Osaka University Knowledge Archive

Title	Origin of Anterior-Posterior axis in the mouse embryo
Author(s)	髙岡, 勝吉
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/817
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【101】

氏　　名	高　岡　勝　吉（たか おか かつ よし）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学　位　記　番　号	第　２３０９６　号
学位授与年月日	平成21年３月24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	Origin of Anterior-Posterior axis in the mouse embryo （マウス胚における前後軸の起源）
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　米田　悦啓

論　文　内　容　の　要　旨

In mammals, including mouse, it is generally known that three body axes are established after implantation. The anterior-posterior (A-P) axis is the first overt body axis established in the mouse embryo. The A-P axis determination becomes evident when the visceral endoderm located at the distal tip of the embryo (distal visceral endoderm, known as DVE) migrates toward the future anterior side to become the anterior visceral endoderm (AVE) at embryonic day (E) 5.5～6.0. However, when and how DVE and AVE cells are exactly specified during early development remain unknown. The direction of DVE migration is pre-determined by asymmetric expression of two Nodal antagonists, *Lefty1* and *Cerl,* at E5.5. However, it remains unknown how asymmetric expression of *Lefty1* and *Cerl* is regulated.

In this study, I found that *Lefty1* gene, a Nodal antagonist known influence the direction of DVE migration, was asymmetrically expressed in the primitive endoderm of the peri-implantation embryo (E4.2-4.5). *Lefty1* expression begins in 2-3 blastomeres of the inner cell mass at E3.5. Fate mapping analysis with the *Cre-loxP* system has shown that Lefty1-positive cells at E3.5 and those at E4.2 have different fates, the former to the epiblast, while the latter will specific to a subset of VE including DVE at E5.5, indicating that *Lefty1* expression at E4.2 specifies future anterior polarity. Unexpectedly, DVE cells at E5.5 do not contribute to the entire region of AVE at E6.5. Instead, DVE cells are fated only to the most proximal region of AVE and the neighboring VE in the lateral region, suggesting that AVE cells have multiple origins. The expression of *Lefty1* in epiblast-fated cells was shown to depend on FoxH1 binding sites, while a FoxH1-independent mechanism is involved in *Lefty1* expression in primitive endoderm cells. *In vitro* culture of E3.5 embryos resulted in asymmetric *Lefty1* expression in the primitive endoderm similar to the one observed. Recovered from pregnant mice, therefore, the A-P axis is established without interaction with the uterus. These results suggest that the origin of the A-P axis can be pushed back to *Lefty1* expression at the peri-implantation stage. (1843words)

論文審査の結果の要旨

前後軸は三つの体軸のうち、形態的に一番早期に形成する体軸である。申請者は、前後方向を決定するDVE(Distal Visceral Endoderm, 遠位臓側内胚葉)がいつからどのように決定されるか、という問題について取り組んだ。現在までに、DVEは5.2～5.5日胚にかけて決定するとされている。しかし、申請者は様々なDVE標識遺伝子の内、TGF-β-スーパーファミリーに属する*Lefty1*が、3.5日胚から発現を持続するということを見出した。さらに、*Lefty1*の発現細胞の系譜を解析することで、DVEが4.2日胚から運命決定されていることを明らかにした。　さらに前後軸の起源を明らかにするために、*Lefty1*の発現制御機構の解析に取り組んだ。実際に、変異胚を用いた実験、エンハンサー解析を行うことで、*Lefty1*がNodalシグナルによって制御されていることを明らかにした。これらの研究活動によって得られた成果と申請者の能力は、博士（理学）の学位に値する。