

2015
Nov
特別号

NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

音を聞くための器官-内耳の作り方

鍵遺伝子 *SIX1* の発現調節機構からわかってきたこと

分子病態研究センター細胞生物研究部の佐藤滋准教授と川上潔教授らは、難聴の原因遺伝子 *SIX1* の発現調節の仕組みを解明しました。また、感覚神経を特異的に標識できる新規マウスの開発にも成功しました。佐藤准教授に PLOS ONE 誌 (PLoS One 10:e0136666, 2015) に掲載された研究の内容と意義をうかがいました。

Q1. なぜ、*SIX1* 遺伝子の異常で難聴になるのですか？

SIX1 遺伝子は音を聞くための器官である内耳の形成に不可欠で、この遺伝子のはたらきが悪くなると内耳がうまく作られないからです。*SIX1* 遺伝子の突然変異は、難聴、あるいは、首や腎臓の形成異常も伴う鰓弓耳腎症候群を引き起こします。正常な内耳が形成されない理由は、川上教授の作った *Six1* 遺伝子を欠損するマウスで詳しく調べられています。*Six1* 欠損マウスでは、内耳の原基（耳胞という球形の構造）は作られるのですが、耳胞の領域化あるいは領域化が正常に行われません。そのため、特に耳胞腹側からの発生がほとんど進まず、音を聞くための蝸牛も刺激を脳に伝える感覚神経（前庭蝸牛神経または内耳神経）も全くできないという劇的な表現型になるのです。また、鼓膜の振動を伝える中耳骨にも異常が見られます。

Q2. そもそも、遺伝子の発現調節とはなんですか？

真核生物の遺伝子が、いつどこでどれだけ発現する（＝はたらく）かは、エンハンサーと呼ばれる配列によって決まっています。そこに、時期あるいは部位特異的な転写因子が結合し、転写を活性化します。少数のエンハンサーしか持たない遺伝子もありますが、発生に関わる遺伝子の場合、特異性の異なる多数のエンハンサーによって制御されるのが一般的です。私たちは、マウス *Six1* 遺伝子の発現を活性化するエンハンサーは、少なくとも8種類あることを明らかにしました。内耳形成過程では、その半分、4種類のエンハンサーが次々とはたらくことで、*Six1* が非常にダイナミックなパターンで発現します。また、その4種類のエンハンサーは、内耳に蝸牛を持たない魚でも保存されていることがわかっています。

Q3. 今回どのような研究結果が得られたのですか？

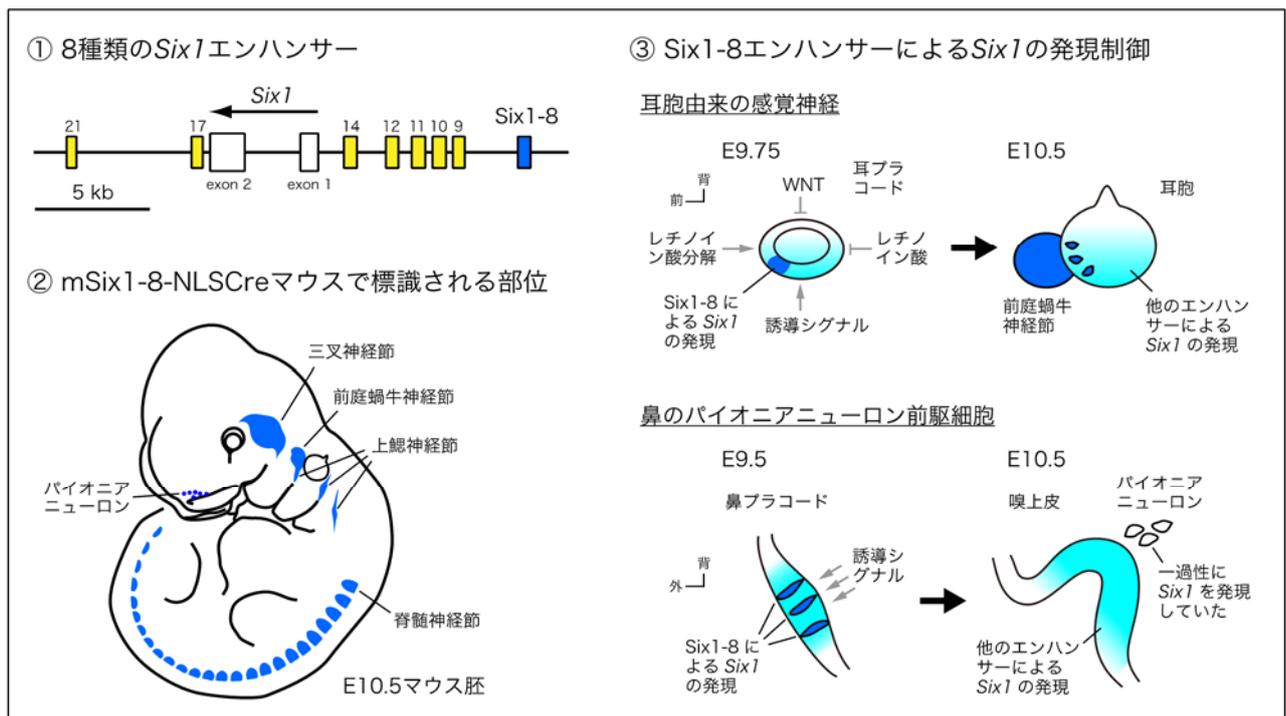
内耳形成に関わる4種類のエンハンサーの一つ、*Six1-8* の特徴が明らかになりました。*Six1-8* は、耳胞の腹側前部から形成される前庭蝸牛神経節をはじめとする感覚性の脳神経節、体幹部の脊髄神経節で転写を活性化します。各々の神経節では、感覚神経細胞に特異的です。また、*Six1-8* の機能に必須で遠縁の動物種間でも保存された150塩基対の領域には、神経分化に関わる既知の転写因子（bHLH因子、BRN3、TCF/LEF）やSMADの認識配列が見つかりました。興味深いことに、*Six1* の発現との関連は不明だった核内受容体の認識配列が複数存在し、それが *Six1-8* の機能に最も重要であることがわかりました。*Six1-8* の活性化に関わるリガンドの同定は今後の課題ですが、有力な候補の1つにレチノイン酸が挙げられます。低レベルのレチノイン酸は耳胞前側での感覚神経分化に必須だということがわかっています。一方、WNTとBMPは耳胞の腹側に感覚神経を限局している可能性があります。*SIX1* とコファクターの過剰発現は線維芽細胞を神経細胞に分化転換できるという報告も合わせて考えると、複数のシグナルの作用により *Six1-8* が耳胞の腹側前部だけで活性化され、*Six1* が発現することで、感覚神経が形成されることが本研究結果から示唆

されました。

Q4. 開発したマウスを使うとどんなことがわかりますか？

mSix1-8-NLSCre マウスは、Six1-8 エンハンサーの制御下でCre リコンビナーゼを発現します。このマウスを使うと、Cre-LoxP システムを利用して、感覚神経を特異的に標識し可視化することができます。また、感覚神経特異的に様々な遺伝子を欠損するマウスも作製できます。私たちは、神経細胞自体を除去し、頭部の形態形成や神経堤の発生における感覚神経の役割を調べるための研究も行っています。

今回、mSix1-8-NLSCre を使うことで *Six1* の発現制御についても新しいことがわかりました。*Six1* 欠損マウスでは匂いを受容する嗅上皮にも形成異常があり、その大きな原因の1つは、パイオニアニューロンという細胞ができないことだと考えられます。パイオニアニューロンは、嗅上皮で嗅神経細胞よりも早く分化し、脳に向かって移動することで、後続の嗅神経の軸索がたどる脳に続く道を作ります。ところが、この細胞は上皮から間葉に侵入したとたん *Six1* を発現しなくなるため、移動の様子や行き先あるいは細胞の運命は不明でした。驚いたことに、Six1-8 はこのパイオニアニューロンの前駆細胞で一過性に転写を活性化したのです。この早い時期でのSix1-8 を介した *Six1* の活性化が、一見均一な鼻プラコードの中で将来パイオニアニューロンに分化する細胞を決定づけている可能性が浮上しました。Six1-8 活性化シグナルを同定したり、特定の遺伝子やパイオニアニューロン自体を除去することで、感覚器と脳をつなぐ分子メカニズムの理解が飛躍的に進むと期待しています。



【発行】 自治医科大学大学院医学研究科広報員会
自治医科大学地域医療オープン・ラボ