

体の左右非対称性



研究ノート

濱田 博司*

Left-right asymmetry of our body

Key Words : asymmetry, cilia, hydrodynamics, cell signaling

1. はじめに

受精卵という単一の細胞から、いかにして、膨大な数と種類の細胞から成る生物個体ができるのか？これが発生生物学の命題です。受精卵としてスタートした胚は、細胞分裂により数を増やしつつ、細胞分化を経て種類を増やす。これらの事が、時間の経過とともに刻々と進む。加えて、細胞の位置も時間とともに変化する。全体として非常にダイナミックな現象を相手にするためには、頭の中に三次元構造物をイメージし、時間に伴う形の変化に対応しないといけない（多少のトポロジーの才能があると良いが、残念ながら私には欠落している）。畢竟、個々の研究者は、全体の現象の一部・一刻を切り取って研究せざるをえない。

体の原型が作られる発生初期においては、もう一つ重要なイベントがある。それは、細胞の集団である胚の中に、方向性を作り出す事である。すなわち、我々の体を見ると、頭尾・背腹・左右という3つの軸があるが、これらの3つの方向性は発生初期で決められる。私の研究室は、左右非対称に発現する遺伝子（*Lefty*）の発見[文献1]を端にして、マウスというモデル動物を用いて、胚の中に方向性（非対称性）が生じる仕組みを研究している。ここでは、左右の方向性が生じる仕組みについて紹介する。

2. 体の左右非対称性

多くの人は、「心臓は左にある」と知っている。しかし、心臓のみならず腹腔内の殆どの臓器は左右非対称である。心臓や胃のように一つしか無い臓器は、その位置が左右どちらかに偏っている。肺や腎臓のように左右一対ある臓器は左右対称と思うかもしれないが、その形や位置は非対称である（例：ヒトの肺は、左は2葉、右は3葉に分葉している）。各臓器の位置や形は厳密に決められており、発生初期に決定された体の左右軸に依存する。

左右非対称な形態は、大きく分けて次の3つのステップを経て生じる（図1）：1. 胚の正中部において対称性が破られる、2. 正中部で生じたシグナルが側方へ伝わり、胚の左側・右側で異なる遺伝子が発現することで、左側と右側の細胞が明確に区別される、3. 臓器の形が非対称になる。

左右非対称に発現する遺伝子の発見で始まった研究は、その後の繊毛運動が生じる水流の発見（後述）というもう一つのブレークスルーにより加速し、十数年で目覚ましい進歩を遂げた。この中で、日本発の研究が大きな寄与をした事は、特筆に値する。現在では、対称性が破られる機構の大筋がイメージできる段階まで来ている[文献2]。

3. 左右対称性の破れ：繊毛の回転運動と水流

左右の対称性は、マウス胚の正中部のノードと呼ばれる場所で破られる。ノードには200～300個の細胞があるが、各細胞の表面から一本の繊毛が突出し、この繊毛は毎秒600回転の速度で、時計回りに回転運動する（図1、上部）。その結果、ノードに存在する液体が左向き水流（15～20 $\mu\text{m}/\text{sec}$ ）を生じていることが示され、この左向きの水流が対称性を破っていると提唱された[文献3：東京大学の野中氏、広川氏らによる発見]。繊毛を形成できない、



*Hiroshi HAMADA

1950年7月生

岡山大学 医学部卒業（1975年）

現在、大阪大学・大学院生命機能研究科
発生遺伝学グループ 教授 医学博士
発生生物学

TEL : 06-6879-7994

FAX : 06-6878-9846

E-mail : hamada@fbs.osaka-u.ac.jp

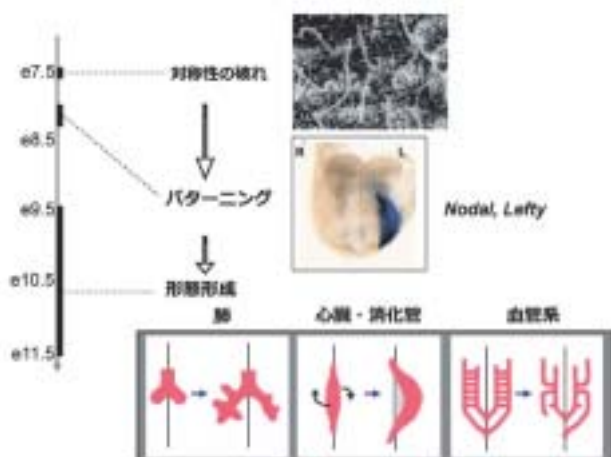


図1：左右非対称な形態形成の4つのステップ

あるいは繊毛が動かないマウス変異体では、この水流が消失し、体の左右の決定がランダムになる。さらに、未だ左右が決定していない時期のマウス胚を取り出し、人工的に逆向き（右向き）の水流を与えると、左右が逆転する。これらのことから、この水流の重要性が結論できる。

「繊毛の回転運動から、いかにして左向きの流れが生じるのか？」回転運動から、渦巻きではない一方向性を持った流れを作るのは、流体力学的に可能なのか？ 流体力学の専門家のお話では、どうやら可能らしい。例えば、回転軸が、底面に対して垂直ではなく、どちらかの方向へ傾いている場合である（図2、上部）。そのような状態で回転すると、回転物（繊毛）は底面に近づく相と遠ざかる相が生じるが、底面に近づいたときには液体分子が動きにくくなる。その結果、底面から遠ざかったときの運動方向に、流れが生じる事になる（適切な説明に成っていないかもしれませんが、工学の方々には判って頂けると幸いです）。ノードの繊毛を考えた場合、繊毛の軸が体の尾側へ傾いていれば、左向きの水流が生じることになる。

実際に、ノードの繊毛の運動を高速度カメラで観察すると、200～300本ある繊毛は、平均して約30度、尾側へ傾いている事が判った（図2、下部）。また、回転角の推定から、繊毛が底面近くまで接近する事も示唆された。理論的に想像された事が、まさに生体で起こっていたわけである。体の3つの軸の中で、左右は最後に決定される軸である。繊毛が尾側へ傾くのは、そのときに既に存在する頭尾軸の情報に基

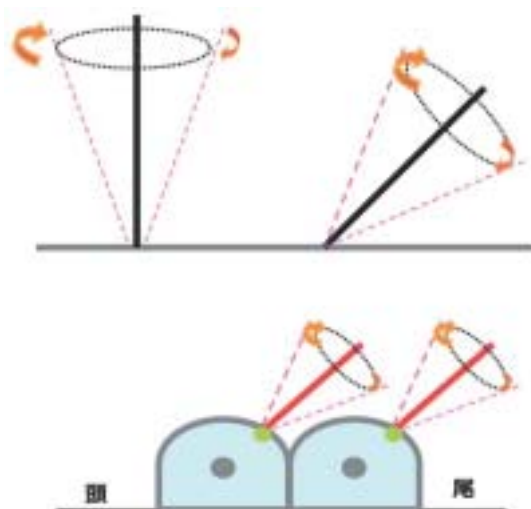


図2：繊毛の回転軸の傾き

づいているはずである。すなわち、マウス胚は、既存の位置情報と繊毛の性質を巧みに利用し、左右の非対称性を作り出していることになる。その巧妙さには、驚くばかりである。

もう一つの謎は、水流の働きである。左向きの水流は、何らかの左右決定因子を左側へ運搬しているのかもしれない。あるいは、水流が細胞に対して物理的な刺激を与えているのかもしれない。この点は、未だ決着がついていない。

4. アクセルとブレーキのペアによる左右の区別

ノードで対称性が破られると、それによって生じたシグナルが側方へ伝わり、*Nodal*、*Lefty* という二つの遺伝子が左側だけで発現ようになる（図1、中部）。発現はほぼ同時だが、注意して見ると *Nodal* の方が早く始まる。*Nodal*、*Lefty* 共によく似た構造を持ち、細胞外へ分泌される蛋白質をコードする。しかし二つの蛋白質は全く異なる作用機構をもつ。すなわち、*Nodal* は受容体を介して細胞内へシグナルを入れるアクセル役。一方 *Lefty* は同じ受容体に競合的に相互作用するがシグナルを入れる事は出来ない。その結果 *Lefty* は、*Nodal* の働きを止めるブレーキ役として働く。

さらに、二つの遺伝子は互いの遺伝子の発現を制御している（図3）。すなわち、*Nodal* 蛋白質は *Nodal* 遺伝子と *Lefty* 遺伝子の発現を正に制御する。いっぽう、*Nodal* 蛋白質によって合成が促進された *Lefty* 蛋白質は、*Nodal* の働きを抑制する。このような制御関係により、*Nodal* の発現と活性の場所と

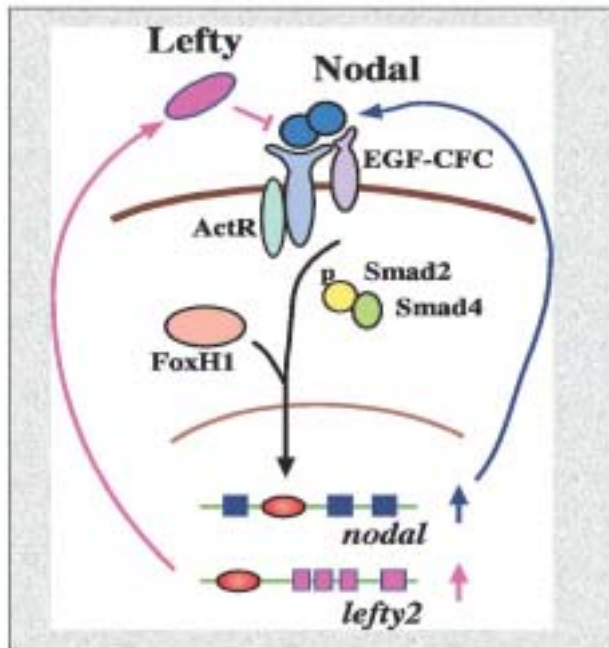


図3：Nodal と Lefty の制御関係
Nodal と Lefty との間に成立する制御関係 (positive and negative loop) を模式化している。Nodal 蛋白質は Smad2/FoxH1 と呼ばれる転写因子を介して、*nodal*, *lefty2* 遺伝子の ASE というエンハンサーに結合し、両遺伝子の発現を誘導する。これにより合成された Lefty 蛋白質は、Nodal シグナルを抑制する。

時間をきわめて厳密に制限することができる。実際に、*Nodal*、*Lefty* の遺伝子の非対称な発現は、5～6時間持続した後速やかに消失する。必要なときだけ発現させ、不必要になると消失させる事は、左右の区別を正確に進めるために重要な事である。

なお、*Nodal* と *Lefty* は、左右の決定だけでなく、胚発生の他の局面（前後の決定、中胚葉形成とそのパターン化など）でも、アクセルとブレーキのペアを成して機能することが知られている。ここでの本題である左右非対称性においては、*Nodal* は左の決定因子として働き、*Lefty2* は *Nodal* に対する抑制因子として働く。すなわち *Nodal* は左側特異的な形態を誘導し、一方 *Lefty* は、*Nodal* の働きが左側だけに留まるようにブレーキをかける。

5. 非対称な形態形成

Nodal の働きを受けた左側の細胞は、やがて種々の器官の細胞となり、そこで左側に特徴的な形を作り上げる。一方、*Nodal* の働きを受けなかった右側の細胞は、デフォルトで右側特徴的な形を作る。この仕組みは、現時点では最も未開拓な問題である。

Nodal の働きを受けた左側の細胞では、*Pitx2* と呼ばれる転写因子（遺伝子の転写を制御する蛋白質）が誘導される事が知られている。*Pitx2* を持たないマウスでは、非対称な形態形成が正常に進まない。しかし、すべての器官がこの転写因子を必要とする訳ではない（*Pitx2* に依存しない器官形成もある）。

腹や胸にある種々の臓器は、表面的には異なるプロセスで非対称な形を作り出す。心臓や消化管など一つしか無い臓器は、最初は真中に位置しているが、やがて一方に屈曲することで、位置が片方へ偏っていく。肺などの器官では、最初は形も大きさも対称だが、次第に分葉化パターンが非対称になる。一部の血管系では、対称に作られたのち、片方のみが消失する事で非対称になる（図1、下部）。細胞レベルでのメカニズムは不明だったが、最近になって少しずつ明らかになっている。例えば、心臓から出る大動脈弓は必ず左側へアーチするが、発生の初期に大動脈の近くに形成される6対の鰓弓動脈のうち、第6鰓弓動脈の右側が消失することによって、左側へアーチする形をとる（図4、上部）。しかし、なぜ片側の鰓弓動脈が消失するのか？ 左右性を決める遺伝子（*Pitx2*）の働きにより、心臓から出る大血管が頭尾軸に沿って回転し、その回転の結果、左右対称に存在した第6鰓弓動脈の右側部分が細くなる（図4、下部）。右側第6鰓弓動脈が狭くなった結果、そこに流れる血流が少なくなり、血管内皮細胞が受け取る増殖因子のシグナルが減少し、やがてアポトーシスを引き起こして右側第6鰓弓動脈が消失する。つまり、左右性を決める遺伝子によって決

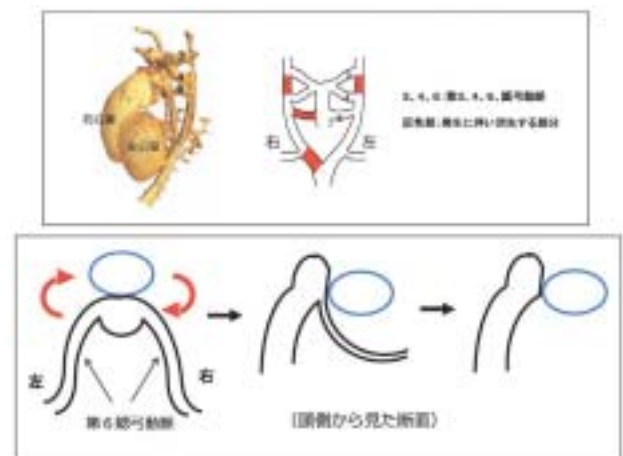


図4：鰓弓動脈の左右非対称なりモデリング（上部）、心臓から出る大血管の回転による右側第6鰓弓動脈の消失（下部）

められた血流動態が、血管のリモデリングを引き起こすことが明らかになった[文献4]。

参考文献

- 1 . Meno, C., et al (1996)*Nature* 381:151-155
- 2 . Nonaka, S.,et al., (1998)*Cell* 95:829-837
- 3 . Shiratori, H. and Hamada, H. (2006) *Development* 133; 2095-2104.
- 4 . Yashiro, K., Shiratori, H, and Hamada, H. (2007) *Nature*, 450:285-288.

