

7.5日マウス胚を腹側から見た走査顕微鏡写真。中央にあるくぼみがノードで、その中の各細胞はそれぞれ1本の繊毛を有する。

発生における左右初期決定

我々の体は、心臓が左、肝臓が右というように高度に左右非対称なつくりをしている。発生においてこの左右を最初に決めるのは、胚表面に一時的に現れる、ノードと呼ばれる部位の繊毛の働きである。ノード繊毛は回転運動を行い、周囲に胚体の左に向かう水流（ノード流）を作る。この水流の向きが左右を決める遺伝子の非対称な発現のトリガーとなることがわかっている。一方、ノード流によって運ばれる情報の正体が何かという問題は、いまだ決着を見ていない。これは発生学における基本的な問題であるばかりでなく、細胞外的水流が組織の極性を決定するという、風変わりながら近年いくつか発見され注目を集めているシステムである。私達は全胚培養、Ca²⁺ イメージング、水流の人工的改変などの手法を用いてこの謎の解明に挑んでいる。

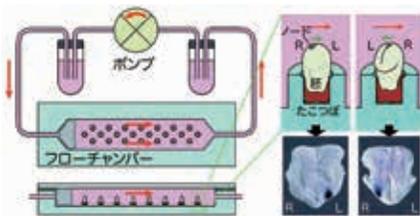


図1. 人工的に胚の左右を逆転させる実験
チャンバー内の「たこつぼ」に胚を固定し、一定方向の水流に曝す。ノード内の水流が右向きになるような条件下では、左側特異的な遺伝子 nodal が右側に発現し、心臓などの形態も左右逆転する。

光シート顕微鏡の技術開発と応用

私達は光シート型顕微鏡を基生研に導入、運用している。光シート型顕微鏡とはもともと欧州分子生物学研究所(EMBL)で開発された、試料の横から薄いシート状に整形した励起光を照射する蛍光顕微鏡の方法論であり、深部到達性・高速・低褪色・低光毒性といった特徴がある。いずれも組織や胚を丸ごと生きたまま見るためには大きな利点である。私達はこの顕微鏡を統合イメージング共同利用研究、先端バイオイメージング支援プラットフォーム (ABiS) の枠

我々の体のどちらが右でどちらが左か決めるのは、発生の一時期、胚表面に生える繊毛が作り出す水流である。時空間制御研究室では主にマウス胚を使いこのユニークな現象を調べている。また光シート顕微鏡と呼ばれる新しい顕微鏡技術の開発と生物学への応用にも取り組んでいる。

組みで全国の研究者に供するとともに、他には無いこの特徴を活かし、マウス原腸陥入胚の深部・長時間ライブイメージングを実現している。私達はこの系を活用して組織構築のしくみに迫っていきたいと考えている。同時に私達は、自由運動するアメーバを0.5秒間隔で立体撮影できる超高速型、2光子励起と組み合わせた光シート顕微鏡の開発など、顕微鏡そのものを改良していく試みも行っている。

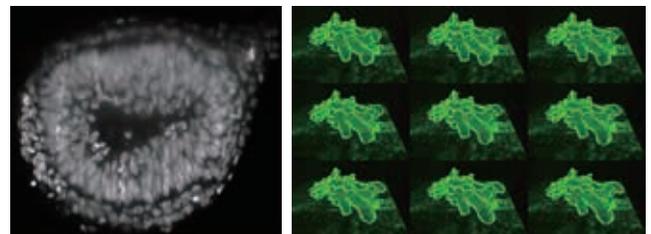


図2. 生きた試料の光シート顕微鏡撮影例
左：核に GFP 発現する原腸陥入期 (6.5日) マウス胚の光学断面像。
右：3次元再構築したアメーバ運動の連続写真。

参考文献

1. Maruyama, A., Oshima, Y., Kajiyura-Kobayashi, H., Nonaka, S., Imamura, T., and Naruse, K. (2014). Wide field intravital imaging by two-photon-excitation digital-scanned light-sheet microscopy (2p-DSLM) with a high-pulse energy laser. *Biomed Opt Express* 5, 3311-3325.
2. Ichikawa, T., Nakazato, K., Keller, P. J., Kajiyura-Kobayashi, H., Stelzer, E. H., Mochizuki, A., and Nonaka, S. (2013). Live imaging of whole mouse embryos during gastrulation: migration analyses of epiblast and mesodermal cells. *PLoS One*. 8, e64506.
3. Takao, D., Nemoto, T., Abe, T., Kiyonari, H., Kajiyura-Kobayashi, H., Shiratori, H., and Nonaka, S. (2013). Asymmetric distribution of dynamic calcium signals in the node of mouse embryo during left-right axis formation. *Dev. Biol.* 376, 23-30.
4. 野中茂紀 (2012). 光シート顕微鏡：生体観察のための新しい顕微鏡法。日本顕微鏡学会和文誌「顕微鏡」47, 163-166.
5. 野中茂紀 (2009). 繊毛と脊椎動物の左右性。細胞工学 28, 1011-1015.
6. 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.

准教授
野中 茂紀



特任助教
餘家 博



博士研究員
谷口 篤史

技術支援員
石橋 知子

