

FGF シグナルと Wnt シグナルによる内耳分化誘導のメカニズム

平成 20 年 10 月 15 日

耳は聴覚と平衡感覚をになう感覚器であり、外耳・中耳・内耳からなるその構造は非常に複雑である。特に、蝸牛と前庭から構成される内耳は、骨迷路・膜迷路と呼ばれるほど複雑な構造を持つ。内耳の始まりは、耳プラコードと呼ばれる単純な一層の外胚葉であり、この細胞層が陥入し、形を変えていくことで複雑な内耳構造が形成される。この内耳の初期発生には、繊維芽細胞増殖因子(FGF)と Wnt によるシグナル伝達機構が必要である。まず、中胚葉から分泌される FGF シグナルが神経外胚葉に働きかけて Wnt の発現を誘導し、次にこれら FGF および Wnt シグナルが隣接する外胚葉に協同的に働きかけて耳プラコードを誘導する。しかし、FGF シグナルと Wnt シグナルそれぞれが発生のどの時期で作用し、どのような役割を果たしているのか、その詳細についてはまだ明らかではなかった。今回、理研 CDB の Sabine Freter 研究員(感覚器官発生研究チーム、Raj K. Ladher チームリーダー)らは、ニワトリ胚をモデルとした研究を行い、FGF シグナルが内耳(Otic)および脳神経節(Epibranchial)の予定領域をまず誘導し、引き続き Wnt シグナルは内耳の予定領域分化のみを促進するという、新たな内耳の分化誘導モデルを提唱した。この研究成果は *Development* 誌 10 月号に掲載された。

耳プラコード誘導には中胚葉からの FGF シグナルが必要であるが、その発現は一過性であり、耳プラコード誘導後、更に内耳が分化する前に消失する。耳プラコードは、隣接する上鰓プラコードとの共通の予定領域(Otic epibranchial progenitor domain: OEPP)が誘導され、その後 OEPP から耳プラコードと上鰓プラコードとなる領域にそれぞれ分かれていくことが知られている(図 1)。

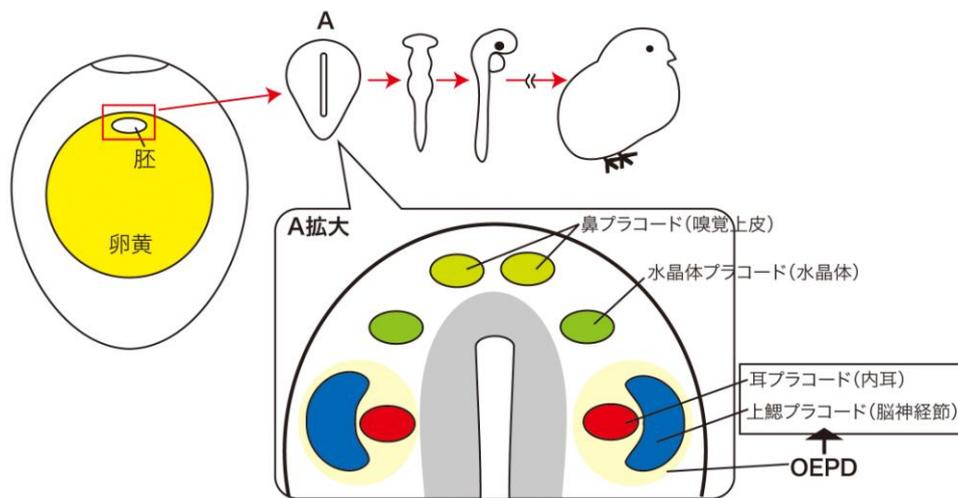


図 1 ニワトリ胚発生

A 拡大: 感覚器プラコードの予定地図。耳プラコードを含む聴覚、嗅覚、視覚などの感覚器の中心部分の予定領域である頭部プラコードは、原腸陥入期の胚(A)の頭部神経板(A 拡大図灰色部分)両側から発生する。このうち耳プラコードと上鰓プラコードは隣り合って存在し、共に Pax2 遺伝子を発現する共通の予定領域(OEPP: Otic epibranchial progenitor domain)から誘導される。

まず Freter 研究者らは、FGF シグナルがこの OEPD の誘導および、その後の内耳への分化に如何に関与するのか詳細に検討した。FGF を遺伝子導入により過剰発現させると、OEPD 領域が拡大することが確認された。しかし意外なことに、OEPD 領域から内耳への分化は阻害されることが明らかとなった(図 2)。一方 FGF の発現を抑制すると、OEPD の誘導が抑制され、内耳への分化も正常には起こらないことがわかった(図 3)。

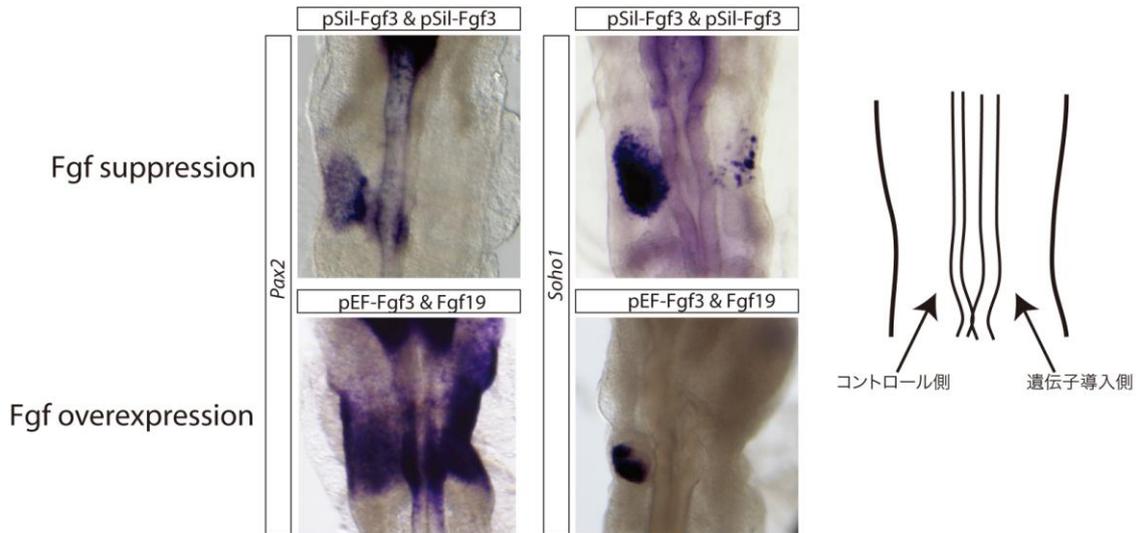


図 2 FGF 過剰発現(左)・発現抑制(右)したニワトリ胚、FGF を過剰発現したニワトリ胚では、OEPD マーカーである Pax2 の発現が拡大するが、内耳マーカーである Soho1 の発現は抑制された。一方 FGF を発現抑制すると、Pax2、Soho1 の発現ともに消失した。

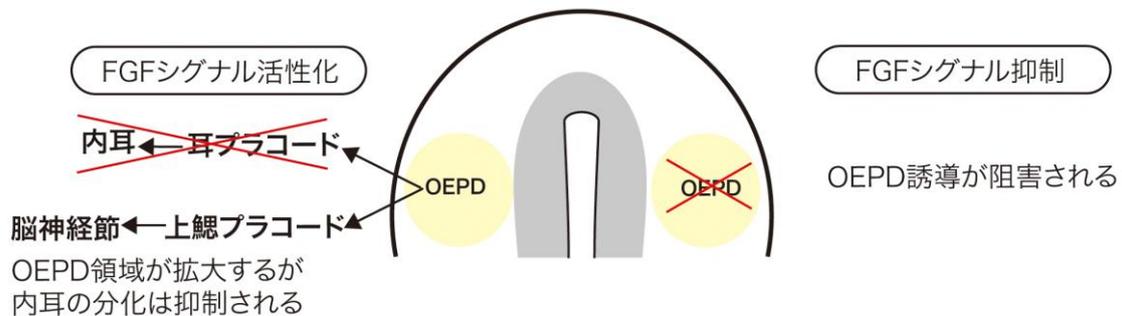


図 3 FGF シグナルと内耳分化

これらの結果から FGF シグナルは OEPD 誘導に必要なであるが、OEPD 誘導後内耳への運命決定には FGF シグナルは必要ではなく、他の因子が関与していると考えられる。そこで Freter 研究者らは、FGF と同様に内耳の初期発生への関与が示される Wnt シグナルに着目した。Wnt シグナルを活性化すると、OEPD の誘導と OEPD から内耳への分化に大きな影響はみられなかったが、OEPD から脳神経節への分化が阻害された。一方 Wnt シグナルを抑制すると、OEPD は正常に誘導されたが、内耳への分化が阻害された。以上より、神経外胚葉から分泌される Wnt シグナルは、FGF シグナルによる OEPD 誘導後、OEPD から内耳への分化を促進することで、内耳と脳神経節への運命決定に関与することが示された(図 4)。

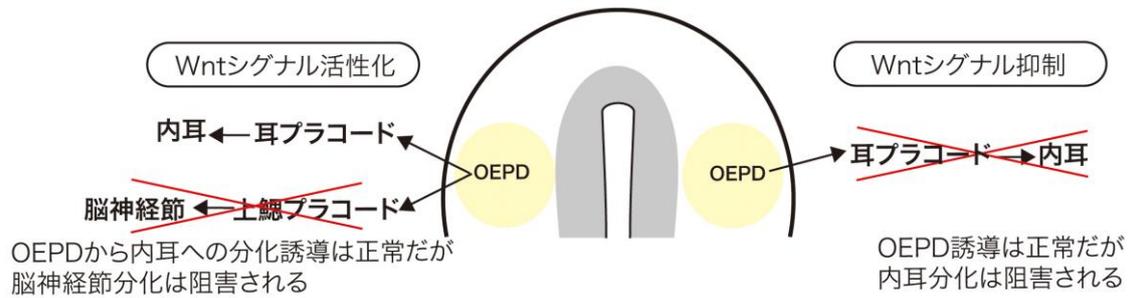


図 4 Wnt シグナルと内耳分化

今回の結果から、FGFとWntシグナルは、ある時期、領域では協調して働き、また別の時期、領域では個別に作用するなど、時間的空間的な制御を通じて、内耳と脳神経節を分化誘導することが明らかになった。

Freter 研究員は、「内耳の予定領域である OEPD の誘導に必要な FGF が、OEPD 誘導後の内耳の運命決定には逆に阻害的に作用するという事実は予想外でした。FGF シグナルによるこのような制御メカニズムが、他の器官の分化誘導にも同様にみられる現象なのかどうか非常に興味深いところです。」と語る。