

時空間制御研究室

野 中 茂 紀

はじめて岡崎そして基生研の地に足を踏み入れたのは平成 12 年、当時の細胞情報研究部門で研究員をしていた若林憲一郎君（現東京大学）を訪ねたときのことである。駅からいきなり坂を登らされたことと、近所の寿司屋で大散財したことが記憶に残っている。

当時はここに勤めることになるとは夢にも思わなかったが、留学してアメリカの魚の不味さに辟易していたところに独立助教授募集の話があつてとびついた。幸い採用されて、平成 18 年 1 月より新たに研究室をスタートさせた。現在は実験系の立ち上げ段階だが、今までやってきた発生における左右性決定機構の研究を発展させつつ、イメージングサイエンス領域の名に恥じぬよう研究所全体のバイオイメージング技術を盛り上げていくために何かできないかと模索中である。

以下、今までの一連の研究成果について述べる。これらは東京大学大学院医学系研究科、大阪大学生命機能研究科、University of California、San Fransisco (UCSF) で行ったものである。

1. 胚表面の繊毛が作る水流（ノード流）の発見

モーター蛋白のひとつ KIF3B のノックアウトマウスを作製したところ、胚性致死など種々の異常とともに、半数近くの胚で心臓のループ形成が左右逆転するという表現型がみつかった。ヒトのカルタゲナー症候群あるいは繊毛不動症候群 (PCD) として知られている病気でも半数で左右逆転がみられる。そこで胚発生で最初に繊毛が現れる、ノードと呼ばれる胚表面の窪み（図 1）を観察したところ、ノックアウトマウスでは繊毛が無くなっていた。さらに正常な繊毛を観察したところ、動かないと信じられていた当時の定説に反し時計回りに回転運動すること、ノード表面に体の左側に向かう水流（ノード流）を作ることがわかった。

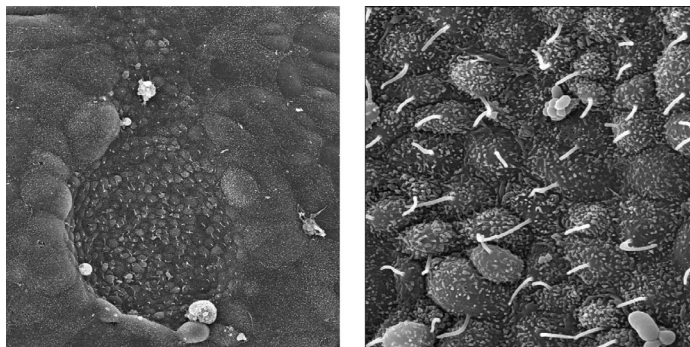


図 1. マウス 8 日胚のノード。左が全体像、右が拡大図。玉石状の細胞から各 1 本ずつ生えているのが繊毛。

2. ノード流の役割の確認

左右決定におけるノード流の意義を検証するため、人工的に胚に水流を当てて培養する装置を開発した。もし左向きのノード流そのものが左右を決めているのであれば、水流の方向を人為的に反対にすることで体の左右も逆転すると予想されるからである。この装置を利用して十分速い右向きの水流を胚表面に与えると、ノードにおいて人工的な流れが繊毛の作る左向きの流れに打ち勝ち、ノード流の方向を逆転させることができた。そのような処理を受けたマウス胚は心臓の形態や遺伝子の発現パターンなどが左右逆転した。ところで、繊毛が動かないためにノード流を失った iv/iv マウスでは、左右の決定がランダムになり生まれてくる個体の約半数で内臓の左右が逆転する。この胚に同様に人為的なノード流を与えたところ、左向きの流れの場合は左右の決定が正常になり、一方右向きの流れの場合は左右が逆転した。これらの結果より、ノードにおける物理的な液体の流れが体の左右を決定していることが証明された。

3. 左右性の起源

ノード流が左右を決めるといっても、既に左向きなのだから左右性の起源はさらに遡れるはずである。一方、繊毛の運動が単なる回転運動だとすればそれは渦を作るはずで、左向きの水流を作るのは奇妙である。この問題を解決するため、繊毛運動の回転軸が後方に傾いていれば左側の水流を作れるはずというモデルを立て、これを生物学的、流体力学的に検証した。

生物学的には、繊毛の運動パターンを高速カメラ撮影と画像処理によって解析し、たしかにモデルと合致することを確認した。走査電顕のステレオ画像解析からも繊毛は後方に傾いているという結果を得た。

流体力学的には、ノード繊毛の運動を真似た、実際の 1,000 倍スケールの模型を作製し、後方に傾いた回転運動が左向きの水流を作るのに十分であることを示した。

まとめると、左向きのノード流を作り出すのに必要十分な条件は、ノード繊毛が腹側にあり、生える方向が後方に傾いており、運動が時計回りということである。言い換えると、背腹軸、頭尾軸、キラリティといった 3 種類の情報から左右は新たに生み出されるものだという結論を得た。

参考文献

1. Nonaka, S., Yoshida, S., Watanabe, D., Ikeuchi, S., Goto, T., Marshall, W. F., and Hamada, H. (2005). De novo formation of left-right asymmetry by posterior tilt of nodal cilia. *PLoS Biol.* 3, e268.
2. Nonaka, S., Shiratori, H., Saijoh, Y., and Hamada, H. (2002). Determination of left-right patterning of the mouse embryo by artificial nodal flow. *Nature* 418, 96-99.
3. Nonaka, S., Tanaka, Y., Okada, Y., Takeda, S., Harada, A., Kanai, Y., Kido, M., and Hirokawa, N. (1998). Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein. *Cell* 95, 829-837.
4. 野中茂紀 (2002)
胚表面の水流が体の左右を決める 実験医学 20, 2347-2350.