

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もありました。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。

細菌とウイ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、細菌の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判明しています。

この10年間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。

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 32 mg の DNA の中に含まれていることとなります。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をも含め、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ません。

学問を始めた当初から生物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となります。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となります。

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・ベージガー博士が、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・コトゥルヒクス・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。こういうしだいで、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。

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 を豊富に含むこととなります。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、同じころにベージガ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工案すれば、胚発生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、それになりよりも、当の 2 種類の細胞タイプ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 10 g、ニワトリは 50 g）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なお、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・リエーヴル、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した。

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。もっとのちになっても、核マーカ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判明したわけです。

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の的を絞りました。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胴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判明します。神経堤細胞の発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、根本的に変更されうるのです。

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―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的变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―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となります。

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、神経病的徴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、脊髄の移植部位には、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が、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のような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、胚操作によ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问题の一つは形態発生、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。