

—— 日産科学賞業績の概要 ——

研究題目： 体の非対称性が生じる分子機構

Molecular mechanism underlying morphological asymmetries

濱田 博司 (大阪大学大学院生命機能研究科 教授)
(1950年7月15日生 52才)

1979年 岡山大学医学系大学院博士課程修了

1979年 米国立衛生研究所・癌研究所

Visiting Associate

1985年 カナダメモリアル大学医学部

Assistant Professor

1988年 東京大学医学部助教授

1993年 (財)東京都臨床医学総合研究所部長

1995年 大阪大学細胞生体工学センター教授

2002年 大阪大学大学院生命機能研究科教授

業績の概要

体ができあがる仕組みを知ることは、発生生物学的な興味だけではなく、近未来の医療と期待される再生医学の進歩のためにも不可欠である。我々の体の設計図 (BodyPlan) の基本は、胚発生をとおして多種類の細胞を生み出すことと、細胞集団の中に極性 (将来の体の軸) を決定することである。後者の問題の一つ、「体の左右非対称性はいかにして生じるのか？」という問題は、発生生物学の基本命題であるにもかかわらず、その分子機構についてはこれまで全くわかっていなかった。濱田博士は1996年に、それまでのES細胞が持つ全能性に関する研究の中から、左右非対称に発現する初めての遺伝子 (lefty) を発見した。この遺伝子は新たなTGF β 増殖因子に属するものであり、体に左右を決めているシグナル因子だと予測された。その後 lefty を糸口として、遺伝学的・生化学的手法を用いて、lefty の作用機構・左右決定における役割・非対称な発現制御の機構などを明らかにした。また、lefty にとどまらず、左右決定の遺伝子経路を成す他の因子や機構を次々と解明し、非対称な形を生じる機構の中核部分を明らかにした。さらに、lefty が関与する分子機構が左右の決定だけでなく、広く初期発生のさまざまな局面 (体の頭尾の決定や中胚葉形成など) を支配していることも示した。

近年、左右非対称性に関する研究は新しいトピックとなり多くの研究者が参画することになったが、この分野の扉を開けたのは濱田博士である。また、その後の研究は常に先進的な役割を果たし他の多くの研究者への指針となり、その研究の独創性は国際的にも極めて高く評価されている。今後のさらなる研究によってもたらされる成果は、我々の体ができあがる仕組みという生物学的な謎を明らかにするのみならず、再生医療を可能にするための基盤となるであろう。

参考論文

1. Nonaka, S., Shiratori, H., Saijoh, Y., and Hamada, H. (2002). Determination of left-right patterning by artificial nodal flow in the mouse embryo. *Nature* 418:96-99.
2. Meno, C., Takeuchi, J., Sakuma, R., Koshiba-Takeuchi, K., Ohishi, S., Saijoh, Y., Miyazaki, J., ten Dejike, P., Ogura, T., and Hamada, H. (2001). Diffusion of Nodal signaling activity in the absence of the feedback inhibitor *Lefty2*. *Dev. Cell* 1:127-138.
3. Yamamoto, M., Meno, C., Sakai, Y., Shiratori, H., Mochida, K., Ikawa, Y., Saijoh, Y., and Hamada, H. (2001) A transcription factor *FoxH1/FAST* mediates Nodal signaling during antero-posterior patterning and node formation in the mouse. *Genes Dev.* 12:1242-1256.
4. Shiratori, H., Sakuma, R., Watanabe, M., Hashiguchi, H., Mochida, K., Nishino, J., Sakai, Y., Saijoh, Y., Whitman, M. and Hamada, H. (2001). Two step regulation of asymmetric *Pitx2* expression: Initiation by Nodal signaling and maintenance by *Nkx2*. *Mol. Cell* 7:137-149.
5. Saijoh, Y., Adachi, H., Sakuma, R., Yeo, C.-Y., Yashiro, K., Watanabe, M., Hashiguchi, H., Yashiro, K., Kawabata, M., Miyazono, K., Whitman, M. and Hamada, H. (2000). Left-right asymmetric expression of *lefty2* and *nodal* is induced by a signaling pathway that includes a transcription factor *FAST2*. *Mol. Cell* 5:35-47.
6. Meno, C., Gritmann, K., Ohfuji, Y., Heckscher, E., Ohishi, S., Mochida, K., Shimono, A., Kondoh, H., Talbot, W., Robertson, E.J., Schier, A.F. and Hamada, H. (1999). Mouse *Lefty2* and zebrafish *Antivin* are feedback inhibitors of Nodal signaling during vertebrate gastrulation. *Mol. Cell* 4: 287-298..
7. Adachi, H., Saijoh, Y., Mochida, K., Ohishi, S., Hashiguchi, H., Hirao, A., and Hamada, H. (1999) Determination of left-right asymmetric expression of *nodal* by a left side-specific enhancer with sequence similarity to a *lefty-2* enhancer. *Genes Dev.* 13:1589-1600.
8. Saijoh, Y., Adachi, H., Mochida, K., Ohishi, S., Hirao, A., and Hamada, H. (1999) Distinct transcriptional regulatory mechanisms underlie left-right asymmetric expression of *lefty-1* and *lefty-2*. *Genes Dev.* 13:259-269.
9. Meno, C., Shimono, A., Saijoh, Y., Yashiro, K., Mochida, K., Ohishi, S., Noji, S., Kondoh, H. and Hamada, H. (1998). *lefty-1* is required for left-right determination as a regulator of *lefty-2* and *nodal*. *Cell.* 94:287-297.
10. Meno, C.*, Saijoh, Y*., Fujii, H., Ikeda, M., Yokoyama, Y., Yokoyama, M., Toyoda, Y. and Hamada, H. (1996). Left-right asymmetric expression of the TGF β -family member *lefty* in the mouse embryo. *Nature* 381:151-155.