

すぐれた論文



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

小久保 博樹

医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻 医学講座
心臓血管生理医学 講師

心筋細胞は再生能力を欠くため、心筋に一旦障害が起こると生命の維持において重篤な危機を迎えることとなります。そのため、ESやiPS細胞で分化誘導させた心筋組織を傷害された組織を補完することによって、心機能を回復させる再生医療技術の確立が待望されています。ESやiPS細胞の分化誘導や組織形成を高度に制御するためには、心筋の発生過程の理解が必須です。我々は、心筋の分化や増殖を制御することで知られるWntリガンドのデコイレセプターでWntシグナルの抑制因子として知られる*Sfrp5*遺伝子に着目して解析を行い、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同定しました。この成果は、英国オンライン科学誌「Nature communications」に掲載されましたので、紹介させていただきます。

論文タイトル：Sfrp5 identifies murine cardiac progenitors for all myocardial structures except for the right ventricle

著者：Masayuki Fujii, Akane Sakaguchi, Ryo Kamata, Masataka Nagao, Yutaka Kikuchi, Silvia M. Evans, Masao Yoshizumi, Akihiko Shimono, Yumiko Saga & Hiroki Kokubo

これまで心臓は、原腸陥入によって形成された中胚葉が前方に移動して胚の前方にできる心臓原基の細胞から形成されると考えられてきました。しかし、心臓原基の腹側にある領域が心筒を裏打ちする臓側中胚葉を形成し、その一部が流出路側から流入して右心室と流出路を形成することが示され、右心室と流出路の一部の心臓前駆細胞の存在が示唆されてきました。一方で、左心室を含む流入路側の心臓を形成するための心臓前駆細胞の存在については不明でした。一方、刺激伝導系、特にペースメーカーとなる洞房結節が形成される静脈洞の前駆細胞も、心筒がルーピングする時期に流入路側の未分化細胞塊として認識されるようになりますが、それ以前の存在については明らかになっていませんでした。

我々は、*in situ* ハイブリダイゼーションという方法や黄蛍光タンパクをコードする遺伝子を*Sfrp5*遺伝子座にノックインしたマウスを利用して*Sfrp5*遺伝子の発現領域を解析したところ、まず従来の心臓原基の外背側に見出され、発生が進むに従って心筒の流入路側の先端領域に集約し、さらに流入路側の未分化細胞群を形成していき、最終的に静脈洞を構成する特殊心筋へと分化することが明らかとなりました。これに対し、Cre-loxPシステムを用いた遺伝学的手法によって*Sfrp5*遺伝子を発現した細胞の系譜を解析したところ、静脈洞だけでなく、右心室以外の全ての心臓を構成する細胞形成に寄与することが明らかとなりました。また、流出路側から流入する細胞群は、*Sfrp5*遺伝子を発現した後に、流出路側の心臓を形成するための心臓前駆細胞に発現するマーカー遺伝子を発現するようになることが明らかとなりました。このように、右心室以外に寄与する新たな心臓前駆細胞の存在が示唆されました。

本研究では、体循環に必要な心臓の構成要素に寄与する前駆細胞に、肺循環のために必要な進化的に新しい右心室の形成のための前駆細胞が新たに付加されたことが推察されたことから、これまでの単に流出路側から流入する細胞が付加される心臓形成モデルに替わる新たな心臓形成モデルを提唱しました(図)。今後、*Sfrp5*遺伝子の発現する細胞の性質を、発生段階を追って明らかにしていくことで、固有心筋と特殊心筋を区別して誘導する技術を確立したいと考えています。

本研究では、体循環に必要な心臓の構成要素に寄与する前駆細胞に、肺循環のために必要な進化的に新しい右心室の形成のための前駆細胞が新たに付加されたことが推察されたことから、これまでの単に流出路側から流入する細胞が付加される心臓形成モデルに替わる新たな心臓形成モデルを提唱しました(図)。今後、*Sfrp5*遺伝子の発現する細胞の性質を、発生段階を追って明らかにしていくことで、固有心筋と特殊心筋を区別して誘導する技術を確立したいと考えています。

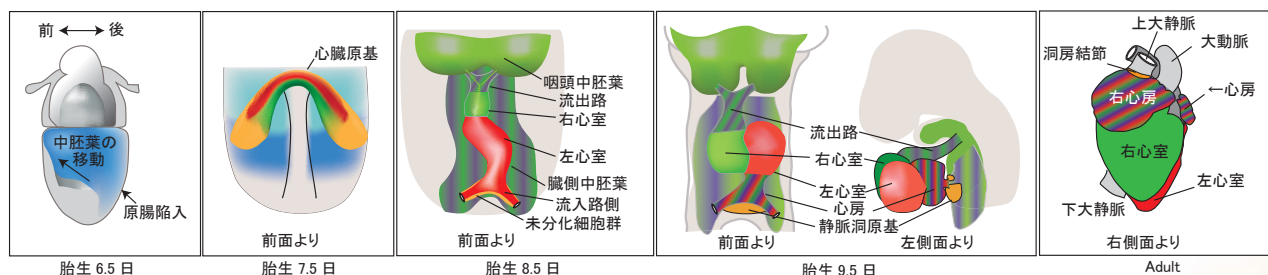


図 心臓発生のモデル図

胎生7.5日目頃までに中胚葉から形成される心臓原基は、主に右心室を形成する前駆細胞(緑)と今回同定した右心室以外を形成する前駆細胞(橙)並びに既に心筋へと分化した細胞(赤)によって成り立つと考えられる。その後、咽頭弓や臓側中胚葉(*Sfrp5*を発現した細胞は紫)から流出路を経て細胞が流入して右心室・流出路を形成すると共に、流入路側から臓側中胚葉や静脈洞原基(*Sfrp5*を発現した細胞は赤)からの細胞が流入して左心室から心房及び静脈洞を形成していく。