



平成29年3月10日

本件の報道解禁につきましては、平成
29年3月13日(月)午後7時以降
(日本時間)をお願いいたします。

記者説明会（3月13日15時・霞）のご案内

右心室以外の心臓を構成する細胞へ分化する前駆細胞を発見
～再生医療の発展に貢献することが期待されます～

【主な研究成果のポイント】

1. 右心室以外の心臓を構成する細胞へ分化する、共通の心臓前駆細胞（*Sfrp5* 遺伝子を発現する細胞）を同定しました。
2. 今後、固有心筋（心房や心室）だけでなく特殊心筋が分化誘導する重要な技術的基盤となり、ES細胞やiPS細胞を用いた再生医療の発展に貢献することが期待されます。

【概要】

広島大学大学院医歯薬保健学研究院の小久保博樹講師は、広島大学医学部 MD-PhD コース（※1）の学生であった藤井雅行博士、吉栖正生教授ら共に、国立遺伝学研究所 相賀裕美子教授らとの共同研究によって、心臓の流出路、左心室、心房、静脈洞へ、つまり右心室以外の心臓へと寄与する新たな心臓前駆細胞を同定しました。

近年、心臓病は、我が国において、悪性腫瘍に次ぐ第二位の死因となっているため、再生医療の早期実現化が期待されています。心筋は分化した後に増殖能を持たないため、高い増殖および分化能を持つことからiPSやES細胞などの幹細胞が、心筋再生の細胞源として期待されています。再生医療の早期実現のためには、各々の心筋を安定的に得ることのできる誘導法の確立が必須です。

心筋は、心房や心室を構成する固有心筋と及び刺激伝導系を構成する特殊心筋とからなります。今回、*Sfrp5*遺伝子を発現した細胞が、固有心筋から成る右心室以外の心筋と、静脈洞（刺激伝導系の一部が形成されることが知られている）へと分化することから、今後*Sfrp5*遺伝子を発現する細胞の性質を詳しく解析することで、心房や心室を構成する心筋と、刺激伝導系を構成する特殊心筋の両心筋の誘導法の確立に向けた重要な技術的基盤となることが期待されます。

本研究の成果は、平成29年3月13日午後7時(午前10時 GMT at London) に、Nature Communicationsに掲載されます。本研究成果につきまして、下記のとおり、記者説明会を開催しご説明いたします。ご多忙とは存じますが、是非ご参加いただきたく、ご案内申し上げます。

日時：平成29年3月13日(月) 15時00分～16時00分

場所：広島大学 霞キャンパス 病院臨床管理棟 2F1 会議室

出席者： 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 講師 小久保 博樹

広島大学医学部医学科5年/博士(医学) 藤井 雅行

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 教授 吉栖 正生(陪席)

【論文情報】

論文名 : *Sfrp5* identifies murine cardiac progenitors for all myocardial structures except for the right ventricle

著者名 : Fujii Masayuki, Akane Sakaguchi, Ryo Kamata, Masataka Nagao, Shilvia M. Evans, Masao Yoshizumi, Akihiko Shimono, Yumiko saga, and Hiroki Kokubo

雑誌名 : *Nature Communications* Doi: 10.1038/NCOMMS14664

【背景】

心臓は、発生過程において最も初期に形成される器官で、胎生6.5日胚(E6.5)で原腸陥入(gastrulation)により形成された中胚葉が胚体の前方へと移動してE7.5までに心臓原基(cardiac crescent)を形成するところから認識されるようになります。心臓原基は、さらに頭部形成を伴って頭部側へと伸張していきながら原始心筒を形成します(E8.5)。やがて原始心筒は弁や中隔の形成に伴って心房や心室などの区画化が明確になり、最終的に左右の心房および心室(四腔)をもつ成熟した心臓が形成されます。

これまで心臓は、E7.5に形成された心臓原基が、心臓を形成する全細胞へと寄与すると考えられてきました。最近、心臓原基の腹側領域にある細胞群が臓側中胚葉となった後に、心臓の流出路側から侵入し、流出路から右心室にかけての領域を構成することが明らかとなりました。この細胞領域が二次心臓領域(Second heart field, SHF)と呼ばれるようになり、これまでの心臓原基は一次心臓領域(first heart field, FHF)と呼ばれるようになりました。心臓は、これらFHFおよびSHFの2つの領域から構成されていると考えられるようになってきました。

しかしながら、二次心臓領域は、心筋特異的マーカーを発現しない臓側中胚葉となり、後から原始心筒内に侵入し、流出路から右心室にかけての部分と心房の一部の発生に寄与することが報告されており、二次心臓領域は心臓形成に寄与する心臓前駆細胞として認識されているのに対し、一次心臓領域はE7.5において心筋特異的マーカーを発現していることから、既に心筋へと分化した細胞で、この分化した細胞が最終的に心房の大部分や左心室に寄与すると考えられていました。つまり、一次心臓領域に寄与する心臓前駆細胞は明らかにされていませんでした。また、刺激伝導系の一部が形成される領域として知られる静脈洞についても、原始心筒形成後に流入路側でその原基が認識されるようになるため、静脈洞の前駆細胞については明らかになっていませんでした。

今回、Wntシグナルが心臓の発生過程においても重要な役割を果たしていることが示されていることから、心臓血管生理医学研究室では、Wntリガンドと結合してシグナルを細胞内に伝える受容体“Frizzled”の細胞内ドメインを欠いた分泌型のデコイ受容体で、Wnt/ β カテニン経路(※2)を負に制御することが知られている Secreted frizzled-related protein (Sfrp) family に着目し、そのfamilyの一つの遺伝子である*Sfrp5*を発現する細胞の系譜解析を行いました。その結果、*Sfrp5*遺伝子を発現した細胞が一次心臓領域と静脈洞の共通の心臓前駆細胞であることを明らかにしました。

【研究成果の内容】

Sfrp5 遺伝子座に蛍光タンパクや Cre recombinase をコードする遺伝子をノックインしたマウスで、*Sfrp5* 遺伝子発現細胞やその系譜を、Cre/loxP システム（※3）を利用して追跡しました。その結果、E7.5 に *Sfrp5* 遺伝子を発現した細胞が、その発現を消失した後に、心臓の流出路、左心室、心房へと寄与すること、その発現を維持したまま静脈洞へと寄与することが示されました。このことは、*Sfrp5* 遺伝子発現細胞が、これまで明らかとなっていなかった一次心臓領域の前駆細胞であること、そして二次心臓領域の一部へも寄与することが明らかとなりました。また、これまで明らかになっていなかった静脈洞の前駆細胞を含むことも明らかとなりました。本研究によって、右心室以外のすべての心臓を構成する細胞へと分化する前駆細胞を初めて同定されました。

【今後の展開】

Sfrp5 遺伝子を発現する心臓前駆細胞の性状をさらに詳細に解析することで、各心筋へと分化するために必要な転写因子群やシグナルカスケードが明らかし、心房や心室を構成する固有心筋と、刺激伝導系を構成する特殊心筋の両心筋の誘導法の確立を目指したいと考えています。

【参考資料】

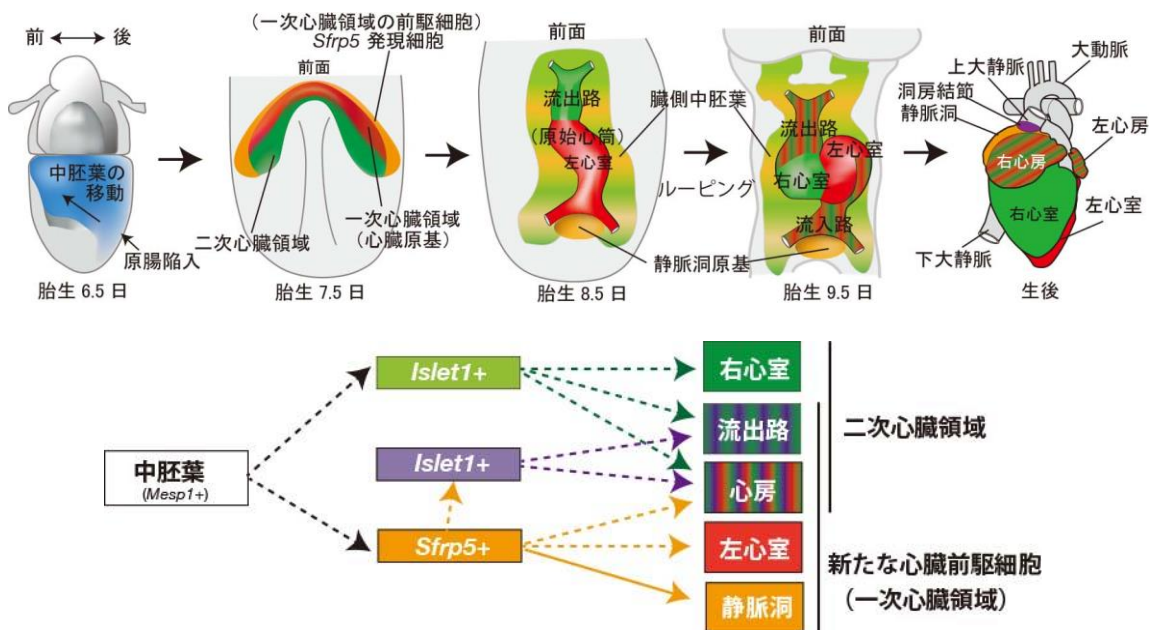


図 新たな心臓形成過程の模式図

胎生7.5日において、一次心臓領域の外側側に *Sfrp5* 遺伝子が発現し、最終的に *Sfrp5* の発現を消失して、左心室、心房の一部へと寄与する一次心臓領域の前駆細胞となっています。また、*Sfrp5* 遺伝子発現細胞の一部は、二次心臓領域へも寄与し、流出路と心房の一部へと寄与します。さらに、*Sfrp5* 遺伝子の発現を維持したものは、静脈洞原基を経て静脈洞へと分化します。

語句補足

※1 広島大学 MD-PhD コース：

医学部医学科-大学院医歯薬保健学研究科連携コース。6年間の学士教育課程（医学部医学科）と4年間の大学院博士課程を9年間から10年間かけて連携して行う研究者養成を視野に入れたコースです。具体的には、医学部医学科4年次修了後に休学して大学院に入学し、4年間（早期修了の場合は3年間）の博士課程修了後、再び医学科5年次へ復学するコースです。卒業時には、医師国家試験（合格すればMD）受験資格と博士号（PhD）の両者が取得可能です。

<https://www.hiroshima-u.ac.jp/med/publications/AO>

藤井君に関しては、自己紹介ページを参照ください。

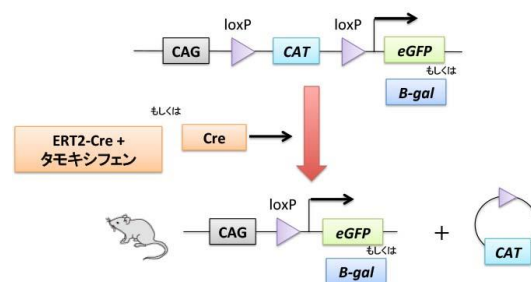
http://www.chnmsj.jp/kenkyuui_hiyokotachi25.html

※2 Wnt/ β -カテニン経路：

Wnt-シグナルが無い場合、転写の共役因子である β -カテニンが、APC/Axin/GSK-3 β 複合体による分解されるが、Wnt-リガンドは、Frizzled受容体に結合すると、Dishevelled (Dvl) が活性化され、多機能キナーゼであるGSK-3 β をAPC/Axin/GSK-3 β 複合体から離脱させ、これが β -カテニンを安定化させて核内へ移行し、LEF/TCF DNA結合因子へと誘引し、転写活性化因子として作用する。

※3 Cre/loxPシステム：

Creタンパク質は部位特異的組換え酵素であり、DNA分子の特定の配列（loxP）同士の間で組換えを起こす。loxPは、34塩基からなる配列であり、loxPが同一方向に二つ並んでいる場合、Creタンパク質の組み換え反応によって、loxPに挟まれた領域が除去される。



【研究に関するお問い合わせ先】

広島大学大学院医歯薬保健学研究科
心臓血管生理医学教室 小久保 博樹
Tel : 082-257-5122 FAX : 082-257-5124
E-mail : hkokubo@hiroshima-u.ac.jp

【記者説明会に関するお問い合わせ先】

広島大学社会産学連携室広報部広報グループ 坂本 晃一
Tel : 082-424-6762 FAX : 082-424-6040
E-mail : koho@office.hiroshima-u.ac.jp