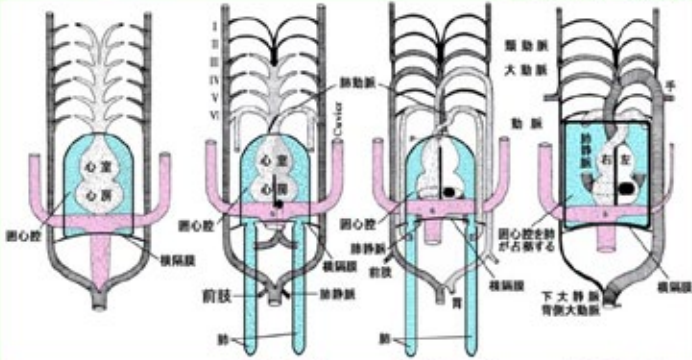


肺の発生

三木成夫原図 西原改変



両生類の肺 爬虫類の肺 哺乳類の肺
 両生類: 囲心腔の尾側底から腎にそって腹腔まで肺が発生する
 哺乳類: 囲心腔の中に肺が発生する

肺は両系統ともに囲心腔から発生する

ネコザメの歯
 外鼻型
 哺乳動物胎児
 ネコザメ
 哺乳動物胎児
 ネコザメ
 囲心腔

ネコザメと哺乳動物

1. 歯 ヘテロドンティア
異型性歯 = 哺乳動物の歯
2. 外鼻型
ネコザメと哺乳動物胎児が酷似
3. ネコザメのみに囲心腔に肺が発生する
= 哺乳動物にのみ囲心腔がない

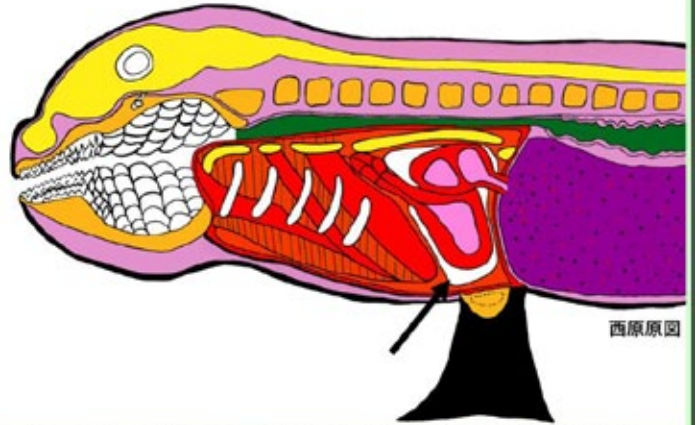
= 哺乳動物型爬虫類はネコザメからエダフォサウルスを経て進化したはず



かくのごとく進化は動物の重力への対応の動きの生体力学と水から空気への物性の変化への動物の対応で起こる。

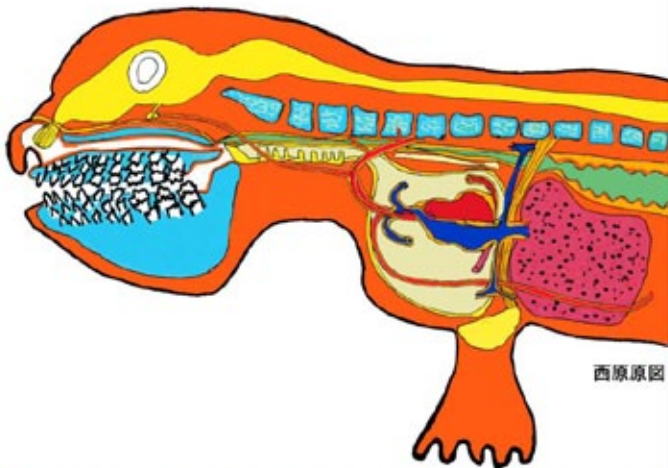


西原原図



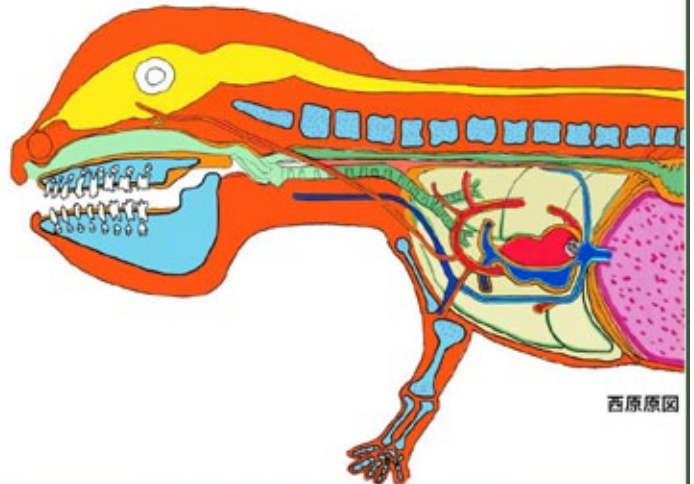
西原原図

A サメの舌筋の尾側底の横隔膜頭側に存在する心臓の周囲を囲む囲心腔に、上陸散行後にネコザメだけに肺が発生する



西原原図

B 囲心腔が舌背部を過って咽喉部に破れ、空気が流入して気管と肺が発生する

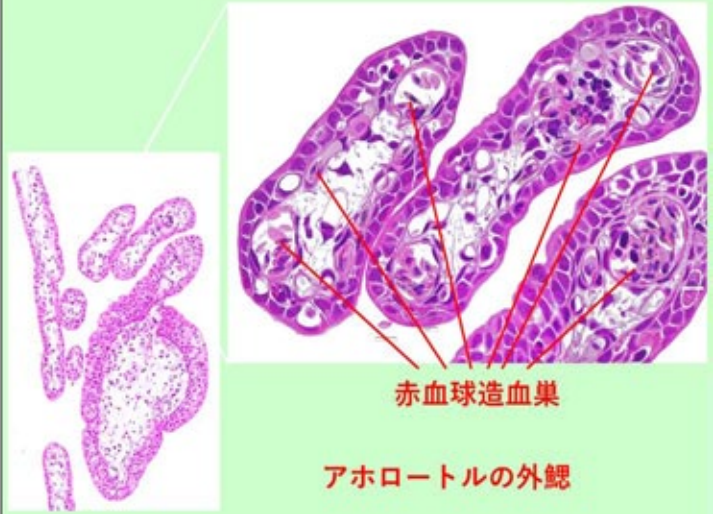


西原原図

C 哺乳動物型の爬虫類の肺が完成する

実験進化学の創始

陸上げ実験



赤血球造血巣

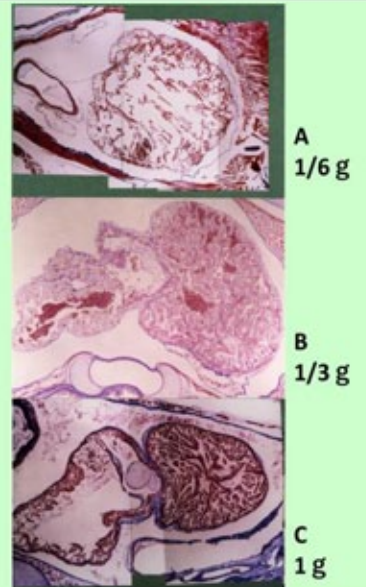
アホロートルの外鰓

実験進化学

ラルヴァ成体のアホロートルの水を減らすだけ



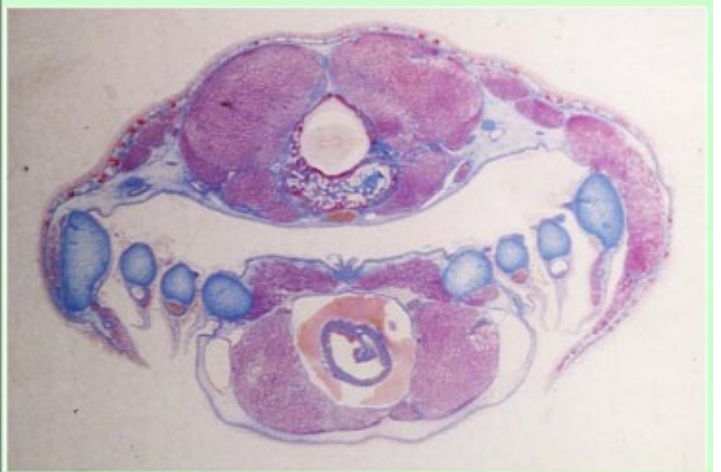
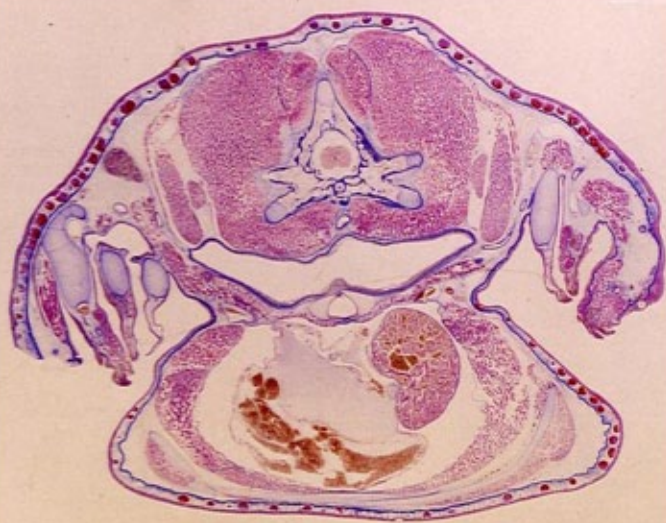
浮力に相殺されて1/6 gの心臓 A から浅瀬の1/3 gの心臓 Bを経て、陸棲の1 gへと対応する心臓 Cの変化

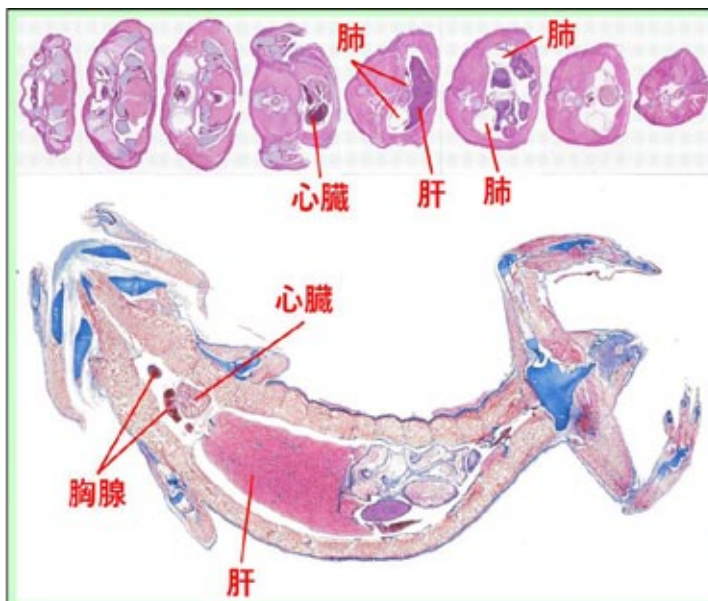
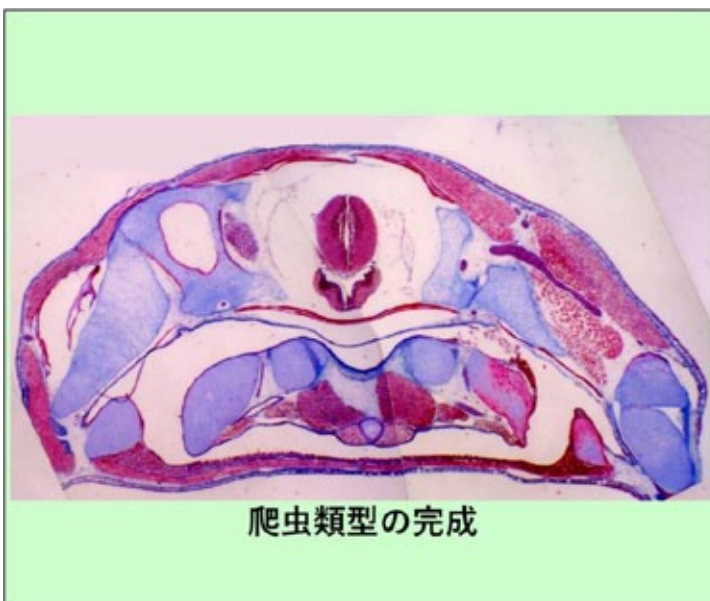


A
1/6 g

B
1/3 g

C
1 g





免疫寛容の謎を解く

羊水中 胎児 海水中 原始軟骨魚類サメ

ともに浮力に相殺されて1/6 g が生体に働く

重力作用は多細胞生命体には
血圧に反映される

血圧がともに15mmHg MHC遺伝子が眠る
移植免疫系の寛容（異種移植術可能）

冷血動物

血圧が低い、ミトコンドリアの代謝活性が低い、体温が低くて環境に依存して変化する

摂食様式 丸呑み
 捕食歯（同型歯）
 咀嚼出来ない

対微生物免疫寛容
（体細胞中に腸内微生物が共存）

恒温動物 温血動物

血圧が高い、ミトコンドリアの代謝活性が冷血動物の10倍

摂食様式 咀嚼歯（異型歯）
 切歯磨碎咀嚼

対微生物免疫系 } ともに
対移植免疫系 } (++)

ゲノムサイズの比較

哺乳動物 100 とすると

ホヤ 7

肺魚 3000

腸内の常在性微生物が
ジャンクゲノム化して共存

気嚢の空洞の発生が観察されました。これは哺乳動物の肺の原器に一致すると考えられ、これに対してドチザメは、心臓が小さく、ほぼ全体を軟骨で覆われていて囲心腔の発達も悪く、含気嚢が左右の腎臓に沿って腹腔にまで伸展している状態が観察されました。これは両生類・爬虫類の肺と硬骨魚類の肺→浮袋と同じ様式です。これからネコザメの囲心腔に満ち満ちた空気が舌背部の甲羅状の軟骨の腹側を通り、咽喉部の甲羅の継ぎ目で破れて口の外気と交通すると、空気中の高濃度の酸素と 8000 倍の拡散係数とで、囲心腔を覆うステムセル（未分化間葉細胞）が赤血球造血組織に化生します。こうして囲心腔の表層が呼吸粘膜に化生して肺が発生するのです。囲心腔を持たない高等脊椎動物は、哺乳動物のほかには存在しないことから、ネコザメだけが哺乳動物型の爬虫類に進化したことは間違いないことと考えられます。こうして鰓から肺への進化と発生とを余すところなく究明することが出来ました（図 P21–P23）。

（6）原始脊椎動物のサメと哺乳動物との比較から考える免疫系の進化

サメの血圧は低く体温も冷血動物と呼ばれるように変温性で、微生物免疫系も組織免疫系もともに働かない免疫寛容のはずです。これは血圧と体温が極端に低いためなのです。どうして血圧と体温が原始動物で低くなるかを考えてみましょう。ここにメディウム（水→空気）の性質の違いを表 1 –①、②、③に示します（P26）。

上陸劇の環境変化を的確に比較し、その物理化学的な触媒作用を考察した学者はこれ迄余りいなかったのです。海水中では浮力に相殺されて 1/6 g 故血圧が 15 mmHg 水銀柱しかないのです。動物の体内で血圧はすべて流体力学と同時に発生する流動電位として働く。共役した流動電位は血圧に比例し、血圧は重力作用に比例するから、動物の免疫寛容や胎児蛋白の成体型への変容は、すべて重力作用への対応で決まる。流動電位の補強により未分化間葉細胞（ステムセル）の遺伝子発現によって、一度に種々の化生（メタプラジア）が起こるのです。

動物の動きで生ずる生体力学エネルギーには、すべて重力作用が鉛直方向に働いています。ここで水中から陸上への変化は何を意味するのかと言えば、ひとえにアルキメデスの原理による 1/6 g から 1 g へ重力作用の 6 倍化ということになります。海水から空気への変化はもう少し多様で、酸素濃度の 30 倍化、O₂ の拡散係数の 8000 倍化、湿潤から乾燥等多様で、これら酸素や乾燥を触媒として皮膚や未分化間葉細胞の呼吸粘膜への化生が起こります。心臓は筋肉が徐々に厚くなり血圧の上昇と搏動の強化とともに血中のガスが心臓周囲に排出され囲心腔が増大します。こうして、I–⑤に示したように鰓から肺が発生しま

すが (図 P22)、この時の重力作用の強弱に従って血圧と体温が決まります。血圧は何故あるのでしょうか？血圧は重力に逆らって体中に血液を巡らせるためにあるから、多細胞の高等動物にしかありません。血圧が低ければ細胞内の反応系はすべて低くなります。生命活動で最も重要な細胞内呼吸のミトコンドリアのエネルギー産生力も血圧が低ければ、低くなります。それで原始脊椎動物は皆等しく低体温で低血圧で冷血動物と呼ばれるのです。当然これらは微生物の免疫系に対しても、組織(移植)免疫に対しても全く反応しないため、60年前からすでに免疫寛容と呼ばれています。しかし対微生物への免疫寛容は知られた事例は多くありました。移植免

表1-①

生物の場

| | 海水中 | 空中 |
|---------|--------|------------|
| 引力(+浮力) | 1/6 | 1 |
| 圧力(気圧) | 1~1000 | <1 |
| 酸素(%) | <1 | 21 |
| 塩分(%) | 3.5 | — |
| 温度(°C) | -2~40 | -67.8~56.6 |

表1-②

水中と陸上の環境比較

| | 純水 | 空気 | 水/空気 |
|---------------|----------|---------|--------|
| 密度(g/ml) | 0.999 | 0.00123 | 800 |
| 粘性率(p) | 0.0114 | 0.00018 | 60 |
| 熱容量(cal・l・°C) | 1.000 | 0.295 | 3.400 |
| 酸素容量係数 | 1.82×10 | 54.7×10 | 1/30 |
| 酸素拡散係数(20°C) | 0.000025 | 0.198 | 1/8000 |

表1-③

情報伝達媒体

| | 水中 | 空中 |
|----|-------------------|------------------|
| 光 | 照度の軽減 | 高い透過性 |
| 音 | 速い (1500m/sec) | 遅い (340m/sec) |
| 臭 | 分散、遅速 | 風邪の影響 |
| 電気 | 良導体(電解質) | 不良導体 |

疫系も微生物系の免疫寛容も、ともに MHC (主要組織適合抗原) の遺伝子が眠って (ドーマント) いて発現しないこととは誰も気づかなかったのです。原始形も哺乳類の胎児もともに MHC の遺伝子は持っていますが、ともに海水中と羊水中にいるため浮力に相殺されて 1/6 g の重力作用のため、15 mmHg という超低血圧の故に遺伝子発現が起こらず眠っていることを、世界に先駆けて発見できたのもこの一連の研究のおかげです。そしてサメのすべての器官や組織は当然すべて哺乳動物その他に移植が可能です。私は手はじめにドチザメとネコザメの交換皮膚移植から、ゼノパス (アフリカツノガエル) の皮膚をドチザメに、ラットの皮膚をドチザメに移植しすべて成功。さらにヌタウナギ (円口類) の皮膚をラットに移植、ヌタウナギの脳をイモリに (20例)、またドチザメの角膜を成犬の角膜に、脳をラットの脳に、ヌタウナギの脊椎線維をラットの3本の座骨神経を切断して2本に移植 (5例) しすべて成功しました。

これら原始軟骨魚類から哺乳動物に至るまでの異種間の移植術 Xenotransplantation ではもとより世界初の成功例です。これを1999年の第

8回の日本組織適合性学会（MHC学会）に発表して以下のようなコメントとともに最優秀抄録賞を受賞しました（図7）。

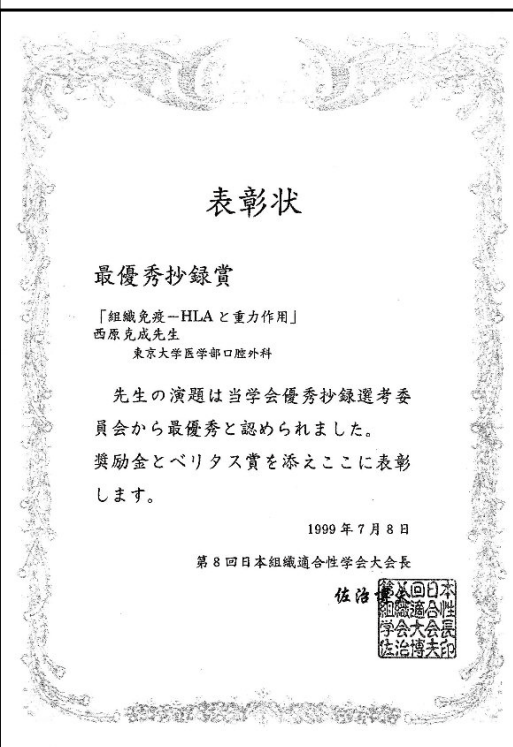
『本賞は主要組織適合抗原の正しい新発見に対するものである。申請者は、今日の免疫病を治すことのできない「自己・非自己」の免疫学を改め、免疫病の治る正しい免疫学を樹立したが、本申請制度の無かった、あるいは知らなかった1994年に世界に先駆けて成功した「ハイブリッドタイプの免疫器官—人工骨髄造血巢の誘導」により、第32回日本人工臓器学会においてオリジナル賞1位を受賞（別添）した研究を大きく進展させたものである。』

この学会は自己非自己の免疫学の牙城ですから、治療医学とは無縁の似而非免疫学の中心部を陥落させたものと思っています。冷血動物は、体に色々な微生物を持っていることは昔から知られていました。これは動物学的には何を意味するのは、これ迄全く考えられなかったことです。冷血動物は対微生物免疫系に対しても免疫寛容だという事です。冷血動物のゲノムサイズは、哺乳動物（100とする）に比べて桁違いに大きいこと（200

0～3000）が知られています。4億年の永きにわたり冷血で生きていると免疫寛容のため腸内の数えきれない微生物が白血球に自動的に取り込まれて血中を巡り、全身の細胞のすべてに播種されて細胞核にまで微生物のゲノムがジャンクゲノムとして取り込まれ、その結果ゲノムサイズが大きくなる事が理解されます。従来完璧に解明不能の謎とされた温血動物の胎児の免疫寛容の謎もこれで究明され、従来はMHC遺伝子を持っているから「自己非自己」を見分ける力がある（多田富雄先生）とされたサメは超低血圧故に免疫寛容である事も発見

自己非自己の免疫学 完全否定のための移植実験の成功
サメの角膜、神経、腸管の哺乳動物への移植の成功
MHC学会賞

図7 自己非自己の免疫学の牙城



できました。こうして従来あまり深く考えられなかったゲノムサイズ(ゲノムの大きさ)の謎、すなわちヒトをはじめとする哺乳動物のゲノムサイズを100とすると、原始脊椎動物の肺魚(両生類になりそなった軟骨魚類)のそれが30000ということの不思議さも余すところなく究明することが出来ました。

従来は免疫系は進化とは別系統の独立した難しいしくみと考えられてきましたが、これも重力エネルギーのもとに進化のしくみの一環である事が明らかとなりました。ここで進化の第二革命の上陸劇で作用する環境変化を主にエネルギーと物性の面からまとめた表2を示します。

ネコザメでは舌背部の甲羅状の軟骨の継目から囲心腔に満杯となった気体が咽喉部に破れて鼻腔を通して外気に触れます。ドチザメの心臓はほぼ全周を軟骨で覆われているため囲心腔が拡大出来ず囲心腔の横隔膜底を破って腎臓に沿って腹腔にまで細長い含気嚢が出来ます。囲心腔の口側の舌部に破れて含気嚢と口腔、鼻腔を介して外気が嚢に入ると、含気嚢の内面が酸素に接触してこれが触媒となって呼吸粘膜に化生するのです。

こうしてドチザメ系やエイの肺は腎臓に沿って細長く囲心腔尾側底を出発点として腹腔にまで伸びます(図P22)。

表2

| 冷血動物と温血動物の相違点 どこに違いがあるのか？ | | | | | | | |
|------------------------------|------------|----------------|-------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 冷血動物 | | | | 温血動物(哺乳類) | | | |
| 血压 | 体温 | ミトコンドリア 代謝 | ゲノムサイズ | 血压 | 体温 | ミトコンドリア 代謝 | ゲノムサイズ |
| 15-60mmHg | 冷血 変温 | 10~20% | 2000-3000 | ネズミ 80-113mmHg | 37~ 39°C | 100% | 100 |
| トカゲ 10-17mmHg | | | | イヌ 80-90mmHg | | | |
| 免疫寛容 | | | | ヒト 70-120mmHg | | | |
| 対組織免疫系 対微生物免疫系 | | | | 成長とともに 対組織免疫反応+ 対細菌免疫反応+ | | | |
| 温血動物の胎児も免疫寛容 | | | | 乳幼児(乳児ポツリヌス症) | | | |
| 冷中毒によるヒトの冷血動物化現象が問題 | | | | | | | |
| サメ エイ | カエル イモリ | ヘビ カメ ワニ | イグアナ トカゲ | 収縮期の 血压 (mmHg) | 拡張期の 血压 (mmHg) | 収縮期の 血压 (mmHg) | 拡張期の 血压 (mmHg) |
| | | | | キリン 160 | 260 | ゴマアザラシ 105 | 150 |
| | | | | アヒル 134 | 180 | ウマ 99 | 142 |
| | | | | ネコ 123 | 171 | サル 80 | 136 |
| | | | | ロバ 103 | 171 | ヒツジ 93 | 123 |
| | | | | ブタ 108 | 169 | カンガルー 79 | 122 |
| | | | | ウシ 110 | 160 | ウサギ 80 | 110 |
| | | | | イルカ 118 | 152 | | |

