

骨と歯と遺伝子

木曾太郎*

はじめに

進化の総合説によれば自然選択は進化の方向性を決めるのであって、進化の駆動力はあくまでも遺伝子の突然変異に由来するものである。現在までのところ進化学の議論の中心は自然選択であったが、発生的な制約といった考え方の定着や、昨今の分子生物学の発展をかんがみると今後は遺伝子と形態進化の関係が議論の中心になってくると考えられる。究極的には、実際に起こった突然変異によって形態進化が跡付けされるのではないかと考えられる。既に節足動物ではホメオティック遺伝子群の変化による体節の特殊化が、昆虫のような複雑な体制を生み出したのではないかといった議論(Raff and Kaufman, 1983)がなされている。そこで本稿では今までそういった議論のされることの少なかった脊椎動物の硬組織に関して、即ち骨と歯の関係や皮骨のあり方について、遺伝学や細胞生物学的な結果をふまえ、系統進化的解釈を捉え直すことを試みた。

1. 骨と歯の関係

分子生物学・生化学・細胞生物学

哺乳類の歯にはエナメル質・象牙質・セメント質という3種類の硬組織が観察される。そのうちエナメル質は他と性質を大きく異にするため今は触れないでおく。象牙質と骨を比較すると、有機基質(無機結晶以外の有機成分)にはコラーゲンやBGPなど共通性する成分が多いが、象牙質に特徴的なタンパク質(ホスホリン, DSP)も見つかっている(cf.久保木, 1995)。顕微鏡的にいうと骨のほうに基質に取り囲まれた細胞を含んでいて、極性ははっきりした、基質に埋もれることのない象牙質の細胞(象牙芽細胞)と大きな違いがある。セメント質はという形態的には骨に似ており、有機基質も基本的には骨と共通の成分が多いが、最近ではウシ歯セメント質からCAPと呼ばれるセメント質固有のコラーゲンが知られていて(Wu et al., 1996)、骨との相違が認められる。また細胞増殖因子の一つCGF(Yonemura et al., 1992)がセメント質だけ

から知られており、やはり骨との違いが明らかになっている。骨とセメント質との相違ということであれば、BMPというタンパク質が骨形成にとって重要であるにもかかわらず、セメント質では見つかっていない(棟方・西村, 1999)という事実も加えておく。このBMPは培養細胞系で軟骨や骨への分化を引き起こす(三品・中島, 1998)。また、BMP遺伝子のノックアウトマウスで骨格の形成異常が起こること(Luo et al., 1995)が観察されている。歯全体ということであれば、BMPはその発生に重要な役割を果たしている。歯上皮から分泌されたBMPは、間葉(将来の象牙芽細胞になる部分)での他の遺伝子の発現を促進する(Jowett et al., 1993)。また、BMP下流の遺伝子のノックアウトマウスを用いた実験から歯の異常が示されている(里方・内山, 1995)。つまり歯と骨の発生で共通の遺伝子システムが作用しているということである。しかし両者には相違する面もあって、例えばBMPタイプIAレセプターを介するシグナルが骨と歯で異なる可能性も示されている(三品・中島, 1998)。

上の研究は器官形成・形態形成(形作り)の意味合いが強いが、組織形成(材質・構造の形成)という点からも興味深い事実が知られている。*Cbfa-1*という転写因子がホモで欠失したマウスの個体では全く骨形成がストップし、ヘテロでは頭蓋と鎖骨が石灰化しないという表現形をとる(Komori et al., 1997; Otto et al., 1997)。ヒトではその遺伝子の異常が頭蓋鎖骨異形成症を引き起こすことがわかった(Mundlos et al., 1997)。*Cbfa-1*変異個体ではオステオポンチン、オステオカルシンの産生がストップしているのに対し、コラーゲン合成が正常であることなどから骨芽細胞への分化のどこかの段階がブロックされていると考えられる(Ducy et al., 1997)。従って、*Cbfa-1*は骨芽細胞の分化にとって必須の因子であることがわかる。また、*Cbfa-1*ノックアウトマウスでは間葉細胞が象牙芽細胞へ、内エナメル上皮がエナメル芽細胞へ分化できなくなっている(小守, 1999)。そして*Cbfa-1*が正常象牙芽

Tarou M. Kiso

Bones, teeth and genes

* 大阪市立工業研究所 生物化学課

細胞で強く発現している（小守, 1999）ことが判明している。これらのことから、細胞分化という観点から見て、骨芽細胞と象牙芽細胞は共通の基盤を持っているといえる。この二つの細胞は培養系においてビタミンD₃によって基質の合成が促進される（小泉・高垣, 1999）など、ほかにも共通した面を持っている。象牙芽細胞でのIGF-1（増殖因子の一つ）を用いた基質タンパク質の合成促進（棟方・西村, 1999）も、骨と共通した性質である。このIGF-1はセメント質にも含まれるのだが、ラットでは有機基質の合成促進が示されているが、イヌでは異なる結果が得られるという（棟方・西村, 1999）。少ない種類での研究を一般化することの危険性を示すよい例とも言える。最後に注目しておきたいことは、先ほど*Cbfa-1*のところで述べたように、皮骨系（頭蓋や鎖骨のような膜性骨）とそれ以外の骨との間に発生遺伝学的に違いがあるということである。頭蓋鎖骨異形成症では歯牙異常が認められることもあり（石川・秋吉, 1984）、発生遺伝学的に見て、歯は骨の中でも皮骨により近い性質を示すかもしれないとだけ述べておこう。

骨と歯の系統的結びつき

ここまで述べてきたような骨と歯の類同関係は実は古生物学的に見て整合的なものである。Ørvigは、骨甲類の皮甲を詳細に調べたうえで骨と歯（象牙質）に祖先子孫関係があるのではないかと主張した（Ørvig, 1967）。まず骨のように細胞同士がいくつかの突起を出して密に連絡し合った組織から、特定の突起が際立ってきて、遂に象牙細管を有する真の象牙質に至るまでの進化的系列が見て取れると報告している。また、サメ類の一部に見られる骨様象牙質については歯根部で骨単位オステオンに移行する（Ørvig, 1951）と指摘しており、骨と象牙質の関係が非常に深いことを示している。別の系統では、板皮類の皮甲で骨と象牙質の中間的な組織（半象牙質）を見ることができ（Ørvig, 1967）。この場合には明らかに一つの発達した突起を持つ、象牙芽細胞様細胞が基質に埋まった状態で存在していた。このような原始的な脊椎動物についての硬組織の観察に基づいて、どちらが祖先でどちらが子孫であるかということには大きな問題があるにしても（Smith and Hall, 1990）、骨と象牙質が中間的な状態を橋渡しとして互に移り変わりうるという点で、発生上の遺伝子の根拠を同じくすることはありそうなのである。*Cbfa-1*を中心とする細胞分化の系がその共通する発生システムを担っているのであろうと考えられる。

形態学の方から、アスピディンと呼ばれた異甲類の無細胞骨とセメント質の進化的な繋がりが主張されて

いる（Halstead, 1969; 後藤, 1988）。前述の骨とセメント質の生化学的な共通性はそのことを暗に支持するものであらうと思われる。しかしやはり、骨-象牙質-セメント質には厳然とした違いがあり、例えば有機基質の合成に関わる遺伝子発現様式が異なっているのは、進化の過程で異なる組織として変異し選択を受けてきたからである。逆にいえば、このように異同の判っている発生経路を丹念に比較することにより、形態進化を駆動してきた突然変異を明らかにできるとと思われる。

II. 鱗の進化

皮骨の発生物学

カメの甲羅は皮下の骨の板を主要な構成物とするが、その発生は非常に興味深い。甲羅の原基は発生初期に組織学的に見て四肢の原基と同じような形態をとることが知られているだけでなく（Hall, 1998）、共通の遺伝子産物（細胞接着に関わる因子）が発生に重要な役割を果たしている（Burke, 1989）。四肢の発生初期に働く他の重要な遺伝子（FGF, Wnt, HH）は歯や羽毛の形態形成でも初発に大きな役割を果たすことが知られているが（野地, 1995）、カメの甲羅が同様な遺伝子群によって初発の発生過程を駆動されることは十分に考えられる。やがて甲羅原基の中に、肋骨を作る中胚葉細胞と起源を同じくする細胞の一群が入り込むことによって、肋骨と一体化した甲羅を形成する。つまり、カメの甲羅は歯などとの関係が深いのではなかろうかという推測が可能であらう。

皮骨ということで見逃してはならないのが魚類の骨鱗である。養殖コイの鱗の数についての変異が古くから知られていて、遺伝学的な解析が行われてきた。カガミゴイのような鱗の少ない変異体の研究から、鱗の数を支配する2つの遺伝子座が知られている（Kirpichnikov, 1979）。一つは野生型（体表が一面鱗に覆われる）が優勢である遺伝子座で、咽頭歯には影響がない。もう一つは野生型が劣勢のホモになっている遺伝子座で、こちらは変異体で咽頭歯の数が少なくなっている。つまり発生的には歯と皮骨（鱗）が共通のメカニズムを利用しているが全面的に同じというわけではない。その両義的な関係が皮骨の数という単純な点にも反映されているということは重要なことである。

2通りの皮骨の進化

*Cbfa-1*の話と総合すると、組織学的に見て骨（皮骨を含む）は象牙質（歯）と同じ基礎を持つが、形成のスイッチということでは歯とリンクしたりしなかったりするのである。では、皮骨の進化の過程で形成スイッチの二重性を匂わせることは見出せるだろうか。

有羊膜類を例に考えてみる。皮骨の発達した系統の

うち、カメ類、主竜類の一部（ヨロイ竜類）、哺乳類の貧歯類は歯（特に前歯）の欠如が体表の装甲の発達とリンクしているようにみえる。カメ類は前歯にとどまらず歯全部が欠如している。ヨロイ竜類についていえば、前歯（前顎骨に生えた歯）の欠如（松井, 1992）は角竜類やハドロサウルス類との共有派生形質のように見えるが、系統的には後二者とは前歯を有する原始的鳥盤類から分岐して別系統になっていると考えられる（Benton, 1997）ので、固有派生形質として皮骨の発達と進化的にリンクしていると考えることができる。主旨とはやや外れるが、皮骨という形をとっていないものの、角竜類の角やハドロサウルス類のトサカがやはり前歯の欠如と発生学的な関連を有している可能性は否定できない。というのもアリストテレスが述べているところでは、反芻動物について角を有するものに限って上顎の前歯が欠如していて（Russell, 1916）、形態形成上の制約である可能性があるからである。そして同じ主竜類のうち鳥類は、羽毛の発達と歯の欠如が時間的な前後があるにしてもリンクしていると考えられる。羽毛と歯が同じ遺伝子発生システムを持っていることは前述したとおりである。貧歯類の歯の減少と装甲の発達はアルマジロ類でみられ、特にグリプトドン類でその極に達する。しかし歯の減少は他の貧歯類にも見られるから、歯と皮骨のはっきりした連関を示すものとは言えないかもしれない。とはいえ貧歯類は爪の発達が著しい。爪は毛と同じ発生を示し、四肢や歯などと同じ遺伝子発生系に属すると考えられる。従って貧歯類では歯の減少に伴って、からだの構造物（歯と同じ発生システムを有するものに限られるが）を発達させねばならず、その一環として装甲を持つ仲間が現れたと考えることも無理すればできる（アルマジロ類でも爪が発達していることから考えて、このような説明が貧歯類の進化において当を得たものかどうか疑わしい）。このような考え方がやはり歯の減少した有鱗類（センザンコウ）の進化をよく説明してしまうのは不思議といえる。つまり有鱗類での爪の発達と角質鱗（毛と同じ発生的起源を持つ）の発達である。歯と皮骨（もしくは爪など）の進化は二つの系が同じ発生メカニズムを共有していることによって、どちらかの形態変異がもう一方の形態変異の前提となっていると考えることで説明できる。ただし、上の有羊膜類の例ではコイにおける鱗の変異の出方と異なって、歯の減少が皮骨の発達をもたらししている。このことは逆に、歯と皮骨が無関係に変異した上で連関した強い選択がかかったという証拠になる可能性もある。

一方で、ワニ類やヘビ類、トカゲ類、パレオサウルス類、原始的な主竜類は比較的発達した皮骨を持つにもかかわらず、歯は十分に発達している。これは明ら

かに皮骨が歯とリンクしない遺伝子座で起こった変化を示すものである。しかし、ワニ類と原始的な主竜類の皮骨とヨロイ竜類の皮骨は祖先子孫関係にある（Carroll, 1988）とする説がある。また、カメ類がパレオサウルス類と系統的に近いのであるとする説（Lee, 1993）を採用すれば、カメ類の皮骨とパレオサウルス類の皮骨は繋がりがあるということになってしまう。つまり皮骨の発達の仕方にはここで取り上げているような違いはないということになる。もっと言えば、古生代の両生類にあった皮骨がこれらの有羊膜類の皮骨と世代間で途切れることなく受け継がれたのであれば、その進化的発達に二つの経路があったと考えることが本当に妥当であるかどうか疑問に思える。これは今後の発生生物学の発展によって解決されるものと思われる。

ここで上の区別に有利と思われる示唆的な事柄を述べておく。異なる発達の仕方をしたと考えられる皮骨同士を比較すると、形態的な違いが見えてくるのである。カメの甲羅の場合には表面の角質鱗の区画と皮骨の境界が一致しないが、トカゲ類などでは一致するようである。このことは表皮の発達と皮骨の発達の関係にそれぞれのケースで違いがあることを示す。また、貧歯類では装甲の表面は球状を呈し（Burmeister, 1874）、トカゲ類の平板な皮骨と異なる。

祖型から得られる根拠

このような2タイプの皮骨進化を示唆する事実が古い魚類の中に見ることができる。皮骨の古い形は魚類の鱗である。現生の硬骨魚の多くは骨鱗であるが、歯状体を伴うことがある（Bhatti, 1938）。歯状体は歯と同様の構造を有している。四足動物が由来するとされる総鰭類や肺魚類が本来持っていた鱗の祖先的な形はコズミン鱗であって、その構成は骨の基底の上に象牙質様の構造が載っている（後藤, 1982）。真骨類の骨鱗も遡れば、ガノイン鱗、パレオニクス鱗となり（後藤, 1982）、やはり骨質の基底の上に象牙質様の構造を載せた形になっている。さらに古くは無顎類の外皮で、これも基底の骨の上に象牙質結節を載せている。つまり、古いタイプの皮骨は歯の構造と密接な関係にあって、組織形成上は言うまでもなく形態形成上も結びついていた可能性が高い。板皮類では、外皮の象牙質構造は退化傾向にあるが、板鰓類や歯鱗類では逆に骨の基底が大きく広がらずに、象牙質様構造の一つ一つが独立した鱗として存する。すなわち、歯と連関しない場合は基底部の傾向が強く、歯と連関する場合は象牙質構造の発生との関連を引きずっていると考えればよく理解できる。もしくは古生代の魚類にしばしば見られた、外皮の小片化（Ørving, 1968）と結びつけたほう

がよいかもしれないが、そしてIでも述べたように、骨（皮骨）と歯（象牙質）は組織形成に関して共通性を持っているのだから、皮骨の進化が歯の形質とリンクしたりしなかったりすることは決して絵空事ではない。そして棘魚類の中で2タイプの鱗の形式が観察されていて（Gross, 1947）、皮骨の在り様が一つの系統中で固定されるものではないということが容易に理解されるのである。

まとめ

最近の発生生物学等の成果は、これまでの化石から編み上げられてきた古生物学的な進化の描像と絡み合うと極めて興味深い世界を見せてくれる。この皮骨に限って言えば、骨と象牙質との分化、皮骨の発達の違いといった進化のポイントを示してくれている。これから遺伝子と古生物が手を取り合った形態進化の研究が進むことを期待したい。

文 献

- Benton M. J. (1997) *Vertebrate Palaeontology*, 2nd edition. Chapman and Hall, London.
- Bhatti H. K. (1938) The integument and dermal skeleton of Siluroidea. *Transactions of the Zoological Society of London* 24:1-82.
- Burke A. C. (1989) Development of the turtle carapace: Implications for the evolution of a novel Bauplan. *Journal of Morphology* 199:363-378.
- Burmeister H. (1874) *Monografía de los glyptodontes en el Museo Publico de Buenos Aires. Anales del Museo Nacional de Historia Natural de Buenos Aires* 2:1-412.
- Carroll R. L. (1988) *Vertebrate Paleontology and Evolution*. Freeman, New York.
- Ducy P., Zhang R., Geoffroy V., Ridall A. L., and Karsenty G. (1997) *Osf2/Cbfa1*: A transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 89:747-754.
- 後藤仁敏 (1982) 魚類の鱗の進化に関する一考察. *化石研究会誌* 15:17-25.
- 後藤仁敏 (1988) サメ類の皮歯および歯の発生と脊椎動物における硬組織の系統発生. 大森昌衛・須賀昭一・後藤仁敏 (編) *海洋生物の石灰化と系統進化*. 東海大学出版会, 東京:219-246.
- Gross W. (1947) Die Agnathan und Acanthodier des Obersilurischen Beyrichienkalks. *Palaeontographica* 96:96-161.
- Hall B. K. (1998) *Evolutionary Developmental Biology*, 2nd edition. Chapman and Hall, London.
- Halstead L. B. (1969) *The Pattern of Vertebrate Evolution*. Oliver and Boyd, Edinburgh.
- 石川梧朗・秋吉正豊 (1984) *口腔病理学 I* 永末書店.
- Jowett A. K., Vainio S., Ferguson M. W., Sharpe P. T., and Thesleff I. (1993) Epithelial-mesenchymal interactions are required for *msx1* and *msx2* gene expression in the developing murine molar tooth. *Development* 117:461-470.
- Kirpichnikov V. S. (1979) *Gneticheskie osnovyi selektsii ryib*. Nauka, Leningrad.
- 小泉忠彦・高垣裕子 (1999) 歯（象牙質）は生きている. *化学と生物* 37:220-222.
- 小守壽文 (1999) 硬組織形成を制御する因子 *Cbfa1*. *実験医学* 17:281-286.
- Komori T., Yagi H., Nomura S., Yamaguchi A., Sasaki K., Deguchi K., Shimizu Y., Bronson R. T., Gao Y.-H., Inada M., Sato M., Okamoto R., Kitamura Y., Yoshiki S., and Kishimoto T. (1997) Targeted disruption of *Cbfa-1* results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblast. *Cell* 89:755-764.
- 久保木芳徳 (1995) 骨形成と細胞外マトリックス. 蛋白質・核酸・酵素 40:475-491.
- Lee M. S. Y. (1993) The origin of the turtle body plan: bridging a famous morphological gap. *Science* 261:1716-1720.
- Luo G., Hofmann C., Bronckers A. L., Sohocki M., Bradley A., and Karsenty G. (1995) BMP-7 is an inducer of nephrogenesis, and is also required for eye development and skeletal patterning. *Genes and Development* 9:2808-2820.
- 松井正文 (1992) 動物系統分類学, 第9巻下B2, 脊椎動物 (IIB2). 中山書店, 東京.
- 三品裕司・中島和久 (1998) 本当にBMPは骨形成因子か? 歯形成因子か? *細胞工学* 17:384-398.
- 棟方正信・西村和晃 (1999) 歯周組織再生のカスケード. *化学と生物* 37:164-171.
- Mundlos S., Otto F., Mundlos C., Mulliken J. B., Aylsworth A. S., Albright S., Lindhout D., Cole W. G., Henn W., Knoll J. H. M., Owen M. J., Mertelsmann R., Zabel B. U., and Olsen B. R. (1997) Mutations involving the transcription factor *CBFA1* cause cleidocranial dysplasia. *Cell* 89:773-779.
- 野地澄晴 (1995) 形態形成遺伝子群の反復作用と重複. *細胞工学* 14:1425-1433.
- Ørvig T. (1951) Histologic studies of placoderms and fossil elasmobranchs. *Arkiv for Zoologi* 2:321-454.
- Ørvig T. (1967) Phylogeny of tooth tissues: Evolution of some calcified tissues in early vertebrates. In *Structural and Chemical Organization of Teeth* (Miles, A. E. W. ed.), Vol. I, 45-110, Academic Press, New York.

- Ørvig T. (1968) The dermal skeleton; general considerations. In Nobel Symposium 4: Current Problems of Lower Vertebrate Phylogeny. (Ørvig T. ed.):373-397, Almqvist and Wiksell, Stockholm.
- Otto F., Thornell A. P., Crompton T., Denzel A., Gilmour K. C., Rosewell I. R., Stamp G. W. H., Beddington R. S. P., Mundlos S., Olsen B. R., Selby P. B., and Owen M. J. (1997) Cbfa-1, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. *Cell* 89:765-771.
- Raff R. A. and Kaufman T. C. (1983) *Embryos, Genes, and Evolution*. Mcmillan, New York.
- Russell E. S. (1916) *Form and Function, a contribution to the history of animal morphology*. John Murray, London.
- 里方一郎・内山 聖 (1995) 不妊を示すHoxa10欠損マウスと口蓋裂・歯の発生異常を示すMsx1欠損マウスの解析. 蛋白質・核酸・酵素 40:2134-2143.
- Smith M. M. and Hall B. R. (1990) Development and evolutionary origins of vertebrate skeletogenic and odontogenic tissues. *Biological Reviews* 65:277-373.
- Yonemura K., Narayanan A. S., Miki Y., Page R. C., and Okada H. (1992) Isolation and partial characterization of a growth factor from human cementum. *Bone and Mineral* 18:187-198.
- Wu D., Ikezawa K., Parker T., Saito M., and Narayanan A. S. (1996) Characterization of a collagenous cementum-derived attachment protein. *Journal of Bone and Mineral Research* 11:686-692.

Abstract

Precise biochemical researches about vertebrate hard tissues, bone and tooth, have been performed recently. Histogenesis of the tissues has been understood in terms of molecular biology. In this paper the developmental mechanisms clarified by the recent biochemical studies will be applied to interpreting paleontological data on evolution of vertebrate hard tissues.