

細胞生物学から見た進化

木曾太郎*

Interpretation of evolutionary changes by cellular biology

KISO Tarou M.

Abstract

Recently developmental mechanisms of vertebrates have been understood from the viewpoint of cellular biology in detail. In this paper, evolutionary changes in vertebrate history were recognized as changes of the developmental processes and discussed on the basis of cellular biology.

1. はじめに

生物の進化的変化を研究する上で、篩としての自然選択に着目するだけでなく、その変化を生み出した変異の出方に焦点を当ててもよいはずである。つまり、変化の系列をものとして考究する立場である。この見方は発生学的な知見との相互作用の上に成り立つ。そういった観点に立つ場合、多数の形質がまとまって複数の系統に跨って変化するような場合は特に注意を払うことが重要だろう。なぜなら、そこで変化している形質どうしに発生学的な結びつきが潜んでいるのではないかと疑われるからである。このことが発生学に新たな知見を提供する可能性がある。逆に発生学的な関連が知られている器官同士は同時期に変化することが十分考えられる。ということは系統全体を見渡した上で、形質（形態）変化同士の間にある関連性を見つけ出し、その発生的連関が詳しく理解されているならば、その変化を引き起こした生物学的な原因が突きとめられる。遺伝子という観点からは拙文（木曾，2000）に紹介してあるが、それとは少し異なる立場から考察してみたい。脊椎動物の大進化における重要な二つのステージを具体例として細胞生物学の立場から捉え直していこうとするものである。

2. 両生類と爬虫類

現生両生類と爬虫類には大きな違いがある。羊膜の有無、変態過程の有無、腎臓の発生的由来、再生能の高さなどと数えればきりが無い。これらの相違点は両者の生態的な違いを基礎付けていると考えられるが、その背景にはどんな違いが潜んでいるのだろうか。

岡田（1979）は両生類にしばしば自然発生するガンについて、哺乳類等と異なり、自然治癒する傾向が強いことを指摘している。ガンの発生については遺伝子レベルでの研究が進んでいるが、そこで分かったことは増殖や分化といった細胞の“相”に関する遺伝子の異常がこのような重篤な病気を引き起こすというスキームであった。これは両生類（特に有尾類）に見られる再生能の高さと関係がありそうだ。というのも、両生類の再生は脱分化を経ることが言われていて（吉里，1996）、ガンも一種の脱分化という枠組みで理解されることが多いからである（岡田，1979）。基本的に両生類は分化ステージと増殖ステージの間の数居が哺乳類におけるほどは高くないと考えればよいのかもしれない。細胞のステージということ言えば、死というのも重要なステージである。最近アポトーシスという細胞死が注目されるようになり、細胞が個体の統合性を保つために自殺行為を行うことが認識されるようになってきた。ガン化の過程でも細胞死の障害が増殖阻止の抑制となっていることが知られている（田沼，1997）。すると変態過程が両生類にはあって、有羊膜類に無いということの意味も自ずから理解できてくる。特に無尾類の変態は、つきつめれば体全体に及ぶ同期したアポトーシスと一部の細胞の再分化だからである。チロキシンによるこれらの同期した変化（吉里，1990、岡・Shi，1999）は細胞相間の数居の低さに起因しているのだろう。もう一つアポトーシスということ言えば、両生類の四肢形成が有羊膜類の四肢形成とは大きく異なることが知られている。有羊膜類の場合、指が形成されるときには指間組織のアポトーシス

*〒536-8553 大阪市城東区森之宮1-6-50 大阪市立工業研究所生物化学課

によって5本の指が形作られるのに対し、両生類では指がはじめから一本ずつ伸びだしてくるのである (Cameron and Fallon, 1977)。このように、有羊膜類と両生類の間には細胞生物学的な違いに立脚した相違点があるのだと考えることができる。羊膜の有無も例外ではない。羊膜は受精卵から生じながらもれっきとした胚体外組織であり、胚が未分化な状態であってもその機能を果たすように胚体外組織として“分化”していなくてはならないのであるから、分化・増殖が峻別されている有羊膜類ならではの組織といえよう。また、両生類が中腎を使用するのに比べ、有羊膜類では後腎を分化させると言われてきた。実際にはRomer and Parsons (1986) によれば同じ器官の発達部位が大きく異なるだけのことらしいが、それでもそこには分化経路の変更が見て取れる。従って、両分類群間の大きな違いは細胞相の相違に基づくと考えて好いだろう。さて、古生物学の研究から両者がどのような進化的結びつきを持っているか詳しく調べられてきたので、これを見ていくことにしよう。ほとんどの研究者は現生の両生類が古生代の祖先と違っているため派生的だと考え (Romer, 1959)、両生類といったときのイメージが化石にどれだけあてはまるかは慎重に検討しなければならないとしている。基本的には化石両生類が水系からさほど離れず、幼生期を有していたことは理解されているようだ。例えば、化石両生類には魚類のような側線系があったこと (Romer and Parsons, 1986) や、鰓のある幼生 (Carroll, 1988) もしくは幼形成熟とおぼしき種類も発見されている (Boy, 1972)。ということは変態があること、羊膜が無かったであろうことは祖先の形質と考えて良さそうだ。ではその様な祖先から有羊膜類がどのような過程を経て出現したのだろうか。化石の研究であるから骨学的な観点からの記述に偏らざるを得ない上に、研究者によってどれを爬虫類と呼んで、どれを両生類と呼ぶか意見が分かれてしまうので統一的な見方は難しいのが現状ではある。が、おおよそ言えることは、爬虫類的と考えられる形質が徐々に出現してきたこと、これらの形質が多系統的に現れた可能性が捨てきれないことである。

ここでは、Stahl (1974)、Carroll (1988)、Colbert (1978)、Clack (2000)、Coates (1996)、Benton (1997)、疋田 (1988) を参考にしている。まず、原始的両生類から派生した炭竜類で指骨の数が2 3 4 5 4-5になり、板状骨が拡大、足首が骨化する。間椎心よりも側椎心に比重が移るのもこの段階である。Westlothianaのように耳切痕のないものも現れる (Clack, 2000)。脳函が固定されるのもこの頃か。

やがて、Seymouriamorphaなどになると、指骨が2 3 4 5 3-4に固定されるようになり、椎体も間椎心が

十分小さくなっていく。そして下顎の牙が小さくなっていく。仙椎が増えてくるのもこの頃であり、肩帯や上腕などの構造は爬虫類的になっていく。その後、Diadectomorphaで足首の骨のパターンは原始的爬虫類と同じになる。また、頸椎や後頭部の骨パターン、下顎の構造も同様である。総鰭類以来あった口蓋の牙が小さくなり、口腔の縁にある歯のほうが相対的に大きくなる。最後に、頭蓋のパターンと口蓋にある翼状骨の形状が変化する (Solenodonsaurus)。耳切痕が閉じて、歯が迷歯でなくなると爬虫類となる。これらの変化が単系統的に起きたのか、多系統的に起きたのかは分らないが、かなりの研究者が多系統的に考えているようだ。SeymouriamorphaからDiadectomorphaに至る系列が真の爬虫類を生み出す系統 (GephyrostegidからSolenodonsaurus) のとは別の系統であったのではないかと考えているようである。また、真の爬虫類が多起源であったかどうかはかなり意見が分かれている (Stahl, 1974)。要はどの形質が系統を反映すると考えるかで異なる立場に立つということである。翻って、Seymouriamorphaで外鰓のある幼生が発見されている (Spinier, 1952) ことから、羊膜卵の発生はもっと後だと考えられる。

最初の羊膜卵の化石は3億2000万年ほど前の双弓類のものが最古ではあるが (Romer, 1957)、単弓類やカメの仲間なども羊膜卵であることから、骨学的な爬虫類のかなり原始的な段階で羊膜卵を獲得したに相違ない。一連の骨学的な変化のおよそ最後のあたりで羊膜が獲得されたであろう。

さて、驚くべきことに上記のような骨学的な変化と現生から得られる相違点は決して無関係とは言えないことが次のような遺伝子の研究から理解されるのである。BMP：これは四肢の形成などに重要であり、BMP2/4の異常をニワトリ胚芽に導入すると細胞死が抑制され、異常な肢が形成される (Zou and Niswander 1996, Yokouchi *et al.*, 1996)。そしてBMPは哺乳類の発生初期 (卵筒期) にプログラム細胞死を誘導して空洞を形成させる (Couchouvanis and Martin, 1999)。このことは羊膜の形成と関係がありそうだ。そして歯の形成にも重要な役割を果たしていることは特記すべきである (三品・中島, 1998)。

Brachyury：中胚葉の発生にとって大きな役割を果たしていて、体節や尿膜の形成にとって必要な遺伝子である (中辻, 1993)。体節はやがて脊椎を生み出し、尿膜は卵の膜系の一つであることを考えればここで取り上げるに値する。

WT1：これは腎臓の形成に重要であるばかりでなく、この遺伝子の異常はガンを引き起こす (仙波, 1997)。ガン抑制遺伝子と考えられている。

Wnt: これはファミリーをなして、四肢の方向性を決定するものを含んでいる。しかも、腎臓の形成にも重要であるばかりでなく、もともとはガン遺伝子として取られてきたものである(柳川, 1997)。

APC: これもガン遺伝子の一種で、胚外胚葉の形成に関与する(伊藤・野田, 1999)。羊膜形成に無関係ではないだろう。

NF1: ノックアウトマウスはガンに罹るだけでなく、心臓奇形や骨形成異常を伴い、脊椎の形成異常を起こすことが判っている(西・佐谷, 1997)。

PTC: この遺伝子の異常は、指の形成異常や口蓋裂を引き起こすとともに、ガンの原因ともなる(藤田・桃井, 1997, 伊藤・野田, 1999)。

Hox: 体節の特徴付けに関する遺伝子として有名であるが、アポトーシスをも引き起こすとされている(田沼, 1995)。細胞生物学的には、血球系細胞の分化への関与も指摘されている(古川, 1995)。形態的にも興味深く、後頭部の骨のパターニングにもきいている(倉谷・大場, 1997; 倉谷, 1997)。

MesP1: これは体節形成をつかさどり、特に各体節の前部に発現する(Saga, 1998)。この遺伝子が欠損すると、頭部の形態形成が異常となり、心臓に奇形を生ずる。脊椎の形成は相同性の高いMesP2により補償されるが、MesP2の欠損は脊椎に関して体節の前半部、すなわち椎間板の消失を引き起こす(Saga, 1997)。体節の二分割は、解剖学的に間椎心-側椎心系の進化と対応付けられることがあった(Halstead, 1969)。心臓についても両生類に見られる静脈洞が爬虫類では消失するなど、違いがあることが知られている(Romer and Parson, 1986)。

PTH/PTHrP: ノックアウトマウスでは短肢、下顎の短小化、頭蓋骨の形態異常を示す(福本, 1998)。

p63: 腫瘍抑制の転写因子で、ノックアウトマウスでは四肢の異常、無歯等がみられ、ヒトの変異では上顎低形成や無歯、口蓋の異常、欠指などの症状を伴う(田畑ら, 2000)。

このようにいくつかの遺伝子がガンやその他の形態形成とのリンクを示し、骨学的な変化が決して現生両生類と爬虫類の相違点と無関係とは言えないのである。

ところで、アリストテレスは上顎切歯の無い(=「角がある」という驚くべき関係がある)反芻動物が他の反芻動物と異なる形態の胎盤を有することを報告していた(Russel, 1916)。胎盤は漿膜や尿膜を構成要素に持ち、羊膜と共に有羊膜類に特徴的な膜構造である。Rieger症候群は目の異常と共に上顎切歯の欠如など、歯の異常を起こし、しかも臍帯の異常をも併発する。当然臍帯は胎盤と胚を結んでおり、漿膜や尿膜

からなる。この原因遺伝子RIEGがクローニングされ、Otxファミリーに属することが判った(栗栖・田畑, 1998)。ちなみにOtxファミリーのうち、Otx2はマウスで欠損すると下顎(第一鰓弓由来)のみを欠失することが知られており(倉谷, 1997)、脊椎動物進化における顎の獲得というイベントを考える際に重要な情報を提供してくれるだろう。原始爬虫類については耳の構造が未発達であることから、Seymouriamorphaとの違いが重要視されていたのだが、多系統であるにせよ単系統であるにせよ耳も大きな変化を被った。それを踏まえた上で木田ら(1996)の集めたヒトの先天異常に関するデータから検索してみると、ここで関係した形質についての多面発現的な変異がたくさん見つってくる。耳(神経性も含む)、脊椎、四肢(遠位、近位)、腫瘍(腫大など良性を含む)、頭蓋(顔や顎の形態異常を含む)、歯、そして腎臓に関して二つ以上の形質にまたがって異常が現れるものを数え上げると、遺伝的かどうかははっきりしないものも合わせてざっと160近くにもなるのである。そのうち重要と思われる遺伝性疾患を症状と共に列挙してみよう。

Zellweger syndrome: 顔や腎臓に奇形、肝腫大。
Pallister syndrome: 四肢の骨の一部欠損、歯の異常、椎管に異常、泌尿器系の異常。
Sprintzen syndrome: 口蓋裂、心奇形、特異な顔貌、ほっそりとした手足。
Robin anomaly: 口蓋や四肢に異常、小顎症、心奇形を伴うことがある。
Potter syndrome: 腎無形成、羊水減少、顎の低形成、耳介低形成などの異常。
Paraotremmatic dysplasia: 胸郭や四肢の異常、脊柱の後弯。
Proteus syndrome: 手足が大ききく、皮下腫瘍や血管腫、リンパ管腫、脂肪腫。
MURCS syndrome: 脊椎の一部欠損、腎欠損、子宮などの異常。
Meckel syndrome: 顔面奇形、腎形成不全、後頭蓋の異常、多指症。
Lenz microphthalmia syndrome: 小頭症、多趾症、腎奇形、斜指症、小眼球。
Langer-Giedion syndrome: 頭髮少なく、鼻や指に異常、肩甲骨の外骨腫。
Kniest dysplasia: 低身長、胸郭の奇形、椎体の異常、四肢や顔に異常が見られる。
Klippel-Trenaunay-Weber syndrome: 四肢の肥大と皮下血管腫。
KGB syndrome: 知能障害、短頭症、大きな歯、椎体の異常。
Holt-Oram syndrome: 前肢の異常と心奇形。
Herrmann-Opitz arthrogyposis syndrome: 四肢の異常、尖頭症、肋脊椎の異常。
Kuskokwim syndrome: 四肢の関節拘縮、腰椎の低形成。
Hemimelia and scalp-skull defects: 頭蓋の骨の欠損、四肢の欠損や指の短縮。
Hajdu-Cheney syndrome: 指の骨軟化、顔や脊椎の異常。
Goldenhar syndrome: 眼球上類皮腫、耳介の異常、脊椎異常、顎や四肢や舌にも異常。
Fibrodysplasia ossificans progressiva: 皮下に腫瘍、母趾の形態異常。

Fanconi syndrome: 手根骨の減少などの四肢の異常, 腎異常, 再生不良性貧血. Fabry syndrome: 皮膚に腫瘍, 腎障害. Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome: 指の欠損や奇形, 口蓋異常. Dysosteosclerosis: 脊椎の変形, 頭蓋や長管骨の硬化, 皮膚の萎縮, 爪の異常. Deafness, renal and digital anomalies: 伝音性難聴, 腎の異常, 指の形態異常. Cranio-oculo-dental syndrome: 頭蓋の形態異常, 歯の異常. Cloverleaf skull syndrome: 頭蓋早期縫合などの異常, 脊椎の異常, 短肢など. Cleidocranial dysostosis syndrome: 頭蓋骨の骨形成障害, 歯牙異常, 鎖骨の異常. Bloom syndrome: 頬骨低形成などの顔の異常, 指の異常, 白血病などの悪性腫瘍.

そのほか特に四肢と脊椎, 頭蓋は他にも多くの遺伝疾患で連関して異常を起こすことが知られている.

3. 哺乳類・鳥類と爬虫類

哺乳類や鳥類は共に抗体の種類の豊富さ, リンパ球の成熟器官の発達など, 脊椎動物の中で最も免疫機構が整備されていることで知られている (和合, 1994a,b,c,d).

鳥類の祖先である恐竜類やワニ類には哺乳類と同じように大型のものでハバース系が発達するといった骨組織での並行性が見られる (Ricqlès, 1980). ハバース系の発達は破骨細胞と骨芽細胞のバランスが祖先と比較して変化したということであろう.

鳥類と哺乳類の間にはさらに二次軟骨の発達という共通性が見られる (Kardong, 1997).

鳥類には歯が無いが祖先の主竜類には哺乳類と同じ槽生が発達した. それにはセメント質の獲得や歯換方法の変更 (破歯細胞の導入) をも含んでいる. 鳥類にはもはや歯が生えていないが, ニワトリに限り口腔上皮にはエナメル質を形成する能力が残っている (Kollar and Fisher, 1980) ことから, 主竜類型の歯を生やす発生学的基盤が鳥類にも受け継がれている可能性は十分に考えられる.

上のような単弓系 (哺乳類へ到る有羊膜類の系統) と双弓系 (鳥類などを生み出す有羊膜類の系統) で起こった複数の類似の変化も実は細胞生物学的に見て無関係ではないらしい. その際に鍵になるのは血球系細胞の分化である. リンパ球や赤血球は血液系の幹細胞からいくつかの段階を経て分化してくるのであるが, その中から破骨細胞も分化する. このことはハバース系の発達が免疫機構の変化と関係する可能性を示しているといえる. 実際に破骨細胞の分化や増殖, そして骨吸収活性を制御する IL-1 や M-CSF, TNF α はリンパ球の免疫システムにおける役割を制御するのに重要なサイトカインであることが知られている (小林ら,

2000). 破骨細胞の分化を決定付ける因子 ODF によく似た遺伝子は T リンパ球の働きに関わっている (東尾ら, 1998). 破骨細胞はしかし, 骨芽細胞 (間葉系起源) とのサイトカインを介した相互作用を必要とするので, リンパ球との関係は骨芽細胞にまで及ぶと考えたほうがよい. とすると, セメント質と骨との構造的類似性 (藤田・藤田, 1992), セメント芽細胞と骨芽細胞との同型性 (Halstead, 1969) から考えて, セメント質の獲得が免疫機構の発達と連関した可能性は十分にある. 骨芽細胞の分化に決定的な役割を果たす *Cbfa-1* の欠失は歯の形成異常をもたらすことが判明している (小守, 1999). 筆者は以前, 歯と体毛の進化的連関を示唆したが, T 細胞の分化の場である胸腺を欠くヌードマウスには毛がない. ちなみに体毛や羽毛とは *Hox* 遺伝子ホモログを介して血液系細胞分化と関係していることも述べておこう (古川, 1995). リンパ球系細胞と歯の関係を示唆する変異であるといえよう. また, この *Cbfa-1* は軟骨細胞にも発現している (小守, 1998), 軟骨の分化にも一役買っているらしいのである. もともとこの遺伝子は血球系細胞の分化異常に関わるものとして考えられ, それを証明するためにノックアウトマウスが作成されたという経緯を持っているのである (小守, 1998). 従って, ここでも血球系の変化と骨・軟骨系の変化との結びつきが暗に示されている. 事実, この *Cbfa-1* 及び類似の因子が血球系の細胞に働いていることが示されている (小守, 1998). 上で紹介した PTH/PTHrP 受容体の欠損したマウスは Albright 遺伝性骨異常症 (AHO) と類似の形態異常を示し, この AHO 患者で赤血球やリンパ球での Gs 蛋白質 (シグナル伝達に重要) の低下を示している (福本, 1998). 驚くべきことにこの PTH/PTHrP 受容体が軟骨発生に必須であることが判ったのである (福本, 1998). すなわち, 骨・軟骨系と血球系の変化は細胞分化という観点から見ればやはり関係していると考えerべきではないだろうか. 単弓系と双弓系という二つの系統で同じような変化が起きたということは, 二つの器官系の進化上の結びつきを強く指し示す. しかも, この場合にも分化という細胞生物学的側面の変化である.

4. 考察

確かに上で議論した遺伝子の変異はいくつかの進化的変化が互いに連関して進行した可能性を示してはいない. ここで一つ, 分子進化速度について簡単に試算してみよう. 脊椎動物のゲノムはほぼ 10^9 塩基対 (Watson *et al.*, 1987) で, 一塩基あたり一年あたり 10^9 置換する (宮田, 1984). 一つのゲノムに対して遺伝子の数は数万 (石川, 1988) なので 10^4 としておこう.

アミノ酸に翻訳されるのは 10^3 塩基対位であるので、全ゲノムの1%程度が遺伝子の占める割合になる。従って、一年間に一つの遺伝子で $10^3 \times 10^3 \times 10^3 \times 10^3 = 10^{12}$ 回置換することになる。とすると、一千万年経った場合各遺伝子は10回程度置換した勘定になる。百万年では1回である。どの程度の塩基置換が遺伝子の機能に対する変更をもたらすか判らないが、上のような遺伝子が増えたことによって形態進化が引き起こされた可能性は速度的には納得がいく。

しかし、質的にみれば上記の遺伝子の変化と進化的変化が同じ変化（実験自体は哺乳類が対象であるのだから、正確には逆向きの「先祖返り」様の変化が期待される）とは言いがたい。そのことに対する説明として、実際の進化で採用された変異がもっと軽微な変化であって、しかも適応的でなければならないから表現形が異なるのだという考え方が挙げられる。しかも、ここに挙げたような遺伝子は複雑に相互作用しているのであるから、その変化は連続的かつ漸進的になってくると考えられ、正確に変異体の表現形と対応付けられる必要はないかもしれない。しかし、前述したように同様の進化的変化が多系統的に起きていたのだとすれば、ことはそう簡単ではなさそうだ。何故ならいくつかの変異が複数の系統で同様な順序で同様な時間に起こる確率はかなり低くなると考えられるからである。だとしたらどのようなメカニズムで変化したと考えると良いのだろうか。基本に立ち返って、各器官が自然選択にさらされながら個別に進化してきたと考えることだ。しかしそれでは投入された変異の数をむやみに増やして、遺伝的荷重を大きくしてしまう。では、他にメカニズムは考えられないのだろうか。一つあるとすれば突然変異から離れることである。別の機会に述べることもあると思うが、状態が増えるという考え方が必要であるように思える。本論で問題になっている細胞分化などの細胞の“相”に関する変化は、個々の遺伝子の特性から考えるよりも統計的な、もしくは力学的なダイナミズムとして捉えたほうが理解しやすい。従って状態の変化という考え方と相性がよい。状態が増えるという考え方の基本は遺伝子が増えなくても、世代交代は決して同じ状態に戻らないことを意味している。これは、多系統での並行的な、かつ順序付けられた変化を説明するのに都合がよい。だが、指骨数や頭蓋パターンといった形質は後の進化でもさらに変化するのであるから、もっと柔軟に考えるべきなのかもしれない。

5. まとめ

以上見てきたように、脊椎動物の重要な進化的変化は個々の器官なり組織が個別に変化してきたというよ

りも、寧ろ互いに発生的連関を保って変化してきた可能性が濃厚である。しかし、その変化の仕方には単純な遺伝子変異とは思えない側面があった。つまり、生物を形作る細胞の生理に関する汎身体的な、深く重要な変化が起きていると思われるのであった。ともかく言えることは、進化的変化を考える際には各器官ごとに論じるべきではないし、他の器官との関係を十分考慮に入れる必要があるという点である。これまでの議論によれば、両生類や爬虫類、鳥類や哺乳類といった分類群は大きな器官間の連関を伴って現れた可能性があるということになる。しかも、そのような変化が並行的に起きたと考えられる。ということはこのような分類群は“分類群”＝“単系統群”という考え方で捉えるよりも、発生学的な“状態”＝“相”として捉えるべきものではないだろうか？すなわち、両生相、爬虫相、鳥・哺乳相といった具合である。それにしても、このような考察をする上で残念なことがある。それは、分子発生学の情報が極めて偏ったものであることだ。例えば、実験動物としてはマウスやアフリカツメガエル、ニワトリやゼブラフィッシュに限られてしまい、爬虫類などはほとんど関心が払われていない。器官でも、羊膜の発生にはほとんど研究が及んでいない。分子生物学的な技術も日進月歩であり、様々な生物種の様々な器官の発生が同じようなレベルにまで研究されるようになることが望ましいと考えられる。

謝 辞

本総説を執筆するにあたって、大阪大学歯学部田畑純博士には別刷り等を提供いただき、心より感謝いたします。

文 献

- Benton, M. J. (1997) *Vertebrate Palaeontology*, 2nd edition. Chapman and Hall, London.
- Boy, J. A. (1972) Die Branchiosaurier (Amphibia) des saarpfalzischen Rotliegenden (Perm, SW-Deutschland). *Abhandlungen des Hessische Landesamt, Bodenforschung*, 65, 1-37.
- Cameron, J. and Fallon, J. F. (1977) The absence of cell death during development of free digits in amphibians. *Developmental Biology*, 55, 331-338.
- Carroll, R. L. (1988) *Vertebrate Paleontology and Evolution*. Freeman, New York.
- Clack, J. A. (2000) *Gaining Ground: The Water to Land Adventure*. 「手足を持った魚たち」池田比佐子訳、講談社、東京。
- Coates, M. I. (1996) The Devonian tetrapod *Acanthostegium* Jarvik: Postcranial anatomy, basal tetrapod

- interrelationships, and patterns of skeletal evolution. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh : Earth Science*, 87, 363-421.
- Colbert, E. H. (1978) *Evolution of the Vertebrates*, 2nd edition. John Wiley and Sons Inc., New York.
- Coucouvanis, E. and Martin, G. R. (1999) BMP signaling plays a role in visceral endoderm differentiation and cavitation in the early mouse embryo. *Development*, 126, 535-546.
- 藤田恵理子・桃井 隆 (1997) 癌抑制遺伝子としての PTC. 実験医学15 (増刊), 2037-2041.
- 藤田尚男・藤田恒夫 (1992) 標準組織学 各論 第三版. 医学書院, 東京.
- 福本誠二 (1998) Gタンパク質シグナル伝達系の遺伝子異常による骨・Ca代謝異常症. 実験医学 16, 1467-1472.
- 古川雄祐 (1995) 分化とアポトーシス. 穂積本男・齋藤政樹・佐藤光信編著, 「癌細胞の分化誘導とアポトーシス」, 共立出版, 東京, 131-149.
- Halstead, L. B. (1969) *The Pattern of Vertebrate Evolution*. Oliver and Boyd, Edinburgh. (「脊椎動物の進化様式」田隅本生 訳, 1984, 法政大学出版局, 東京.)
- 東尾侃二・島 伸行・保田尚孝・須田立雄 (1998) 破骨細胞分化誘導因子 ODF (OCIF/OPG リガンド) のクローニング. 実験医学16, 1372-1379.
- 疋田 努 (1988) 第一目 杯竜類. 中村健児・疋田 努・松井正文著「動物系統分類学9(下B1) 脊椎動物(IIb1) 爬虫類 I」, 230-237, 中山書店, 東京.
- 石川辰夫 (1988) 遺伝子科学. 東京大学出版会, 東京.
- 伊藤正紀・野田哲生 (1999) がん抑制遺伝子 II. 黒木登志夫・澁谷正史編, 「細胞増殖とがん, 岩波講座・現代医学の基礎10」, 155-166 岩波書店, 東京.
- Kardong, K. V. (1997) *Vertebrates: Comparative Anatomy, Function, Evolution*, 2nd ed. WCB/McGraw-Hill, Boston.
- 木田盈四郎・杉山幸八郎・吉村公一・長谷川泰洋・田村健一 (1996) 先天奇形症候群: イラストとパソコンによる診断の手引き, 医学書院, 東京.
- 木曾太郎 (2000) 多面発現的変異が形態進化に及ぼす影響. 化石, 67 (44-57).
- 小林幹一郎・宇田川信之・高橋直之 (2000) 骨吸収を調節する TNF 関連サイトカインの作用とシグナル伝達. 実験医学, 18, 348-353.
- Kollar, E. J. and Fisher, C. (1980) Tooth induction in chick epithelium: expression of quiescent genes for enamel synthesis. *Science*, 207, 993-995.
- 小守壽文 (1998) 骨形成にかかわる転写因子 *Pebp2* α A/Cbfa1. 実験医学, 16, 102-106.
- 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.
- 倉谷 滋・大場典子 (1997) 神経堤細胞. 東京大学出版会, 東京.
- 倉谷 滋 (1997) かたちの進化の設計図. 岩波書店, 東京.
- 栗栖浩二郎・田畑 純 (1998) ヒトの歯の形成異常をもたらす遺伝性疾患とその原因遺伝子. 解剖学雑誌, 73, 201-208.
- 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.
- 宮田 隆 (1984) DNA の進化: ダイナミックに進化する真核生物遺伝子. 木村資生編, 「分子進化学入門」, 56-90, 培風館, 東京.
- 中辻憲夫 (1993) 哺乳類 (マウス) の胚発生過程と遺伝子群. 蛋白質・核酸・酵素, 38, 2465-2479.
- 西 徹・佐谷秀行 (1997) NF1 遺伝子研究の進展. 実験医学, 15 (増刊), 2025-2030. 岡 敦子・Yun-Bo Shi (1999) 変態に伴う消化管構築の分子機構. 蛋白質・核酸・酵素, 44, 2060-2068.
- 岡田節人 (1979) がん細胞: その奇妙なふるまい. 東京大学出版会, 東京.
- Ricqlès, A. J. de (1980) Tissue structures of dinosaur bone: functional significance and possible relation to dinosaur phylogeny. In: R. D. Thomas and E. C. Olson eds., *A Cold Look at the Warm-Blooded Dinosaurs*, 103-139, Westview Press, Boulder.
- Romer, A. S. (1957) Origin of the Amniote Egg. *Scientific monthly*, 85, 57-63.
- Romer, A. S. (1959) *The Vertebrate Story*. The University of Chicago Press, Chicago.
- Romer, A. S. and Parsons T. S. (1986) *The Vertebrate Body*, 6th edition. CBS College Publishing, Philadelphia.
- Russell, E. S. (1916) *Form and Function, A Contribution to the History of Animal Morphology*. John Murray. (「動物の形態学と進化」坂井建雄訳, 1993, 三省堂, 東京)
- Saga, Y. (1997) *MesP2*: a novel mouse gene expressed in the presegmented mesoderm and essential for segmentation initiation. *Genes and Development*, 15, 1827-1839.
- Saga, Y. (1998) Genetic rescue of segmentation defect in *MesP2*-deficient mice by *MesP1* gene replacement. *Mechanisms of Development*, 75, 53-66.
- 仙波憲太郎 (1997) 癌抑制遺伝子 WT1. 実験医学, 15 (増刊), 2013-2019.
- Spinár, Z. V. (1952) Revise nekterych moravských Discosauriscida (Labyrinthontia). *Rozprawy Ustreniho ustavu Geologického*, 15, 1-160.

- Stahl, B. J. (1974) *Vertebrate History: Problems in Evolution*. McGraw-Hill, New York.
- 田畑 純・阿部真士・玉村禎宏・栗栖浩二郎 (2000) 歯の形態形成遺伝子とその異常. 現代医療, 8月号 (投稿中).
- 田沼靖一 (1995) アポトーシスの分子機構. 山田武・大山ハルミ・刀祢重信・木崎治俊・田沼靖一著, 「アポトーシス」, 157-201, 日経サイエンス社, 東京.
- 田沼靖一 (1997) 細胞の基本機能としてのアポトーシス. 田沼靖一編, 「アポトーシスと医学」, 14-21, 羊土社, 東京.
- 和合治久 (1994a) 動物の免疫とは何か. 和合治久編著, 「動物免疫学入門」, 1-17, 朝倉書店, 東京.
- 和合治久 (1994b) 動物の抗原と抗体とは何か. 和合治久編著, 「動物免疫学入門」, 19-40, 朝倉書店, 東京.
- 和合治久 (1994c) 動物の免疫を担当する器官と細胞は何か. 和合治久編著, 「動物免疫学入門」, 56-94, 朝倉書店, 東京.
- 和合治久 (1994d) 動物の免疫反応とは何か. 和合治久編著, 「動物免疫学入門」, 96-140, 朝倉書店, 東京.
- Watson, J. D., Hopkins, N. H., Roberts J. W., Steitz J. A., and Weiner A. M. (1987) *Molecular Biology of the Gene*. The Benjamin / Cummings Publishing. (ワトソン「遺伝子の分子生物学 第4版」 松原謙一・中村桂子・三浦謹一郎監訳, 1990, 凸版印刷, 東京)
- 柳川伸一 (1997) Wnt/Winglessタンパク質のシグナル伝達経路. 実験医学, 15 (増刊), 2006-2012.
- Yokouchi, Y., Sakiyama, J., Kameda, T., Iba, H., Suzuki, A., Ueno, N. and Kuroiwa, A. (1996) BMP-2/4 mediate programmed cell death in chicken limb buds. *Development*, 122, 3725-3734.
- 吉里勝利 (1990) 変態の細胞生物学. 東京大学出版会, 東京.
- 吉里勝利 (1996) 再生: 甦るしくみ. 羊土社, 東京.
- Zou, H. and Niswander, L. (1996) Requirement for BMP signalling in interdigital apoptosis and scale formation. *Science*, 272, 738-741.