

学術俯瞰講義

奥深さと美しさによる全体像

可能性が生まれる

発生生物学からみた
生命科学

浅島 誠

東京大学大学院総合文化研究科 教授



分子モーターから見た
生命科学

廣川 信隆

東京大学大学院医学系研究科長



ウイルスからみた
生命科学

野本 明男

東京大学大学院医学系研究科 教授



ゲノムから見た
生命科学

黒岩 常祥

東京大学名誉教授



主題科目
テーマ講義

生命の科学

構造と機能の調和

10月16日→1月29日

月曜日 5時限 16時20分▶17時50分
駒場キャンパス 18号館ホール

学術俯瞰講義

平成18年度冬学期講義「生命の科学」

「発生生物学からみた生命科学」

第2回 10月23日(月)

生体情報システムとネットワークづくり

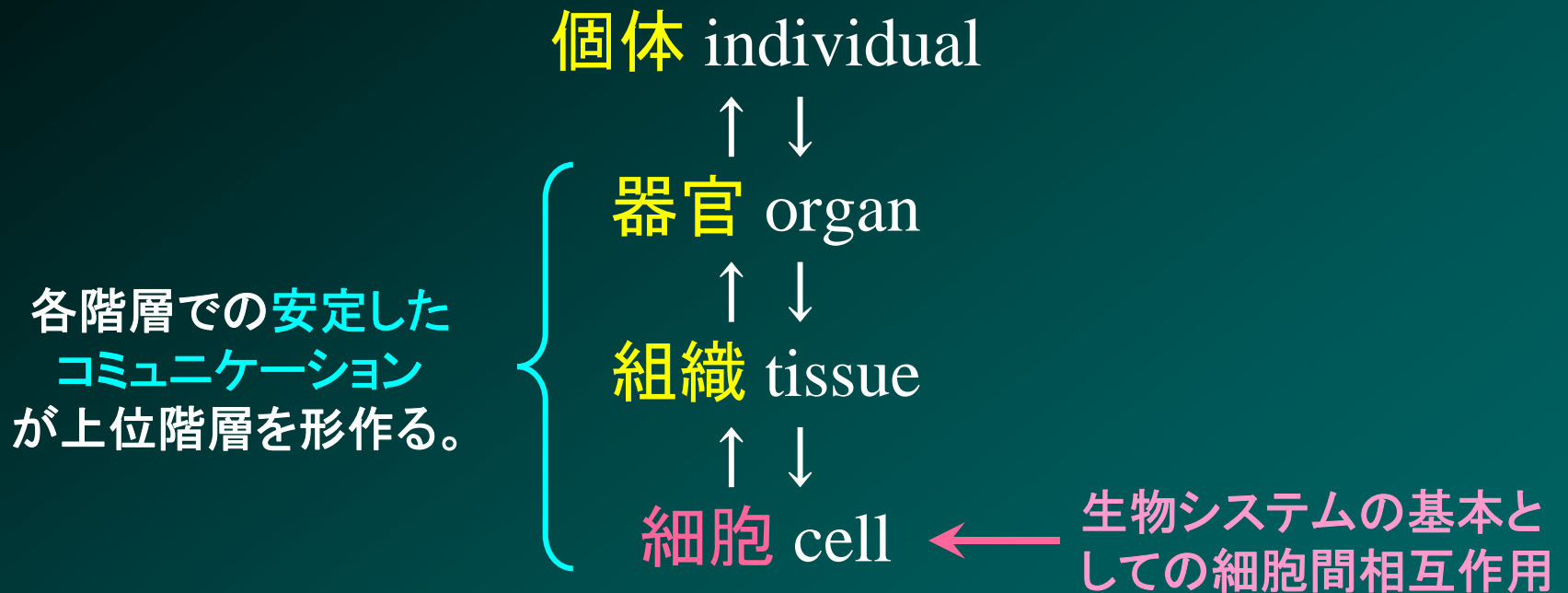


浅島 誠

(東京大学大学院総合文化研究科 教授)

†:このマークが付してある著作物は、第三者が有する著作物ですので、同著作物の再使用、同著作物の二次的著作物の創作等については、著作権者より直接使用許諾を得る必要があります。

多細胞生物の階層構造



各階層内・各階層間での情報伝達ネットワーク
= 生物の恒常性を維持するシステム

生物における情報伝達

情報伝達のスケール

「遠い」

- ① 神経系やホルモン等による「遠い」情報コミュニケーション
(感覚器の入力・インスリンによる血糖値の調節等)
- ② 細胞間分泌因子と膜電位変化等による「近い」コミュニケーション
(神経細胞間の情報伝達や筋肉の収縮調節)
- ③ **細胞間**の相互コミュニケーション・細胞内外の情報伝達
(細胞分裂, 分化, 細胞死等の調節)
(受容体を介した外部からの信号と細胞応答のメカニズム)
- ④ **細胞内**での情報伝達
(ゲノムの転写制御, 蛋白合成・分解の制御) 等々

「近い」

マクロ

ミクロ

例えば...

ヒトは60兆個の体細胞からなる多細胞生物

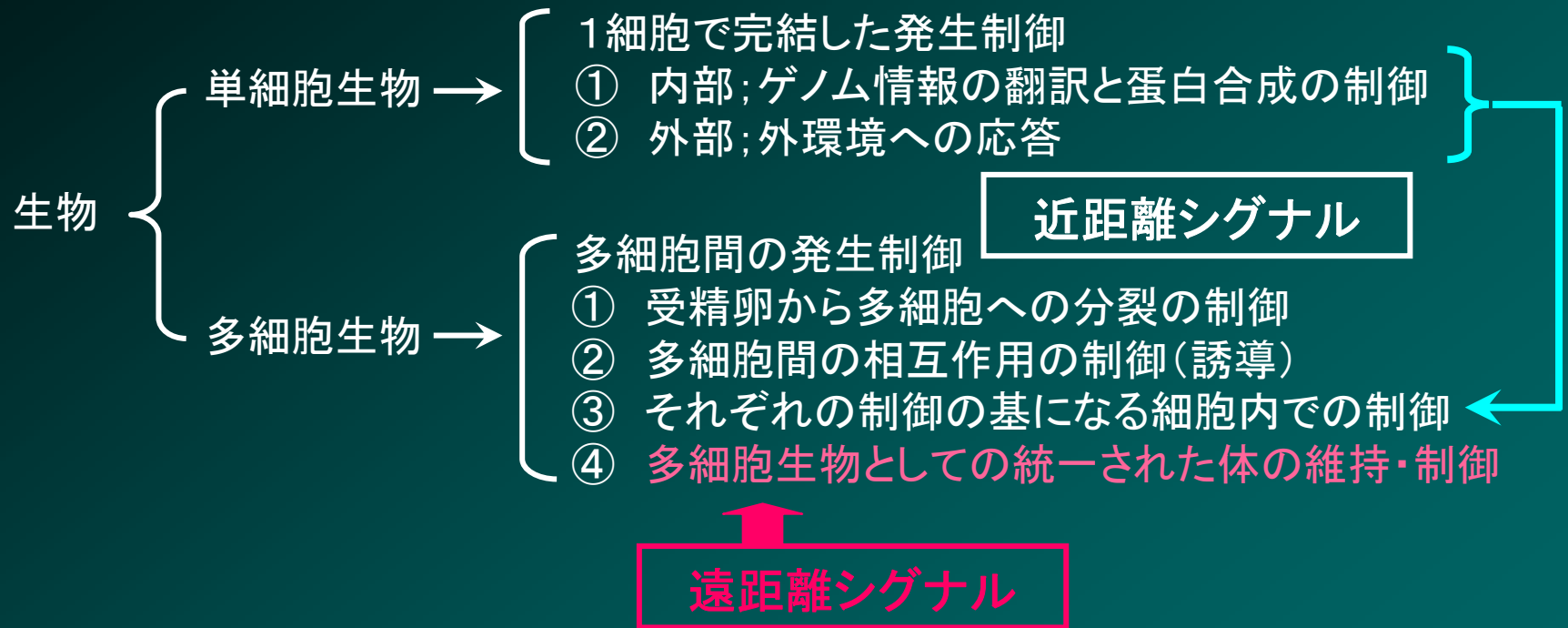
多くの細胞同士の応答や相互作用を適切に行うことでこのシステムを維持している。

生物の発生を総合的にとらえるために

留意点

- ① 発生においては、生物の情報伝達ネットワークそのものが動的に変化してゆく。
- ② 「遠い」コミュニケーションも細胞レベルの応答に還元できる。

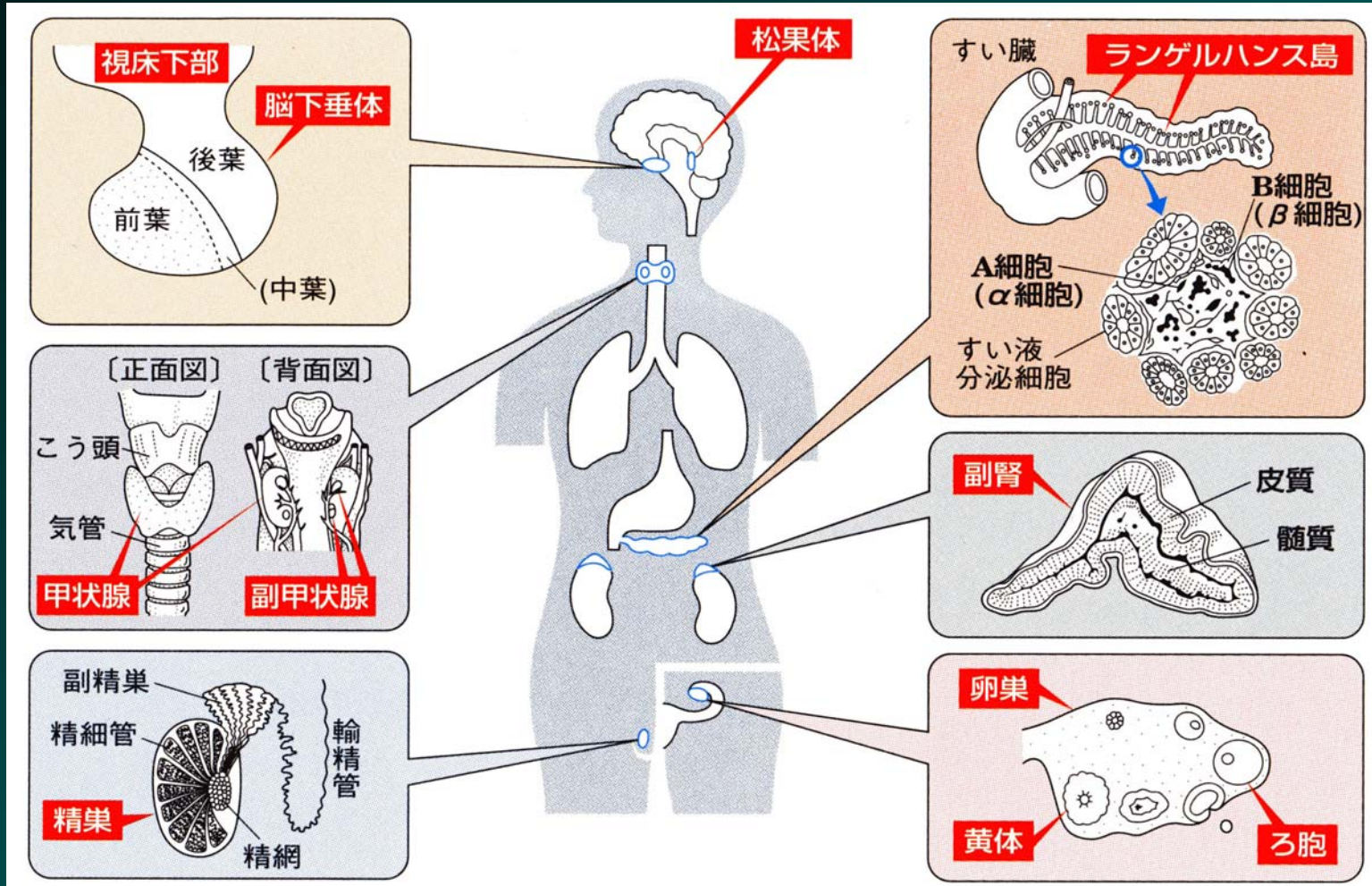
生物の発生における情報伝達の考え方



生物の発生を理解する為には、
各段階の情報伝達ネットワークを
システムとして総合的に理解する必要がある。

遠距離シグナルのネットワーク①

ホルモンによる情報は血管系を介して伝達される

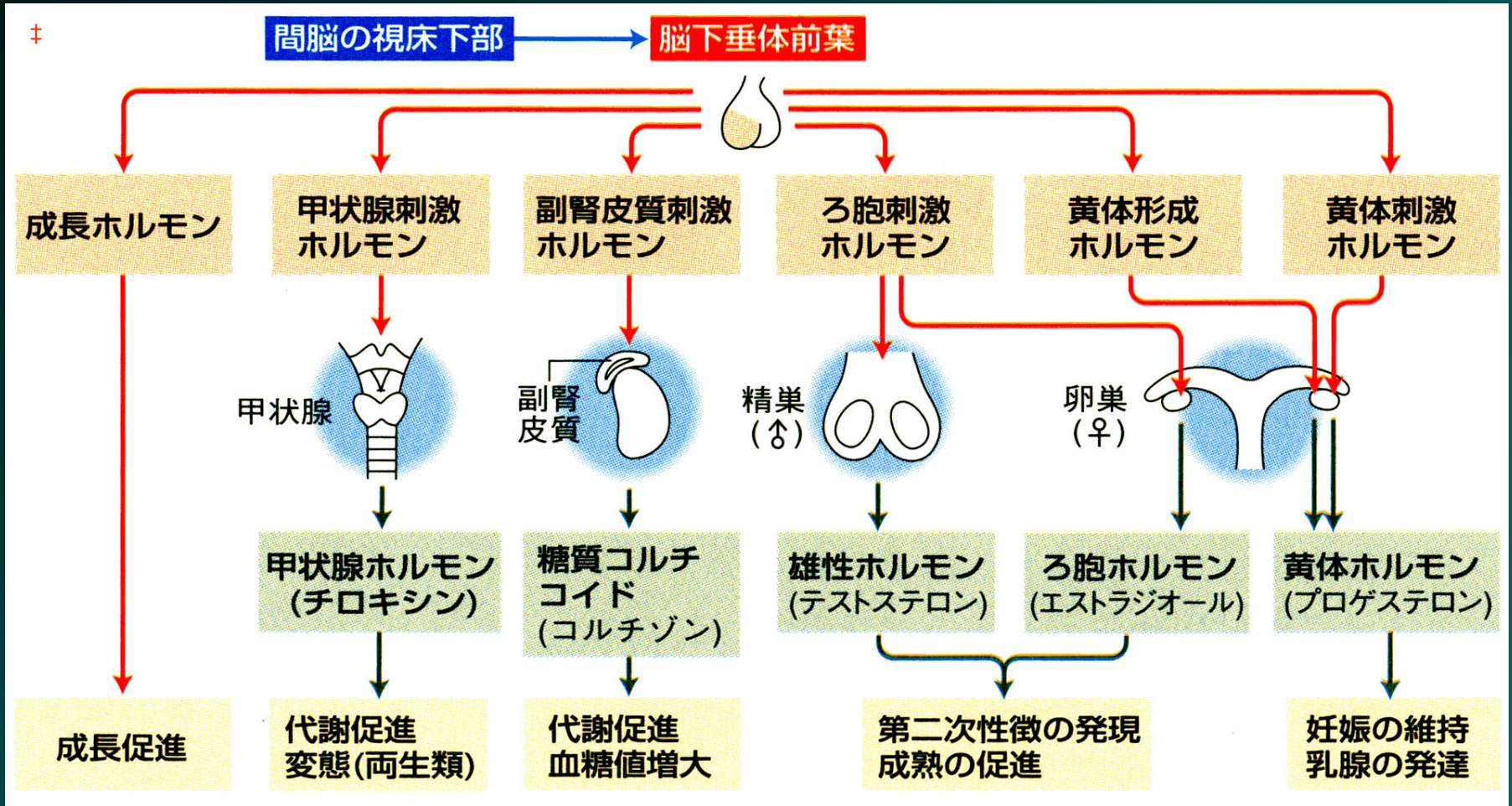


水野丈夫・浅島誠共編「理解しやすい生物 I・II 新課程版」 p223-図87, 2004 文英堂

成体における内分泌腺の例

遠距離シグナルのネットワーク①

ホルモンによる情報は血管系を介して伝達される



水野丈夫・浅島誠共編「理解しやすい生物 I・II 新課程版」 p225-図90, 2004 文英堂

成体におけるホルモンの機能の例

発生におけるホルモン①

① 内分泌腺の発生(腺によって様々)

例: 脳下垂体の発生

脳下垂体 { 前葉: 腺性下垂体 (咽頭の粘膜が上方に陥入。)
 { 後葉: 神経性下垂体 (間脳視床下部が伸長。)

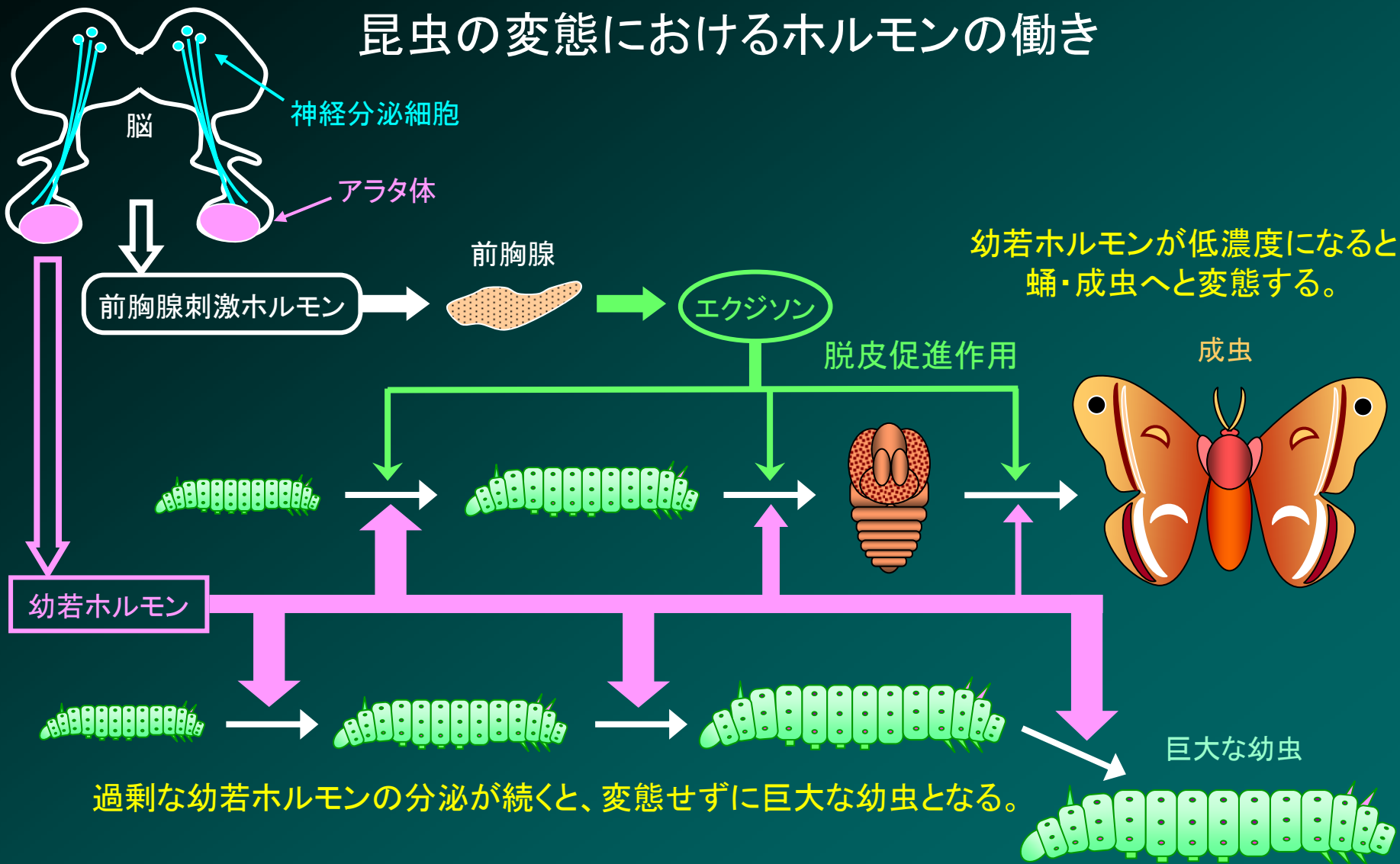
② 発生に見られるホルモンの影響

アンドロゲンシャワー

→ 血流経由の情報伝達による脳の男性化。

発生におけるホルモン②

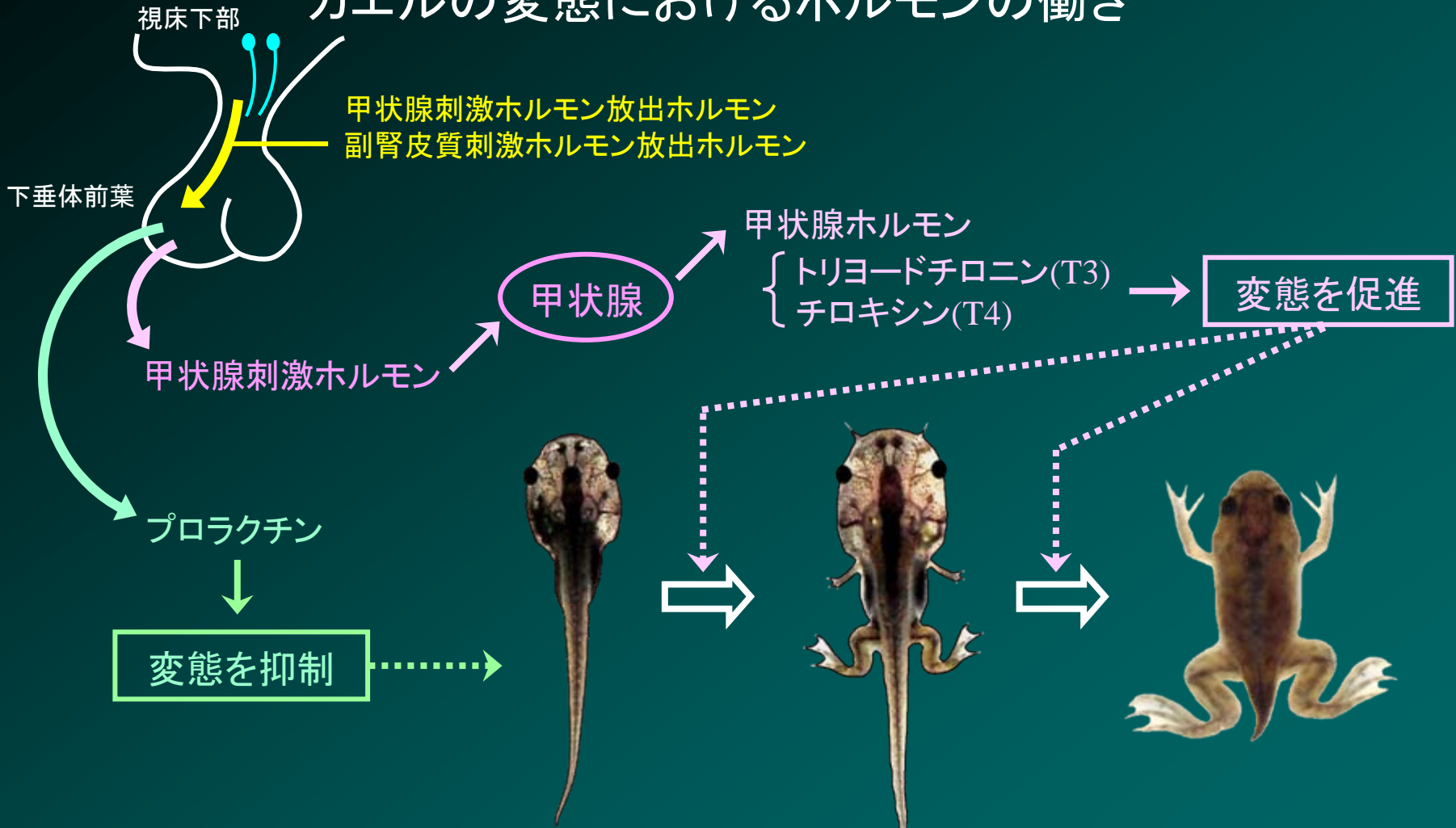
昆虫の変態におけるホルモンの働き



幼若ホルモンとエクジソンの2つのホルモンによって
変態のシステムが動く。

発生におけるホルモン③

カエルの変態におけるホルモンの働き

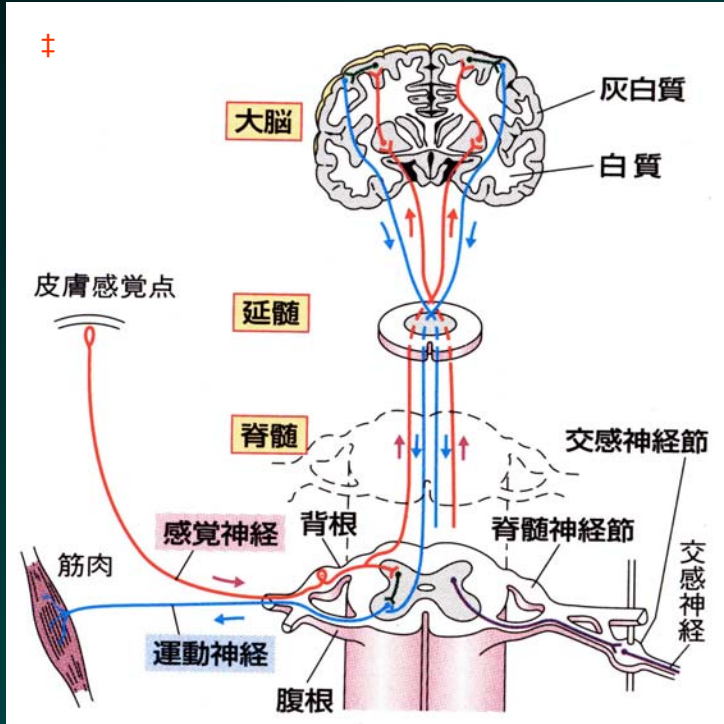


チロキシシンは変態を促進し、カエルを水中から陸上へと導く。
プロラクチンは幼生の維持に働く。
2つのホルモンの拮抗によって変態というシステムが動く。

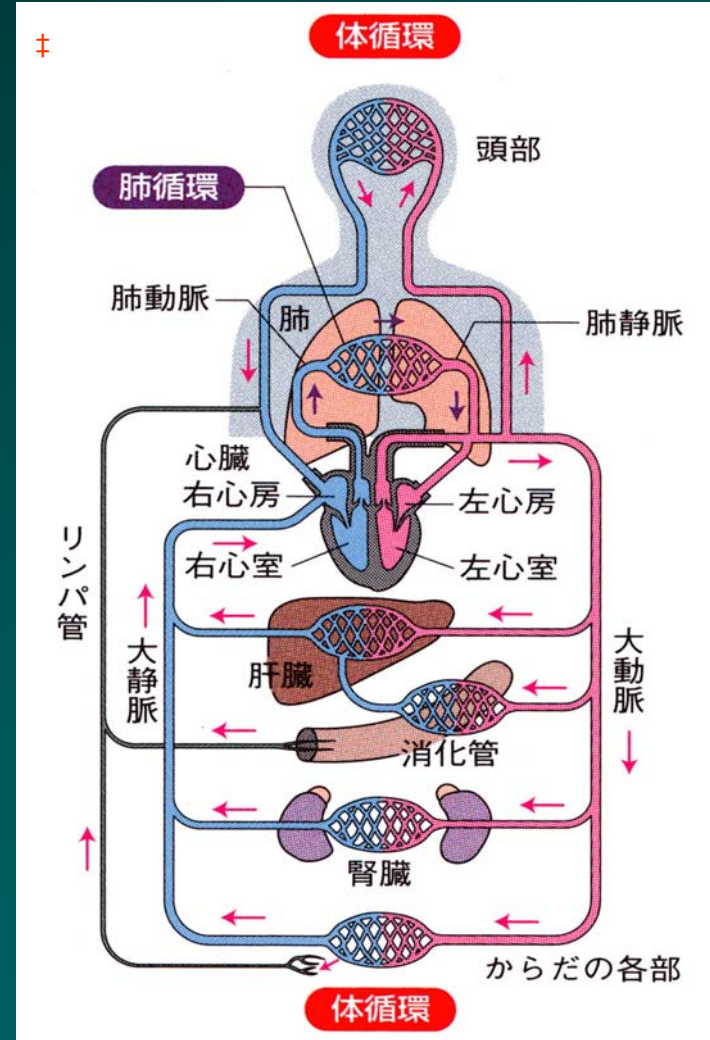
遠距離シグナルのネットワーク②

情報伝達基盤としての神経系と血管系

成体の神経系

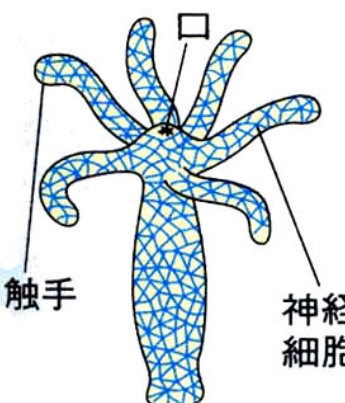
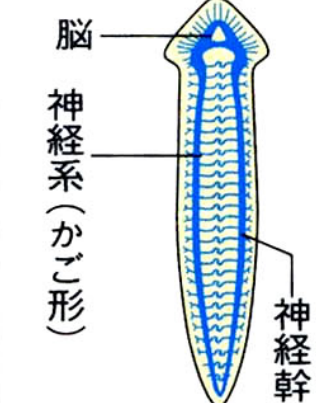
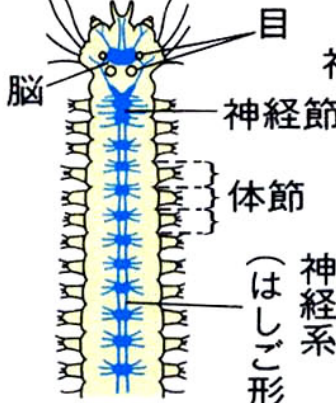
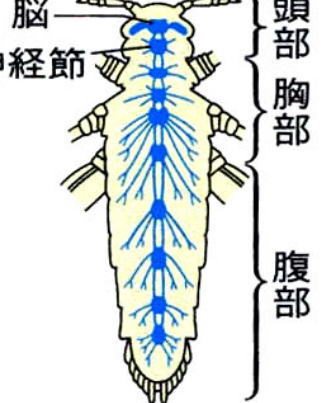
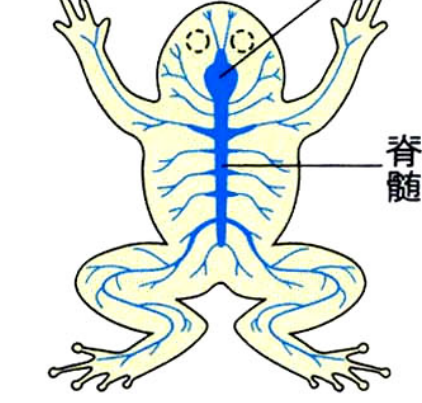


成体の血管・リンパ管系



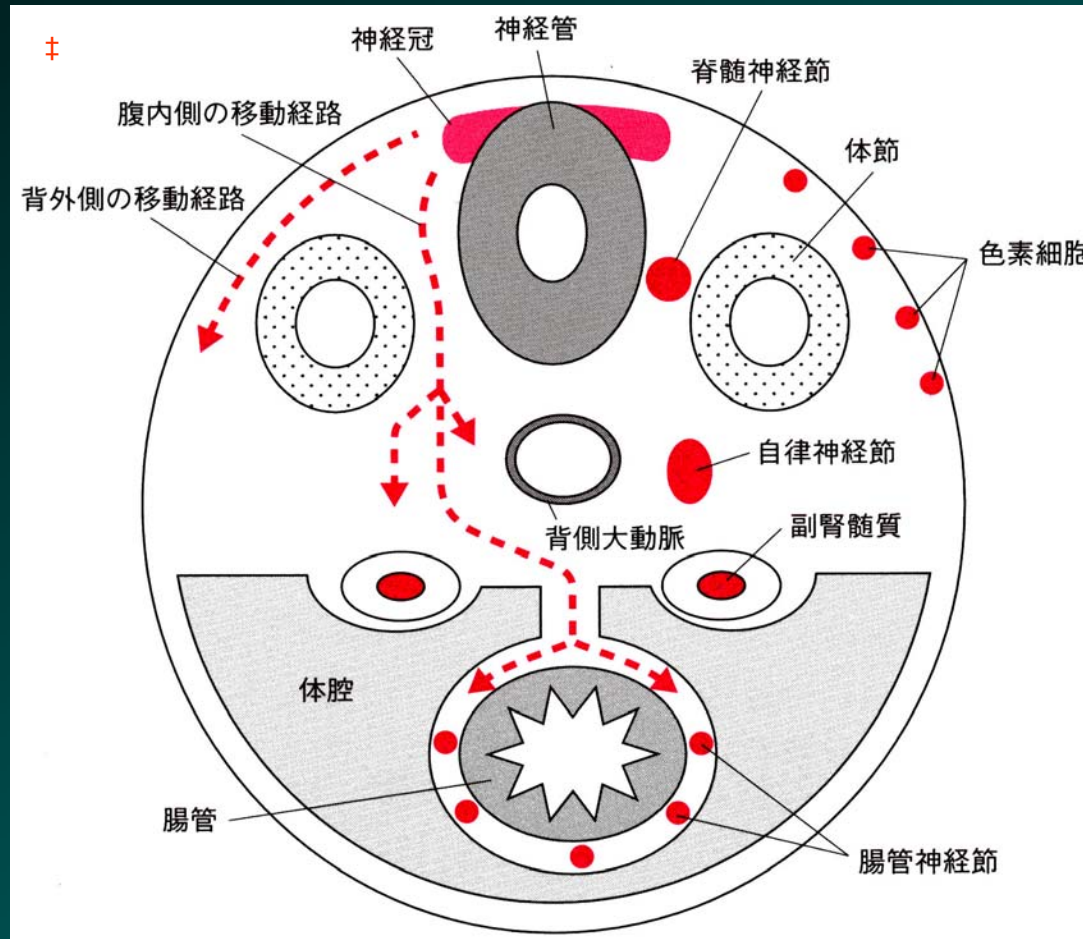
- ・神経系や脈管系自身の発生
 - ・器官発生への影響
- 等に着目する。

様々な動物種における神経系の構造

<p>[ヒドラ]</p>  <p>触手</p> <p>神経細胞</p>	<p>[プラナリア]</p>  <p>脳</p> <p>神経系(かご形)</p> <p>神経幹</p>	<p>[ゴカイ]</p>  <p>脳</p> <p>目</p> <p>神経節</p> <p>体節</p> <p>神経系(はしご形)</p> <p>[バッタ]</p>  <p>脳</p> <p>神経節</p> <p>頭部</p> <p>胸部</p> <p>腹部</p>	<p>[カエル]</p>  <p>脳</p> <p>脊髄</p>
<p>散在神経系</p>	<p>かご形神経系</p>	<p>はしご形神経系</p>	<p>管状神経系</p>
<p>集中神経系</p>			

発生における神経ネットワーク形成の一例①

脊椎動物発生における神経冠(neural crest)細胞の移動模式図



浅島誠・駒崎伸二 著「分子発生生物学 動物のボディプラン 改訂版」p98-図5・12 2004裳華房

神経冠細胞は周囲の細胞からのシグナルに従い、体の適切な位置へ移動し、神経ネットワークを構築すると共にその他様々な細胞(色素細胞・副腎髄質等)へと分化する。

発生における神経ネットワーク形成の一例②

ニワトリ胚発生における神経冠(neural crest)細胞の移動

頭部側(前方)の神経冠

尾部側(後方)の神経冠

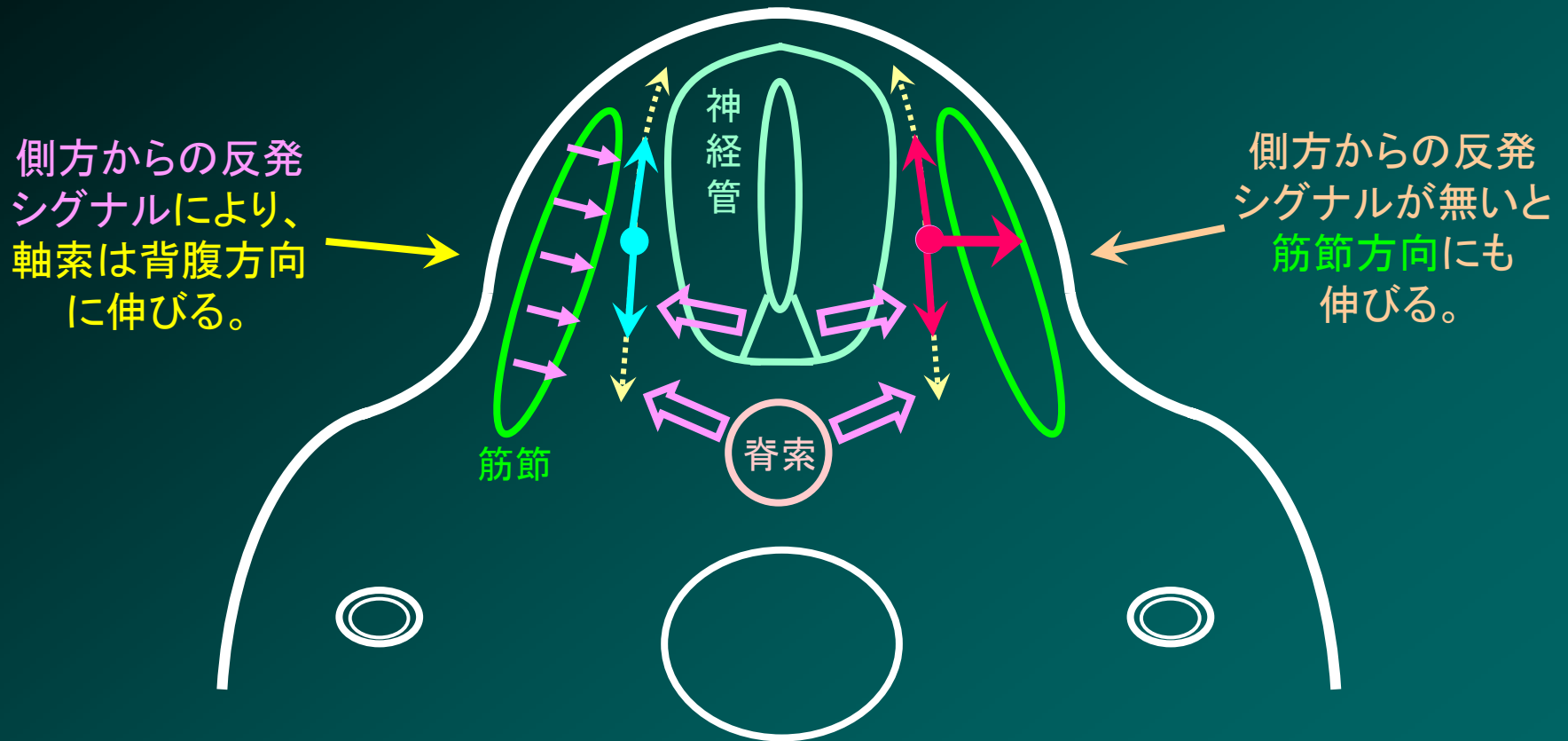
著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた“ニワトリ神経冠の写真”を
省略させていただきます。

緑色: HNK-1(神経冠細胞特異的マーカー)抗体で染色

神経冠細胞の移動は体の前方・後方などの周辺環境の
極性によって異なる調節を受ける。

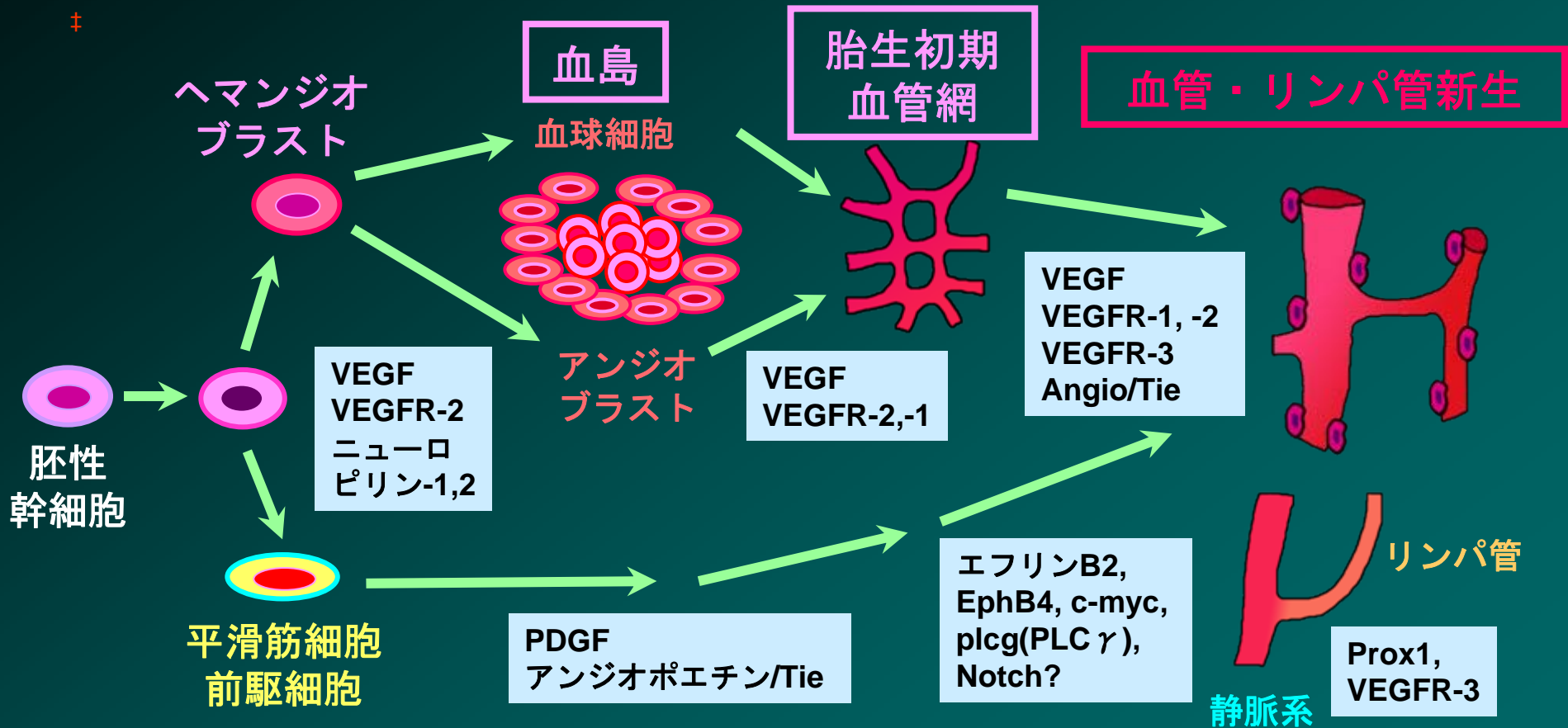
発生における神経ネットワーク形成の一例③

胴部における脊髄神経節からの感覚神経軸索のガイダンス



脊髄神経節は、筋節，神経管，脊索等による側方からの反発シグナルにより、感覚神経軸索を伸ばす方向を決定する。

血管・リンパ管系の発生のメカニズム



神経・血管ネットワーク形成における課題

どのような分子メカニズムによって
ネットワーク構造が出来ているのか？

代表的な例：

神経系の分化	→	BMP, Wntシグナル 等
神経細胞の移動・ガイダンス	→	Eph-エフリン, セマフォリン系等
血管系の分化・新生	→	VEGF、アンジオポエチン 等
血管網の形成	→	Eph-エフリン 等

これらを含む様々なシグナル伝達系を解明し、
それぞれの相互作用を解明することで、
発生メカニズムを明らかにする必要がある。

近距離シグナルのネットワーク

細胞の構造と細胞内外の情報伝達

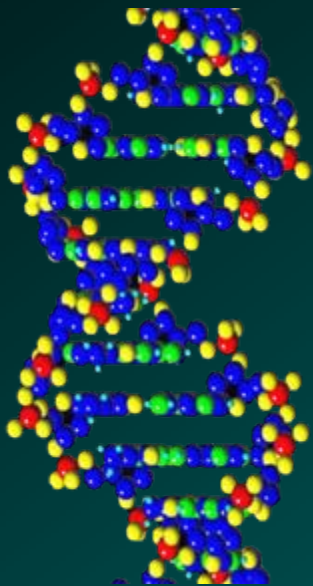
1953年 ワトソン・クリックによる二重らせん構造の発見

遺伝情報がどのように保存され、どのように伝えられるのか、
それまでの遺伝に関わる様々な知見を、極めて明快に説明出来た。



20世紀後半における研究の急速な発展

- ・ 遺伝子情報の翻訳機構の解明
- ・ 遺伝子暗号の解読（DNA配列とアミノ酸の対応）
- ・ DNAの配列を読み取る様々な方法の発明
- ・ 細菌学者らによる「制限酵素」の発見と細菌を応用した
遺伝子組替えの発案
- ・ 遺伝子増幅法（PCR法）の発明



DNA二重らせん構造モデル



ヒトを含めた生命の本質的理解へのアプローチが可能に。

細胞内における情報伝達機構の解明へ

（遺伝子工学・生命工学の時代）

ゲノムとは何か？

細胞 = あらゆる生物の基本単位

核 = 細胞の中にあり、細胞を制御する部分

ゲノム = 核の中にあり、その生物を構成する全ての
遺伝情報を記録したDNAの鎖で出来ている。



「ゲノムを解読する」とは
「生物の設計図を読む」こと



膨大な数のタンパク質の働きを
総合的に理解しなければならない。

2003年4月14日 ヒトゲノムの解読完了

約15年間かけ、米日英仏独中 を中心に30億塩基対を解読

- ・ 「意味がある部分」は、ヒトゲノム配列全体の5%以下。
- ・ ヒトの全遺伝子は約32000個で、ハエの約2倍しかない。
- ・ ヒトとチンパンジーは、ゲノムレベルで1.2%しか違わない。
- ・ 新しい「RNAワールド」の展開



ゲノム解読だけでは解明できない。



- ・ 膨大な種類の蛋白質や糖質の機能解析が必要。
- ・ ハエとヒト、チンパンジーとヒトの差はどこからくるのか？
- ・ ゲノムの「無意味な部分」は何なのか？

ポストゲノム時代の生命科学の方法論

- ・ 遺伝子だけではなく、**蛋白質レベルの機能解析**を加速する。
- ・ 極めて多数の因子の働きを同時に検出・解析する。

DNAマイクロアレイ → 遺伝子の発現を同時に数万個検出

プロテオーム解析 → 同時に多種類の蛋白質の発現量を検出

膨大なデータを基に、コンピュータによる計算で相関を見出す。

- ・ 単純な**数値モデル**を用いた**シミュレーション**による高度な推測。

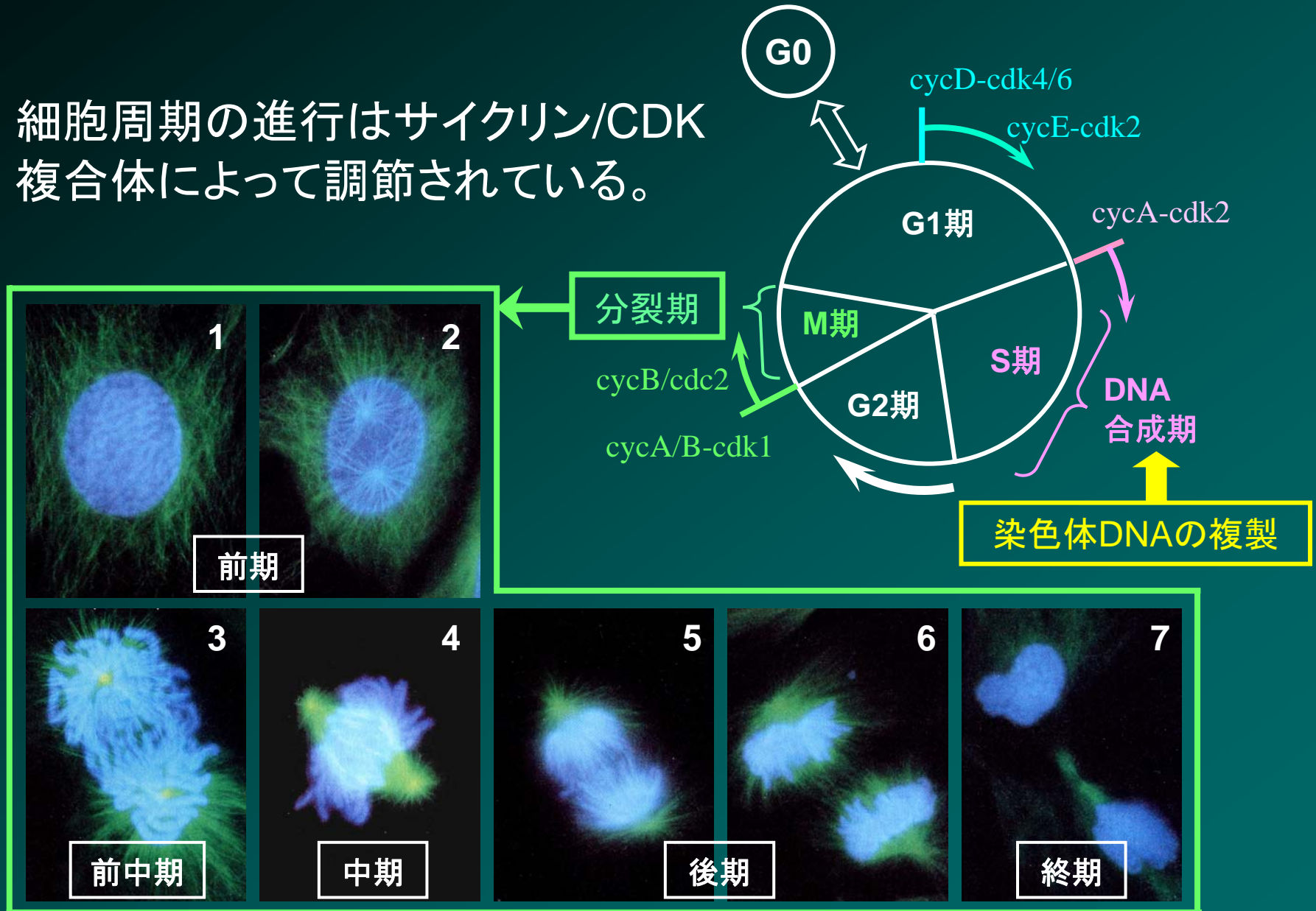
新しい学問としてのバイオインフォマティクスのはじまり

→ 単一の要素からではなく、**システムとしての発生素因**を見出す。

- ・ 他の生物との比較 → 「何が生物の形づくりを決めているか」
- ・ ヒトの疾患原因遺伝子の解析
→ 「**オーダーメイド医療**による**新しい創薬科学**の始まり」

細胞分裂の調節機構と関連シグナル分子

細胞周期の進行はサイクリン/CDK複合体によって調節されている。



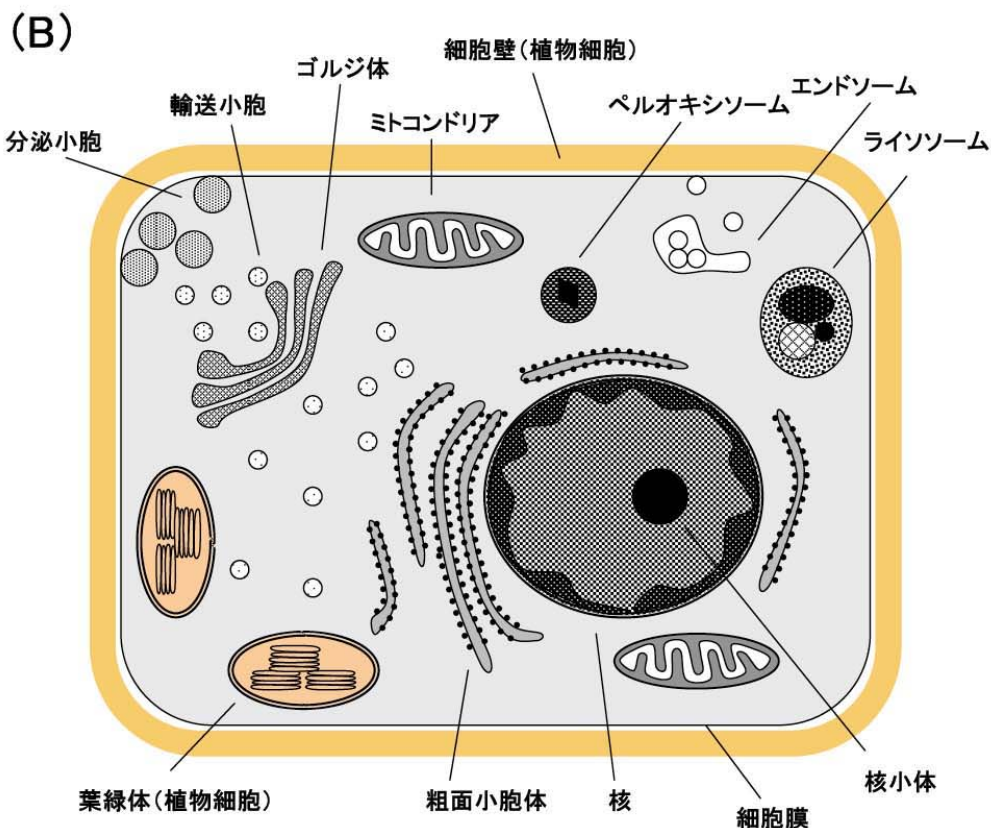
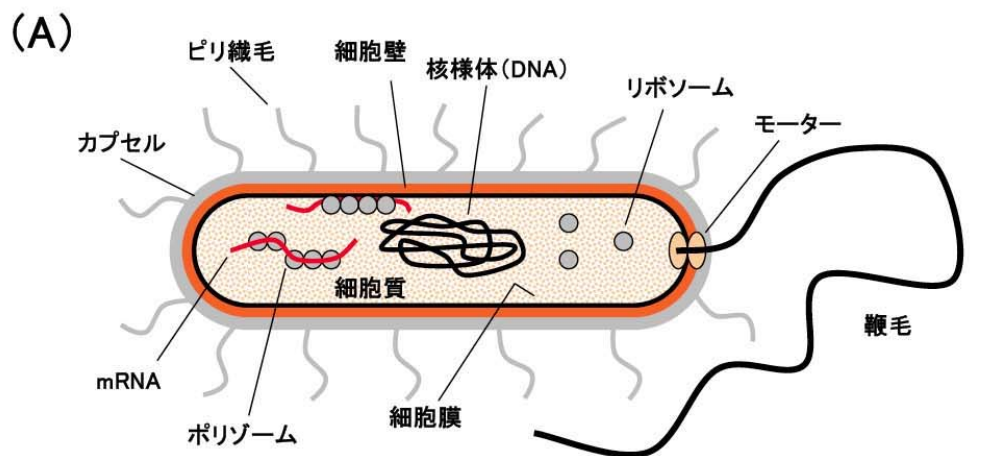
細胞間の相互作用と細胞選別

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた“細胞間相互作用の図解”を
省略させていただきます。

各細胞はそれぞれ細胞情報を持ち、隣接する細胞間で
相互にシグナルを伝達して分化してゆく。

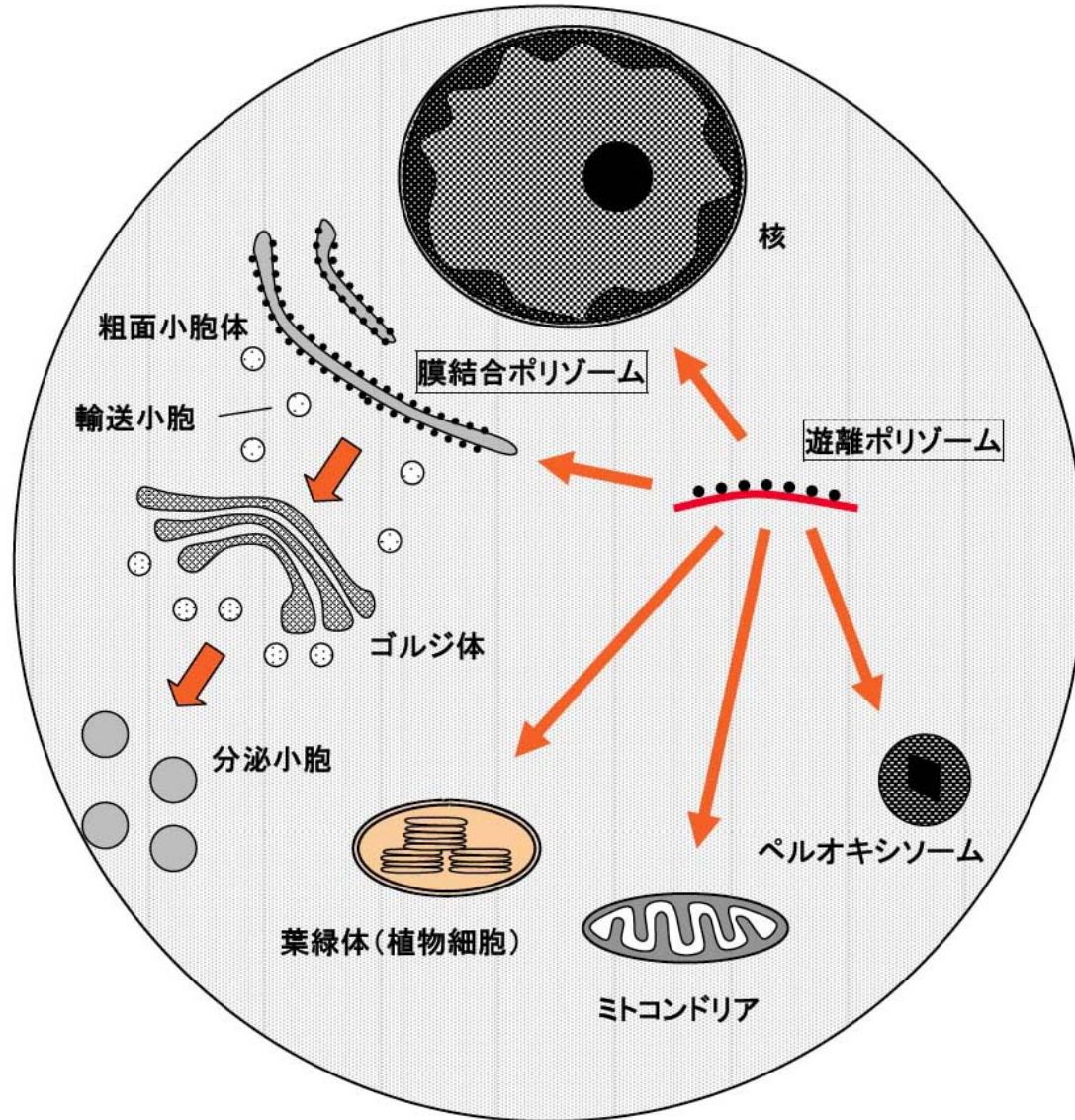
細胞内外でのシグナル情報伝達のしくみ

細胞の構造

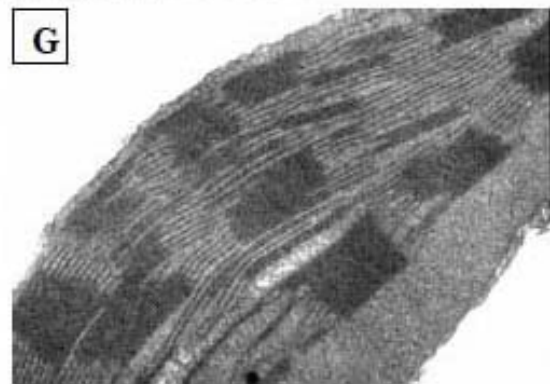
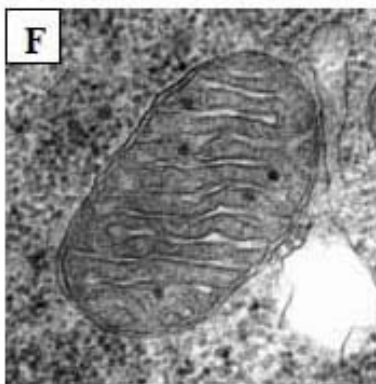
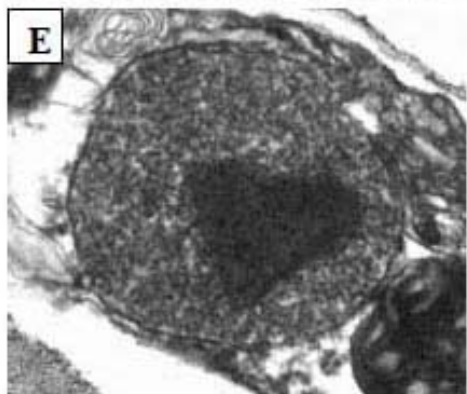
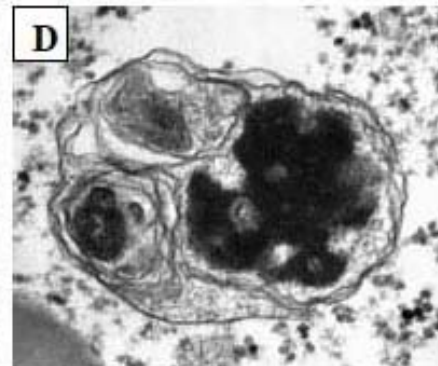
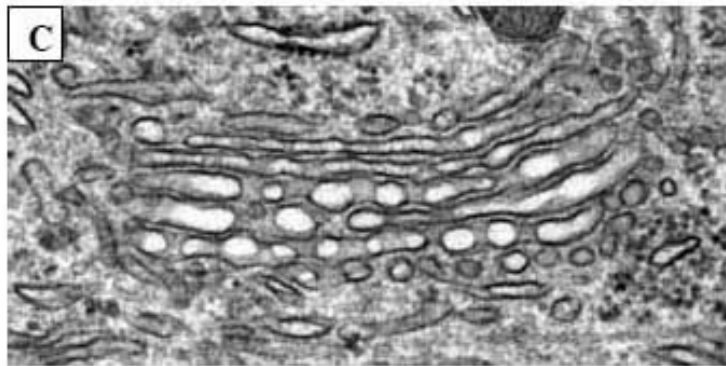
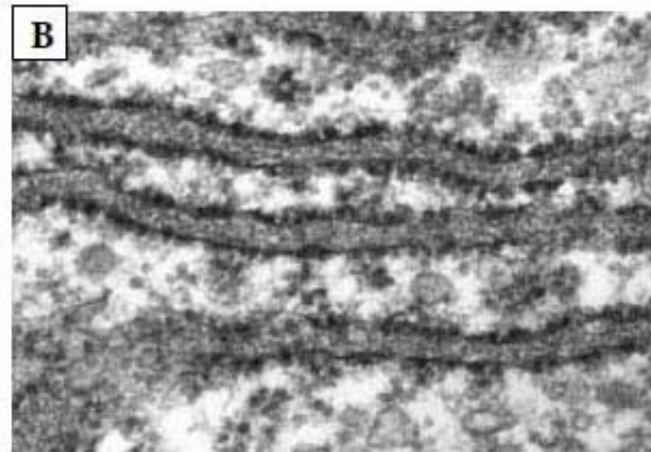
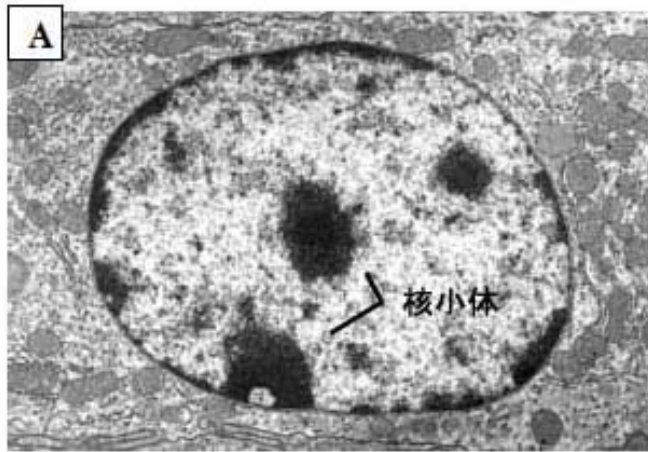


細胞内におけるタンパク質の流れ

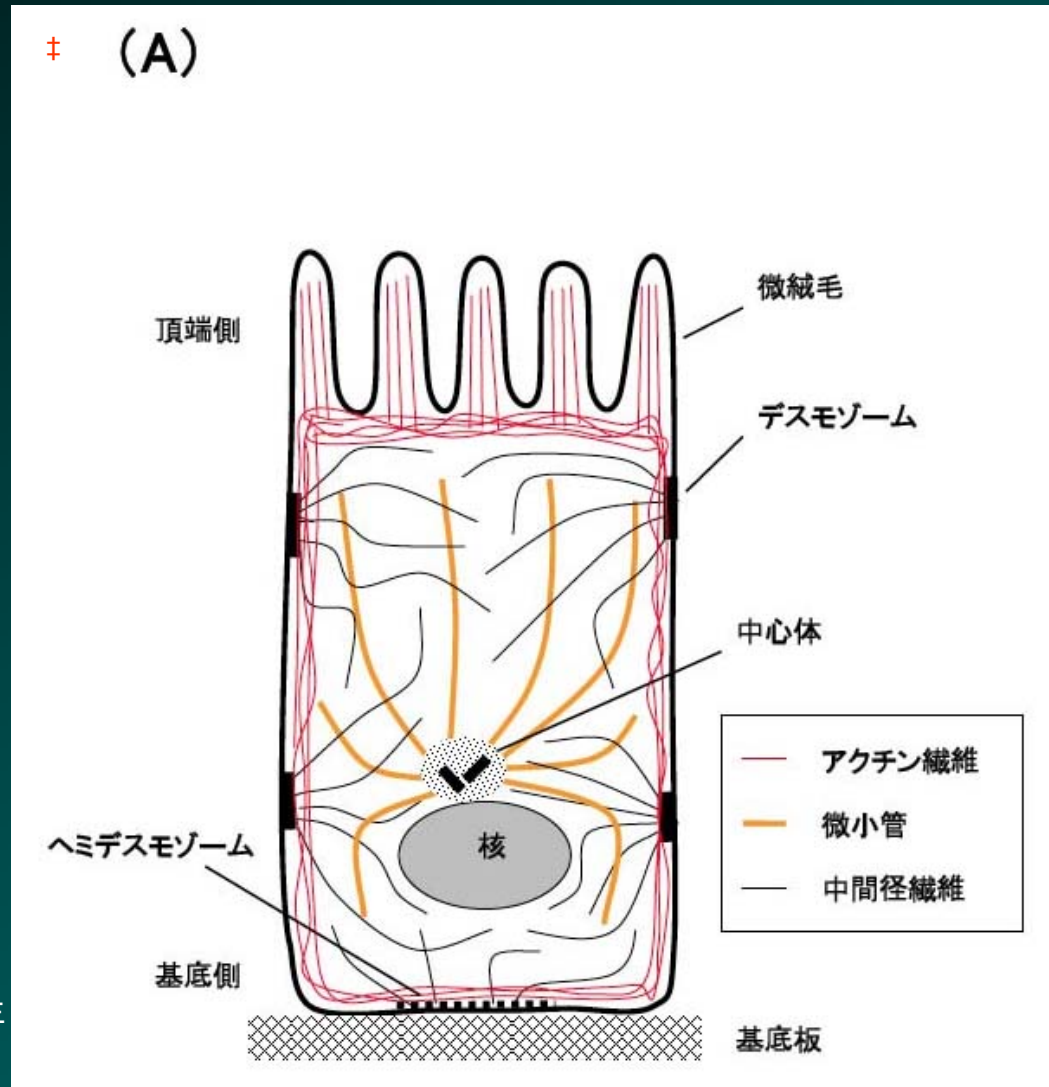
+



細胞内の小器官の構造

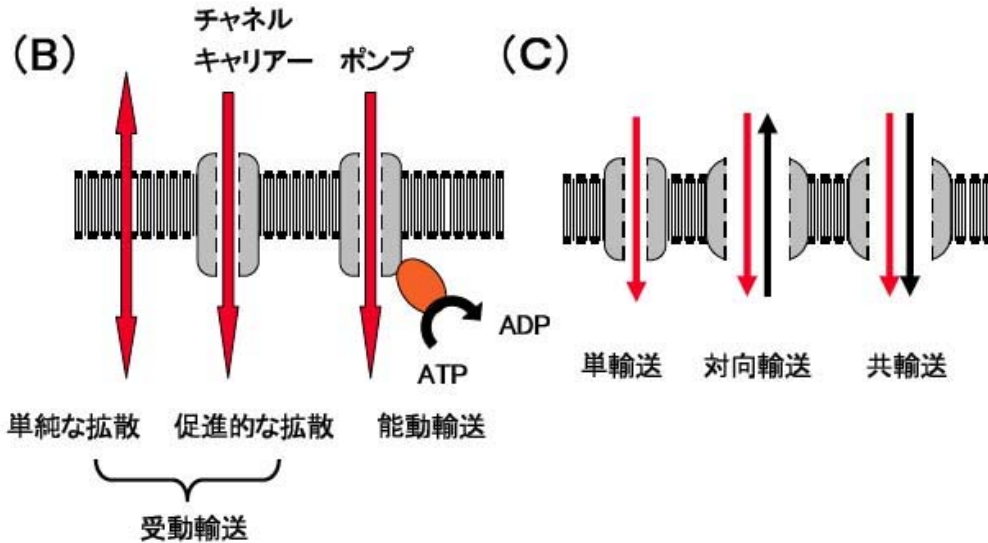
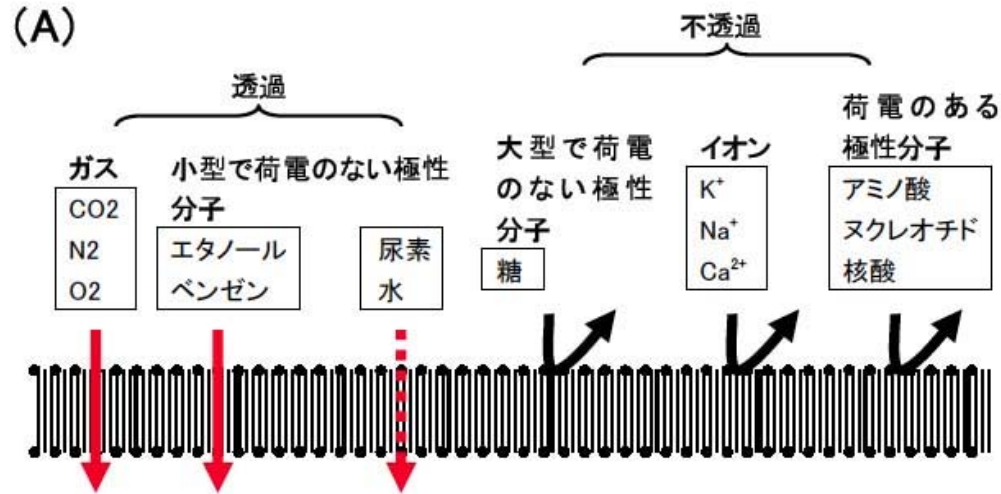


細胞には極性があり、不均一な物質の配置によってシステムを作り上げている



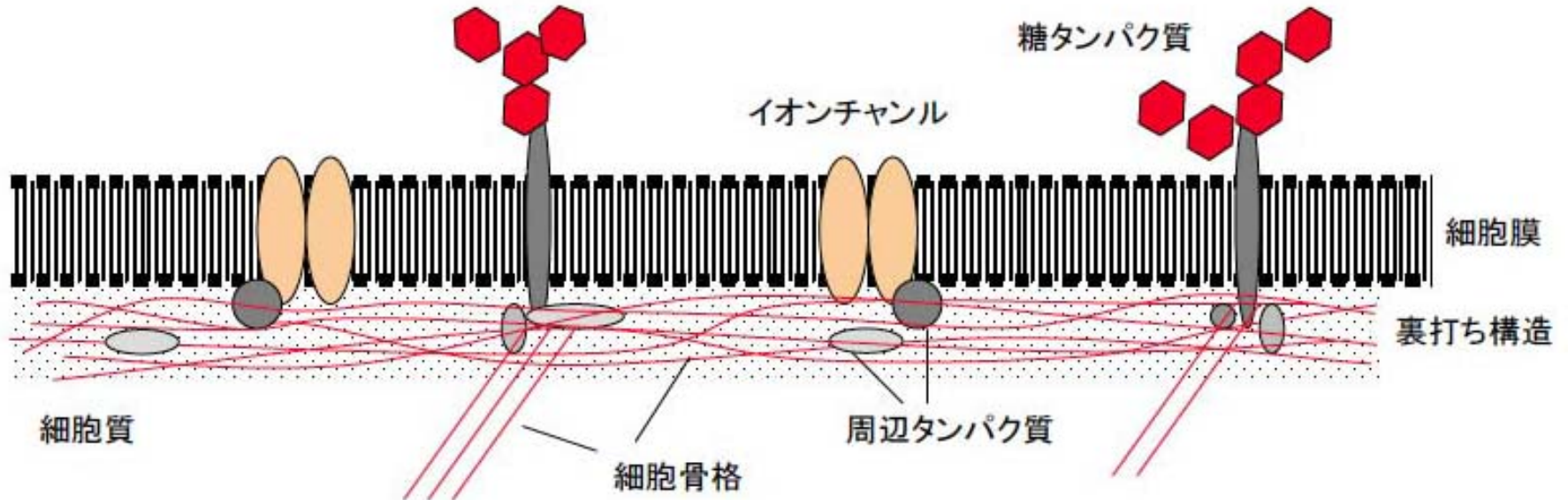
細胞膜の構造と機能には密接な関係がある

‡



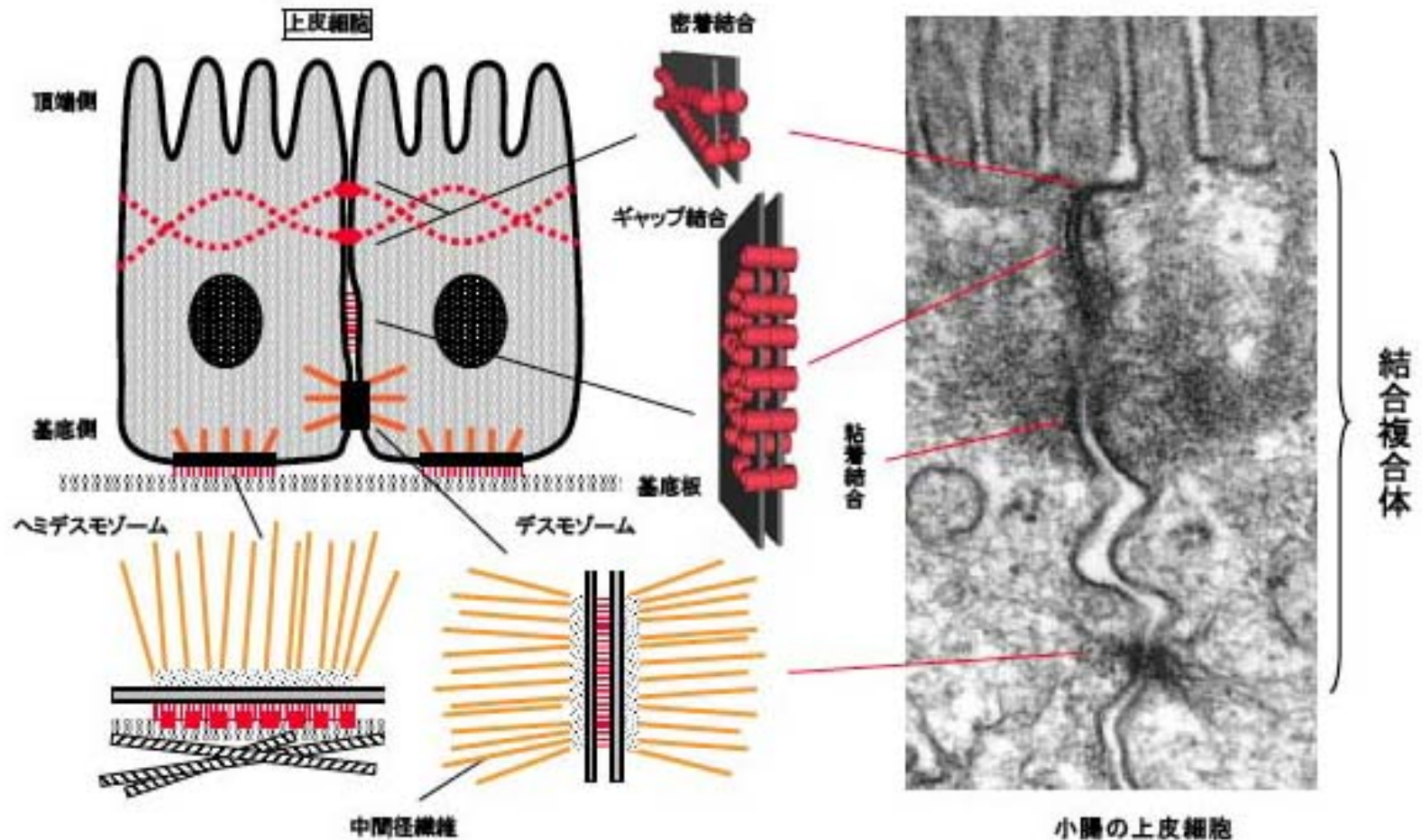
細胞膜を介した細胞内外のシグナル伝達の間

+



細胞間の接着構造

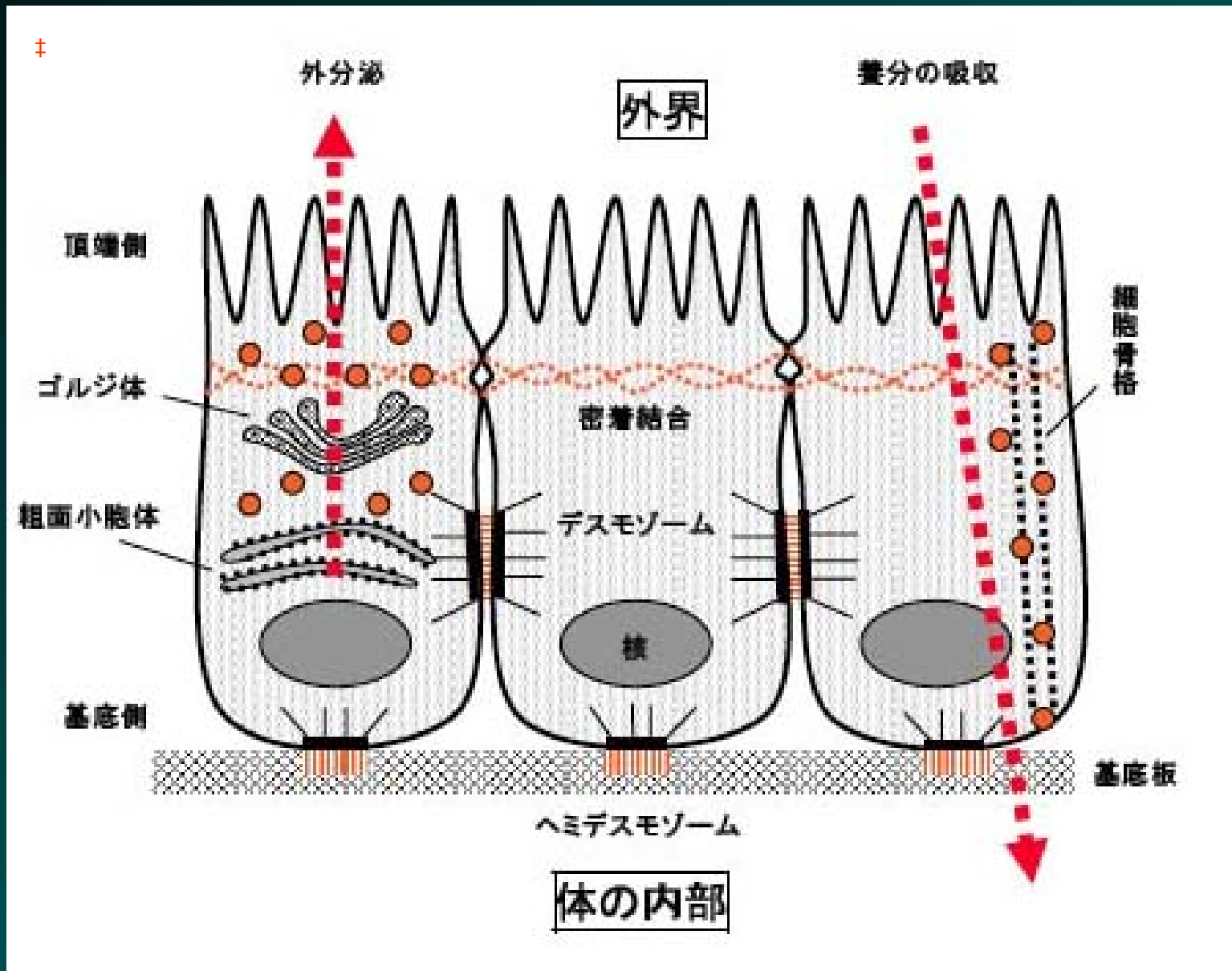
(A) †



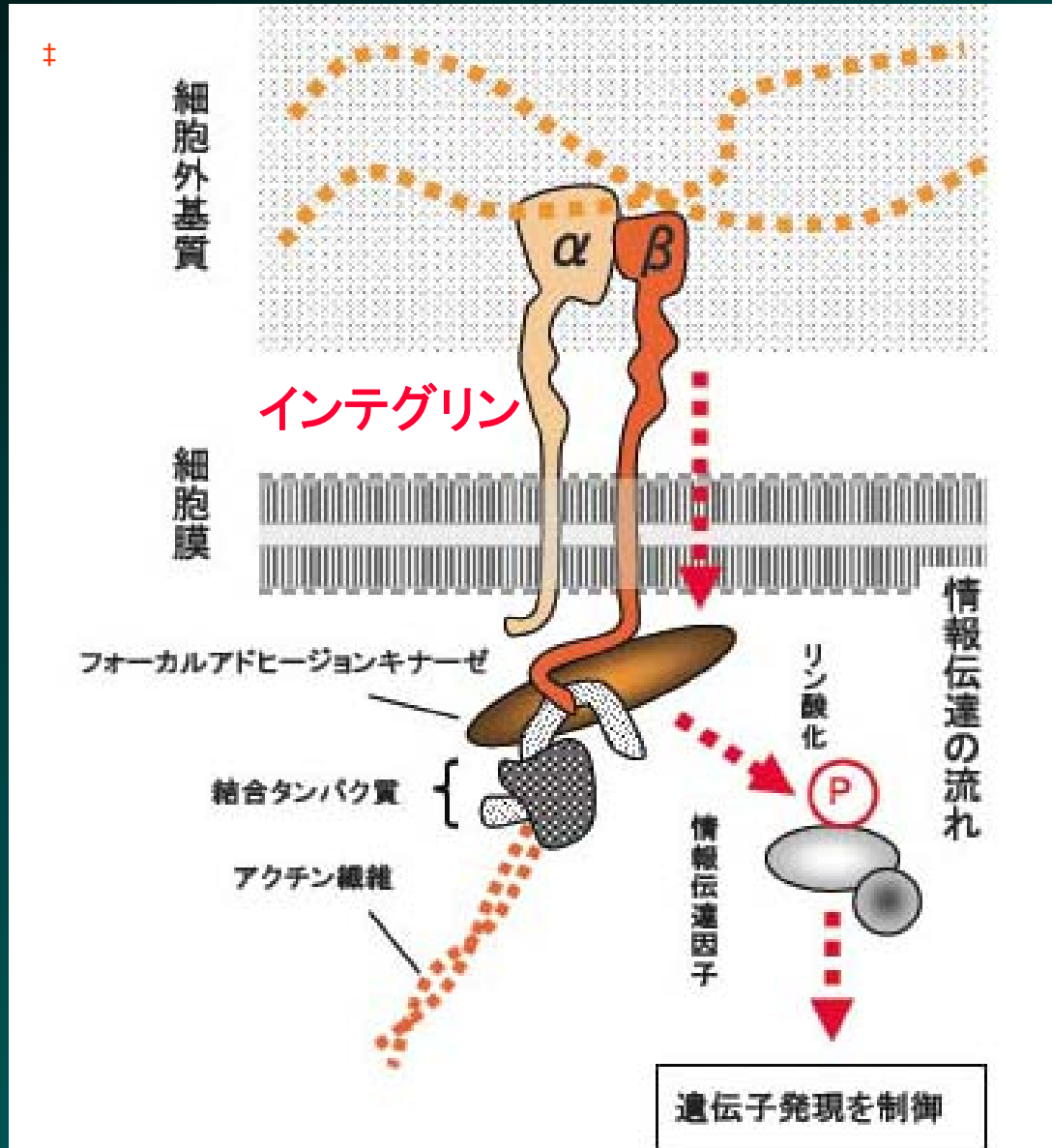
東京大学生命科学教科書編集委員会 編「理系総合のための生命科学」p140-図11-12(A), 2007 羊土社

細胞間の情報伝達はこのような構造を通して行われている。

外界から体内部への分子の移動



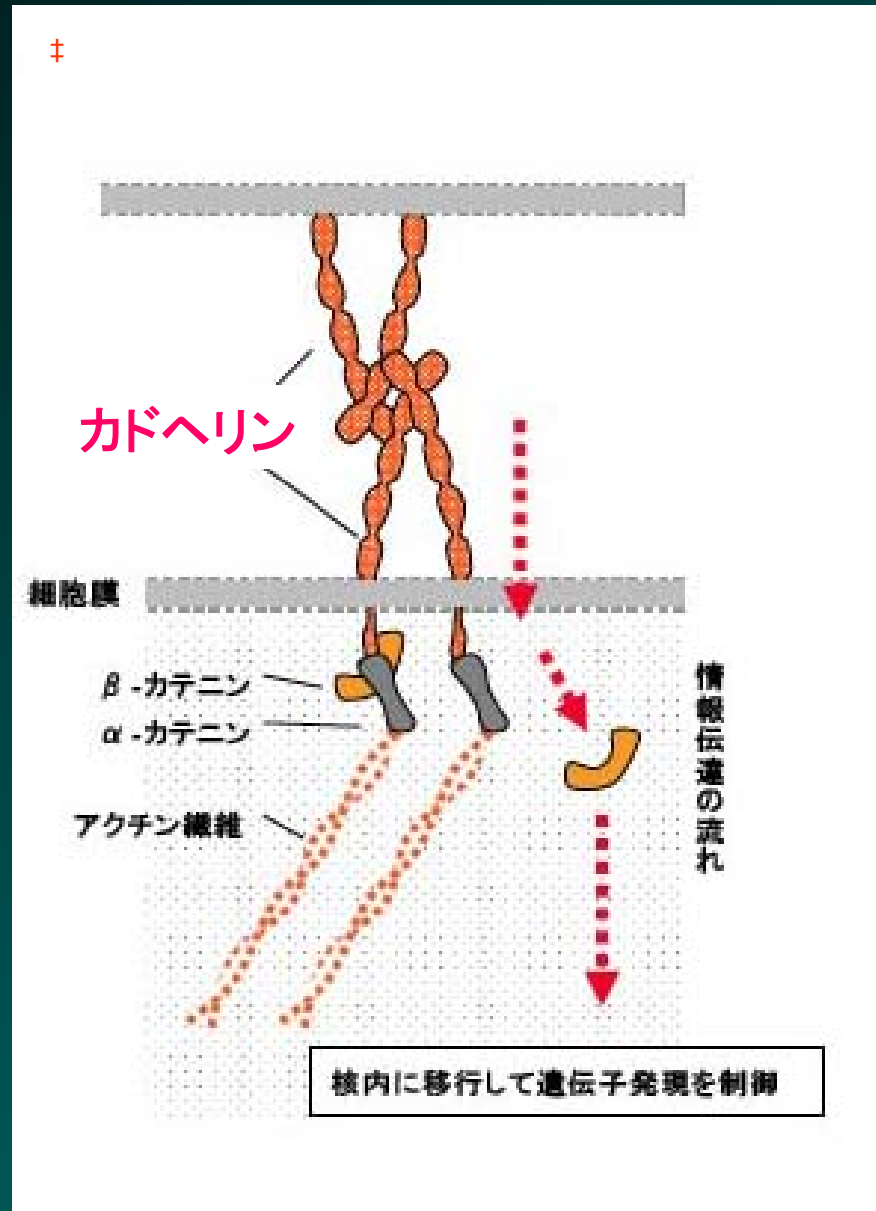
細胞外基質からの細胞内への情報伝達



東京大学生命科学教科書
編集委員会 編「理系総合の
ための生命科学」p140-図
11-12(B), 2007 羊土社

細胞外基質はインテグリンを介して情報を伝える。

細胞間の接着による細胞内への情報伝達

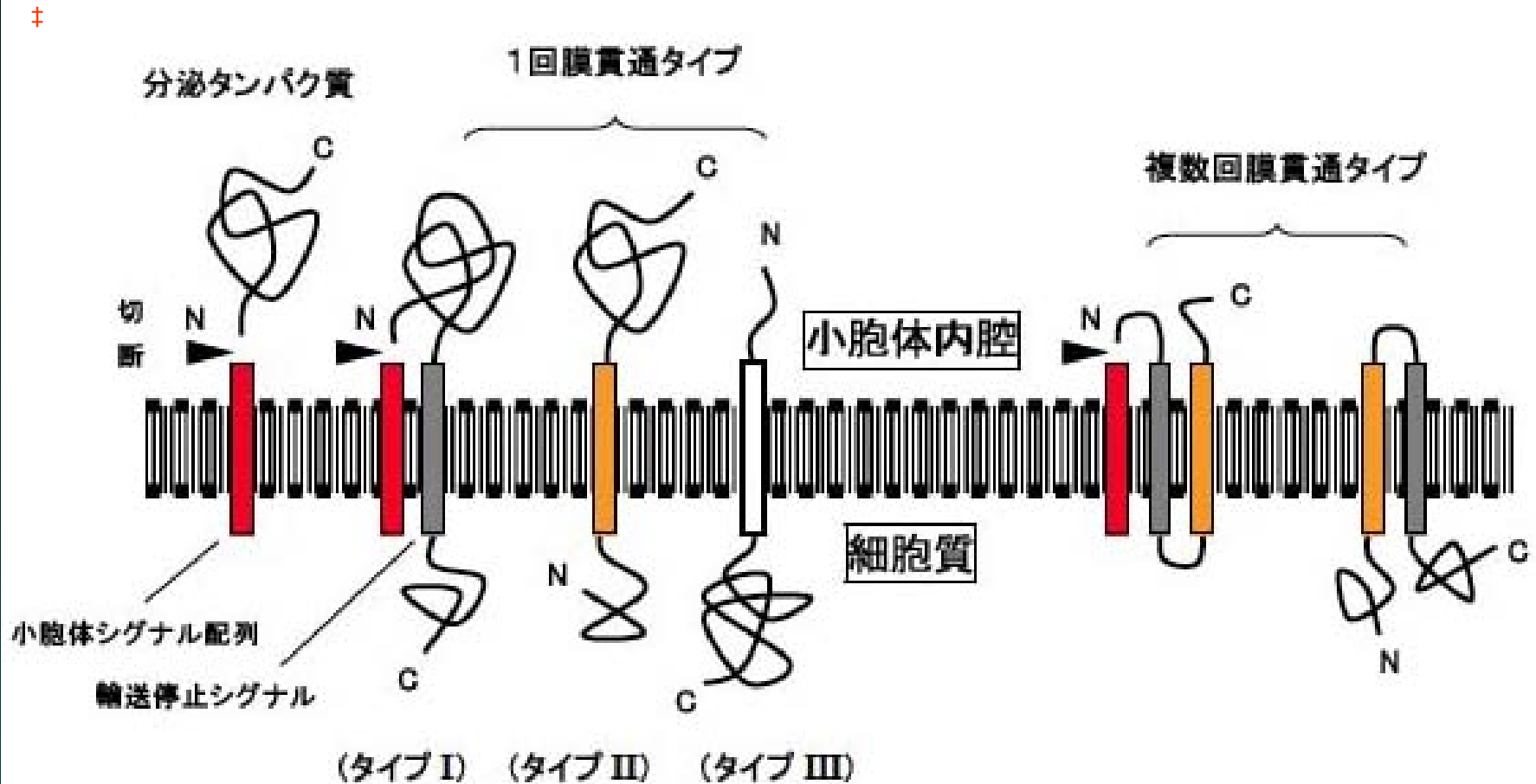


東京大学生命科学教科書編集委員会 編「理系総合のための生命科学」
p140-図11-12(C), 2007 羊土社

細胞同士はカドヘリンを介して情報を伝える。

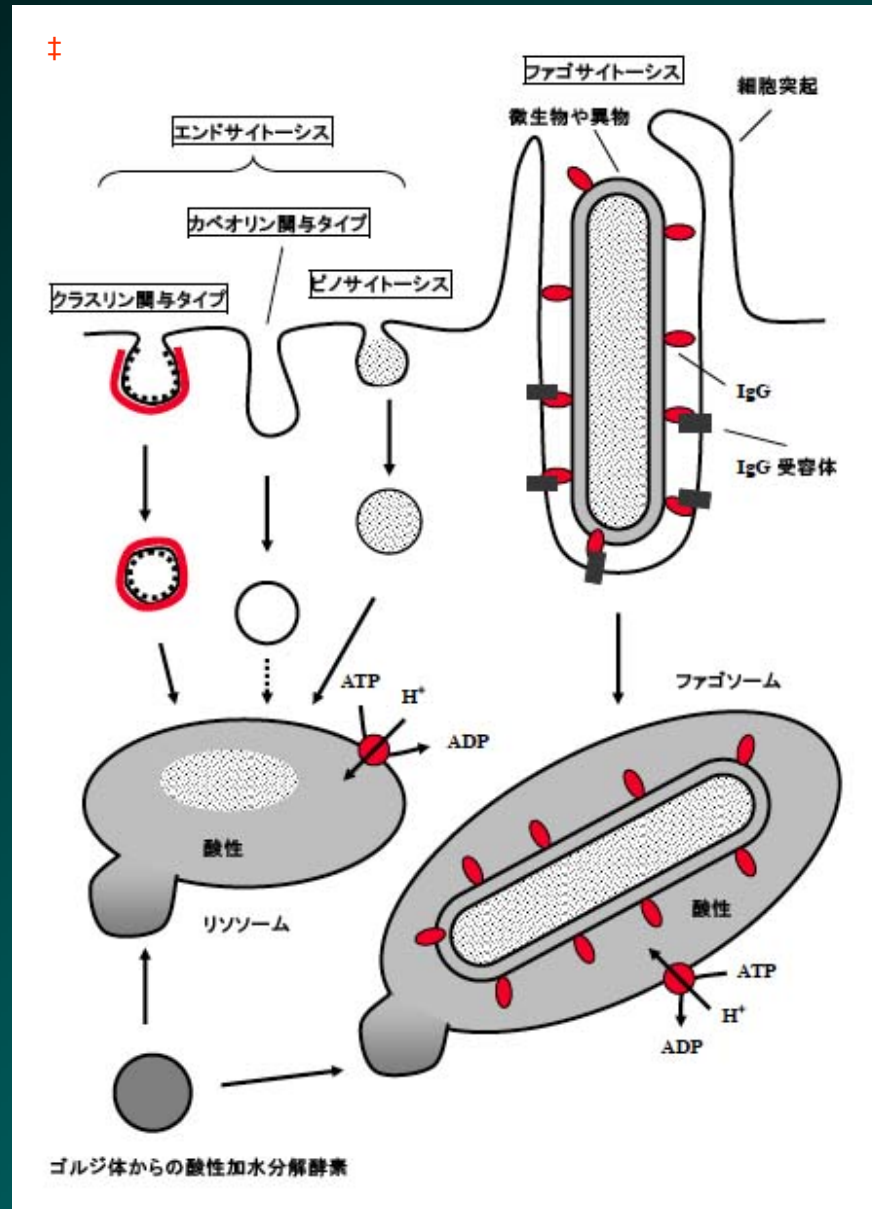
膜に局在するタンパク質の構造

東京大学生命科学教科書編集委員会 編「理系総合のための生命科学」p145-図12-3(B), 2007 羊土社



これらのタンパク質が細胞の機能と深く結びついている。

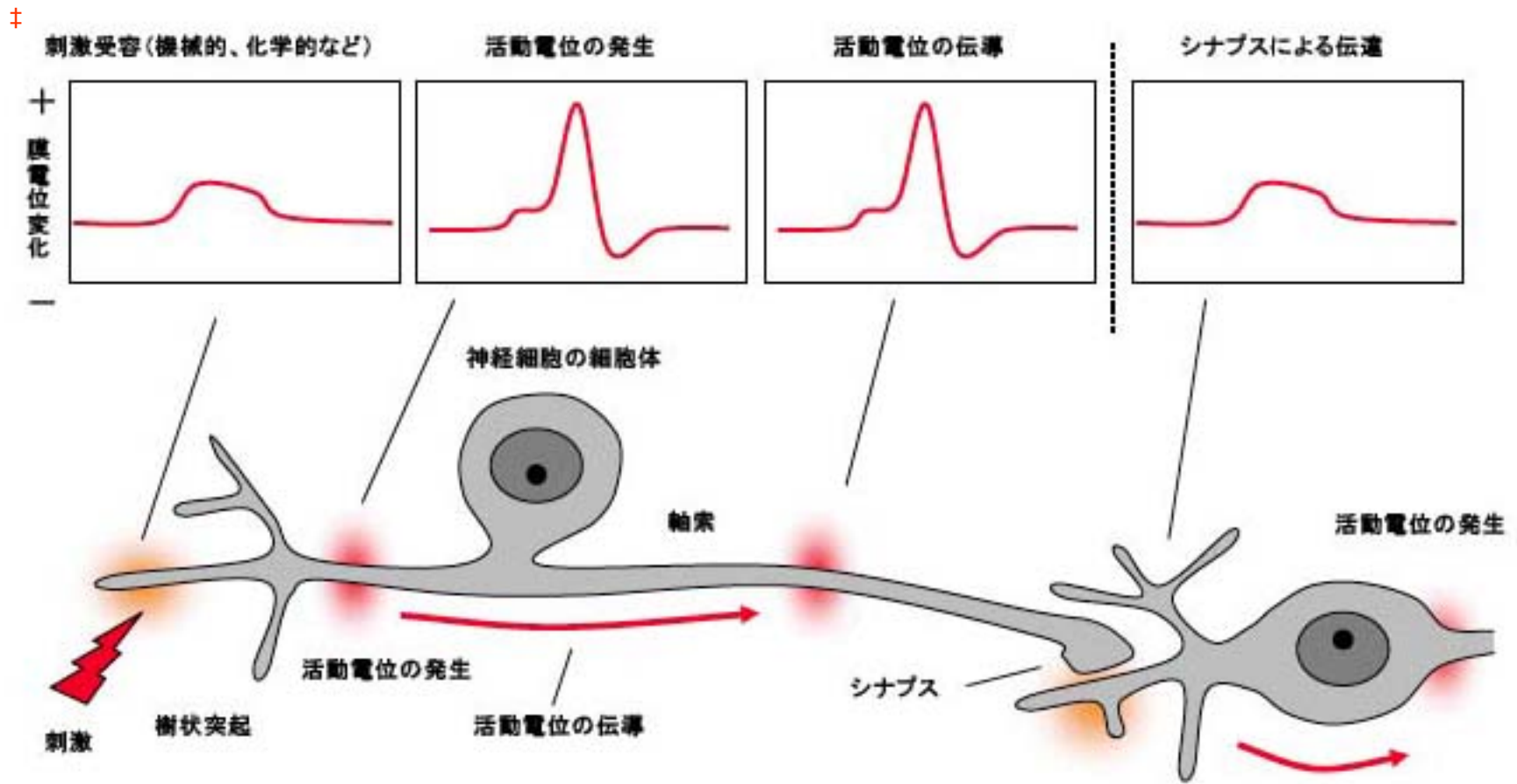
細胞外からの取り込みと細胞内での分解



東京大学生命科学教科書編集委員会 編
「理系総合のための生命科学」p155-図
12-12, 2007 羊土社

細胞では計画的にタンパク質を壊す仕組みがある。

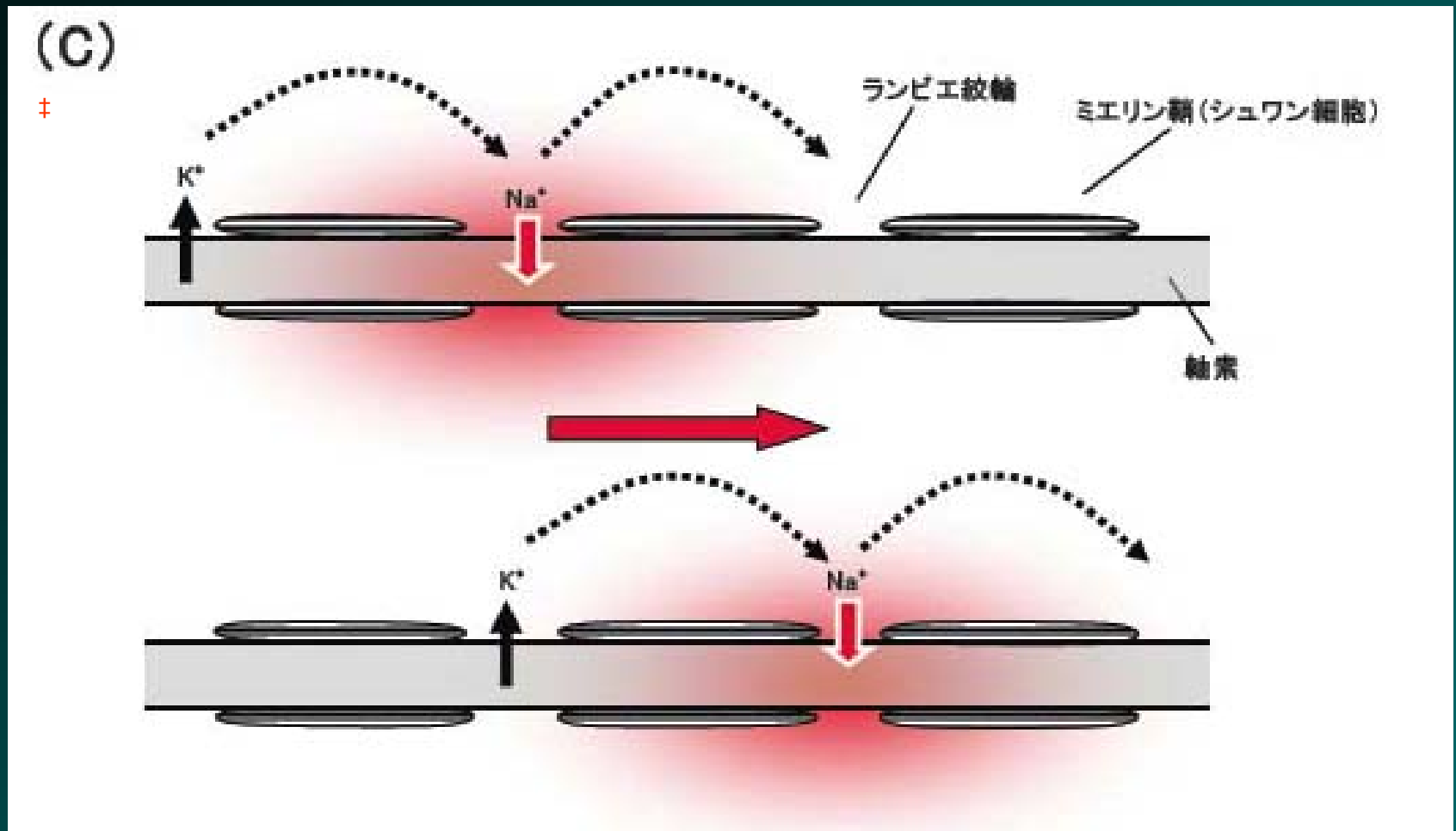
神経細胞における情報伝達の仕組み①



東京大学生命科学教科書編集委員会 編「理系総合のための生命科学」p210-図17-6(A), 2007 羊土社

神経軸索に沿って活動電位が伝達され、
シナプスにおけるシグナル分子の分泌によって
次の神経細胞にシグナルが伝達される。

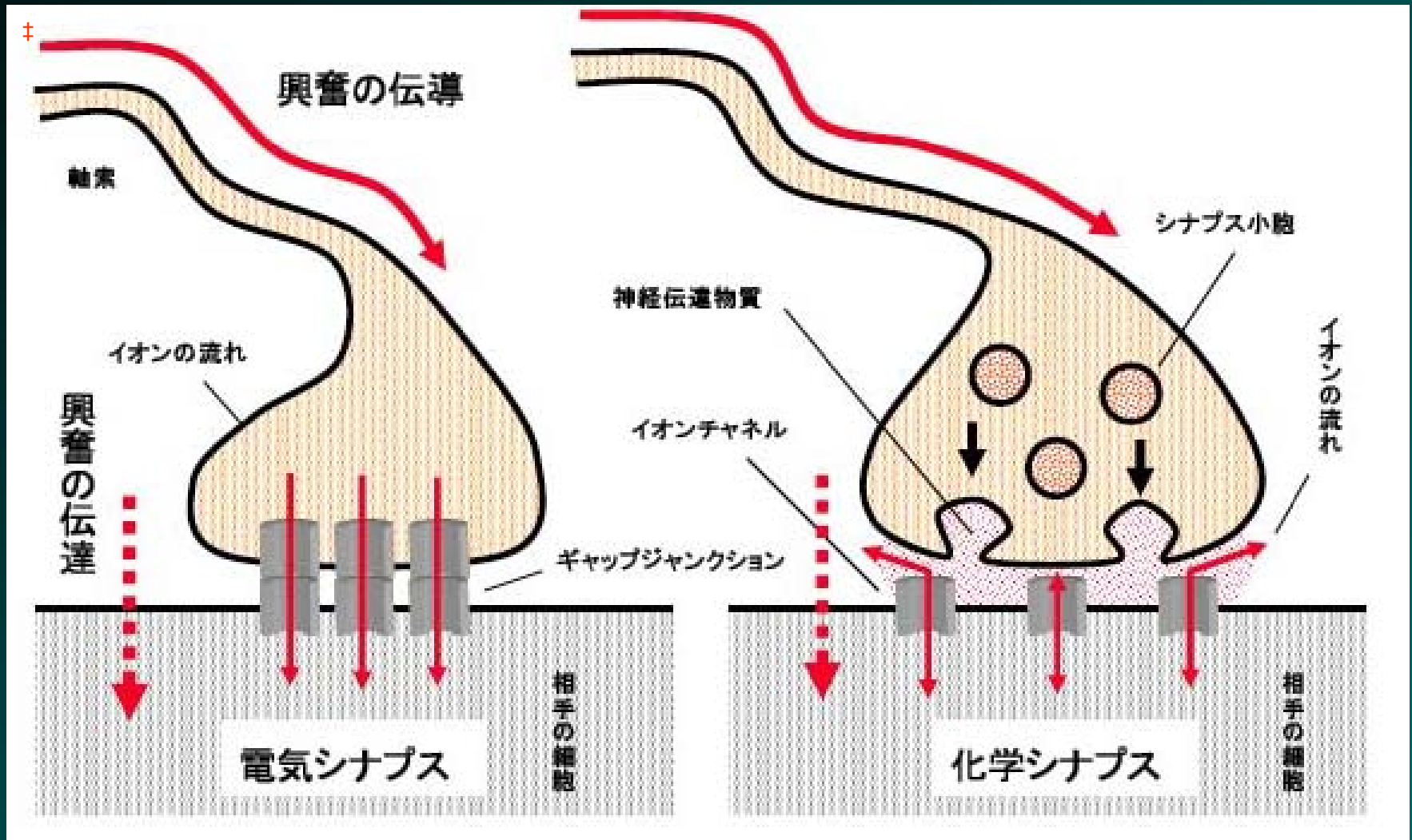
神経細胞における情報伝達の仕組み②



東京大学生命科学教科書編集委員会 編「理系総合のための生命科学」p210-図17-6(C), 2007 羊土社

神経軸索のミエリン鞘によって活動電位は高速に伝達される。

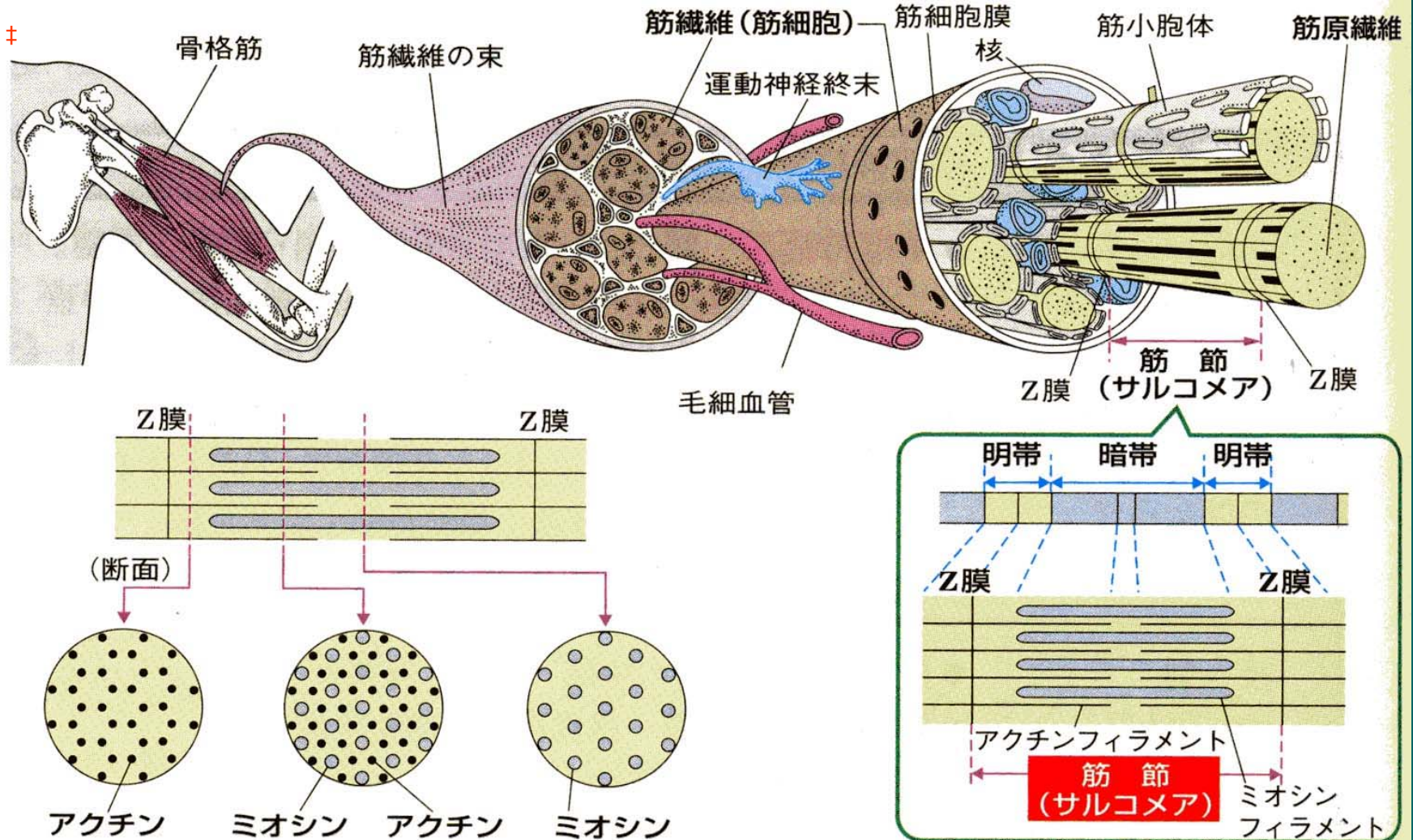
神経細胞における情報伝達の仕組み③



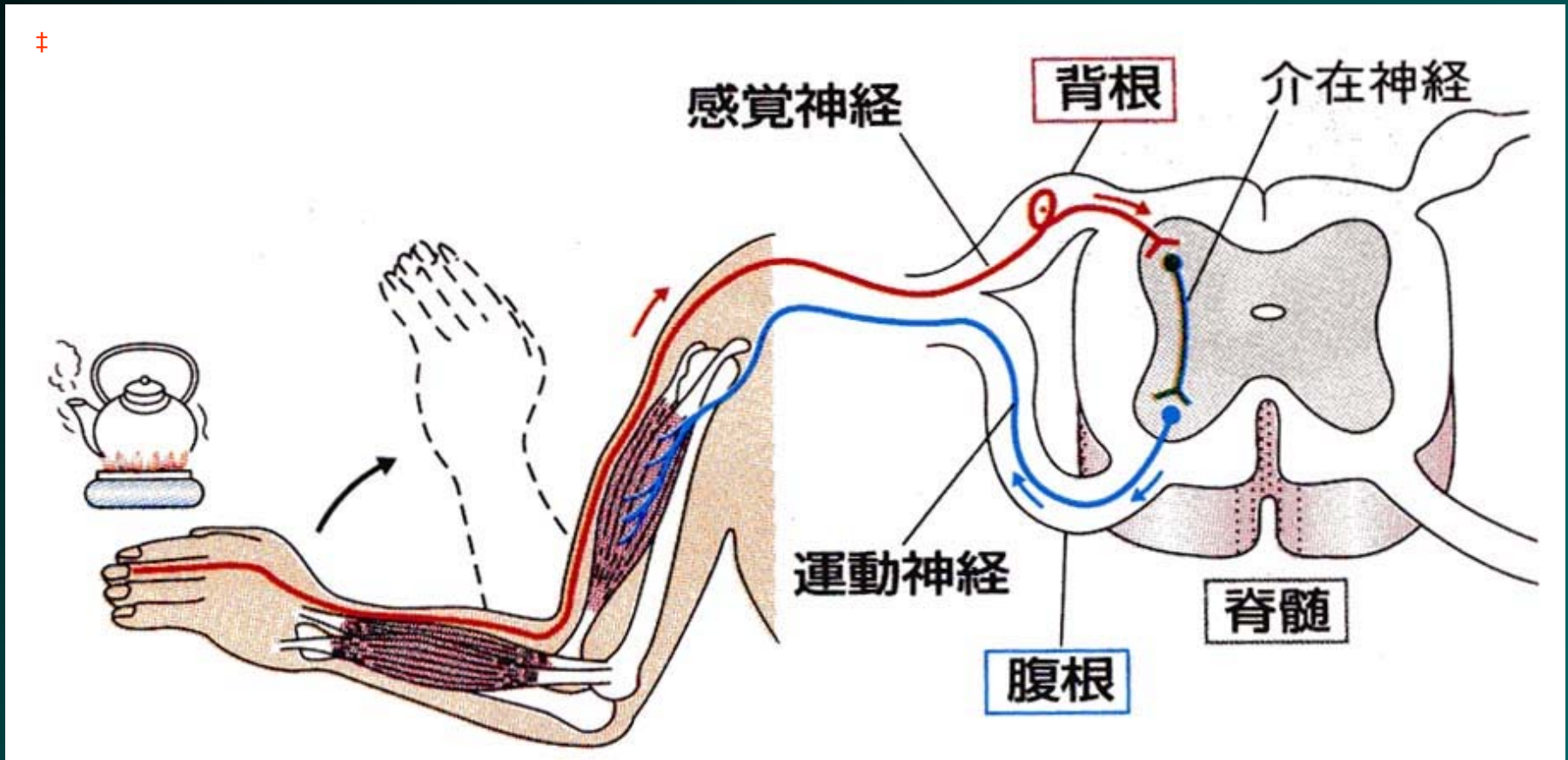
東京大学教養学部理工系生命科学教科書編集委員会 編「生命科学」p136-コラム図11-3, 2006 羊土社

シナプスにおける伝達の仕組み

筋肉の構造と機能



筋肉の動作と神経系の関係



水野丈夫・浅島誠共編「理解しやすい生物Ⅰ・Ⅱ 新課程版」 p183-図33, 2004 文英堂

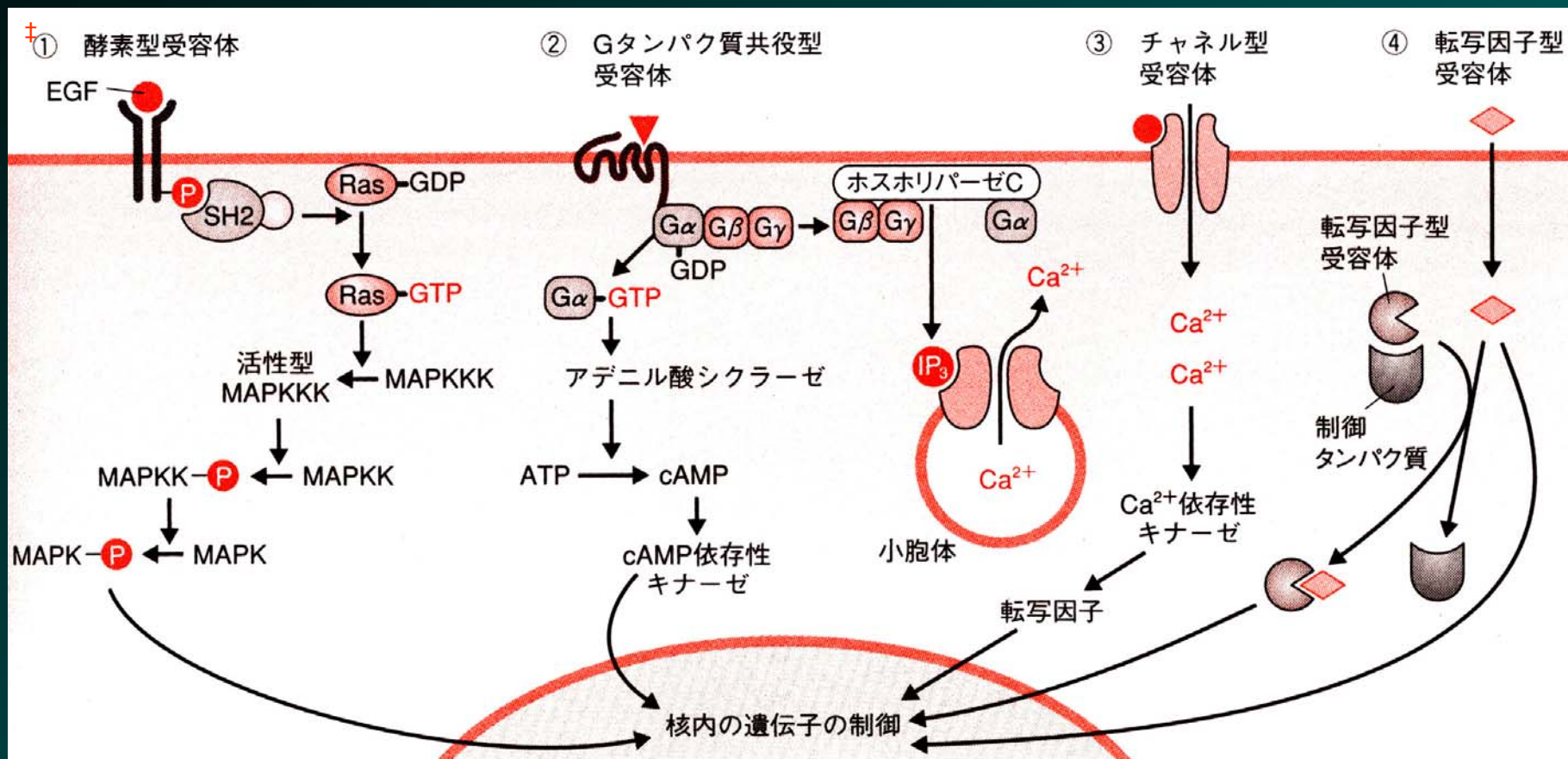
反射反応の例

中枢である脳までは情報が伝達されず、脊髄反射を行う。

細胞における情報伝達の仕組み

細胞における様々なシグナル伝達系

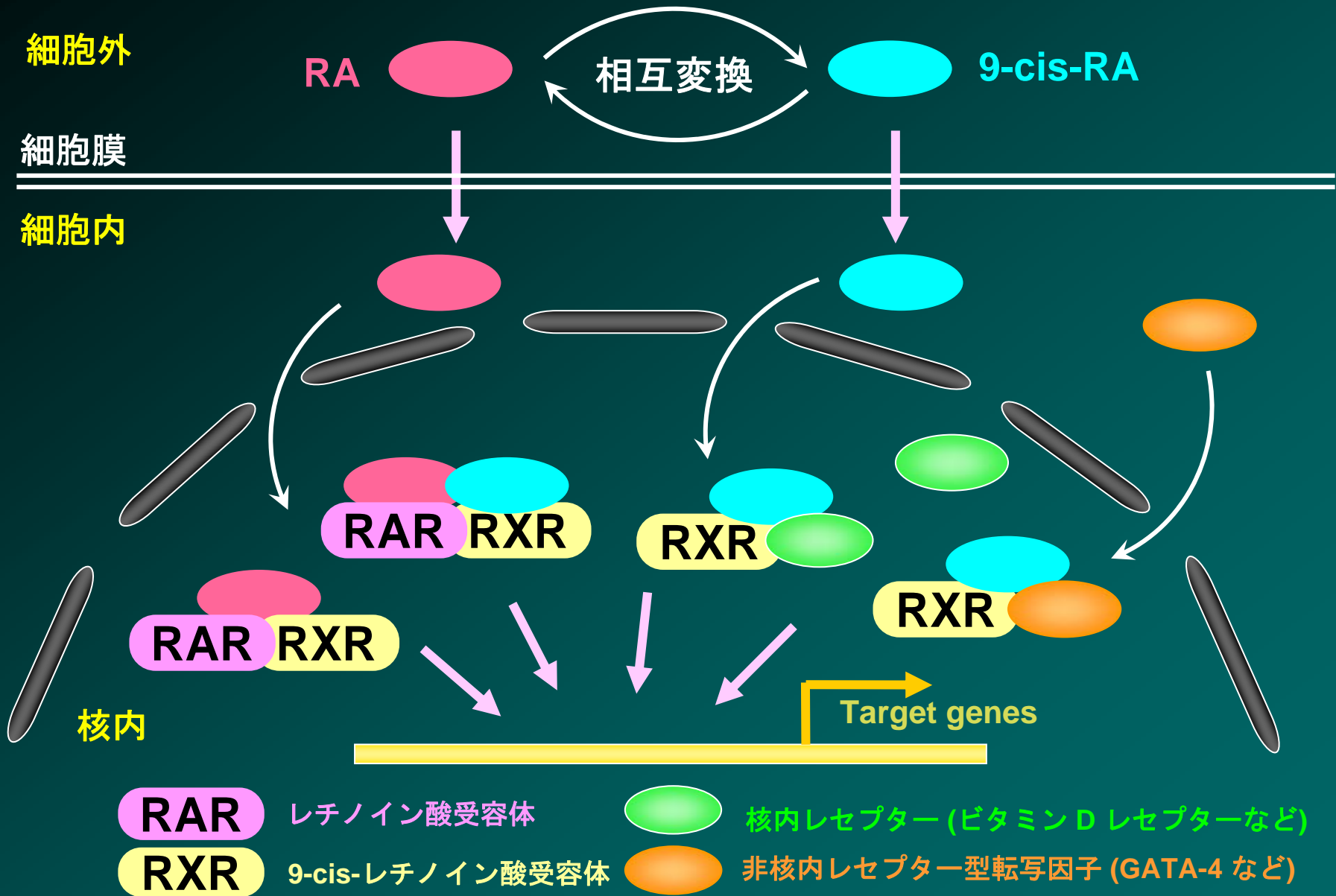
細胞内へのシグナル伝達における代表的な受容体の形式



東京大学教養学部理工系生命科学教科書編集委員会 編 「生命科学」p107-図9-5, 2006 羊土社

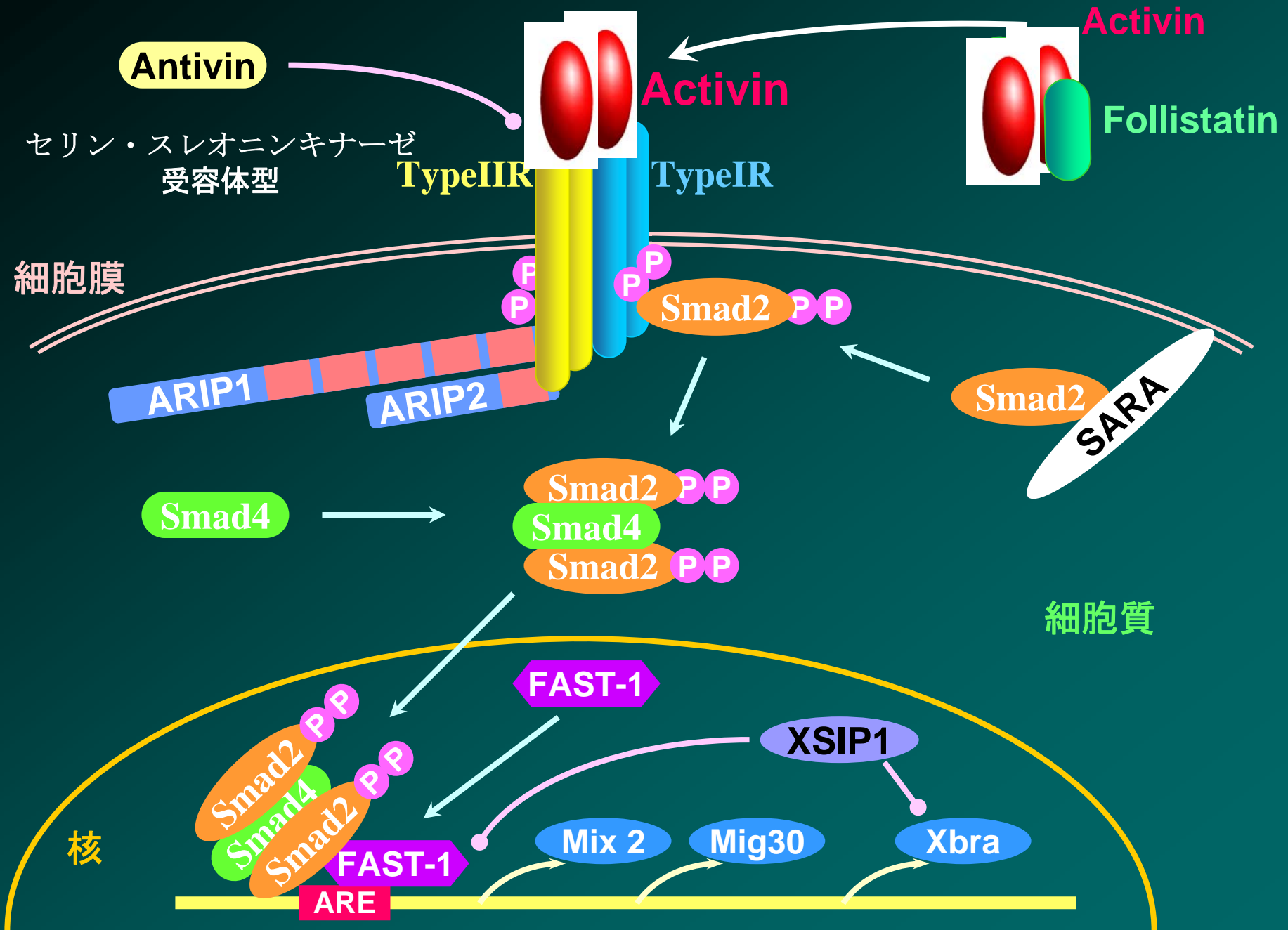
- 例
- ・ 酵素型受容体 → { セリン・スレオニンキナーゼ型受容体 (Activin受容体等)
チロシンキナーゼ型受容体 (FGF受容体等)
 - ・ 転写因子型受容体 → レチノイン酸受容体

レチノイン酸シグナル伝達模式図

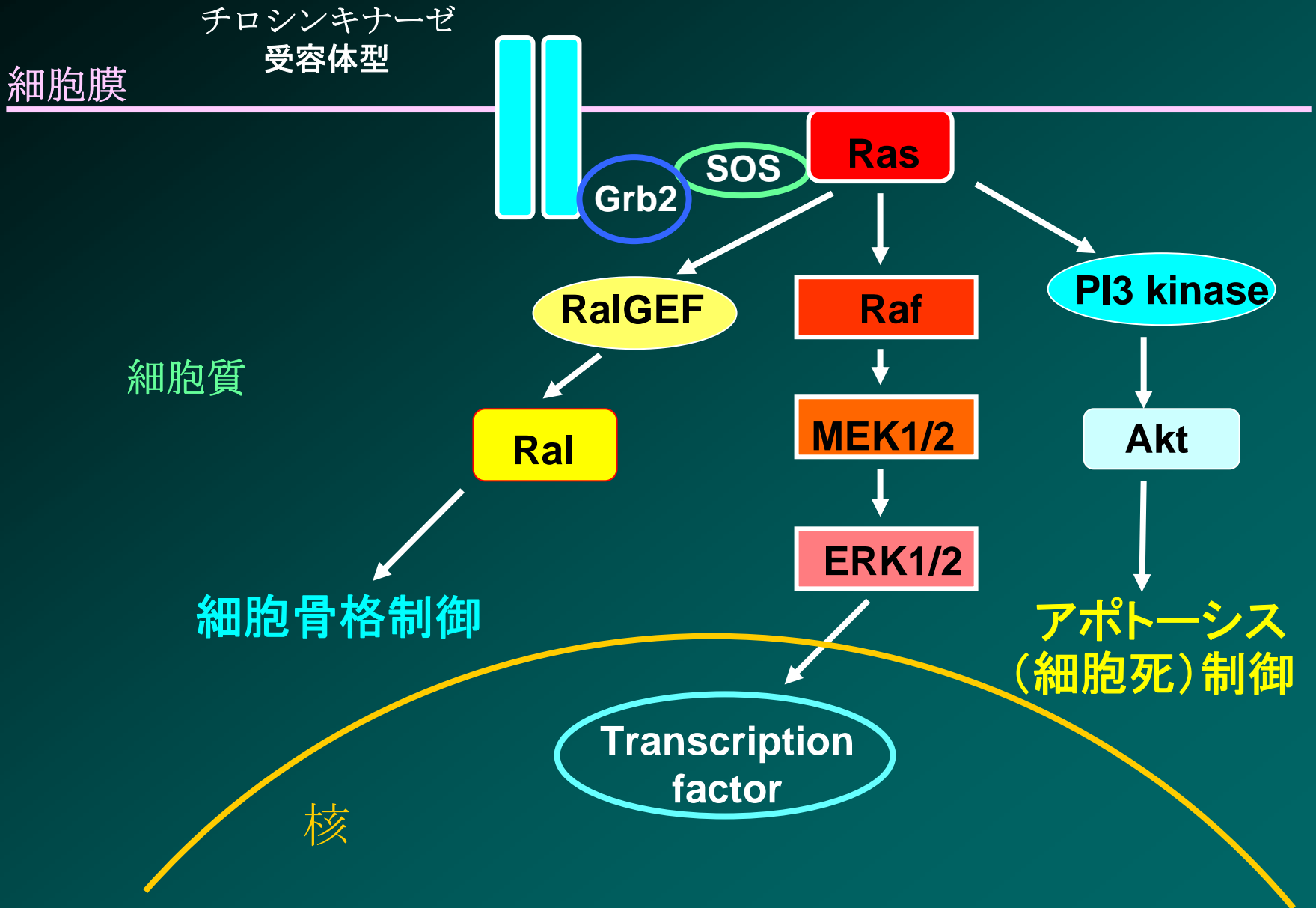


核内での組み合わせによって調節する遺伝子の対象が変化するシステム

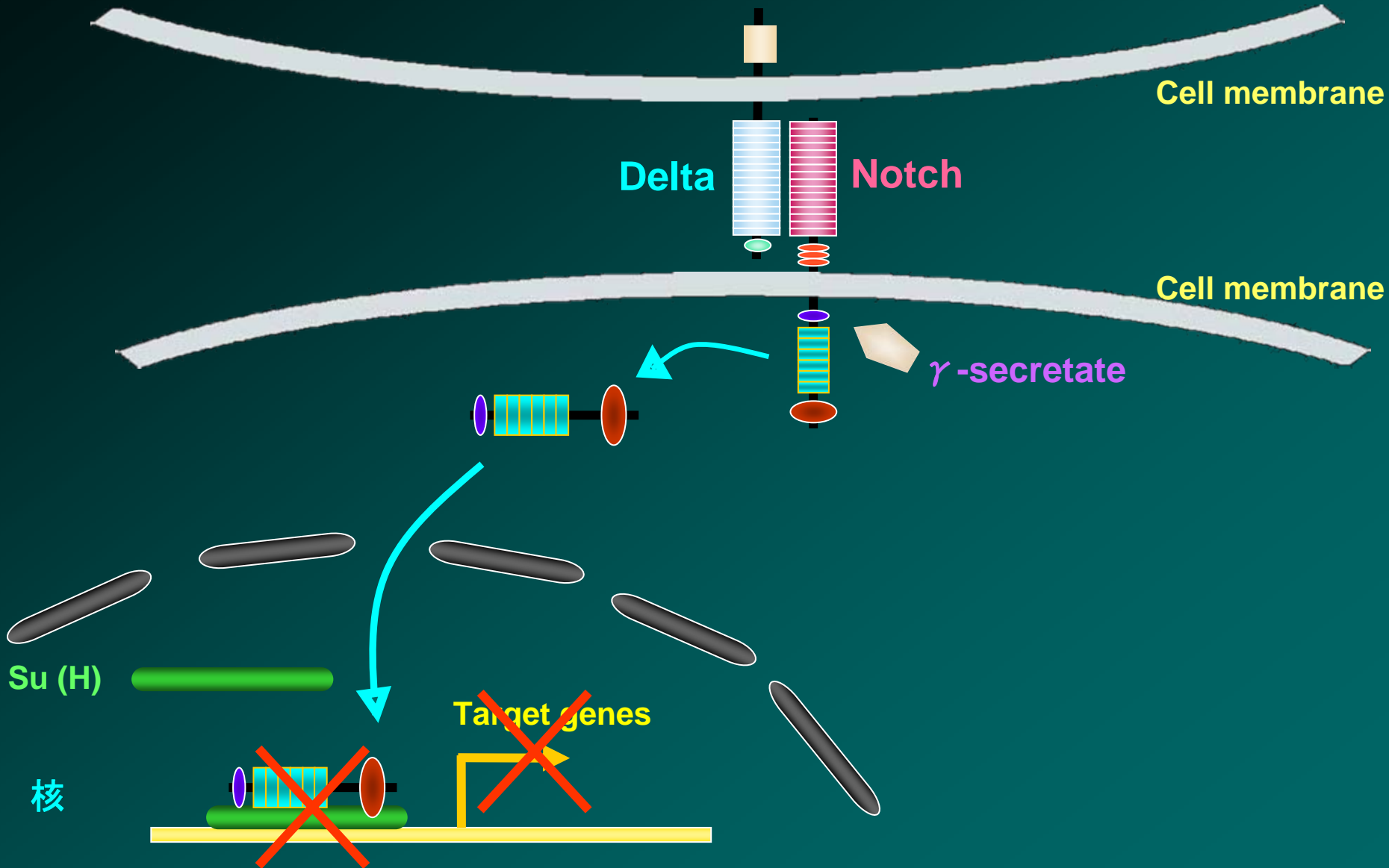
Activin/Nodalシグナル伝達模式図



FGFシグナル伝達模式図



Notchシグナル伝達模式図

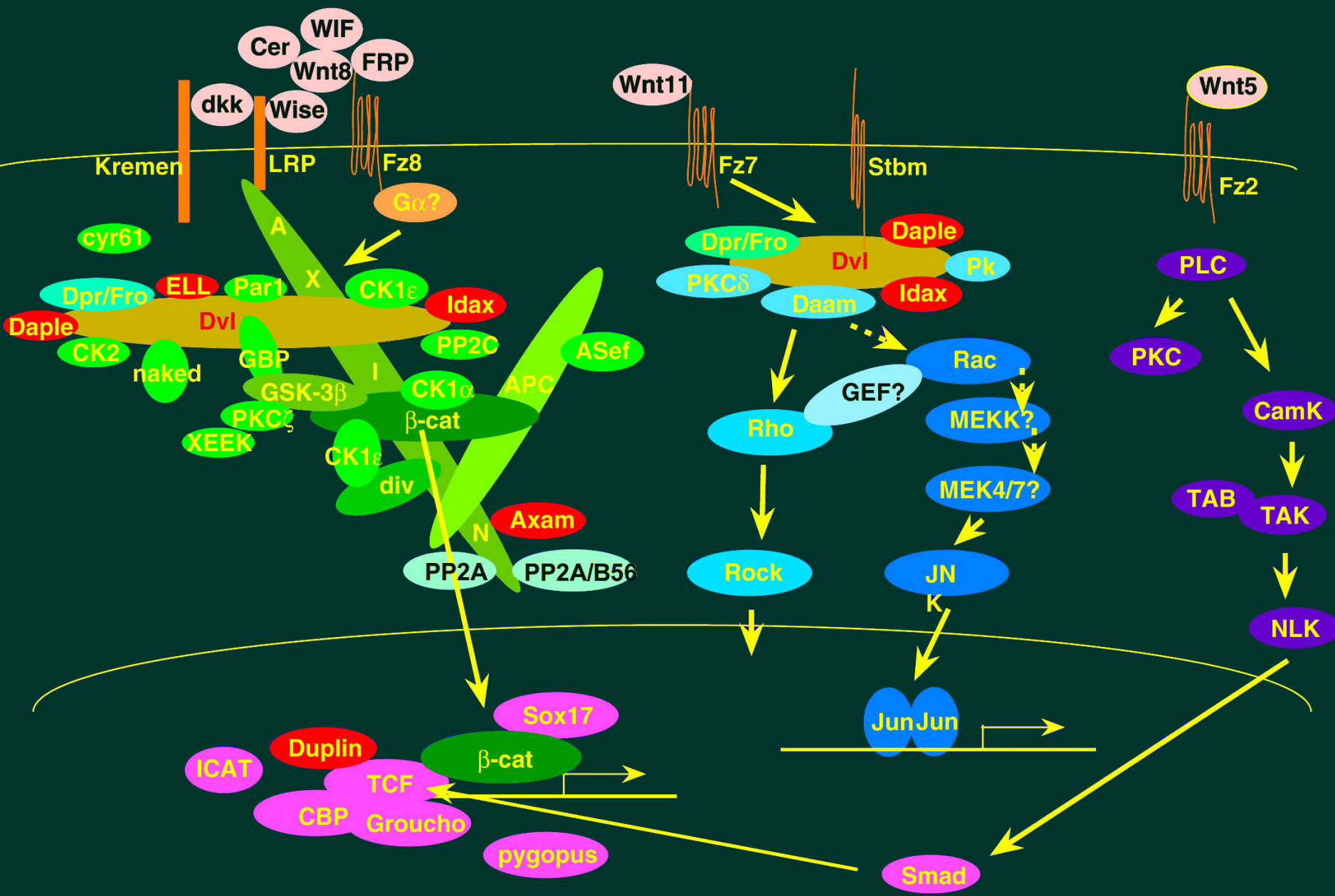


Wntシグナル伝達模式図

カノニカル経路

PCP経路

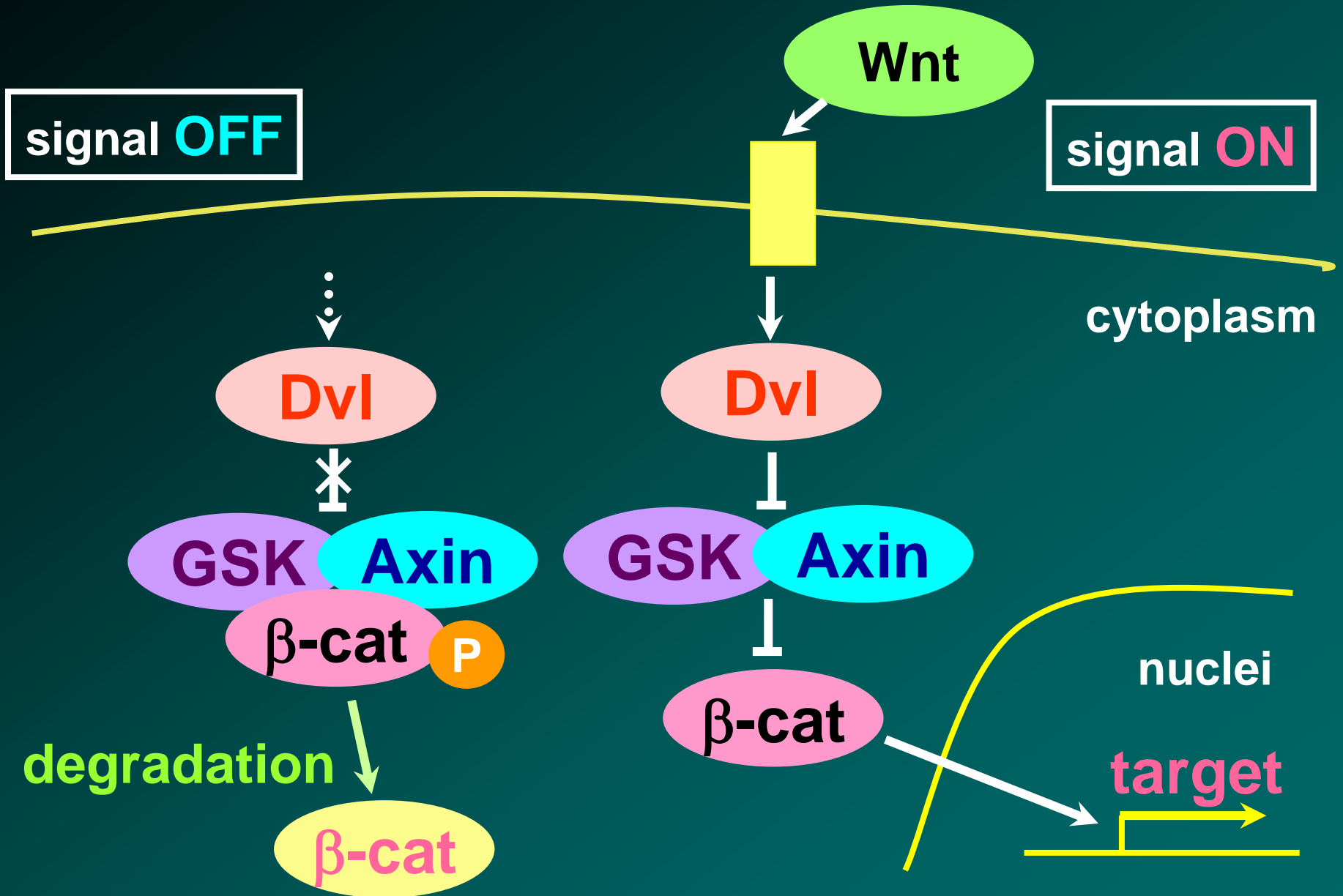
カルシウム経路



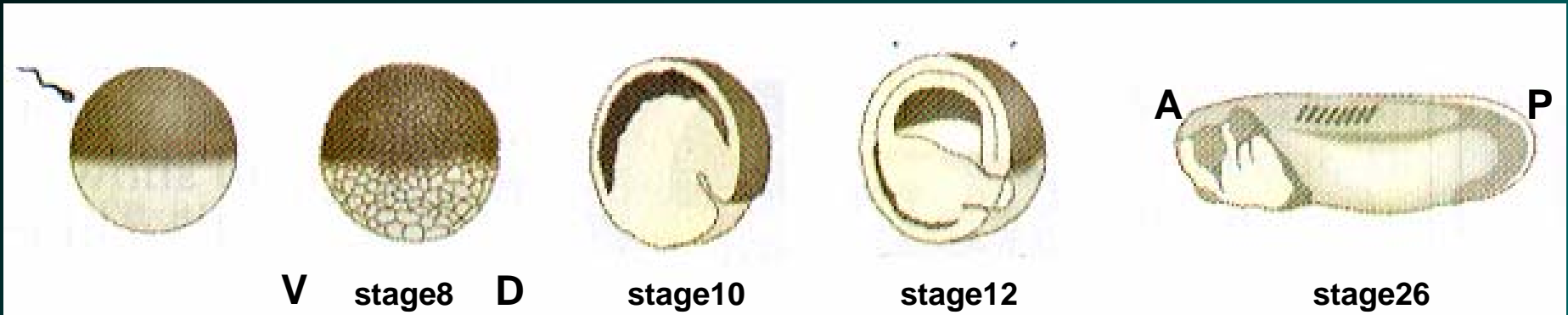
発生におけるシグナル伝達機構の働き

例① Wnt シグナルの場合

Wntカノニカル経路の概略



ツメガエルにおけるWnt経路の役割

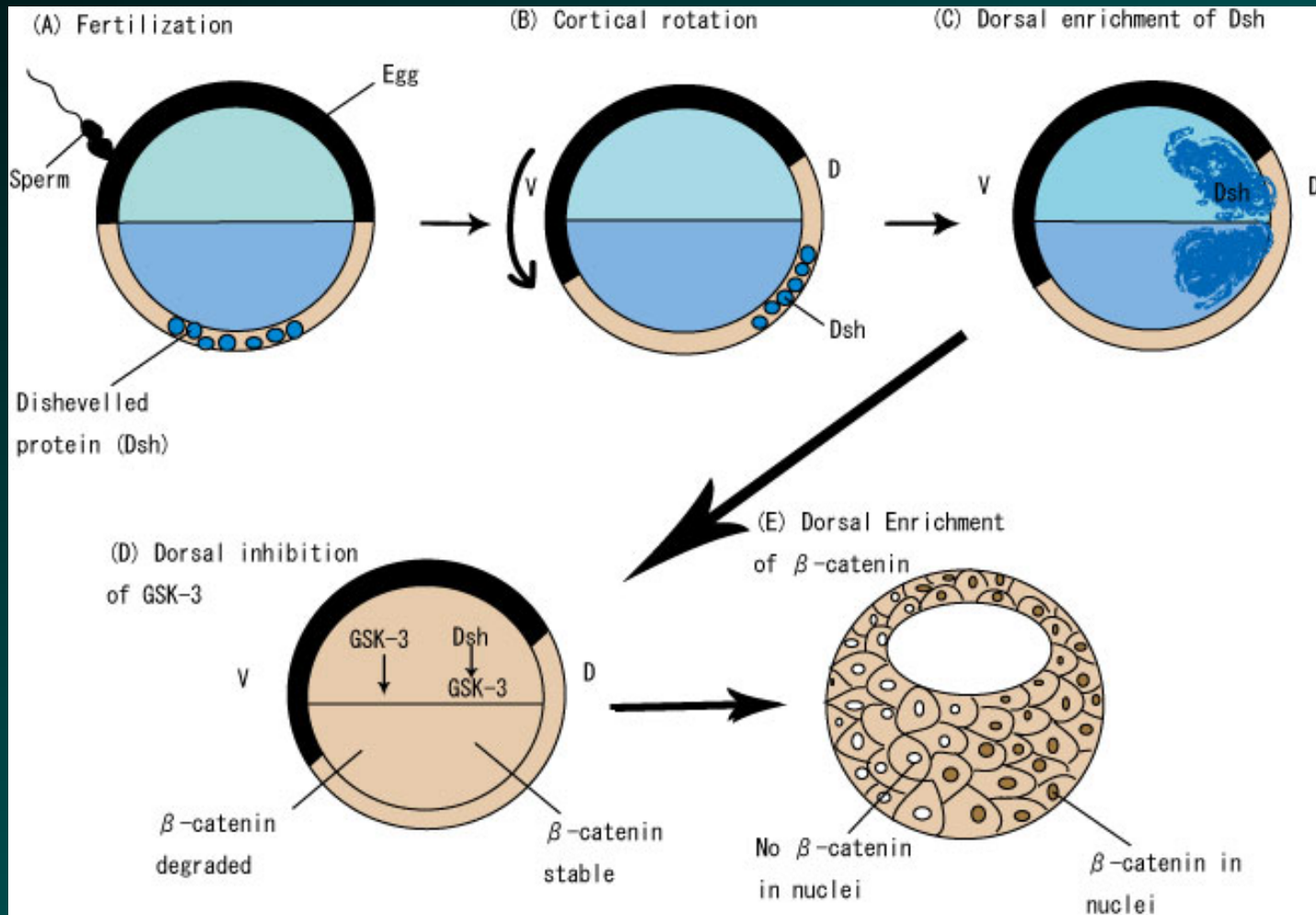


→
背腹軸の決定
(初期カノニカル経路が関与)

→
前後神経パターンニングの決定
(後期カノニカル経路が関与)

→
原腸陥入運動
(PCP経路が関与)

初期カノニカル経路 → 背腹軸の決定



将来の背側領域： β -カテニンが胚の片側のみで安定化、核への移行
→ オーガナイザー遺伝子の誘導を引き起こす

後期カノニカル経路 → 前後神経パターン規定

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
“後期カノニカル経路の図”を
省略させていただきます。

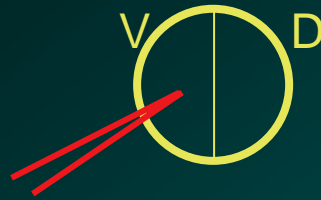
頭部 . . . Wntシグナルが抑制される

	head	trunk-tail
BMP	-	-
Wnt	-	+

正常発生において頭部では、前方内胚葉からの分泌因子
(Cerberus, dickkopf, Frzbなど)がWntを抑制

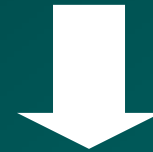
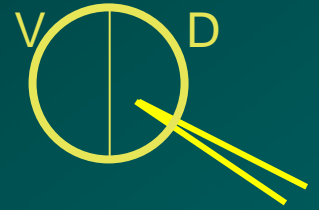
初期カノニカル経路のアッセイ

Wnt経路の
促進性因子を
腹側帯域に
微量注入



二次軸の形成

Wnt経路の
抑制性因子を
背側帯域に
インジェクション

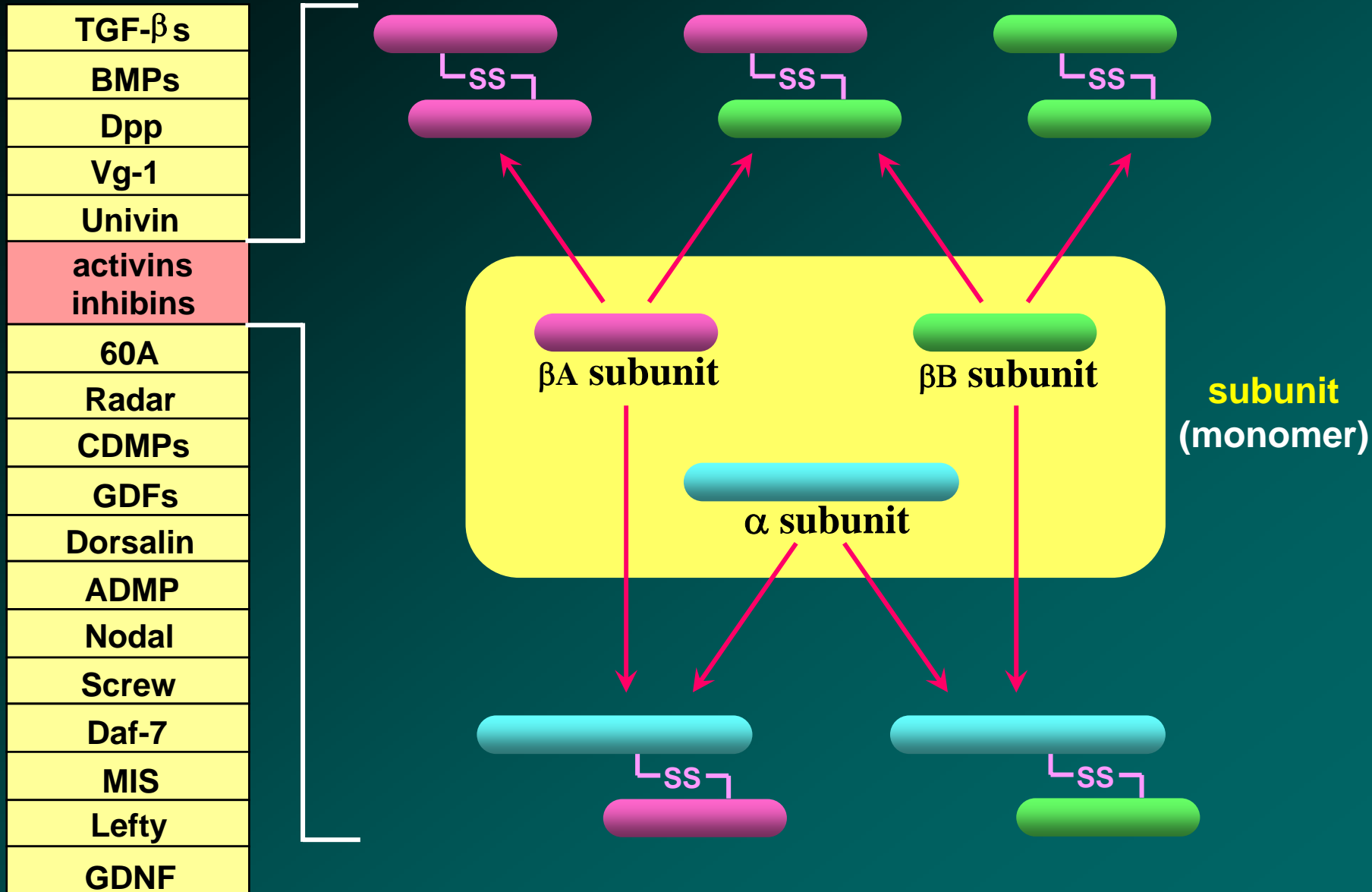


背側前方構造の欠損

発生におけるシグナル伝達機構の働き

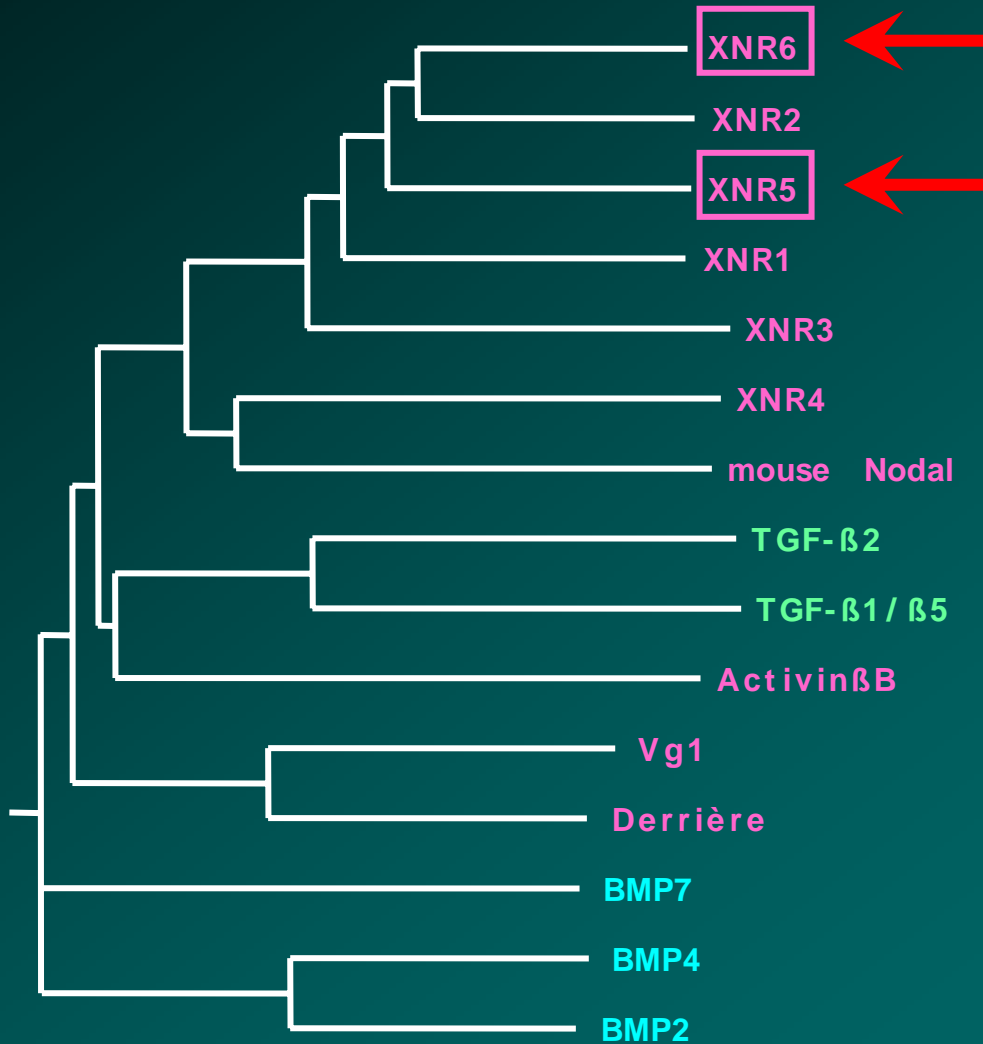
例② Activin/Nodal シグナルの場合

TGF- β superfamily

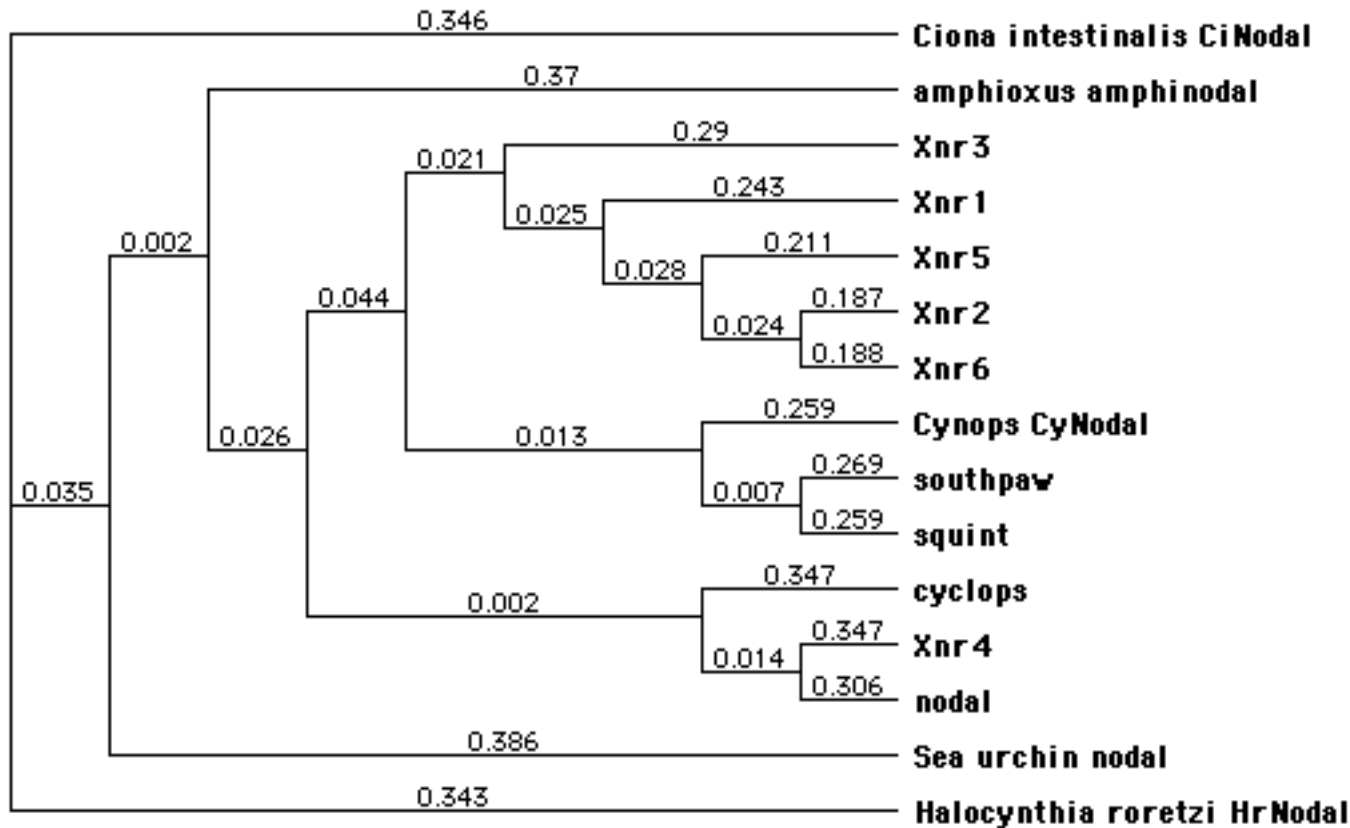


TGF- β superfamily はセリン・スレオニンキナーゼ型受容体(転写因子型受容体)を介して細胞内に情報を伝える。

TGF- β superfamily



ノーダルは多くの新口動物で保存されている (アミノ酸で比較)



カタユレイホヤ
ナメクジウオ

アフリカツメガエル

イモリ

ゼブラフィッシュ

アフリカツメガエル

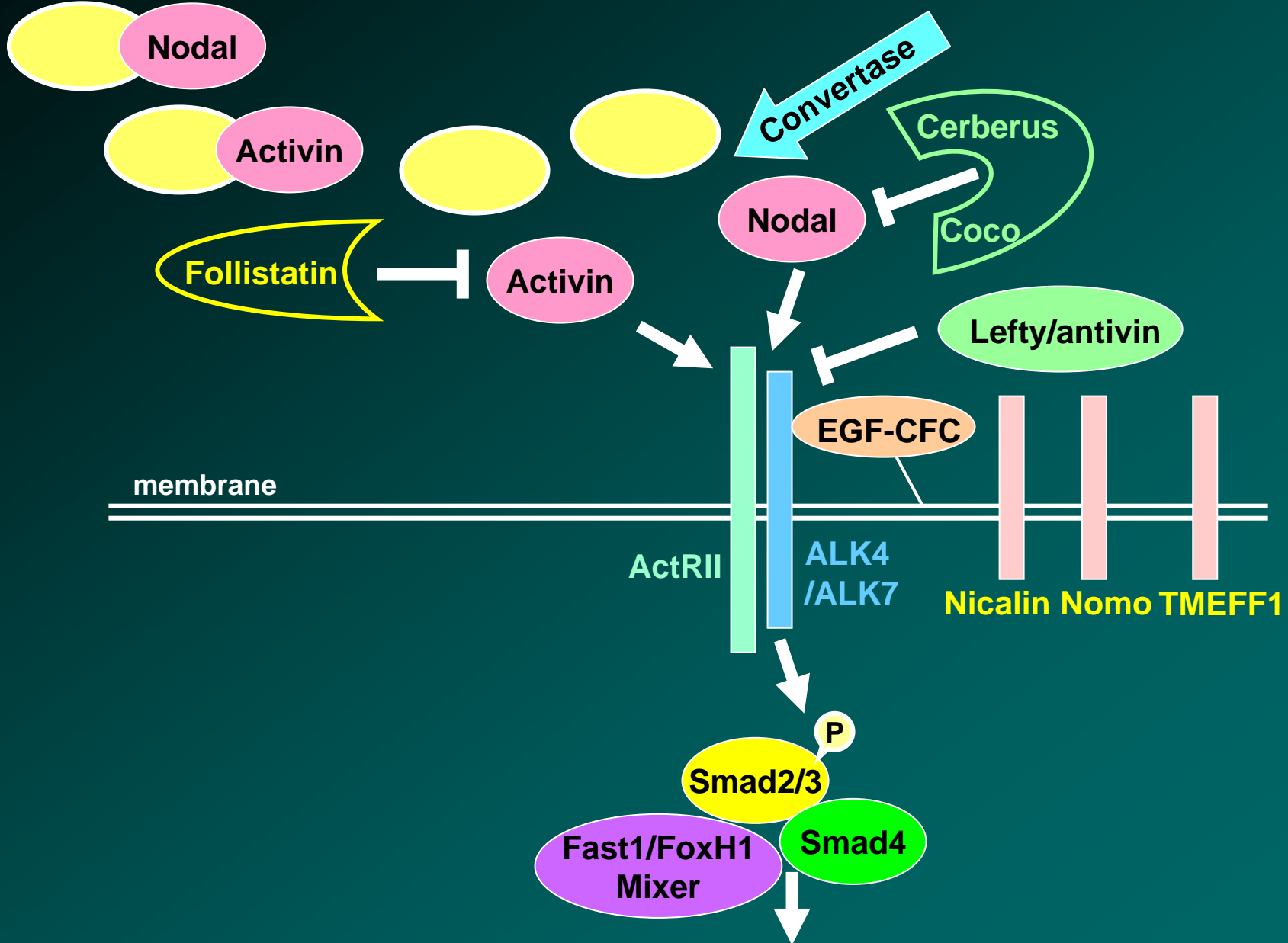
マウス

ウニ

マボヤ

Activin/Nodal 経路のシグナル伝達

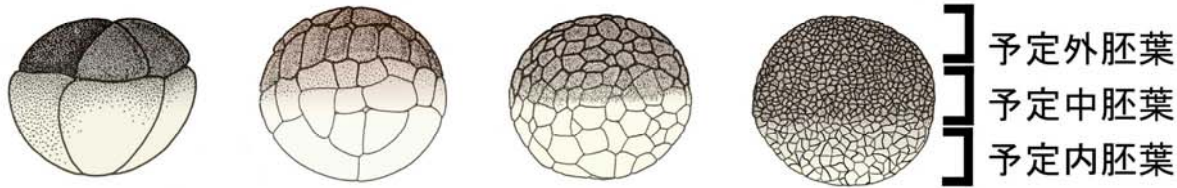
pro-region mature-region



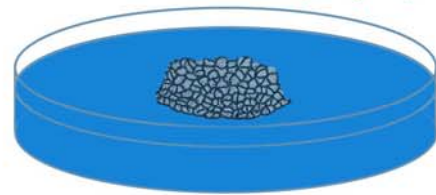
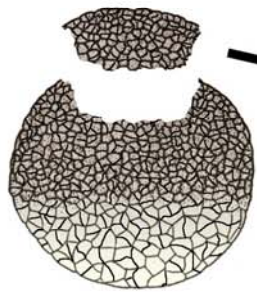
アクチビン処理による中胚葉誘導実験

+

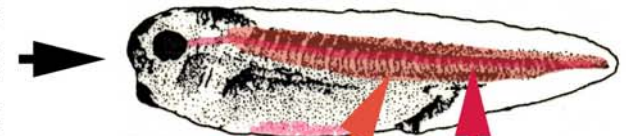
アフリカツメガエルの発生



アニマルキャップ



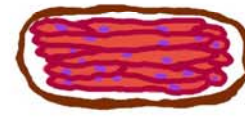
+アクチビン



血球

筋肉

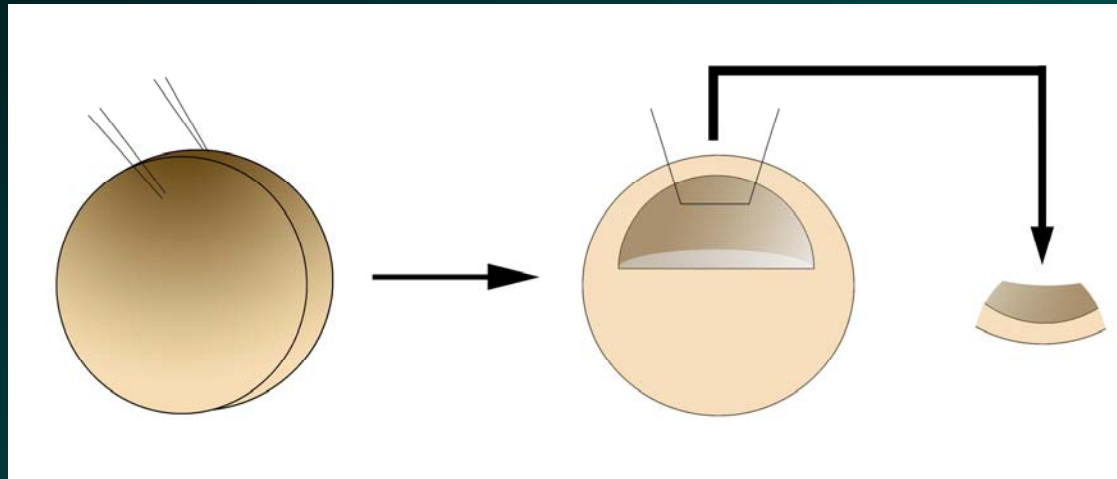
脊索



アクチビンの濃度

ノーダルの一つであるXnr5はアクチビンと同様に濃度依存的に中胚葉及び内胚葉組織を誘導する

mRNAの注入



アニマル
キャップ

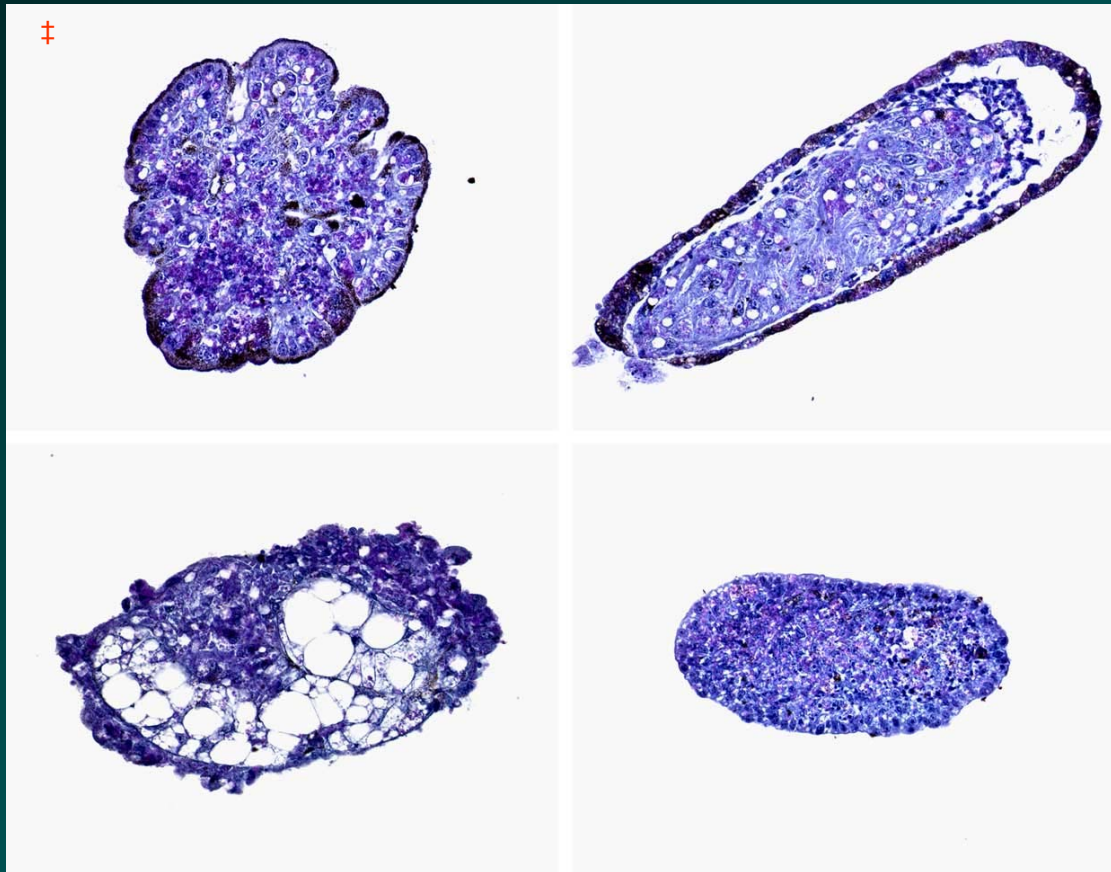
コントロール

Xnr5 過剰発現



伸長し、筋肉などの中胚葉を誘導する活性がある

ノーダルの一つであるXnr5はアクチビンと同様に濃度依存的に中胚葉及び内胚葉組織を誘導する



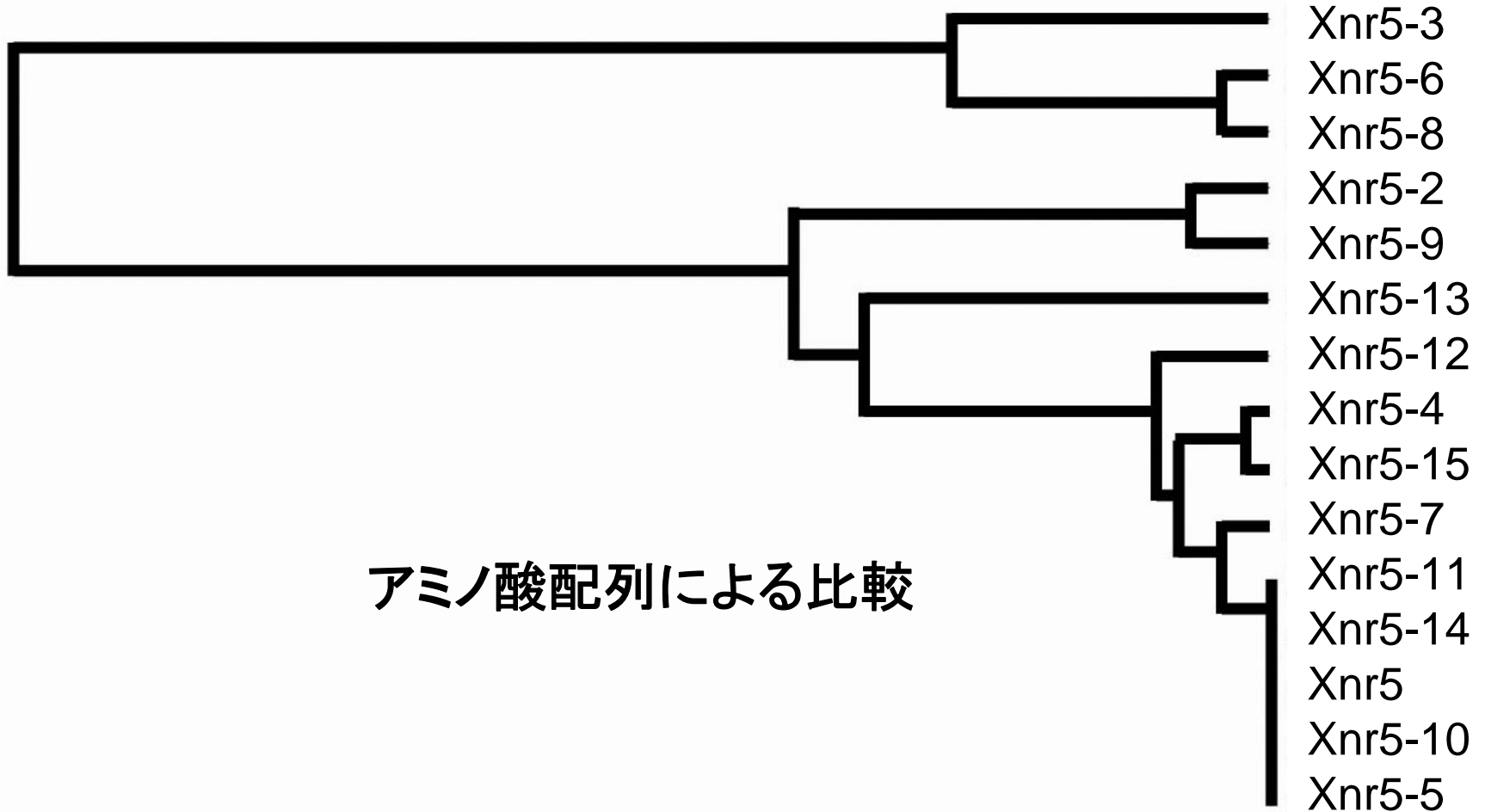
Xnr5
なし

Xnr5
低濃度

Xnr5
中濃度

Xnr5
高濃度

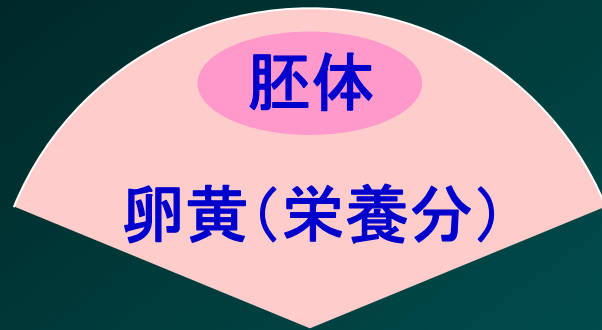
Xenopus laevis におけるXnr5の分子進化



*Xenopus laevis*ではXnr3とXnr5がゲノム中で増幅しており
Xnr5は15種類以上存在していると考えられる。

卵を大きくする繁殖戦略

部分割卵
(鳥類、爬虫類)



全割卵
(両生類)



両生類、鳥類、爬虫類は卵を大きくする戦略を選択している。卵が大きくなれば成長に必要な養分を蓄積でき、早く大きな成長(もしくは成熟)に有利に働くと考えられる。鳥類、爬虫類は部分割卵(盤割卵)であり、胚のサイズを大きく変えずに卵黄を蓄積する。両生類は全割卵である。卵黄を蓄積すれば胚体も大きくなってしまふ。

今までに発見されたNodalの数

卵のサイズと
卵黄の量

1種類

ヒト

マウス

ナメクジウオ

ホヤ

ウニ



直径 100µm程度

3種類

ゼブラフィッシュ



直径500µm程度

6種類

アフリカツメガエル (Xenopus)

(内、Xnr3とXnr5は

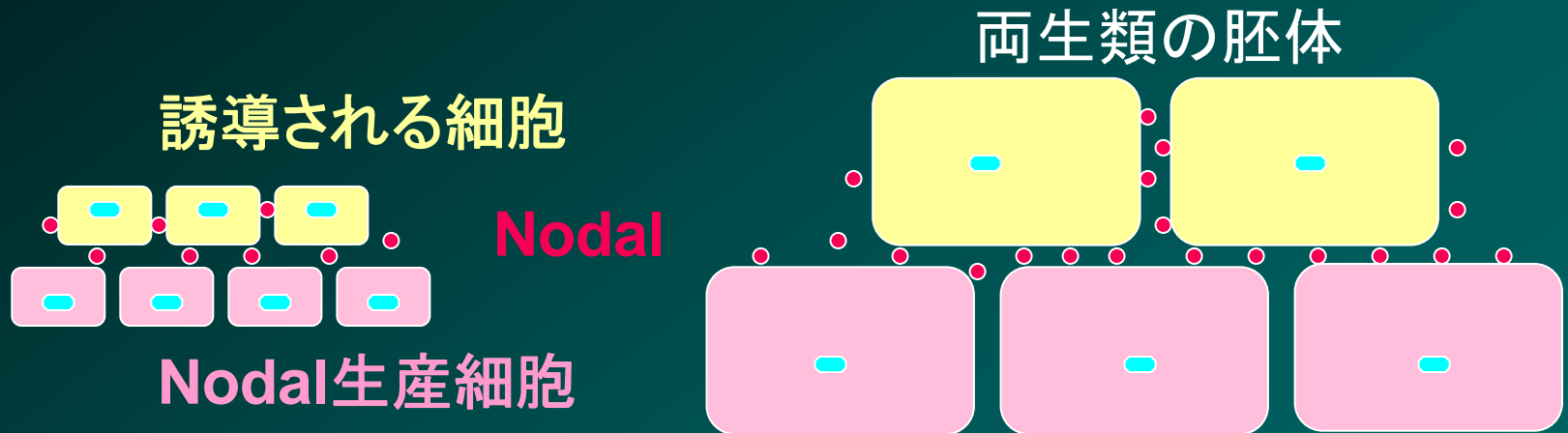
数～数十コピーに増幅している)



直径1200µm程度

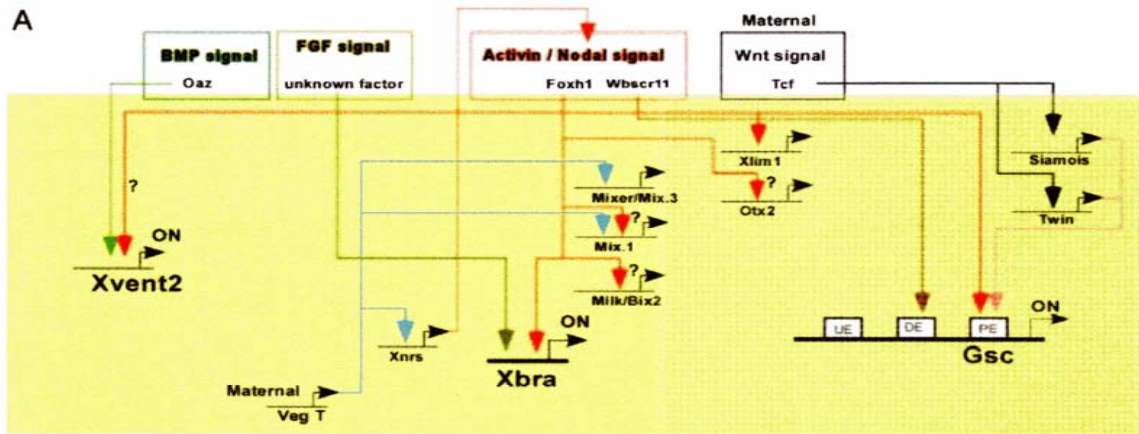
卵を大きくする繁殖戦略と 誘導因子Nodal遺伝子数の変化

分化には誘導因子は細胞のサイズに関わらず同じ濃度で必要

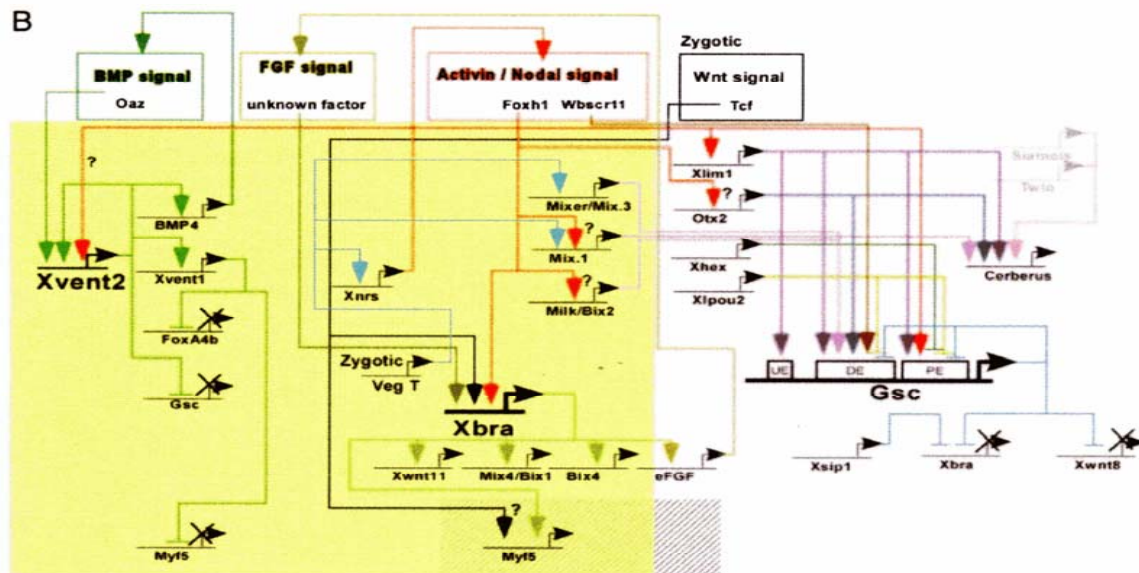


- 両生類の大きい胚体では発生過程で細胞が大きい状態で分化誘導されることになる。誘導には一定の濃度の誘導因子が必要なので細胞が大きくなれば細胞間の体積も多くなり、大量の誘導因子の量が必要になる。両生類ではこの繁殖戦略上、細胞の分化を誘導する因子であるNodalがゲノム中で増幅されている必要があるのではないかと考えられる。

発生に伴う Activin/Nodal シグナルからの 遺伝子カスケードとそのネットワーク



Gsc, Xbra expression
 Xbra and Xvent2 expression

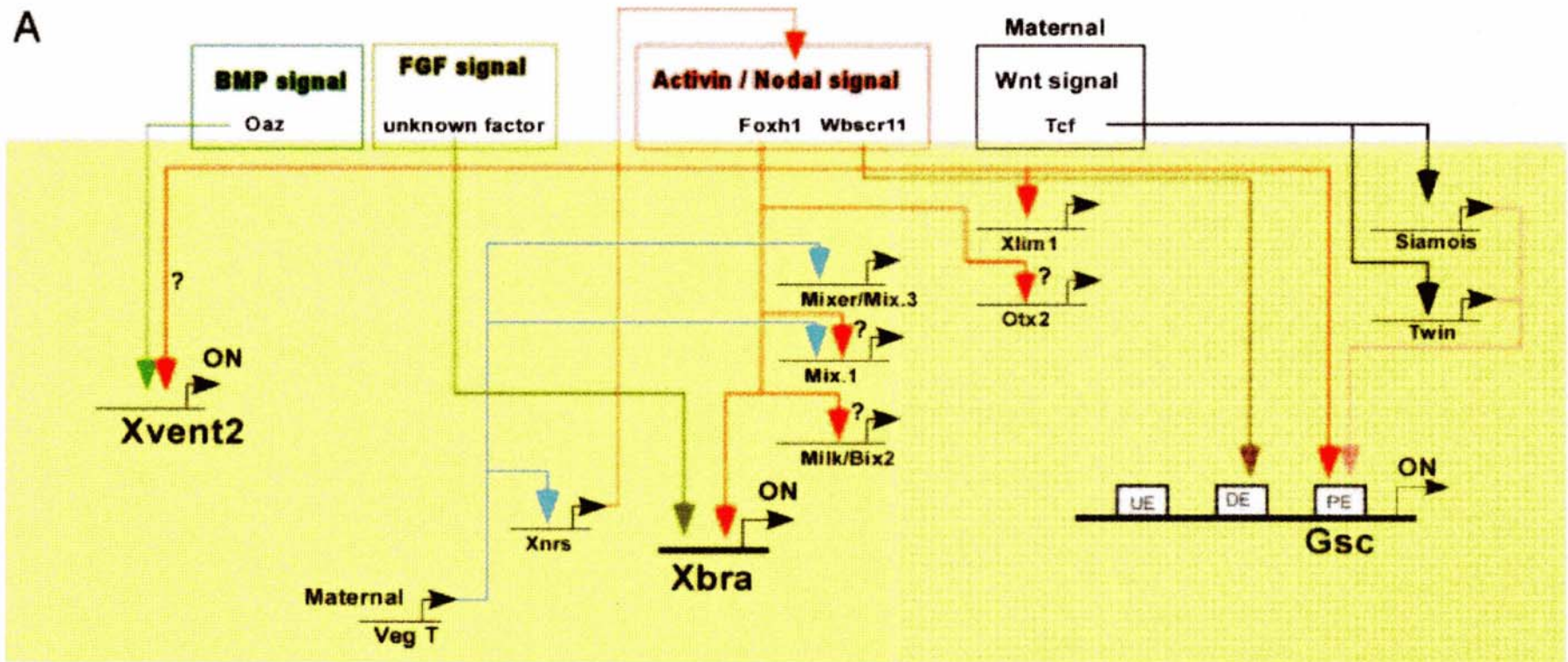




Dorsal Mesoderm (Gsc expression)
 Ventrolateral Mesoderm (Xbra, Xvent2 expression)
 Dorsolateral Mesoderm (Myf5 expression)

(Koide, T. et al. PNAS, 2006)

発生に伴う Activin/Nodal シグナルからの 遺伝子カスケードとそのネットワーク①

初期の段階



-  Gsc, Xbra expression
-  Xbra and Xvent2 expression

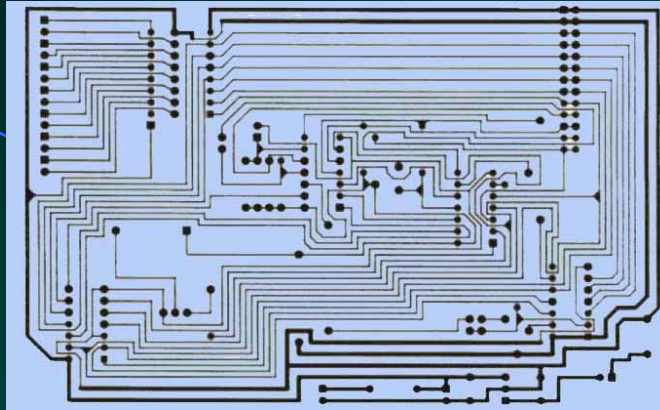
(Koide, T. et al. PNAS, 2006)

器官形成モデル

正常細胞

因子
いろいろな

Black Box



アニマルキャップ、マウス等ES細胞

アクチビン

レチノイン酸

