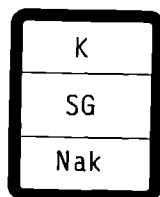


# 先天性心疾患モデルラットの全胎仔培養による 心奇形発生機序の組織学的解明

(研究課題番号 07670857)

平成7年度～平成8年度科学研究費補助金 (一般研究(C))研究成果報告書

平成9年3月



研究代表者 中川 雅 生

(滋賀医科大学医学部講師)

滋賀医科大学附属図書館

## はじめに

小児循環器病学の分野において、先天性心疾患の診断や外科治療は著しい進歩をとげてきた。そして、‘心臓病をもつ子供’が心臓手術の後、成人となり次世代を生産することが極めて当然ようになってきている。しかし、先天性心奇形の成因、病態形成に関する研究は治療学に比してたち遅れており、心臓病が遺伝するかという単純な問いに対して明確な答えを出せずにいるのが現状である。ヒトの心血管奇形発生には、疫学的に、遺伝と環境の2つの要因があると推測されているが、これらがどのように作用するのかは明らかにされていない。そこで私どもは、平成5年から平成6年にかけて文部省科学研究費補助金（一般研究一C）を受け、先天的に心血管奇形を有するラットの胎子を培養することで心臓発生の過程を経時的に形態観察し、また、免疫組織化学的手法によって神経堤細胞をはじめとする神経原性組織がどのように関与するかについて実験的研究を行ってきた。さらに、平成7年から平成8年にかけて、同じく文部省科学研究費補助金（基盤研究一C）を受け、催心奇形性のある化学薬品（ビスダイアミン）を投与したラットの胎子を培養し、心臓発生過程においてこの薬剤が及ぼす影響について組織学的に研究をすすめてきた。

これまでの成果は、研究を始めるに当たって考慮し、意図した目標とはずいぶん隔たりがありいまだ十分満足すべきものではないが、今後の研究に対する展望を開くことができたと思っている。

近年、医療の分野において遺伝子治療が導入されようとしている。将来、先天性の心臓病にもこの治療法が取り入れられることが期待されるが、このためには、遺伝や環境要因によってひき起こされる心奇形の発生機序と責任遺伝子を解明することが最も重要な鍵であるのはいうまでもないところであろう。今後もこの大きな目標に沿うべく研究をすすめていきたい。

## 研究組織

研究代表者： 中川雅生（滋賀医科大学小児科・講師）

（研究協力者：岡川浩人、奥野昌彦、近藤雅典、藤野英俊）

## 研究経費

平成7年度	1000 千円
平成8年度	900 千円
計	1900 千円

滋賀医科大学附属図書館



1997023562

## 研究発表

### (1) 学会誌等

#### (英文発表)

1) Hiroto Okagawa, Masao Nakagawa, Morimi Shimada. Immunolocalization of N-CAM in the heart of the early developing rat embryo. *Anat Rec* 243:261-271, 1995.

2) Masao Nakagawa, Kyoko Kimura, Yoshiro Watanabe. Atypical electrocardiogram and echocardiogram in a patient with Bland-White-Garland syndrome, in association with atrial septal defect. *Cardiology* 87:358-360, 1996.

3) Hiroto Okagawa, Masao Nakagawa, Morimi Shimada. Immunolocalization of Vinculin in the heart of the early developing rat embryo. *Anat Rec* 245:699-707, 1996.

4) Akemi Matsui, Kyoichi Ono, Masao Nakagawa. Hyperreninemia, hypertension, and congestive heart failure in focal interstitial nephritis. *Nephron* 74:405-408, 1996.

5) Masao Nakagawa, Chakchat Chintanawonges, David G. Simpson, Louis Terracio, Thomas K. Borg, Mark J. Horacek. Analysis of heart development in cultured rat embryos. *J Mol Cell Cardiol.* (in press)

6) Akemi Matsui, Masao Nakagawa, Masahiko Okuno. Association of atrial septal defect with Poland-Moebius syndrome: vascular disruption can be a common etiologic factor. *Angiology.* (in press)

#### (和文発表)

1) 笹原彰子、中川雅生、島田司巳、学校心電図健診を契機に発見された心膜欠損の1学童例 一欠損部位診断における超高速CTの有用性についての考察一 *心臓* 27:714-717, 1995.

2) 近藤雅典、岡川浩人、奥野昌彦、中川雅生、島田司巳、銅代謝異常が心臓血管系に与える影響について 一銅代謝異常モデルマウスでの組織学的検討一 *心筋代謝研究会編：心筋の構造と代謝*、18:321-326, 1996.

3) 奥野昌彦、中川雅生、岡川浩人、近藤雅典、島田司巳、心筋炎におけるサイトカイン発現の経時的検討 一コクサッキーウイルスB3による心筋炎マウスでの検討一 *心筋代謝研究会編：心筋の構造と代謝*、18:309-313, 1996.

4) 近藤雅典、岡川浩人、奥野昌彦、中川雅生、島田司巳、銅代謝異常が心臓血管系に与える影響について 一免疫組織化学的手法を用いたタイプ別コラーゲン線維の検討一 *心筋代謝研究会編：心筋の構造と代謝*、19 (掲載予定)

5) 奥野昌彦、近藤雅典、岡川浩人、中川雅生、島田司巳、ウイルス性急性心筋炎モデルマウスにおける心筋細胞のDNA合成について 一BrdUのflash labeling法を用いた経時的検討一 *心筋代謝研究会編：心筋の構造と代謝*、19 (掲載予定)

(2) 口頭発表

(シンポジウム)

1) 中川雅生、岡川浩人、藤野英俊、Robert P. Thompson、島田司巳、ラットの心臓発生における神経外胚葉組織(神経堤細胞)進入の時期、経路とその役割に関する検討 第32回日本小児循環器学会総会、実験心臓病学の最前線 1996.7.4 大阪

(一般口演)

1) 岡川浩人、中川雅生、島田司巳、栗林敏郎、WKY/NCrjラットにおける半月弁形成異常に関する免疫組織学的検討、第98回日本小児科学会学術集会 1995.3.25 岐阜

2) 奥野昌彦、岡川浩人、近藤雅典、中川雅生、島田司巳、コクサッキーウイルスB3による心筋炎マウスの組織学的検討(第二報)心筋炎マウスにおけるサイトカインの発現について、第98回日本小児科学会学術集会 1995.3.25 岐阜

3) 岡川浩人、中川雅生、島田司巳、栗林敏郎、WKY/NCrjラットにおける心大血管奇形発生機序原因についての考察 一形態学的小および免疫組織学的検討より一、第31回日本小児循環器学会総会、1995.6.30. 宇都宮

4) 奥野昌彦、岡川浩人、近藤雅典、中川雅生、島田司巳、コクサッキーウイルスB3による心筋炎マウスの組織学的検討一心筋炎マウスにおけるサイトカインの発現の経時的検討一、第31回日本小児循環器学会総会、1995.6.30. 宇都宮

5) 近藤雅典、岡川浩人、奥野昌彦、中川雅生、島田司巳、銅代謝異常が心臓脈管系に与える影響について 一マクラマウス心臓の組織学的検討一、第31回日本小児循環器学会総会、1995.6.30. 宇都宮

6) 藤野英俊、中川雅生、島田司巳、Bis-diamineによるSD系ラットの心・大血管奇形、第35回日本先天異常学会、1995.7.28. 東京

7) 中川雅生、奥野昌彦、近藤雅典、岡川浩人、藤野英俊、西島節子、松井明美、花戸貴司、加藤博文、臨床的に肥大型心筋症と考えられた症例の冠動脈分布について、第99回日本小児科学会学術集会、1996.4.21. 熊本

8) 岡川浩人、中川雅生、島田司巳、栗林敏郎、ラット胎仔大血管におけるN-CAMおよびVinculinの発現の経時的検討、第99回日本小児科学会学術集会、1996.4.21. 熊本

9) 近藤雅典、岡川浩人、奥野昌彦、中川雅生、島田司巳、銅代謝異常が心臓脈管系に与える影響について 一macula mouse心臓のcollagen fiberに関する免疫組織化学的検討一、第99回日本小児科学会学術集会、1996.4.21. 熊本

10) Masao Nakagawa, Robert P. Thompson, Louis Terracio, Thomas K. Borg. Developmental anatomy of HNK-1 immunoreactivity in the interatrial septum of embryonic rat heart. Weinstein Cardiovascular Development Conference, 1996.6.7. Philadelphia, U. S. A.

11) Hiroto Okagawa, Masao Nakagawa, Morimi Shimada. Immunolocalization of N-CAM and Vinculin in the heart of the early developing rat embryo. Weinstein Cardiovascular Development Conference, 1996.6.7. Philadelphia, U.S.A.

12) 藤野英俊、岡川浩人、近藤雅典、中川雅生、島田司巳、Bis-diamine投与ラットの胎仔におけるN-CAM の発現様式、第32回日本小児循環器学会総会、1996.7.4. 大阪

13) 奥野昌彦、近藤雅典、中川雅生、島田司巳、ウイルス性急性心筋炎における心筋細胞のDNA合成に関する検討 —BrdUのflash labeling法を用いて、第32回日本小児循環器学会総会、1996.7.4. 大阪

14) 近藤雅典、岡川浩人、奥野昌彦、中川雅生、島田司巳、銅代謝異常が心臓血管系に与える影響について —免疫組織化学的手法を用いたタイプ別コラーゲン線維の検討—、第19回心筋代謝研究会、1996.9.19. 東京

15) 奥野昌彦、近藤雅典、岡川浩人、中川雅生、島田司巳、ウイルス性急性心筋炎モデルマウスにおける心筋細胞のDNA合成について —BrdUのflash labeling法を用いた経時的検討—、第19回心筋代謝研究会、1996.9.19. 東京

16) Hiroto Okagawa, Masao Nakagawa, Morimi Shimada. Immunolocalization of N-CAM and Vinculin in the heart of the early developing rat embryo. American Heart Association, 69th Scientific Sessions, 1996 11.12. New Orleans, U.S.A.

17) Hidetoshi Fujino, Masao Nakagawa, Hiroto Okagawa. Immunochemical distribution of N-CAM in normal and bis-diamine treated rats. American Heart Association, 69th Scientific Sessions, 1996 11.12. New Orleans, U.S.A.

### (3) 出版物

1) Masao Nakagawa, Robert P. Thompson, Louis Terracio, Thomas K. Borg. Three-dimensional reconstruction of HNK-1 immunoreactivity in the embryonic rat heart: codistribution with early cardiac conduction tissue. Developmental mechanisms of heart disease. Clark EB, Markwald RR, Takao A eds. Futura, New York, pp 327-332, 1995.

2) Thomas K. Borg, Masao Nakagawa, Wayne Carver, Louis Terracio. Extracellular matrix, receptors, and heart development. Developmental mechanisms of heart disease. Clark EB, Markwald RR, Takao A eds. Futura, New York, pp 175-184, 1995.

3) 中川雅生、刺激伝導系の発生、杉本恒明、松本昭彦、杉下靖郎、門間和夫編 Annual Review 循環器 1995、中外医学社、東京 pp 160-165, 1995.

4) 中川雅生、心臓の組織発生における最近の知見、前川喜平、今村榮一編、小児科の進歩 17、診断と治療社、(掲載予定)

1 Hiroto Okagawa, Masao Nakagawa, Morimi Shimada. Immunolocalization of N-CAM in the heart of the early developing rat embryo. p6 - p16

2 Hiroto Okagawa, Masao Nakagawa, Morimi Shimada. Immunolocalization of Vinculin in the heart of the early developing rat embryo. p17 - p25