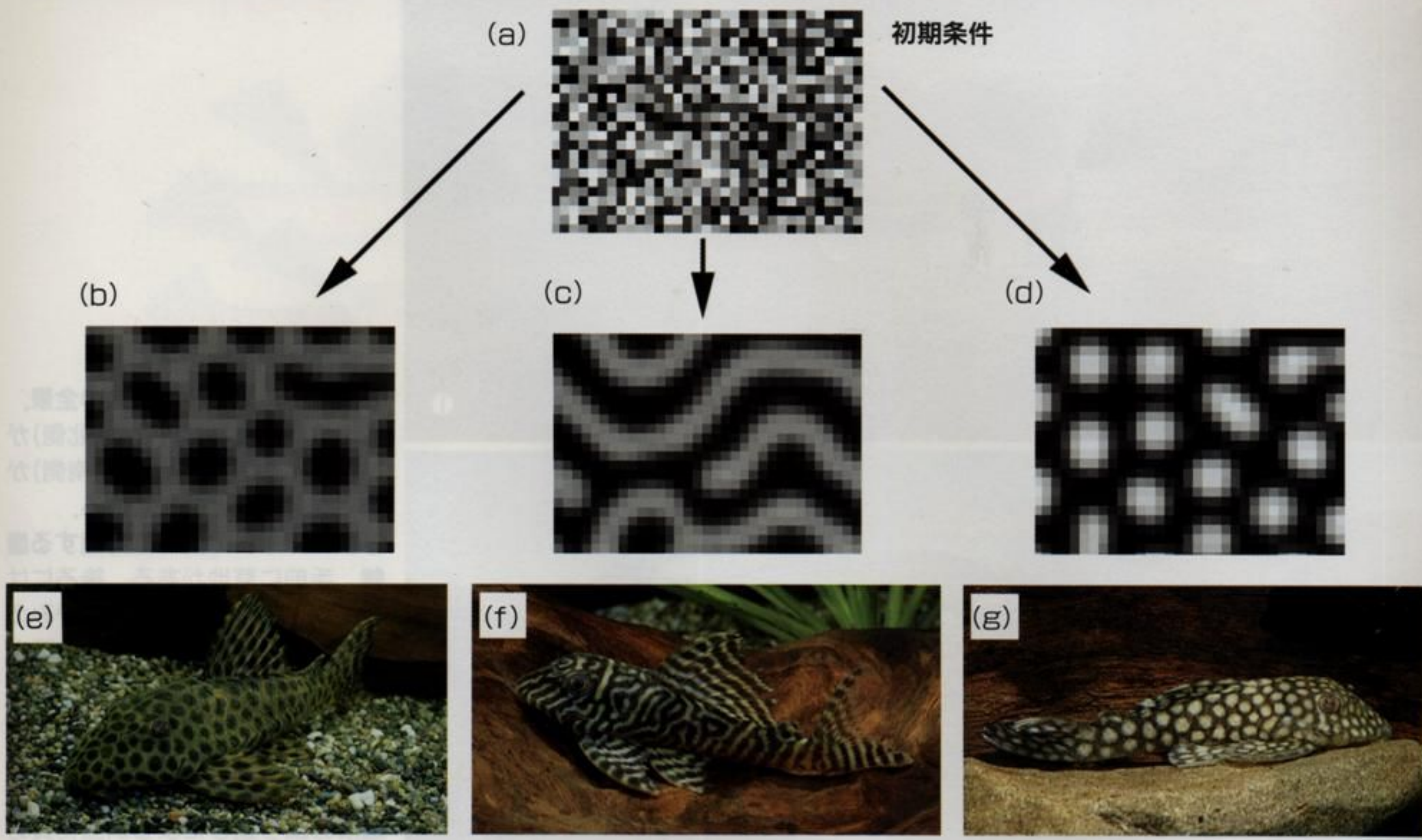


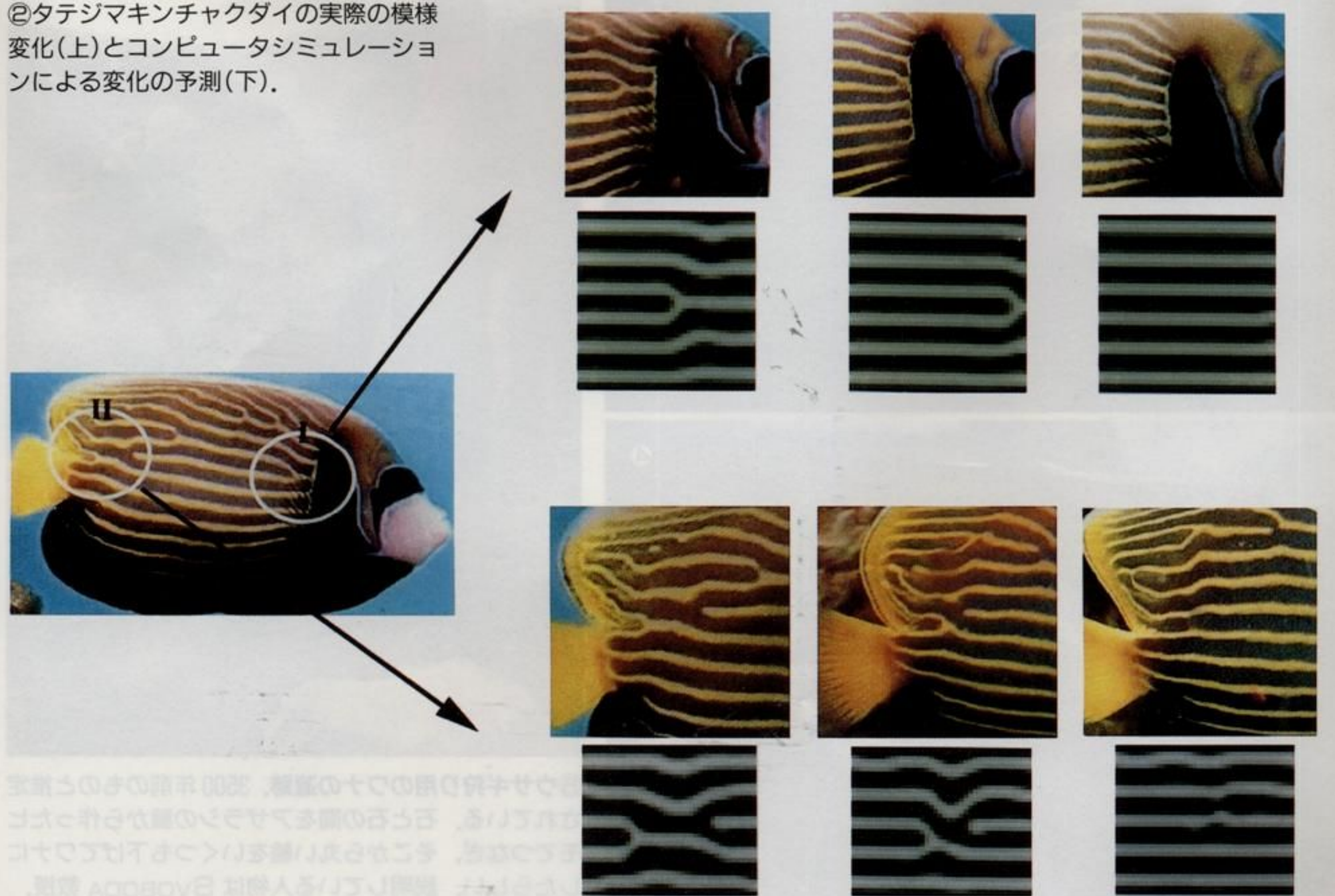
キリンの斑論争と現代の分子発生学 近藤 滋



亜種間の模様のちがい

①同一の初期条件(a)から、異なったパラメータの拡散反応系によってつくられるチューリングパターン(b, c, d). 各領域の色は活性剤の濃度を表わす. 南米に住むナマズの一種(*Hypostomus plecostomus*)の亜種間の模様のちがい(e, f, g)とよくあう.

②タテジマキンチャクダイの実際の模様変化(上)とコンピュータシミュレーションによる変化の予測(下).



キリンの斑論争と現代の分子発生学

近藤 滋

キリンの模様はいかにしてできるのか。粘土の表面にできるひび割れ模様とキリンの斑^{まだら}模様が似ていることから、“両者が本質的に同じ機構でおきるのではないか”という物理学者、平田森三¹⁾に対し、岡英通をはじめとする動物学者たちが“生物はそんな簡単なものじゃない”とかみついた、いわゆるキリンの斑論争は、両者の感覚の違いから主張がかみ合わず、残念ながら、建設的な議論には発展しなかった。現在では、キリンの模様は、“反応拡散波”と呼ばれる化学反応の波によってできると多くの人は信じているし、事実そうであろう。しかし、それではもう生物学者と物理学者との間の溝は埋まったかという、じつはそうでもないのである<カラーページ参照>。

キリンの斑論争

‘科学’誌上でおこなわれた(1933~34)いわゆるキリンの斑論争は、寺田寅彦の弟子である物理学者、平田森三の論文に端を発している。平田の主張を要約すると、

(1)粘土薄層が乾燥するときに、粘土面が縮むことによってできるひび割れ模様は、キリンの斑模様に酷似している。

(2)哺乳動物の胎児において、体の成長に皮膚の伸長が追いつかない場合があれば、皮膚にひび割れがおこり、粘土と同じ機構で模様ができる可能性がある。

(3)キリン以外の哺乳動物の模様(ヒョウ、シマウマなど)も粘土の条件を変えると作ることができる。つまり、皮膚のひび割れは、すべての動物の模様を作り出す共通の機構ではないか、というものであった(図1, 2)。

(2)の、発生の途中で皮膚にひび割れができるというのは、哺乳動物の場合ちょっとありそうもないと思うが、平田の着眼点自体は非常におもしろい。

まず、模様がなにに役立つか(これは生態学の問題)ではなく、模様がどうしてできるかに興味をもったこと。皮膚の細胞は、模様と比べるとはるかに小さい。だからふつうに考えれば、他の臓器(骨とか筋肉とか)の位置を基準として使わなければ、きれいな模様は描けるはずがない。しかし、皮膚の下には、キリンの斑を描けるような形の内部構造など存在しないし、そもそも、キリンやシマウマやヒョウなどの模様は、個体差があるのはもちろん、左右対称ですらない。とすればいったいどうやって? これは、なかなか興味をそそる問題である。

もう一つ平田の発想で重要なのは、すべてのタイプの模様を説明できる原理を探そうとした点で

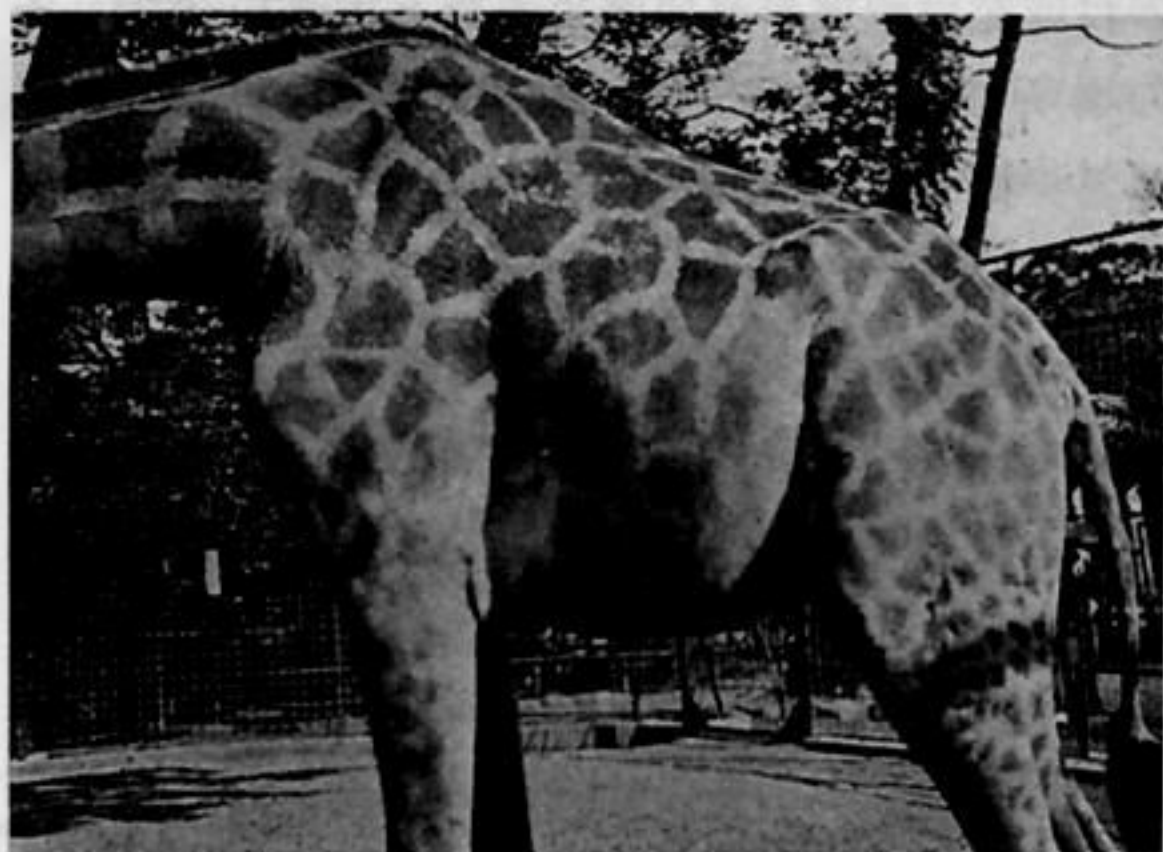


図1 キリンの斑模様⁽¹⁾。



図2 平田模様。粘土に少量の寒天を混ぜたもの⁽¹⁾。

ある。動物の模様は、バラエティに富んではいるが、そのほとんどが“単純なパターンの繰り返し”という点で共通である。それぞれの種で、まったく異なったやり方で模様が描かれていると考えるよりも、“なにか共通の原理があって、種ごとのパターンの違いは皮膚の細胞環境の微妙な違いによって生ずる”と考えるほうが自然であろう(と筆者は思う)。すべてをコントロールする共通の、しかも単純な原理を探そうという指向性は物理学者としては当然のことである。

さて、この論文をうけて生物学者が反発するが、感情的で、上に述べた重要な点を把握してのものとはいえない。“色の違いは組織の違いでなく、色素の配列の違いだ”とか、およそ本質と関係のない反論を述べた上に、“平田氏のごとき態度は危険である”と決めつける。生物学の素人は黙っているといわんばかりである。これに平田氏が“この文は印刷のまちがいではないか”とやりかえしたのだから、もうこの後はまともな論争にはならない。最後に御大の寺田寅彦が、問題の重要性を説明して“もう少し冷静になって考えてみましょう”という論文を載せ、この論争は終わる。

かなり生物学者側に分が悪いようだが、当時の生物学のレベルを考えると、そうした反応もある程度無理もない。昭和の初期といえば、現在のように分子レベルの情報など望むべくもない。動物の形や模様のような複雑な現象は、記載の対象ではあっても、その原理を追求することなど不可能であった。平たくいえば、そんなことを考えても、実際に証明できるはずがなかった。

たしかに“胎児期における皮膚のひび割れ”という平田のアイデア自体は、解剖学的にあり得そうもない。そこから“ではそれ以外のメカニズムを考えよう”とならずに、“そんなことを考えること自体がナンセンス”といった方向に行ってしまったのであろう。岡英通が、とくに頭が固かったとは思えない。生物学はいまも昔も、他の分野の人が考える以上にきわめて現実主義の学問なのである。

チューリングパターン

‘科学’誌上におけるキリンの斑論争が不毛におわった18年後の1952年に、イギリスの数学者アラン・チューリングがこの問題に決定的な解答を発表している(このチューリングは、チューリングテストなどで有名なコンピュータのパイオニアであるチューリングと同一人物である)。彼は、動物の皮膚にみられるような繰り返しパターンを自立的に発生させるような化学反応系(反応拡散系)が存在しうることを理論的に証明したのであり、今日多くの人は、動物の模様はチューリングのパターンであると信じている。

通常、気相または液相の化学反応では、物質は拡散によってつねに均一化し、定常状態において濃度はどこでも一定になる。しかし、特殊な条件の下では、逆に濃度差のある状態をつくりだすことも可能である。チューリングは二つの物質を仮定する。これを仮にA, Bとしよう。AはA自身およびBの合成を濃度に依存して促進するものとする(活性剤)。つまりAの濃度が高いところほど、A, Bの合成が盛んにおこる。いっぽうBはAの合成の阻害剤である。Bの濃度が高いところでは、Aの合成は抑制される。また、A, Bともに拡散によって周囲に広がってゆくが、Bの拡散速度は、Aの拡散速度よりもかなり(通常10倍以上)大きいとする。

さていったいなにがおこるだろうか。局所的にAの濃度がまわりより高い場所を考えよう。Aの合成量は濃度が高いところほど大きいので、その場所でのAの濃度が周囲と比べてさらに高くなる。同じ場所でBの濃度も増大するが、Bの拡散速度はAよりずっと大きいので、Bの大部分は周囲に拡散する。そうすると、周辺部ではAは変化がないのに、Bだけ拡散によって濃度が上昇するため、Aの合成量は逆に減少することになる。つまり、局所的な微少な濃度差がつねに増幅されてしまうのである。反応と拡散のパラメータを適当に選ぶと、どんな初期条件からはじめても、波状の繰り返しパターンをつくって安定化するこ

とが、微分方程式から予測できる。

チューリングの考えがすばらしいのは、平田の提起した問題の核心を完全にクリアーしていることである。第一に、拡散反応波によるパターンは自立的に生じるから、他の位置情報を必要としない。したがって、模様が他の臓器の位置と一致しなくても、左右非対称でもいっこうにかまわない。

第二に、反応拡散波はほとんどすべての種類の動物の模様を作り出せる。コンピュータでチューリングの式を計算させてみると、動物の模様に驚くほどそっくりのパターンを簡単につくることができる。しかも、同じ式を用いても、反応のパラメータをわずかに変えるだけで、シマウマになったりキリンになったりするのである。それは“もうこれで動物の模様は決着がついた”と思わせるのに十分なほど印象的である。本誌昨年10月号(特集: 寺田寅彦と現代)の佐々真一のエッセイでも“キリンの斑はどうやってできるのかとパターンフォーメーションの学会で質問すれば10人が10人とも、ああチューリングですね、と素っ気なく答えるだろう”と記されている(科学: 66, 703 (1996))。確かに物理化学の研究者にとってはそうであろう。だが、ほんとにそれで解決はついたのだろうか。

生物学における

チューリングパターンの意味

チューリングの原論文⁽²⁾の題名は“The Chemical Basis of Morphogenesis”となっている。論文のなかで彼は、反応拡散波が皮膚の模様形成にだけでなく、“形態形成全般に働く基本的なメカニズム”であろうと述べている。

動物の形態形成は、自然における最も驚異的な現象の一つであり、つねに生物学者の興味の対象であった。1個の小さくて丸い(つまり形のない)卵が、限りなく複雑で、かつ精巧な体を作り上げていくさまは、ほとんど超自然の力の存在を信じたくなるほど神秘的である。近年の分子生物学の進歩は、卵がそれほど単純なものではなく、いろいろな分子が、偏った分布をもって存在しており、

発生の初期には、それが位置情報として使われることを、明らかにした。しかし、成体のもつ圧倒的な複雑さ、精巧さを考えれば、卵のもつ位置情報だけに依存してすべての形態形成がおこるとは、とうてい信じがたい。さらに、発生の初期に、卵のもつ位置情報を乱してやっても、なにもなかったかのごとく正常な個体ができ上がる例も、多数知られている。

チューリング理論は、このジレンマを解消する可能性をもっている。反応拡散波の波長は、関与する分子の性質(拡散、合成、分解の速度)に依存して決まるから、胚は、これらのパラメータを調節することによって、任意の長さの位置情報を、作り出すことが可能である。いわば、反応拡散波を、伸縮自在の“魔法の物差し”として使うことによって、正確な形態形成を可能にするわけである。皮膚の模様はその末端の一例にすぎない。

チューリングの理論が生物学者一般に受け入れられたものならば、現在盛んにおこなわれている形態形成の研究における中心的な作業仮説になっていなければならないはずであるが、残念ながらほとんどの研究者の頭には、そんな理論は存在しない。形態形成のメカニズムが解明されてしまったわけでも、かわりとなる理論ができたからでもない。ではなぜか。答えは簡単である。“化学反応の波”の存在が実証されていなかったからだ。

確かに、コンピュータシミュレーションでできるパターンは動物の模様にそっくりである(カラーページ①)。だが、それは証明とはいえない。なにかまったく別のやり方でできることだってありうるだろう。“化学反応の波”などという奇抜に感じるアイデアを信じるにはもっと確実な証拠がいる。そうでなければ、まともに研究をする対象にはなりえない。具合の悪いことに、キリンやシマウマの模様は胎児期に皮膚の上に固定してしまうらしく、生まれた後はただ成長に伴ってひろがっていくだけである。波の存在証明にはなりえない。

そもそも、“理論”が生物学の研究に果たした役割は、物理などと比べればきわめて小さいのである。とくに分子生物学の時代になってからは、

思いもしない“発見”が理論に先行する状況がつづいたため、理論など単なる後知恵にすぎず、何の役にも立たないというのが常識である。だから、いくらチューリング理論が美しくても、それだけで信じる人はいなくてあたり前なのである。

以上のような事情で、40年以上にわたり動物の斑の問題は、理論系の人には“終わった問題”であり、実験系の人には“机上の空論”であり続けたのである。

反応拡散波の実例の発見

1991年に二つのグループが実際に反応拡散波を化学的に作ることに成功し、チューリングの予言はついに現実のものになった。“Stripes from Dreams”と題された解説文(Nature, 352, 568 (1991)のNews and Views)で、理論生物学者WINFREEは“つぎは生物だ”と生物学者に呼びかけている。以前からチューリング理論の美しさに惚れ込んでいた筆者は、これを読んで“よっしゃ、みつけてやろう”と決意したのであった。以下、そのときから始まった筆者の個人的な研究体験を述べてゆこう。

動く模様をもつ生物はいないか

では、どんな動物(模様)があればみんなを納得させられるのか。コンピュータシミュレーションでどんなにそっくりにキリンの斑やシマウマの縞を作ることができても、“波である”ことの証明にはならない。波であることを証明するには、なにかダイナミックな変化を捕える必要がある。ただ、拡散反応波は定常波だから、そのままでは変化(移動)せず、外からみているだけでは“波”なのか“単なる模様”なのか区別がつかない。

波としての変化(動き)をとらえるためには、波のできている場(縞のできている皮膚)になにか変化を与えて、それに対するパターンの変化を観察し、計算による予測と比較すればよいが、どんな分子がかかわっているのか見当もつかない上に、変な薬を与えて動物が死んだら元も子もない。

散々考えた末に、動物の成長に伴う模様の変化を観察することに決めた。もし模様が“波”であれば、皮膚の面積が広がるにつれて、パターンが変化して縞の本数が増えていくはずだし、もし単なる皮膚に張り付いた模様にすぎないのなら、単に縞の間隔が広がっていくだけのはずである。問題は、シマウマやキリンのようにパターンが皮膚に固定せずに、成長しても波を作るメカニズムが生きている動物が果たしているかどうかである。

この考えに基づき、まず、できる限り多くの種類の生物の模様を検索してみた。そのころ筆者はスイスのバーゼル大学に留学しており、近くにバーゼル動物園があったので、この点は非常に便利であった。具体的には、同じ種類の動物で、大きい個体(おとな)と小さい個体(こども)の縞の数を数え、それが大きさに比例しているかどうかを計算していくのである。いろいろな動物の模様を眺めては大きさと縞の数を比べてみたが、残念なことに私がみたすべての哺乳動物では、親も仔も同じ数の縞(あるいは斑点)をもっており、成長に伴って単に幅が広がっているだけであった。そううまくはいかないものである。

しかし、まだまだあきらめるわけにはいかない。バーゼル動物園にはかなり立派な水族館もあったので、今度はさかんに望みをかけてみることにした。珊瑚礁にすむ熱帯魚の模様は、哺乳動物の模様よりも非常にバラエティに富んでおり、かなり期待がもてそうであったが、たいていの水族館の場合、ひとつの種類は1匹しかおらず、比較は結構めんどろである。それでも、図鑑に載っている写真なども利用することによって、何とかいくつかの有力な候補を選び出すことができた。

そのひとつが*Pomacanthus imperator*(タテジマキンチャクダイ)である。しかし、いずれにしろ飼ってみて、実際に模様の変化を記録しないことには話にならない。

タテジマキンチャクダイ

京都大学に帰ってきてから、関西中の熱帯魚屋と水族館をまわり、縞の数と大きさを数え続け、

タテジマキンチャクダイの縞の数が体長に比例して増えることに確信をもつにいたった。しかし、さかなの専門家の誰に聞いても、また毎日熱帯魚をみているお店のひとに聞いても、誰も縞が増えるとはいつてくれないのだ。縞の数が個体によって違うのは、単なる個体変異だというのである。しかし、最後に行った大阪の熱帯魚屋のお婆さんだけは、“縞は増える”と断言してくれた。さっそくその店で水槽と魚を買い、観察を開始した。

結果は呆気ないほどの大成功だった。タテジマキンチャクダイの縞模様にはところどころに枝別れがある。その枝別れがジッパーのように縞に平行に動いたり、つなぎかえをするのだろうと思っていたら、まさにそれがおこり(カラーページ②)、そしてその変化の過程は、チューリングの方程式から計算される予測と、みごとに一致したのだ。

この研究は、いろいろな幸運に恵まれたこともあって、1995年に‘Nature’誌に掲載することができた⁽³⁾。波の形成にかかわる分子などの同定ができていないので、本当に反応拡散波かどうかは、確定的ではないものの、少なくともなにかの“波”が魚の皮膚に生じていることは証明できたと考えている。これで、少なくとも一つは実例が示されたわけだから、今後は生物学者もこの問題を真面目に取り上げるようになるであろう。

元祖平田模様はどこに

では、最後にもうひとつだけ。平田のオリジナルである、“成長に伴って表面がひび割れて模様ができる”，というアイデアに当てはまる実例はホントにないのだろうか。そんなことはありません。そこらじゅうにあります。うそだと思ったら、スーパーの果物売り場に行ってみて下さい。まごうかたなき“平田模様”が1個2000円で山積みになっています(図3)。

こんなことは八百屋さんなら誰でも知ってるのになあ。なんで平田も他の生物学者も気がつかなかったんだろう。えっ？ メロンは平田の時代には食べれなかったらうって？ そうかもしれませんが、探せばまだまだあると思います。今度八百

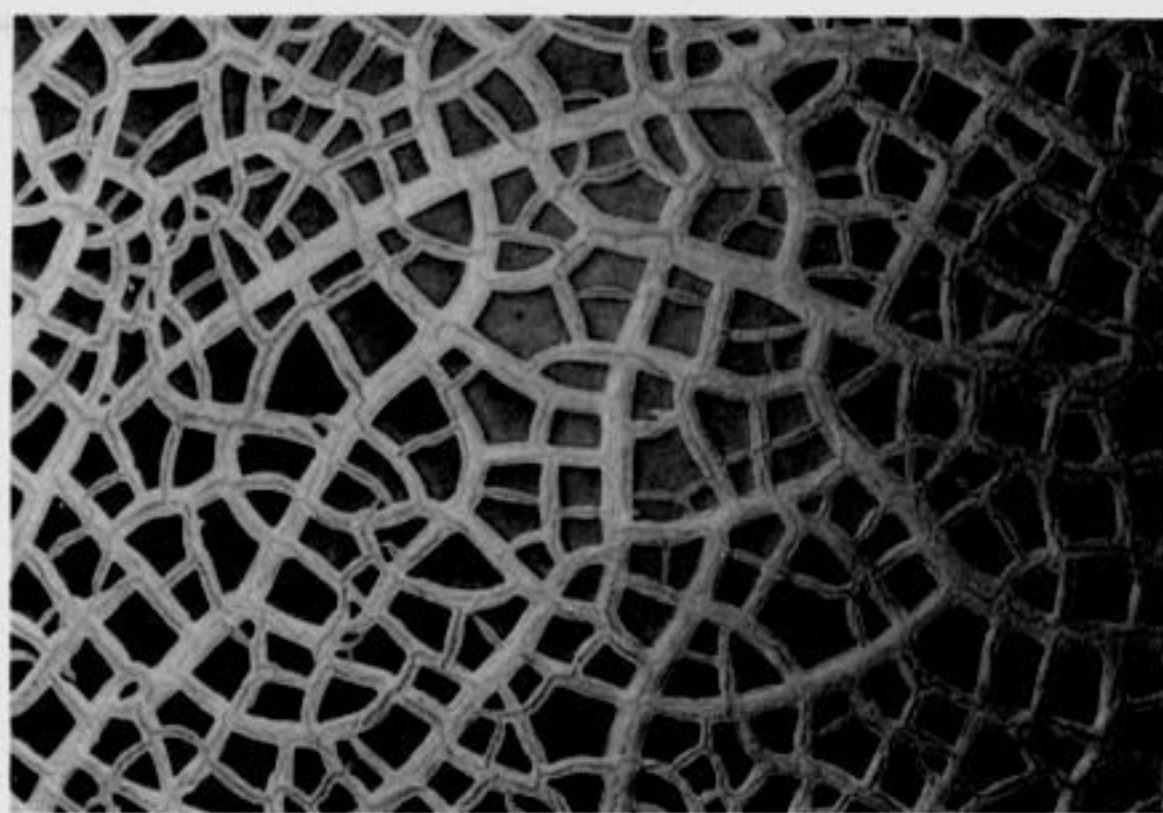


図3 スーパーマーケットでみつけた“元祖”平田模様。

屋へ行くときには、ぜひ探してみてください。

もし岡英通が、“平田モデルに合う模様は実在する。でも、キリンの場合はあてはまらないようだ”と応じていたら、論争はどうなっていたらうか。おそらく、平田も冷静に“なるほど。では、別のモデルを考えよう”と建設的な方向へ行っていたのではないだろうか。そうしたら、もしかすると、反応拡散波の最初の発見者は日本人になっていたかもしれない。チューリングは発表後すぐに死んでしまったが、その後、この考えを発展させたプリゴジンはノーベル賞を受賞している。歴史に“もし”は禁じ手だが、本当に惜しかったと思う。理論家と実験家の有効な共同作業は、今後とも重要でありつづけることは間違いない。

さて、野菜売場で平田模様をみたら、ついでにチューリングパターンがみたくなったと思います。では、魚売場のほうへどうぞ。はいありましたね。さばです。さばの背中の模様こそ、最も典型的なチューリングパターンであります。

(Shigeru KONDO 徳島大学総合科学部)

文 献

- (1) 平田 森三: 科学, 3, 441(1933); (再掲載)66, 759 (1966)
- (2) A. M. TURING: Phil. Trans. R. Soc., B 237, 37 (1952)
- (3) S. KONDO & R. ASAI: Nature, 376, 765(1995)
- (4) 以下は参考として, J. D. MURRAY: Scientific American, 258, 80(1988)
- (5) H. MEINHARDT: Models of Biological Pattern Formation,, Academic press(1982)
- (6) G. M. MALACINSKY & S. BRYANT: Pattern Formation, Macmillan, New York(1984)