

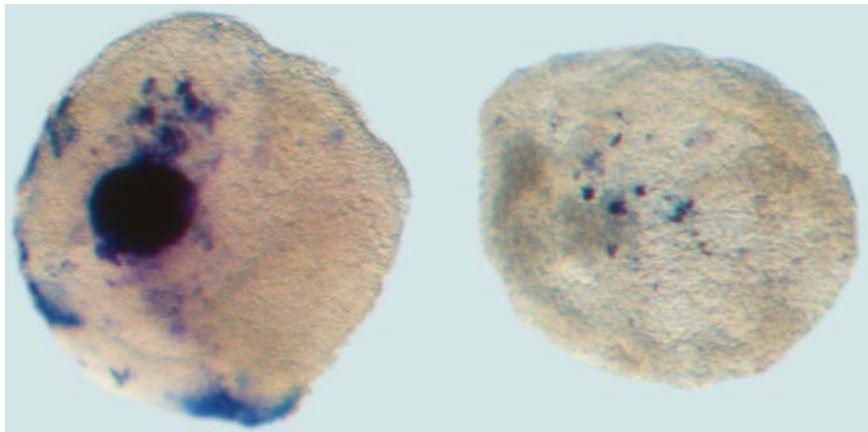
## 内耳誘導は内胚葉から始まる

2005年3月1日

外耳、中耳、そして内耳からなる耳の構造は「機能美」と呼ぶにふさわしい。これらの器官は一体となって音だけでなく重力や体の動きを感知する。外・中・内耳の形成は発生の初期に始まり、それぞれ独立した経路をたどって最後に機能的に統合される。中でも内耳は三半規管と呼ばれる非常に複雑な構造をもち、有毛細胞が物理的な振動を神経の興奮に変換し聴覚を生み出すと同時に、平衡感覚の維持にも機能している。この内耳は予定皮膚の一部が肥厚化して形成される耳原基に由来する。

ニワトリとマウスの胚を用いた研究で、耳原基は少なくとも2つの胚葉、すなわち中胚葉と外胚葉の相互作用の結果生じる事が分かっている。頭部において中胚葉が隣接する神経外胚葉に働きかけ、耳原基を誘導するのである。感覚器官発生研究チームのラジ・ラダーチームリーダーらはユタ大学（米）との共同研究で、三つ目の胚葉、つまり内胚葉が内耳誘導の開始に必要なことを今回明らかにした。

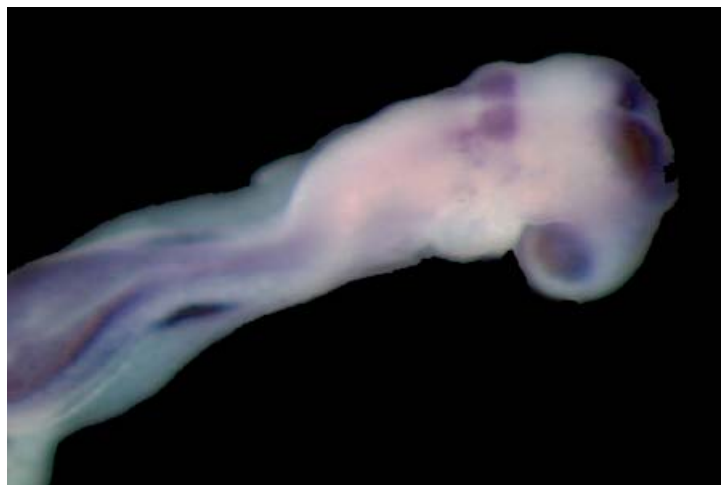
耳の発生には FGF ファミリーに属する多様なシグナル分子が生物種を越えて関与している。ニワトリ胚では、頭部中胚葉から分泌される FGF19 が神経外胚葉における WNT8c および FGF3 の発現を誘導し、その結果、隣接する予定領域（非神経外胚葉）から耳原基が誘導される。マウスでは同様の結果が、中胚葉で発現する FGF10 と後脳で発現する FGF3 によって誘導される。ゼブラフィッシュでは、FGF3 と FGF8 がこれらの機能を担っている。ラダーらは、FGF8 がニワトリやマウスの内耳誘導に関与しているという報告がこれまでになかったことに興味を持ち、研究を進めてきた。



耳原基マーカー Pax2 の発現（左）：内胚葉での FGF8 の発現を抑制すると耳原基の形成が阻害される

彼らはまずニワトリ胚を用いた一連の組織切除実験によって、内胚葉が内耳誘導の開始に関与していることを示し、続いて内胚葉が中胚葉での FGF19 の発現を誘導していることを示唆する結果を得た。内胚葉での遺伝子発現を調べた所、実際に FGF8 の発現が見られ、隣接する中胚葉の FGF19 の発現を促している事が明らかとなった。さらに、FGF8 を外因的に発現させても中胚葉の FGF19 発現が誘導される事や、逆に RNAi により FGF8 をノックダウンすると FGF19 の発現が抑制され耳原基の形成が阻害される事を示し、内胚葉での FGF8 の発現が、中胚葉における FGF19 の発現とその後の耳原基形成に必要な条件を与えていることを見出した。

彼らはマウスにおいても同様に、FGF8 の発現時期とその位置から、FGF8 が耳原基誘導に関与している可能性を示した。しかしマウスにおいては、FGF3 が FGF8 と重複して機能している可能性を示す発現パターンが得られた。そこで彼らは、FGF3 欠損マウスと、FGF8 の発現を大幅に低下させたマウスを作成し (FGF8 を完全に欠損するマウスは耳の発生の開始前に致死となってしまうため)、これらの分子が耳の誘導にどのように関与するのか検証した。その結果彼らは、FGF3 または FGF8 どちらかが存在すれば誘導が起こるが、FGF3 非存在下で極低レベルの FGF8 しか発現しないマウスでは耳の誘導が起きないことを明らかにした。一方で、このマウスは正常な後脳を形成していた。このことは、ゼブラフィッシュでは FGF3 と FGF8 が後脳の形成においても重複的に機能していることが知られるのに対し、マウスでは耳と後脳の発生は別の経路をとっていることを示している。また、FGF3 と FGF8 を共欠損するマウスをより詳細に解析したところ、その表現型が FGF10 のノックアウトマウスと似ている事が分かり、実際に間充織細胞で FGF10 の発現が低下している事が明らかになった。



WTにおける正常な後脳と耳原基の形成(Pax2 及び Hoxb1 染色)



「興味深いのは、内耳の誘導に内・中・外胚葉の全てが関与していることだ。」と彼らは言う。「内胚葉で発現する FGF8 が引き金となって最終的には内耳が誘導されるという意味で、出発点と到達点はニワトリでもマウスでも同じ。しかし、その間に通る FGF シグナル経路はそれぞれ違うらしい。」この研究成果は 3 月 1 日付けの *Genes and Development* 誌に掲載された。