

生命進化を骨で見る —脊柱の進化と系統発生学—

西原 克成

東京大学医学部口腔外科 講師



—著者略歴—

にしはら かつなり
西原 克成

昭和46年東京大学大学院(医)修了。同年学位受領(医博)。現在、東京大学医学部口腔外科講師。科学技術庁無機材研客員研究官、順天堂大学形成外科、北海道大学歯学部、九州大学歯学部大学院、広島大学工学部大学院非常勤講師。

顎顔面バイオメカニクス学会理事、日本バイオマテリアル学会評議員、日本口腔インプラント学会評議員、日本人工臓器学会員、日本機械学会員。

第32回日本人工臓器学会にて、人工骨髄造血巣の誘導の研究でオリジナル賞1位受賞。

[研究分野]口腔科臨床医学、バイオメカニクス、免疫工学、実験進化学手法により人工骨髄、人工肝臓、人工脾臓の開発に従事。

[著書]生物は重力が進化させた(講談社ブルーバックス)、顔の科学(日本教文社)、呼吸健康術(法研)、赤ちゃんはいつ「人間」になるのか(クレスト社)、健康は「呼吸」で決まる(実業之日本社)

1. 人工軟骨の合成

一昨年と昨年におわり、「現代医学の盲点と生命科学の統一理論」と題して12回連載を本誌に発表した(Vol.79, No.7~Vol.80, No.9)。その間に「生物は重力が進化させた」(講談社)と「赤ちゃんはいつ人間になるのか」(クレスト社)、「健康は呼吸で決まる」(実業之日本社)を著わした。一連の研究の出発点は、脊椎動物を規定する骨格物質の骨・軟骨の代替生体材料、すなわち抽出コラーゲン(牛由来)と合成ヒドロキシアパタイトを低温高压(40°C 6000気圧)にてsintering(焼結)する人工軟骨の合成に世界に先駆けて成功したことにはじまる。

筆者はこの研究成果を1994年にフローレンスで開催された第8回CIMTECで発表した。同地で昨年の6月に開催された第9回CIMTECにおいて、筆者はこの人骨軟骨を応用して新たに開発した実験進化学手法を用いて行った「骨髄造血発生進化」について招待講演を行った。これは先に開発に成功した人工骨髄チャンバーを応用して生体力学によって進化の過程で新たに骨格系に誘導される高等動物の骨髄造血巣に相当するものを、原始脊椎動物のサメに人工的に誘導する実験研究の成果を発表したものであり(図1)、反響が大であった。講演後にCIMTECのBioceramics部門の主催責任者のLovaglioliが、本年の10月に開かれたシンポジウムCeramics, Cells and TissuesのImplants for Spineにおいて「脊椎の進化」と題する講演のために筆者を急遽招待した。

意外なことだが、骨の外科学はイタリアが最先端で、ECと米国をリードしている。

今はやりのロシアで開発された骨延長術イリザロフも、実用化したのはミラノにおいてである。筆者の一連の研究で、骨と軟骨がエネルギー産生物質であることが明らかとなった。そして生命体は質量のある物質と質量のない物質エネルギーを外界から摂取して、最終的には細胞レベルで同化し、呼吸し、代謝し、主としてエネルギーに物質変換する。このエネルギーで自己組織をリモデリングするシステムが生命体である。外界から取り込む2種類の物質が途絶えたり、不適當であったりすれば、生命体のリモデリングはすぐに変調を来し、やがて止まってしまう。これが死に至る免疫病のプロセスである。

従来は、この質量のない物質エネルギーを生命科学ではほとんど忘れしていたのである。ことに重要なのが重力と温熱刺激である。一方、質量のある物質としては、食品や毒物のほかは、眼や鼻腔気道から入ってくる微細な花粉などの蛋白質、有害・無害の寄生体すなわちウイルスと細菌と寄生虫のほか輸血や移植術で入ってくる生体材料や生体組織がある。そして高等動物は、主要組織適合抗原を持たない多くの有害・無害の寄生体（ウイルス・細菌・寄生虫等）には対応するすべがなく、したがってこれらの共存をゆるさざるを得ないのである。

しかし共存させると宿主は何とか細胞レベルでこれを消化しようと対応しやがて白血球が疲労して不調を来す。この不調も免疫病である。毒物とは、生体の代謝・吸収・同化・異化・排出に多少とも障害となるものすべてであるから、ほとんどの薬品類と酒、タバコ、香辛料などが毒物である。薬では有害作用を通常一括して副作用と呼ぶが、分子生物学レベルでの薬剤の大半の有

害作用は不明なのが現状である。制ガン剤は、一般に発癌性を有するから、新薬開発において発癌性のテストは行わないのが普通である。

本稿では、12回の連載の補足として「生命進化を骨で見る」（脊柱の進化）と「生命進化を肺で見る」（呼吸・循環系の進化）および「生命進化を顔で見る」（歯と顎骨・顔の進化）について3回にわたり述べる。

2. 脊椎動物の特徴

脊椎動物の定義は「骨化の程度は異なるが骨性の脊柱を持つ脊索動物」である。したがってこの宗族を規定する器官は脊索であり、物質としては骨・軟骨である。進化における体制の変化は、系統発生学と個体発生学で追求することができる。まずは系統発生学で研究してみよう。脊椎動物は、原初から4つの革命期を経て哺乳類が誕生する。原初の脊索は軟骨の原器コラーゲンである。原索類のホヤの肌は軟骨性の楯鱗で覆われている。脊索がコラーゲンである。原索類から円口類が誕生するのが原初の革命である。第一革命の棘魚類が発生する段階で脊索の一部が軟骨化する。棘魚類の肌はアパタイトの甲皮で、サメではこれが楯鱗となるが、脊柱は軟骨である。このステージまでは外骨格の骨化が常に優先している。

これが脊椎動物の第二革命の上陸劇を境に、劇的に変わる。一般に外骨格のアパタイトが抜けて硬蛋白質のウコロに変わり、内骨格の脊柱軟骨が骨化して骨髄腔を形成する。この変化の主因は重力作用である。上陸劇に際しての重力作用への生命体の対応は、血圧の上昇である。血圧を上昇できない動物は、循環が失われる結果すべて自滅

する。血圧の上昇は流動電位の上昇を引き起こすから、この流動電位(10 μ A)で局所の間葉細胞の遺伝子の引き金が引かれてBMP (bone morphogenetic protein) が産生され、これにより、骨がモデリングする。この時に水呼吸の鰓が空気呼吸の肺に変化するが、呼吸粘膜上皮は本質的には同じで、肺ではわずかな肺胞上の組織水と上皮細胞を介して酸素が血液に取り込まれ、炭酸ガスが放出される。水に溶けやすい気体なら何でも、自動的に肺の上皮細胞を介して血液に吸収される。

哺乳類の誕生では、外骨格の硬蛋白質は、上皮性の純粋の硬蛋白質コラーゲンの毛髪となる。この毛髪と外骨格の発生時の皮歯とは基本構造は変わるところがない。哺乳類では関節頭に白血球造骨巣が形成され、赤血球が有核から無核になる。骨格の変化は、内臓軟骨骨格(鰓弓一後出)の骨化に伴う機能の変容で、聴覚伝音系関節骨格と鰓器の閉鎖による単一歯骨から成る下顎骨の成立へと激変する。この変化は、食性と摂食様式の変化つまり力学変化による骨性癒着歯から釘植歯(歯根膜関節のある哺乳類特有の歯)の成立によって主導される。これは、骨性癒着の成立する前に萌出途上で、ゆすぶりが常時加わるだけで、癒着が防止されて自然に偽関節様の靭帯結合ができるためである。爬虫類では鰐に哺乳類型の歯への移行形がみられる。靭帯関節にもかかわらずワニの歯は上・下顎ともに同じ形をしており、次々と歯が生え変わる多性歯性である。

脊椎動物の進化を骨格で見ると、原始形における内骨格のコラーゲンが次のステージで軟骨になり、代謝の活発化とともにこれがアパタイト化して硬骨化して骨となり、

その骨髓腔内で造血を生ずる一方で、外骨格の軟骨が一時アパタイト化し、やがてこれが硬蛋白質に変わる。すべての器官は、基本型の原始脊椎動物に認められる組織が場を変えたり機能や形を変えるだけで、きれいに相同性をもって対応する。したがって我々は、ホヤの基本体制をもっと詳しく研究しなければならないのである。

3. 脊索と内臓

脊椎動物は体節を持つ。脊柱は哺乳類の身体のすべてを通して残る唯一の体節構造である。体節のない脊索動物が脊椎動物の源ホヤである。ホヤの幼生は原索類で尾部に索があり、ウロコルダータ(尾索類)と呼ばれている。ホヤが群体となっている群体ポヤの一種に鎖サルパがある(図2)。これが幹から離れて頭進すると各構造が連続して一体となって個体を形成する。これが体節動物のはじまりである。この体制で脊索と腸管が連続した原始体節動物が円口類(無顎類)である。原索類の内臓骨格は鰓の部分にしかない。消化管は管だけで内臓骨格がなく、ゆるやかに脊索にぶらさがっている。それで円口類から上位の動物はすべて内臓骨格が鰓腸弓のみしかないのである。

ホヤの呼吸部分の腸が7つ連続して1本の管となって側方に7個の鰓孔を開き、鰓腸を形成する。この部ではホヤの胃腸部分が退縮してなくなる。鰓腸に続く腸管はホヤの鰓部が閉鎖して消化管部分がつながって腸管となり、消化管の最後端部の肛門以後は腸がすべて閉じて脊索のみとなる。チェーンサルパが、ある時期に遺伝子重複して幹から分離して一個体として独立したのが体節動物となり、円口類が誕生するのである(図3)。

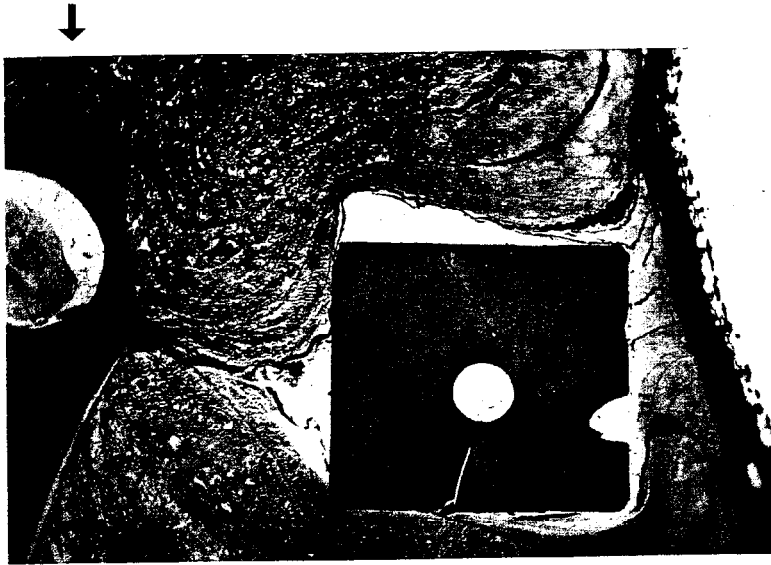


図 1 牛由来のコラーゲン複合低温焼結アパタイトの人工軟骨の人工骨髄チャンバーによる椎軟骨部の造血巣の誘導
抗原性の有無にかかわらず造血巣(矢印)が誘導される。

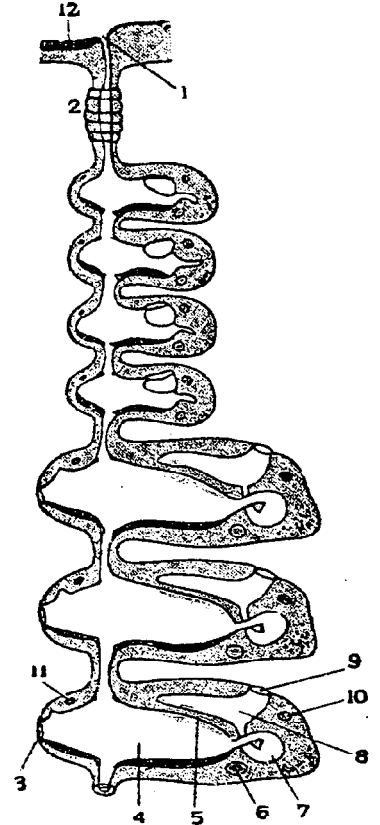


図 2 鎖サルパと体節の発生
無性サルパの芽茎が分節して鎖サルパの起生するのを示す模型図。
1. 母体咽頭の入込口(上心腔), 2. 分節の発端, 3. 口頭(□), 4. 咽, 5. 鰓(□), 6. 囲心腔(■), 7. 胃, 8. 排泄腔, 9. 排泄門, 10. 生殖巣の原基, 11. 脳節, 12. 母体の内柱。
[Del. et Ilér. より]

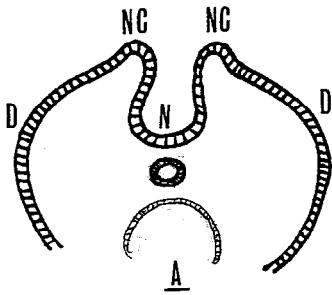


図 4 神経組織の発生と皮骨アスピディンの関係と脊索の発生との関係を示す図

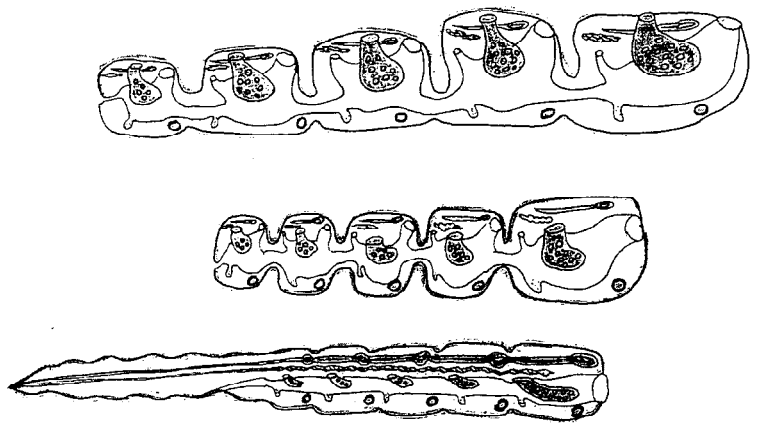


図 3 鎖サルパと円口類(無顎類)の誕生

ここで個体発生学から脊索の起源を探ってみよう。脳脊髄神経系は外胚葉性の上皮から発生し、腸管内臓系は、内胚葉から発生する。呼吸の鰓腸上皮は、外胚葉に由来する。ホヤの前段階の翼鰓類の呼吸上皮が外胚葉性の皮膚にあることからすれば、当然である。脊索は内胚葉性の間葉に由来するが、脳脊髄の周囲の椎軟骨は外胚葉性の間葉に属する(図4)。内臓骨格(鰓弓軟骨)は脊索に由来し、体壁筋肉系が外胚葉系の間葉すなわち神経堤に由来する。高等動物では、この両者がほとんど一体化して椎骨となり、脊索が痕跡として潜むが、実は脊索は内臓の支えであり、脊髄を覆う皮骨由来の骨格は体壁筋肉系の支えである(図4)。内臓骨格は鰓腸部のみに存在し、鰓腸の呼吸器を体壁筋とともに動かす支えの鰓弓を形成する。消化系腸管は脊索を支えとして、体壁筋運動の力を借りずにゆるやかな蠕動運動をする。原始爬虫類では鰓弓の多くは舌の支えとなり、一部が合体して上顎と下顎の関節を形成する。

進化がすすむと、脊索由来の内臓骨格は聴覚伝導骨格と嚙下運動と呼吸を司る呼吸気道系の支えに変容する。この観点から、空気呼吸をする高等動物の聴器は鰓腺の変容した空気伝音システムであることがわかる。鼻咽腔の耳管開口部の炎症が耳鳴りとめまいを起こすのは、このためである。内耳は呼吸系の内臓なのである。この内臓骨格の変容には1億年の歳月を要するが、アホートル(メキシコサンショーウオ)の水を徐々に減らしながら飼育して、3ヵ月かけて陸上げすると、この内臓骨格の系統発生の1億年の変化がわずかに3ヵ月の期間に、まさに手に取るように掌の上で観察することができる。外鰓の退縮する引き金が、

アホートルでは水のなくなることなのである。この宗族では鰓孔が開離して鰓弓が扇状に開いてその一部が外鰓となる。鰓弓は下顎の一部と舌の支えとなり、外鰓の骨格を形成する。

両生類・爬虫類・鳥類と哺乳類との間には、鰓から肺のできる様式に大きな隔りがあることがこの一連の個体発生の比較研究により明らかとなった。哺乳類では、内臓骨格の脊索由来の椎骨原器にそって鰓器の一部の肺芽が、鰓器由来の心臓に密着して発生し、囲心腔に入る。また、気道周囲の骨や内臓もこの両宗族で様式が大きく隔たっているが詳細は次号で述べる。

4. 神経弓(体壁系筋)と椎骨(内臓腸管系)

図5に示すように、神経弓の外胚葉系間葉組織に由来する体壁骨格系と、脊索とそれに由来する内臓骨格の鰓弓が鰓器の変容とともに縮小し、前者と後者が互いに融合する。哺乳類では脊索はついに nucleus polposus として痕跡を残すほどに縮小し、脊柱の主要部が体壁骨格で構成される。この脊柱が体壁筋肉系と内臓腸管系の両者を支えることになる。原始魚類からヒトに至る脊椎の図を示す(図6)。同様に哺乳類に至る骨格標本を示す(図7~11)。

図10および11に示すように、腸管最後の肛門の尾側に長々と伸びる尾椎骨もまた、内臓腸管系の支えであり、この尻尾が内臓腸管系のあり様を表現する。内臓のあり様とは、こころ感情のことであるが、こころは、顔面の鰓腸由来の筋肉群と、内胚葉系の腸管と由来を同じくする脊索で表明されるから、体外に突出している脊索のなれのはての尻尾で喜怒哀楽が表されるのである。

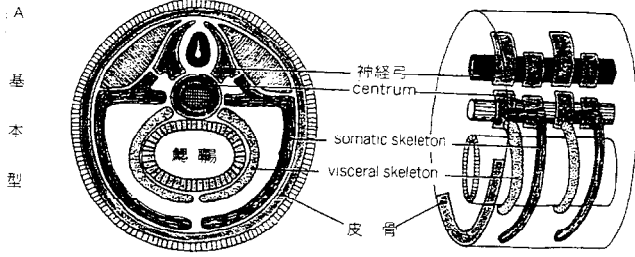


図 7 トチザメの骨格 (京急マリパーク)



図 8 硬骨魚類の骨格の切片標本

B 脊柱の宗族発生

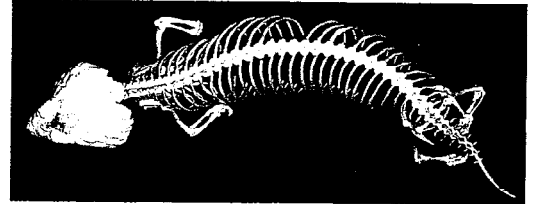
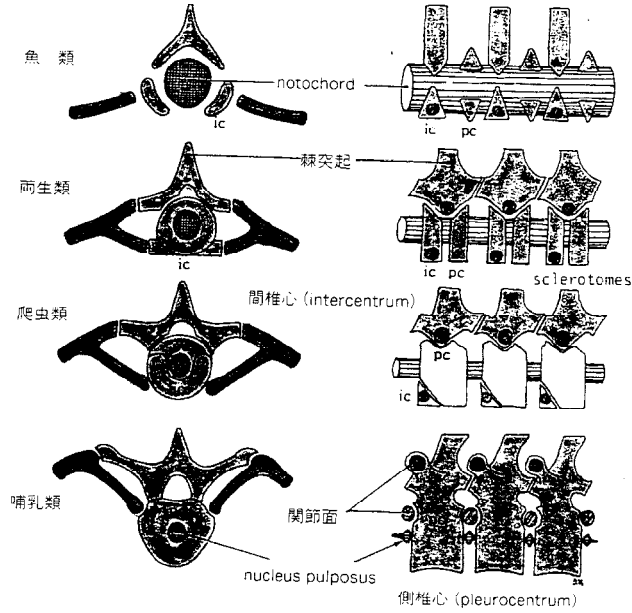


図 9 マツカサトカゲの骨格 (東大, 医標本室)

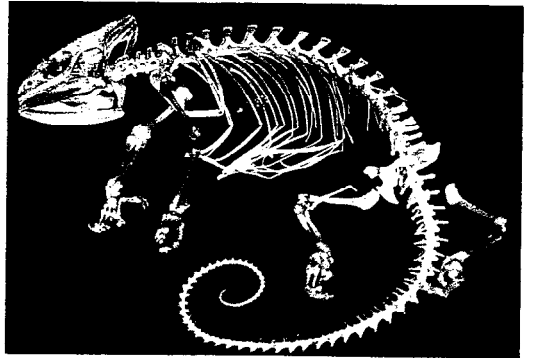


図 10 イグアナの骨格 (東大, 医標本室)

図 5 脊索と神経弓と体壁骨格と内臓骨格の関係を示す図 (三木成夫)

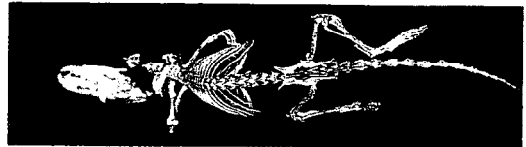


図 11 原始型哺乳類の骨格 (東大, 医標本室)

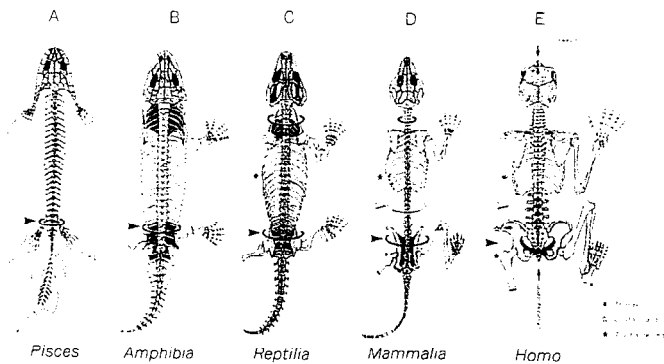
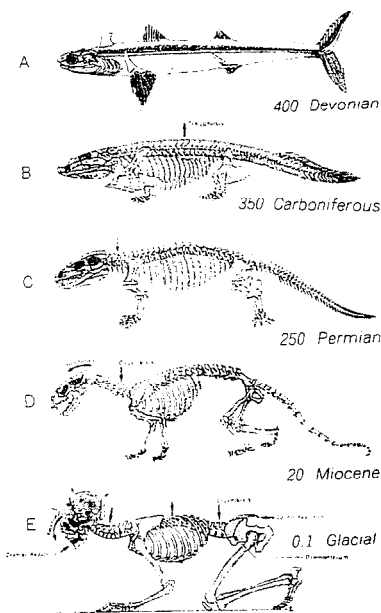


図 6 ヒトに至る脊柱の進化の図 (三木成夫)

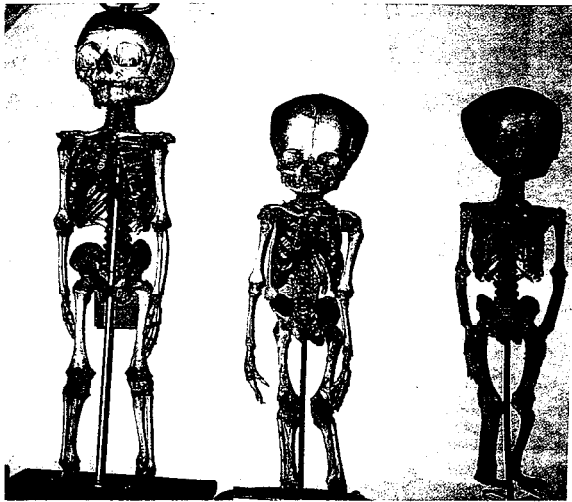


図 12 ヒト小児の骨格 (東大, 医標本室)

肛門の尾側に長々と伸びる尾（椎骨）を支えとする内臓の後端が肛門である。この尾の運動筋によって有尾哺乳類の肛門はがっちりと二重に閉鎖されている。尻尾があれば、痔になることはあり得ないし、腰椎症にも子宮内膜症にもなることはない。尻尾で横隔膜呼吸が主導されるからである。

哺乳類にとって尻尾は存在した方が有利であるが、有利不利に関係なくヒトのように尻尾を使わなくなると、尻尾を形成する遺伝子を持ったまま、用不用の法則で、尻尾が退縮してやがてなくなってしまふ。

以上述べたように、脊柱は脊椎動物を規定する最も本質的な器官であり、体壁と内臓の両者を支えることが明らかとなった。この宗族の進化は、主として地球の重力への生体力学対応によって起こっていることが、一連の筆者の研究で明らかとなったが、この進化を極めて効率よく支えたのが、この宗族の定義物質の骨・軟骨・コラーゲンであり、定義器官の脊柱である。脊柱は一系列に連なった原索動物の集合体（チェーンサルパ）の頭進により、各脊索が連続して形成されたものである。したがって、脊柱の

重力対応の基本は頭進であるから、あくまでも地表に対して平行すなわち、地球の重力方向に対して直角方向である。この基本がヒトの活動姿勢では完全に地表に直角になる（図 12）。

これは、ヒトにおいては、横臥位以外は脊柱が内臓の支えとして機能をしていないことを意味する。立位では脊柱は内臓を支える機構を持たないから、それで内臓下垂や子宮外妊娠、子宮内膜症がヒトのみに起こるのである。直立二歩行のうえに尻尾を失っているから、人類は二重・三重の苦業を強いられているのである。尻尾を有効に動かせば、横隔膜が連動して呼吸が促進され、腹腔内の肝門脈への静脈血が腹腔のポンプ作用でスムーズに心臓へ環流するとともに、静脈内の酸素分圧が高まる。その結果腹腔内にちらばっている子宮内膜細胞（古くなった細胞）が白血球によって消化される。古くなった細胞を消化してリモデリングを促進する機能が白血球・組織球の HLA（ヒト白血球抗原）の主な機能であり、これには、十分なる酸素の供給を必要とする。

ここに無顎類のヌタウナギと軟骨魚類のサメと硬骨魚類のムツゴロウと電極によって脊椎軟骨に骨髓造血巣を誘導したサメと、ヒヨコの脊髄と脊椎の図をそれぞれ示す（図 13～17）。進化を先取りして人為的に脊椎に造血巣を誘導したサメの椎軟骨とヒヨコのそれは、極めて酷似していることから、サメのような動物が本当に上陸することにより脊椎動物の第二革命が達成されたことがわかる。脊椎動物の第二革命の上陸劇では、重力対応が血圧の上昇により、この上昇が流動電位（10 μ A）に変換されていることを筆者が一連の研究で発見したことはすでに述べた（治療 Vol.80, No.1～9, 1998）。

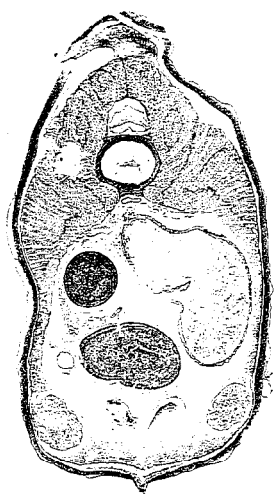


図 13 ヌタウナギ (円口類) の脊索の切片標本

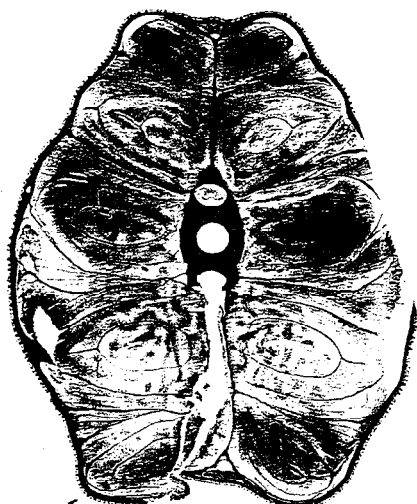


図 14 ドチザメ (軟骨魚類) の椎骨の切片標本



図 15 ムツゴロウ (硬骨魚類) の椎骨の切片標本

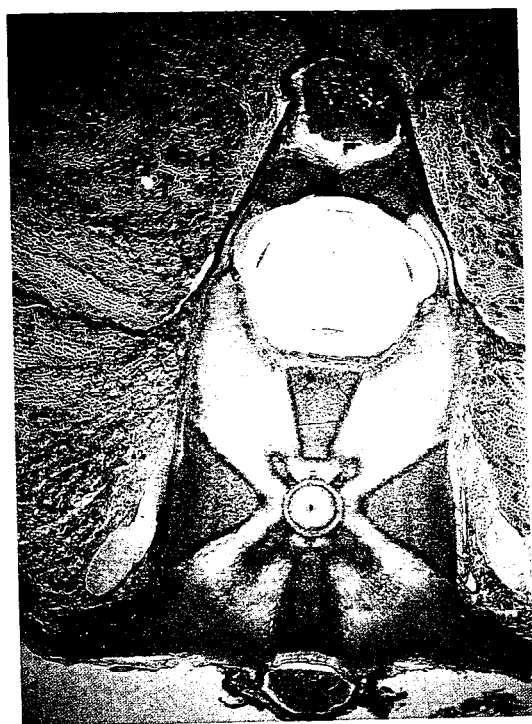


図 16 人工骨髄によるサメの脊椎軟骨部の造血巣誘導 (矢印) (図 17 のヒヨコと酷似している)

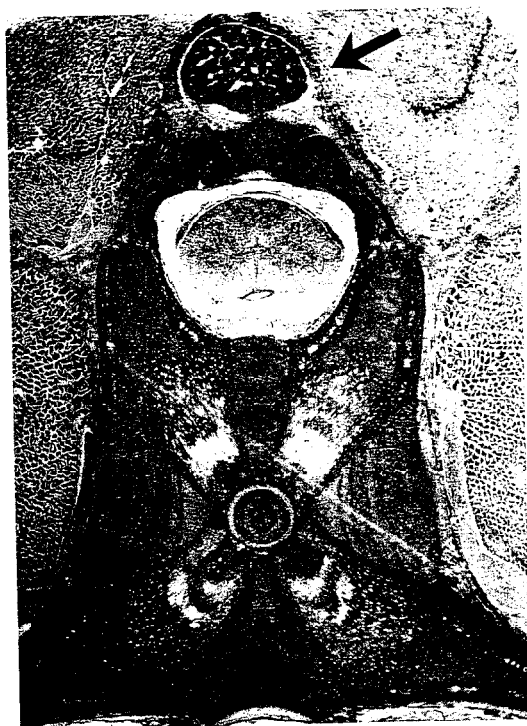


図 17 ヒヨコの椎骨部の造血巣 (矢印)

5. 椎骨と頭蓋骨

形態学を創始した詩人のゲーテは、イタリアへの旅行中に墓地で羊の頭蓋骨を見つけ、その形を観察していた時に頭蓋が椎骨

の特殊化した骨であることに思い至ったと述べている。図 18 はこの考えを発展させて Owen が椎骨と頭蓋骨との相関性を描写したものである。20 世紀にはネオ・ダーウィニズムのもとで、ヘッケルが否定されたた

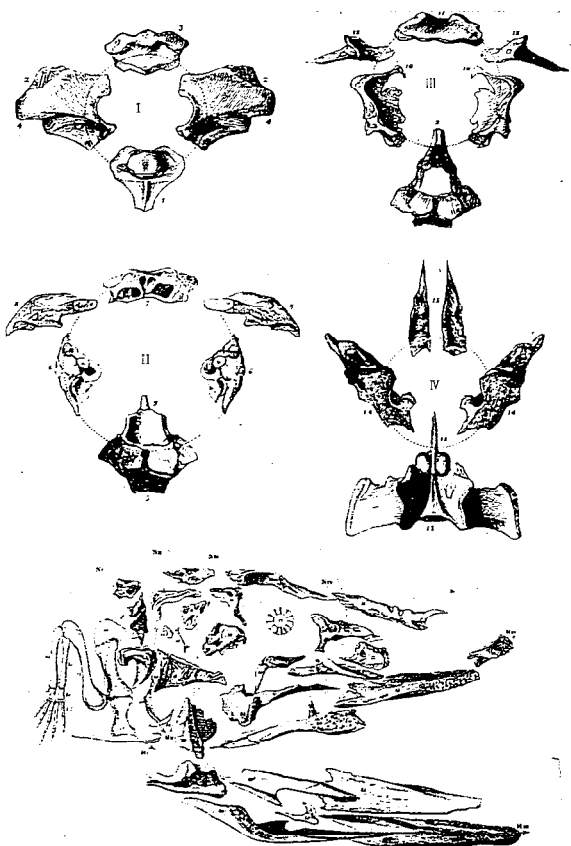


図 18 椎骨の特殊化した骨格が頭蓋となることを示す図 (Owen)

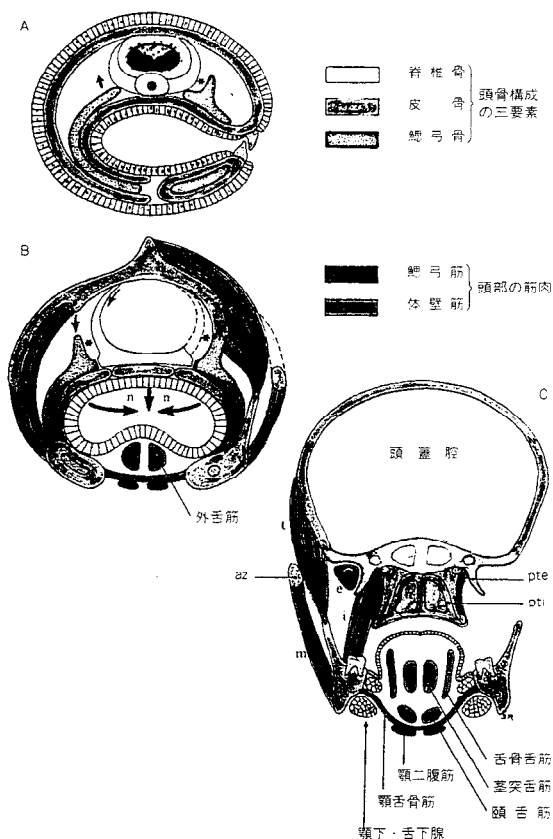


図 19 椎骨の変容と頭蓋の発生 (三木成夫)
頭骨の形成——横断図

脊柱形成の横断図 (図5のA) が頭部では (A)のごとくに変身する。ここでは延髄の断面が示されるが、神経管のこの領域は鰓腸の感覚と運動を支配するので“鰓脳”と呼ぶこともできる。そこには鰓弓骨格の強力な発生が見られる。これは鰓腸を取囲むいっぽう背方にまで手を伸ばし、天井の皮骨と結んで頭部の脊椎骨を、脳底部だけ残して退化に追いやる。(B)と(C)は、内外の翼突部 pti. pte の領域の前頭断図。ここでは鰓腸の床を体壁筋の舌が持ち上げ、鰓弓筋は咀嚼筋として壁を造る (BはROMERによる)。



図 20 イグアナの頭蓋骨



図 21 原始型哺乳類の頭蓋骨

めにゲーテのこの考えも否定されてきたが、三木成夫は個体発生学と系統発生学の手法によりこれを見事に検証した(図19)。ヘッケルと三木の形態学の基本はゲーテの Morphologia である。これは、すべての生命体には原型 (Urbild) があり、これが変容し

て今日のヒトをはじめとする動物が存在するというものである。この形態変容の法則性を明らかにすることが形態学の本義であるというモルフォロジヤという学問は、実は脊椎動物の進化学を主軸としたものであった。これがフランスのラマルクに受け継がれて、用不用の法則が発見され「動物哲学」に発表されたのが1809年であった。ここに爬虫類と哺乳類の頭蓋骨を比較のために示す(図20, 21)。両宗族の間で、歯も顎も聴器も嗅器も視器も頭蓋骨もすべて革命的に変容している。

脊椎動物は体節動物である。そして高等生命体として哺乳動物の身体に完全に体節構造が保存されているのは椎骨である。体節動物の成立する前の原索類のホヤは、わずかに3000個足らずの細胞で個体が完成する。この個体の生命の中心は脊索ではなくて鰓腸である。視器・嗅器・平行器と消化器・生殖器のすべては鰓腸の附属器官であ

る。生命の本義が、「リモデリングと共役したエネルギーの渦が廻転すること」であるから、波の動きを腸管に取り入れた呼吸運動が生命の始まりの動きとなり、心臓の動きに先行した代謝廻転を主導する動きなのである。この鰓腸の scaffold(骨組み)が脊索に由来する内臓骨格となるから脊索が重要なのである。

脊索は進化とともにコラーゲン、軟骨を経て代謝が活発化するに従って骨となり、陸棲の脊椎動物に至り造血を行う椎骨となる。これらコラーゲン・軟骨・骨はエネルギー産生の物質である。コンドロイチン硫酸は嫌氣的解糖においてチオールエステルとして機能し、アパタイトのピロリン酸エステルは核酸の代謝と TCA サイクルのエネルギー代謝に中心的に機能する。頭蓋骨が体節動物の椎骨の特殊化した scaffold であることは、原始型の変容という進化学からすれば、あまりにも当然のことである。

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) 西原克成：生物は重力が進化させた。講談社，ブルーバックス，東京，1997。
- 3) 西原克成：健康は「呼吸」で決まる。実業之日本社，東京，1998。

訂正表

(訂正を宜しくお願い致します)

- p164 ・右下から 18 行目-ナメウジウオ⇒ナメクジウオ
・右下から 9 行目-淡水に回復⇒淡水に回帰
- p165 ・図 4 左上から 2 行目-よりも後部の⇒より後部の (もを消す)
- p166 ・右上から 3 行目,5 行目-胸鰓⇒胸鰓
- p167 ・左下から 4 行目,右上から 1 行目,右下から 5 行目-横 膜⇒横隔膜
- p167 ・右下から 3 行目-啜らせて⇒啜らせて
- p170 ・図 11 上から 2 行目-心臓を食道⇒心臓と食道
・左下から 1 行目-感じて動く⇒感じて動く
・右上から 18 行目-内存性の⇒内在性の
- 以上 12 箇所