

形態形成研究部門の第一世代

熊本大学

江口 吾朗

形態形成研究部門は基礎生物学研究所発生生物学研究系の最後の固定部門として昭和57年度に設置された。同年度末の58年2月1日に名古屋大学理学部分子生物学研究施設から配置換えて着任後、平成8年11月19日までの13年9か月余私はこの研究部門を主宰することとなった。

着任前から伊藤義昭現愛知医科大学助教授と共に手掛けていた、ニワトリ胚色素上皮細胞による分化転換モデル系の開発を最初の課題として、その完成を急いだ。この研究はそれほど容易ではなく、かなりの月日を要したが、2年ほどで完成を見るに至り、基礎生物学研究所での最初の成果として、1986年に公表することができた。

この実験系は、色素上皮細胞のレンズ細胞への分化転換過程の完全な人為制御を可能にすると共に、発生的系譜の明確な多能的脱分化細胞の均一集団を多量に供給しうる、最初の分化転換モデル系として発生生物学領域で国際的に高く評価された。加えて、その後の形態形成研究部門における研究の展開を基礎づけた。1987年に基礎生物学研究所は創立満10年を数えることとなったが、形態形成研究部門では、部門を構成する研究者がそれぞれに上記モデル系を活用し、独自にあるいは互いに協力し合い、分化転換現象の細胞・分子メカニズムの解明を目指して研究を展開してきた。

色素上皮細胞は、レンズ細胞に分化転換する過程で、必ず一過性の多能的脱分化状態となる。この状態の細胞は、酸素の代りにグルコースを消費して非常に高い増殖活性を発現し、ギャップ結合による細胞間連絡を失うことで接触阻止性を示すことなく増殖し続けるなど、がん化した細胞類似の細胞特性を発現することを、先ず明らかにすることができた。次いで、クローン化が困難とされていたメラニン顆粒基質蛋白質 cDNA のクローン化にはじめて成功した。加えて、セリンプロテアーゼ阻害活性を有する網膜色素上皮細胞に特異的な pP344 分子、TGF β と結合しその活性を制御する pP64 分子など、色素上皮細胞の分化に必須な分子種のクローン化にも相次いで成功した。それにより、前記多能的脱分化状態では、色素上皮細胞とレンズ細胞のそれぞれに特異的な遺伝子が不活性化されており、この状態からのレンズ細胞あるいは色素上皮細胞への分化は転写レベルで制御されていることを実証した。そして、この研究は分化転換過程での組織細胞の脱分化状態を遺伝子発現の面から明確に記述した最初の仕事となった。

近年に至り、形態形成研究部門の研究は急速に発展し、成長因子、FGF、EGF、TGF β が色素上皮細胞の分化状態及び分化転換を制御する主要な因子であること、インテグリン ($\beta 1$) が細胞外基質との情報伝達を担い、色素上皮細胞の分化形質発現の安定化及び分化状態さらには分化転換の調節に深くかかわっていることを明らかにした。また、この成果に基き、孵卵直後のニワトリひなの虹彩色

色素上皮細胞について、従来用いていた精巢由来ヒアルロニダーゼ及びフェニルチオ尿素を全く必要とせず、EGF と FGF のみとによって人為制御の可能な、格段に優れた分化転換モデル系を確立することができた。

これらの研究には、渡辺憲二助教授（現姫路工業大学理学部教授）をはじめ、阿形清和助手（同助教授）、児玉隆治助教授、餅井真及び小阪美津子助手、それに多くの受託大学院学生、特別協力研究員、総合研究大学院学生さらには技術課技官が大きく貢献した。

分化転換機構へのこのようなアプローチに加え、私自身は、ヒトの色素上皮細胞の分化転換性に強い関心を抱いており、その研究を心掛けていた。幸い、国際アイバンク協会を通じヒトの眼球の供与を受け、成熟したヒトの色素上皮細胞にもイモリの細胞と全く等価の分化転換性が潜在能として保存されていることを、世界にさきがけて証明することができた。この研究成果は、色素上皮細胞の分化転換性が、イモリを代表とするいくつかの動物種に限られたものではなく、脊椎動物に普遍的であるとの私自身の想定に、決定的な実験的根拠を与えるものとなった。加えて、患者自身の細胞を用いてレンズを再構築しレンズ疾患を克服するといった、臨床眼科領域における新しい治療法の開拓を基礎づける成果として、近年益々重要視されている。

今日、分化転換の研究は国際的に注目され、分化転換が可能な細胞種が相次いで記載され数を増しつつある。形態形成研究部門は、過去10年間常に分化転換研究を国際的にリードし、それを発生研究の一領域として創出するのに大きく貢献すると共に、分化転換の成立機構の解明と理解のために要求される基礎的知見を確立したと評価できよう。

近年の発生研究の動向を見ると、個体発生の一般的ルールに関する研究は、既に発生生物学固有の領域を超えて生命科学が包含する広範な領域にひとつの基礎的課題として組み込まれつつある。したがって、これからの発生生物学が領域として担うべき課題は、再生現象に代表されるような生物が示すフレキシビリティ、行動の発生、系統の発生、種の分化、それに生物の歴史性（進化）等の諸問題であろう。事実、海外の先導的発生研究者の多くが、このような視点から研究を手掛けつつある。したがって、基礎生物学研究所にあっても、従来の発生研究を超えた新しい領域が開拓されることを強く望んでいる。

14年近くもの長期間、私は形態形成研究部門の教授として多くの仲間達に支えられ、自由な研究活動を許された。研究所を良く運営された歴代の所長各位をはじめ、全構成員及び岡崎国立共同研究機構関係者の皆さんに深く感謝すると共に、創立20周年を迎えた基礎生物学研究所が健やかに発展することを期待して止まない。

1. Agata, K., Kobayashi, H., Itoh, Y., Mochii, M., Sawada, K. and Eguchi, G. (1993). Genetic characterization of the multi-potent dedifferentiated state of pigmented epithelial cells *in vitro*. Development 118, 1025-1030.
2. Hyuga, M., Kodama, R. and Eguchi, G. (1993). Basic fibroblast growth factor as one of the essential factors regulating lens transdifferentiation of pigmented epithelial cells. Int. J. Dev. Biol. 36,

407-412.

3. Itoh, Y. and Eguchi, G. (1986). Analysis of cellular metaplasia from pigmented epithelial cells to lens phenotypes: A unique model system for studying cellular and molecular mechanisms of "trans-differentiation". *Dev. Biol.* 115, 353-362.
4. Imokawa, Y., Ono, S., Takeuchi, T. and Eguchi, G. (1992) Analysis of a unique molecule responsible for regeneration and stabilization of differentiated state of tissue cells. *Int. J. Dev. Biol.* 36, 399-405.
5. Imokawa, Y. and Eguchi, G. (1992). Expression and distribution of regeneration-responsive molecule during normal development of the newt, *Cynops pyrrhogaster*. *Int. J. Dev. Biol.* 36, 407-412.
6. Kodama, R. and Eguchi, G. (1994). The loss of gap junctional cell-to-cell communication is coupled with dedifferentiation of retinal pigmented epithelial cells in the course of transdifferentiation into the lens. *Int. J. Dev. Biol.* 38, 357-364.
7. Mazaki, Y., Mochii, M., Kodama, R. and Eguchi, G. (1996). Role of integrins in differentiation of chick retinal pigmented epithelial cells *in vitro*. *Dev. Growth Differ.* 38, 429-437.
8. Mochii, M., Agata, K. and Eguchi, G. (1991). Complete sequence and expression of cDNA encoding a chick 115-kDa melanosomal matrix protein. *Pigment Cell Res.* 4, 41-47.