

## 細胞分裂

渡辺 敦光\*

はじめに

たった1個のしかもやっと思える程度の受精卵、重さが約3卵の10万分の1程しかないものから出発した人の卵が、卵細胞を繰り返して、種々の体制を作りながら成長して280日たちます。約3年の新生児が誕生します。その時の細胞数は $2 \times 10^{12}$  (2兆)にも達します。そして成人となり、体重70kgの男子は約30兆もの細胞が存在します。7年たちますと体の構成成分の蛋白質や脂肪等とに完全に入れ替わり古い細胞の1部は死に新しいものと入れ替わります。この様に1個の細胞から出発した受精卵は分裂という方法で、細胞の数を増して行く一方では、細胞が死んで行きます。そこで今回は分化の1つの要因である細胞分裂を見渡してみよう。

## 1. 細胞分裂

細胞が分裂する場合、染色体が現われとす。この形態から細胞分裂の過程は前期、中期、後期、終期及び間期と分類されています。すなわち前期には染色体が長く、細い糸として見始め、これが染色糸と呼ばれ、2本と成ります。そしてこちらが凝縮し、肥大し、仁はだんだんと小さくなり、ついに消失します。この頃には核膜も消失し、染色糸は凝縮し、中期が始まります。中期の染色糸は赤道と呼ばれる細胞両板の中間の赤道板に並べられて見えます。動物体の細胞は1回の染色体で見ることを除き、この位置

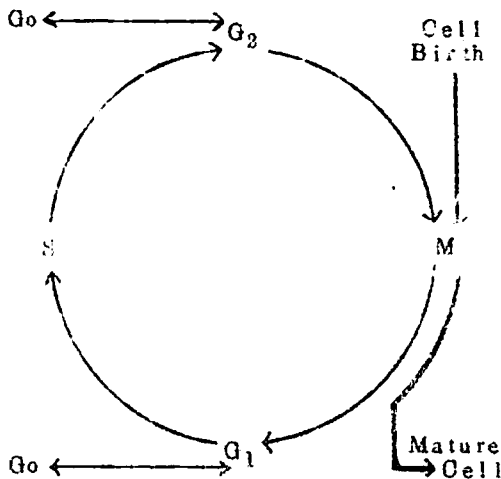
は染色体の種類によって決まっています。だからこの相違により染色体の本数や、形がどうなっているかを決定する事が出来るわけです。この場合染色体の中でDNAの螺旋がどうなっているかとか、相互染色体がどうして相手を認識することが出来るか等々の問題は今のところ解ってありません。

次に動物体が分裂し、各染色体がそれ自身の動原体を持つ様になり、お互いに他の染色体から離れ、ゆっくりと動き始め、娘染色体を両極に移動し(後期)、染色体が両極で密に固って来ると終期に移るわけです。ここで起る事は前期と逆の過程をたどるわけで、核膜が形成され、染色体のコイルが解けて細い糸に戻ります。そして仁と染色中心が現われ、赤道に新しい細胞膜が形成され、2個の娘細胞に分離して、間期に入ります。

## 2. 細胞周期

しかし最近では染色体の見えない時期、すなわち、間期とか休止期とか呼ばれ、細胞学者から軽く見られていた時期が、実は細胞にとって代用の活動な大変重要な時期である事が解り、これを詳しく研究する事により、細胞の色々の様相が解明されるのではないかと考えられて来たわけです。それは細胞がDNAを合成する時期を合成期(Synthesis phase, S期)、染色体の見える細胞分裂のクライマックスである中期を分裂期(Mitotic phase, M期)、

M期とS期の間でDNA量が $2n$ の状態にあるDNA合成準備期、gap 1、 $G_1$ 期、S期とM期の間すなわち一度DNA量が倍加され $4n$ となった時期を分裂準備期、gap 2、 $G_2$ 期と名付け、結局4時期に分類されています。すなわち第1図に示す様に細胞は分裂周期を持っていて、これを細胞周期 (cell cycle) と言います。(第1図)



第1図 細胞周期

分裂期の夫々の時間を調べるには比較的簡単です。すなわち、ある一定時間生物体又は組織片にDNAの前駆体の1つである放射活性の $^3H$ サイミジン( $^3HTdR$ )を与えます。この場合放射活性の水素(トリチウム、 $^3H$ )を含むDNA前駆体を使用するのは、DNAへの取り込みを検べるために、組織の薄い切片を作りての上でオートラジオグラフィを行いますがこの $^3H$ では核がほとんど均一に分布するので分布がはっきりとわかる事と、 $^3H$ は水素( $^2H$ )の代りに入りますので化合物(この場合DNA)に多くの位置がラベルされて、高い比放射能活性が得られる利点があるからです。

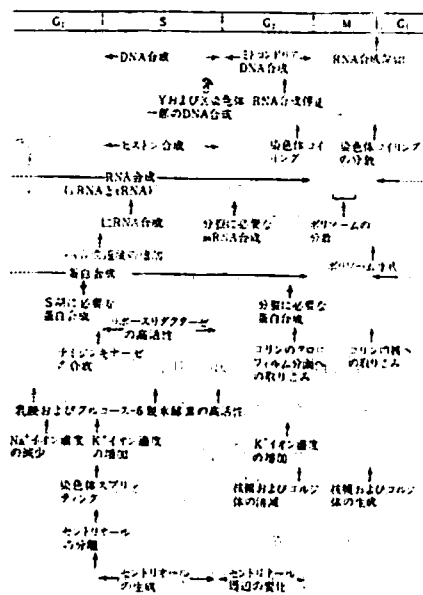
このようにして、ラベルされた組織片を取り出し、切片を作ります。この時、ある過程で、酸で処理しますと、未だDNA合成をしていない低分子のサイミジンは除くことが出来、DNAに組込まれたもののみが残ります。その上に写真の乳剤をかけ、現像を行いますと、 $^3H$ のある場所は黒点として、主に核上に見られます。次にその様にして標識された核、主に分裂像を追いかけて行くわけです。そうしますとある一定時間はラベルされた分裂像は見られません。というのはラベルする時間が短いので未だその時合或期に入っていた細胞でも未だM期に達していないからであります。この時M期に入って分裂像を示すものは $G_2$ 期にあった細胞群です。だから最初に標識のある分裂が現われるまでの時間は $G_2$ に相当するわけです。次にある一定時間後だんだんとより多くの分裂像の中にアイソトープが見られる様になり、ついには100%の核がラベルされます。その後ラベルされた核は次第に減じて来ます。この100%になるまでの時期がM期で、その後100%の標識分裂像がある程度続きますが、これは以前DNA合成を行っていた細胞群が出て来ているわけがこの時期がS期で、ラベルが減少しついになくなるとまでを $G_1$ 期というわけです。一般的には上記の様に調べますが、培養細胞等は顕微鏡で連続的に観察し、1個の細胞が2個になるまでの時間を求める事で細胞周期を調べる事が出来ます。M期だけですと細胞分裂を止めるコロヒドンを使用して、単位時間あたりの分裂数の増加を求める事が出来ます。最近では5-アミノウラシルという薬物を使用して $G_2$ を決定する方法が報告されています。又1つの核の中のDNA量を測定する機械、円偏光光度計を使用して、夫々細胞周期の細胞集団を調べる事も出来ます。

この細胞周期は生物の種類、同じ種であっても年齢とか、組織の種類、外界の温度等によっても異なっています。例えば、卵割期の初めではG<sub>1</sub>期はほとんど見られませんがだんだんと長くなります。M期やS期はあまり変わらないので全体的な細胞周期が長くなるわけですね。次に肝臓細胞ではG<sub>1</sub>期が10時間、S期が10時間、G<sub>2</sub>期が10時間、M期が1.50時間、G<sub>1</sub>期が8.90時間で全周期は20.50時間ですが、15日経ちますと、G<sub>1</sub>期が8.90時間にもなり、他の期間も変り変動しませんので細胞周期は16-50時間にもなります。もっと発生が進み生後8日目になりますと、なんと29時間にもならず、同じ組織でも時期によって異なっています。例えばラットの水晶体上皮細胞の細胞周期ではS期が10時間、G<sub>2</sub>期が5時間、M期が1.2時間、G<sub>1</sub>期が10時間で、合計16.5日ですが、赤道面付近の細胞は19日にもなり、中心部では250日と考えられています。細菌のタマホコリカビなどは生涯を通じてG<sub>1</sub>期の変動が細胞周期を長くして行く原因の様です。又このG<sub>1</sub>期は外界の環境要因でも支配されます。

非増殖性の細胞をG<sub>0</sub>といいます。(第1図) 分裂をしていない細胞の大部分、例えば筋肉や神経等はG<sub>1</sub>期で止まっていますが、細胞の中には変りものもいて、G<sub>2</sub>期で止まっているものもあります。ウサギの耳の表皮細胞とか、水晶体の上皮細胞とか、ヒトの末梢白血球中とか、マウスやラットの腎臓やニワトリの食道細胞等が知られています。なぜG<sub>2</sub>期で止まっているかは良くわかっていませんが、傷をつけられたりしますと、すぐに修復が必要なので、そのための分裂が必要なのかも知れません。

この細胞周期の間に細胞は様々な事を行っているわけです。すなわちS期は当然DNA合成を、M期は分裂とかを。夫々の時期にどの様な

事が行われているかを調べるためには例のHeLa細胞等の培養細胞を使用します。これは全部の細胞周期を同じにする(同調培養)わけですね。その方法は例えば中期の細胞は多くなり、ガラス面から離れ易くなる性質を利用し、まず細胞をガラス面に吸着させます。次に多量のサイタジン(TdR)のついた培地を替えますと、細胞は分裂する事が出来なくなります。ある時間後TdRを培地から除いてやり、正常な培地を入れ替えますと細胞は一旦に分裂を開始するわけですね。この様に同調させた細胞を多く集め、生化学的の分析を行えば良いわけです。その際にして研究された結果は第2図に示します。



第2図 細胞周期マップ  
(岡田 71より)

今のところこの様な培養細胞のみでしか研究を行き事が出来ておりません。というのは大部分の動物では前に述べた様に分裂のリズムが同じであるから、又同調培養の方法が大変困難である、あまり良くわかっておりません。すなわち、この動物から何よりも分裂に必要な諸因子が抽出されてきた、その中で、又分化が完了した場合どうなっているかという事は今後明らかになればならない問題だと思えます。

### 3. 分裂と分化

そこで、まず分裂と分化について少しわかっていいる事を述べてみましょう。一般には分裂した後細胞は分化すると考えられています。受精卵は当然卵割期を通り、ある時期まで同調的に分裂を行っています。中期で核膜が消失しますので、核と細胞質とが入れ混ります。受精卵は形としては未分化な状態ですが、細胞質中にはすでに分化が起っていて、物質の分布に差があります。すなわち核の位置が偏っていますし、卵黄粒の分布の差、イモリ等で見られる皮層の灰色新月環等があります。それらの物質は分裂する間に特定の細胞のみに分配され、それが核に作用して、次に核から細胞質へと情報を流します。この様な事が起る事で細胞間に同調性が失われ、だんだんとG<sub>1</sub>期が長くなり、G<sub>1</sub>期で作られた産物が再び核に働きかけ、遺伝子の発現を調節している色々な方向への分化が進行すると考えられます。ある程度分化の方向が決定されますと、今度は一定の形態を保つために細胞数を増やすための分裂が起る。(この場合組織により分裂のリズムが異なる事が、分化を決定しているかも知れません。)この様に分化のための分裂と分化の安定又は保持のための分裂があると考えられます。

一価分化した細胞は2度と分裂しません。別の筋肉のクローン培養を又例に取ります。筋原細胞はまずDNA合成を行い、細胞分裂を行って、G<sub>1</sub>期で多核の筋原細胞を作って行きます。そこで筋原細胞を10<sup>6</sup>個程度の蛋白質分解液で取り除くことで約1個1個にして、これを200個の細胞を10<sup>6</sup>個の細胞に混ぜさせ、筋原細胞を作らせないように、1000分の細胞がラベルされておりました。次にラベルされている細胞と、細胞を取り除いた細胞とを混ぜて培養しますと、この2つの細胞の両方からランダムに細胞が形成されています。今度は筋原形成の過程で、この細胞を10<sup>6</sup>個の細胞に混ぜますと、筋原細胞のみがラベルされ、もうすでに融合している細胞群にはラベルが見られませんでした。この事から細胞が融合した後は筋肉繊維の中の細胞はDNA合成も分裂も起さない事が証明されました。

水晶体も上皮細胞から繊維細胞に移る過程でDNA合成が行われ、分裂し、安定なクリスタリンのmRNAを作ります。繊維細胞になりますと2度とDNA合成も細胞分裂も行わず、死への方向へと進んで行きます。一般に分化が終了しますと安定なmRNAを作り、分裂しないと考えられています。そこで次になぜ分裂しないのかについて少し考えてみましょう。

### 4. 分裂の調節

以上の様に分化が終りますと一般にその組織の細胞は分裂しませんが、分裂を阻害する様な物質が報告されています。

その1つにデハイドロアスコルビン酸(DHA)があります。これは細胞内のグルタチオンと拮抗作用があり、DHAが多く存在しますと分裂を阻害し、逆にグルタチオンの濃度が増しますと分裂が増します。これらの物質は一般に

細胞中に存在し、電子伝達系と関係しているわけです。特殊な物質として、Bullough 一派によって研究が行われている上皮細胞の分裂を阻害する物質、Chalone があります。これは水に可溶ですが不安定で、透析出来ない位の大きな分子量を持ち、熱すると活性が失われ、アルコールで沈澱し、凍結乾燥を行う事の出来る塩基性の糖蛋白と考えられています。作用機序は細胞周期の  $G_2 \rightarrow M$  に入るところか、 $G_1 \rightarrow S$  に入るところを阻害するらしく、アドレナリンと結合して働く様です。寝っている時はこのホルモンの分泌が減少しますので上皮細胞の分裂が上昇します。反対に動物が起きて活動している時は、アドレナリンの分泌が増大する。と同時に chalone と結合し、分裂像が減少します。この事は昼と夜とで分裂像の数が異っていると言われている事と一致します。この様な分裂にリズムを持っている上皮は、人、モルモット、ウサギ、その他の動物で、又組織も種々で口の上皮、水晶体上皮、食道、胃の粘膜上皮等で調べられています。更にホルモンとの関係を調べるために、アドレナリンを分泌する副腎皮質を除いてやりますと、この昼と夜の分裂のリズムが破れ、上皮細胞の分裂は高頻度になります。これにアドレナリンを投与しますと、分裂像は減少します。

傷つけられた組織は、寝っている場合と比較して10倍位の分裂像を持っていますが、この場合、chalone の阻害がはずされたと考えられています。又年齢により分裂周期や数も減少して来ますが、これは若いもの程、chalone の含量が少なく、年を取るにつれてその含量が増して来ます。chalone と細胞の死との間には相関関係があり、夫々の細胞の生命の長さが分裂の割合と関係していてその事が細胞分裂を

支配する様な機構が夫々の動物の生命に影響する様です。

ガン化した細胞は全体的な細胞分裂のリズムが破れ、異常に分裂してどんどん増殖して行きます。ある種のガンでは、chalone が関係しているらしく、ガン細胞のみを動物に移しますと、その動物は死にますが、一諸に chalone を投与しますと、その動物はガン化が抑えられる事が知られています。

この様に分化の程度が進むにつれてDNAや chalone 様の物質が合成され、分裂を調節し、それで細胞分裂の恒常性が保たれている様です。いつどの様に、この様な調節が行われるかは今のところ不明です。

#### おわりに

大雑に細胞が分裂する事を見て来ました。分裂の目的として、細胞個体、種族の増殖、維持、若返りとか障害に対する治療、環境への適応、疾病に対する抵抗性の獲得とか進化等と大ざねに、凡てを語る事は出来ません。卵割である程度同調分裂を行っていた細胞が、だんだんと分裂調節が行われて行く事をお話し、Chalone の様な物質が作られて行く事を述べました。もし細胞周期を本当に調節出来るよりになると、ある種のガンなどはもう少し治療の面から進歩する事でしょう。でも細胞が分裂するという機構すら何もわかっていない現状です。

#### 謝 辞

本稿の御校閲と、温かかな御助言と御比喩を賜わった恩師九州大学理学部生物学教室の川上泉教授に謝意を表します。