

(10)

氏名(生年月日) 岡 田 昌 子
 本 籍
 学位の種類 博士(医学)
 学位授与の番号 甲第317号
 学位授与の日付 平成11年3月19日
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
 学位論文題目 FGF1による未分化胚細胞の心筋細胞への「運命付け」
 論文審査委員 (主査)教授 笠貫 宏
 (副査)教授 高桑 雄一, 相川 英三

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

心筋の発生分化には二つの重要なステップが不可欠である。心筋分化の最初のステップである「運命付け」は、初期囊胚期に胚盤葉上層から中胚葉を形成する細胞が分かれる原条付近で起こる。このとき中後部原条を通過して中胚葉を形成した細胞が心筋へ分化するように運命付けられるが、その機序については十分な知見がない。今回我々は、培養細胞分化誘導系と初期囊胚期ラット胚に対する免疫組織化学の検討により、始原内胚葉由来の fibroblast growth factor 1 (FGF1) が初期囊胚期中後部原条領域で起こる心筋細胞原基の運命付けに寄与しているかを明らかにすることである。

〔対象および方法〕

1. P19細胞分化誘導系の RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) 法による解析: レチノイン酸 (RA) の刺激により種々の細胞へと分化するマウス胚性癌細胞株 P19細胞を適切な濃度の RA により心筋あるいは骨格筋へ分化させた。細胞より RNA を調整し RT-PCR 法により分化マーカー, FGF 1, 2, および 1 型 FGF 受容体 (FGFR1) の発現様式について検討した。さらに、培養液に FGF1 あるいは抗 FGFR1 抗体を加えることにより FGF1 の情報伝達系を解析した。

2. FGF1 タンパク質の免疫組織染色: ラット 8.5 日胚を用い、抗 FGF1 抗体を用い、ABC 法で免疫組織化学的観察を行った。

〔結果〕

1. 心筋分化誘導時には、骨格筋分化誘導時に比較し

て FGF1 の発現が亢進していた。

2. 骨格筋分化誘導系に対し初期囊胚期に相当する時期に FGF1 を添加することにより、FGFR1 と BMP, GATA4 の発現増加を伴って心筋分化が誘導された。

3. 抗 FGFR1 抗体により外因性 FGF1 による心筋分化誘導が阻害された。また心筋誘導系に対し抗 FGFR1 抗体を添加したところ、BMP 4, GATA4 の発現が低下し心筋誘導が部分的に阻害された。

4. ラット 8.5 日胚 (初期囊胚期) において後部原条領域に接する始原内胚葉に FGF1 様タンパク質の局在が強く認められた。

〔考察〕

RA による心筋分化誘導系において初期囊胚期に相当する時期に FGF1 の発現が増加しており、FGF1 を骨格筋誘導系の同時期に添加したところ心筋分化を誘導したことから、FGF1 が初期囊胚期における心筋の「運命付け」に関与していると考えられた。FGF1 刺激により増加した BMP4 や GATA4 が、抗 FGFR1 抗体により減少したことより、FGF1 による情報伝達の一部は FGFR1 を介して伝達され、BMP4 と GATA4 の発現を介して心筋分化を誘導すると思われた。免疫染色の結果を合わせて考えれば、初期囊胚期中後部原条から陥入した細胞が始原内胚葉由来の FGF1 による刺激をうけて心臓への「運命付け」が起こる可能性が高い。

〔結論〕

FGF1 は未分化な胚細胞の心筋細胞への「運命付け」において重要な役割を果たしていると考えられる。

論文審査の要旨

心筋の発生分化の最初のステップにおいて中後部原条を通過して中胚葉を形成した細胞が心筋へ分化するように運命付けられるが、その機序は未だ明らかでない。本研究の目的は培養細胞分化誘導系と免疫組織化学の検討により、始原内胚葉由来の fibroblast growth factor 1 (FGF1) の心筋細胞原基の運命付けにおける意義を明らかにすることである。心筋分化誘導系において初期囊胚期に相当する時期に FGF1 の発現が増加し、FGF1 を骨格筋誘導系の同時期に添加すると心筋分化が誘導され、FGF1 刺激により増加した BMP4 や GATA4 が抗 FGFR1 抗体により減少したことより、FGF1 による情報伝達の一部は FGFR1 を介して伝達され、BMP4 と GATA4 の発現を介して心筋分化を誘導すると考えられた。また、ラット初期囊胚期において後部原条領域に接する始原内胚葉に FGF1 様タンパク質の局在が強く認められたことから、初期囊胚期に中後部原条から陥入した細胞が始原内胚葉由来の FGF1 による刺激を受けて心臓への運命付けが起こる可能性が考えられた。従って、本研究は FGF1 が未分化な胚細胞の心筋細胞への運命付けにおいて重要な役割を果たすことを示した学術上極めて意義の高い論文である。

主論文公表誌

FGF1 による未分化胚細胞の心筋細胞への「運命付け」

東京女子医科大学雑誌 第 69 巻 第 2・3 号
69-79 頁 (平成 11 年 3 月 25 日発行) 岡田昌子

副論文公表誌

- 1) Expression and regulation of growth factors and their receptors in cardiac and skeletal myocyte differentiation (心筋, 骨格筋細胞分化における増

殖因子とそれらのレセプターの発現および調節).

J Muscle Res Cell Motil 19: 443-457 (1998) Okada M, Hidai C et al

- 2) 冠動脈疾患の遺伝的背景. 循環器 Today 1(8) : 890-897 (1997) 川名正敏, 日臺智明, 岡田昌子
- 3) 心血管 Behçet 病の治療—弁置換の問題点. J Cardiol 31(Suppl I) : 75-82 (1998) 谷本京美, 岡田昌子, 他 5 名