

生物の形の階層的構造と自己組織化

本多久夫

生物をつくっている物体を順次拡大して見ると器官・組織・細胞・高分子・・・というように次々に構造があらわれる。これは非生物の物体では拡大を繰り返すとたちまち分子や原子の配列の続いた均一で退屈な構造になってしまうのと対照的である。この生物体でみられる階層的構造は、生物を構成している物質がいくつかのレベルでひとりでに組織ができる、すなわち、自己組織化をおこなっていることの反映である：アミノ酸の1次元の配列がひとりでにまらまって酵素というタンパク質をつくる。タンパク質があつまって繊維状の細胞骨格ができる。いく種かのタンパク質が核酸と会合してリボゾームをつくる。リン脂質が会合して細胞膜ができる。コラーゲン繊維があつまって基質をつくる。さらには、細胞が集まって組織をつくる。また、異なった細胞が集まって組織・器官ができる。

もともと自己組織化は物理学固有のテーマであった。生物では、自己組織化がなん重にもおこなわれて、ついには自己増殖する構造体にまで高められていると考えられる。このような見方にたてば、生物は物理学の格好の研究対象であり、物理学の応用としてばかりでなく物理学自体がこの対象のおかげで進歩することが期待されるものである。物理学などの分野で進められてきた自己組織化の研究者と、生物学における形態学の研究者が交流する機会が望まれる。

このような観点から現在の生物学の進み方をながめると私は二つの点を強調すべきであると思う。ひとつは、生物体の各階層の自己組織化のなかで、分子レベルでは少なからぬ研究がなされているが、細胞や組織のレベルではほとんど手が付けられていない。この研究の手うすな細胞・組織レベルでの自己組織化を対象として研究を発展させる努力が望まれる。第二点は、自己組織化は、構成単位が集まって結晶のような構造をつくることをイメージしがちだが、シートでできた曲面がいくつかの制約の下でひとりでに形をきめていくようなものもある。リン脂質などからできたリポソームのかたちが研究され始めているが、もっとスケールの大きい、細胞が集まってできた上皮組織とよばれるシート状構造の自己組織化についての研究がなされるべきである。この研究は、私たちが日頃見なれている動物の形、さらにはヒトの形の理解にもつながるものである。

この趣旨にしたがって私がこれまで研究または考察してきた事柄を順次述べてみたい。

1. 生物体にみられるフラクタル的構造
2. 細胞・組織レベルでみられるひとりでにパターンができるシステム
 - (1) 二種類の細胞があつまって市松模様ができる
 - (2) 細胞分化のラテラル抑制によって均一な細胞配列パターンができる
 - (3) 細胞がきっちり積み重なって表皮組織ができる
3. シート構造の変形によって生物体ができる

1. 生物体にみられるフラクタル的構造^[1]

フラクタルの概念が流布されて久しい。フラクタルは、対象とするものを粒々の集まり

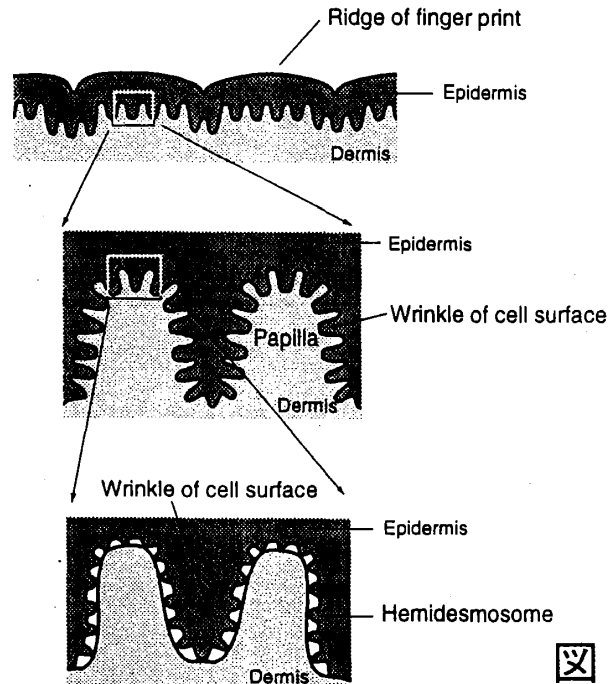


図 1

でも、流体のような連続体でもないもうひとつのイメージとして提出され自然科学の種々の分野にとりこまれた。生物の分野でもいくつかのフラクタルの指摘はなされてきたが、これまでのところ生物学がこれによって大きく影響を受けるというほどのものではなかったように見うけられる。しかし、フラクタルを広義に解釈しフラクタル的な構造を考えると生物体として重要なものが見えてくる。

生物をつくっている物体を順次拡大して見ると、たとえば、皮膚の表皮と真皮の境界面を見てみると指紋に対応する凸凹があり、この凸凹はさらに小さな乳頭 (papilla) の凸凹からできている。乳頭の表面は細胞表面の凸凹からできており、細胞表面にはヘミデスモゾームの凸凹がある、というように次々に構造があらわれる。これは非生物の物体では拡大を繰り返すとたちまち分子や原子の配列の続いた均一で退屈な構造になってしまうのとは対照的である。

この、生物にとってはことさらめずらしくもない構造を多少ともきっちり表すのにはフラクタルの解析が役立つと考えられる。この目的のためにフラクタルの定義を甘くしよう。たとえば、自己相似性については、いま述べた皮膚では指紋の凸凹は線状であって堤のようなものであり、一方、乳頭の凸凹は点状の突起である。これらを互いに相似とは考えられないが、それを承知の上で、特徴的な単位にもとづいて表面積を順次考えてみよう。

皮膚の表皮と真皮の境界に対して、指紋のスケール、乳頭のスケール、細胞のしわのスケールで境界面積を算出し、フラクタル次元を求めると、2.4次元になった。表皮・真皮境界は境界面積をかせぐ必要があつて、2次元の表面積が複雑化して3次元の方向に0.4次元だけにじみでたのである（小川泰「フラクタルとは何か」岩波書店1989）。境界をかせぐことがなぜ都合がよいかについては、コラーゲン繊維がからみあった丈夫な真皮（スエード皮をおもいだしてほしい）となめらかでつやのある表皮が互いにはがれたりず

れたりすることなく密着するには接着面が入りこんで大きくなることが好都合であったのだろう。

生体内の他の部分でもこのような解析が可能である。栄養の吸収面をできるだけせぐよう表面がフラクタル的になったと考えられる小腸、また鎖状のDNAをできるだけコンパクトにパッキングした染色体の例がある。

このように、現時点では、我々は生物体の中にフラクタル的構造があるときその構造の機能を、いくつかの手がかりに基づいてなんとか推定できる。つぎに知りたいことはどんなメカニズムでこのような構造が形成されたのかである。各階層ごとにひとりでに形ができるメカニズムが大きな役割を果たしていると考えられる。

2. 細胞・組織レベルでみられるひとりでにパターンができるシステム

(1) 二種類の細胞があつまって市松模様ができる②

細胞は細胞膜によって外界と仕切られている。組織では隣同士の細胞が接着してできた2重の細胞膜が界面である。この界面は単純な液体や固体の界面に比べてはるかに複雑な構造体であるが、界面エネルギーのようなものを考えて組織中の細胞パターン形成を理解したり、細胞間の接着力を相対値ではあるが求めることができる。

細胞が一層の厚みで敷つまったシート状の上皮組織を考える。多くの上皮組織では図2のような多角形パターンを呈し、パターン中の多角形は六角形が多い。初等幾何学によれば、多角形パターンの全境界長は内角が120度、すなわち六角形パターンの時、最短である。上皮シートの細胞境界は収縮していることになる。事実、上皮シートはアクチン・フィラメントからできた境界を収縮する装置が存在している。上皮シートは細胞境界長短縮の原理がはたらくから六角形が多いパターンを呈すると考えてよい。

いっぽう、2種類の細胞からなる上皮シートがあって細胞間接着力が異種間では強く、同種間では弱いと図3のような市松パターンができることが期待される。なぜなら、市松パターンの境界はすべて異種細胞からなる境界である。

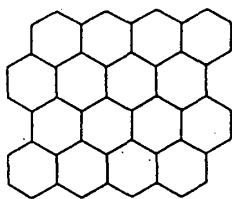


図 2

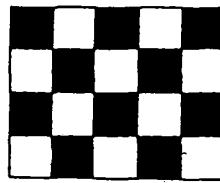


図 3

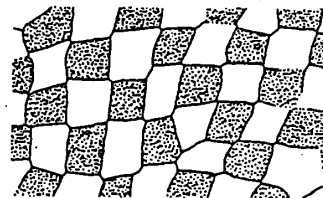


図 4

実際に、山中八郎博士（鐘紡ガン研究所）はトリ（うづら）の輸卵管内壁の上皮シートに図4に示すような纖毛のはえた細胞（C細胞、図では点々で示してある）と分泌顆粒細胞（G細胞）が混在したパターンを見つけた。これは市松模様（図3）にかなり似ているが、多くのG細胞（点のない多角形）が矩形でなく長い辺の間に短い辺がある八角形になっている点が市松模様とちがっている。そこで、輸卵管上皮のパターン（図4）は、（1）細胞境界長が短縮しようとする要因と、（2）異種細胞が隣りあおうとする要因がせりあった結果できたものであると考えた。

この仮説にしたがえば異種細胞間の接着は同種間のそれに比べてどれくらい強いのかの見当づけをおこなうことができる。このために我々が細胞境界短縮操作とよんでいる電算機

による図形処理を利用する。これは多角形パターンが与えられたとき、構成しているおのこの多角形の面積は変えずに多角形パターンの全境界長が短くなったパターンに変換する操作である。境界に界面エネルギーのようなものが蓄えられていると考えると、この操作は多角形パターンのエネルギーの小さな状態を求めることになる。普通の上皮シートの細胞パターンにこの操作をおこなってもパターンはほとんど変わらない。上皮シートにはもともと境界短縮装置があって境界が短縮しているからである。しかし、輸卵管上皮の細胞パターンにこの操作をおこなうとパターンは大きく変わる。これは異種細胞間境界と同種間境界で単位長さ当たり同じエネルギーが蓄えられていると見なしたからである。同種間より異種間の方が接着力が強いとすれば、境界に蓄えられているエネルギーは同種間境界よりも異種間境界では小さいはずである。GG細胞間のエネルギー W_{GG} を1としたとき、GC細胞間のエネルギー W_{GC} に1より小さいいろいろな値をつかって輸卵管上皮パターンに境界短縮操作をおこなったところ $W_{GC}=0.43$ としたときにパターンはほとんど変わらなかった。同種細胞間 (GG) の境界エネルギーに対して異種細胞間 (GC) のそれは 0.43 ということになる。この値がもっともなものかどうか今のところ他の方法で確かめようがない。しかし、ひとつ試みるべきことがある。それはできあがった市松パターンだけでなく、パターン形成過程中にも境界エネルギーはこのような値でよいのか確かめることである。

成熟した雌ドリの輸卵管上皮はすでにのべたように市松模様に似たパターンをしめすが、性的に未熟なトリでは我々がかごめパターンと呼んでいるこれもまた奇妙なパターンを呈する。細胞数を手がかりとした解析により、成熟の過程でかごめパターンのなかの大きなC細胞がどれも1回ずつ分裂して市松パターンができることがわかった。細胞分裂のあと分裂でできた2つのC細胞間に大きな境界ができる。これはエネルギー的に大きな損である。ここで市松パターンで得た $W_{GC}/W_{GG}=0.43$ をつかって境界短縮操作をおこなうと、かごめパターンから市松パターンをつくることができた。(ここで新たにできたCC境界については $W_{CC}/W_{GG}=1.8$ を仮定した)。以上の結果から境界エネルギー比 $W_{GC}/W_{GG}=0.43$ は輸卵管パターンの維持だけでなく、形成中にも成立していると推察できる。

ここで述べたことは、細胞間接着の現象論である。最近、細胞間接着にかかわる実体として細胞接着分子がいくつか明らかにされつつある。講義ではできればここで述べた現象論をこれらの分子の観点から考察してみたい。

(2) 細胞分化のラテラル抑制によって均一な細胞配列パターンができる[3]

上皮組織は細胞が2次元的に集まったシートである。上皮にははじめは均一な細胞からなっていたものが、発生が進むにしたがって一部の細胞が分化し独特のパターンを呈したり、新しく組織形成をはじめめるものがある。

昆虫(バッタ、ハエ)の神経形成は、胚表面の一層に敷つまった細胞シートから神経芽細胞が離散的に分化することで始まる。ここでの分化様式はつぎのように考えられている：はじめに均一な細胞集団があって、どの細胞も分化能がある。いったん一つが分化するとこの分化細胞に隣接している細胞は分化を抑制される(ラテラル抑制)。この条件下で分化可能な細胞が分化していく。

さらにショウジョウバエでは、細胞の表面に存在する膜タンパクが隣の細胞に分化抑制の信号を送っていると考えられている。このように抑制信号の担い手が拡散性の分子でな

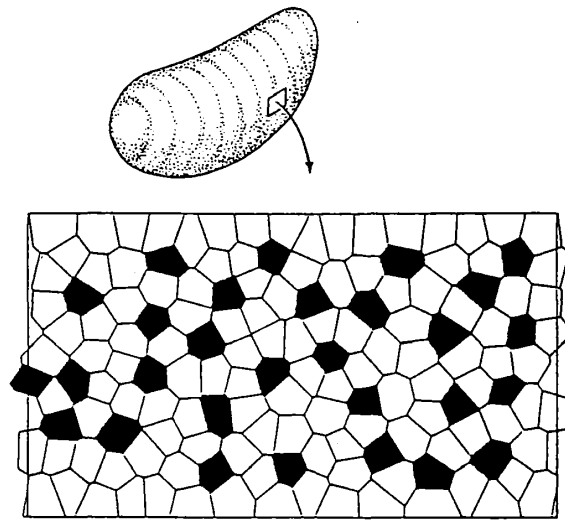


図 5

いとすれば、直接隣りと接した細胞同士の信号の受け渡しだけを考えればよいことになる。

バッタ胚は10数個のセグメントからなるが、セグメント内に左右2つの神経形成領域がある。この領域はそれぞれ約150個の細胞からなる。この領域に対応する多角形パターンをボロノイ（ディリクレ）多角形の幾何学を使って図5のように作製した。境界条件は前後（図5の左右）の境界は周期的境界条件をつかい、腹、側（図5の上下）の境界は分化しない細胞が境界をつくるようにした。隣接ラテラル抑制仮定にもとづいて分化をすすめた結果を図5に示した（分化した細胞を黒く塗った）。ランダムに分化をすすめると細胞数比（未分化／分化）の平均値は 3.9 ± 0.26 であった。上または下からすすめると 3.3 ± 0.17 であった。これらの数値はバッタでの値 4 (Doe, Goodman, 1985)およびハエでの 3.1 (Campos-Ortega, 1985)にちかい。

結論として、バッタやハエでの神経芽細胞へ分化する細胞の個数は隣接ラテラル抑制で理解できるように思われる。

3) 細胞がきっちり積み重なって表皮組織ができる[4]

哺乳動物の皮膚表皮の扁平上皮細胞は、まるでポーカチップスを積み重ねたように上下がきっちりと並んだ柱をつくることがある。扁平上皮細胞は表皮の下部（身体の内側）の基底細胞が増殖した後、分化して平たくなりながら上部の層に移ってきたものである。この細胞の秩序形成を、組織中の細胞の幾何学モデルによって説明しよう。

細胞のディリクレ・モデル（または、ボロノイ・モデル）によって組織中の細胞は点の分布として近似的に表すことができる。そして、「細胞は附近のいちばん隙いた場所に落ち着く」という細胞の振舞いについての仮定を、細胞を代表する点が、周りの点で囲まれた図形の中央に固定されると読みかえて電算機シミュレーションをおこなった。時間が経つにしたがって点は規則正しく配置するようになった。このようにして、表皮の秩序形成を説明したことがある。初期には乱れた細胞の並びであったものがこの仮定に基づいておこなった電算機シミュレーションによって秩序ができたのである。

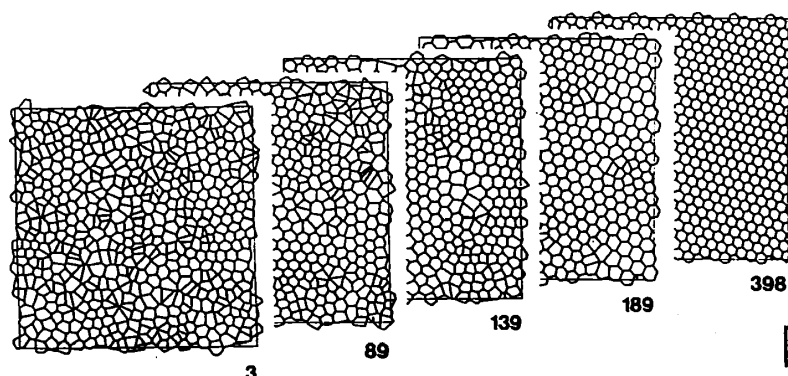


図 6

しかし、当時は、はじめの細胞の並びが乱れているとはいっても層を形成した細胞が常に6個の隣接細胞を持つ程度の乱れた配置を前提とした。電算機シミュレーションのプログラムが未熟でこれより大きな乱れの時はプログラムが正常には進まなかった。現在、プログラムを改良することにより層内の細胞の配置がかなり乱れていても、表皮の細胞配列に秩序ができるようになった(図6)。この秩序形成は、局所的にできあがった秩序が再びつぶれたりするダイナミックな振舞いを示す興味深いものであり、現実の組織での秩序形成と比較して説明する。

3. シート構造の変形によって生物体ができる[5]

多くの生物の形には(1)細胞膜シートと(2)上皮組織シートという2つの階層の異なる曲面構造が貫徹している。この普遍的構造を頭におくといっけん雑多でまとまりのないと思われる生物の形や、生体内で起こっている生物学的現象がわかりやすくなる。また、生物種ごとの形の多様性は普遍的構造である上皮シートが個体の成長中におこす変形の多様性によると考えられる。

(1) 細胞膜は細胞の内部にもあって内外を仕切る

細胞膜は細胞と外部との間の仕切であるが、細胞の内部に存在する生体膜と基本的には同じものである。図7をみていただきたい。たとえば細胞の核は細胞質に対して区切られているがこの区切りの正体は生体膜でできた閉じた袋が平たくなったものである。2重のガラス瓶でできた魔法瓶とどこか似たところがある。他の細胞内構造であるミトコンドリアや葉緑体もこの点で核と似かよっている。

細胞が酵素やホルモンを分泌するところを考えよう。図8を左から右にみると、分泌物を閉じ込めた膜でできた小胞が外周の細胞膜とつなぎ変わって分泌物を細胞外に放出する。この分泌物が分解酵素の場合、細胞の中にある間は小胞に閉じ込められているので細

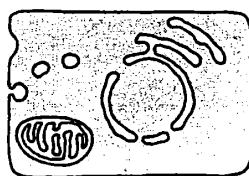


図 7



図 8

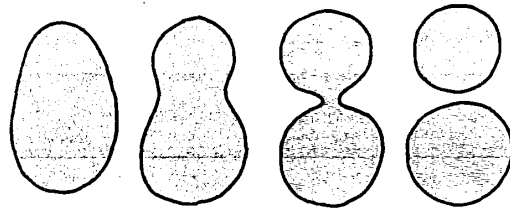


図 9

胞内の大切な分子は分解をまぬがれる。実に巧みな方法である。同じ図8の順序を逆にみると外部にある物質を細胞が取込んで食べてしまう過程になる。マクロファージとよばれる細胞はこの方法で体内の不要物を掃除する。図9は左から右にみると、細胞が分裂するところである。順序を逆にみると細胞の融合になる。細胞の融合はべつに特別なことではない。受精は精子という特殊な小さな細胞が卵細胞とおこなう融合である。

このように細胞の外部でも内部でも複雑な膜構造がはりめぐらされているが、膜で仕切られた領域は内か外かに明快に区別されている。膜のつながり変わりが起こるときにも内と外とが混同するようなことは決しておこらない。細胞は内にKイオンを取入れるいっぽう、NaイオンとCaイオンを常に外にくみ出している。細胞が活着しているとはこの内外の秩序を保持することである。細胞は生命の発生以来たえまなくこれを保持してきたと考えられる。これの逆手をとって、細胞に穴をあけることで細胞を殺す方法がある。免疫系の補体やキラーT細胞、またNK（ナチュラルキラー）細胞は外部から感染してきた有害細胞やがん細胞に穴をあけて相手を殺す。

（2）上皮シートは1ランク階層の高い「細胞膜」

話を多細胞動物に進めよう。個体と外界の境界は細胞が集まってできた上皮シートとよばれる組織である。個体と上皮シートの関係は、階層が違うが、細胞と細胞膜の关系到似ている。図10に示すように上皮シートは皮膚の表面部分として身体をおおっている。このシートは口から食道を通過して胃や腸の内壁の上皮シートとひとつづきになって肛門で再び皮膚のそれとつながっている。このようにして上皮シートは身体の内と外を仕切っている。この見地からすると胃袋の中は外である。我々は食べ物を食べて体内に入れたつもりになっているがシートを通過せぬかぎり体内に入ったことにはならない。

上皮シートの形成を多細胞生物の個体発生の最初から考えてみよう。受精卵は1個の細胞であり、また個体の出発点である。図11には受精卵から、ホウハイ（胞胚）とよばれる外界に対する境界が最初に確立した多細胞個体までのわかりやすい例（ハエの場合）を描いた。ホウハイは上皮シートでできた袋が閉じた形をしている。

個体が成長するまでの間に見られる上皮シートの変形のわかりやすい例をいくつかの種から選んでみよう。ホウハイの上皮シートがくぼんで井戸ができ深くなる（ウニの場合図12）。このあと種によって複雑な過程をへるが、結局は井戸の底が外のシートとつながり変わってトンネルができることになる。トンネルは胃や腸などの消化管であり、その両

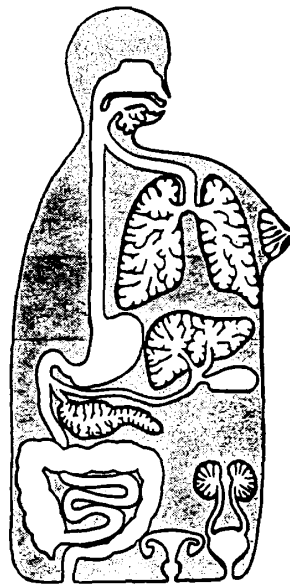


図10

端が口と肛門である。図13には背骨のある動物でおこる管状のシートの分離が描いてある。この管は神経管とよばれ将来、脳や神経になる。図14には食道からでたシートのふくらみが分岐して肺ができるところが描いてある。以上に述べたようなシートの変形がいろいろなところで起こって身体ができあがる。再び図10を見てほしい。口から肛門までシートのトンネルがある。肺や肝臓はこれから分岐した行き止まりのトンネルであることがわかる。

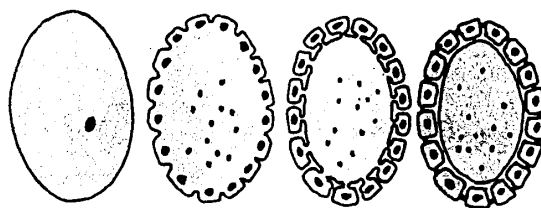


図11

多細胞動物の身体をおおっている上皮シートは正常ではとぎれがない。欠損がおこってシートに穴があくのが潰瘍（かいよう）である。そこまでいかない損傷をびらんとよぶ。

細胞が変化して異常増殖し個体を死にいたらしめるがん（悪性腫瘍）は上皮シートから起こることが多い。上皮シート組織におこるものを癌腫、それにつつまれた内部の組織でおこるものを肉腫という。発生の頻度は胃がん、乳がんなどの癌腫が肉腫に比べて圧倒的に高い。いっぽう肉腫には骨肉腫など若者を死に追いやる激しいがんが含まれている。

（3）形の情報はハウハイの上皮シートに集約されている

個体形成中に上皮シートは変形して胃や肺などになった。これらはもともとはハウハイとよばれる上皮シートだった。ハウハイの表面に将来、眼、口、肢などになる領域がそれぞれあるはずである。実際これが調べられていて結果は2次元の運命地図として知られて

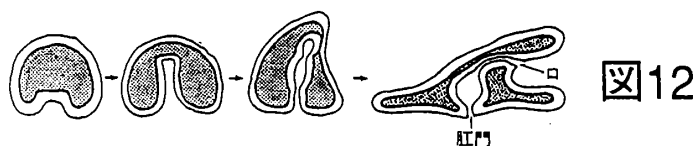


図12

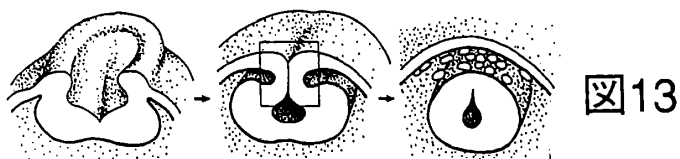


図13

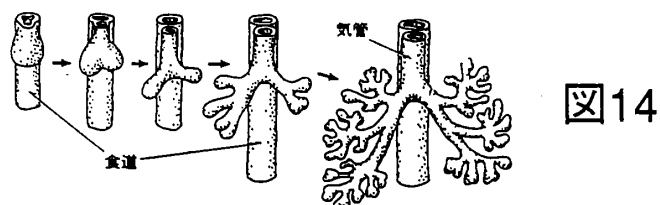


図14

いる（図15）。この事実は大変重要なことである。生物の形は主に遺伝子がきめているといわれていて、遺伝子の情報はDNAに1次元的に書き込まれていることがわかっている。だとすると1次元の情報が3次元の形をどうして規定しているのかという大問題にぶつかる。2次元の運命地図がつくれることは

DNA → 2次元シート → 形

という図式が成立することになる。大問題は(1)DNAの1次元情報が2次元シート上にやきなおされる過程と(2)2次元シートの折りたたみがおこって3次元の形になる過程との2つの問題に分けることができる。

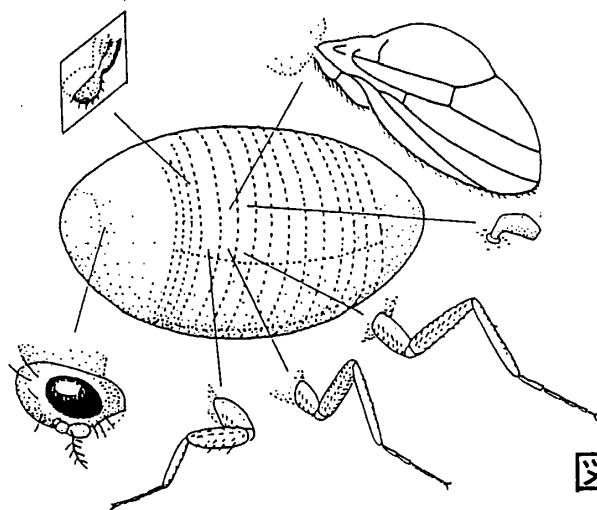


図15

はじめの問題はシート上でのパターン形成の問題である。遺伝子の発現と細胞分化を基盤にした数理的扱いがまたれる分野である。第2の問題はシートの緊張と、細胞の増殖による局所的なシートの拡大を伴う力学の問題である。

種によって違うのだが、これまで述べた上皮シートにはおそかれはやかれそのシートが包む内部に間充織とか結合組織とよばれる、細胞が分泌した基質と細胞とからできた組織が形成される。シート上のパターン形成もシートの変形もこの内部の組織と上皮シートとの相互作用によってなされる。ここで上皮シートについて述べたことはこの点を含んでいない。しかし、私は、なにもかも必要なのだからややこしくて手を出せないという状況をなんとか乗り越えたいと願っている。そのためにはまず上皮シートに目を向けることで、その上で結合組織の働きを考慮に入れるのがひとつのやり方であると考えている。この点については[5]の中の文献に詳しく述べた。

出典および参考文献

- [1] 本多久夫・今山修平・種村正美 (1995) 第32回形の科学会シンポジウム予稿
- [2] 本多久夫 (1995) 第43回コロイドおよび界面化学討論会;
Honda, H., Yamanaka, H. I., Eguchi, G. (1986) *J. Embr. Expl. Morph.* 98:1-19;
本多久夫、山中八郎、江口 五朗 (1989) 生物物理 29:185-189;
Honda, H. (1983) *Intern. Rev. Cytol.* 81:191-248.
- [3] 本多久夫・種村正美・吉田昭広 (1990) 日本生物物理学会第28回年会予稿集;
Honda, H., Tanemura, M., Yoshida, A. (1990) *Development* 110:1349-1352.
- [4] 本多久夫・種村正美・今山修平 (1993) 日本発生生物学会第26回大会発表要旨集;
Honda, H., T. Morita, A. Tanabe *J. Theor. Biol.* 81:745-759 (1979);
Honda, H., Tanemura, M., Imayama, S. 投稿中.
- [5] 本多久夫 (1990) 統計数理研究所シンポジウム"点過程とその周辺の統計"講演要旨集;
本多久夫 (1991) 「シートからの身体づくり」中公新書 中央公論社

(ほんだ・ひさお 新技術事業団・吉里再生機構プロジェクト)