

【目的】脊椎動物の心臓は胚発生初期に側板中胚葉から分化した心臓前駆細胞が、正中線に向かって移動・融合し、さらにその後の形態変化を経て形成される。心臓前駆細胞の正中線への移動は、正常に進行しない場合心臓が左右に分かれた二股心臓を形成し個体は致死となるため、初期発生における重要なステップの一つである。心臓前駆細胞の移動についてはこれまで、内胚葉が前駆細胞の移動の足場として機能することが重要であると考えられてきており、スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) シグナルが前方内胚葉の維持に必要であるというモデルが提唱されている。しかし、内胚葉が心臓前駆細胞の足場として機能していることを明確に示す知見はまだ報告されておらず、S1P シグナルが前方内胚葉に特に作用する理由もよくわかっていない。本研究では、心臓形成に関するこれまでの知見から、細胞・組織の物理的特性がこの現象に寄与している可能性を着想し、その検証を行うことで心臓形成時の細胞移動メカニズムの解明を目指すこととした。

【方法】心臓前駆細胞の移動における細胞・組織の物理的特性の重要性について検証を行うために、本研究では、1. ライブイメージングによる細胞移動の継続的な観察・定量化、2. 胚操作実験による心臓前駆細胞周辺の組織が物理的な障壁になる可能性の検証、3. 細胞・組織の物理的特性の測定のための単離条件の確立を行った。

【結果】共焦点顕微鏡を用いたライブイメージングによって心臓前駆細胞が移動して正中線で融合するまでの過程を細胞レベルで観察する系を確立し、S1P シグナル阻害胚でも心臓前駆細胞が正常胚と大きく変わらない速度で移動することを見出した。一方で S1P シグナル阻害胚では前駆細胞の移動方向に異常が見られ、これらのことは心臓前駆細胞が正中線に向かって移動できなくなるような物理的な障壁の存在を示唆するものと考えられた。心臓前駆細胞の移動経路において物理的な障壁となりうると考えられるものは神経管と卵黄嚢であったため、本研究では卵黄嚢の内容物である卵黄を大部分除去することによって障壁を取り除くことを試みた。その結果、卵黄を除去した S1P シグナル阻害胚では心臓前駆細胞が正中線まで到達して融合することがわかり、さらにその胚は拍動し形態的にも正常と見られる心臓を形成することを発見した。これらの結果は、心臓前駆細胞とその周辺の組織の相対的な硬さが適切でないと前駆細胞が正中線に到達できないという可能性を示唆していたことから、その可能性を検証するために各細胞・組織の硬さを計測することとし、まず検証の対象となる細胞・組織の単離を試みた。

卵黄の除去による心臓前駆細胞移動のレスキュー

