

動物におけるシートからの形づくり

本 多 久 夫

新技術事業団・吉里再生機構プロジェクト

我々は3次元の世界にいるのだから形を3次元で考えるべきだという主張はいっけん正しいように見えるが、事態をややこしくしている面がある。3次元でなく、とくに生物の形については、2次元を基本に考えていくと理解しやすくなり、見通しもよくなる（拙著「シートからの身体づくり」中公新書、1991）。ここでは3次元空間の中で2次元的なシート構造が変形する様子を頭にえがきながら生物の形を考えてみたい。

1. 2次元シートは遺伝子と形の橋渡し

棘皮動物の原腸胚形成（図1）、哺乳類の神経管形成（図2）、眼や三半規管の形成（図3、4）、肺の分岐の形成（図5）などを思い浮かべてほしい。上皮組織とよばれる、細胞が集まってできたシートが窪んだり、融合したり、分離したり……独特の変形をおこなう。この結果、体は上皮シートですみずみまでおおわれることになる（図6）。これらの変形過程をさかのぼれば、身体のパーツは、胞胚という普通は閉じた曲面であるシートの

上に運命予定地図としてプロットできる（図7）。すなわち、形は遺伝子によって決定されていると考えれば、

遺伝子 → シート → 形

というスキームが成り立つ。形の形成の研究分野

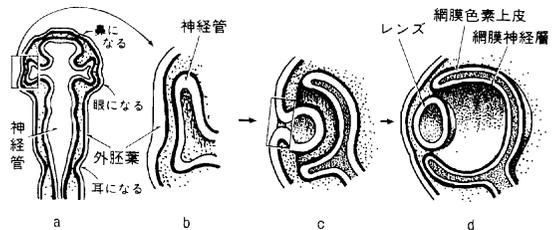


図3 神経管から眼の形成

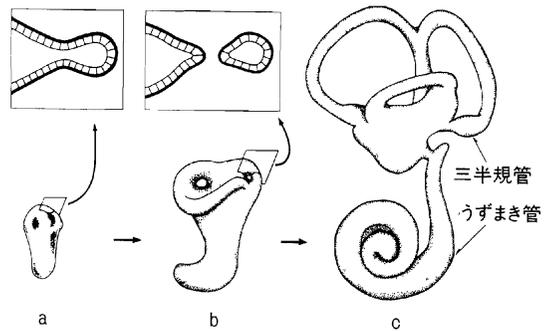


図4 耳の三半規管とうずまき管の形成

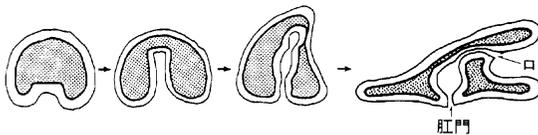


図1 ウニの原腸胚形成

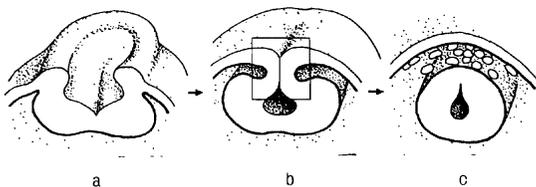


図2 両生類の神経管形成

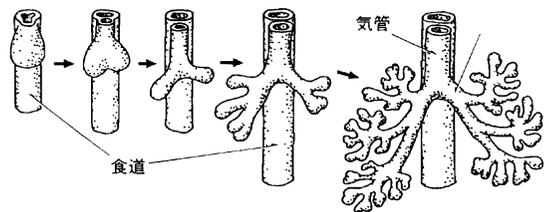


図5 肺の形成

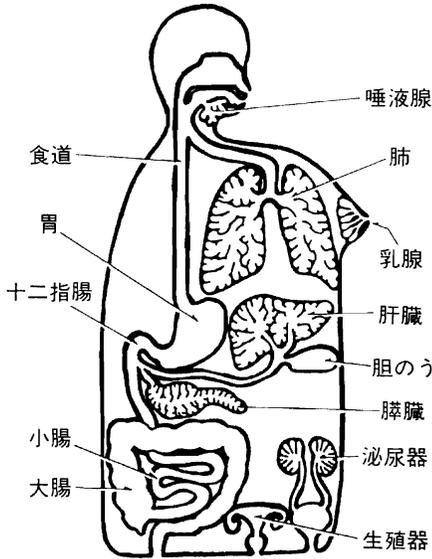


図6 身体は上皮シートによりすみずみまでおおわれている

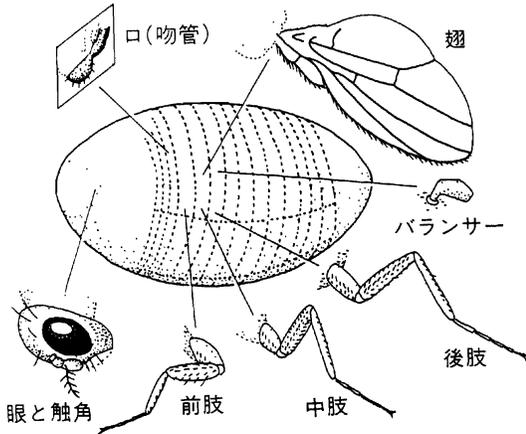


図7 ショウジョウバエ胚の運命予定地図

は、遺伝子がシートに地図をかく段階と、その地図に従ってシートがふくらんだり、折れ畳まれたりして形ができる段階に分けることができる。すなわち、遺伝子がシート上の細胞の性質をいかにして決定するかという研究テーマばかりでなく、性質の決定された細胞が力学の法則によってどんな構造体をつくりあげるかも重要な研究テーマである。

2. 細胞極性に基づいて再構築されるシート構造

シートの変形中にシート構造をつくっていた細胞がいったんシートでない細胞塊になってから再びシート構造をつくることがある。甲状腺ろ胞形成、唾液腺の分枝体形成、皮ふの汗腺形成などがそうである。上皮細胞は多面体の一方がウラ（基底膜側）なら他方はオモテ（自由空間側）という極性を形成することで、シート構造に復帰する自己形成能をもつのである。この例として甲状腺の形成を考えてみよう。

〈細胞のウラ・オモテ〉

上皮細胞では、細胞体表面に対になったウラ（基底面、基底膜や間質結合組織に面する側、コラーゲンに接触しラミニンが存在する）とオモテ（自由表面、微絨毛や繊毛などがある）の面があるのが普通である。

これに関して二つの実験を紹介しよう。そのひとつは、上皮細胞を培養してつくった単層の細胞シートを使っておこなう。培養皿の底に細胞が敷き詰まってシートができると、シートの下側に基底膜が形成される。これはコラーゲンやラミニンなどでできた膜であってシートのこの下側をウラとよぶと、シートの上側はオモテである。ここで実験として、オモテにコラーゲンを塗ると、細胞は下面ばかりか上面までウラの環境に取り囲まれることになる。これは異常事態であって、このまま培養を続けると、細胞はこの事態に対応して、増殖をおこして細胞一個の厚みの上皮シートの袋をつくる。袋の外は基底膜でおおわれたウラであり、袋のなかには空間ができオモテ面（自由表面）ができる。袋を構成している細胞にしてみれば、袋の外側方向にウラ、なか側にオモテの一对の面ができたことになる。上皮細胞はこのようにウラ・オモテの方向性をもつ(Chambard *et al.* 1981, Hall *et al.* 1982)。

もうひとつの実験は、甲状腺ろ胞をとりだして培養する実験である。ろ胞は細胞一層のシートが閉じた袋になっていて外側が基底膜のあるウラである。酵素で基底膜を処理した後、培養条件を変える（血清の濃度を高くする）。こうして培養を続けると、ろ胞のウラとオモテが逆転する。ろ胞の

培養液に接する側、すなわち外側がオモテになり、ろ胞の内腔はウラになる。この逆転は細胞が動いて逆転するのではなく、細胞のパーツやなかみが位置を変えて、すなわち、核、ゴルジ体、微絨毛、タイト結合などが配置替えをおこして逆転するのである。細胞の環境が変わって、それまでウラであったところがオモテになるように要請されると、もともとオモテであったところがウラに逆転するのである (Fujita, 1988)。

〈細胞のふるまいのルール〉

このような実験結果から、次のような細胞のふるまいのルールを仮定した：

a. ウラの誘導

- a-1. ウラが形成されるとこれと接する隣接細胞のこちら側にウラが誘導される。
- a-2. 隣接細胞の連続した細胞面へウラを誘導する。

b. ウラ形成の制限

- b-1. 細胞がウラ面ばかりで取り囲まれることはない。必ずある大きさのオモテ面ができる。
- b-2. まわりの細胞から支持されないウラ面は退縮する。
- b-3. ウラ・オモテが反転することがある。

c. ウラ面に対応してオモテ面（自由表面）が誘導される。

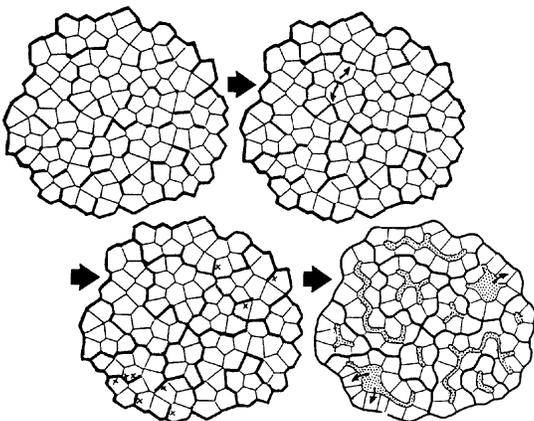


図8 細胞の塊からシート構造ができる
太い線：ウラ面，++++：ウラの誘導，×：退縮，
点々：オモテ空間

〈シート構造形成過程〉

2次元ボロノイ（ディリクレ）多角形パターンを使って細胞のウラ・オモテ決定過程を上記のルールに従ってたどってみよう（図8）。ひとかたまりの細胞の辺のウラ・オモテを仮にランダムにきめてみる。ルールによってウラまたはオモテが支持されたり、または消滅してあらたに決められる（ルールa-1, b-1, b-3）。このあと、ウラ面の誘導がおこり（a-2）、いくつかの細胞群がウラ面

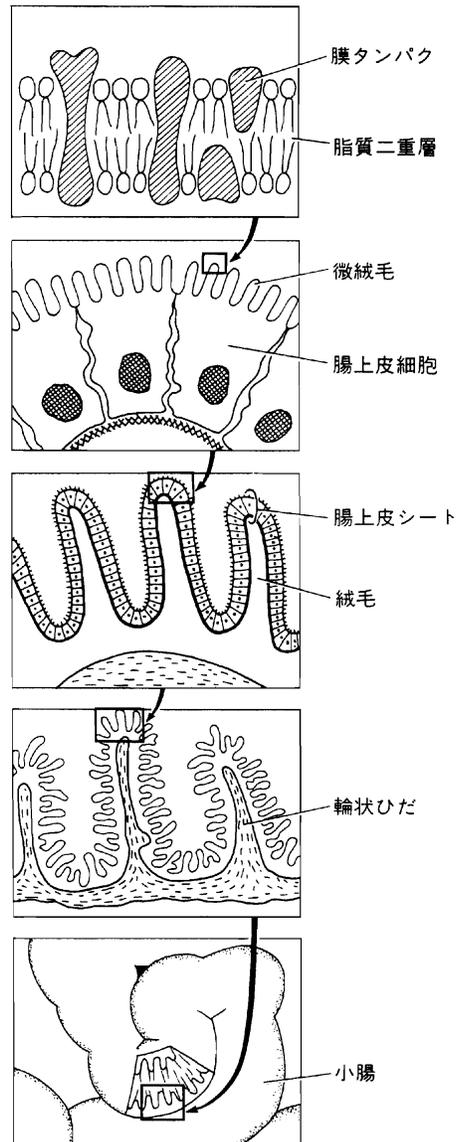


図9 小腸のフラクタル的構造

で囲まれる。つぎに支持されないウラが退縮してパターンが整理され(b-2), オモテ空間が誘導される(c)。この過程は甲状腺ろ胞形成に対応するように考えられる。唾液腺, 汗腺形成なども基本的にはこのルールに基づいて理解できるようにおもわれる。

このモデルは, 実際は3次元の細胞塊を2次元の図であらわした荒っぽいスケッチである。考慮すべきことはまだたくさんある。形態形成の過程で激しくおこっている細胞の並び替わりや細胞分裂は無視できない過程であるがこれすら考慮にいられていない。しかし, はじめに細胞の塊があったときに, 全体を支配する高度なシステムを必ずしも考えなくても, 細胞が従う少数のルールを仮定することで, 上皮シートの秩序ある構造の形成が理解できるようにおもわれる。

3. シートのフラクタル的構造

生物体を単純に2次元シートの変形の結果とはみなしにくい一因は生物体にみられるフラクタル的構造にあるかもしれない。たとえば, 腸管内壁は吸収機能向上のため表面積が大きくなっている(図9)。内壁に環状ヒダがあり, このヒダ面にぎっしりと絨毛突起があり, 絨毛突起の表面にはまた微絨毛突起がある。この何段階かの入れ子構造のフラクタル次元を求めると2.4であった。これは, はじめ単純なシートであったものが表面積を大きくするよう入りくんで複雑化する。その複雑さの程度を定量すると3次元の方に0.4だけにじみ出たと解釈できる。フラクタルの概念が流布されて久しいが, フラクタルを生物の形においてはこのように捉えることもできるのである。皮膚の表皮・真皮間の膜構造についてもこれと似た議論が成り立つ。