

戦略的創造研究推進事業 CREST

研究領域「生物の発生・分化・再生」

研究課題「形態の非対称性が生じる機構」

## 研究終了報告書

研究期間 平成12年11月～平成17年10月

研究代表者：濱田 博司

(大阪大学大学院生命機能研究科、教授)

## 1 研究実施の概要

多細胞生物の体がつくられる過程で必須となる機構の一つは、対称な構造を持つ細胞集団の中に非対称性を作り出すことである。では、対称な形態から、いかにして非対称性が生じるのか？ 私たちはマウスをモデル動物として用いて、体の左右と頭尾が決定される機構を研究している。左右が決定される機構については、左右非対称に発現する分泌性因子(Nodal や Lefty)の発見を境に、急速な進歩が見られた。しかし、「左右の対称性は最初にいかにして破られるのか？」、「Nodal や Lefty の非対称な発現は、どのようにしてもたらされる？」という根本的な問題はいまだに解決されていない。哺乳類においては、ノードと呼ばれる場所で生じる左向き液体の流れ(ノード流)が左右を決定している。しかし、「ノード流はどのように働く？」、「なぜ左向きの水流ができる？」など、多くの疑問が残る。一方、頭尾の決定については、遠位臓側内胚葉(DVE)と呼ばれる特殊な細胞が対称な位置から片方へ移動すると、移動先が将来の頭側へ決定されることが知られている。しかし、「DVEが移動する方向は、どのように決められる？」、「DVEの細胞運動の原動力は、なに？」、「非対称性の起源は？」という疑問が生じる。

本研究では、左右の極性と頭尾の極性に注目し、主にマウスを用いて遺伝学的・生化学的解析アプローチでこれらの問題に挑戦した。5年間の目標として掲げたことなかでも、とくに以下の問題に重点を置いた。

- 1)左右の対称性が破られる機構:とくに、ノード流は左右を決めているのか？ 繊毛の回転運動からなぜ左向きの水流が生じる？ という問題。
- 2)ノードで生じた非対称なシグナルは、どのようにして側板へ伝わる？
- 3)Nodal, Lefty タンパク質の分泌後の挙動:とくに、分泌後のタンパク質を可視化し、その拡散速度・拡散様式や分解・安定性を観察すること。
- 4)左右決定に関する実験データを再現できる数理モデルを構築し、in vivo の現象の裏にある原理を予測する。
- 5)前後が決定される機構、とくに細胞移動の制御機構を解明すること。

5年間の研究の結果、1)、4)については明確な答えを出すことができた。5)については、細胞移動の方向が決まるメカニズムを解明できた。目標通りの成果を得ることができ、今後の発展への扉を開けることができた。2)については、決定的な証拠を得るには至らなかったが、明確な機構を示唆する多くのデータが得られた。3)については、5年間いろいろな方法を試行錯誤した。予想通りとはいえ、分泌後のタンパク質を検出するのは技術的に困難であった(これは、Nodal, Lefty タンパク質に限ら

ず一般的な問題である)。高い感度と特異性をもつ新たな技術の開発が必要であった。

この研究の中で、予想しなかった重大な発見もあった。Lefty の発現を、これまでよりも早い時期に遡って調べたところ、着床前の胚盤胞からすでに非対称性に発現していることが判った。分子レベルでの非対称性がこのように早い時期から起っていることは、哺乳類の体軸が決まる機構やその起源について、新たなパラダイムを提供する。我々の研究にも、新たな研究への扉を開けてくれた。

## 2 研究構想及び実施体制

### (1) 研究構想

「対称な形態から、いかにして非対称性が生じるのか？」すなわち「体の軸はいかにして形成されるのか？」多くの生物種を見た場合、ショウジョウバエのように卵の中にすでに将来の体軸が決定されている場合もあるが、哺乳類のように胚発生の途中で初めて非対称性が生じる場合もある。では後者の場合、どのような機構で非対称性が生じるのだろうか？

この問題を解明するためには、左右非対称性が最もよいモデルだと考える。左右の決定機構については過去4年において急速な進歩があったが、未だ全過程の一部が明らかになったばかりである。今後は、「対称性はいかにして破られるのか?」、「非対称な形態形成はどのように遂行されるのか?」という本質的な問題を解決する必要がある。本研究では、主にマウスを用いて遺伝学的・生化学的解析アプローチでこれらの問題に挑戦する。また、理論生物学を導入し、実際の現象(データ)を説明できる数理モデルを考え、逆に数理モデルから現象を予測する。とくに、最も本質的な問題である「対称性はいかにして破られるのか?」に対しては、理論生物学と実験生物学の融合で、新たな原理を見出したい。これらにより、対称性が破られる最初のステップから非対称な形態形成という最後のステップに至る一連の過程を解明することが可能であろう。具体的な目標は以下の通りである。

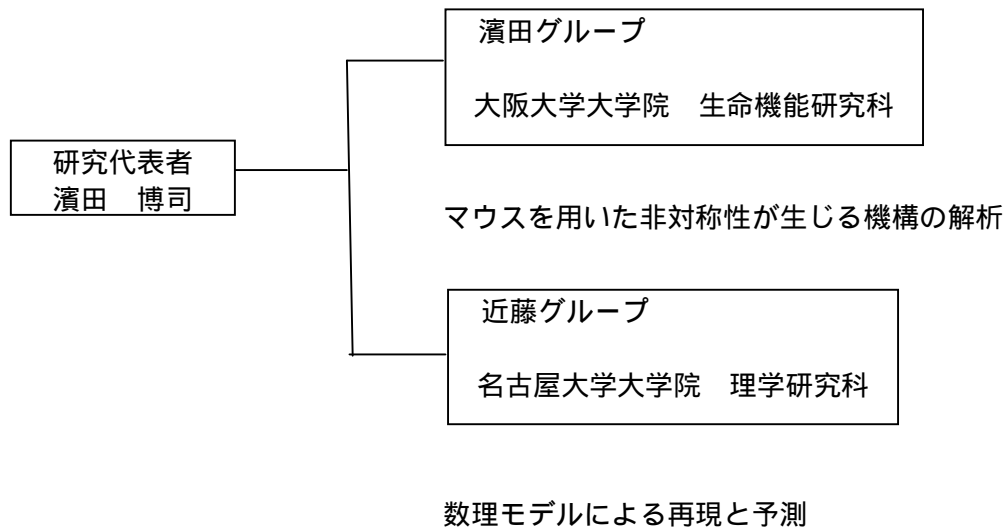
#### < 具体的な目標 >

##### 1. 左右の初期決定機構の解明(濱田グループ)

- 1) ノードにおける水流の重要性を検証する。
- 2) 繊毛の回転運動から左向き水流が生じる機構を明らかにする。
- 3) INV タンパク質の機能を解明する

2. ノード流の働き方 (濱田グループ)
  - 1) Ca<sup>2+</sup> シグナルの非対称性の検証
  - 2) Ca<sup>2+</sup> チャンネルと予想される Pkd2 タンパク質の機能
3. ノードから側板へのシグナルの伝達機構 (濱田グループ)
  - 1) ノードにおいて非対称な遺伝子 (Nodal, ヒト Lefty1) の発現制御機構
  - 2) 側板での *Nodal* の非対称な発現を誘導している機構を解明する
  - 3) ノードで発現する分泌因子 GDF1 の機能の解明
4. シグナル因子 Nodal, Lefty の機能・作用機構 (濱田グループ)
  - 1) Nodal, Lefty タンパク質の拡散性
  - 2) シグナル伝達の機構
5. 非対称な形態形成の機構 (濱田グループ)
  - 1) *Pitx2* の発現制御機構
  - 2) 転写因子 *Pitx2* の役割
  - 3) *Pitx2* によって制御されている遺伝子の同定
6. 左右非対称に発現する遺伝子の系統的探索 (濱田グループ)
7. 前後軸決定の機構 (濱田グループ)
  - 1) 細胞移動の方向が決定される機構
  - 2) 細胞移動の原動力の同定
8. 数理モデル (反応拡散システム) による左右決定の再現と予測 (近藤グループ)
  - 1) 既存のデータをすべて再現できる数理モデルの構築
  - 2) 得られた数理モデルによる現象の予測

## (2)実施体制



## 3 研究実施内容及び成果

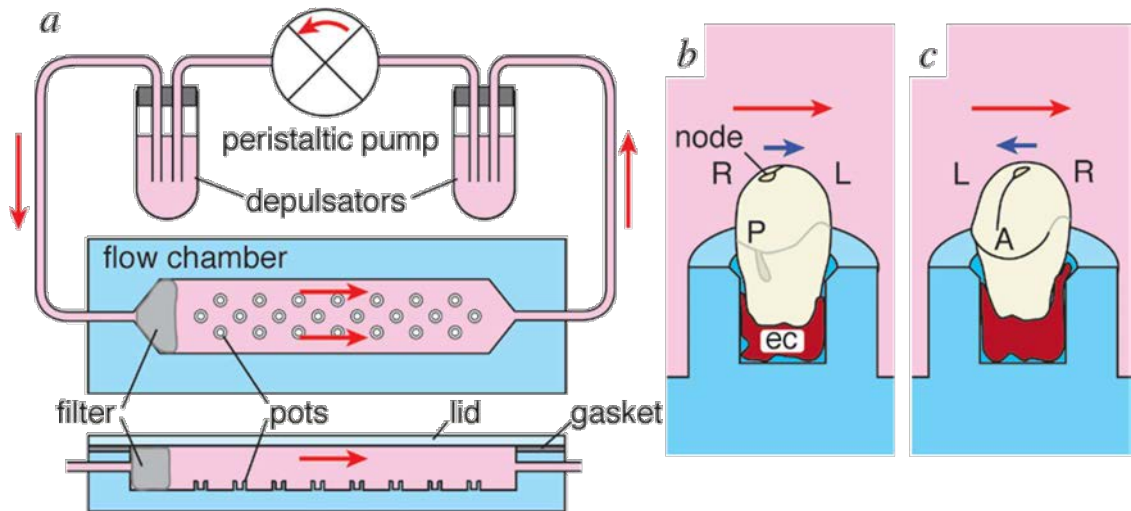
### 3-1. マウスを用いた非対称性が生じる機構の解析(大阪大学、濱田グループ)

#### (1)研究実施内容及び成果

##### 左右の初期決定機構の解明

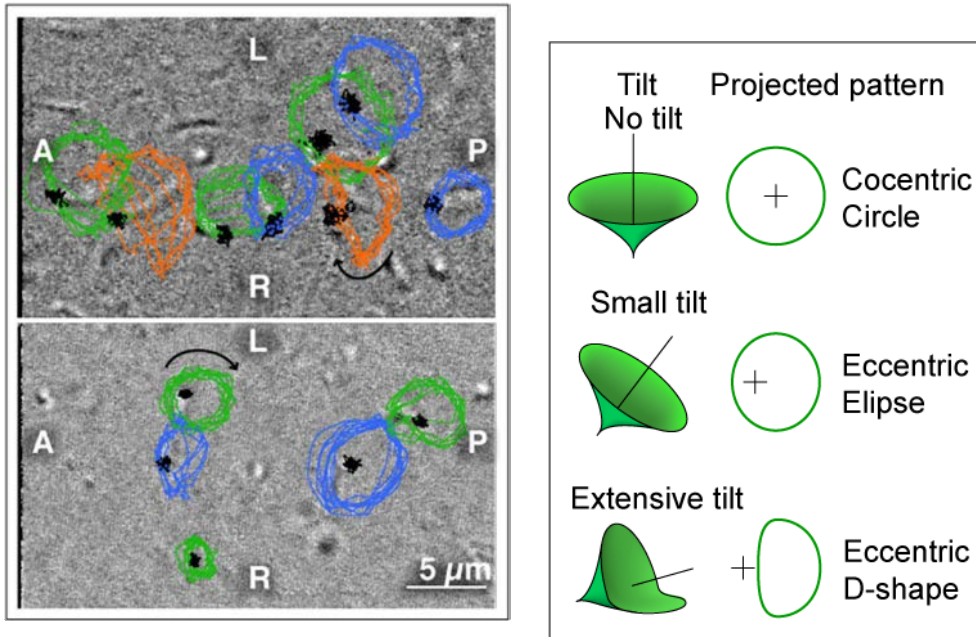
ノードにおける水流の重要性: 哺乳類においては、繊毛運動によりノードに左向き  
水流(ノード流)が生じていることが知られている。ノード流の重要性を直接的に検証す  
るため、人工的な水流のもとでマウス胚を培養することができる実験系を開発した。こ  
れを用いてノード流の方向や速度を人為的に変化させたところ、水流の方向や速度に  
依存して左右が決定されることがわかった(Nonaka et al., *Nature*, 2002)。たとえば、右  
向きの早い水流を与えることで内在性の水流の向きを逆転すると、体に左右も逆転し  
た。これにより、ノード流が左右を決めていることを証明することができた。

<人工的な水流のもとで胚を培養する装置>



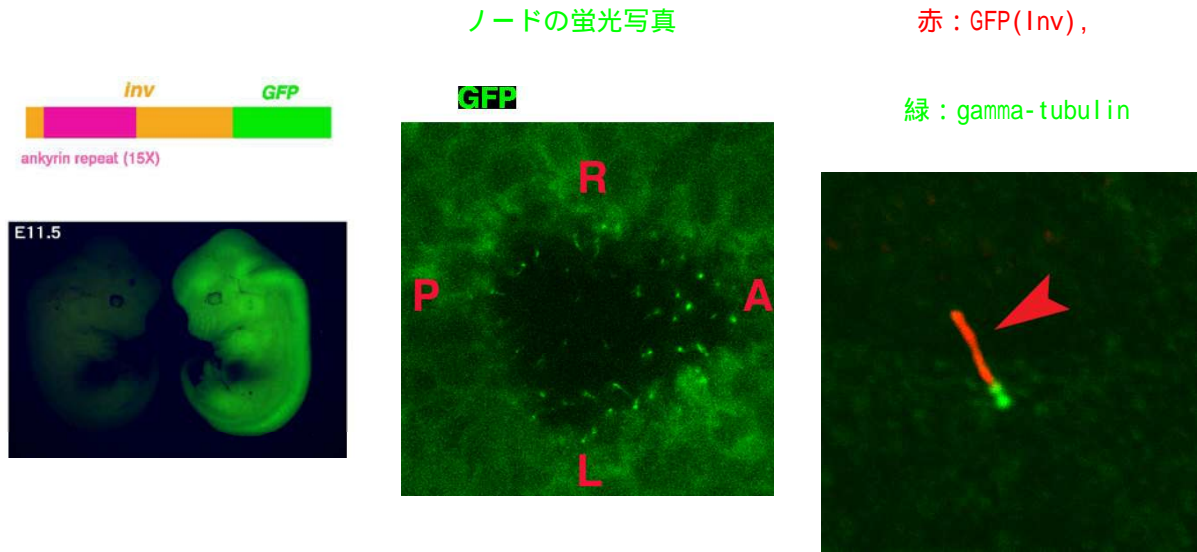
繊毛の回転運動から左向き水流が生じる機構: 繊毛の回転運動によりいかにして左向き水流が生じるのか? 繊毛の構造と運動を real time で精密に観察できる系を開発した。それを用いて回転しているノードの繊毛を観察したところ、後方へ傾いて回転していることがわかった。流体力学的な予測とも合致し、この回転軸の傾きが左方向の水流を作り出している事が示唆された。これを証明するために、人工的繊毛を使ったモデルを作った。このモデルでも、回転軸を傾けることにより、一方向性の水流を作ることができた。以上より、ノード繊毛の回転軸が後方へ傾斜することにより、左向き水流が生じる事が明らかになった。すなわち、左右の対称性は、前後、左右の位置情報と繊毛の回転方向(時計回り)という3つにより破られていると言することができる (Nonaka et al., *PLoS Biol*, 2005)。

< ノード繊毛の回転運動の軌跡 >



INV タンパク質の機能: 左右の異常を示す多くの変異マウスの中でも、inv マウスは極めて特徴的であり、単純にノードの水流で説明することができない(すなわち、ノード流は流速が遅くなっているものの、方向は左向きであった)。INV の機能を解明することは左右の決定機構を理解するためのブレークスルーになると考え、GFP と INV の融合遺伝子を transgene として持つトランスジェニックマウスを作製した。INV タンパク質の胚における局在、細胞内局在、発生に伴う変化などを調べ始めた。GFP と INV の融合遺伝子を体全体に広範囲に発現させたところ、inv 変異マウスの左右の異常を回復されることができた。すなわち、inv:GFP 融合タンパク質は Inv と同じ活性を保持していることがわかった。IN:GFP タンパク質の胚における局在、細胞内局在を調べたところ、ノードの繊毛を含む 9 + 0 繊毛に特異的に局在することが判った。(Watanabe et al., 2004)。

< Inv::GFP トランスジェニックマウスにおける Inv-GFP タンパク質の局在 >



ノード流の働き方

「ケモセンサーモデル: 水流が何らかの分子を左側へ運んでいる」、あるいは「メカノセンサーモデル: ノードの細胞が液体の流れを感知している」という二つの可能性が考えられている。種々な変異マウス胚に対して人工的な水流を与えた際の影響、カルシウムイオンチャンネルと考えられる Pkd2 変異マウスの症状、などはメカノセンサーモデルを支持したが、決定的な証拠を得ることはできなかった(吉場ら、未発表)。

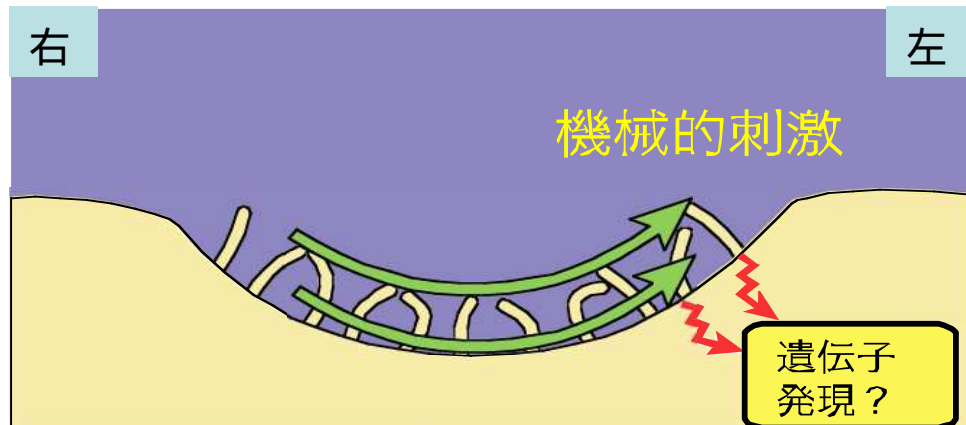
< ノード流の働き方に関する二つのモデル >



ケモセンサー説

X = ?





## メカノセンサー説

カルシウムチャネル

*Pkd2*の関与が示唆されている

カルシウムシグナルの関与: McGrath ら(2003)によって、ノードの両側が非対称にカルシウムシグナルを受けるといった報告があった。この報告を再現すべく、ノード近辺でのカルシウムシグナルを追跡している。残念ながら、まだ再現性良く非対称なカルシウムシグナルを検出できていない。なるべく生体に近い条件でカルシウムシグナルを検出する系を模索している。

*Pkd2* タンパク質の機能: *Pkd2* 欠損マウスは、嚢胞腎とともに左右の異常を示す。マーカー遺伝子のパターンの異常から、ノードでの左右決定の異常、あるいは、ノードから側板へのシグナル伝達の異常、と予想される。*Pkd2* 遺伝子はノードを含めて広汎に発現するため、どの部位での発現が左右決定に意味を持つのかは、不明である。まずこの点を明らかにするため、ノード特異的、あるいは側板特異的に *Pkd2* を発現するトランスジェニックマウスを作製した。そして、どの transgene が *Pkd2* 変異マウスの異常を回復することができるかを、調べている。

Pkd2 タンパク質は、細胞のどの部位に存在するのか？ 繊毛、ゴルジ、細胞膜？  
Pkd2 タンパク質の細胞内局在を明らかにするために、tag を持つ Pkd2 タンパク質を発現する BAC トランスジェニックマウスを作成した。このマウスを用いて、細胞内局在を調べている(吉場ら、未発表)。

#### ノードから側板へのシグナルの伝達機構

ノードにおいて非対称に発現する遺伝子の発現制御機構：左右非対称な遺伝子発現は、ノード(の周囲)で始まる。ヒト *LEFTY1* のエンハンサー(ANE) は、*nodal* や *lefty2* が側板中胚葉の左側で発現するよりも前にノードで明瞭な非対称な(左 > 右)活性を示す。欠失解析で ANE エンハンサーを解析し、エンハンサーとしての最小単位を約250bp に限局することが出来た。各種の変異マウス中での ANE の活性を調べたところ、その左右性は *iv* や *inv* で変化した。従って、ノード流により ANE の左右性が決定されていることがわかった。*Cer2* もノードの両側で非対称に発現するが、ヒト *LEFTY1*とは逆に、右 > 左である。*Cer2*の非対称な発現制御機構も解析を始めた(川住ら、未発表)。

側板での *Nodal* の非対称な発現を誘導している機構：*Nodal* の側板での非対称な発現の制御機構を調べた。これまで、非対称な発現をもたらす ASE と呼ぶ *Nodal*-応答性のエンハンサーを同定していたが、本研究では、*Nodal* 遺伝子の中あるいは近傍で、ASE 以外の非対称な活性を示すエンハンサーを探索した。その結果、5'領域に LSE と呼ぶ新たな非対称なエンハンサーを見いだした。LSE は、ヒトやマウスの *Nodal* 遺伝子に保存されており、FoxH1 結合配列を持ち、ASE 同様に *Nodal*-応答性であった。以上のことから、側板での *Nodal* の非対称な発現は、*Nodal*-応答性のエンハンサーによって誘導されている、すなわち、*Nodal* タンパク質によって誘導されていることが示唆された。もしこの点が正しければ、ノードで合成された *Nodal* タンパク質が、側板へ拡散することにより、側板での *Nodal* の非対称な発現を誘導していることになる(Saijoh et al., Dev Dyn., 2005)。

ノードで発現する分泌因子 GDF1 の機能の解明：TGF 因子の一つである GDF1 は側板の両側で発現されているが、これまでの解析により、*Nodal* の Signaling に必須

である可能性が示唆されている。GDF1 の作用機構と左右決定における役割を、生化学的・遺伝学的に調べた。GDF1 はノードや側板などで発現する。ノードでは、Nodal と全く同じノード脇の crown cell で発現していた。どの部位での GDF1 の発現が左右決定に必要なかを、部位特異的に GDF1 を発現する transgene を用いて検証した。その結果、ノードでの発現が必須でかつ部分的には充分であった。また、生化学的な実験では、Nodal 蛋白質と相互作用すること、Nodal は GDF1 とヘテロダイマーを作ることにより活性を著明に上昇することを明らかにした。従って、GDF1 は Nodal と相互作用しその活性を増加することにより、Nodal 活性が及ぶ範囲を制御していると示唆された(田中ら、未発表)。

Nodal 蛋白質は、ノードから側板へ直接拡散するのか？：ノードで対称に発現する Nodal 蛋白質は直接左側板へ拡散するのか、あるいは途中でその活性がリレーされるのか？ 直接左側板へ拡散することを示唆するいくつかの間接的な証拠を得た。ノードで合成された Nodal 蛋白質を直接可視化するため、EGFP-Nodal 融合蛋白質、あるいは Flag-tag が付いた Nodal 蛋白質をノードで発現するトランスジェニックマウスを作製した(沖ら、未発表)。このトランスジェニックマウスを用いて、Nodal 蛋白質の挙動を追跡する。

#### シグナル因子 Nodal, Lefty の機能・作用機構

Nodal, Lefty タンパク質の拡散性:lefty2 の変異マウスの解析より、Nodal 蛋白質が長距離に働くこと、Lefty は Nodal が働く範囲を限定する役割を持つことが判った。また、GFP-Nodal, GFP-Lefty2 蛋白質の挙動をニワトリ胚中で調べたところ、両者ともに長距離を拡散するが、Lefty2 の方がより速く拡散することが判った(Meno et al., Dev Cell, 2001)。

シグナル伝達の機構:Nodal シグナルを伝える転写因子と予想される FAST/FoxH1 の役割を調べた(山本ら)。FAST/FoxH1 を欠損する変異マウスを作製した。この変異マウスは囊胚形成異常のために胚性致死になるが、発生異常の詳細な解析の結果、前後軸決定・頭部誘導・ノードの形成の局面において、この転写因子が Nodal のシグナルを伝えていることが判った(Yamamoto et al., Genes & Dev,2001)。

## 非対称な形態形成の機構

*Pitx2* の発現制御機構: *Pitx2* は、*nodal* や *lefty2* と同様に左側板で発現が開始されるが、*nodal* の発現が消失した後も左側板由来の組織において発現が維持される。哺乳類以外の脊椎動物 (Zebrafish, Xenopus, Chick) の *Pitx2* 遺伝子を調べたところ、マウスと同じように *Nodal*/*FoxH1* で発現が誘導され、*Nkx2* により維持されていることがわかった (Shiratori et al., Mol. Cell, 2001)。

転写因子 *Pitx2* の役割: *Pitx2* 欠損マウスへ、種々の transgene を用いて *Pitx2* の発現を回復させた。その結果、非対称な形態形成には *Pitx2* が継続して存在することが必要であることが判った (白鳥ら、未発表)。

*Pitx2* によって制御されている遺伝子の同定: *Pitx2* の ASE エンハンサーを欠損する (非対称な発現のみを欠損する) マウスを利用して、*Pitx2* によって制御される遺伝子を系統的に探索した。各遺伝子について、in situ hybridization で発現を確認しつつある。明確に非対称な発現を示すクローンは得られなかった。さらに、スクリーニングを改良して探索を続けている。 *Pitx2* 発現細胞を enrich できるように、*Pitx2* ASE でドライブされる EGFP (Venus) transgenic マウスを作製した (白鳥ら、未発表)。

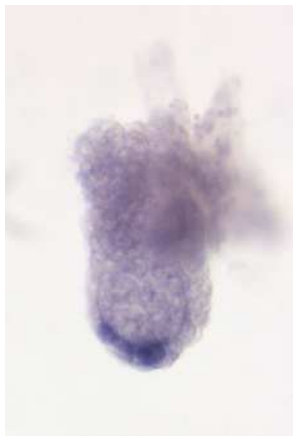
## 左右非対称に発現する遺伝子の系統的探索

マウス遺伝子チップ (2–5 万種) を利用して、左右非対称に発現する遺伝子の系統的探索を開始した (理研、林崎良英博士との共同研究)。また、Subtraction 法により、左側特異的あるいは右側特異的に発現する遺伝子を探索した。二つの方法により多数の候補が得られ、それぞれについて解析した (八代、候ら)。前者の方法で、ノードの両側で非対称に (左 > 右) 発現する遺伝子を同定した (Juan et al., Dev Dyn, 2004)。 *Lplunc1* と呼ばれる脂質結合タンパク質で、左右非対称な発現は既知の遺伝子経路に寄って制御されていた。さらに、種々の遺伝子チップを用いて、スクリーニングを続けている。

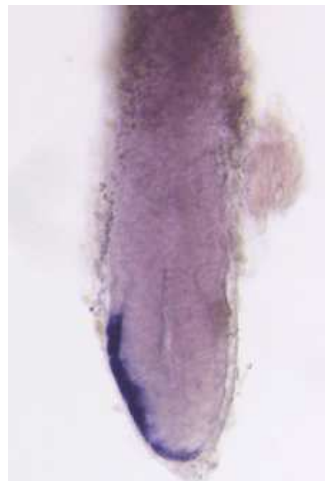
## 前後軸決定の機構

前後の決定は、胚の遠位にある原始内胚葉が将来の前方へ移動することによって確立される。「細胞運動をひきおこす driving force は何か?」、「細胞運動の方向はいかにしてきめられているのか?」という問題に挑戦した。Lefty1 や Cer1 という Nodal antagonist の発現を注意深く調べたところ、原始内胚葉の移動が始まる前に、これらの発現が非対称になっていることを見出した。そこで、囊胚期以前という小さな胚に対して局所的に遺伝子を導入する新しい方法を開発し、Lefty1 や Cer1 の働きを検証した。その結果、これらの Nodal antagonist は原始内胚葉の細胞分裂を抑制することにより、細胞の移動方向を決めていることがわかった(Yamamoto et al., Nature 2004)。

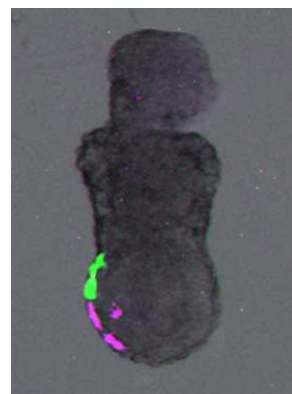
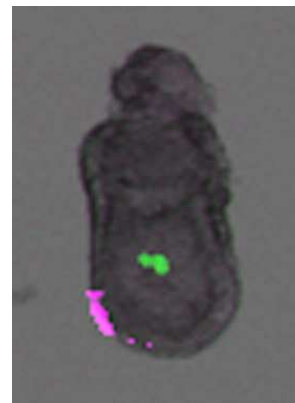
< Lefty1 の非対称な発現 >



(5.5日マウス胚)



(6.5日マウス胚)



次に、「なぜ Lefty1 や Cer1 は非対称に発現するのか?」という疑問を明らかにするため、Lefty1 や Cer1 遺伝子を探索し、各々について非対称な発現を規定しているエンハンサー (AVE) を同定した(高岡ら、未発表)。

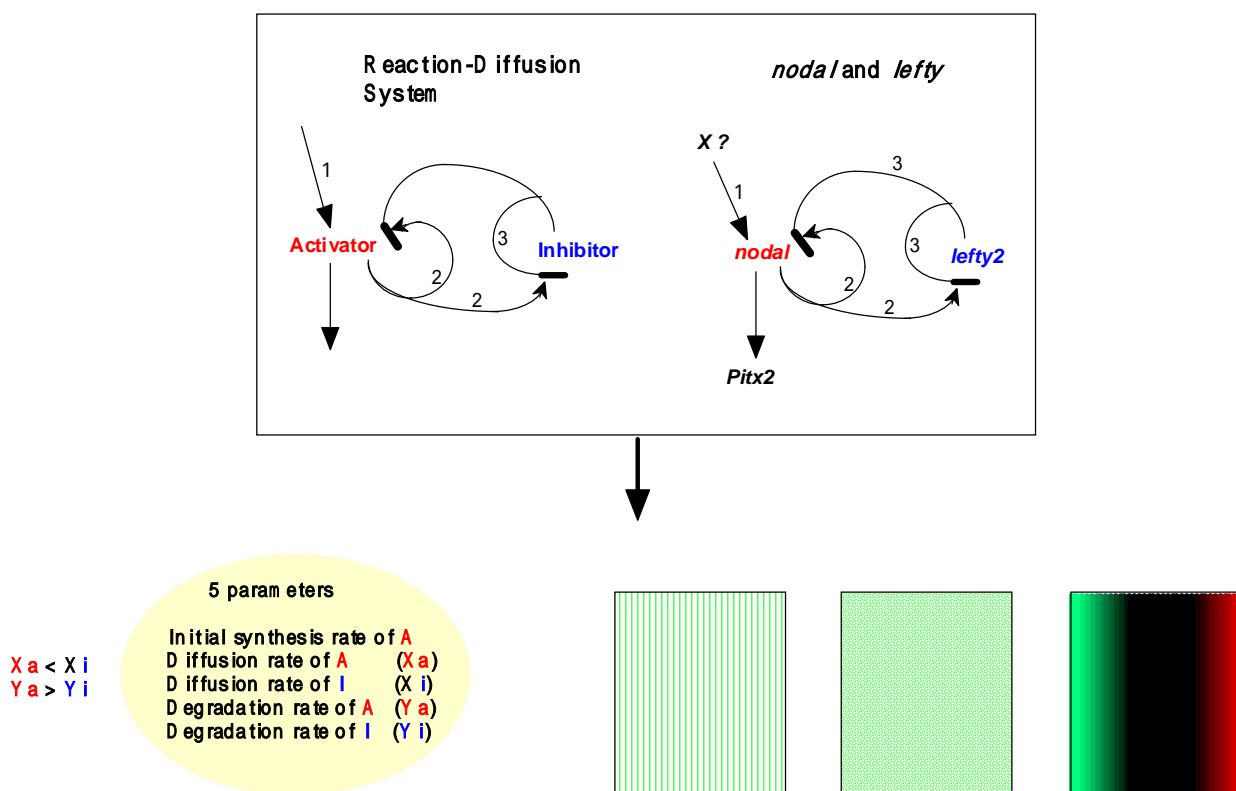
## (2)研究成果の今後期待される効果

非対称な形態が生じる全過程が明らかになれば、すべての多細胞生物の発生の基盤となる新しい原理がわかることになり、生物学における大きな知的資産になる。とくに着床前胚における Lefty1 発現の非対称性は、発生学に新たなパラダイムをもたらすだろう。将来的な社会への貢献としては、直接的には、ヒトの先天性奇形の原因解明や早期診断法の確立に貢献する(心奇形を伴うものの多くは左右の異常によるものである)。一方、この研究を通して得られた形態形成・臓器形成に関する知識は、21世紀医療である臓器再生の基盤となるであろう。

### 3-2. 数理モデルによる再現と予測(名古屋大学、近藤グループ)

#### (1)研究実施内容及び成果

< Nodal-Lefty は反応拡散システムを形成しうる >



Nodal と Lefty は、positive-negative な制御ループを形成している。すなわち、Nodal は activator として働き、Lefty は Nodal に対して抑制的に働く拡散性の分子である。さらに、Nodal は自らの合成を促進するとともに、Lefty の合成も促進するという関係が成立する。このような Nodal-Lefty 間の制御関係は、反応拡散システムに合致する(上図)。ただし、二つの因子の拡散速度(や分解速度)が不明であり、反応拡散システムの必要条件をすべて満たしている訳ではない。そこで、Nodal と Lefty の拡散速度を実験的に検証したところ、抑制因子である Lefty が Nodal よりも早く拡散することが示唆され、たしかに反応拡散システムとして働く可能性が強く示唆された。

そこで、マウス胚での Nodal, Lefty の非対称な発現パターンを再現できる、反応拡散システムの数理モデルの構築を試みた。その結果、正常胚における発現パターンのみならず、これまでに発表されているすべての変異マウス胚での発現パターンを再現できるモデルを構築す

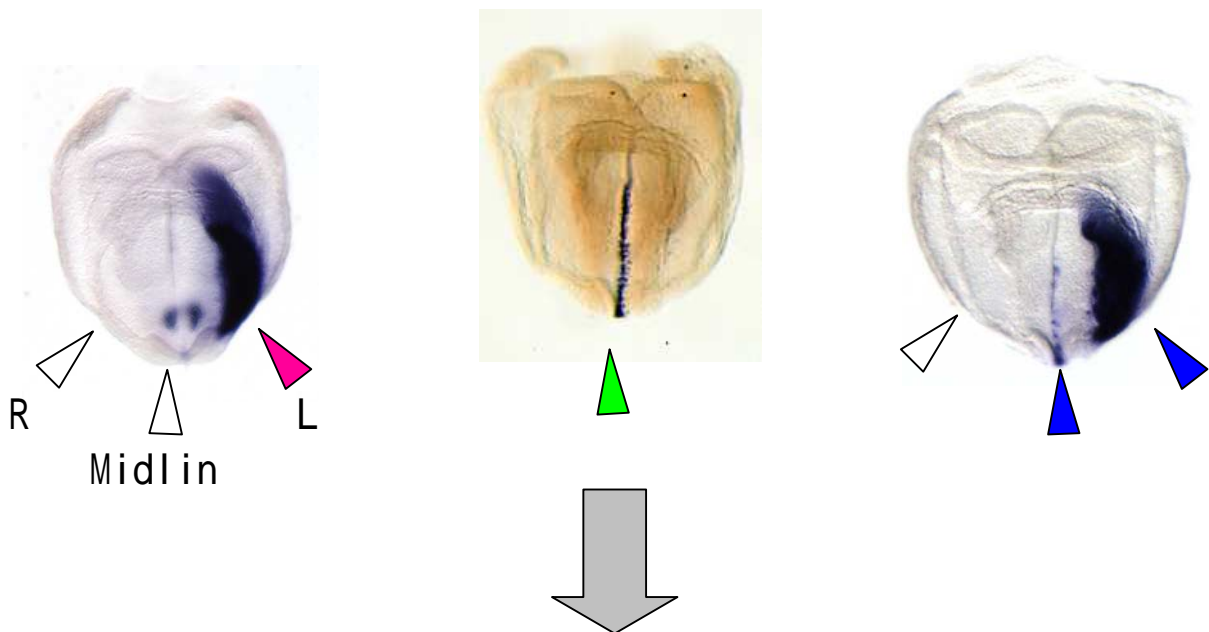
ることができた(下図)。さらに、数理モデルからの予測と実験的データから、この反応拡散システムは「小さな差を大きな差へと変換しうる」ことが判った。すなわち、ノード流から生じるのは左右の小さな差であり、その小さな差が、Nodal-Lefty の反応拡散システムによって明確な差(左側板における Nodal の非対称な発現)へと変換されていることが示唆された。

< マウス胚の発現パターンを再現できる数理モデルの構築 >

*Nodal*

*Lefty1*

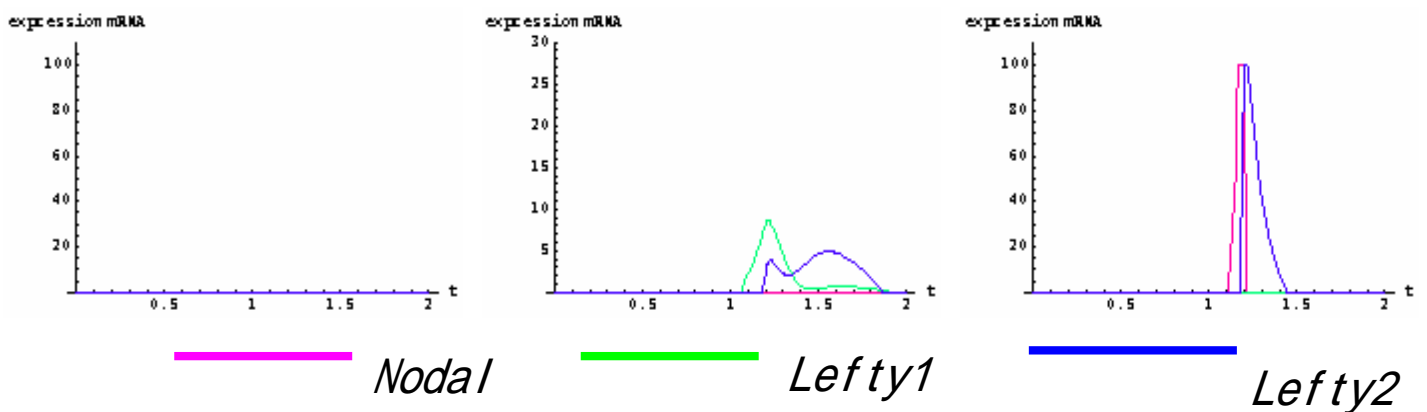
*Lefty2*



R

Midline

L



*Nodal*

*Lefty1*

*Lefty2*



## (2)研究成果の今後期待される効果

発生現象における数理モデルの有用性が再確認され、今後はより広く用いることになるだろう。発生・再生現象の根本的なメカニズムを理解するためには、数理モデルの活用が必要である。

#### 4 研究参加者

##### 濱田グループ(マウスを用いた非対称性が生じる機構の解析)

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期	備考
濱田博司	大阪大学	教授	非対称性に関する総括	H12.11～17.10	
目野主税	大阪大学	助教授	nodal, lefty の役割	H12.11～17.10	
西條幸男	大阪大学	助手	nodal, lefty 遺伝子の制御	H12.11～17.10	
白鳥秀卓	大阪大学	助手	Pitx2 の機能と発現	H12.11～17.10	
八代健太	大阪大学	研究員	非対称な器官形成	H12.11～17.10	CREST 研究員
国府 力	大阪大学	研究員	Wnt シグナルの役割	H12.11～16.03	CREST 研究員
野中茂紀	大阪大学	学振研究員	Nodal flow の役割	H12.11～15.11	
西野仁輔	大阪大学	研究員	神経系の非対称性	H12.11～17.03	CREST 研究員
岩井なおみ	大阪大学	学振研究員	ノードにおける遺伝子発現制御	H12.11～15.10	
山本正道	大阪大学	学振研究員	体の前後の決定機構	H12.11～17.10	
侯 娟	大阪大学	大学院生	非対称に発現する遺伝子の探索	H12.11～15.10	
田中千夏	大阪大学	大学院生	GDF1 の作用機構	H12.11～17.10	
沖 真弥	大阪大学	大学院生	Nodal シグナルの伝達機構	H14.04～17.10	
上原雅行	大阪大学	大学院生	左右の確立とレチノイン酸の役割	H14.04～17.10	
中村哲也	大阪大学	大学院生	Nodal, Lefty 蛋白の挙動	H14.04～17.10	
佐々木玄太	大阪大学	大学院生	初期決定機構	H14.04～16.03	
趙 顕玲	大阪大学	国費留学生	左右の確率とレチノイン酸の役割	H13.10～15.09	
田中里美	大阪大学	大学院生	中心体と細胞極性	H15.04～16.03	
前田貴子	大阪大学	大学院生	着床前胚の非対称性	H15.04～17.10	
川住愛子	大阪大学	大学院生	Nodal 遺伝子の発現制御機構	H15.04～17.10	
氏家靖博	大阪大学	大学院生	前後軸の決定機構	H15.04～16.08	
吉場聡子	大阪大学	大学院生	ノード流の働き	H15.04～07.10	
間宮 聡	大阪大学	大学院生	非対称な形態形成とレチノイン酸	H16.04～17.10	
池内進吾	大阪大学	大学院生	ノードの繊毛が傾く機構	H16.04～17.10	
高岡勝吉	大阪大学	大学院生	前後の非対称が生じる機構	H16.04～17.10	

姜 勇	大阪大学	大学院生	FoxH1 の標的遺伝子	H17.04 ~ 17.10	
中村京子	大阪大学	技術員	非対称性に関する研究の支援	H12.11 ~ 17.10	CREST 技術員
大石祥子	大阪大学	技術員	非対称性に関する研究の支援	H12.11 ~ 17.10	CREST 技術員
城ひろみ	大阪大学	技術員	非対称性に関する研究の支援	H12.11 ~ 16.10	CREST 技術員
井川弥生	大阪大学	技術員	非対称性に関する研究の支援	H12.11 ~ 17.10	CREST 技術員
山下公代	大阪大学	技術員	非対称性に関する研究の支援	H12.11 ~ 17.10	CREST 技術員
西島美妙江	大阪大学	技術員	非対称性に関する研究の支援	H14.01 ~ 17.10	CREST 技術員
坂本晴代	大阪大学	技術員	非対称性に関する研究の支援	H17.04 ~ 17.10	CREST 技術員
西村博美	大阪大学	技術員	非対称性に関する研究の支援	H17.01 ~ 17.10	CREST 技術員
三山和子	大阪大学	補助員	非対称性に関する研究の支援	H13.04 ~ 17.10	CREST 補助員
堀 松美	大阪大学	補助員	非対称性に関する研究の支援	H14.04 ~ 15.05	CREST 補助員
金岩美穂	大阪大学	補助員	非対称性に関する研究の支援	H14.08 ~ 15.04	CREST 補助員
田辺友枝	大阪大学	補助員	非対称性に関する研究の支援	H14.05 ~ 17.10	CREST 補助員
政岡佑季	大阪大学	補助員	非対称性に関する研究の支援	H13.04 ~ 17.10	CREST 補助員
岡田由美子	大阪大学	補助員	非対称性に関する研究の支援	H15.07 ~ 17.10	CREST 補助員
錦織聡子	大阪大学	事務員	事務全般	H16.04 ~ 17.10	CREST チーム事務員

近藤グループ(数理モデルによる再現と予測の研究)

氏 名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期	備考
近藤 滋	名古屋大学	教授	数理モデルによる再現と予測	H12.11 ~ 17.03	

## 5 成果発表等

### (1)論文発表 (国内 0件、海外 22件)

Shiratori, H., Sakuma, R., Watanabe, M., Hashiguchi, H., Mochida, K., Nishino, J., Sakai, Y., Saijoh, Y., Whitman, M. and Hamada, H.(2001). Two step regulation of asymmetric *Pitx2* expression: Initiation by Nodal signaling and maintenance by Nkx2. *Mol. Cell* 7:137-149.

Sakai, Y., Meno, C., Nishino, J., Shiratori, H., Saijoh, Y., Rossant, J. and Hamada, H. (2001). CYP26/P450RA, a retinoic acid-inactivating enzyme, is required for establishing an uneven distribution of retinoic acid along the anteroposterior axis within the mouse embryo. *Genes & Dev.* 15: 213-225.

Hamada, H., Saijoh, Y., Meno, C., Adachi, H., Yashiro, K., Sakuma, R., and Shiratori, H. (2001) The role of asymmetric signals in left-right patterning in the mouse. *Am. J. Med. Genetics.* 101:324-327.

Yamamoto, M., Meno, C., Sakai, Y., Shiratori, H., Mochida, K., Ikawa, Y., Saijoh, Y., and Hamada, H. (2001) A transcription factor FoxH1/FAST mediates Nodal signaling during antero-posterior patterning and node formation in the mouse. *Genes & Dev.* 12:1242-1256.

Meno, C., Takeuchi, J., Sakuma, R., Koshiba-Takeuchi, K., Ohishi, S., Saijoh, Y., Miyazaki, J., ten Deijke, P., Ogura, T., and Hamada, H. (2001). Diffusion of Nodal signaling activity in the absence of the feedback inhibitor Lefty2. *Dev.Cell* 1:127-138.

Juan, H. and Hamada, H. (2001) The role of *nodal-lefty* regulatory loops in embryonic patterning of vertebrates. *Genes Cells* 6:923-930.

Hamada, H. (2002). Left-right asymmetry. In "*Mouse development: patterning, morphogenesis and organogenesis*" ed. by J. Rossant and P. Tam, Academic Press.

Sakuma, R., Ohnishi, Y., Meno, C., Fujii, H., Juan, H., Miyazono, K., Li, E., and Hamada, H. (2002). Lefty inhibits Nodal signaling by interaction with a common receptor and by efficient diffusion. *Genes Cells* 7:401-412.

Hamada, H., Meno, C., Watanabe, D., and Saijoh, Y. (2002). Establishment of vertebrate left-right asymmetry. *Nature Rev. Genet.* 3: 103 -113.

Nonaka, S., Shiratori, H., Saijoh, Y., and Hamada, H. (2002). Determination of left-right patterning by artificial nodal flow in the mouse embryo. *Nature* 418:96-99.

Perea-Gomez, A., Vella, F., Shawlot, W., Qulad-Abdelghani, M., Chazaud, C., Meno, C., Pfister, V., Robertson, E., Hamada, H., Behringer, R., and Ang, S.L. (2002). Nodal antagonists in the anterior visceral endoderm prevent the formation of multiple primitive streaks. *Dev. Cell* 3:745-756.

Saijoh, Y.\*, Oki, M., Ohishi, S., and Hamada, H.\* (2003). Left-right patterning of the mouse lateral plate requires Nodal produced in the node. *Dev. Biol.* 256:160-172.

Yamamoto, M., Mine, N., Mochida, K., Sakai, Y., Saijoh, Y., Meno, C., and Hamada, H. (2003). Nodal signaling induces the midline barrier by activating *Nodal* expression in the lateral plate. *Development* 130:1795-1804.

Watanabe, D., Saijoh, Y., Nonaka, S., Sasaki, G., Ikawa, Y., Yokoyama, T., and Hamada, H. (2003). The left-right determinant *Inv* is a component of the node monocilia and other 9+0 cilia. *Development* 130:1725-1734.

Krebs, L.,<sup>1</sup> Iwai, N.,<sup>1</sup> Nonaka, S., Welsh, I.C., Lan, Y., Jiang, R., Saijoh, Y., O'Brien, T., Hamada, H.\*, and Gridley, T.\* (2003). Notch signaling regulates left-right asymmetry determination by inducing *Nodal* expression. (1equally contributed, \* corresponding authors). *Genes & Dev.* 17:1207-1212.

Juan, H., Yashiro, K., Okazaki, Y., Yukio Saijoh, Hayashizaki, Y., Hamada, H. (2004). Identification of a novel left-right asymmetrically expressed gene in the mouse belonging to the BPI/PLUNC superfamily. *Dev. Dyn.* 229:373-379.

Yamamoto, M., Saijoh, Y., Perea-Gomez, A., Shawlot, W., Behringer, R., Ang, S.-L., Hamada, H.\* and Meno, C. (2004). Nodal antagonists regulate migration of the visceral endoderm along the future antero-posterior axis of the mouse embryo. *Nature* 428:387-392.

Yashiro, K., \* Zhao, X.,\* Uehara, M., Yamashita, K., Nishijima, M., Nishino, J., Saijoh, Y., Sakai, Y., and Hamada, H.(2004). Regulation of retinoic acid distribution is required to establish the proximo-distal patterning and outgrowth of the developing limbs. (\* equally contributed). *Dev Cell* 6:411-422.

Nishino\*, J., Yamashita, K., Hashiguchi, H., Fujii, H., Shimazaki, T. and Hamada, H.\* (2004). Meteorin: a secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension. *EMBO J* 23:1987-1997

Sakai, Y., Luo, T., McCaffery, P., Hamada, H., and Drager, U.C. (2004). CYP26A1 and CYP26C1 cooperate in degrading retinoic acid within the equatorial retina during later eye development. *Dev. Biol.* 276:143-157.

Saijoh, Y., Oki, S., Tanaka, C., Adachi, H., Shen, M. and Hamada, H. (2005). Asymmetric expression of *Nodal* is induced by two Nodal-responsive enhancers conserved between mouse and human. *Dev. Dyn.* 232:1031-1036.

Nonaka, S., Yoshihara, S., Watanabe, D., Ikeuchi S., Goto, T., Marshall, W. and Hamada, H. (2005). *de novo* formation of left-right asymmetry by posterior tilt of node cilia. *PLoS Biol.* 3(8):e268.

(2)口頭発表(国際学会発表及び主要な国内学会発表)

招待、口頭講演 (国内 1件、海外 12件)

1. Hamada, H. [Genetic dissection of left-right patterning pathway in the mouse] Juan March Workshop on Left-Right Asymmetry (June 4-6, 2001, Madrid, Spain).
2. Yukio Saijoh. [Mechanism of left-right patterning in the mouse] International Congress on Developmental Biology Meeting (July 8-12, 2001 Kyoto Japan).
3. Hamada, H. [Genetic dissection of left-right asymmetry in the mouse] Society for Developmental Biology 60th Annual Meeting (July 9-12, 2001, Seattle, USA)
4. Hamada, H. [Development of lefty-right asymmetry in the mouse] Inaugural Symposium for the Center for Development and Birth Defect at University of Hong Kong (Dec. 07, 2001, Hong Kong, China)
5. Hamada, H. [Role of CYP26 in mouse development], FASEB Conference on retinoids (June 21-28, 2002, Tucson, Arizona, USA):
6. Hamada, H. [Transfer of asymmetric signals during left-right patterning], First International CDB symposium (March 24-26, 2003, Kobe).
7. Hamada, H. [Generation and transfer of asymmetric signals during left-right patterning], Gordon Conference (June 22-27, 2003, New Hampshire USA).
8. Hamada, H. [Generation and transfer of asymmetric signals during left-right patterning], IUBMB (July 20-24, 2003, Toronto, Canada):
9. Hamada, H. [The role of TGF $\beta$  in left-right patterning], FASEB Conference on TGF $\beta$  (July 14-17, 2003, Tucson, Arizona, USA).
10. Hamada, H. [Fluid mechanical determinants of heart chamber development] 2<sup>nd</sup> USNCB Symposium on Frontiers in Biomechanics (June 20-21, 2005, Vail cascade CO, USA).
11. Hamada, H. [Establishing body axes in the mouse embryo], 15<sup>th</sup> International Society of Developmental Biologists Congress 2005, (Sept 3-7, 2005, Sydney, Australia).
12. Hamada, H. [Origin of body axes in the mouse embryo], Mouse Molecular Genetics Meeting (Sept 28-Oct 02, 2005, Heidelberg, Germany).

目野主税「マウス胚における左右軸形成メカニズム」  
日本発生生物学会第 35 回大会、2002年5月、パシフィコ横浜

ポスター発表 (国内13件、海外17件)

Shiratori, H., Sakuma, R., Mochida, K., Hashiguchi, H., Ohishi, S., Sakai, Y., Saijoh, Y. and Hamada, H.

“Two-step regulation of left-right asymmetric expression of *Pitx2*: initiation by Nodal signaling and maintenance by *Nkx2*” 14th International Congress of Developmental Biology. July 9, 2001, Kyoto International Conference Hall, Kyoto, Japan

Y. Saijoh, C. Meno, H. Adachi, K. Yashiro, R. Sakuma, H. Shiratori and H. Hamada

“Genetic pathway determining left-right asymmetry” 14th International Congress of Developmental Biology. July 9, 2001, Kyoto International Conference Hall, Kyoto, Japan

Yamamoto, M., Meno, C., Sakai, Y., Saijoh, Y. and Hamada, H.

“A transcription factor *FoxH1*/*FAST* mediates Nodal signaling during anterioposterior patterning and node formation in the mouse.” 14th International Congress of Developmental Biology. July 9, 2001, Kyoto International Conference Hall, Kyoto, Japan

Saijoh, Y., Ikawa, Y., Ohishi, S., Iwai, N., and Hamada, H. "Asymmetric expression of nodal is controlled by another left side-specific enhancer, LSE", Mouse Molecular Genetics Meeting 2001, Aug 22-26, 2001 Heidelberg, Germany

Yamamoto, M., Meno, C., Sakai, Y., Saijoh, Y. and Hamada, H. “*FoxH1*/*FAST* mediates Nodal signaling during anterioposterior patterning and node formation in the mouse.” Mouse Molecular Genetics Meeting 2001, Aug 22-26, 2001 Heidelberg, Germany

Shiratori, H., Yamamoto, M., Sakai, Y. and Hamada, H. “Situs-specific morphogenesis of visceral organs is executed by both *Pitx2*-dependent and independent mechanisms.” Mouse Molecular Genetics Meeting 2002, Aug 30, 2002, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA

Nonaka, S., Shiratori, H., Saijoh, Y., and Hamada, H. "Artificial nodal flow can direct left-right asymmetry of mouse embryos", Mouse Molecular Genetics Meeting 2002. Aug 30, 2002, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA

Iwai, N., Saijoh, Y., Adachi, H., Hashiguchi, H., Ikawa, Y., Mochida, K., Yamashita, K., and Hamada, H. "Molecular mechanism of node-specific Nodal expression in the early mouse embryo", Mouse Molecular Genetics Meeting 2002. Aug 30, 2002, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA

Yamamoto, M., Mine, N., Mochida, K., Sakai, Y., Saijoh, Y., Meno, C. and Hamada, H. "Nodal signaling induces the midline barrier by activating Nodal expression in the lateral plate" Mouse Molecular Genetics Meeting 2003, Sep. 3-7, 2003 Heidelberg, Germany

Yashiro K, Zhao X, Uehara M, Saijoh Y, Nishino J, Yamashita K, Nishijima M, Sakai Y, & Hamada H. "Retinoic acid signal determines the proximodistal identity of the mouse limb bud during outgrowth." Mouse Molecular Genetics Meeting, Sep. 3-7, 2003, Heidelberg Germany

Nakaguchi E, Nakamura T, and Hamada H. "Mathematical modeling for a reaction-diffusion system in the left-right asymmetric development of the vertebrate body plan" Dynamical Systems Theory and its Applications to Biological and Environmental Sciences, Mar. 14-17, 2004, Sizuoka, Japan

Yamamoto, M., Saijoh, Y., Aitana Perea-Gomez, William Shawlot, Richard R. Behringer, Siew-Lan Ang, Hamada, H. and Meno, C. "Nodal antagonists regulate migration of the visceral endoderm along the future anteroposterior axis of the mouse embryo" Society for Developmental Biology 63<sup>rd</sup> Annual Meeting, 23-29 July 2004, University of Calgary, Alberta, Canada

Yoshida S., Sasaki G, Nonaka S. and Hamada H. "How does nodal flow determine left-right asymmetry in mice?" Gordon Research Conference, Cilia, Mucus&Mucociliary Interactions, 27 Feb.-4 Mar. 2005, Buelton, CA, USA

Yashiro, K., Shiratori, H, and Hamada, H. "The left side specific Nodal Pitx2 pathway regulates the cardiac outflow tract morphogenesis and branchial arch artery remodeling." 15<sup>th</sup> International Society of developmental Biologists Congress 2005, 3-7 September, Sydney, Australia

Uehara, M., Yashiro, K., Mamiya, S., Sakai, Y. and Hamada, H. Retinoic acid regulates anterior-posterior patterning of the developing mouse brain and epithelial-mesenchymal transition of cranial neural crest cells. 15<sup>th</sup> International Society of Developmental Biologists Congress 2005, 3-7 September, Sydney, Australia ポスター発表

Yamamoto, M., Bessho, H., Takaoka, K., Miyazono, K., Meno, C., and Hamada, H. BMP signal in visceral endoderm plays a role in anteroposterior axis formation by specifying DVE and regulating Nodal signal in the mouse embryo. 15<sup>th</sup> International Society of Developmental Biologists Congress 2005, 3-7 September, Sydney, Australia ポスター発表



Kawasumi, A., Shiratori, H., and Hamada, H. Node-specific asymmetric enhancer as a tool to study left-right asymmetric signals generated in the node. 6<sup>th</sup> EMBL Mouse Molecular Genetics Meeting, 2005, Sept28-Oct02, Heidelberg, Germany, ポスター発表

目野主税、竹内純、佐久間壘、小柴和子、大石祥子、西條幸男、宮崎純一、Peter ten Dijke、小椋利彦、浜田博司「左側側板中胚葉における Lefty2 は Nodal シグナルの拡散を防ぐ」  
第 24 回日本分子生物学会年会、2001年12月、パシフィコ横浜

渡辺大介、西條幸男、浜田博司「左右を制御する蛋白質 Inv はノードの繊毛に存在する」第24回日本分子生物学会年会、2001年12月、横浜

山本正道、目野主税、坂井靖夫、持田京子、井川弥生、大石祥子、西條幸男、濱田博司  
「FAST(FoxH1)は左右軸形成時に Nodal シグナル伝達に主要な役割を担う」  
第35回日本発生生物学会年会、2002年5月、パシフィコ横浜

西條 幸男 岩井 なおみ 井川 弥生 持田 京子 大石 祥子 橋口 ひろみ 山下 公子 濱田 博司  
「nodal hypomorph allele の解析」  
日本発生生物学会第 35 回大会、2002年5月、パシフィコ横浜

白鳥秀卓、山本正道、坂井靖夫、濱田博司  
「左右非対称な形態形成における、Pitx2-dependent と independent なメカニズムの解析」  
第25回日本分子生物学会年会、2002年12月、パシフィコ横浜

山本正道、峯直樹、西條幸男、目野主税、濱田博司  
「Nodal シグナルが側板中胚葉での非対称な Nodal の発現を起こし、中軸で仕切を誘導することによって左右を形成している。」  
第25回日本分子生物学会年会、2002年12月、パシフィコ横浜

沖 真弥 西條 幸男 大石 祥子 濱田博司  
「ノードの Nodal は側板中胚葉の左右軸決定に必要である」  
日本発生生物学会第 36 回大会、2003年6月、札幌コンベンションセンター

八代 健太、趙 顕玲、上原 雅行、山下 公代、西島 美妙江、西野 仁輔、西條 幸男、坂井 靖夫、濱田 博司  
「マウス肢芽内にレチノイン酸不活化酵素 CYP26B1 によって形成されたレチノイン酸濃度勾配が、遠近軸に沿った位置情報を担う」  
第 26 回日本分子生物学会年会、2003年12月、神戸国際会議場

山本正道、西條幸男、Richard R. Behringer, Siew-Lan Ang, 濱田博司、目野主税  
「前後軸形成における Nodal と Nodal アンタゴニストの役割」

第 26 回日本分子生物学会年会、2003 年 12 月、神戸国際会議場

白鳥秀卓、濱田博司

The role of Pitx2 in two developmental stages

平成 17 年度 JBS バイオシンポジウム & 第 4 回転写研究会、2005 年 1 月、群馬県ホテルヴィレッジ

川住愛子、濱田博司

「The mechanisms of generation of left-right asymmetry around the node」

平成 17 年度 JBS バイオシンポジウム & 第 4 回転写研究会、2005 年 1 月、群馬県ホテルヴィレッジ

### (3)特許出願

国内出願 (3件)

1. 「レチノイン酸代謝酵素遺伝子欠損動物」、濱田 博司、坂井 靖夫、目野 主税、藤井 秀太、西野 仁輔、白鳥 秀卓、西條 幸男、平成13年7月9日出願、特許第2001-207872号
2. 「胚の培養装置」、野中 茂紀、濱田 博司、平成 14 年 6 月 28 日出願、特許第 002-191363 号
3. 「生体内に局所的に外来物資を導入する方法、およびその利用」、山本 正道、目野 主税、濱田 博司、平成 15 年 4 月 25 日出願、特許第 2003-122940 号

海外出願 (0件)

### (4)受賞等

受賞:日産科学賞(2002年)

新聞報道

その他

### (5)その他特記事項

なし。

## 6 研究期間中の主な活動

### (1)ワークショップ・シンポジウム等

なし。

### (2)招聘した研究者等

なし。

## 7 結び

当初に掲げたいくつかの目標のうち、70%程度は達成できた。とくに、nodal flow は重要なのか？、なぜ左向きの流れができる？ という対称性の破れに関する問題、数理モデルの導入、前後決定の機構、遺伝子発現の制御機構などはその例である。一方で、技術的に困難・あるいは新たな技術の開発が必要となる問題は、未解決のまま残った。とくに、分泌後のシグナル分子を可視化することは5年間試行錯誤したが、未だに成功に至っていない。今後は更に高度なイメージング技術を取り入れる必要がある。

左右の決定機構は、世界的にも大きな進歩を遂げたが、まだ多くの重要な問題が残っており、今後も挑戦したい。また、終了に近い時点で、体軸の決定・起源に関する予想外の発見をすることができ、新しい paradigm にむけた出発になりそうである。

< 研究紹介のポスター >

マウスの発生やってますヨ!  
からだの非対称性はどうやってできるの?

個体機能学講座 濱田研究室

～濱田研究室がやっている仕事～

**非対称性 (偏性) の成れの解明:**  
動物の体には前後、背腹、左右の3つの軸があります。まず前後軸ですが、ネズミでいうと頭が前、お尻が後、この区別が前後軸です。頭とお尻は見れば分かりますね。背腹軸もそのまま背と腹の区別。では左右軸はどうでしょう。ヒトも含め、ほとんどの動物の見た目は左右対称。しかし、心臓の位置、脳の巻き方など見えないところでは左右非対称なのです。私達はこの前後・左右の非対称性がどうやってできるのかを研究しています。

**レチノイン酸シグナルの解明:**  
ビタミンAに由来するレチノイン酸は、多彩な生理作用を持った生理活性物質です。強い偏奇形性を持つことから、生殖や発生過程における重要性が古く知られています。現在、レチノイン酸の合成酵素としてRALDH1、代謝酵素としてCYP26が同定されています。どちらの酵素に関しても、その欠損マウスにおいて形態形成の異常が確認できますが、レチノイン酸の作用機構が完全に解明されているわけではありません。私達の研究室では、代謝酵素CYP26を中心に体内に存在するレチノイン酸シグナルの制御機構や生理的意義の解明を目的に研究を行っています。

今回は前後軸・左右軸の形成について説明します!

受精

5.5日

前後軸の形成

5.5日胚で特別な遺伝子発現を示す細胞集団(DVE: 背位置内胚葉)が確立される。DVEではNodal前駆因子であるLeftyとCerberusが2遺伝子発現しており、DVEは両側のNodalシグナルを抑制しながら将来の前部へ移動し、AVE(前方内胚葉)となる。前部ではAVEによってNodalシグナルが抑制されるため、後部でNodalシグナルが発現し、前部が形成される。

5.5日胚で特別な遺伝子発現を示す細胞集団(DVE: 背位置内胚葉)が確立される。DVEではNodal前駆因子であるLeftyとCerberusが2遺伝子発現しており、DVEは両側のNodalシグナルを抑制しながら将来の前部へ移動し、AVE(前方内胚葉)となる。前部ではAVEによってNodalシグナルが抑制されるため、後部でNodalシグナルが発現し、前部が形成される。

7日

左右非対称性の始まり (ciliaの回転)

ノードには長さ5μmの繊毛 (cilia) が数百本生えている。このciliaが後方に傾いて、時計回りに回転することにより、左向きの流れ (nodal flow) が生じ、左右非対称性を生じる。流れを人工的に右向きにすると左右が逆転する(Nomaka et al.)。

ciliaはなぜ一方に傾くのか?  
マウスの内胚トランスポゾン(L1)の領域は一方の方向を向いて生えている。その領域はPCP経路によって制御されている。ciliaの向きをPCP経路によって制御されているのはいくつか、と仮説を立てて研究を進めている。

7.5日

左側へのシグナル伝達 (ノード→LPM)

Nodal flowにより、ノード領域で左右非対称な遺伝子発現が起こる。Nodal(TGF-β super family)はノードで強く、Nodalの抑制因子であるCerberus-like2は右側で強く発現する。その後、何らかの形で側板中胚葉(LPM)までシグナルが伝達され、左側の胚芽でNodalが発現を開始する。現在研究室ではどのようにシグナルが伝達されるかを解明を行っている。

8日

左側での遺伝子発現

ノードからのシグナルはまず最初にノード近傍の前部中胚葉に伝達される。その結果前部中胚葉ではNodalが発現を開始し、Nodal-positive fociを利用して自身の発現を側板中胚葉全域に広げる。さらにNodalは自身のinhibitorであるLeftyをも広範囲に誘発する事によってその発現領域を左側に制限されている。この時、Leftyは神経管の左側で発現する事によってNodalの発現が右側に限られるのを防ぐ役割を持つ (Midline barrier)。

① 左ノード  
② Nodal/Lefty  
③ 左!

ノードからは前後の前後中胚葉にシグナルが伝達されるが、左側に入るシグナルの方が大きい (nodal flowの影響)。先に左側でNodal/Leftyが発現する。右側で発現したLeftyはNodalよりも早く成熟する事によって右側でのNodal発現を抑制する (互の抑制モデル)。右側でNodalを過剰発現すると左側でのNodal発現はLeftyによって抑制される。

9日～

左右非対称な臓器形成

9.5日胚のPitx2発現 Pitx2は動物体側の左側、心臓、左肺、胃腸の左側で発現し、左右非対称な形態形成を司る。Pitx2 KOマウスでは、臓器の左右非対称性が異常になる。

正常型の形態 Pitx2ノックアウト(KO)マウス

心臓の位置 (矢印) は、正常では左向きだが、KOでは右向きになる傾向がある。

心臓の位置 (矢印) は、正常では左向きだが、Pitx2 KOマウスでは右向きになる傾向がある。

肺の位置 (矢印) は、正常では左向きだが、KOでは右向きになる傾向がある。

胃腸の位置 (矢印) は、正常では左向きだが、KOでは右向きになる傾向がある。

現在、Pitx2の下流遺伝子の探索などを行い、始めは左右対称にできる各臓器が非対称に形態変化するしくみを解明している。

求ム!! 大学院生  
やりがいのあるテーマを探していませんか?  
大きな仕事をしていませんか?  
やる気のある人大歓迎!!

研究成果(一部)

< 研究室のメンバー：2003年春 >



< 実験室風景：霧の中 >



