

Title	マウス胚ノードにおけるシグナルを伝える活性をもつ NODALの左右非対称な局在は側板中胚葉の左右非対称性に変換される
Author(s)	川住, 愛子
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59352
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

【17】

氏名	川住愛子
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 24957 号
学位授与年月日	平成23年9月20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	マウス胚ノードにおけるシグナルを伝える活性をもつ NODAL の左右非対称な局在は側板中胚葉の左右非対称性に変換される
論文審査委員	(主査) 教授 濱田 博司 (副査) 教授 近藤 寿人 教授 仲野 徹 教授 目加田英輔

論文内容の要旨

マウス胚で最も初期の左右非対称な情報は、受精後8日目マウス胚ノードの繊毛がつくる水流(ノード流)によって生み出される。その後、ノード流によってノードで分子的左右非対称性が生み出され、その情報がノードから側板中胚葉(Lateral Plate Mesoderm: LPM)に伝達される。しかし、ノードにおいてどのような分子的左右非対称性が生まれ、それがどの様にノードからLPMに伝達されるのかは明らかになっていなかった。

本研究ではまず、ノード両脇の細胞であるcrown cellの分子的左右非対称性を反映して活性化するエンハンサー「ANE」を詳細に解析し、その結果crown cellに伝わるNODALシグナル(リン酸化Smad2の免疫染色)が左右非対称(左>右)であることを明らかにした。そして、野生型胚ではcrown cellで左>右にリン酸化Smad2 (PSmad2)が生じた後、左側のLPMにおいてPSmad2が生じ

ることを明らかにした。次に、左右軸形成異常を示す様々な変異胚でcrown cellとLPMのPSmad2を確認し、両者の左右非対称性の間に高い相関関係が見られることを明らかにした。この結果は、crown cellのNOALシグナルの左右非対称性が、LPMの左右非対称性に変換されていることを示唆している。つまり、ノードで生まれる分子的左右非対称性の実体はcrown cellに伝わる左右非対称なNODALシグナルであり、その情報がLPMに伝達されていることが示唆された。

次に、NODALシグナルが左右非対称になるメカニズムを解析した。crown cellでNODALシグナルが左右非対称なとき、*Nodal* mRNAは左右対称である。そこで、NODALシグナルの左右非対称性は*Nodal* mRNAの翻訳以降の制御で生まれる可能性が高いと考えられた。その制御を担う因子が、*Nodal*と同じ時期にcrown cellで左右非対称（左<右）に発現するNODALアンタゴニスト *Cer12*であることを、*Cer12*ノックアウトマウス胚の解析によって明らかにした。以上の結果より、ノード流の下流で生じる分子的左右非対称性である「NODALシグナルの左右非対称性」は、「*Cer12*発現の左右非対称性」に依存して決まることが示唆された。

最後に、crown cellに伝わるNODALシグナルの役割を調べるために、NODALシグナルを伝える受容体ALK4と転写因子SMAD3のドミナントネガティブ型をcrown cellに発現させてNODALシグナルを抑制した。その結果、LPMの左右非対称性は野生型胚のもと変化がなかった。つまり、crown cellに伝わるNODALシグナルは、LPMの左右非対称性の形成には重要ではないことが示唆された。Crown cellで分泌されたNODALの標的細胞はcrown cell自身とLPM細胞であると考えられる。前述のようにcrown cellに伝わるNODALシグナルはLPMの左右非対称性の形成に重要でないことから、crown cellで分泌されたNODALが拡散することで直接LPM細胞に伝わるNODALシグナルが重要であることが示唆された。

以上の結果より、crown cell細胞外に分泌された「シグナルを伝える活性をもつNODAL」のノードでの局在の左右非対称性が*Cer12*の左右非対称な発現に依存して決まり、その情報がLPMの左右非対称性に変換されていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

着床後のマウス胚において、組織の左右非対称性をもたらす初期過程を研究したものである。受精後8日目のマウス胚に現れるノードと呼ばれる組織で分泌タンパク質Nodalが産生される。このときNodalがノードと側板中胚葉に、どのように受容されて左右非対称性をもたらすのかを、マウスの遺伝子操作と、胚操作を組み合わせて解析した。Nodalシグナルが左右非対称性をもつ端緒が、ノードの右側で発現が強い、Nodalのアンタゴニストである*Cer12*の作用にあり、*Cer12*によってノードで生み出された左右非対称なNodalシグナルが、つぎに側板中胚葉に伝達されることを示した。さらに、このNodalシグナルのノードへの作用ではなく、側板中胚葉への直接的な作用が、内臓臓器の左右差の生成に必要であることを示唆した。以上の結果は多くのデータに基づいており、研究として高い水準に達していることより、博士号（理学）の学位の授与に値すると考える。