

2525 生体工学の手法と脊椎動物の遺伝子発現様式  
—実験進化学の試み—

New Method for Bioengineering Related to Genetic Expression  
-Trial for Experimental Evolutionary Study-

正 西原 克成 (東大医学部口腔外科)

Katsunari NISHIHARA, Department of Oral Surgery, Faculty of Medicine,  
University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113

Trilateral Research combining phylogeny-ontogeny, biomechanics, and molecular genetics is proposed in this paper. Through this new research method correlation between inheritance and immune system was studied and a new concept for immunology as cytological digestion system was also proposed. Combining biomechanical stimuli with bioengineering in animal experimental evolutionary study was carried out. Hybrid type artificial organ could be successfully developed using hydroxyapatite chamber in animal muscle inducing hemopoietic bone marrow tissue.

Key words : Trilateral Research, Molecular Genetics, Immunology, Biomechanics, Evolution

1. Trilateral Research

Haeckelの提唱した生命復説は (biogenetisches Grundgesetz 1866) は、彼の作り出した多くの新しい概念と造語のため往々にして誤って解釈されるが、学問の系譜をたどれば、その真の意味するところが浮かび上がってくる。これは進化の概念を最初に提唱したLamarckと、形態学を創始したGoetheの「原形の変遷の法則性に関する思想」の延長上にあり、進化がどのようにして起こるかを解明することを目標としたものである。後に遺伝学が確立された段階で、進化の現象を担う遺伝現象と学問とが当然統合されなければならなかったのであるが、これがなかなか難しい。Haeckelの説は、元來 Recapitulation Theoryと称するように原形となる生命体の主要部 (頭部など) の反復についてのメカニズムに関するものである。これは、もともと脊椎動物のはじまりがエラ孔をもった口の袋、つまり頭 (caput) のみから成るためである。しかし機械的復説として頻々曲解ないし誤解されるのは、mechanischの語を「機序」として把握せず「機械的」と解したためである。彼の高弟のRouxは、重力などの力学が進化のメカニズムを支配する重要な要因としてBiomechaniksを創始したが、このことから学問の流れの中に受け継がれているHaeckelの本来の考えを窺い知ることができる。後にこの学問の流れを更に発展させ、力学的摂理の下に脊椎動物の体制の進化による変遷について総合的に検証したのが三木成夫である。個体発生と系統発生を実現するのはともに遺伝子である。今日では、カンブリア紀以後の生物は共通した基本的体制遺伝子 (ホメオボックス) を持ち、その表現形が要・不要の法則 (Lamarck) に則って変化すると考える最先端の遺伝学者もいる。発生学を中心とした形態学と分子遺伝学を統合し、更に進化の原動力となる生体力学を統合すれば、前述の学問の流れに則った脊椎動物の進化を解明できると考えられる。これがTrilateral Researchである。Halsteadが述べているように生体力学による骨格の変化が主導で進化が起こる

と仮定すれば、現生の生物を用いて進化の過程に作用した力学を間葉系組織に負荷すれば、生体材料用いて組織または器官を任意に誘導することが可能と考えられる。内胚葉・外胚葉系の器官や組織の分化は、個体発生の早期に固定されるが、間葉系器官の多くは様々な高次多能細胞に分化する能力を終生保持している。つまり間葉細胞の多くは、生体の場と力学刺激と物性効果に応じて、間葉細胞に等しく共通する遺伝子の発現が決定されると考えられる。従って間葉系に属する高次多能機能を有する臓器や器官の多くは、誘導することが可能であり、この理由でハイブリッド型人工器官の、生体力学と物性効果による生体内複合臓器の合成が可能となる。

2. 免疫現象・遺伝と実験進化学

脊椎動物の第二革命は、水中からの上陸劇といわれる過程を指す。このとき水中で浮力に相殺されていた6分の1の重力が1Gとなり、内骨格の軟骨が骨化した。同時に鰓器が革命の変革を遂げた。元來、鰓器は気体の呼吸・排泄という主に赤血球の担当する機能と血液の不要物の排泄という腎の機能を備え、さらに細胞レベルの消化という白血球造血とこれらの複雑な機能相互間を統御する内分泌器から構成されていた。これが上陸劇に際し、白血球造血器 (扁桃腺、胸腺)、内分泌器 (甲状腺・副甲状腺、副腎)、肺へと分化し腎臓が中腎へと分離した。この進化で造血・免疫系と呼吸系が大きく変化した。これは重力と空気呼吸に対する生体力学対応の結果起こった変化であることは論ずるまでもない。脊椎動物の特徴はその定義に見られるように、水酸アパタイトという物質と免疫現象の二つである。上陸劇ではこれまでに別々に機能していたアパタイトと免疫現象の中軸となる造血とが一つの器官として統合された。これが骨髄造血系である。今日免疫機構は統一的に把握れにくいとされている。しかし、脊椎動物に特徴的な免疫現象の中軸を担う造血系の進化の過程と、この宗族の個体体制の力学対応による変遷とを、この

宗族を定義づけるアパタイトという物質との関連で生体工学の視点から究明すると、統一的な新しい免疫学の概念が浮かび上がってくる。すなわち生命の形態と機能と、器官を形作る特徴的物質の物性との三者の相関性から、自ずからこの宗族に特徴的な免疫機能の意義が明らかとなる。

ここで再度この宗族の特徴的現象を工学的視点からとらえてみよう。免疫現象の成立は、系統発生学では、腸管呼吸の成立と期を一にしている。つまり皮膚で行っていた受動的呼吸から、腸管運動による能動呼吸へと呼吸の場を移し、鰓器が成立する過程で免疫系が成立する。これは酸素・炭酸ガスを含めた物質の吸収と排出の系が一本の腸管にまとめられた時期に相当し、従って脊椎動物の原初の革命と考えられる。次いで第一革命として、動物の頭進による食物の積極的取り込みへの対応として歯と顎の形成が起こる。次いで起こる第二革命の上陸劇では、空気と重力への対応として吸収・排出の複合臓器として多様な機能を有する鰓器の分離が生じた。これにより造血臓器（扁桃・胸腺）、内分泌（甲状腺・副甲状腺）腎排出系と副腎内分泌系および肺が分離したが、呼吸器に必須の鰓腸平滑筋を伴うことなく肺が移動した。元来鰓腸は、腸の蠕動運動部に呼吸器を移したため内臓平滑筋で呼吸が行われていたが、この段階で体壁の横紋筋を用いて肺を機能させる方向へ進んだ。上陸の重力対応で軟骨が骨化すると、力学対応として髄腔を形成するが、この骨髄腔に肝臓・脾臓で行われていた造血系が移動してきた。これはコラーゲン-アパタイト複合体の骨髄腔の方がコラーゲンのみの袋（脾）より造血に有利と考えられるためである。造血は細胞の増殖系で成立するから、核酸の代謝を必須とし、また、膨大なエネルギー代謝を要する。従ってリン酸やカルシウムは必須である。これが脾臓から骨髄に造血の場が移動した背景と考えられるが、このような力学対応が全て遺伝に取り込まれている。この過程から、軟骨を形成していた間葉細胞が骨組織と造血系を作ることは、共通の遺伝子をもった間葉系細胞が、元来別個の場において発現していた異なる細胞機能を表現する遺伝子を、生体力学と物質の物理化学的性質に依存して骨髄腔内で発現するようになったことを意味している。つまり、間葉系細胞の多種多様な機能を表現する遺伝子の発現の引き金が、Rouxが洞察したbiomechanicsのみならずアパタイトのmaterial effectとの複合によることを示している。従って、人工のmaterialに適度な生体力学機能を負荷することにより、進化の過程が現生の動物で再現され、機能に対応した間葉系の高次機能細胞を生体内でハイブリッド型に誘導することが可能と考えられる。著者はこのような実験進化学の手法で、アパタイトチャンバーを用いて人工的に骨髄造血系を誘導することに成功したばかりでなく、人工歯根の表面に生体内でセメント質と歯周靭帯とを誘導することにも成功した。

### 3. 新しい免疫学の概念と実験進化学の試み

以上の過程から免疫現象と生命の体制の相関を考えると、鰓呼吸のもとで免疫系と鰓器・肝脾造血系が共軛的に成立し、上陸劇に伴う肺呼吸と共軛して骨髄造血が成立していることがわかる。このことから免疫系の意義を導くと、免疫現象とは腸管を中心とした生命活動の吸収・排出系に伴う、生体内

における細胞レベルの消化・吸収・運搬・細胞(組織)呼吸・エネルギー代謝系、細胞増殖系および生殖系、つまり間葉細胞系が中心となった生命活動の総体ということになる。その中心は血液細胞が担当する。赤血球が利用可能な栄養と酸素および老廃物と炭酸ガスの消化・運搬に対応し、白血球が微生物、抗原、異種蛋白、高分子物質の消化吸收運搬代謝に対応している。活動の結果生ずる老廃物と余剰の栄養としての遺伝物質(生殖細胞)や貯蔵(脂肪など)も免疫系の一翼を担う。

従来は白血球とその関連器官が免疫の中心器官とされていたが、新しい概念では当然赤血球も免疫の主役となる。赤血球が無核となるのは哺乳類のみである。元来赤血球と白血球は機能が異なるだけで生命体にとっては等価だからである。また鰓器とその関連が最重要免疫器官であるから、肺、腎臓、副腎、甲状腺・副甲状腺、肝臓、脾臓、膵臓、消化器全域、脂肪の流れ全域、細網内皮系全域が免疫器官の場となる。上陸劇を経験した脊椎動物に特徴的な骨髄腔は、栄養系、細胞(組織)呼吸系、エネルギー代謝系のジェネレーターとして機能するが、その主要の場を提供するのがアパタイトチャンバーの骨であり、その意義は大きい。関節軟骨の骨頭部は、無核赤血球を持つ哺乳類では白血球造血の場となっているから、一次リン造血系の扁桃(ワルダイエルリンパ輪)や胸腺、GALT (gut-associated lymphoid tissue) とは切っても切れない関係にある。この免疫造血臓器の移動と呼吸系の変遷の脈管系の変化が、力学対応で生じており、これが遺伝現象に取り込まれているのである。

カンブリア紀以後の生物の遺伝子の発現がLamarckの要・不要説に従って、力学対応で生じていると見られることは、喪失形質が明らかに遺伝する事実から確信される。喪失形質と獲得形質は生命体にとっては等価であるから、進化は生体力学対応で生ずるホメオボックスの表現形の変容の形として理解される。従って現生の進化の異なる生物を用いて、進化の生体力学過程を付与して、種々の間葉遺伝子の発現を引き起こすことが実験的に可能と考えられる。これがExperimental Evolutionary Studyである。脊椎動物の初期の体制を保っている軟骨魚類のサメは、アパタイトの骨格を挿鱗のみに持ち、従って骨髄腔を持たない。このものに第二革命で生ずるはずの骨髄腔に相当するものを、人工アパタイトで間葉系内に作り造血系が形成されれば、進化が生体力学で生じていることの検証となり、同時に脊椎動物の遺伝様式が生体力学対応に依存することも検証される。まことに興味を持たれるところである。

### 引用文献

- 1) 西原克成:ハイブリッド型人工骨髄造血系誘導へのアプローチ.人工臓器 24(1), 1995. 印刷中
- 2) Kastunari NISHIHARA: Studies on Peri-root Tissue Formation Around New Type Artificial Root Made of Dense Hydroxyapatite. Clinical Materials 12:159-167, 1993.
- 3) Kastunari NISHIHARA et al: Study on Developing Artificial Bone Marrow Made of Sintered Hydroxyapatite Chamber. Bioceramics 5: 131-138, 1992.
- 4) Kastunari NISHIHARA et al: Development of Hybrid Type Artificial Bone Marrow Using Sintered Hydroxyapatite. Bio-Medical and Engineering 4(1): 61-65, 1994.