

Hippo シグナル経路は器官のサイズ調節への関与から近年注目を集めている。この経路の下流では転写因子の Tead とコアクチベーターの Yap が働いており、これら分子が核に局在してターゲット遺伝子の転写を活性化すると細胞増殖を促進し、器官サイズを増大させる方向に働く (図 A)。本研究ではアフリカツメガエルの四肢再生を対象に Tead に着目してその機能を四肢特異的に阻害した。これまでの研究では全身で Tead の機能を阻害した際にツメガエルの四肢や尾の再生が阻害されることを示してきたが、四肢のみで機能を阻害する実験は行われてこなかった。本研究では熱ショック依存的な発現誘導系を用い、金属プローブの温度を制御できる温冷負荷装置を利用した局所的な熱ショックにより四肢のみでの遺伝子発現の誘導を実現した。四肢の再生そのものと、再生される四肢のサイズ調節に対する Tead の直接の機能を検証するために、ツメガエルの幼生において四肢 (肢芽) を切断してその領域のみでドミナントネガティブ型の Tead を発現させた。その結果、切断直後に Tead の機能を阻害すると四肢再生がほぼ完全に阻害されるのに対して、やや再生が進行してから Tead を阻害すると再生される四肢で特定の骨格要素のサイズが減少することが明らかになった (図 B)。

Hippo シグナル経路と本研究の概略

