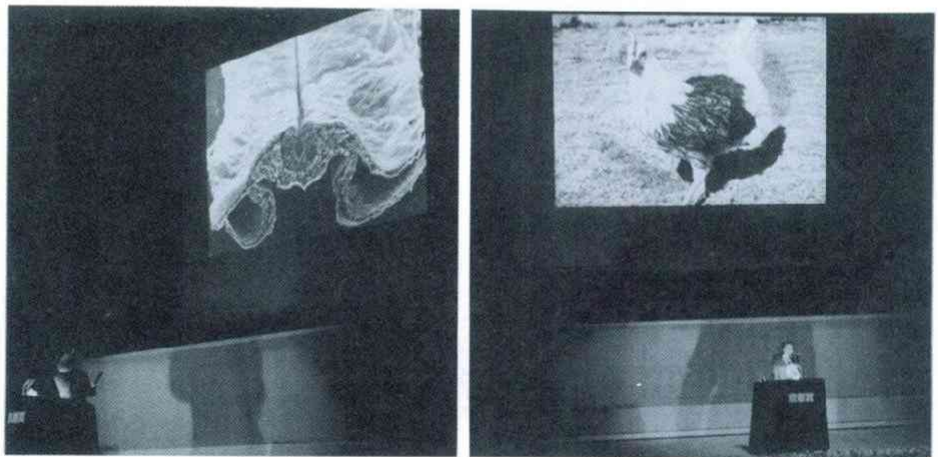
結果は、肝臓の小葉が培養皿の中で分化したのですが、この実験のもっとも重要な結果は別のところにあったのです。肝臓細胞が分化するにつれて、ニワトリの内胚葉細胞の仁が大きさを増したのは予想どおりだったのですが、それだけではなく、ウズラの中胚葉細胞の仁が異常に大きいように思われたのです。私はすぐに、これは培養において分化したせいではなく、遺伝子的な要因のせいだと考えました。このことは、胚と成鳥の別を問わず、ウズラのあらゆる細胞タイプにおいて同じ特徴があることを見届けた時点で、完全に確認されました。

私はこのウズラの核の特殊性を利用して新しい細胞識別法を立案すれば、胚発生の期間中に起こる細胞移動や形態発生の動き、細胞の相互作用を調べることができるのではないかと思いつきました。

ウズラとニワトリの細胞を組み合わせることによって行う細胞識別法には、これまで用いられてきたあらゆる識別法をしのぐ数々の利点があります。まず簡単で、自然です。つまり、必ずなんらかの毒性を有する染料やラジオアイソトープなどを用いた人工的識別法ではありません。また、拡散しませんから解像度が高く、それになによりも、当の2種類の細胞タイ

mal and mesenchymal components of the liver was operational when these tissues belonged to two different species. I associated quail hepatic mesenchyme with chick hepatic endoderm. A liver lobule differentiated in the culture dish but the most important result of the experiment was elsewhere: not only had the chick endodermal cell nucleolus increased in size during hepatocyte differentiation, as expected, but the nucleus of the quail mesenchymal cells looked to me abnormally large and I realised rapidly that this was not because they had differentiated in culture, but because of their genetic constitution. This was fully confirmed when I saw that the same characteristic occurred in all embryonic and adult cell types of the quail. I thought of using this particularity of the quail nucleus to devise a cell marking technique enabling cell migrations, morphogenetic movements and cellular interaction to be investigated during embryogenesis. The cell marker provided by the association of quail and chick cells had several advantages over all the labelling techniques previously used: it was simple, natural (i.e., did not involve artificial labelling with dyes or radioisotopes, which all present some toxicity), not diffusible and therefore providing a high resolution, and above all, was stable, being based on genetic differences between the two cell types in question. The fact that I was well trained in microsurgery on embryos allowed me to envisage exchanging definite regions of the embryo of one species for their counterparts from the other species. The cells of each could be recognized unambiguously any time after the association, when morphogenesis and differentiation were completed. This is how the idea of making *chimaeras* came about.

A chimaera is an organism resulting from the association of tissues originating from more than one zygote. In the aggregation chimaeras of mammalian eggs,



スライドを使用しながら講演をすすめるルドワラン博士
Dr. Le Douarin's lecture on chimaeras included a slide presentation.

ブのあいだの遺伝的差異に立脚しているわけですから安定しています。

私は幸い胚に対するマイクロサージェリーに熟練しておりましたから、一方の種の胚の特定部位をもう一方の種の同等部位と正確に交換することができました。結合後、形態発生と分化が完了したのち、両方の細胞はいつでも明瞭に識別することができました。キメラ動物を作り出すという考えは、このようにして生まれたわけです。

キメラとは1個の配偶子だけではなく、2個以上の配偶子から発した組織が組み合わされた生物体のことです。タルコフスキーとミンツによって始められた哺乳動物の卵の集合キメラにおいては、たとえば2匹のハツカネズミから採取した胞胚を融合させて1匹のハツカネズミを作ります。このような動物では、各配偶子から生じた細胞がでたらめに寄せ集められています。それに対して、ウズラとニワトリのキメラでは、それよりも後期の発生段階でキメラ作りが行われますから、実験者の意思で任意の領域にキメラを作ることができます。

分類学的には、ウズラとニワトリとは近い関係にあります。孵化期間の長さ（ウズラは16日間、ニワトリは21日間）や孵化したときのサイズ（ウズラは10g、ニワトリは50g）にはずいぶん差がありますが、孵化期間の前半、つまり胚発生の決定的事象のほとんどが起きる時期においては、発生の時間的配列や胚のサイズはほとんど変わりません。したがって、これらの2種のあいだで生育しうるキメラを作り出すことが可能になるわけです。

私が最初に作り出したキメラは、神経系における細胞移動を研究するためのものでした。脊椎動物の胚では、神経系は胚の表層部、すなわち外胚葉から生じます。神経溝が形成されたのち、その両側の隆起部分が背面中央線で融合して管状構造を生み出し、その管状構造から全中枢神経系が発生します。隆起部は接合の際に過渡的な構造である神経堤を形成し、ここからさまざまなタイプの細胞が派生します。

神経堤細胞の興味ある特徴のうちの一つは、それらが特定の正確な時期になると、明らかに定められていると思われる道筋を通して、発生途上にある胚の内部で広範囲にわたる移動を行い、それぞれ特定の位置に落ち着くと、そこでさまざまな構造へと分化するということです。私は、ウズラとニワトリの識別方法を発見したのち、ただちに神経堤細胞の移動を研究することに決めました。何人かの学生が参加してくれました。そのうちの数人は現在もお、私とともにこの研究を継続しています。とくにM・A・テイレ、C・ル・リエール、J・フォンテーヌ各氏の協力には、感謝の念を捧げるしだいです。卵の内部における神経堤細胞の移動を追跡するために私が計画した実験法は、発生の正常な進行をできるだけ妨げずに、2種の胚の間で神経原基の特定の断片を等位的かつ等時的に交換したキメラを作り出すというものでした。

このような移植は、結果としてキメラ鳥の正常な発生をもたらします。被移植体が白色レグホンのニワトリの場合、外見上それがキメラであることを示す徴候は、移植されたウズラの神経堤から生じた色素細胞が移動して分化した部位である、ウズラふうの色の横縞が入った羽毛だけです。しかし、もちろんこの羽毛そのものは、被移植体のニワトリのものです。

initiated by Tarkowsky and Mintz, one fuses the blastulas from two mice, for example, and gets a single mouse in which cells from each zygote are randomly assembled. In quail/chick chimaeras, in contrast, chimaerism is established at later developmental stages and can be made to affect any particular territory at the experimenter's will.

Taxonomically, the quail and the chick are closely related. Although they differ significantly in the duration of their incubation period (16 days for the quail, 21 days for the chick) and their size at birth (10 g for the quail, 50 g for the chick), the chronology of development and the size of the embryo differ only slightly during the first half of the incubation period, when most of the decisive events of embryogenesis occur. This is why viable chimaeras can be constructed between these two species.

The first chimaeras I made were for studying cell migration in the nervous system. In the vertebrate embryo, the nervous system arises from the superficial germ layer, the *ectoderm*. After the formation of a neural groove, its ridges fuse in the mediodorsal line to yield a tubular structure from which all the central nervous system develops. As they join, the ridges form a transient structure, the neural crest, from which a variety of cell types are derived.

One of the interesting features of neural crest cells is that they undergo extensive migration in the developing embryo, at precise periods of time and along apparently defined pathways before settling in specific sites where they differentiate into a variety of structures. Immediately after discovering the quail-chick marker system, I decided to work on the migration of neural crest cells. I was joined by several students, some of whom continue to pursue this study with me. I wish particularly to acknowledge the collaboration of M.A. Teillet, C. Le Livre and J. Fontaine. The experimental procedure I designed to follow the neural crest cell migration *in ovo* was intended to disturb the normal course of development as little as possible and consisted in constructing chimaeras in which defined fragments of the neural primordium were isotopically and isochronically exchanged between embryos of the two species.

This type of graft results in the normal development of the chimaeric birds. If the host is a white Leghorn chicken, the only external sign that it is a chimaera is the transverse strip of quail-like pigmented feathers in which pigment cells originating from the grafted neural crest of the quail have migrated and differentiated, but the feathers here, of course, belong to the chick host.

In this type of chimaera, migration of cells from the graft can be followed easily since they can be distinguished from the chick host cells by the structure of their nucleus. Later on, one can locate them precisely and determine their fate in the embryo as a result of the stability provided by the nuclear marker.

Here, after such a graft, one can see, for example, a suprarenal gland containing a mixture of host and donor cells. By applying two successive treatments to the tissue sections, one can tell which cells are quail and which are chick and then show that quail cells contain adrenaline, the hormone of the adrenal medulla. This means that quail cells differentiate quite normally in the chick host.

Grafts done at the level of the encephalic vesicle have revealed for the first time the paramount importance of the contribution of neural crest cells to the facial

このタイプのキメラにおいては、移植された部位からの細胞の移動は、その細胞が核の構造によって被移植体のニワトリとはっきり区別されますから、簡単に追跡することができます。もったのちになっても、核マーカー方式が安定性を保証する結果、移動した細胞の位置を正確につきとめ、胚におけるそれらの細胞の運命を決定することができます。

そのような移植を行ったのちの副腎の例では、被移植体の細胞と移植体の細胞とが混じりあっています。組織の切片に二重の処理を施していますから、どの細胞がウズラのもので、どれがニワトリのものであるかがよくわかります。また、ウズラの細胞にアドレナリン、すなわち副腎髄質ホルモンが含まれていることも見てとれます。このことはつまり、ウズラの細胞が被移植体のニワトリの内部で、きわめて正常に分化したことを意味しています。

脳細胞の段階で行われた移植によって、神経堤細胞が顔の構造にきわめて重要な関わりをもっていることが、はじめて明らかにされました。ウズラの胚とニワトリの胚とのあいだで脳細胞が等位的に交換されると、神経堤細胞が背面から腹面へと移動し、最終的に顔と鰓弓に到達するのが見てとれ、これらの細胞が顔の構造形成に参加していることがわかります。神経堤細胞が、顔のあらゆる骨と真皮とを形成することが証明したわけです。

以上の観察を人間にあてはめてみると、頭部のどの部分が神経堤から派生したものかがわかります。人間においては、比較的ありふれた口蓋裂からオトセファリー（耳頭症）のような稀有で劇的なものまで、顔の先天性奇形が数多く生じます。キメラ動物の例で得られた結果をモデルとして、こうした奇形の発生を理解することができます。たとえば、オトセファリーの場合は、妊娠の最初の数週間のあいだに神経堤細胞の移動が行われなかったせいで欠陥が生じたことが明らかです。

1970年から、私たちは神経堤の派生物と抹消神経系の個体発生に研究的を絞りました。1971年にはカルシトニン、すなわち人間の甲状腺の低カルシウム血症ホルモンを製造する細胞が、後脳神経堤から生じることを発見しました。同時に、私たちは抹消神経系の運命地図を作成し、神経軸に沿って抹消神経系の構成細胞の始源を明示しました。神経堤が明瞭ないくつかの領域に分かれ、そのおのおのの領域から特定の細胞表現型のセットが生じることを示したわけです。

これらの表現型は、それぞれ別々の生化学マーカーではっきり示されていますが、それぞれ特定の生理学的役割を果たすもので、感覚ニューロン、交感神経、副交感神経および腸神経節細胞を含んでいます。

その後、私は新しい実験を行ってみました。つまり、移動が開始される前に、神経軸に沿って神経堤細胞の位置を変えてみることにしたのです。同じくウズラとニワトリ間の異種結合を利用して、たとえば神経堤の迷走神経領域を胸の部位へと移したり、その逆を行ったりするわけです。

この種の実験を行うと、神経堤細胞は胚内部での新しい位置に応じた移動ルートを取り、正常な場合ならば決してたどり着かない器官に落ち着くことが証明します。神経堤細胞の発

structures. When brain vesicles are isotopically exchanged between quail and chick embryos, the dorso-ventral migration of crest cells into the face and branchial arches can be visualized and their contribution to adult structures made apparent. Crest cells proved to form all the bones and dermis of the face. By transposing these observations to man, one can see which part of the head is derived from the neural crest. Many congenital malformations of the face, ranging from relatively commonplace cleft palates to rarer and more dramatic ones like otocephaly, occur in humans. In the light of the results obtained with the chimaera model, one can understand the genesis of such malformations. For example, in otocephaly it is clear that the defect is due to the absence of migration of crest cells during the first weeks of pregnancy.

From 1970, we concentrated our efforts on the derivatives of the neural crest and the ontogeny of the peripheral nervous system. We found in 1971 that the cells producing calcitonin, a hypocalcemic hormone of the thyroid gland in humans, originate from the rhombencephalic neural crest. At the same time, we established the fate map of the peripheral nervous system, defining the origin of its component cells along the neuraxis. We showed that the neural crest is divided into distinct areas from which definite sets of cellular phenotypes arise. These phenotypes, each defined by particular biochemical markers, and which correspond to particular physiological roles, include sensory neurons, sympathetic, parasympathetic and enteric ganglion cells.

It was then that it occurred to me to devise experiments in which the position of neural crest cells along the neuraxis was changed prior to the onset of migration. For example, the vagal region of the neural crest could be transferred to the truncal level and vice-versa, taking advantage of heterospecific combinations between quail and chick as usual. When this sort of experiment is done, it is found that the neural crest cells take migration routes different from those that they would normally take, but which correspond to their novel position in the embryo, and settle in organs that they would normally never encounter. In fact, the developmental plasticity of the neural crest cells is such that they adjust to their environmental situation. For example, when cells that should normally give rise to the adrenal medulla and produce the hormone adrenaline are grafted into the appropriate region of the neural axis, they colonize the gut and differentiate into enteric ganglion cells that synthesize acetylcholine and neuropeptides.

It is therefore the milieu in which the crest cells migrate that is decisive in determining their differentiation.

Another more recent experiment, in which quail ganglion cells in the process of differentiation are grafted into certain territories of a younger chick embryo, was also very informative concerning the plasticity of the developing ganglioblasts. In fact, the fate of the grafted cells can be radically modified under the influence of the new embryonic environment they are subjected to. This ability of differentiating cells to change their differentiation programme has been very elegantly documented by Professor Tokindo Okada and his school in the system provided by the chick embryo retina. In certain, well defined, culture conditions, retina cells produce structures, reminiscent of the lens, that actually synthesize crystallins, the characteristic marker proteins of this organ. This phenomenon, called "transdifferentiation" by T. Okada,

生的可塑性はじつに高く、自らの環境条件にみごとに適応します。たとえば、本来ならば副腎を形成してホルモンのアドレナリンを製造するはずの細胞が神経軸の適切な領域に移植されると、それらの細胞は腸に定着し、アセチルコリンと神経ペプチドを合成する腸神経節細胞へと分化します。したがって、神経堤細胞の分化を決定的に定めるのは、その細胞が移動する先の場所であるということになります。さらにその後に行った、ウズラの分化しつつある神経節細胞をそれより以前の発生段階にあるニワトリの胚の特定の領域に移植した実験もまた、発生途上にある神経節芽の可塑性に関するものとして非常に有益なものでした。実際、移植された細胞の運命は、新しい胚の環境の影響にさらされることによって、根本的に変更されるのです。

分化しつつある細胞がその分化のプログラムを変えることができるというこの能力は、岡田節人教授とその門下によって、ニワトリの胚の網膜を用いたシステムにおいて、じつにみごとに報告されています。特定の培養条件がうまく整えば、網膜細胞はレンズに似た構造を作り出し、その組織は実際にこの器官独特のマーカー蛋白質であるクリスタリンを合成するのです。

岡田教授によって「トランス・ディフェレンシエーション」(分化転換)と名づけられたこの現象は、理論的に非常に重要性をもっています。なぜなら、この現象は胚が環境の変化に自らを適応させるという驚くべき能力を実証しているからです。進化において、決定的な役割を果たしたかもしれない能力です。

このキメラ動物に関する研究成果が新しい道を開いてくれたおかげで、現在私の研究室では細胞と分子生物学の研究が、さらに一歩進んだ形で進行しております。抹消神経単位の分化を推し進める働きをする細胞間の相互細胞の性質を解明しようとする研究です。

抹消神経系のさまざまな細胞タイプは、神経伝達物質や酵素や神経ペプチドを含む生化学マーカーのいくつかのセットによって規定されます。表面分子のなかには細胞の相互作用において重要な役割を果たすものがありますが、この表面分子についても、抗原性と特異抗体によって特性が解明されました。私たちは、体外培養法とキメラ作成法とを結びつけることによって、神経堤前駆体からさまざまなタイプに分化したニューロンを発生させる細胞の系譜を研究することができるようになりました。

これらの系譜を探ることで、各タイプの分化後の特徴を決定する遺伝子の調整を研究することができるわけです。この研究は現在、グループで行っておりますが、なかでもJ・スミスとC・ツィラー各氏のすばらしい協力に感謝を捧げたいと思います。

私はまた、神経系の研究と並行するかたちで、1972年から免疫系の発生の研究を積極的に行ってきました。

細胞の移動は、胚発生の期間中に血液形成器官が形成されるときだけでなく、動物の全生涯を通じて行われるもので、体内のさまざまな血液形成部のあいだで、さかんに細胞の往来が生じます。ナント大学でJ・ジョトゥロー、E・ウッサンとともに、私たちがこの研究に

has considerable theoretical importance, since it evidences the extraordinary capacity of the embryo to adapt itself to environmental changes, an ability which may have played a decisive role in evolution.

This work on the chimaeras has opened new avenues to further research in cellular and molecular biology now in progress in my laboratory, which attempts to elucidate the nature of the cellular interactions driving the differentiation of peripheral neurons. The various cell types of the peripheral nervous system are defined by sets of biochemical markers including neurotransmitters, enzymes and neuropeptides. Surface molecules, some of which play important roles in cellular interactions, have been brought to light and characterized through their antigenicity and the production of monospecific antibodies. By combining in vitro culture techniques and the chimaera system, we have been able to study the cell lineages which, from neural crest precursors, generate several types of differentiated neurons. In these lineages, the regulation of genes responsible for specific differentiated traits can be studied. This work is now in progress with a group of people among whom I wish to acknowledge J. Smith and C. Ziller for their excellent collaboration.

Simultaneously with the research on the nervous system, I have since 1972 worked actively on the development of the *immune system*.

Cell migrations take place not only in embryogenesis, when the hemopoietic organs are formed, but also throughout the life of the animal, during which intense cell traffic occurs between various hemopoietic compartments of the body. When we started this work, with F. Jotereau and E. Houssaint, at the University of Nantes, the idea that the hemopoietic organs, bone marrow, thymus, bursa of Fabricius and spleen had to be colonized by extrinsic stem cells had already been put forward by Moore and Owen in 1965. These authors had shown, using sex chromosomes as cell markers, an influx of cells into the thymus and other blood-forming organs during embryogenesis in chick embryos joined by parabiosis. However, with this type of cell marker, it was not possible to ascertain clearly the extrinsic origin of the precursors of lymphocytes and other blood cells. In experiments based on the quail-chick marker system, we could trace precisely the embryonic origin of the T and B lymphocytes and other cell components of the thymus and bursa. Dr. F. Dieterlen and her co-workers extended these studies to the other hemopoietic organs and demonstrated that the stem cells originate from intraembryonic blood islands. Thus, after a long controversy, the *hematogenic theory* blood-forming organs in vertebrates was definitively adopted.

Recently, some of the mechanisms of stem cell seeding of the thymus were elucidated when it was shown that the seeding process is cyclic and requires a chemotactic factor produced by the thymic epithelium. The purification of this substance is currently well under way.

Two years ago, part of my research became oriented in a novel direction.

Ever since we had begun to make neural chimaeras, we had wondered whether the birds in which part of the nervous system belonged to a different species would be able to hatch and, if so, whether their motor behaviour would be normal. However, we had always been too busy investigating neural crest migration to follow up this problem. It was, in fact, a time- and effort-consuming project, for it must be realised that constructing such a chimaera takes 30 to 45 minutes in expert hands and that the

着手した時点では、血液形成器官、骨髄、胸腺、骨液包囊、および脾臓には、外来性の幹細胞が移入しているにちがいないという考えが、1965年にムーアとオウエンによってすでに発表されておりました。彼らは、性染色体を細胞マーカーとして用いることにより、並体結合されたニワトリの胚の内部で、胚発生期間中に胸腺その他の造血器官に細胞が流入することを証明したわけです。しかし、このタイプの細胞マーカーでは、リンパ球前駆体その他の血液細胞の始源が外来性であることを、はっきり確かめることは不可能でした。

けれども、私たちのウズラとニワトリ間のマーカー方式に基づいた実験では、TならびにB-リンパ球、およびその他の胸腺と骨液包囊の構成細胞が胚に始源をもつことを正確につきとめることができました。

F・ディーターレン博士とその共同研究者たちは、この研究をさらにその他の血液形成器官へと拡張し、幹細胞は胚内の血島から生じたものであることを立証しました。

こうして、長い論争ののちに、脊椎動物における造血器官に関する血液発生理論が最終的に採用されたわけです。

最近、胸腺の幹細胞が集まる仕組みの一部が解明されました。この過程は周期的で、それには胸腺上皮が製造する走化性物質が必要とされることが証明されたのです。現在はこの物質の抽出がまもなく行われようとしている段階です。

2年前に、私の研究は一つの新しい方向をとることになりました。神経系のキメラを作り始めて以来、私たちは、神経系の一部が別の種のものであるような鳥がはたして孵化できるものかどうか、もし孵化できるとすればその運動面での行動は正常かどうか、という疑問を抱き続けていました。しかし、神経堤の移動を調べることに忙しく、この問題を追求する余裕がなかったのです。それはまさに時間と努力とを必要とする計画でした。というのも、そのようなキメラを作り出すには、熟練した腕でも30分ないし40分間の手術を行わねばならず、しかも手術後の胚が孵化の時点で死亡してしまう確率がきわめて高いからです。

1982年になって、1人の日本人の科学者が2年半の滞在予定で私たちの研究室に入ってきました。愛媛大学解剖学科の高島教授のもとで助教授をしている絹谷政江博士で、徳島大学の大黒（政夫）教授の弟子だった人です。

私は絹谷氏にこの難しい計画をやってみないかと提案しました。博士は大喜びで承知してくれたばかりか、すばらしい成果を収めてくれました。絹谷政江博士は、必要とされるマイクロサージェリーの技術を身につけ、3か月間の厳しい努力ののちに、最初の鳥を孵化させたのです。強調しておきますが、鳥が殻を破って孵化することができるためには、手術が完璧でなければなりません。このとき以来、絹谷氏その他の研究室のメンバーは、普通の鳥と同じように走ったり、飛んだり、餌を争ったりできるキメラを数多く作り出し、ウズラとニワトリという異なった2種の細胞のあいだで、立派に機能する神経接続が行われうることを立証しました。

神経発生の途上において細胞のシグナル交換に関わり、適切なニューロン回路の組み立て

mortality of the operated embryos at hatching is quite high. It was in 1982 that a Japanese scientist, Dr. Masae Kinutani, associate professor at the University of Ehime in the Department of Anatomy directed by Professor Takashima, and a former student of Dr. Daikoku of Tokushima University, came to our laboratory for a stay that was to last two and a half years. I suggested that she undertake this difficult project. She accepted enthusiastically, and carried it out in a remarkable way. Masae Kinutani learned the necessary microsurgical techniques and got her first bird to hatch after 3 months of hard work. It must be emphasised that the operation has to be perfectly done for the bird to be able to get rid of the shell and hatch. From that time on, she and others in the laboratory obtained many of these chimaeras, able to run, fly and compete for food like normal birds, thus demonstrating for the first time that functional neural connexions can be established between cells belonging to two different species, the quail and the chick. The molecules involved in the exchange of signals by the cells during neurogenesis and that ensure the setting up of the appropriate neuronal circuitry have not significantly changed during the evolution which led to the divergence of these two species some two million years ago.

But the spinal cord chimaeras were to teach us more.

After a period of time ranging from 3 to 10 weeks, pathological signs appeared in all birds. The graft had always been done at the brachial level, and the first sign of the development of a neurological syndrome was the flaccid paralysis of the wings, followed by the spasmic paralysis of the legs, resulting in the incapacity of the bird to stand.

At this phase of the disease, the grafted part of the spinal cord is the site of an immune rejection process characterized by leukocyte infiltration following rupture of the blood-tissue barrier. T lymphocytes, plasmocytes and macrophages of host origin invade the nervous tissue, inducing demyelination and death of neurons and glia. Later, an autoimmune attack of the host nervous system develops through a sensitisation of its own immune cells during graft destruction. This experimental animal has turned out to be interesting in many respects, particularly as a model to study human demyelinating diseases, such as multiple sclerosis and other encephalopathies with which the disease of the chimaeras presents several analogies.

My double interest in the immune and nervous system ontogeny made this model particularly attractive. I realised that it could help in understanding the mechanisms of self- and nonself-recognition, a fundamental function of the immune system that is carried out by the T lymphocytes which differentiate in the thymus. In our experiments, since the graft is introduced into the recipient very early in development, before its own immune system has started to develop, one would have expected it to be recognized as self, that is, "tolerated" just as the other tissues of the host are. Abnormalities in this function of self- and nonself-recognition lead to serious diseases in humans related to the development of autoimmune reactions. In autoimmune diseases the immune cells of an individual destroy his own tissues and organs.

This is why with C. Martin and a young Japanese scientist, Hiroko Ohki, we decided to produce chimaeric embryos in larger numbers and, instead of grafting the spinal cord, which is a difficult and time-consuming operation, to construct limb chimaeras in which the limb bud of the 4-day chick embryo was replaced by its quail

を助ける分子は、200万年ほど昔にこの二つの種を分岐させるにいたった進化のあいだにも、たいして変化しなかったことになります。

しかし、この脊椎キメラたちは、さらに多くのことを教えてくれることになりました。3～10週間の期間が過ぎたのち、すべての鳥に病理学的徴候が表れたのです。移植は常に上腕部のレベルに行われていたのですが、神経病的症候の最初の徴候は翼がだらりと垂れ下がる麻痺で、続いて脚の痙攣性麻痺が生じ、鳥は立つことができなくなりました。疾患のこの段階で、背髄の移植部位には、血液組織の障壁が破れて白血球が浸潤するという免疫拒否反応が進行していました。被移植体から発したT-リンパ球、形質細胞、および大食球が神経組織に侵入し、髄鞘破壊ならびにニューロンとグリアの死を引き起こしたのです。その後、移植部位の破壊が進むにつれて、被移植体自身の免疫細胞の感作を通じて被移植体の神経系の自己免疫症状が進行しました。この実験動物は、多くの点で興味深いものであることが判明したわけです。キメラの疾患が、いくつかの相似点を呈している多発性硬化症その他の脳障害といった、人間の髄鞘破壊性疾患の研究材料としては、とくに興味深いといえます。

私は、免疫系と神経系の両方の発生に関心がありますから、このモデルにはとくに興味を惹かれました。胸腺の内部で分化するT-リンパ球が果たす免疫系の根本的機能である、自己と非-自己の認識の仕組みを理解するために、このキメラが役立つと考えたのです。私たちの実験では、発生のごく初期に、つまり受容体自身の免疫系が発生を開始する以前に、受容体への移植が行われます。したがって、移植部分は自己として認識されるのではないかと、つまり被移植体の他の組織と同じように「寛容性ができる」のではないかと期待したのですが、この期待ははずれる結果となりました。

自己と非-自己の認識機能の異常は、人間の場合、自己免疫反応の発生をともなう重大な疾患につながります。自己免疫疾患においては、個体の免疫細胞が自己の組織と器官とを破壊するわけです。というわけで、私たちは、C・マルタンおよび日本の若い科学者であるオオキ・ヒロコとともに、もっと多くのキメラ胚を作り出すことにしました。今度は、難しく時間のかかる脊髄への移植手術のかわりに、4日目のニワトリの胚の肢芽をウズラの同等部分と交換した肢キメラを作ったのです。ウズラの翼をもつニワトリは孵化しましたが、この翼は決まって生後8～10日後に急性の免疫拒否を起こして、ついには脱落してしまいました。つまり、神経組織と同じように、しかしもっと早く、移植された翼は被移植体の免疫細胞によって破壊されてしまったわけです。

私たちの次の目標は、移植部分の免疫拒否を防ぐことができるキメラを新しく作り出すことでした。私たちは胚が存続している期間中に、被移植体の免疫系を操作することに決めました。自己と非-自己の認識において胸腺が果たす役割は、さまざまな実験法で確かめられていますが、その働きの仕組みも、またその過程で決定的な重要性をもつ胸腺の細胞構成も、はっきりとはわかっていません。

私たちは、次のような一連の実験を行いました。つまり、ウズラの翼を移植したニワトリ

counterpart. Chicks with a quail wing hatch, but this wing is regularly subjected to acute immune rejection from 8 to 10 days of age and is finally autoamputated. Therefore, as for the nervous tissue but even faster, the grafted wing is destroyed by the host's immune cells. Our next goal was then to devise chimaeras in which we could prevent the immune rejection of the graft. And we decided to manipulate the host's immune system during embryonic life. The role of thymus in self- and nonself-recognition has been established using several experimental approaches. However, neither the mechanisms through which it operates nor the cellular components of this organ which are decisive in this process is clearly understood. We have undertaken a series of experiments in which the chick embryo that has had a quail wing grafted onto it receives at the same time a thymic epithelial implant from the donor. The chick is then endowed with two thymuses — its own and the grafted one. The two organs are colonized by the host's hemopoietic cells which differentiate into T lymphocytes. These are “educated” for self- and nonself-recognition in two ways: by the thymus of their own genotype and by that of a different genotype. Such multiple chimaeras survive and, when the thymic graft develops properly, rejection of the wing is prevented.

We are now working at producing such durable chimaeras with a neural tissue graft, with the hope of obtaining similar birds in which pieces of brain from another species have been inserted. This model of quail-chick neural chimaeras could have multiple applications in the study of various biological problems, such as those related to genetic influence on behaviour. How would a chick behave if part of its brain were replaced by the equivalent region from a quail?

Therefore one can say that in 1986, a new field of applications for embryonic manipulations, such as can be done in the avian embryo has opened up.

In conclusion, I would like to say that although immense progress has occurred in biology with the conceptual and technical advances of the last few decades, embryonic development still raises problems that the approach of molecular biology alone will not be able to solve. One of the central questions in the development of an embryo is *morphogenesis*, that is, elaboration of the shape of the organs and of the body. How can the information encoded in the DNA molecule in one dimension be translated into the three-dimensional organization of the organism? The links between the gene and the execution of the genetic programme still remain to be found. Constructing chimaeras along with other manipulations of embryonic cells during development will certainly continue to help in deciphering one of the most central problems in biological sciences: *ontogenesis*.

の胚に、同時に移植体の胸腺上皮を植え込むのです。こうすると、ニワトリは自己の胸腺と移植されたものの、2個の胸腺をもつことになります。この2個の胸腺に被移植体の血液形成細胞が定着してT-リンパ球へと分化します。このT-リンパ球は二通りの仕方で自己と非-自己の認識を行うよう教育されます。つまり、自分と同じ遺伝子型をもつ胸腺によるものと、自分と異なる遺伝子型をもつ胸腺によるものです。このような複合キメラは生き残ることができ、胸腺の移植部分がきちんと発生すれば、翼の拒否反応は防げます。私たちは現在、別の種の脳を部分的に移植した同じような鳥が作れるのではないかという希望を抱きつつ、神経組織を移植した生き残れるキメラを作り出すべく努力しているところです。このようなウズラとニワトリの神経キメラは、行動に与える遺伝子の影響の問題など、さまざまな生物学上の問題を研究するにあたって、いろいろと役に立つにちがいありません。脳の一部がそれに相当するウズラの脳の部分と交換された場合、そのニワトリはいったいどういう行動をとるのでしょうか。

したがって、1986年は、鳥類の胚に新しい応用分野が開かれたように、胚操作にとって新しい応用分野が開かれた年であるといえましょう。

最後に、私は次のように申しあげたいと思います。

この数十年の概念的および技術的進歩にともなって、生物学は大きく進歩しましたが、胚の発生はいまなお数々の問題を提起しており、この問題は分子生物学の研究のみでは解決できるものではありません。胚の発生における中心的問題の一つは形態発生、つまり器官と身体の形態を精巧に作り上げる過程です。DNA分子の中に1次元のかたちでコード化されている情報が、どのようにして生物体という3次元の構造へと翻訳されるのでしょうか。遺伝子と遺伝プログラムの実行とのあいだのつながりは、まだこれから発見されねばなりません。

発生途上の胚細胞をいろいろと操作したり、キメラ動物を作り出すことは、生物化学のもっとも重要な問題の一つである個体発生の鍵を解くために、必ずや今後も役に立ち続けるであります。

稲盛財団1986——第2回京都賞と助成金

発 行 1990年10月1日

発行所 財団法人稲盛財団

京都市下京区四条通室町東入函谷鉾町87番地 〒600

電話〔075〕255-2688

制 作 京都通信社

装 本 納富進

印 刷 株式会社文功社

製 本 株式会社吉田三誠堂製本所