

## 左右位置情報の確立と伝達の分子機構

濱田博司、大阪大学細胞生体工学センター

### [目的]

脊椎動物の体の左右非対称性を決めている遺伝子プログラムを解明すること。

### [研究の概要と成果]

TGF $\beta$  に属するLeftyやNodalは、発生初期の胚において左右非対称に発現し、左右非対称性を確立しているシグナル因子と予想される(1,2)。我々は過去5年間において、これらのシグナル因子の役割・作用機構・発現制御機構などを明らかにした。

1) *lefty1*, *lefty2* を欠損するマウスを作製しその形質を解析したところ、*lefty1*は正中部において左右を明確に区別するためのバリアーとして働いていることが示唆された(3)。一方 *lefty2* 欠損マウスの解析より、LeftyはNodalのシグナルをブロックするfeedback inhibitorであること、また*lefty/nodal*は左右の決定だけでなく、中胚葉誘導・前後軸決定を含め広く胚のパターン化を行っていることが示唆された(8)。

2) *lefty1*, *lefty2*, *nodal* 各々の遺伝子について、非対称な発現を規定している転写制御領域を見出し、共通な発現制御機構が存在することを明らかにした(6,7)。このエンハンサーに結合する転写因子を同定し、非対称な発現が誘導される機構を明らかにした(10)。

3) Lefty/Nodalによって誘導される転写因子(Pitx2)を同定し(4; 徳島大・野地澄晴氏らとの共同研究)、その発現誘導機構と非対称な形態形成における役割を明らかにした。

4) 東京女子医大・横山尚彦氏らとの共同研究により、左右の初期決定に異常を示す変異マウス*inv*の原因遺伝子を同定した(5)。また、東大・広川信隆氏らとの共同研究により、ノードの水流の異常を検出した(9)。左右の初期決定への関与が予想されたので、INVタンパク質の機能・局在を解析した。

### [参考文献]

1. Meno, C. et al (1996). *Nature* 381:151-155.
2. Meno, C. et al (1997). *Genes Cells*. 2:513-524.
3. Meno, C., et al (1998). *Cell*. 94:287-297.
4. Yoshioka, H. et al (1998) *Cell*. 94:299-305.
5. Mochizuki, T. et al (1998). *Nature* 395:177-181.
6. Saijoh, Y. et al (1999) *Genes & Dev.* 13:259-269.
7. Adachi, H. et al (1999) *Genes & Dev.* 13:1589-1600.
8. Meno, C. et al (1999). *Mol. Cell* 4:287-298.
9. Okada, Y. et al (1999). *Mol. Cell* 4:459-468.
10. Saijoh, Y. et al (2000). *Mol. Cell* 5:35-47.