

Title	Generation of Robust Left-Right Asymmetry in the Mouse Embryo Requires a Self-Enhancement and Lateral-Inhibition System
Author(s)	中村, 哲也
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47219
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	なかむらてつや 中村哲也
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 21337 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学位論文名	Generation of Robust Left-Right Asymmetry in the Mouse Embryo Requires a Self-Enhancement and Lateral-Inhibition System (マウス胚の安定な左右決定は自己増幅と側方抑制を用いたシステムにより行われる)
論文審査委員	(主査) 教授 濱田 博司 (副査) 教授 近藤 寿人 教授 木下 修一 教授 八木 健

論文内容の要旨

Nodal and Lefty are members of the transforming growth factor- β (TGF- β) family of proteins and play a central role in left-right (L-R) patterning during mouse development. Nodal functions as a left-side determinant, whereas Lefty functions as a feedback inhibitor of Nodal. Furthermore, Nodal induces both its own synthesis and that of Lefty. We and others therefore previously suggested that Nodal and Lefty might constitute a reaction-diffusion system, a theoretical model that involves two diffusible molecules, an activator and a feedback inhibitor. Since an activator and an inhibitor coexist and diffuse, they can autonomously generate localized patterns. A reaction-diffusion system has been proposed to underlie pattern formation during development because a “self-enhancement and lateral-inhibition” nature of the model can produce “self-organizing patterns”.

In the mouse embryo, symmetry breaking for L-R patterning takes place in or around the node. The symmetry-breaking event is the leftward flow of fluid in the node cavity, referred to as nodal flow. An asymmetric signal generated in the node is then thought to be transferred to the lateral plate mesoderm (LPM), where it induces left-sided expression of *Nodal*. It is not clear, however, whether nodal flow alone is sufficient for the generation of robust asymmetry, represented by exclusively left-sided expression of *Nodal* in the LPM. It is thus possible that nodal flow may generate only a small difference between the left and right sides, which is then converted to robust asymmetry by some other mechanism. Given that Lefty and Nodal have the potential to function as a self-enhancement and lateral-inhibition (SELI) system, they may convert a small asymmetry generated by nodal flow into robust asymmetry.

While manipulating *Nodal* and *Lefty* gene expression, we have observed phenomena that are indicative of the involvement of a self-enhancement and lateral-inhibition (SELI) system. We constructed a mathematical SELI model that not only simulates, but also predicts, experimental data. As predicted by the model, *Nodal* expression initiates even on the right side. These results indicate that directional flow represents an initial

small difference between the left and right sides of the embryo, but is insufficient to determine embryonic situs. Nodal and Lefty are deployed as a SELI system required to amplify this initial bias and convert it into robust asymmetry.

論文審査の結果の要旨

脊椎動物の体は、前後・背腹・左右という3つの方向性を持つ。左右の決定機構については、胚のノード周辺で僅かな左右差を生み出す機構のみが強調された研究が行われているが、それだけで明確な左右差が生じるかどうかは、不明であった。

申請者は、胚操作の実験の中から、僅かな差を大きな差へと変換する機構の存在を示唆する現象を見だし、それをもとに数理モデルの構築とマウス胚を用いた実験の両面から、変換機構の存在を明らかにした。申請者のモデルでは、ノード周辺で生じた僅かな左右差が、Nodal、Lefty という分泌タンパク質の発現と作用により、側板中胚葉での明確な左右差へと自動的に変換される。Nodal シグナルは Nodal、Lefty 遺伝子の発現を上昇させ、一方 Lefty タンパク質は Nodal シグナルを抑制することが知られている。申請者は、この相互作用を定性化すると反応拡散方程式で表現されることに着目し、Nodal シグナルを実験的に操作したときの左右決定への影響と計算機シミュレーションを対応させながら、モデルの妥当性を示した。この研究結果は、明確な体の極性を生み出す機構に新たな概念をもたらすものであり、学位に値すると考える。