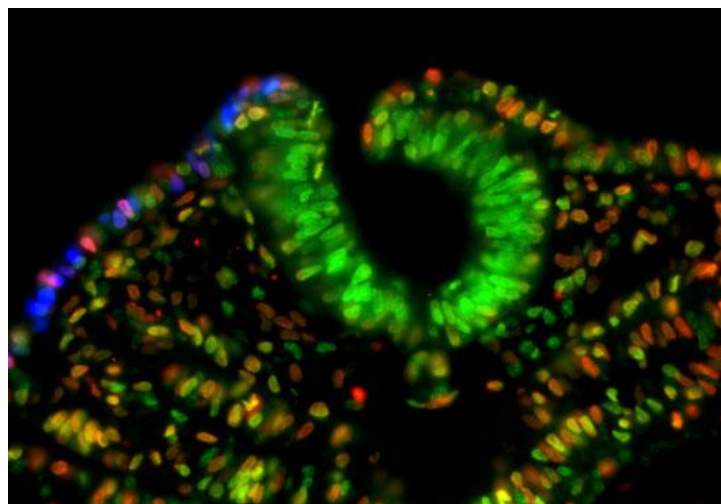


Pax2 が感覚器官原基の細胞分裂を調節する

2012 年 11 月 16 日

多くの神経組織や感覚器官は「原基」と呼ばれる外胚葉が肥厚した部位から生じる。このうち内耳を形成する内耳原基と顔面神経を形成する上鰓原基は、後部原基領域（PPA: posterior placodal area）と呼ばれる共通の領域から FGF シグナルにより誘導される。複数のモデル生物を用いた研究から、Pax 遺伝子が FGF とともに PPA やそこから生じる原基の形成に寄与すると考えられているが、未だその詳細は明らかでない。

理研 CDB の Sabine Freter 研究員（感覚器官発生研究室、Raj Ladher 室長）らは、Pax2 遺伝子が PPA の誘導ではなく、PPA における細胞分裂の制御に寄与することを明らかにした。ゲノム資源解析ユニット（工樂樹洋ユニットリーダー）との共同で行われたこの研究は、組織への細胞分化における Pax 遺伝子の機能を示唆するものであり、*Developmental Dynamics* 誌の 11 月号に発表された。



内耳の前駆細胞で Pax2 を過剰発現させると（青）、BrdU や EdU（共に DNA の構成分子であるチミジンの類似体。それぞれ緑、赤で染色）の取り込みが減少することから、細胞分裂が抑制されていることがわかる。

マウス、ゼブラフィッシュ、カエルでは、Pax8 と Pax2 が内耳原基の形成初期に発現することから、Pax 遺伝子が内耳原基の形成に重要な役割を果たすと考えられてきた。しかし後に、Pax8 と Pax2 を欠損したマウスで内耳原基は正常に形成されることや、ニワトリでも Pax2 が PPA の誘導に重要でないことが示唆されるなど、Pax 遺伝子の研究は混迷を極めていた。一体 Pax 遺伝子は、内耳の初期発生においてどのような役割を果たしているのだろうか？

Freter らは、ニワトリでは Pax8 の発現報告がないことに着目し、ニワトリ胚を用いて Pax8 および Pax2 の機能解析を試みた。まず、ニワトリや近縁種のゲノムを調べたところ、興味深いことに鳥類は Pax8 を持たず、進化の過程で失われていると考えられた。これは、Pax2 が PPA や内耳原基で機能する唯一の Pax 遺伝子であることを示唆している。そこで、Pax2 の発現を RNAi 法により抑制したところ、以前示された

通り、最も初期の PPA 誘導には影響がないことが確認された。Pax2 を過剰発現した場合も同様に、PPA への影響は見られなかった。そこで Freter らは、Pax2 が内耳原基の誘導ではなく、その後の分化に関与する可能性を探った。Pax2 を抑制した場合、内耳の分化を示す遺伝子 *Soho1* の発現開始が通常より遅れたが、内耳の前駆組織である耳胞は形成された。しかし、正常と比較して耳胞のサイズが有意に小さくなった。Pax2 を過剰発現させた場合も耳胞の縮小が見られたが、その影響は発現を抑制するよりも大きい傾向を示した。

PPA から生じるもう一つの原基、上鰓原基についても Pax2 の影響を調べた。Pax2 の発現を抑制すると、上鰓原基から神経前駆細胞への分化が阻害されることが、神経前駆細胞で発現する遺伝子の減少から示された。また、Pax2 を過剰発現させた場合も同様に、神経前駆細胞に特徴的な遺伝子発現が抑制された。

最後に Freter らは、Pax2 を抑制した際に見られる異常の原因を探った。耳胞が小さくなることから、まずアポトーシス（細胞の自然死）の誘導を疑ったが、アポトーシスを誘導するカスパーゼ経路に変化は見られなかった。一方、PPA における細胞分裂の速度に大幅な減少がみられ、結果として、全体の細胞増殖活性が低下していた。

今回の結果は、Pax2 が PPA において適切に細胞分裂を制御することで、内耳や顔面神経への分化・形成に関与することを示している。しかし、初期の内耳発生における Pax2 の作用機序は一樣ではなく、今後の研究課題も残っている。Ladher 室長は、「Pax は骨格筋など他の組織においても前駆細胞の維持に寄与していることが知られています。今回の結果からも、Pax が一般的に細胞分裂や未分化性の維持に機能していることが予想されます。」と語った。