

特別講演

主催 国際医療センター 心臓内科

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

平成25年6月7日 於 国際医療センター C棟3階 プレゼンテーションルーム

心臓の発生に関する分子機構

山岸 敬幸

(慶應義塾大学 医学部 小児科)

山岸先生率いる慶應義塾大学医学部小児科学教室心臓班は2つのテーマを有している。ひとつは発生学・形態学の発展を目的とした自然科学の探求、もう一つは先天性心疾患発症機構の解明から予防再生医学の応用である。

先天性心疾患の有病率は出生1000に対して5～10である。先天性心疾患の成因では染色体異常や単一遺伝子病が10%ほどを占め、残りの多くは何らかの環境因子との相互作用が加わった多因子遺伝と考えられている。21世紀に入り、臨床心臓発生学は大きな進歩をした。学術集会で山岸先生は自らが貢献したこの分野に於ける研究を紹介された。

1) 左右軸決定におけるnodal flowの働き

内蔵錯位症候群における、体の非対称性の異常は臨床的に認められている。通常の左右軸はsitus solitus、その全く逆の鏡面像はsitus inversus、そして多脾症はleft isomerism、無脾症はright isomerismである。心臓においては心ループの異常、単心房・単心室、肺静脈・体静脈の還流異常や流出路の異常など多彩な表現形を呈する。この左右軸の形成に大きく関与するのがnodal flowである。通常のleftward nodal flowはciliaが胚の右から左に流れることにより形成される。すなわち、左側を形成する分子を左側に移動させる動きである。このleftward nodal flowに関わる分子機構にはNodal, Lefty1, 2, Pitx2が関与していることが判明した。Kartagener症候群はprimary ciliary diseaseであり、この臨床像はciliaの機能異常と関連があることが証明された。

2) 左右心室の形成

続いて、左右の心室はどのように形成されるか。この問いの解決には左右心室にそれぞれ特異的に発現する転写因子の発見が貢献した。d/HANDは右室に

発現しeHANDは左室に発現する。eHANDの上流にあるNkx2.5ノックアウトマウスでは左心室の、dHANDノックアウトマウスでは右心室の低形成を惹起する。さらに、Nkx2.5とdHANDのダブルノックアウトマウスでは心室が形成されない。

心室の左右性のほかに心室の初期形態形成のメカニズムは興味深い。左右心室が決定した後はprimary heart tubeが何らかの物理的影響を受け、ballooningをし、心室を形成する、バルーニングモデルが提唱された。eHANDノックアウトマウスでは心室細胞は存在するものの、primary heart tubeの腹側・外側のballooningが起きず、心室が形成されない。このような物理的現象であるballooningに分子機構が関連している。

3) 心臓大血管の発生異常に対する22q11.2欠失症候群の解析

22q11.2欠失症候群は、1.5～3Mbほどの長さの22q11.2におけるmicrodeletionを有する。この症候群の幅広い臨床スペクトラムはDiGeorge syndrome, velo-cardio-facial syndromeおよびconotruncal anomaly face syndromeとして知られている。心臓流出路の異常はこの症候群に特徴的で総動脈幹遺残やファロー四徴症などの表現形を呈する。これら心臓流出路異常の発症機構モデルは円錐動脈幹中隔を形成する神経堤細胞が原因と考えられていた。そして心臓流出路異常の原因遺伝子は22q11.2欠失領域に存在すると考えられ、この分野の研究がヒートアップした。山岸先生のグループは1999年から2003年にかけて立て続けに研究成果を発表し、Tbx1遺伝子がこれらの表現形の原因となると結論しインパクトを残した。驚くべきことにTbx1遺伝子は「神経堤細胞」には存在せず、二次心臓領域に存在した。総動脈幹遺残という表現形が、流出路心筋の異常をきたす22q11.2症候群(Tbx1ノックアウトマウス)でも発症し、また神経堤細胞の形成

不全から円錐動脈幹隆起クッションの異常をきたす Wardenburg 症候群 (Pax3 ノックアウトマウス) でも発症することは大変興味深い。この二次心臓領域と神経堤細胞が関わる心臓流出路異常の発症機構モデルは山岸先生らにより新たなコンセプトとして紹介された (Maeda, Yamagishi, et al. Dev Dyn 2006)。更には、ポストゲノム時代では新たな臨床心臓発生学研究のアプローチが用いられている。山岸先生のグループでは先天性心疾患患者の DNA を用いて、発生学研究により心臓に重要な機能を果たす遺伝子を抽出し、網羅的な遺伝子変異解析を行った。その結果、転写因子 GATA6

は流出路形成に強く関与することが判明、下流シグナルである SEMA3C および PLXLNA2 を直接制御することにより心臓流出路形成に機能するというモデルが提唱された。

以上のように、心臓発生学の分子機構の研究は急峻にスピードアップしている。当科はゲノムセンターと共にヒト心筋を用いた iPS 細胞の樹立および心筋細胞の分化誘導を行っている。山岸先生の講演では分化誘導における分子生物学の見識を深め、今後の基礎研究および臨床への大きなヒントを得た。

(文責 中埜信太郎)