

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	心循環器系の由来と多様性をもたらす分子メカニズム
研究機関・部局・職名	東京大学・分子細胞生物学研究所・講師
氏名	小柴 和子

【研究目的】

動物の心臓は血液を全身に送るポンプとして作用しているが、その形態は種により様々である。魚類は一心房一心室、両生類は二心房一心室、爬虫類は一般に二心房と不完全な二心室と記載されており、我々ヒトを含む哺乳類と鳥類は二心房二心室の心臓を有している。脊椎動物の心臓は心房と心室がそれぞれ中隔で区切られ、肺循環を完全に体循環と分けることにより、水中生活から陸上生活へという環境変化に適合し、活発な行動を可能とする効率的な循環器系を形成していった。一方、広く動物種を見渡すと、「心臓」は実に様々で、一つの器官として存在せず、血管そのものが拍動して血液を循環させるもの、「心臓」と呼ばれる器官が複数存在する動物種もある。本研究の目的は、脊椎動物の心臓形態多様性がどのような分子メカニズムによって生じたか明らかにするとともに、脊索動物や無脊椎動物の心循環系を調べることで動物の心循環器系がどのように発達していったのかを解明することである。そのために、次の点を明らかにしていく。

- (1) 3次元立体再構築法を用いた心臓形態多様性の解析
- (2) 心臓心房心室中隔派生メカニズムの解明
- (3) 心臓流出路、肺循環経路獲得メカニズムの解明
- (4) 心臓刺激伝導系派生メカニズムの解明
- (5) 脊索動物、無脊椎動物の心循環器系発生システムの解析

哺乳類の心臓発生は、脊椎動物の心臓進化過程と同様に、単純な構造から複雑な構造に形態を変化させていく。したがって、本研究で得られる成果は、ヒトの発生過程で起こる心臓形態異常が原因となり発症する先天性心疾患の理解にも関連する。一部の魚類や脊索動物、軟体動物には、いわゆる「心臓」と呼ばれる器官の他に鰓心臓を有するもの、血管自体が収縮して「心臓」の役割を担っているものなど、心循環器系の形態は様々である。これまで、これらの動物における心循環器系の解析は解剖学を基に行なわれてきたが、本研究では分子レベルでこれら器官の相同性を調べる。様々な動物種で心臓特異的遺伝子の発現を調べることにより、心循環器系の由来について明らかにしていく。この研究は、最終的に「心臓」と「血管」の相違を理解する上で、大きな知見をもたらすと考えている。本研究によって得られる成果は小中学校の教科書にも記載され、形態進化の一つの典型例として広く知られている脊椎動物心臓形態多様性が分子レベルでどのように生じたかを示すものであるとともに、ヒト先天性心

疾患の病態や発症メカニズムの理解につながるものである。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
	優れた成果が得られている
○	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

マイクロ CT を用いた 3 次元再構築法を確立できた点は、本研究の大きな成果である。しかしながら、それを適用して心臓発生・形態進化の道筋を辿るとの当初の目的は達成できたとはいえない。また、分子レベルでの心臓形態進化多様化のメカニズムの解明については、遺伝子の同定が行われるなどの成果は得られつつあるが、機能の解析については今後の検討が必要である。他方、Tbx5 遺伝子の上流解析については、まだ具体的な進展が見いだせていない。心臓の形態形成に係わる遺伝子の総合的な解析を多様な生物種において行うことについては、一定の成果が得られつつあると考えられるが、今後の更なる研究の継続が望まれる。

② 目的の達成状況

・ 所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

本研究課題では、心臓の進化、発達の分子メカニズムを解明することを目的とし、研究開始当初、(1) 3次元立体再構築法を用いた心臓形態解析法の解析、(2) 心房心室中隔派生メカニズムの解明、(3) 心臓流出路、肺循環経路獲得メカニズムの解明、(4) 心臓刺激伝導系派生メカニズムの解明、(5) 心循環器系発生システムの解析の5項目が、具体的な目標として設定されていた。(1)については、造影剤やその新規投与方法を活用した新しいマイクロ CT 法を開発し、切片を作製する必要なしに心臓の内部構造を3次元再構築することに成功している。その結果、ハイギョの心臓に心房中隔、心室中隔の発達を発見した。しかし、他の項目についてはいずれも明確な結果を得たと言うところまでは至っておらず、研究の準備段階に関して手間取ってしまっている傾向があったと言わざるを得ない。それぞれの項目について一定の成果が得られつつあることから、今後はメカニズムの解明や多様性の解析など大きな目標を達成するために、研究を継続して行くことが望まれる。

③ 研究の成果

・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

<ul style="list-style-type: none"> ・ブレイクスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input type="checkbox"/>創出された ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されなかった)
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が (<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない)
<p>研究の柱の1つであるマイクロCTによる3Dイメージング技術の開発とその方法による心臓形成の解析については一定の成果があがっている。新たに開発したイメージング技術は新規性と先進性がある。この技術により、これまで観察が困難であった詳細な発生過程を追跡することが可能となっている。分子生物学的技術が急速に発展するなか、形態形成の研究の基本となる3次元立体再構築法を開発し、実際にハイギョの心臓の心房、心室に中隔が形成されることを明らかにしたことには優位性があると言える。</p>

<p>④ 研究成果の効果</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<p>マイクロCTによる3Dイメージング技術の開発と新規造影剤投与法は、器官の内部形態を比較的容易に外部から観察することを可能にしたので、発生生物学や医学分野への貢献が見込まれる。ハイギョ、シーラカンスは両生類の祖先となった魚類に近縁であると考えられるが、本研究課題によって心臓の内部形態の詳細や心臓の形態形成に関わる遺伝子の発現パターンなどの情報が得られれば、心臓の形態形成の進化に加え、魚類から両生類の進化過程における形態進化に関する重要な情報となる可能性があり、系統学的にも興味深い。</p>

<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・適切なマネジメントが (<input checked="" type="checkbox"/>行われた ・ <input type="checkbox"/>行われなかった)
<p>論文発表が全部で1件というのは極めて少なく、不十分な成果である。研究が遅れているという点もあるが、年1報程度のオリジナル論文の公表は必須のことではないかと思われる。今後の研究成果をもとに高インパクトな雑誌への積極的な投稿を行いそれらが採択されることを願いたい。研究を担当する人材の確保の遅れが研究の進捗を遅らせていることが明確であるため、実施体制に不備があった点は否めない。外注で済むことをなるべく外注に回し、人材確保の遅れを他の人材で代用するなどの措置をすべきであったと考えられる。</p>