

祖先的血管の再構成で進化した、 陸上脊椎動物の心臓を支える新規な冠動脈

発表のポイント

- ◆胚発生を用いた実験や比較によって、哺乳類の心臓を維持するために不可欠である冠動脈が、羊膜類（哺乳類、鳥類、爬虫類）の共通祖先で進化したことを発見した。
- ◆両生類、真骨魚類や軟骨魚類では胚で一次的に生じた血管がそのまま心臓に分布するのに対し、羊膜類では一次的な血管が発生過程で再編され、進化的に獲得した新たな入口部を形成することで冠動脈が成立する。
- ◆本研究結果は、脊椎動物の陸上進出にともなう生理的変化への理解を深めるとともに、冠動脈形成異常などの心疾患の成因に洞察を与えるものである。



ウズラの心臓に分布する冠動脈の走行

発表概要

東京大学大学院医学系研究科の水上薫大学院生（研究当時）、東山大毅特任研究員、栗原裕基教授を中心とする研究チームは、哺乳類や鳥類、両生類、魚類など様々な動物の発生過程の比較をおこない、われわれの心臓に分布する冠動脈の進化的起源について新たな説を導きました。冠動脈とは心臓自体を栄養する血管系であり、この血管の閉塞がヒトの心筋梗塞の主な原因であるなど、正常な冠動脈は哺乳類の生存に不可欠なものです。しかし、その進化過程はこれまでよく分かっていませんでした。本研究では、われわれがもつタイプの冠動脈は羊膜類（哺乳類、鳥類、爬虫類を含むグループ）の祖先で初めて成立したものである可能性を示唆しています。羊膜類では、まず発生の過程で「ASV (aortic subepicardial vessels; 大動脈心外膜下血管)」という一次的な血管が鰓弓動脈（注1）から生じ、それが二次的に再構成されることによって心臓に近い位置に新たな冠動脈が作られます。これに対し、カエルやイモリなどの両生類では、ASV 様の血管が生じるものの再構成が起らず、同じ血管を成体でも使い続けているこ

とが判明しました（図1）。また、多くの真骨魚類やサメにも心室表面には動脈の存在が知られており、長い間これらも「冠動脈」と呼ばれてきました。しかし、こうした魚の「冠動脈」は鰓弓から伸びて心臓に分布しており、羊膜類型冠動脈よりもむしろASVに近い構造であることが示唆されました。これらの結果は、われわれのもつ羊膜類型冠動脈のような生理機能に重要な構造が、脊椎動物の陸上進出ののち鰓の再編とともに新しく生まれた要素であることを意味します。同時に、本結果は冠動脈が頸部から枝分かれする状態など、いくつかの先天性心疾患の発症メカニズムを説明するものです。

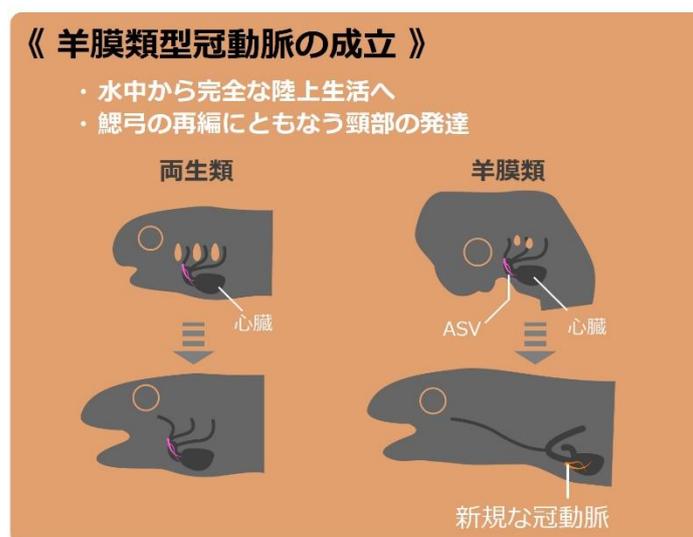


図1：鰓の再編とともに羊膜類で冠動脈が成立する

発表内容

〈研究の背景〉

われわれの身体には隅々まで血管が張り巡らされ、血流が行き渡ることによって保たれています。心臓自体も例外ではなく、冠動脈と呼ばれる太い血管が心室上に血流を送ることによってその機能が維持されています。こうした冠動脈の閉塞や異常は直ちに心筋梗塞などの重篤な心疾患に繋がることから、われわれ哺乳類において冠動脈の成立は生存に不可欠なものと言えます。一方で、カエルのような両生類では「冠動脈は無い」と書かれることも多く、その形態や発生も実のところよく分かっていません。さらにゼブラフィッシュなど多くの真骨魚類にも「冠動脈」と呼ばれる血管網が心臓に分布していますが、欠損させても生存に影響は少なく、そればかりか冠動脈を持たない魚も数多くいます。では、われわれ哺乳類のような冠動脈はどのような過程で進化してきたのでしょうか？

〈研究の内容〉

マウス（哺乳類）やウズラ（鳥類）の心臓発生を観察すると、発生の中期に鰓弓動脈から「ASV（aortic subepicardial vessels; 大動脈心外膜下血管）」として知られる細かな血管が分岐し、心臓に向かって大動脈上を伸びてゆく様子が観察されました。続いてASVの先端が大動脈と心室の境界部に新たな入口部をつくり、ASVが失われると同時に新たな入口部から成体の冠動脈が二次的に形成されました（図2、右上）。

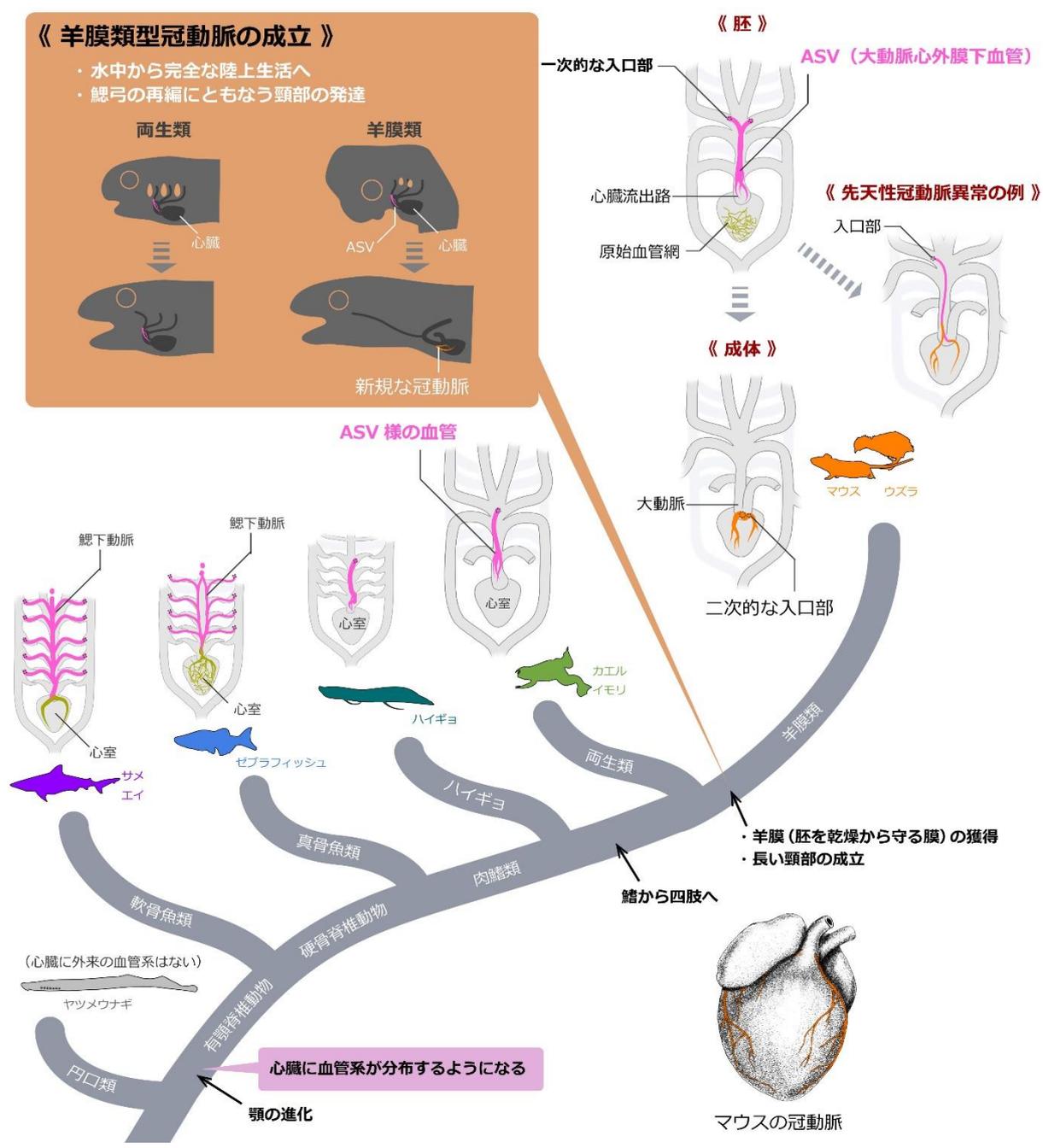


図 2 : 脊椎動物における冠動脈進化の全貌

アマガエルやアフリカツメガエル、ウシガエル、アカハライモリなどを用いた観察は、両生類でもオタマジャクシ幼生期においてマウスやウズラと同じ位置から ASV 様の血管網が現れることを示しました。しかし、この血管は成体になっても新たな入口部をつくることはなく、心室にも分布しないまま、われわれの大動脈に相当する心臓流出路にのみ分布しました。

ゼブラフィッシュ（真骨魚類）では、鰓弓動脈から現れた細かい血管が鰓下動脈となって長い距離を伸び、心室に元から存在する原始血管網と繋がって、鰓から心室までを繋ぐ血管となる様子が観察されました。しかしこの動物でもマウスやウズラのような血管の再構成は起こりませんでした。サメやエイ（軟骨魚類）の血管系の形態はゼブラフィッシュに類似しており、同様の発生過程を経ていることを示唆します。

〈今後の展望〉

これまで心臓に分布する血管は、動物に限らず「冠動脈」とまとめて呼ばれ、同等の構造と見なされてきました。しかし今回の研究成果は、哺乳類型の冠動脈はおそらく羊膜類（哺乳類、鳥類、爬虫類）の共通祖先で新たに成立した派生的な構造であり、魚の「冠動脈」とは別物である可能性を示唆します（図2）。この変化は、脊椎動物が進化の過程で水中から陸上へと進出した後に鰓を完全に失い、鰓弓動脈が再編された結果として必然的に起こったものなのかもしれません。また、本研究はヒトでしばしば見られる先天性冠動脈異常のうち、冠動脈の起始部や走行の異常を、ASVの再構成不全の結果として解釈することを可能にしました。

今回の研究では、上に挙げた動物群のほかにハイギョやシーラカンスも含め、冠動脈分布の多様性と心臓の組織学的特徴との関係を探索しましたが、特に相関は見つかりませんでした。今後、水から陸への進化における形態的/生理的变化や、冠動脈形成異常などの様々な心疾患の成因を理解するうえで、進化発生学の視点からの冠動脈研究は一層重要なものになるであろうことが予想されます。

発表者

東京大学 大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻

水上 薫（研究当時：博士課程）

東山 大毅（特任研究員）

栗原 裕基（教授）

熊本大学 国際先端医学研究機構

有馬 勇一郎（特任准教授）

国立循環器病研究センター研究所 心臓再生制御部

安藤 康史（室長）

北里大学 薬学部

岡田 典弘（特任教授）

筑波大学 数理物質系物理工学域

巨瀬 勝美（教授）

京都大学 医学研究科 附属先天異常標本解析センター

山田 重人（教授）

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 分子発生・口腔組織学分野

竹内 純（准教授）

東洋大学 生命科学部 応用生物科学科

小柴 和子（教授）

日本医科大学 先端医学研究所 病態解析学部門

福原 茂朋（教授）

ヤマザキ動物看護大学 動物看護学部
宮川-富田幸子（教授）

論文情報

〈雑誌〉 eLife
〈題名〉 Coronary artery established through amniote evolution
〈著者〉 Kaoru Mizukami, Hiroki Higashiyama*, Yuichiro Arima, Koji Ando, Norihiro Okada, Katsumi Kose, Shigehito Yamada, Jun K Takeuchi, Kazuko Koshiba-Takeuchi, Shigetomo Fukuhara, Sachiko Miyagawa-Tomita, Hiroki Kurihara*
〈DOI〉 10.7554/eLife.83005
〈URL〉 <https://doi.org/10.7554/eLife.83005>

注意事項

日本時間 8 月 22 日 15 時 30 分（英国夏時間：22 日午前 7 時 30 分）以前の公表は禁じられています。

研究助成

本研究は、科学研究費助成事業 新学術領域研究「進化の制約と方向性」（20H04858）および若手研究（20K15858）、基盤研究 C（22K07877）、基盤研究 A（19H01048）、基盤研究 S（22H04991）、JST さきがけ（JP22715256）の支援により実施されました。

用語解説

（注 1）鰓弓動脈：脊椎動物の鰓に付随する動脈。成体になっても鰓を持ち続ける魚などでは一生維持されているが、哺乳類、鳥類、爬虫類では胚の時期にしかなく、発生過程で再編されて頸動脈など様々な構造になる。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻
特任研究員 東山 大毅（ひがしやま ひろき）
Tel : 03-5841-3496 E-mail : h-hiroki@m.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻
教授 栗原 裕基（くりはら ひろき）
Tel : 03-5841-3496 E-mail : kuri-tyk@umin.net

〈報道に関する問合せ〉

東京大学医学部・医学系研究科総務チーム
Tel : 03-5841-3304 E-mail : ishomu@m.u-tokyo.ac.jp