

S1

口と全身の発生学的関連性

西原 克成 (東大医学部口腔外科)

内臓頭蓋は脊椎動物に特有である。脊椎動物の系統発生を逆に辿ると、原索類に行き当たる。このものは、苔虫類や翼鰓類から派生したと考えられるが、この段階で皮膚で行っていた呼吸が腸管に取り込まれる¹⁾。これが、脊椎動物の原初の革命であり、口に鰓孔のある囊状の生き物のムカシホヤが誕生する。ムカシホヤを見ると、脊椎動物の将来の体制の原形がすべてここに見られる。つまりこのものは、鰓孔を持った口を要として、体のすべてがこの要の内臓頭蓋の原器と関連して機能しているのである。顔の源を辿ると、このムカシホヤに行き当たる。ホヤの幼形は蛸蛸形をしている。元々苔虫類の幼生にしても、ロヴェーン型幼生にしても、形として蛸蛸に近い。発生初期の幼形は、元来波のまにまに遊泳して皮膚で酸素を摂取し、腸管から捕食するから、進む方向と時間軸の関数ではほぼ一定の形を取る²⁾。水中においても重力が作用するためである。空間と時間と重力と物質を占有した有機系が生命体であるから、生命体はこの4者に従属的存在である。この4者は常時個体に作用するものであるから、有機生命系は開放系と見ることが出来る。この4者は、一般に環境因子と呼ばれている。

遺伝子と形態を短絡することはできない。哺乳類を構成する多様な細胞は、游走性の血球細胞から骨様細胞、血管内皮細胞から神経細胞に至るまで、発生初期には共通した遺伝子を持つ。それが多彩な細胞や組織を形成する。脊椎動物の形態進化は、骨格が主導とされている(Halstead)(図1)。一方、骨の性質で知られているWolffの法則を考えると、これは骨のみならず総ての組織の持つ力学特性であり、使い方によって局所の論理で形が二次的に決まることを意味する(図2-4)。20世紀にはこの生理学の重要な法則の深い意味と意義を考えることを怠った時代であった。それで系統発生と個体発生と進化学の関連性を見失ってきたのである。形態の進化は、体の使い方や環境因子といわれるソフトの情報系と、形の概形を決める遺伝子というハードの情報系の二重支配であることを、Wolffの法則それ自体が示しているのである。生命体は重力や時間、空間や光、栄養物に対しては開放系であるから、生命体の行動様式や生命体に作用する環境因子が変われば、体の形は

変わる。これがラマルクの用不用の法則であり、環境因子を広義の力学作用とみれば力学対応進化学ということになる。

デボン紀の動物の一群に起こった定方向性の形態変容の原因はこの力学作用にある。遺伝子はコピーミスなどにより時間の関数で変化するから、分子進化は形態の進化に後追いついて一定の時間に沿って起こる。ミトコンドリアの遺伝子の進化と、核の遺伝子の進化様式は本質的に同じで形態進化とは短絡できないものである。「重力が作用しなければ生命体は発生しないし、進化も起こらない」と考えたのがW. Rouxである。水中の見かけ上の6分の1Gから陸棲に移ると1Gが作用する。水中でも物体に1Gはかかるから、頭進すればそのスピードと時間の関数で形態は口と肛門の二極に分化する。これは偶然ではなく必然である。陸で1Gの世界に入れば、のたうちまわって血圧を高めることのできたものだけが生き残ることができる。ここに偶然性が作用する。サメと陸棲動物の本質的違いは血圧だけである。水中では血圧は殆ど不用である。体の動き(尾と鰓)で心臓が二次的に動けば体循環は確保される。陸に上がっても血圧が高まれば、空気から酸素を吸収することができ、同時に血圧が上昇すれば、軟骨は自然に骨組織に分化する。骨組織が分化すると、液性の流動に従って骨柱を形成する性質があるから、骨組織は骨髄腔を形成する。この髄腔に脾臓で行われていた造血系が移動する。造血系とは栄養の細胞レベルの消化・吸収・代謝を担当する細胞の増殖系であるから、元来腸管系が担当する³⁾。鰓腸が酸素と細菌により赤血球・白血球造血を行い、胃腸が栄養と細菌により白血球造血を行う。海水中では常時H₂OからCaとPO₄イオンが呼吸とともに入ってくるが、陸では呼吸とともにCaは入ってこない。細胞呼吸のジェネレーター(造血系)の活動に際しては、細胞のduplicateが必須である⁴⁾。内骨格に骨髄腔をもたないサメの筋肉にアパタイト人工骨髄チャンパーを移植すれば類骨と造血の誘導が起こる⁵⁾。栄養条件のよい方に造血系が移動するが、これは局所の間葉細胞の遺伝子の引き金が栄養条件によって引かれるためである。これも偶然ではなく必然で、Wolffの法則と同じ局所の論理による。

ホヤには骨肌があるが(図5, 6)、未石灰化の

歯の原器は円口類の皮歯に受け継がれ、やがてこれが棘魚類で石灰化し、歯と顎が完成すると、鯉のぼりのような口がバクバク動くようになる。現生の円口類では肌の刺はなくなっている(図7)。棘魚類は頭進を続けていればサメとなる(図8, 11)。サメも1億年泳いでいると行動様式が飽和する。そうするとその後3億年は形が変わらない。ただし遺伝子の突然変異は時間の作用によるから、殆どサイレントに無目的に遺伝子はこの間にも変化する。サメが陸に上がれば同じ遺伝子をもっていても形がガラリと変わり、両生類型になる。鰓の最後端の鰓弓軟骨のない咽喉部が、のたうちまわる体壁筋の運動でべこべこして空気から呼吸できるようになると、これがやがて袋状に空気を蓄えるようになる。同時に軟骨から骨が誘導されると骨髄で造血が始まる³⁾。この重力の作用で(血圧を上昇させないと生きられない)軟骨系の間葉細胞が勝手に造血と造骨を開始するのだが、どうやらこの重力の影響で自動的に遺伝子の引き金が引かれて、胎児蛋白が成体型蛋白に変わるらしい(図9)⁴⁾。つまり白血球型物質など組織適合抗原の遺伝子が作動するものと考えられる。ルドワランの実験は胎生期(卵内)のヒヨコとウズラの神経堤や脳を移植したものであるが(図10)、実は軟骨魚類以下の系統発生の途中で、まともに重力を受けた経験のない動物は、すべて胎児蛋白でできているのである。従ってサメの異種間の皮膚や筋肉の移植が可能である(図8-a, b)。これは、従来ルドワランの系の組織免疫の自己非自己の概念を完全に否定するものである。自己非自己の識別は胸腺により、胸腺を持つ円口類に始まるとしているが、これは胸腺ではなくて重力によるもので、両生類の一部以上の爬虫類・鳥類・哺乳類と硬骨魚類の一部からである。

今日の免疫学の体系では、①ウィルス系、②細菌系、③真菌系、④原虫系、⑤寄生虫系、⑥真獣類系-a:異種間移植 b:同種間移植系、⑦その他毒物など、で起こる高等生命体との間の生体反応を殆ど円満に説明することはできない。特に自己非自己の概念では①から⑤と⑦が殆ど説明不能である。細菌も寄生虫も、明らかに非自己であるが抗生物質がなければ大量の細菌に対してすらどうすることもできない。これが極少量入ってきたものであれば、①から⑦まですべて細胞レベルで消化して代謝に利用するか無毒化して排出する。排出できない場合には、殆ど影響しない状態に固定してしまう。免疫系と呼ばれてい

た生体の反応系は、従って「細胞レベルの吸収・消化・代謝・細胞呼吸・同化貯蓄・異化・排出の過程(三木成夫)を指しており、その要を腸管内臓系と骨格系と皮下組織が担当する。免疫病とはこの過程に起こる異常のすべてをいう。これでその他に分類されるアレルギー・アナフィラキシーから組織免疫、寄生虫・細菌・ウィルスに対する反応に至るまで円満にカバーすることができる。

ホメオボックスを持つサメの形は、陸に上がり、行動様式を最も短期に効果的に変化させとヒトの形となる。ここに見られる構造にはすべて対応が見られる(図11, 12)。この変化の原因が力学にある。系統発生学(形態学)と生理・生化学(分子生物学)と遺伝子作用学の三者を生体力学で統合すると、古典的動物学が、装いを新たにしてにわかに21世紀の進化学として蘇る。顔をまとまった臓器として見ると、顔は生命の要の器官が進化して4部に分かれたもので、全身と顎口腔系が切っても切れない関係にあることが分かる。この生命システムを支える代謝・免疫系も、元来は鰓腸の造血・排出系の発展したものである。

顔の系統発生学の研究により、実験進化学手法を考案した結果、ネオ・ダーウィニズムが用不用の法則として、実験的に書き改められる結果が得られた。同時に今日の混乱した免疫学の概念を改める端緒が得られた。

本研究は文部省科研費基盤研究(B)(1)06558119と基盤研究(A)(1)07309003「コラーゲンを複合した天然型ヒドロキシアパタイト焼結体の人工骨の開発」と基盤研究(A)(1)07309003「人工骨髄の開発と実用化—ハイブリッド型免疫器官・人工骨髄造血巣誘導の実用開発」、および重点領域(1)創発システム08233102「新しい進化学理論の実験による探索」の助成による。

参考文献

- 1) 三木成夫：生命形態の自然誌。うぶすな書院、東京、1991。
- 2) 三木成夫：生命形態学序説—根源形象とメタモルホオーゼー。うぶすな書院、東京、1993。
- 3) 西原克成：ハイブリッド型人工骨髄造血巣誘導へのアプローチ。人工臓器 24(1)：6-12, 1995。
- 4) 西原克成、丹下 剛、松田良一、ほか：実験進化学手法によるハイブリッド型人工臓器の開発と新しい免疫学の概念。人工臓器、25(3)：753-758, 1996。

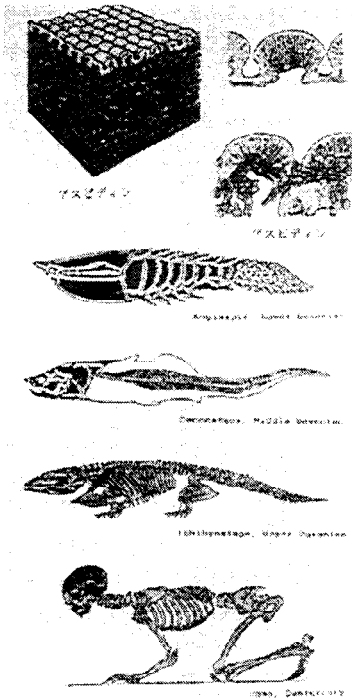


Fig. 1 Evolution of skeletal system
(S. Miki and M. Gotoh)

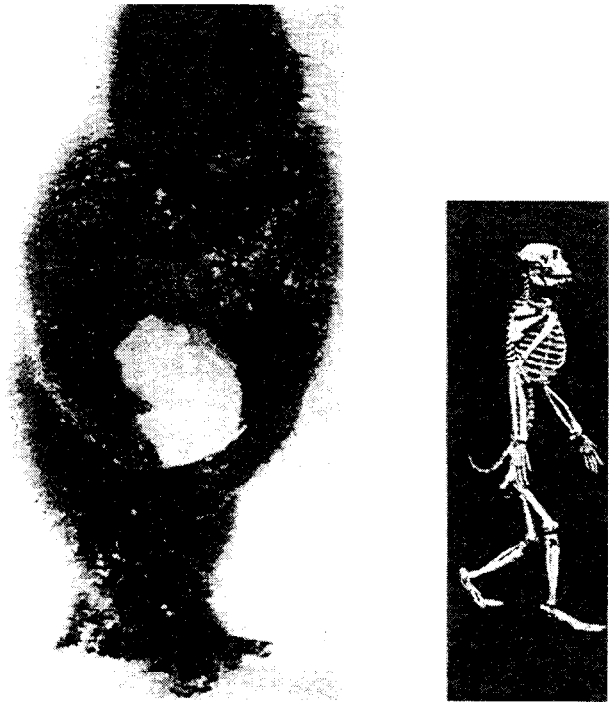


Fig. 2-a Young Japanese monkey
Fig. 2-b Human-like skeletal change in monkey
(according of Wolff's Law)

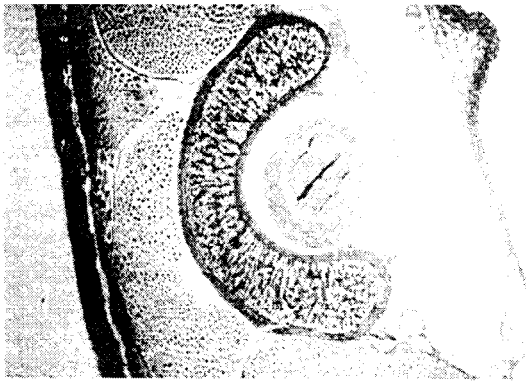


Fig. 3 Eye of hagfish
Deteriorated optical apparatus without light

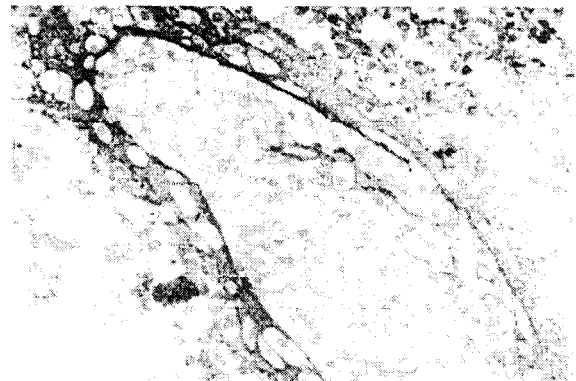


Fig. 4 Hemopoiesis and osteoid formation
around HA artificial bone in shark muscle



Fig. 5 Ascidia (Manhattan)

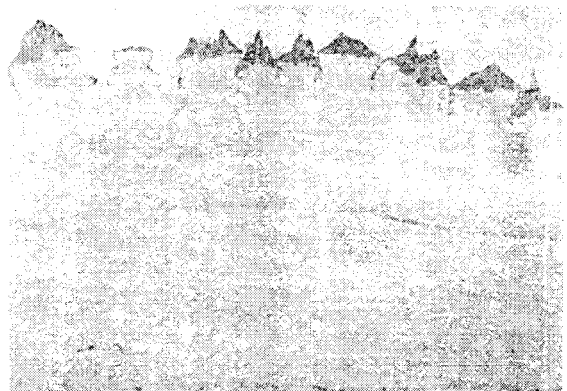


Fig. 6 Placoid like apparatus of ascidia (maboya)

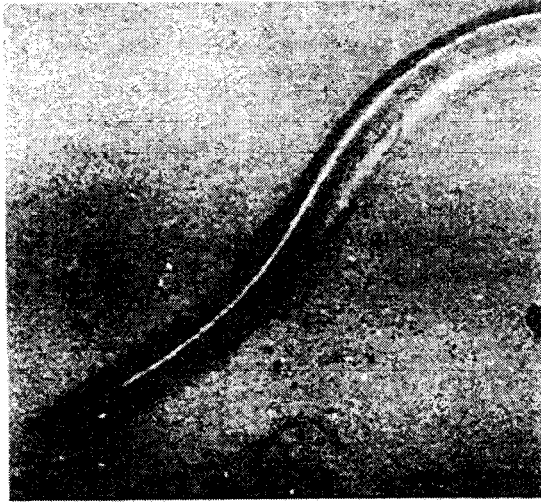
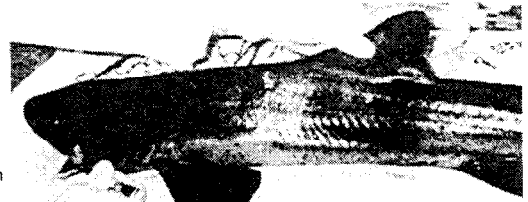


Fig.7 Hagfish (cyclostomata) with relict of eyes.



a



b

Fig.8-a Shark (dochizame-chondrichthyes) with skin graft of nekozame

Fig.8-b After successful grafting

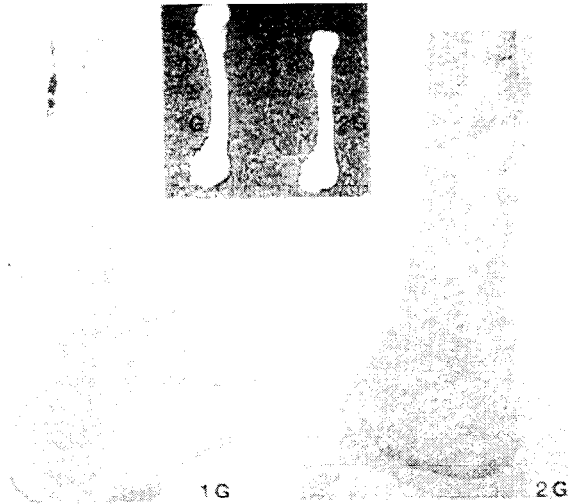


Fig.9 Femora of chickens bred with 1G or 2G

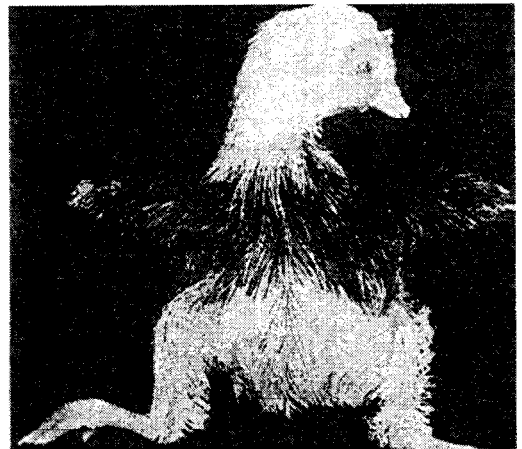


Fig.10 A chick with quail feather
Nicole Le Douarine "The neural crest"



Fig.11 Shark, sagittal section



Fig.12 Human skull, sagittal section