

氏 名	とう ぎ きよ のり 東 儀 圭 則
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2777 号
学位授与の日付	平 成 16 年 5 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	A role of Hand1 / eHAND in the dorso - ventral patterning and interventricular septum formation in the embryonic heart (心臓の腹背側決定と中隔形成における Hand1/eHAND の役割)
論文調査委員	(主 査) 教 授 長 澤 丘 司 教 授 米 田 正 始 教 授 塩 田 浩 平

論 文 内 容 の 要 旨

胎生初期のまっすぐなチューブ状の心臓から4腔(2心室と2心房)の成熟した心臓が形成される。この形態変化を制御する分子メカニズムについてはほとんどが不明であるが、特に十分な大きさと駆出力をもった左右心室が形成されるためには心室壁の腹側への expansion とそれに連動した心室中隔の形成が重要である。今回、我々は左室腹側に限局して発現する転写因子 Hand1/eHAND が心室中隔形成部位には発現していない点に着目し、これが中隔形成に重要な意義があるのではないかという仮説を立てた。それを検証するために、Hand1 cDNA を myosin light chain 2V の遺伝子座にノックインし、Hand1 を心室全体に発現するマウスを作成した。ノックインマウスでは心室壁の外側への expansion が顕著に増強し、Hand1 が心室壁の expansion を促進することが示された。また、心室中隔は全く形成されず、形態的には単心室であったが、内因性の Hand1 や Tbx5 など左室特異的に強く発現する遺伝子は左半分にしに発現しておらず、分子レベルでは明らかに左右心室の区別があった。つまりこの心室は2つの心室から形成されており、それを分ける心室中隔の形成が障害されていた。また、腹側心筋のマーカーである ANF, Chisel が心室背側にも発現していたが、背側には expansion は起こらなかった。以上、1) Hand1 は心室壁の expansion を促進する。2) Hand1 を発現していない部分が expansion せずに残り、心室中隔になる。3) Hand1 は腹側マーカーの発現を制御するが、単独では形態変化までは起こさない。2) をさらに検証するために、右室のみに活性があるプロモーターの制御下に Hand1 を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製した。このマウスでは右室に外因性の、左室には内因性の Hand1 が発現し、左右心室の境界部には Hand1 を発現しない。このマウスでは心室中隔は正常に形成され、Hand1 が発現しない領域があることが心室中隔の形成に必須であることが示された。

本研究は Hand1 の機能を明らかにするとともに、心室壁の expansion, 心室中隔の形成という成熟した心臓を形成するために重要なプロセスの分子メカニズムをはじめて明らかにしたものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

心臓の再生治療を実現するためには心発生分子メカニズムの解明が必要である。左右心室の形成においては心室壁の腹側への expansion とそれに連動した心室中隔の形成が重要であるが、その分子メカニズムは不明であった。申請者らは左室腹側に限局して発現する転写因子 Hand1/eHAND が心室中隔形成部位には発現していない点に着目し、その中隔形成における意義を検証するために心室全体に Hand1/eHAND を発現するマウスを作成した。このマウスでは心室壁の expansion が増強し、中隔形成部も外側に expansion した結果、心室中隔は全く形成されなかった。次に、中隔形成部を除く左右心室に Hand1/eHAND を発現するマウスを作成したところ、心室中隔は正常に形成された。以上より、1) Hand1/eHAND は心室壁の expansion を促進する; 2) Hand1/eHAND を発現しない領域が心室中隔形成に必要であり、Hand1/eHAND 発現ドメインが中隔の位置を決定すると結論した。

以上の研究は、心室壁の expansion, 心室中隔の形成という心臓形成の重要な過程の分子メカニズムをはじめて明らかに

したもので、今後の心発生メカニズム解明、再生治療への応用に寄与するところが多い。

したがって、本研究は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は平成16年5月11日実施の、論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。