

審査の結果の要旨

氏名 瀬谷大貴

本研究は、従来心臓形成に寄与するとされた心臓神経堤細胞（心臓 NCC）よりも頭側の、主に頭頸部の形成に関与するとされた頭部神経堤（NC）から派生する NCC が、実は心臓の形成にも寄与していたとする先行研究をもとに、NC の心臓発生にかかわる役割を頭部 NC 由来の細胞を中心に、遊走の時期、部位、制御のシグナル、遺伝子発現から見た細胞の性質の分類を行い、次の結果を得た。

- (1) ウズラとニワトリの鳥類キメラ移植実験から、第 4 ロンボメア由来、およびさらに頭側の頭部 NCC が冠動脈の形成に寄与している可能性が明らかになった。
- (2) 鳥類キメラ胚の実験から、頭部 NC が心臓 NC とは異なる分布様式で半月弁の形成に寄与していることが示唆された。さらにマウス胎仔での結果との比較により、動物種間では NCC の分布様式に違いがある可能性が明らかとなった。
- (3) レチノイン酸 (RA) 投与モデルマウスの実験から、胎生 8.5 日での RA 投与が、冠動脈中隔枝の分岐の異常と平滑筋細胞の部分的な欠失を伴う局所的な拡張を引き起こすことを見出した。
- (4) RA 投与モデルマウスの実験から、胎生 8.5 日での RA 投与によって NCC の心臓内への遊走が乱され、それが冠動脈の形成異常の要因となりうることが示唆された。
- (5) マウス発生後期の胎生 17.5 日心臓内における NC 由来細胞に対して、心臓発生に関係する遺伝子群 96 個の発現プロファイルを単一細胞レベルで検討し、平滑筋細胞様の遺伝子発現プロファイルを示す細胞と、幹細胞もしくは前駆細胞様の遺伝子発現プロファイルを示す幼若型の細胞の存在が明らかとなった。

以上、本論文は心臓発生における頭部 NCC のこれまでの知見を、マウスと鳥類の異なるモデルを用いてさらに発展させた。本研究は、新たに心臓への寄与が明らかとなった頭部 NCC を中心に、NCC が心臓の発生や機能、冠動脈や半月弁の異常を伴う疾患において果たす役割の解明に貢献することが期待され、学位の授与に値するものと考えられる。