

# 先天性心疾患モデルラットの全胎仔培養による 心奇形発生関連因子と成立機序の解明

(研究課題番号 09670800)

平成9年度～平成10年度科学研究費補助金（基盤研究（C）（2））研究成果報告書

平成11年3月

研究代表者 **中川雅生**

（滋賀医科大学医学部講師）

## 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治療は著しい進歩をとげた。今や、先天性心臓病の子供たちが成人し、次世代を生産することは当然のごとくになってきている。しかし、先天性心疾患の成因に関する研究は診断学や治療学に比べてたち遅れており、ここ数年でやっといくつかの心疾患の責任遺伝子が明らかにされてきたところである。ヒトの心血管奇形発生には、疫学的に、遺伝因子と環境因子があると推測されているが、これがどのように作用するのかはいまだ明らかにされていない。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—C）を受け、先天的に心血管奇形を有するラット（WKY/NCrj）の胚を培養することで心臓発生の過程を観察し、また、免疫組織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。平成7年から平成8年にかけては、同じく文部省科学研究費補助金（基盤研究—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仔を培養し、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。そして、平成9年から平成10年にかけて、再度文部省科学研究費補助金（基盤研究—C）を受け、ビスダイアミンによりひきおこされる心血管奇形とWKY/NCrjの心血管奇形を形態学的、組織学的、循環動態学的に比較検討し、心奇形発生に関与する一次的な因子と二次的な因子を明らかにすべく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意図した目標とはずいぶん隔たりがあり、十分満足すべきものではないが、今後の研究に対する具体的な課題を示す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ている。近い将来、先天性心臓病にも遺伝子治療が取り入れられると期待されるが、このためには、責任遺伝子と心奇形発生機序を詳細に解明することが重要となるのはいうまでもない。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（滋賀医科大学医学部講師）

（研究協力者：近藤雅典、藤野英俊、西島節子、岡本暢彦、花戸貴司）

## 研究経費

平成 9 年度	1,400 千円
平成 10 年度	1,000 千円
計	2,400 千円

滋賀医科大学附属図書館



1998024678

## 研究発表

### (1) 学会誌等

#### (英文発表)

1) Masao Nakagawa, Robert L Price, Chakchat Chintanawonges, David G Simpson, Mark J Horacek, Thomas K Borg, Louis Terracio, Analysis of heart development in cultured rat embryos. *J Mol Cell Cardiol* 29: 369-379, 1997.

2) Akemi Matsui, Masao Nakagawa, Masahiko Okuno, Association of atrial septal defect with Poland-Moebius syndrome: vascular disruption can be a common etiologic factor. *Angiology* 48: 269-271, 1997.

3) Masashi Takahashi, Kiyoshi Murata, Mika Yamori, Masahiko Okuno, Masao Nakagawa, Masayuki Mori, Kenji Furuichi, Rikushi Morita, Horseshoe lung: demonstration by electron-beam CT. *Brit J Radiol* 70: 964-966, 1997.

4) Masao Nakagawa, Masanori Kondo, Akemi Matsui, Teebi hypertelorism syndrome with tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet* 77: 345-347, 1998.

5) Masao Nakagawa, Nobuhiko Okamoto, Akemi Matsui, Hiroto Okagawa, Masanori Kondo, Masahiko Okuno, Intractable diarrhoea with serious tetany in "CATCH 22". *J Pediatr Gastroentero Nutr* 27: 222-223, 1998.

6) Masao Nakagawa, Hirofumi Kato, Hirofumi Aotani, Masanori Kondo, Ebstein's anomaly associated with trisomy 9p. *Clin Genet*, 1999 (in press)

7) Akemi Sato, Masao Nakagawa, Kashiro Nishizawa, Tsutomu Narita, Ryoichi Nishikawa, Akira Yamada, Tohru Ishizaki, Thrombocytopenia after human Herpesvirus-7 infection in a patient with DiGeorge syndrome. *J Pediatr Hematol/Oncol*, 1999 (in press)

8) Masao Nakagawa, Akemi Sato, Hiroto Okagawa, Masanori Kondo, Masahiko Okuno, Tetsuro Takamatsu, Detection and evaluation of asymptomatic myocarditis in schoolchildren; report of four cases. *Chest* (in press)

#### (和文発表)

1) 成田 努、藤田泰之、中川雅生、近藤雅典、奥野昌彦、島田司巳、大動脈弁閉鎖不全を合併した左単冠動脈の一症例、*日小循誌*、13:540-543, 1997

2) 岡川浩人、近藤雅典、奥野昌彦、藤野英俊、西島節子、中川雅生、島田司巳、川崎病のQT時間について、*Prog Med*、17: 1761-1764, 1997.

3) 入江直子、岡川浩人、近藤雅典、奥野昌彦、中川雅生、高松哲郎、学校心電図検診に

て発見された右室異形成症の1例、心臓、29: 777-782, 1997.

4) 岡川浩人、近藤雅典、奥野昌彦、西島節子、藤野英俊、中川雅生、伊藤誠、杉本喜久、木之下正彦、川崎病冠動脈瘤に合併した狭窄性病変に対し Directional Coronary Athrectomy (DCA)により狭窄部解除を試みた1症例、小児科診療、61: 1347-1352, 1998.

5) 松井明美、岡川浩人、近藤雅典、奥野昌彦、中川雅生、島田司巳、高松哲郎、学校心電図検診で発見された無症候性心筋炎の1例、小児科臨床、51: 210-214, 1998.

6) 藤野英俊、中川雅生、島田司巳、西原睦子、上村純子、フェロー四徴症児の発達、小児保健研究、57:576-580, 1998

## (2) 口頭発表

### (シンポジウム)

1) Masao Nakagawa, Hidetoshi Fujino, Setsuko Nishijima, Takashi Hanato, Masanori Kondo, Thomas K Borg, Louis Terracio, Effects of bis-diamine on cardiovascular development in an early rat embryo: in vivo and in vitro morphological analysis. The 5th International Symposium on Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease, 1998. 12. 7-9. Tokyo

2) 花戸貴司、西島節子、近藤雅典、藤野英俊、中川雅生、島田司巳、Bis-diamine 投与ラットにおける冠動脈形態の検討、第34回日本小児循環器学会総会、1998. 7. 22-24. 東京

3) 近藤雅典、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、in situ hybridization 法を用いた Lysyl Oxidase mRNA の発現に関する検討、第34回日本小児循環器学会総会、1998. 7. 22-24. 東京

4) 西島節子、花戸貴司、近藤雅典、藤野英俊、中川雅生、島田司巳、bis-diamine が全胚培養下のラットに及ぼす影響、第34回日本小児循環器学会総会、1998. 7. 22-24. 東京

### (一般口演)

1) Hiroto Okagawa, Masao Nakagawa, Morimi Shimada, Immunolocalization of N-CAM and vinculin in the heart of the early developing rat embryo. The 2<sup>nd</sup> World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, 1997. 5. 10-15. Honolulu

2) Masahiko Okuno, Masanori Kondo, Hiroto Okagawa, Masao Nakagawa, Morimi Shimada, DNA synthesis of cardiomyocyte in acute viral myocarditis: immunohistochemical analysis of BrdU labeling in murine model of acute myocarditis. The 2<sup>nd</sup> World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, 1997. 5. 10-15. Honolulu

- 3) Masao Nakagawa, Setsuko Nishijima, Louis Terracio, Thomas K. Borg, Analysis of heart development in cultured rat embryos. The 2<sup>nd</sup> World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, 1997. 5. 10-15. Honolulu,
- 4) Hidetoshi Fujino, Hiroto Okagawa, Masao Nakagawa, Morimi Shimada, Immunochemical distribution of N-CAM in normal and bis-diamine treated rat embryos. The 2<sup>nd</sup> World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, 1997. 5. 10-15. Honolulu
- 5) Masao Nakagawa, Setsuko Nishijima, Hidetoshi Fujino, Takashi Hanato, Masanori Kondo, Thomas K. Borg, Louis Terracio, Effects of bis-diamine on early cardiovascular development in cultured rat embryo. Weinstein Cardiovascular Development Conference, 1998. 5. 28-30. Nashville
- 6) Takashi Hanato, Setsuko Nishijima, Masanori Kondo, Hidetoshi Fujino, Masao Nakagawa, Morphological analysis of coronary arteries in embryos treated with bis-diamine. Weinstein Cardiovascular Development Conference, 1998. 5. 28-30. Nashville
- 7) 森麻美、岡川浩人、近藤雅典、奥野昌彦、中川雅生、島田司巳、越田繁樹、入江直子、田中和彦、大動脈縮窄、大動脈弁異形成、右冠動脈肺動脈起始を伴った一症例、第 100 回日本小児科学会学術集会、1997.4.18-20 東京
- 8) 奥野昌彦、近藤雅典、岡川浩人、中川雅生、島田司巳、ウイルス性心筋炎の治癒過程に関する研究—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 100 回日本小児科学会学術集会、1997.4.18-20. 東京
- 9) 中川雅生、西島節子、近藤雅典、奥野昌彦、藤野英俊、岡川浩人、Borg TK, Terracio L、全胎仔培養下でラットの心臓は正常に発生するか？第 33 回日本小児循環器学会総会、1997.7.11. 京都
- 10) 藤野英俊、岡川浩人、中川雅生、島田司巳、bis-diamine はどのように心臓神経堤細胞の移動に影響するか、第 33 回日本小児循環器学会総会、1997.7.11. 京都
- 12) 近藤雅典、中川雅生、銅代謝異常が心臓血管系に与える影響について、in situ hybridization 法を用いた Lysyl Oxidase mRNA の発現に関する検討、第 20 回心筋代謝研究会、1997.10.4-5. 東京
- 13) 中川雅生、奥野昌彦、島田司巳、菱沼繁道、瀧原圭子、ウイルス性急性心筋炎モデルにおける Cardiotrophin-1 (CT-1)mRNA の発現、第 34 回日本小児循環器学会総会、1998. 7. 21-23. 東京

### (3) 出版物

- 1) 中川雅生、心臓の組織発生における最近の知見、小児科学年鑑 1997 小児科の進歩 17 前川喜平、今村榮一編、診断と治療社、1997

2) 奥野昌彦、岡川浩人、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 合成について— BrdU の flash labeling 法を用いた経時的検討—、心筋の構造と代謝—1996 (第 19 巻)、六法出版社、1997

3) Masao Nakagawa, Hidetoshi Fujino, Setsuko Nishijima, Takashi Hanato, Masanori Kondo, Thomas K Borg, Louis Terracio, Effects of bis-diamine on cardiovascular development in an early rat embryo: *in vivo* and *in vitro* morphological analysis. Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease, Takao A, Clark EB, Markwald RR, Nakazawa M eds. Futura, New York (in press)

# 目 次

- 1 Masao Nakagawa, Robert L Price, Chakchat Chintanawonges, Davis G Simpson, Mark J Horacek, Thomas K Borg, Louis Terracio, Analysis of heart development in cultured rat embryos. p7 – p17
  
- 2 ビスダイアミンによる心血管奇形モデルラットの作成と組織学的解析  
p19 – p20
  
- 3 Masao Nakagawa, Hidetoshi Fujino, Setsuko Nishijima, Takashi Hanato, Masanori Kondo, Thomas K Borg, Louis Terracio, Effects of bis-diamine on cardiovascular development in an early rat embruo: *in vivo* and *in vitro* morphological analysis. p21 – p22