

動物のからだは左右非対称になるしくみ

東京理科大学基礎工学部生物工学科教授 松野 健治

1. はじめに

多細胞動物から海綿動物や刺胞動物を除いた動物の大きなグループが、左右相称動物である。左右相称動物の発生プログラムは、3つの体軸である、前後軸、背腹軸、左右軸にもとづいて実行される。前後軸はからだの前方と後方、背腹軸はからだの背側と腹側、左右軸はからだの左側と右側のそれぞれの構造や機能の差をつくりだすための情報のもとになる。体軸形成の機構の解明は、発生学の中心的課題の1つであり、前後軸や背腹軸の形成機構に関しては、1980年代にはすでに多くの知見が蓄積されている。しかし、左右軸が形成される分子レベルの機構については、前後軸や背腹軸の場合と比較して、本格的に研究が進展し始めたのが遅く、1995年頃までほとんど理解されていなかった。多くの動物では、左側と右側に形成される器官に構造的、機能的な差(左右差)があることから、動物のからだには、左右軸に沿った極性が存在することがわかる。ここでは、近年、急速に研究が進展している動物のからだの左右非対称性に関する最近の話題を紹介する。

2. 動物のからだの左右非対称性

動物のからだの前後軸については、個体の進行方向への適応を考えると、その必要性が容易に理解できる。また、背腹軸についても、個体の重力に対する適応の反映であると考えることが可能であろう。からだの前後と背腹が決まると、左右は自動的に決まる。前後軸と背腹軸の場合と異なり、からだの左側と右側に自然選択での優劣をつけるのは困難であろう。例えば、ヒラメとカレイで、からだの左側と右側のどちらに眼があったとしても、これらの間で適応の度合いに優劣はつけがたいように思われる。しかし、カレイやヒラメを含む多くの動物種で、左右非対称な構造や機能が、左側と右側のどちらに付随するか(左右極性)は遺伝的に決められている。つまり、からだの左右極性は遺伝子にプログラムされていることになる。カレイとヒラメの眼の位置は左右逆であるが、これらの種の内臓に見られる左右差

は共通である。つまり、カレイとヒラメを含んだグループでは、眼と内臓の左右性は、別々に決まっていることになる。内臓器官などに見られるからだ全体の構造の左右差は、1次左右性と呼ばれる。1次左右性は、進化的に安定に保存される傾向にある。一方、カレイとヒラメの眼の位置、カニやエビのハサミの大小など、1次左右性に影響を与えない左右非対称を2次左右性と呼ぶ。カニやエビのハサミに左右非対称を示す種の系統学的解析が行なわれた結果、2次左右性は、独立の進化によって比較的頻繁に獲得されることが明らかにされている。

動物に見られる遺伝的に決定された左右非対称性は、1次、2次左右性とは別の基準で、2つに分類される。1つは、左右差が存在するが、左右極性がランダムである場合(左右反対称)。左右反対称では、どのような左右差をつくりだすかについては遺伝的に決定されているが、これを左側と右側のどちら側につくるかを決定する遺伝的プログラムは存在しない。もう1つは、左右差を示す構造や機能が、左側と右側のどちらに付随するかまで含めて遺伝的に決まっている場合である(指向的左右非対称)。左右反対称と指向的左右非対称は、両者ともに動物界で頻繁に見られる。これらはともに生物学的に興味深い問題であるが、ここでは、近年に重要な発見が続いている指向的左右非対称について述べる。

3. F分子仮説

左右極性が形成される分子レベルの機構を考えると、何らかの「キラル」な分子の存在が想定される。キラルとは、三次元の物体が、その鏡像と重なり合わせることができない状況をさす。例えば、ヒトの手はキラルであり、左手の鏡像である右手は、左手とは重なり合わない。左右非対称性が、仮想上のキラル分子である「F分子」にもとづいて形成されるとする仮説が、F分子仮説である(図1)。F分子が、前後軸と背腹軸に沿った2つの極性にしたがって配置されると(例えば、フレミングの左手の法則のように、親指を背方向、人差し指を前方向とする)、

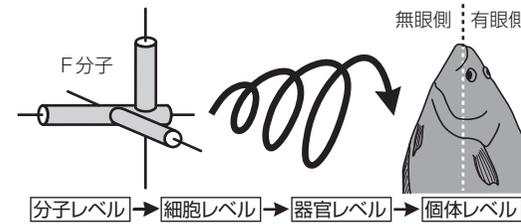


図1 左右極性のもとになるF分子
左右極性の情報のおもとして、F分子が想定されている。F分子はキラルであるため、前後軸と背腹軸の極性にしたがって配置されると、左右軸を決定することができる。F分子の左右情報は、必ずしもこの順序とは限らないが、細胞レベル、器官レベル、個体レベルで増幅される。図の右は、顕著な左右性を示すヒラメ。

F分子はキラルなのでおのずと左右が決まる(左手では、薬指の方向が右側)ことになる。以下で述べるように、脊椎動物の左右軸形成では、概念的にF分子に相当するものが見出されている。

4. 脊椎動物の左右極性を形成するノード流

左右軸が形成される機構が最もよく理解されているのは、脊椎動物においてである。特に、1998年に提唱されたノード流モデルによって、生物学の難問であった「左右極性はどのようにして形成されるのか」が説明できるようになった(参考文献1)。

マウス胚の腹側の中央部には、ノード(結節)と呼ばれる小さなくぼみがある。ノードの細胞のそれぞれには、表面から見て時計回りに回転する繊毛が1本ずつはえている。この繊毛の回転によって、ノードの近くの液体(胚体の外液)に左方向の流れ(ノード流)ができる(図2)。

ノード流モデルでは、ノード流が、左右極性の形成における最初のステップであると考えられる。ただし、繊毛が単に右回転するだけでは、一定

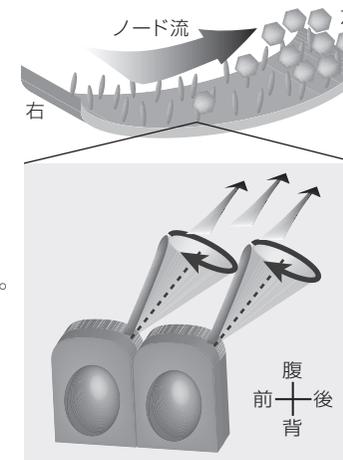


図2 ノード流による左右極性の形成
ノードに存在する繊毛の時計回りの回転によって、胚体の外液に左方向の流れがつけられる。これをノード流と呼ぶ。ノード流によってシグナル分子が左方向に集積する可能性が考えられている。

方向の液体の流れは生じない。実は、ノードの繊毛は尾の方向に傾いている。繊毛運動が起こる微小環境では、液体の粘性が大きな意味をもつ。ノードの繊毛は尾の方向に傾いているので、繊毛が回転運動する際、胚の左方向に繊毛が動くときには細胞表面から離れた位置を、右方向に動くときには細胞膜の近くを通過する。細胞膜は、「壁」とみなすことができ、壁に接している液体は動きにくい。繊毛が細胞膜近くを通過する右向き運動のときには、動きにくい液体を引きずることになるので、繊毛が右方向への流れを作り出す効率が低下する。その結果、全体としては左方向への流れが勝ることになり、ノード流が生じる。

ノード流によって、ノードの両側に左右対称に存在する側板中胚葉の左側だけで、左右非対称性形成に向かう最初の引き金が引かれる。しかし、この過程でどのようなことが起こっているかについては、今のところ統一された見解が得られていない。大きく分けると、次の2つの可能性が提唱されている。いずれの場合も、ノード流は、ノードの左側の細胞にはたらきかけ、細胞内で連鎖的な酵素反応など(下流シグナルと呼ばれる)を引き起こす。(1)何らかのシグナル分子(細胞間で情報を伝達する分子)や、細胞外に放出されたシグナル分子を含む小胞がノード流によって流されて左側に蓄積し、そこで下流シグナルを活性化する(図2)。(2)繊毛には、ノード流を発生させる繊毛と、ノード流を感知する繊毛が存在する。後者の繊毛は、ノードの左側でノード流による物理的な刺激を受け、カルシウムイオン濃度の増加を介して下流シグナルが活性化される。いずれの仮説が正しいとしても、ノードの繊毛が、F分子の概念と一致することが指摘されている。ノードの繊毛は尾の方向に傾き(前後軸)、腹側で腹方向に伸び(背腹軸)、時計回りに回転する(キラル)。したがって、単一の分子ではないにしても、ノードの繊毛は、F分子として予測される性質のすべてを備えている。ノード流によって活性化される下流シグナルについては、今後の研究が必要であるが、この下流シグナルによって左側の側板中胚葉だけで活性化される遺伝子がノーダルである。左側の側板中胚葉に特異的なノーダル遺伝子の発現誘導は、多くの脊椎動物で共通して起こり、これは、脊椎動物の左右軸形成の中心的なプロセスである。ノーダル遺伝子は、分

泌型のシグナル分子として有名な TGF- β スーパーファミリーに属するタンパク質をコードしている。左側の側板中胚葉で分泌されたノーダルタンパク質は、細胞表面にある受容体に結合し、その細胞で下流シグナル(ノーダルシグナル)を活性化する。ノーダルシグナルが活性化される機構については、よく理解されている。ノーダルシグナルによって、レフティ遺伝子などの遺伝子が側板中胚葉の左側で連鎖的に活性化され、器官の形態などの左右差が生みだされる。

左右非対称性の形成におけるノーダルシグナルの重要な役割は、脊椎動物だけではなく、原索動物や棘皮動物においても保存されている。しかし、意外なことに、ノード流モデルが適用できるのは、哺乳類と魚類だけだと考えられている(参考文献1)。両生類(アフリカツメガエル)では、H⁺/K⁺-ATPアーゼポンプなどの mRNA の発現が、卵割の初期から左右非対称である。また、アフリカツメガエルや鳥類(ニワトリ)では、ノード流ではなく、H⁺/K⁺-ATPアーゼポンプによって形成される電位差が、左右軸形成の最初の段階に関わっていると考えられている。したがって、脊椎動物においては、複数の左右軸の形成機構が存在するものと考えられる。今後、これらの経路の機能的、進化的な関連を解明していく必要がある。

5. 無脊椎動物における左右非対称性の形成

左右軸形成の分子レベルでの機構に関する研究は、脊椎動物と比較して、無脊椎動物でやや遅れている。しかし、無脊椎動物の中でも、それぞれの生物の特性を生かした研究が行われている。動物の中でも特に顕著な左右非対称性を示す巻貝、特にモノアラガイやカタツムリなどの有肺類では、左右性についての本格的な科学研究が19世紀から始まっている(参考文献2)。また、シウジョウバエや線虫など、発生学や遺伝学の研究に適している動物では、左右非対称性の形成ではたらく遺伝子の同定が進んでいる。左右極性の形成機構は進化的に多様であると予測されていることから、多様な動物門の間での比較解析が重要である。そこで、ここでは、シウジョウバエの左右極性に関する最近の研究成果について紹介する。

6. シウジョウバエの左右極性

シウジョウバエでは、1980年代から、前後軸と背腹軸の形成に関する先駆的な研究が行われてきた。しかしながら、左右軸に関する研究は、2000年ころになってようやく始まった(参考文献3)。シウジョウバエにおいても、脊椎動物と同様、指向的左右非対称性が多くの器官で観察される。これらの器官の左右非対称性は、遺伝的に厳密に決定されている。例えば、野生型の消化管では、左右性の反転(逆位)の起こる頻度は1%以下である。

シウジョウバエは、遺伝学研究の優れたモデル動物であり、ゲノムの全遺伝子を網羅する突然変異の誘発が可能である。これらの突然変異のうち、左右性に異常を示すものを探していけば、理論的には、左右非対称性の形成で機能する遺伝子を網羅的に同定できる。このような方法は、「遺伝的スクリーニング」と呼ばれており、これは、発生過程、代謝経路、脳の機能など、いろいろ生命現象に関与する遺伝子を同定するための有効な手段である。左右非対称性の形成で機能する遺伝子については、シウジョウバエ、線虫、小型魚類において、遺伝的スクリーニングを用いた研究が行われており、それぞれで重要な成果が得られている(参考文献1)。

シウジョウバエの左右非対称性の形成で機能する遺伝子を同定するために、胚の消化管の左右非対称性、成虫雄の外部生殖器の回転方向を、それぞれ指標とした遺伝的スクリーニングが行われた。これら2つのスクリーニングから共通して同定されたのが、ミオシン31DF遺伝子である(参考文献3)。ミオシンとは、アクチン繊維のレールに沿って、ATPの加水分解で得られるエネルギーを使って移動する分子モーターである。ミオシンには多くの種類があり、その中で一般的によく知られているのは、筋原繊維に含まれるII型ミオシンである。このII型ミオシンは、アクチン繊維との「滑り込み運動」によって筋肉を収縮させる。ミオシン31DFは、I型ミオシンのグループに属しており、一般の細胞に存在する。アクチン繊維は、一般の細胞の細胞質にも含まれており、これは、アクチン細胞骨格を形成している。アクチン細胞骨格は、細胞のアメーバ運動や、組織の形態形成などに重要な機能をはたしている。I型ミオシンは、このアクチン細胞骨格に沿って移動できる。

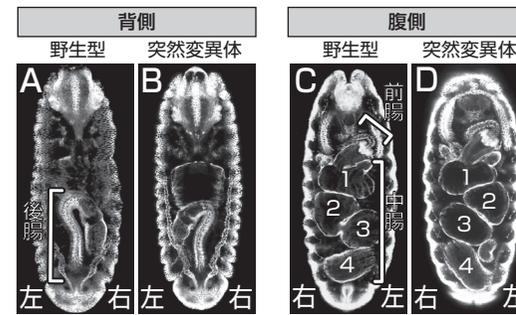


図3 シウジョウバエのミオシン31DF突然変異のホモ接合体胚では、中腸と後腸が鏡像化する。野生型では右方向に屈曲する後腸が(A)、ミオシン31DF突然変異ホモ接合体では左に屈曲する(B)。中腸は、1から4の連結した小室に分けられる。野生型の中腸の配置(C)は、ミオシン31DF突然変異ホモ接合体では鏡像化する(D)。ただし、ミオシン31DF突然変異ホモ接合体の前腸の左右性は正常である(CとD)。

シウジョウバエのミオシン31DF遺伝子の突然変異ホモ接合体では、胚の消化管の大部分を占める中腸と後腸の左右性が反転し、これらは野生型の鏡像になる(図3)。シウジョウバエは完全変態昆虫であるため、成虫のからだの大部分は、蛹期に再構築される。にもかかわらず、ミオシン31DF遺伝子の突然変異ホモ接合体の成虫においても、精巣や、雄外部生殖器の回転方向が反転する。したがって、ミオシン31DFは、シウジョウバエの全生活環を通じて、正常な左右非対称性の形成で機能している。

これまでの研究から、ミオシン31DFの左右非対称性の形成における機能は、アクチン細胞骨格に依存していることが明らかにされている。また、消化管の左右非対称性が正常に形成されるためには、ミオシン31DFが、消化管の上皮細胞で、左右非対称な形態形成が起こる以前に機能することが必要である。シウジョウバエの消化管は、哺乳類の場合と同様に、上皮細胞の管と、これを取り巻く内臓筋から成っている。シウジョウバエ胚の後腸は、内臓筋が無くても正常な左右性を示す。また、消化管が左右非対称な形態をとるときには、細胞分裂や細胞死は起こっていない。これらの結果から、ミオシン31DFとアクチン細胞骨格は、消化管の上皮細胞の形態に何らかの左右差を誘発しているものと予測されている。しかし、現在のところ、この過程に関する分子レベルの機構に関してはまったく理解されていない。

左右極性の形成機構が機能しない場合には、左右性はランダム化するはずである。しかし、ミオシン

31DF 遺伝子の機能が喪失した突然変異のホモ接合体では、左右性が逆転し、鏡像の状態が出現する。したがって、ミオシン31DFの正常な機能は、鏡像の状態を反転させることのように思われる。このことは、同時に、シウジョウバエの左右性のデフォルト状態は、鏡像体であることを示唆している。すると、デフォルトの左右性はどのように形成されているのであろうか? デフォルトの左右非対称性も、アクチン細胞骨格に依存して形成されることが明らかになっているが、その分子レベルでの機構を理解することは今後の重要な課題である。

7. おわりに

ここまでで述べたように、最近の研究によって、多くの動物における左右非対称性の形成機構が理解され始め、比較研究が可能になろうとしている。動物界で普遍的な左右極性の形成機構が存在するのか? それとも、動物は、左右非対称化することによって、そのつど左右極性の形成機構を発明しているのだろうか? また、左右極性の進化に関しても、興味ある課題が多く残されている(参考文献2)。左右軸の研究が、近年軽視されがちな「文化としての科学」として、今後も知的好奇心を刺激し、満足させてくれるものと期待したい。ただし、我々は、これまでの多くの画期的な研究成果が、「文化としての科学」からスタートしていることを忘れるべきではない。

参考文献

- 1) 濱田博司監修「生物はなぜ左右非対称なのか?」細胞工学 27 (6) (2008)
- 2) 浅見崇比呂「カタツムリの左右-鏡像進化のパターンとメカニズム」『生態と環境』(倍風館, 2007)
- 3) 穂積俊矢, 前田礼男, 谷口喜一郎, 松野健治「無脊椎動物における左右非対称性の形成機構」蛋白質核酸酵素 52 (3), 227-235 (2007)