【教育講演】発生学

基礎 心臓の発生「房室中隔の発生」

山岸 敬幸

慶應義塾大学医学部小児科

Key words:

atrioventricular canal, atrial septum, ventricular septum, endocardial cushion, septal defects

Development of atrioventricular septum

Hiroyuki Yamagishi

Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine

Atrioventricular septum is an organization that separates the right atrium and the left ventricle and stands between the interatrial septum and interventricular septum. The atrioventricular septum is derived from the endocardial cushion in an atrioventricular canal. When a primitive heart tube is looping, and an atrium and the ventricle become morphologically apparent, an extracellular matrix, or cardiac jelly, is remaining and increasing in an atrioventricular canal. The mesenchymal cells that were separated and transformed from the endocardial cells through a process called “epithelial-mesenchymal transformation”, invade into the cardiac jelly and form an endocardial cushion. An endocardial cushion mainly upheaves and develops from a superior part (dorsal side) and an inferior part (ventral side). The atrioventricular septum is formed of the coalescence in the central part of the superior and inferior endocardial cushion that divides an atrioventricular canal into the right (tricuspid) and left (mitral) atrioventricular valve orifice. Superior and inferior endocardium cushions extend also in the perpendicular direction to an atrioventricular canal, and participate in closing the ostium primum and formation of membranous interventricular septum. Many congenital heart diseases result from the developmental anomaly of atrioventricular septum, interventricular septum, and interatrial septum.

要 旨

房室中隔は右心房と左心室を隔て、心房中隔と心室中隔に連なる組織である。房室中隔は房室管の心内膜床から発生する。原始心筒が looping し、心房・心室が形態的に明らかになる頃、房室管部では心ゼリーが残存・増殖する。心内膜から上皮間葉転換により遊離して形質転換した間葉系細胞が、その心ゼリーの中に侵入し、心内膜床が形成される。心内膜床は、主に上方(背側)および下方(腹側)から隆起して発達する。上・下心内膜床の中央部での癒合により房室中隔が形成され、房室管が右側と左側の房室弁口に分割される。上・下心内膜床は房室管に対して垂直な方向にも伸展し、心房中隔一次孔の閉鎖と膜様部心室中隔の形成にも関与する。房室中隔、心室中隔、心房中隔の発生異常により、多くの先天性心疾患が発症する。

はじめに

本セッションでは、前回同様、小児循環器専門医に必要な知識(小児循環器専門医修練目標(平成23年版)《総論》「I. 心血管系の発生、発達、解剖、機能 B. 発生、胎生学」)を念頭に講演した。また、本稿の執筆にあたっては、項目ごとにキーセンテンスを箇条書きで挙げ、それに解説、図を加えることによって、基本事項を修得し、理解を深めやすいような構成を試みた。

1. 房室中隔は右心房と左心室を隔て、心房中隔と心室中隔に連なる¹⁾

房室中隔の構造を Fig. 1 に示す。

2. 房室中隔は房室管の心内膜床から発生する²⁾

胎生3週頃に形成される原始心筒は、以下の3層からなる1本の管状構造である(Fig. 2): ① 内層: 心内膜筒に由来する1層の細胞から成る心内膜層(endocardium), ② 内層を取り囲む無細胞でムコ多糖類を主成分とする細胞外基質から構成される心膠様物

Fig. 1 Structure of atrioventricular septum.

AVS: atrioventricular septum, RA: right atrium, LA: left atrium, IAS: interatrial septum, IVS: interventricular septum, MV: mitral valve, TV: tricuspid valve, RV: right ventricle, LV: left ventricle.

Fig. 2 Development of endocardial cushion. See text in detail.

EMT: epithelial-mesenchymal transformation.

質(心ゼリー: cardiac jelly)の厚い層, ③ 外層; 心筋層が発生する心筋外套(myocardial mantle). 心ゼリー層は, 主に心筋外套を構成する細胞から分泌されるコラーゲン, フィブロネクチン, ヒアルロン酸などの細胞外基質(extracellular matrix)によって構成され, 心筋外套の収縮による一方方向性(尾側から頭側へ)の血流の発生, および心筋層・心内膜層間のシグナル伝達に関与する。

原始心筒が looping し, 心房・心室が形態的に明らかになってくる頃, 心房・心室部では心筋層(心室では肉柱層: trabeculation)が発達し, 心ゼリー層は消失する。心ゼリー層の消失には, 心筋層から分泌される

ヒアルロン酸分解酵素などが関与する。この時, 房室管(心房と原始左心室との接合部: atrioventricular canal)および円錐動脈幹(心臓流出路: conotruncus)では心筋層の著明な発達はなく, 心ゼリー層が残存する。

房室管では残存・増殖した心ゼリー層の中に, 上皮間葉転換(epithelial-mesenchymal transformation: EMT)によって心内膜から次々と遊離して形質転換した間葉系細胞が侵入し, 心内膜床を形成する。EMTには, 心内膜—心筋層間の双方向性のシグナル伝達, および心ゼリー層を構成するフィブロネクチン等の細胞外基質が必須である。

Fig. 3 Development of atrioventricular septum related to the development of ventricular septum. See text in detail.

3. 心内膜床は房室中隔から伸展して心房一次孔閉鎖、心室中隔膜性部に関与する²⁾

心内膜床は、主に上方(背側)および下方(腹側)から隆起して発達する。上・下心内膜床[superior・inferior (endocardial) cushion]の中央部での癒合により、房室中隔が形成され、房室管が右側と左側の房室弁口に分割される(Fig. 3・中段)²⁾。そして、三尖弁の中隔尖および僧帽弁の前尖が形成される。房室中隔の形成中に、房室管の側方にも小さな心内膜床組織(lateral cushion)が発生し、残りの弁尖(三尖弁の前尖および後尖、僧帽弁の後尖)を形成する。

上・下心内膜床は房室管の内腔に向かって成長して房室管を分割し房室弁を形成するだけではなく、房室管に対して垂直な方向にも伸展する。すなわち背側(心房側: atrium side)に伸長し心房中隔一次孔の閉鎖に関与するとともに、腹側(心室側: ventricle side)にも伸長し、筋性部心室中隔と接続して膜様部心室中隔の形成にも関与する(Fig. 3・下段)。

4. 心室中隔は受動的に発生し、能動的に伸長する²⁾

原始心筒が looping して2つの心室が発達し始め、房室管から両心室原基に各々血液が流入すると、両心室が球状に拡大し、その境目(interventricular groove)に受動的に心室中隔が発生する(Fig. 3・上段)。この中隔は筋性部心室中隔(muscular ventricular septum)として、その形成を促進する転写因子・増殖因子および流入血流的作用により能動的に伸長する。伸長した筋性部中隔と、癒合した上・下心内膜床(房室中隔)の間に室間孔(interventricular foramen)が形成され、左右心室の連絡は残存する。室間孔は最終的には膜性部心室中隔(membranous ventricular septum)により閉鎖される(Fig. 3・下段, Fig. 4左)。

一方流出路および動脈幹では血流がらせん形をした隆起により2つに隔てられるようになる。右上および左下動脈幹隆起(truncal swelling)は大動脈と肺動脈を分割する組織であり、右背側および左腹側円錐隆起(conal swelling)は、漏斗部にあたる心室中隔を形成する組織である。これらはお互いに連続し合い、全体として円錐動脈幹隆起(conotruncal swelling)、さらに発

Fig. 4 Structure of ventricular septum and ventricular septal defects. See text in detail.

達して円錐動脈幹中隔 (conotruncal septum) を形成する。円錐動脈幹中隔と筋性心室中隔と心室方向に伸展した心内膜床が接合した部分に膜性部心室中隔が形成される (Fig. 3・下段, Fig. 4 左)。

5. 3つの構成成分による膜性部心室中隔が室間孔を閉鎖する²⁾

以上のように、左右心室間の大きな交通孔であった室間孔は胎生 30 日前後に、1) 心尖部より上方へ向かって伸長する筋性中隔の上縁、2) 流出路から下方へ向かって伸展する右背側円錐隆起と左腹側円錐隆起の下縁、3) 心室側に向かって発達する上・下心内膜床組織、の3成分により次第に狭められる。これらのうち主に、1) 左腹側円錐隆起の下縁、2) 右背側円錐隆起の下縁、3) 筋性中隔に沿って前方に伸長する下心内膜床の上縁、の3成分により膜性部心室中隔 (membranous ventricular septum) が形成され、室間孔が閉鎖されることにより、心臓中隔が完成する (Fig. 3 下段・Fig. 4 左)。

6. 心室中隔は3つの成分から構成される²⁾

上記の過程によって形成された心室中隔は、以下の成分から構成される (Fig. 4 左)。

1) 漏斗部 (流出路) 中隔 [infundibular (outlet) ventricular

septum]

右背側円錐隆起と左腹側円錐隆起が癒合して形成された部分。肺動脈大動脈の弁下部の流出路中隔に相当する。

2) 筋性部中隔 (muscular ventricular septum)

受動的に形成され、能動的に伸展した筋性の中隔。心尖部に近く肉柱が存在する肉柱性 (trabecular) 中隔と、流入路に近く内面が平滑な流入路 (inlet) 中隔に分けられる。

3) 膜性部心室中隔 (membranous ventricular septum)

膜性部心室中隔は、上述のように漏斗部中隔および筋性部中隔に接続して、左腹側円錐隆起、右背側円錐隆起、上・下心内膜床により形成され、最後に室間孔を閉鎖した部分である。中でも下心内膜床が筋性部心室中隔の上縁で大きく発達し、室間孔の閉鎖にとりわけ寄与する。

膜性部心室中隔欠損は、全先天性心疾患中、最も頻度の高い疾患である。下心内膜床の発生異常が深く関与すると推定されるが、上記構成成分の異常またはお互いの不完全な癒合によっても発症すると考えられる。また、心室中隔形成の最後のステップの異常であるため、それ以前の発生異常の結果、膜性部心室中隔の発生が障害される可能性も高い。したがって、さまざまな原因により高い頻度で発症すると考えられる。

7. 心房中隔は一次中隔と二次中隔から形成される²⁾

心房は原始心筒が looping する頃に1つの心腔として拡張し、形態的に明らかになってくる。胎生30日頃には矢状面に沿ってくびれを生じ、内腔に受動的に隔壁が形成される。この隔壁は、馬蹄形の一次中隔(septum primum)となって左右心房を隔て、左右心房間の血流は一次孔(ostium primum)で交通するようになる。胎生35日頃、房室管の心内膜床組織の増生により能動的に一次孔が閉鎖される。最近の知見では、心房中隔の形成および一次孔の閉鎖には、静脈洞付近の二次心臓領域(posterior second heart field / dorsal mesocardium)から心筒に流入する心臓前駆細胞が大きく関与することが示されている³⁾。一次孔の閉鎖が完了する直前に遺伝的にプログラムされた細胞死(programmed cell death)により一次中隔の上方にいくつかの孔が出現して癒合し、二次孔を形成する。一次孔閉鎖後、左右心房は二次孔を介して交通する(Fig. 5)。

胎生38日頃、一次中隔の右側、後上方から別の鎌状の稜が発達し、下方に向かって伸展し、二次中隔(septum secundum)を形成する。二次中隔の凹状の下部自由縁は、二次孔を覆うように重なるところまで伸長し、その下端の辺縁で卵円窩(fossa ovalis)を形成する。左静脈洞弁の一部は伸展した二次中隔と癒合し、心房中隔の一部となる。一次中隔の上部は次第に消失し、心内膜床組織由来の中隔(房室中隔の心房側)に連なり残存した部分は、舌状の卵円孔弁(valve of foramen)になる。左右心房間を交通する血流は、卵円窩と卵円孔弁の間の斜めの裂隙(卵円孔: foramen ovale)を通り右房から左房へ流れる。左右心房間交通は出生まで卵円孔により保たれる(Fig. 5)。

生後肺呼吸および肺循環が開始されると、肺血流増加に伴い左房圧が上昇する。卵円孔弁は二次中隔に押しつけられて癒合し、卵円孔が閉塞して心房間交通が遮断され、左右の心房が分離される。成人の約20%では、一次中隔(卵円孔弁)と二次中隔の間の癒合が不完全である。これは、卵円孔の探針的開存(probe patency)と呼ばれるが、通常左右心房間の血液の交通は認められない。

8. 房室中隔、心室中隔、心房中隔の発生異常により、多くの先天性心疾患が発症する²⁾

1) 房室中隔欠損(Atrioventricular septal defect: AVSD)・心内膜床欠損(Endocardial cushion defect: ECD)

心内膜床の形成癒合不全により房室口は単一の大き

な入り口(共通房室弁口: common orifice atrioventricular valve)となり、中央部に位置する大きな欠損孔を通じて4つの心腔がすべて自由に交通する疾患。心房一次孔欠損と膜性部心室中隔欠損を伴い、以下の解剖学的特徴を有する。

- ① 5つの弁で囲まれた共通心房心室接合部(common atrioventricular junction)を形成する。
- ② 心室中隔流入部が欠損(scooping)するため、流入部が流出部よりも短縮し(inlet/outlet disproportion), 房室結節、His束も後下方に偏位する。
- ③ 大動脈弁は正常心に比べて前方に偏位する(unwedged position of aorta)。
- ④ 左室流出路が狭小となる。

病型として、房室弁口が左右に分割されていない完全型の他に、房室弁口が左右に分割されている不完全型(部分型)がある。完全型では前述のように、5つの弁尖(前上尖、共通前尖、右下尖、左側尖、共通後尖)から成る一つの大きな共通房室弁(common atrioventricular valve)となる。共通前尖の形態と支持腱索の付着部位によって、次の3型に分類される(Rastelli分類: Fig. 6)。

- ① A型: 共通前尖は左心室上に位置し、多くの症例で複数の腱索が直接に心室中隔頂部に結合する(60%, 約半数がDown症候群)。
- ② B型: 共通前尖が中等度に右室側に入り、腱索は心室中隔下部もしくは心尖部に偏位した円錐部乳頭筋に結合する(5%)。
- ③ C型: 大きな共通前尖が高度に右室側に入り、腱索は心室中隔とは結合せずに右室前乳頭筋に結合する(free-floating type, 35%, ほとんどがDown症候群ないしその他の症候群)。

また、共通後尖の形態により以下2型に分類される。

- ① undivided type(70%, 弁逆流は中等度)
- ② divided type(30%, 弁逆流が強い)

不完全型では、2つに分割された房室弁口が同一平面上に存在し、心房中隔一次孔欠損と僧房弁前尖の裂隙(cleft)を合併する構造となる。房室弁の異常が明らかでない病型は、一次孔房室中隔欠損症(ostium primum AVSD)、一次孔型心房中隔欠損症(ostium primum ASD)ないし一次孔欠損症(ostium primum defect)と呼称されることもある。また、完全型と不完全型の中間的な病型を呈する中間型がある。

2) 心室中隔欠損(Ventricular septal defect: VSD)

左右心室を隔てる心室中隔の一部が欠損し、左右心室間に短絡血流が生じる疾患。病型として、欠損の位置により以下のように分類(Kirklin分類)される(Fig. 4・

Fig. 5 Development of atrial septum and atrial septal defects. See text in detail.
1 : ostium primum, 2 : ostium secundum

右下図)。

- ① I 型：漏斗部(流出路)欠損：日本人を含むアジア人に多い。大動脈弁の逸脱を伴いやすい(右冠尖に多い)。逸脱が進行すると大動脈弁の閉鎖不全をきたす。放置すると Valsalva 洞の破裂をきたす。
- ② II 型：膜性部欠損：最も頻度が高い。小さい欠損では自然閉鎖することがある。その際には膜性部中隔瘤を形成することがある。
- ③ III 型：流入部欠損：膜性部から流入部の大欠損は房室管型(AV canal type)と呼ばれる。Down 症候群に多く認められる。
- ④ IV 型：筋性部欠損：肉柱部に多発することが多い。小欠損では自然閉鎖することが多い。多孔性で心室筋層の異常(蜂巢状・スイスチーズ様)を伴う場合がある。

また、成因により以下のように分類される(Fig. 4・右上図)。

- ①単純穿孔型：膜性部欠損もしくは筋性部欠損に多い。膜性部欠損では下心内膜床もしくは上背側ないし下腹側円錐中隔が十分に閉鎖位置まで到達しなかったために欠損を生じる。筋性部欠損では、両心室の肉柱形成(trabeculation)の過程で心室中隔の一部に左右心室間の交通が生じて欠損となる。いずれの場合も小欠損孔の場合には自然閉鎖が期待できる。
- ②整列異常型(malalignment 型)：心室中隔の3つの構成成分(心内膜床、漏斗部中隔、筋性部中隔)の間に“空間的ずれ”が生じることにより、3成分が接続・癒合して閉鎖する膜性部周辺に欠損孔が発生する。大動脈肺動脈中隔—漏斗部中隔と筋性部中隔の整列に偏位を生じており、通常、自然閉鎖は望めない。偏位の方法により以下の2つのタイプがある。
 - a) 前方偏位(anterior malalignment 型, Fallot 型)：

漏斗部中隔が前方に偏位する結果欠損孔が発生する。後方血管である大動脈は心室中隔に騎乗する。前方への偏位が強く前方血管である肺動脈の狭窄や低形成を伴うと Fallot 四徴症となる。

- b) 後方偏位(posterior malalignment 型, Eisenmenger 型)：漏斗部中隔が後方に偏位する結果欠損孔が発生する。前方血管である肺動脈は心室中隔に騎乗する。後方血管である大動脈の血流が減少し、大動脈弁狭窄、上行大動脈の低形成、大動脈縮窄・離断を合併しやすい。

3) 心房中隔欠損(Atrial septal defect : ASD)

左右心房を隔てる心房中隔の一部が欠損し、左右心房間に短絡血流が生じる疾患。欠損の位置により、一次孔型[ostium primum type：一次孔型房室中隔欠損(ostium primum AVSD)と同じ]、二次孔型(ostium secundum type)、静脈洞型(sinus venosus type)、冠(状)静脈洞心房中隔欠損(coronary sinus type)に分類される(Fig. 5・右図)。二次孔型は、卵円孔形成異常により発生する。発生機序として、①一次中隔の過剰吸収、②二次中隔の形成異常、③一次中隔の吸収が異常位置に起こる(卵円孔弁が窓状、網状になる)などが推定される。

9. 中隔欠損は染色体・遺伝子異常症候群の合併症としても多発する²⁾

AVSD は全先天性心疾患の約 4～5% を占め、うち 30～40% は Down 症候群に合併する。また、Down 症候群の集団では、AVSD は先天性心疾患の約 40% を占め(約 9 割は完全型)、一般集団ではほとんどみられない Fallot 四徴症との合併が認められる。さらに内臓錯位症候群(無脾症候群、多脾症候群)に合併する複

Fig. 6 Type of atrioventricular septal defect. See text in detail.

AS: antero-superior leaflet, SB: superior bridging leaflet, RI: right inferior leaflet, LM: left mural leaflet, IB: inferior bridging leaflet.

雑心疾患の部分症として認められる場合も多い。

VSD は全先天性心疾患の約 30% を占め、最多頻度である。ASD は全先天性心疾患の 5～10% を占める。VSD, ASD の頻度は、Down 症候群を含むさまざまな染色体異常症候群で増加し、複雑心疾患の部分症としても多発する。

NKX2.5/CSX は転写因子をコードする遺伝子で、房室伝導障害を伴う ASD の原因遺伝子として特定されている。VSD の原因となることもある。

染色体 8p23 欠失には高率に ASD, VSD が合併し、ASD, VSD が集積する家系(常染色体優性遺伝)の連鎖解析で、染色体 8p23 にある転写因子をコードする遺伝子 *GATA4* の変異が発見されている。

転写因子をコードする遺伝子 *TBX5* は、出生 10 万人に 1 人発症する Holt-Oram 症候群(HOS)の責任遺伝子である。HOS は、橈骨欠損、短肢症などの上肢の異常と先天性心疾患を主徴とする症候群で、ASD, VSD が多発し、刺激伝導系の異常を伴うことがある。

その他、症例報告を含めると多数の遺伝子の変異に

より心臓中隔の発生異常が起こることが示されている。心臓中隔欠損全体から見て遺伝子変異が検出される頻度は未だ少ないが、最近の知見については、文献(Kodo K and Yamagishi H, *Circ J* 2011;75:2296-2304)⁴⁾を参照されたい。

【参考文献】

- 1) Frank Cetta, et al : atrioventricular septal defect. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents, Hugh D Alenn(eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadeiphia, p648, 2008
- 2) 山岸敬幸：白石 公編：先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学。メジカルビュー社、東京、2007。
- 3) Snarr BS, Kern CB, Wessels A. Origin and fate of cardiac mesenchyme. *Dev Dyn* 2008; **237**: 2804-2819.
- 4) Kodo K, Yamagishi H. A decade of advances in the molecular embryology and genetics underlying congenital heart defects. *Circ J* 2011; **75**: 2296-2304.