

心筋を平滑筋へと変化させる遺伝子の発見 ～魚の心臓進化が教えてくれること～

守山 裕大、小柴 和子（心循環器再生研究分野）

Nature Communications（1月19日） | DOI 番号：10.1038/ncomms10397

発表のポイント：

- ◆ 魚類の心臓流出路の形成に関わる新規遺伝子 *elastin b* を同定しました。
- ◆ *elastin b* が細胞の運命を心筋から平滑筋へと変化させることによって、新たな器官をつくり出すことを明らかにしました。
- ◆ 本研究は、生物がどのように進化したかという疑問に新たな知見を与えると共に、細胞の運命をいかに人為的に変化させるかという医療応用にも貢献することが期待されます。

発表概要：

心臓は胚発生の最も初期から機能し、拍動することによって血液を循環させるという、まさに生命そのものと言える重要な器官です。そのため、生息する環境に適応する過程で生物は心臓の形態も進化させています。脊椎動物において最も繁栄を遂げた種である真骨魚類では、心臓の一部である心臓流出路と呼ばれる部位を心筋から平滑筋へと変化させることによって、血液循環を洗練させ、水中環境に適応するように進化していることが知られています。この真骨魚類に見られる流出路は“動脈球”と呼ばれ、真骨魚類の進化において獲得された非常に重要な器官であると考えられています。しかし、真骨魚類がどのようにして心臓流出路を心筋から平滑筋へと変化させ、動脈球を獲得したかは長い間不明でした。今回、東京大学分子細胞生物学研究所の守山裕大博士と小柴和子講師らの研究グループは、*elastin b* という細胞外マトリックス（注1）をコードする遺伝子が真骨魚類の進化の過程で獲得され、心臓流出路の細胞を心筋から平滑筋へと変化させ、動脈球を形成することを明らかにしました。この結果は、細胞外環境変化によって新たな器官が進化したという、これまでには知られていなかった世界初の例です。

本研究で明らかにされたことは、“生物がどのように進化の過程で新しい器官を獲得したか”という生物学の根源的な問いに新たな理解を附するものであると同時に、細胞運命をいかに人為的に変化させるかという医療応用面においても新たな知見を与える重要な成果です。

発表内容：

（1）研究の背景

地球上に存在する全ての生物は生息する環境に適応するようにさまざまな器官を進化させてきました。中でも心臓は血液循環を担う重要な器官であり、そのため生物種によってさまざまな形態へと進化しています。脊椎動物において最も繁栄を遂げた種である真骨魚類では、心臓の一部である心臓流出路と呼ばれる部位を特殊化し、“動脈球”と呼ばれる新たな器官を作り出しています。動脈球は血液循環を洗練させ、水中環境への適応に大きな役割を果たしています。動脈球の特徴は平滑筋から構成されることで、真骨魚類以外の全ての脊椎動物（水生動物や陸生動物など）では、心臓流出路は心筋から構成されています（図1）。動脈球は真骨魚類において非常に重要な器官であると考えられていますが、それが進化の過程でどのように獲得されたかは長い間不明でした。

(2) 研究内容

今回、東京大学分子細胞生物学研究所の守山裕大博士と小柴和子講師らの研究グループは *elastin b* という細胞外マトリックスをコードする遺伝子が真骨魚類の心臓流出路を心筋から平滑筋へと変化させ、新たな器官として動脈球をつくり出していることを明らかにしました。本研究グループはまず、分子系統解析により *elastin* 遺伝子が真骨魚類に至る系統において全ゲノム重複 (注2) によって *elastin a*、*elastin b* という 2 つの遺伝子に重複していることを発見しました。次にそれぞれの遺伝子が働いている領域をゼブラフィッシュ (注3) の胚を用いて解析したところ、*elastin a* は心臓だけでなく、顎の骨や浮き袋でも働いている一方で、*elastin b* は動脈球でのみ働いていることが明らかになりました。次にそれぞれの遺伝子の機能を阻害したところ、*elastin b* の機能阻害胚では本来平滑筋で構成される動脈球において異所的に心筋が形成されることを見出しました。本研究結果から、*elastin b* の機能として以下のような 2 つの可能性が考えられます。1. “*elastin b* は将来心筋になる心臓前駆細胞の移動を制御しており、*elastin b* の機能が阻害されると本来心房や心室といった他の心臓部位に移動すべき細胞が動脈球に留まり心筋に分化する”、2. “*elastin b* は動脈球を構成する細胞の運命決定を制御しており、心筋に分化する能力をもつ心臓前駆細胞は *elastin b* が存在すると平滑筋に分化する” という 2 つの可能性です。そこで上記 2 つの可能性を検討するため、本研究グループは次に細胞系譜追跡実験を行い、心臓前駆細胞の挙動を追跡しました。その結果、*elastin a*、*elastin b* 機能阻害胚いずれにおいてもその挙動は変化していないことが明らかになりました。さらに、心臓前駆細胞の挙動を制御することが知られている Smad1/5/8 のリン酸化レベルを調べたところ、*elastin a*、*elastin b* 機能阻害胚いずれにおいても変化はみられませんでした。以上から、*elastin b* の機能として、上に挙げたうちの 1 番目の仮説は棄却され、2 番目の仮説 “*elastin b* は動脈球を構成する細胞の運命を制御している” ということが示唆されました。では、細胞外マトリックスである *elastin b* はどのようにして細胞運命を制御しているのでしょうか？本研究グループは次に、機械的刺激を生化学的シグナルに変換する、メカノトランスダクションと呼ばれるプロセスが関わっているのではないかと考え、このプロセスに関わることが報告されている *yap* という因子に着目しました。*yap* の機能を阻害したところ、*elastin b* の機能阻害胚と同様に動脈球に異所的に心筋が形成され、このことから *elastin b* による細胞運命の制御にはメカノトランスダクションを介して行われていることが示唆されました。以上により、真骨魚類の進化において、*elastin b* という細胞外マトリックス遺伝子が獲得され、メカノトランスダクションを介した細胞運命転換によって動脈球という新たな器官が獲得されたことが明らかになりました (図2)。

(3) 研究の意義と今後の展開

本研究では、細胞外の環境変化によって細胞運命が変化し、新たな器官が進化したという世界初の現象を明らかにしました。本研究成果は“生物はどのように進化したか”という生物学の根源的な問いに新たな理解を附するものであり、発生生物学の観点から生物進化にアプローチする進化発生生物学の分野に大きな影響を与えるものです。また、本研究により明らかとなった細胞外マトリックス *elastin b* による細胞運命転換現象は、細胞運命をいかに人為的に変化させるかという医療応用面においても新たな知見を与える重要な成果です。

発表雑誌：

雑誌名：Nature Communications（2016年1月19日 午後7時（日本時間）に公開）

論文タイトル：Evolution of the fish heart by sub/neofunctionalization of an *elastin* gene

著者：Yuuta Moriyama*, Fumihiro Ito, Hiroyuki Takeda, Tohru Yano, Masataka Okabe, Shigehiro Kuraku, Fred W. Keeley & Kazuko Koshihara-Takeuchi*

守山裕大*、伊藤史博、武田洋幸、矢野十織、岡部正隆、工樂樹洋、Fred W. Keeley、小柴和子*

*Corresponding author（責任著者）

DOI 番号：10.1038/ncomms10397

問い合わせ先：

東京大学 分子細胞生物学研究所 心循環器再生研究分野

日本学術振興会特別研究員 PD 守山裕大

講師 小柴和子

用語解説：

注1. 細胞外マトリックス

細胞の外部に存在する繊維状あるいは網目状の超分子構造体の総称。細胞外基質、ECM（Extracellular matrix）とも呼ばれる。細胞外の空間を充填する物質であると同時に骨格的役割や細胞接着における足場的役割なども担う。さらに近年ではがん細胞の転移に関わることも明らかになってきており、医療応用への実用化が検討されている。

注2. 全ゲノム重複

生物の進化の過程において、ゲノムを構成する染色体セットならびに保持される全遺伝子が倍加すること。1970年に日本の生物学者、大野乾によって提唱された。生物の進化に大きな役割を果たしてきたと考えられている。

注3. ゼブラフィッシュ

生命現象を研究するためのモデル動物として世界中で研究に用いられている熱帯魚。学名は *Danio rerio*。飼育、繁殖が容易で、胚の操作や観察に適している。観賞魚としてはゼブラ・ダニオの名が一般的である。

添付資料：

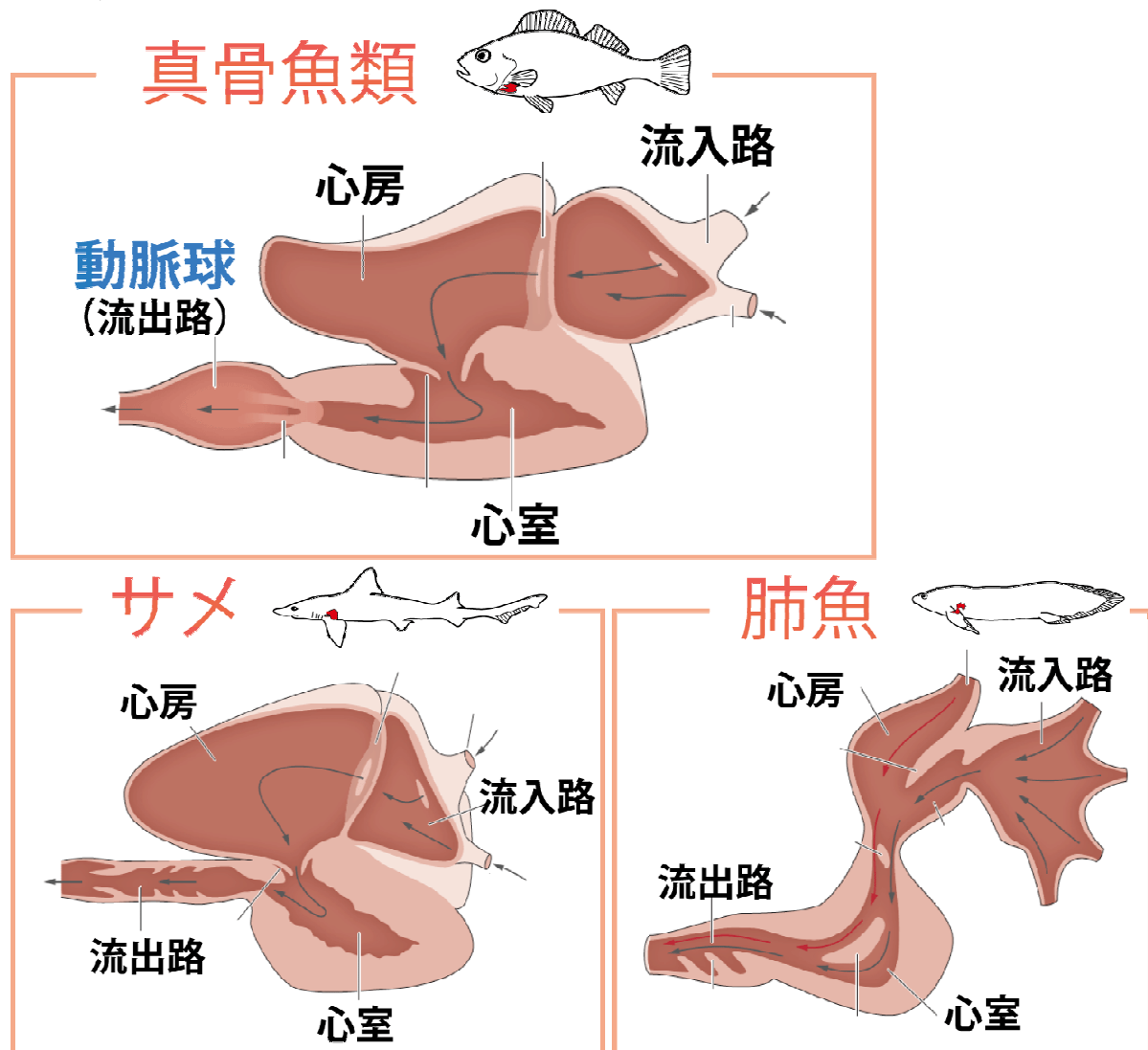


図1. さまざまな脊椎動物種における心臓形態の模式図。真骨魚類では心臓流出路は動脈球と呼ばれる特殊な器官となっており、平滑筋から構成されるという特徴をもつ。他の脊椎動物種（ここでは例としてサメと肺魚を示す）では心臓流出路は心筋から構成される。（守山他、「脊椎動物の心臓進化」生物の科学遺産 vol.67, No.2, p197-208, 2013年より改変）

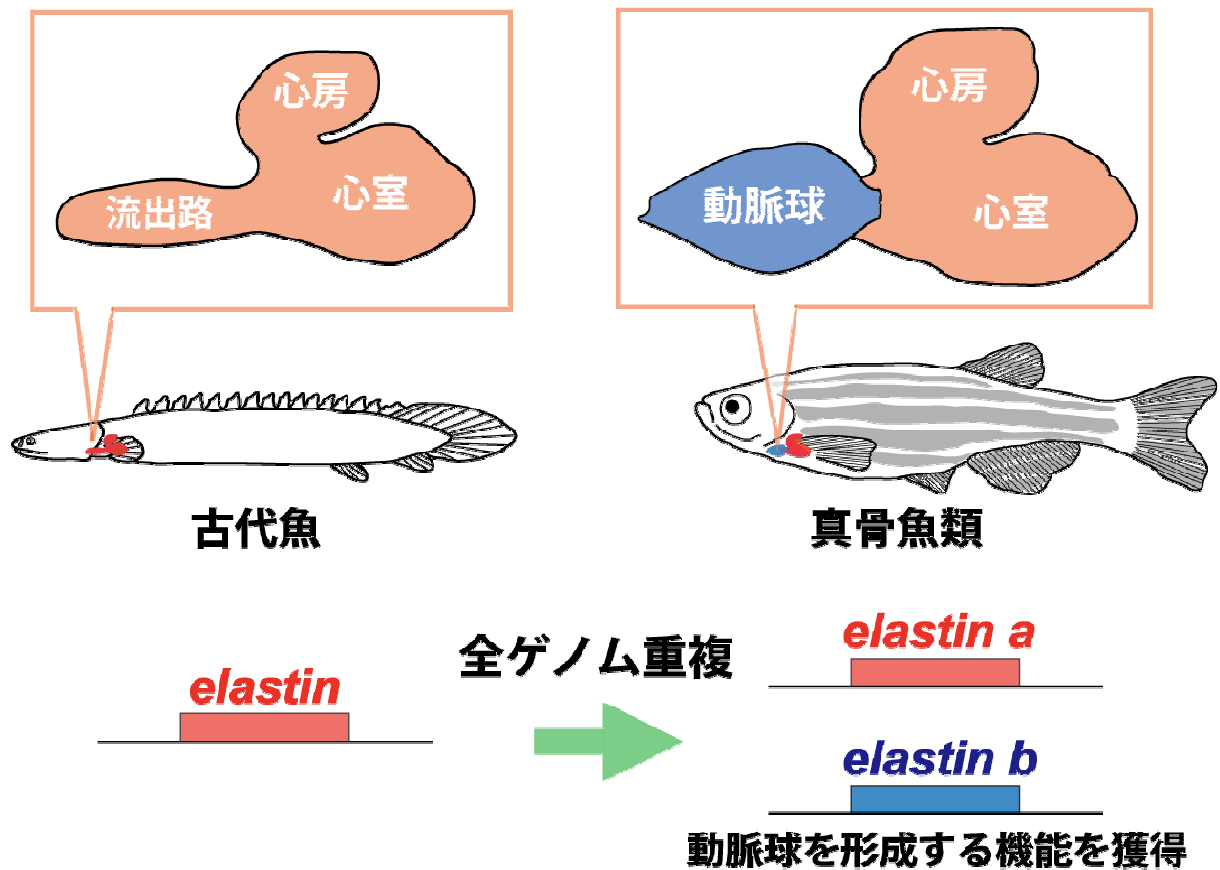


図2. 本研究によって明らかとなった真骨魚類における心臓進化のメカニズム。原始的な脊椎動物(ここでは例として古代魚を示す)から真骨魚類に至る過程で全ゲノム重複が生じ、*elastin* 遺伝子が2つに重複した。さらに遺伝子の塩基配列が進化の過程で変化し、*elastin b* が動脈球を形成する機能を新たに獲得した。