

## 研究課題別事後評価結果

### 1. 研究課題名：生物の極性が生じる機構

### 2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

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)

主たる共同研究者

望月 敦史 ((独)理化学研究所基礎生物学研究所 准教授)

### 3. 研究実施概要

本研究は、左右と頭尾という2つの極性を題材にして、対称性が破られる機構、さらには、体の極性の起源を解明することを目的としている。左右や頭尾を決定するシグナル因子(Nodal, Lefty)をマウス胚中で可視化し、分泌後の挙動を観察し、得られた実験データを再現する数理モデルを構築し、初期発生を支配する原理を解明しつつある。

(濱田チーム)マウスというモデルを用いて、左右と頭尾という2つの極性(非対称性)が生じる機構を調べるとともに、発生過程における体の起源を実験生物学的に明らかにしようとして、主に、下記のような研究成果を得ることが出来た。

#### ① 左右対称性が繊毛によって破られる機構

臓器の左右の対称性が破られる機構については、体の中心部に位置する「ノード」と呼ばれる場所にある繊毛が回転運動することによって生じる、左向き水流が対称性を破ると考えられている。そのノードには2種類の繊毛があり、ノードの中心部には回転運動する繊毛、辺縁部には動かない繊毛が存在する。前者の繊毛は水流を作る役割を担い、正常では200-300本の繊毛があるが、2本の回転する繊毛があれば対称性を破る事が出来、一方、後者の繊毛は水流を感知する役割を持つことを見出した。

水流の働き方は不明であるが「水流が生じる物理的な力として認知される」ことを示唆する間接的な結果を得ることが出来た。

ノード繊毛の形成・機能に必要な新たな遺伝子を複数、同定した。正確な働きは未だ不明だが、変異マウスの表現型は、新たなメカニズムの存在を示唆している。

#### ② 左右の極性の起源「前後の極性が、如何にして左右の極性へと変換されるか？」

ノード繊毛の回転軸が後方へ傾くことが左向き水流を生じる原因であるが、なぜ繊毛の回転軸が後方へと傾くのか？という疑問に対し、繊毛の基底部にある基底小体を経時変化観察したところ、平面内細胞極性という機構により、徐々に後側へ移動する事を突き止めた。Dvl 蛋白質自身もノード細胞の後側に局在しており、Dvlを介する平面内細胞極性機構が、ノード細胞の繊毛を後ろ側へ傾けていることが判った。

#### ③ 左右非対称な形態形成機構

発生初期に大動脈の近くに形成される6対の鰓弓動脈のうち、第6鰓弓動脈の右側が消失するため、大動脈は左側へアーチすることになる。なぜ片側の鰓弓動脈が消失するのかを調べたところ、左右性を決める遺伝子によって決められた血流動態が、血管のリモデリングを引き起こすことが明らかになった。

#### ④ 前後(頭尾)の極性が決定される機構

Lefty1を発現する細胞を経時的に追跡できる系を用いて、前後を決める細胞(DVE)は、遅くとも受精後4日目にすでに決定されていること、DVEの役割は、自らが頭側へ移動することにより、遅れて生じるAVE

を頭側へガイドすることを明らかにした。これらの結果から将来の頭尾方向を決める細胞は、従来の考えよりも早い時期に決められていることが判った。

⑤ 前後(頭尾)の極性の起源「どの時期まで遡ることができるのか？」

着床前胚での *Lefty1* の発現パターン、その経時観察、発現制御機構などを調べたところ、胚盤胞の1〜2 個の細胞で、*Nodal* シグナル依存的に発現が開始されていることが判った。発現開始に関与するエンハンサー、*Nodal* シグナルに必要な種々の因子を更に解析することで、前後極性の起源に迫ることが出来ることが指示された。

(望月チーム) 上記で得られた実験データを再現する数理モデルを構築し、発生過程における体の極性の起源を理論生物学的に明らかにしようとして、主に、下記のような研究成果を挙げた。

① 遺伝子発現の揺らぎが安定な結果に変換される仕組み

ノードの左右両側での遺伝子発現は、初期には大きな揺らぎを示す。揺らぎが生じる原因と、揺らぎを吸収する機構を実験データと数理モデルの両面から明らかにした。

② 胚盤胞での *Lefty1* の発現が一部の細胞に局限される機構

着床前胚で *Lefty1* の発現パターンを再現する数理モデルを構築することが示された。その結果、*Nodal* と *Lefty* より構成される制御ループが自律的に働くことが示唆された。

#### 4. 事後評価結果

##### 4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

ノードにおける極性の形成について、ノード細胞の極性形成メカニズム、繊毛の回転方向を決めるメカニズム、および水流を感知するメカニズムを示す重要な手がかりを得て、大きな進展を示した。

マウス胚の頭尾の極性の決定において、もともと早期に働く制御遺伝子 *Lefty1* が胚盤胞中の約 20 個の細胞の内の 1, 2 個に限定して発現することを見だし、そのメカニズムを追跡し、これが *Nodal* 遺伝子によってコントロールされていること、および、細胞間でのシグナリングが関与していることを見出した。これらの知見をもとに、望月グループは数理モデルを構築し、*Nodal* と *Lefty* より構成される制御ループが自律的に働くことにより、この発現パターンが再現されることを示すなど、多くの新しい研究成果を出しており、発生初期の極性に関して極めて質の高い、国際的にリードする研究になっている。

また、4細胞期で、既に細胞分化を示す遺伝子発現や *Nodal* シグナルが母性因子として重要な働きをしていることなど新しい発見があり、次への展開が期待出来る。

*Nature*、その関連誌、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* などを含む15報の原著論文を国際誌に発表した。招待講演(国際会議 14 件)や学会発表(国内会議 14 件、国際会議3件)、ポスター発表(国内会議 8 件、国際会議 5 件)など積極的に成果を発表していることは、評価される。

##### 4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

極性の起源、確立、形態、前後軸のいずれの研究も十分な成果を出しており、今後の発展が期待できる。これらの成果は、発生分野、特に非対称性が生ずる機構に関する分野に多大な情報と理解をもたらし、科学的、技術的に大きなインパクトを与えている。

本研究領域の戦略目標である「生命システムの動作原理の解明」に資する数多くの成果を挙げ、教科書を書き換えるほどのインパクトのある成果を示しており、この胚の左右非対称性が生まれる機構の研究分野では群を抜いていると言える。

また、作製した遺伝子改変マウスは、先天性異常の機序解明に繋がる可能性が高く、社会的貢献も大いに期待できる。こうしたマクロな極性形成は、再生医学などの先端医学でも基盤となる学術であり、さらなる社会的へのインパクトの拡がりの可能性を秘めている。

#### 4-3. 総合評価

マウス胚の左右非対称性が生まれる機構を詳細に解析し、ノードに存在する二種類の繊毛の役割の違いや繊毛の回転軸の傾きの分子機構を明らかにするなど、初期胚の左右極性の形成機構についての研究を世界的にリードし続けてきたことは高く評価できる。

また、胚発生初期に形成される大動脈の非対称的な形成についても明確にして論文に発表し、さらに胚の前後極性がごく初期の胚で既にみられることを初めて明らかにするなど、当初計画にはなかった研究にも展開したことは特筆に値する。後者の成果は、胚の極性決定に母性遺伝に関わる可能性を示唆するもので、胚形成の機構について大きな改革を迫る発端となる可能性が高く、重要な成果である。

生命システムの基盤原理の研究として、世界の最先端を牽引する質の高い成果を挙げており、本研究領域の趣旨に合致した優れた研究である。