

## 研究課題別事後評価結果

### 1. 研究課題名「形態の非対称性が生じる機構」

### 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

近藤 滋 (名古屋大学大学院理学研究科 教授(～平成17年3月))

### 3. 研究内容及び成果

対称な形態から、いかにして非対称性が生じるのか？ 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。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、新たな原理を見い出そうとした。この研究により、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しようと試みた。

#### 1. 左右の初期決定機構の解明(濱田グループ)

- 1) 人工的な水流を与えながら胚を培養できる実験系を開発し、それを用いてノードにおける水流の重要性を検証した。その結果、水流の方向が体の左右を決定している事が判明した。
- 2) 繊毛の回転運動から左向き水流が生じる機構を調べた。その結果、繊毛の回転軸が後方へ傾いているために、左向き水流ができることが判った。
- 3) 左右逆転の原因遺伝子がコードする INV タンパク質が、ノードの繊毛に局在することを明らかにした。

#### 2. ノード流の働き方(濱田グループ)

- 1)  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルと予想される Pkd2 タンパク質の機能を解析した結果、ノードでの機能が重要である事が判った。

#### 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) 側板での *Nodal* 発現の非対称性は、反応拡散システムによって確立されているという実験データが得られた。
- 2) ノードで発現する分泌因子 GDF1 が、*Nodal* 蛋白質と相互作用する事で、*Nodal* の活性が及ぶ範囲を制御している事を明らかにした。

#### 4. 非対称な形態形成の機構(濱田グループ)

- 1) 転写因子 *Pitx2* は *Nodal* と同様に非対称な発現を示し、非対称な形態形成を遂行する。*Pitx2* の発現制御機構を解析した結果、その非対称な発現は *Nodal* シグナルに

よって開始し、Nkx2 により維持される事がわかった。また、このような制御機構は、脊椎動物で保存されていた。

- 2) Pitx2 の非対称な発現に必要なエンハンサーを欠損したマウスを作製し、非対称な形態形成における役割を調べた。その結果、Pitx2 の持続した非対称な発現が、各臓器の形態形成に必須である事が判った。

#### 5. 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)

- 1) 左右非対称に発現する新規遺伝子を系統的に探索した結果、ノードの左右で非対称に発現する新規遺伝子を同定する事ができた。

#### 6. 前後軸決定の機構(濱田グループ)

- 1) 前後の決定の直接的な原因となる、DVE と呼ばれる細胞移動の機構を調べた。その結果、DVE が移動する方向は、Lefty1 が非対称に発現した側であることが判った。
- 2) Lefty1 の非対称な発現の制御機構を解析したところ、予想よりもずっと早い時期から非対称に発現する事が判った。

#### 7. 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) 左右に関する既存のデータをすべて再現できる数理モデルを構築することができた。
- 2) 得られた数理モデルを用いて、現象を予測したり、これまで不可解であった現象を説明する事が可能となった。

### 4. 事後評価結果

#### 4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

一見すると左右対称に見える生物胚の発生がある時期から遺伝子発現ならびに形態形成の非対称性が出現する機構は発生生物学の大きな謎の一つであり、器官形成などを理解する上で重要な基礎的研究である。研究代表者は遺伝子発現の左右非対称の機構の研究から始めて、その基礎が繊毛の回転という非対称性にもとづく左右方向の水流によるという東京大学の廣川研究室のアイデアを、実際に胚の培養系において人工的に水流を操作して証明し、また共同研究者との協力でその物理機構に数学的な根拠を与えることができた。さらにノード流の働きの結果おきる分子機序を明らかにして、生物物理学的機構から遺伝子発現の左右非対称までを連続的に理解することができたことは大きな成果である。とくに Lefty 遺伝子の発現が従来考えられていたよりも早い内部細胞塊の時期から始まることを見いだした成果も重要である。さらに非対称発現をする遺伝子の網羅的な探索をして、新規遺伝子の発見にもつながったことは、今後の研究の発展に期待が持てる。これらの研究成果は、Nature, Genes & Dev., EMBO J. などのトップジャーナルに数多く発表されており、十分に高いレベルの研究成果があがったと評価できる。

#### 4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

研究の性格上、応用開発研究との接点を作ることは今後の発展に待たねばならないが、この段階でも3件の国内特許出願を行っていることは評価できる。

#### 4-3. その他の特記事項(受賞歴など)

(受賞)

濱田 博司：日産科学賞（2002年3月）