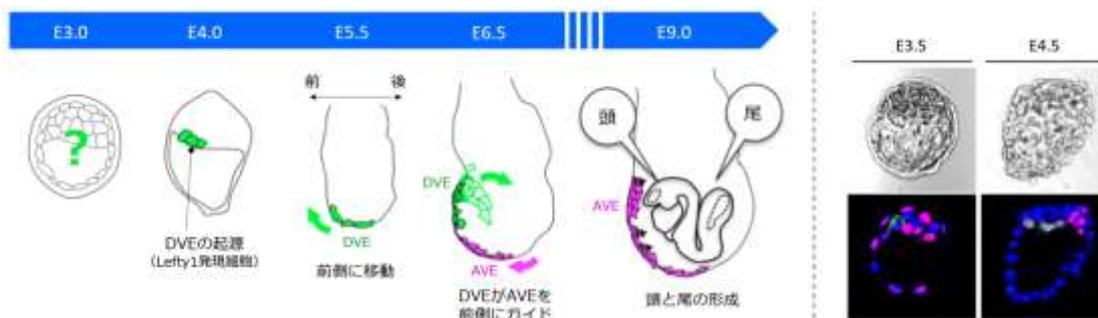


前後軸を決める細胞群 DVE はランダムに選ばれる

2017年11月24日

丸い受精卵からいかにして精巧な形態の胎児ができるのか、発生生物学にとって本質的な疑問の一つだ。ショウジョウバエの場合はそもそも卵の形が細長く、母体の中ですでに頭と尾の向き（前後軸）が決められている。一方、ヒトやマウスの卵は球形で、前後・背腹・左右の順で体の3つの軸を順次獲得し、各器官の位置情報を決定していく。最初に獲得される哺乳類の前後軸は、遠位臓性内胚葉（DVE: distal visceral endoderm）と呼ばれる領域の細胞群によって決定されることが知られている。では、さらに遡って、DVEの細胞はどのようにして選ばれるのだろうか。ハエのように母体内ですでに前後の位置情報が決まっているのか、はたまた発生過程で新たに決定されるのか、詳細は不明だった。

理研CDBの高岡勝吉客員研究員（個体パターンニング研究チーム、濱田博司チームリーダー）らは、マウスを用いた研究から、胚盤胞期に分泌されるNodalシグナルを受けてランダムに選択された細胞が、NodalとLefty1のネガティブ・フィードバック制御を受けてDVEを形成し、正確な前後軸が誘導されることを明らかにした。本成果は科学誌*Nature Communications*に2017年11月14日付で掲載された。なお、高岡研究員は現在、ドイツのマックスプランク研究所にて研究を行っている。



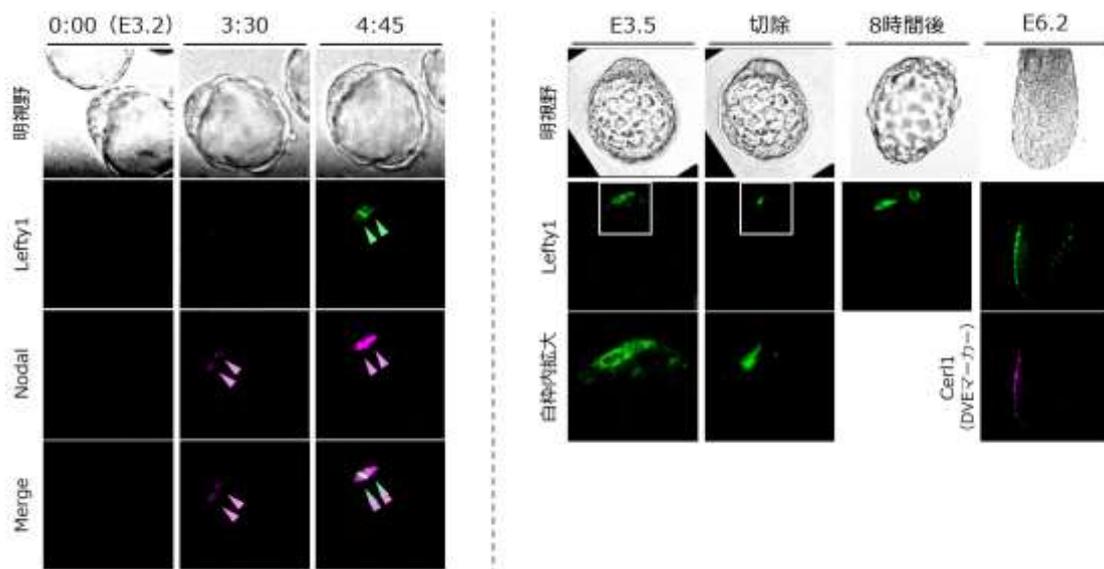
(左) 高岡らが提唱していた前後軸形成機構の新モデル。胎生4日（E4.0）頃に出現するLefty1発現細胞がDVE（遠位臓性内胚葉）を形成し、前後軸が形成される。
 (右) 胎生3.5および4.5日胚におけるLefty1の発現。上は明視野、下は蛍光画像。緑: Lefty1、マゼンタ: GATA6（原始内胚葉）、青: DAPI（核）。

DVEはHex遺伝子で標識される細胞群で、マウスでは胎生5.5日頃、将来頭と尾になるちょうど中央付近に生じる。この細胞群が頭部側に移動し（前側臓性内胚葉（AVE: anterior visceral endoderm）と呼ばれる）、頭部誘導シグナルを発信することで、胎生6.5日頃に前後軸が形成される。これが従来の定説だった。しかし高岡らはこれまでの研究で、DVE細胞群がHexの他にLefty1を発現していることを示し、将来DVEになる細胞を胎生4日目まで遡って特定することに成功。さらに、DVEとAVEは異なる細胞に由来し、DVEは後発のAVEを頭側へ誘導する役割を担っていることを明らかにし、前後軸形成機構の新たなモデルを提唱した。では、将来DVEとなる細胞群、すなわちLefty1発現細胞はどのようにして決まるのか。胎生4日以前にさらに遡って、DVE細胞群決定の仕組みを探った。

Lefty1は、胎生3.5日頃にエピプラスト前駆細胞の一部に、その後4.5日頃には原始内胚葉細胞の一部



に発現する。そこでまず、これらの直前の時期の胚を用いて *Lefty1* の発現を制御する遺伝子を調べると、Nodal シグナルの下流の転写因子 *Foxh1* が *Lefty1* の発現を直接制御していた。実際に、*Foxh1* や Nodal シグナルのリガンドである *Nodal* を欠損した胚では *Lefty1* の発現が消え、反対に、*Nodal* の mRNA を導入した細胞、もしくはその近傍の細胞では *Lefty1* が発現することが確認された。さらに *Nodal* と *Lefty1* の発現の様子をライブ・イメージングで調べた結果、*Nodal* は 1 つの細胞から周辺細胞へと一気に発現が広がる一方で、*Lefty1* は最初に *Nodal* を発現した細胞の近傍の数個の細胞のみで発現し続け、他の細胞には広がらないことが示唆された。



(左) 胎生 3.2 日目胚のライブ・イメージング画像。*Nodal* (マゼンダ) を発現した細胞が、追って *Lefty1* (緑) も発現するようになる。
 (右) 胎生 3.5 日目胚の *Lefty1* 発現細胞 (緑) を一部レーザー除去しても、8 時間後には再び *Lefty1* 陽性細胞が出現し、その後正常に DVE (マゼンダ) が形成される。

Lefty1 はなぜ一部の細胞でしか発現しないのだろうか。*Lefty1* は Nodal シグナル阻害因子として知られることから、高岡らは、*Lefty1* を欠損させた胚を用いて、その影響を調べた。すると、*Lefty1* 欠損胚では Nodal シグナルが過剰になり、さらに将来 DVE を作る細胞の数が増大していた。このことから、Nodal シグナルを受信した細胞が *Lefty1* を発現すると、*Lefty1* は速やかに拡散して Nodal シグナルを抑制し、周辺細胞における *Lefty1* の発現開始も抑える。このネガティブ・フィードバック機構によって、将来 DVE を作る細胞が一部に限局されると考えられた。さらに、胎生 3.5 日目にすでに *Lefty1* を発現している複数個の細胞をレーザー照射して取り除くと、その時点で *Nodal* の発現レベルが最も高い細胞が新たに *Lefty1* を発現し、その後正常に DVE が形成され、前後軸が誘導された。このことから、Nodal シグナルを受信して *Lefty1* を発現する細胞 (将来 DVE になる細胞) はランダムに選ばれることが実証された。

高岡研究員は、「すべての原始内胚葉細胞は DVE になるポテンシャルを持っており、この中で Nodal シグナルを最初に強く受け取った細胞が偶然に選ばれて、DVE を形成します。つまり、胚盤期 (胎生 3 日頃) より前に前後の位置情報は決まっておらず、ヒトやマウスはハエとは異なる体軸獲得の仕組みを備え

ていると考えられます」と話す。また濱田チームリーダーは、「今回の研究では、複数の遺伝子欠損胚を作製したり、予定 DVE 領域を除去したりといった操作をしましたが、DVE 形成過程に野生型との相違点が見られるものの、最終的には正しく前後軸が形成されました。このことから、前後軸決定の分子機構は非常に頑強でしなやか (robust) であることが分かります。我々の体の非対称性の起源、初期の発生機構はまだまだ分からないことばかり。興味は尽きません」と語った。

