

< Editorial Comment >

今求められる心臓発生, 心奇形発生に関する研究のさらなる展開

滋賀医科大学小児科 中川 雅生

心臓発生において, 一本の原始心筒はループ形成(looping)と中隔形成(septation)という2つの過程を経て四腔の心臓へと形態的变化を遂げる(remodeling). この過程において, 流出路側では動脈幹の分割が, 心室および心房では中隔形成が生じるが, このループ形成や中隔形成はきわめてうまく仕組まれた生命現象であり, この機序を解明するために種々の研究がなされてきた. とりわけ, 1983年のKirbyらによる“神経堤細胞の動脈幹分割への関与”に関する論文¹⁾と1990年のMarkwaldらによる“内皮 間葉形質転換による心内膜床形成”に関する論文²⁾は, 多くの研究者に強いimpactを与えたと同時に, 従来の心臓発生並びに心奇形発生の考え方に大きな変革をもたらした. その後のmolecular biologyの進歩に伴い, これらの生命現象に関与する分子とその働きがsubcellularなレベルで明らかにされつつある. Markwaldの論文が出された後, molecular biologyの手法を駆使して心内膜床形成の機序を明らかにしようとする多くの研究がなされてきた. 中島らの“形質転換成長因子(TGF)β, 骨形成因子(BMP)と心内膜床形成”と題した総説は, このうちの心内膜床形成機序に関する現在の知見をまとめた論文である. 心内膜床が形成される過程を要約すると, 心筋から分泌されるアドヘロンと呼ばれる生理活性物質が内皮細胞を活性化することで内皮 間葉形質転換をきたし, その間葉細胞がcardiac jellyにどんどん進入し心内膜床を形成する. 中島らの論文では, 成長因子で主として内皮に発現するTGF-β³⁾⁴⁾⁵⁾や心筋に発現するBMP²⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾の内皮 間葉形質転換への関与を中心に述べられ, それに関連して内皮に発現する糖蛋白のneuregulinとそのレセプターであるerbB³⁾⁹⁾¹⁰⁾, さらに現在, アドヘロンの構成分子と考えられるファイブロネクチン¹¹⁾, トランスフェリン, HLAMP1やES¹³⁾¹²⁾等々が論じられている. この他にも, 心内膜床形成に関与する可能性がある分子や遺伝子として現在報告されているものは, 内皮の進入に関与するサイトタクチン¹³⁾, ヘパラン硫酸¹³⁾, α平滑筋アクチン⁵⁾, ウロキナーゼ¹⁴⁾, コラゲナーゼ¹⁵⁾, DANCE¹⁶⁾, エンドグリン¹⁷⁾(弁形成に関与), Cspg2(versican)¹⁸⁾, msx1¹⁹⁾, msx2¹⁹⁾²⁰⁾, mx1²¹⁾, RXRα²²⁾, Nf1²³⁾, Tbx5²⁴⁾等がある. しかし, 論文中でも述べられているが, これらの因子(分子や遺伝子)ですべての心内膜床形成過程が説明されるわけではない. TGF-βやBMPがどういった協調的, 代償的機転を有しているか, アドヘロンそのものは一体どういった分子でTGF-βやBMP, 他の因子とどう関わっているのかなど, 組織や器官形成の一連の流れとしては理解されていない. つまり, 一つの現象に関与する多くの分子や遺伝子の研究は確実に進歩しているのだが, subcellularな発見から形態形成, しいては心奇形発生へとつながる道筋が見えてきていないのが現状である. おそらく, 多くの遺伝子や分子が複雑に絡み合って互いに作用し合い, かつ代償的な機転が働き, 一元的にclear cutにはいかないためであろう. 心臓発生に関与する遺伝子やその伝達機構, その下流にある蛋白の発現といった分子レベルの研究が, 形態形成にどのように結びついているかが今ひとつ混沌としている中で, KirbyやMarkwald達がやったようなインパクトの強い, そして今後の研究に新しい展開をもたらすような発見が待ち遠しい.

文 献

- 1) Kirby ML, Gale TF, Stewart DE: Neural crest cells contribute to aorticopulmonary septation. Science 1983; 220: 1059-1061
- 2) Markwald RR, Mjaatvedt CH, Krug KL: Induction of endocardial cushion tissue formation by adhesion-like, molecular complexes derived from myocardial basement membrane, in Takao K, Clark EB (eds): Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease. Mount Kisco, Futura Publishing Co, 1990, pp 191-204
- 3) Mjaatvedt CH, Markwald RR: Induction of an epithelial-mesenchymal transition by an in vivo adhesion-like complex. Dev Biol 1989; 136: 118-128
- 4) Millan FA, Denhez F, Kondaiah P, Akhurst RJ: Embryonic gene expression patterns of TGF β 1, β 2, and β 3 suggest different developmental function in vivo. Development 1991; 111: 131-144
- 5) Nakajima Y, Mironov V, Yamagishi T, Nakamura H, Markwald RR: Expression of smooth muscle alpha-actin in mesen-

- chymal cells during formation of avian endocardial cushion tissue : a role for transforming growth factor beta 3. *Dev Dyn* 1997 ; 209 : 296 309
- 6) Lyons KM, Pelton RW, Hogan BLM : Organogenesis and pattern formation in the mouse : RNA distribution patterns suggest a role for Bone Morphogenetic Protein-2 A (BMP-2 A). *Development* 1990 ; 109 : 833 844
 - 7) Jones CM, Lyons KM, Hogan BLM : Involvement of bone morphogenetic protein-4 (BMP-4) and Vgr-1 in morphogenesis and neurogenesis in the mouse. *Development* 1991 ; 111 : 531 542
 - 8) Yamagishi T, Nakajima Y, Miyazono K, Nakamura H : Bone morphogenetic protein-2 acts synergistically with transforming growth factor-beta 3 during endothelial-mesenchymal transformation in the developing chick heart. *J Cell Physiol* 1999 ; 180 : 35 45
 - 9) Erickson SL, Shea KS, Ghaboosi N, Loverro L, Frantz G, Bauer M, Lu LH, Moore MW : ErbB 3 is required for normal cerebellar and cardiac development ; a comparison with ErbB 2- and heregulin-deficient mice. *Development* 1997 ; 124 : 4999 5011
 - 10) Ford BD, Loeb JA, Fischbach GD : Neuregulin stimulates DNA synthesis in embryonic chick heart cell. *Dev Biol* 199 ; 214 : 139 150
 - 11) Mjaatvedt CH, Krug KL, Markwald RR : An antiserum (ES 1) against a particulate form of extracellular matrix blocks the transition of cardiac endothelium into mesenchyme in culture. *Dev Biol* 1991 ; 145 : 219 230
 - 12) Sinning AR : Partial purification of HLAMP-1 provides direct evidence for the multicomponent nature of the particulate matrix associated with cardiac mesenchyme formation. *J Cell Biochem* 1997 ; 66 : 112 122
 - 13) Hiltgen GG, Markwald RR, Litke LL : Morphogenetic alterations during endocardial cushion development in the trisomy 16 (Down syndrome) mouse. *Pediatr Cardiol* 1996 ; 17 : 21 30
 - 14) McGuire PG, Orkin RW : Urokinase activity in the developing avian heart : a spatial and temporal analysis. *Dev Dyn* 1992 ; 193 : 24 33
 - 15) Nakagawa M, Terracio L, Carver W, Birkedal-Hansen H, Borg TK : Expression of collagenase and IL-1 α in developing rat hearts. *Dev Dyn* 1993 ; 195 : 87 99
 - 16) Nakamura T, Ruiz-Lozano P, Lindner V, Yabe D, Taniwaki M, Furukawa Y, Kobuke K, Tashiro K, Lu Z, Andon NL, Schaub R, Matsumori A, Sasayama S, Chien KR, Honjo T : DANCE, a novel secreted RGD protein expressed in developing, atherosclerotic, and balloon-injured arteries. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 22476 22483
 - 17) Qu R, Silver MM, Letarte M : Distribution of endoglin in early human development reveals high levels on endocardial cushion tissue mesenchyme during valve formation. *Cell Tissue Res* 1998 ; 292 : 333 343
 - 18) Mjaatvedt CH, Yamamura H, Capehart AA, Turner D, Markwald RR : The Cspg 2 gene, disrupted in the hdf mutant, is required for right cardiac chamber and endocardial cushion formation. *Dev Biol* 1998 ; 202 : 56-66
 - 19) Chan-Thomas PS, Thompson RP, Robert B, Yacoub MH, Barton PJ : Expression of homeobox genes Msx-1 (Hox-7) and Msx-2 (Hox-8) during cardiac development in the chick. *Dev Dyn* 1993 ; 197 : 203 216
 - 20) Rifas L, Towler DA, Avioli LV : Gestational exposure to ethanol suppresses msx 2 expression in developing mouse embryos. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 7549 7554
 - 21) Candia AF, Hu J, Crosby J, Lalley PA, Noden D, Nadeau JH, Wright CV : Mox-1 and Mox-2 define a novel homeobox gene subfamily and are differentially expressed during early mesodermal patterning in mouse embryos. 1992 ; 116 : 1123 1136
 - 22) Gruber PJ, Kubalak SW, Pexieder T, Sucov HM, Evans RM, Chien KR : RXR α deficiency confers genetic susceptibility for aortic sac, conotruncal, atrioventricular cushion, and ventricular muscle defects in mice. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 1332 1343
 - 23) Lakkis MM, Epstein JA : Neurofibromin modulation of ras activity is required for normal endocardial-mesenchymal transformation in the developing heart. *Development* 1998 ; 125 : 4359 4367
 - 24) Bruneau BG, Logan M, Davis N, Levi T, Tabin CJ, Seidman JG, Seidman CE : Chamber-specific cardiac expression of Tbx 5 and heart defects in Holt-Oram syndrome. *Dev Biol* 1999 ; 211 : 100 108