

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。
新聞 : 日本時間 9月2日(木)夕刊
テレビ・ラジオ・インターネット : 日本時間 9月2日(木)午前6時



2010年8月30日
慶應義塾大学
独立行政法人理化学研究所

マウス胎仔の実験で心臓の形態形成に欠かせないIP₃レセプターの役割を解明 - 先天性心疾患の原因解明や予防に前進 -

本研究成果のポイント

1型と2型のIP₃レセプター¹を同時に欠損させると心臓の発生に異常、死に至るカルシニューリン²の強制発現で心臓の発生異常の一部が回復
再生医療への応用で、先天性心疾患の新たな治療法開発に期待

慶應義塾大学(清家篤塾長)と独立行政法人理化学研究所(野依良治理事長)は、命そのものである心臓が形成していく心臓発生の過程で、細胞内カルシウム放出チャネルであるイノシトール三リン酸受容体(IP₃レセプター)が重要な役割を果たすことをマウスの胎仔を用いた実験で初めて明らかにしました。これは、慶應義塾大学医学部小児循環器研究室の内田敬子研究員、山岸敬幸専任講師と、独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター発生神経生物研究チームの御子柴克彦チームリーダーらによる共同研究(以下、研究グループ)の成果です。

この発見は、小児循環器領域で遭遇する先天性心疾患の発症機序を理解するための一助となるだけでなく、発症の予防や再生医療を含む治療への応用につながることで期待されます。

本研究成果は、米国科学雑誌「*PLoS ONE*」(9月1日号)に掲載されます。

この発表に関する報道解禁は、新聞については日本時間9月2日(木)夕刊以降、新聞Web版と放送は9月2日(木)午前6時以降としますので、各関係機関におかれましては、本情報の取り扱いにご留意いただきますようお願いいたします。

1. 背景

先天性心疾患は、出生の約1%、流産の約10%に認められる比較的頻度の高い先天異常の1つで、日本では年間10,000人以上の子供が心臓に何らかの病気を持って生まれます。心臓は、すべての臓器の中で最初に発生し、血液を循環させることで、胚発生の段階に合わせてほかの臓器を養っていきます。このため、心臓の発生異常は、しばしば生命維持を脅かすほど重篤な症状となります。心臓は、左右の心房・心室の4つの部屋で構成され、血液が逆流しないよう、心房と心室間には房室弁がタイミングよく開閉しています。また、左右の心房と心室は中隔と呼ばれる壁で完全に分かれることで、肺への循環と体への循環を分離し、肺で受け取った酸素を効率よく体全体へ運搬します。房室弁や中隔の一部は、胎生期に形成される心内膜床³という組織から発生します。

発生初期の原始心臓は、心臓の内側にある心内膜層と外側にある心筋層からなります。心房と心室の間の部分（房室管）では、心内膜細胞から上皮間葉転換⁴という過程によって生じた間葉系細胞が増殖し、心内膜層と心筋層の間の心ゼリー内に遊走して心内膜床を形成します。心内膜床の発生には、種々のシグナルがかかわることが知られています。中でも、細胞内のカルシウムイオンによって活性化されるカルシウム依存性脱リン酸化酵素であるカルシニューリンや、カルシニューリンに脱リン酸化されると核内へ移行し、転写因子として働く NFATc⁵ は、心内膜細胞から間葉系細胞への上皮間葉転換や、心内膜床から弁形成への形態変化を引き起こす重要な分子です。

しかし、胎生期の心臓ではカルシニューリンが活性化するメカニズムや、細胞内カルシウムシグナル系が心内膜床の形態形成を引き起こすメカニズムは、不明のままでした。研究グループは、特定の分子を介した細胞内カルシウム濃度の上昇が、カルシニューリンを活性化し、心内膜床の発生を制御すると考え、細胞内カルシウムシグナルを担うさまざまな分子の中で、IP₃レセプターに注目しました。

2. 研究手法と成果

研究グループは、1型および2型 IP₃レセプターの胎生期の発現様式を観察しました。その結果、1型 IP₃レセプターは胎生早期から胎仔全体に発現し、2型 IP₃レセプターは心臓特異的に、特に心臓の内側の心内膜細胞から発現し始め、のちに心臓全体に発現することが分かりました。研究グループはこれまでに、1型、2型、3型の3種の IP₃レセプターのうち、単独の IP₃レセプターノックアウトマウスには、心臓をはじめとする臓器発生異常が認められないことを確認していました。そこで今回、1型と2型 IP₃レセプターを同時にノックアウトしたマウス（ダブルノックアウトマウス）を作製したところ、ダブルノックアウトマウスでは、心房と心室の間の部分（房室管）の間葉系細胞の数が著しく減って心内膜床の発生異常を起こすことを発見しました（図1）。また、ダブルノックアウトマウスの房室管を取り出し、シャーレ内で培養すると、上皮間葉転換の過程が十分に起こらないことが分かりました。さらに、ダブルノックアウトマウスの心臓では、NFATc1の核内への移行の程度が低下していること（図1）や脱リン酸化型 NFATc4の量が減っていることから、カルシニューリンの活性が低下していることを推測することができました。

ダブルノックアウトマウスの心内膜床発生異常が、カルシニューリンの活性低下によるものかを検証するために、ダブルノックアウトマウスの房室管組織に、アデノウイルスベクターを用いて活性化されたカルシニューリンを恒常的に強制発現しました。すると、上皮間葉転換の過程が回復し、間葉系細胞の数が有意に増加しました。

1つの心房と1つの心室だけを持つゼブラフィッシュでも、胎生期に房室管に弁が形成されます。ゼブラフィッシュの胚に、IP₃レセプターの阻害薬を加えると、房室管の上皮間葉転換が抑制され、弁の発生異常を引き起こしました。IP₃レセプターは、進化的に下等な動物からヒトまで広く発現し、心内膜床の発生に重要な役割を担うことを証明することになりました。

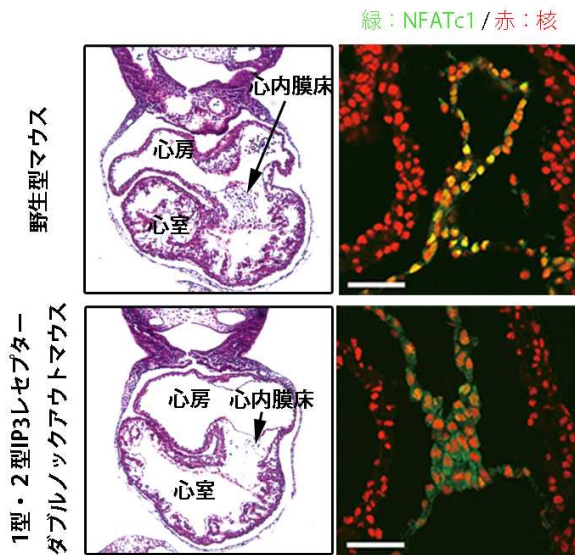


図1 1型・2型 IP₃レセプターダブルノックアウトでは心内膜床の発生異常が生じる

- (左) 1型・2型 IP₃レセプターダブルノックアウトマウスでは、心内膜床内の間葉系細胞の数が著しく減少している
- (右) 1型・2型 IP₃レセプターダブルノックアウトマウスでは、心内膜細胞の NFATc1 は核内へ移行せず細胞質内にとどまっている。

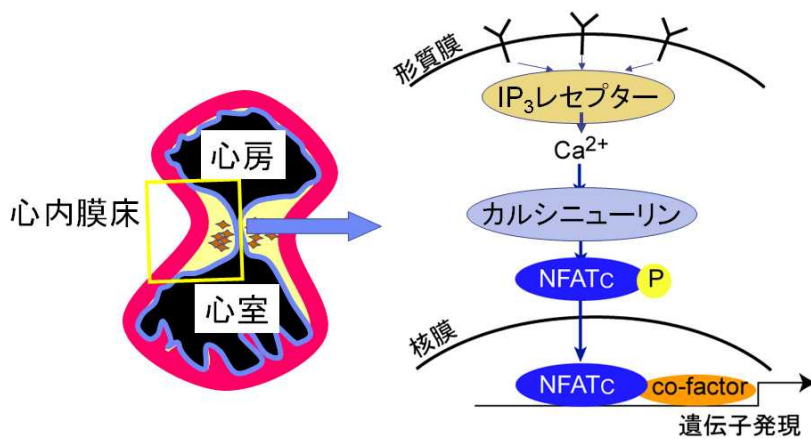


図2 心臓発生における IP₃レセプターを介するシグナルカスケード

1型・2型 IP₃レセプターを介する細胞内カルシウムシグナルは、カルシニューリンを活性化することにより心内膜床発生を制御する。

3. 今後の期待

今回、先天性心疾患の中でも頻度の高い心室中隔欠損、心房中隔欠損、心内膜床欠損などの疾患や弁の形成異常の一部に、IP₃ レセプターを介する細胞内カルシウムシグナルによるカルシニューリンの活性化が関与することが分かりました(図2)。今後、遺伝学的検討を通じて、これまで不明であった、これらの疾患の原因が明らかになり、さらに発症予防法の確立につながることを期待されます。また、再生医療へ応用することで、現在、外科的修復に頼らざるを得ないこれらの疾患の新たな治療法の開発につながると考えられます。

< 報道担当・問い合わせ先 >

(問い合わせ先)

慶應義塾大学医学部小児科

専任講師 山岸 敬幸 (やまぎし ひろゆき)

TEL : 03-5363-3816 FAX : 03-5379-1978

独立行政法人理化学研究所

脳科学総合研究センター 発生神経生物研究チーム

チームリーダー 御子柴 克彦 (みこしば かつひこ)

TEL : 048-467-9745 FAX : 048-467-9744

脳科学研究推進部 企画課

TEL : 048-467-9757 FAX : 048-462-4914

(配信元・報道担当)

慶應義塾大学医学部庶務課

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

TEL : 048-467-9272 FAX : 048-462-4715

<用語解説>

1 イノシトール三リン酸受容体(IP₃レセプター)

細胞内のカルシウム貯蔵庫である小胞体上に存在する、細胞内カルシウム放出チャネル。1型、2型、3型の3種のサブタイプが存在する。ある種の細胞外の情報伝達物質が細胞膜上の受容体に結合した結果、ホスホリパーゼCという酵素が活性化される。活性化されたホスホリパーゼCは、細胞膜の構成成分であるホスファチジルイノシトール二リン酸をイノシトール三リン酸(IP₃)とジアシルグリセロールに加水分解する。IP₃は、細胞内セカンドメッセンジャーと呼ばれるシグナル伝達物質の1つで、IP₃レセプターのリガンドである。IP₃がIP₃レセプターに結合すると、IP₃レセプターが開口し小胞体から細胞質へカルシウムイオンが放出される。

2 カルシニューリン

カルシウム/カルモデュリン依存的に活性化される脱リン酸化酵素。カルシニューリンの機能を胎生期の心内膜細胞特異的に障害すると、心内膜床の発生異常を生じる。

3 心内膜床

胎生期の心臓において、心房と心室の接合部や心臓流出路で認められる厚みのある心臓組織。内側の心内膜細胞と外側の心筋細胞層の間の細胞外マトリックスを主成分とする心ゼリーに向かって、間葉系細胞が増殖し遊走して心内膜床は形成される。房室管の心内膜細胞は、「上皮間葉転換」という過程を経て、間葉系細胞へ形質転換する。

4 上皮間葉転換

上皮間葉転換は、上皮細胞が間葉系細胞に形態を変える現象で、初期胚発生における原腸陥入、神経提細胞の運動、器官形成、がん細胞の浸潤などで認められる。特に心臓発生では、心内膜床の形成に重要であることが明らかにされている。

5 NFATc(Nuclear factor of activated T-cells)

カルシニューリンの基質。カルシニューリンによって脱リン酸化されると、細胞質から核内へ移行し、転写因子として働く。NFATc1,c2,c3,c4の4種のサブタイプが存在し、NFATc1を欠損させると弁発生異常がおこり、NFATc2,c3,c4の3種の遺伝子を欠損させると心内膜床の発生異常がおこる。