

---

# 動脈管の発生・収縮に関与する 特異的遺伝子の同定

---

(研究課題番号 16591081)

平成16年度～平成17年度科学研究費補助金  
(基盤研究(C)) 研究成果報告書



平成18年3月

研究代表者 今村 伸一郎  
東京女子医科大学医学部 助手



### <はしがき>

動脈管は、胎生期循環において、血液を肺動脈から大動脈へとバイパスし、生後独特な収縮反応を示してその管腔を閉じ、やがて退縮していく。このメカニズムについてはまだその詳細が解明されておらず、従って、動脈管開存症の詳細な発生機序も不明である。

先天性心疾患の中で発生頻度が高い動脈管開存症は、日本では心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、肺動脈縮窄症に続いて高い発生率を示し、約 4%に達する。また欧米においてはその発生率はさらに高く、約 9%にも及ぶ。このように高頻度で発生する心血管系先天性異常の原因を解明することは急務であり、臨床的に非常に重要な意義を有する。

### 研究組織

研究代表者：今村伸一郎（東京女子医科大学医学部 助手）  
研究分担者：羽山恵美子（東京女子医科大学医学部 助手）  
研究分担者：松岡瑠美子（東京女子医科大学医学部 講師）  
研究分担者：中西 敏雄（東京女子医科大学医学部 助教授）

### 交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成16年度	2,200	0	2,200
平成17年度	1,400	0	1,400
総計	3,600	0	3,600

## 研究発表（研究成果）

### （1）学会誌等

1. 中西敏雄、羽山恵美子、今村伸一郎、呉翠嬌、松岡瑠美子、中澤誠：動脈管に存在し酸素で閉じるカリウムチャンネルの開閉制御機構に関する研究. 財) 日本心臓血圧研究振興会 平成 16 年度研究業績集 pp19-22, 2005.
2. 羽山恵美子、今村伸一郎、松岡瑠美子、中西敏雄：動脈管収縮に関与する膜電位依存性カリウムチャンネルに関する分子生物学的研究 Porcine Kv9.3 gene のクローニングと血管における分布. 東京女子医科大学総合研究所 紀要 25 2004 年度報告書 pp52-53, 2005.
3. Hayama E, Imamura S, Wu C, Nakazawa M, Matsuoka R, Nakanishi T: Analysis of voltage-gated potassium channel  $\beta$ 1 subunits in the porcine neonatal ductus arteriosus. *Pediatr Res* 59:167-174, 2006.

### （2）口頭発表

1. 羽山恵美子、今村伸一郎、松岡瑠美子、中西敏雄、呉翠嬌：ブタ新生仔血管における膜電位依存性 K チャンネル  $\beta$  サブユニットの発現の検討. 日本循環器学会雑誌抄録集 20:269, 2004.
2. 羽山恵美子、今村伸一郎、呉翠嬌、松岡瑠美子、中西敏雄：新生仔ブタ肺動脈における膜電位依存性 K チャンネル発現の検討. 第 11 回日本小児肺循環研究会 プログラム・抄録集 pp10, 2005.
3. 青木卓磨、今村伸一郎、羽山恵美子、若尾義人、松岡瑠美子：心臓・脈管系の発生と DSCAM. 第 82 回日本獣医循環器学会抄録 pp226-227, 2005.
4. 羽山恵美子、今村伸一郎、呉翠嬌、松岡瑠美子、中西敏雄：新生仔ブタ血管における膜電位依存性 K チャンネルの発現の検討. 日本小児循環器学会雑誌第 41 回総会抄録集 21:333, 2005.
5. Hayama E, Wu C, Imamura S, Matsuoka R, Nakanishi T: Characteristic Distribution of voltage-gated potassium channel alpha 1.5 and its inhibitory subunit beta 1.2 in ductus arteriosus and pulmonary artery in porcine neonates. *Circulation* 112 (suppl):1574, 2005.

## 参考論文

1. Takami T, Momma K, Imamura S: Increased constriction of the ductus arteriosus by dexamethasone, indomethacin, and rofecoxib in fetal rats. *Circ J* 69: 354-358, 2005.
2. Momma K, Nakanishi T, Imamura S, Toyoshima K: Pharmacological manipulation of the fetal ductus arteriosus in the rat. In *Cardiovascular Development and Congenital Marformations: Molecular and Genetic Mechanisms*. Artman M, Benson DW, Srivastava D, Nakazawa M (eds), Blackwell Futura. pp211-214, 2005.
3. Toyoshima K, Takeda A, Imamura S, Momma K: Constriction of ductus arteriosus by selective inhibition of cyclooxygenase-1 and -2. In *Cardiovascular Development and Congenital Marformations: Molecular and Genetic Mechanisms*. Artman M, Benson DW, Srivastava D, Nakazawa M (eds), Blackwell Futura. pp215-218, 2005.
4. Momma K, Toyoshima K, Imamura S, Nakanishi T: In vivo dilation of fetal and neonatal ductus arteriosus by inhibition of phosphodiesterase-5 in rats. *Pediatr Res* 58:42-45, 2005.
5. Momma K, Toyoshima K, Takeuchi D, Imamura S, Nakanishi T: In vivo constriction of the fetal and neonatal ductus arteriosus by a prostanoid EP4-receptor antagonist in rats. *Pediatr Res* 58:971-975, 2005.
6. Momma K, Toyoshima K, Takeuchi D, Imamura S, Nakanishi T: In vivo reopening of the neonatal ductus arteriosus by a prostanoid EP4-receptor agonist in the rat. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 78:117-128, 2005.
7. Toyoshima K, momma K, Imamura S, Nakanishi T: In vivo dilatation of the fetal and postnatal ductus arteriosus by inhibition of phosphodiesterase 3 in rats. *Biol Neonate* 89:251-256, 2005.

## 研究成果の概要

DSCAM : 新生仔ブタ動脈管 cDNA ライブラリーから DSCAM (Down Syndrome Cell Adhesion Molecule) 遺伝子を得るためにスクリーニングを行った。これに加え、ラット、ウサギの新生仔および胎仔の動脈管、大動脈、肺動脈、さらに心臓も含めた臓器からの DSCAM 遺伝子の検出を試みた。その結果、この DSCAM 遺伝子発現には、発現時期による特性や種差、あるいは組織により発現している DSCAM の構造に違いがある可能性が示唆された。本来この遺伝子は多様な選択的スプライシングを受ける遺伝子であることから、動脈管を含めた心臓血管系の発達に本遺伝子がどう関わっているのか、詳細に検討することは重要な課題であると考えられた。

Kv チャネル :  $Kv\alpha$  サブユニットの中では、 $Kv\alpha 1.5$  の発現量が肺動脈では極めて高く、やや低いながらも動脈管においても発現がみられた。また、 $Kv\alpha 9.3$  が分枝肺動脈で高い発現を示したが、動脈管や主肺動脈では低発現であった。 $Kv\beta$  サブユニットの中では、 $Kv\beta 1.2$  が血管系で発現しており、動脈管で高く、主および分枝肺動脈では低かった。 $Kv\beta 1.2$  と  $Kv\alpha 1.5$  の転写産物をアフリカツメガエル卵母細胞に注入し、パッチクランプ法によりカリウム電流を測定したところ、 $Kv\beta 1.2$  が  $Kv\alpha 1.5$  のカリウム電流を強く阻害した。 $Kv\alpha 1.5$  を上回る  $Kv\beta 1.2$  の発現を示す動脈管では、 $Kv\alpha 1.5$  のカリウム電流は  $Kv\beta 1.2$  により強く阻害されると推定される。 $Kv$  電流が阻害されれば、血管平滑筋細胞膜の脱分極が進み、カルシウムチャネルが開き、細胞内へ流入するカルシウムが増えるため、最終的に血管の収縮を招くと考えられる。 $Kv\alpha 1.5$  と  $Kv\beta 1.2$  の発現量 (比) の違いが、動脈管と肺動脈の酸素濃度の変化に対する逆の反応をもたらしている可能性がある。

研究成果の詳細に関しては、論文および口頭発表要旨に記載されております。

研究成果  
研究発表（学会誌等）

1. 中西敏雄、羽山恵美子、今村伸一郎、呉翠嬌、松岡瑠美子、中澤誠：動脈管に存在し酸素で閉じるカリウムチャンネルの開閉制御機構に関する研究. 財) 日本心臓血圧研究振興会 平成 16 年度研究業績集 pp19-22, 2005.
2. 羽山恵美子、今村伸一郎、松岡瑠美子、中西敏雄：動脈管収縮に関与する膜電位依存性カリウムチャンネルに関する分子生物学的研究 Porcine Kv9.3 gene のクローニングと血管における分布. 東京女子医科大学総合研究所 紀要 25 2004 年度報告書 pp52-53, 2005.
3. Hayama E, Imamura S, Wu C, Nakazawa M, Matsuoka R, Nakanishi T: Analysis of voltage-gated potassium channel  $\beta$ 1 subunits in the porcine neonatal ductus arteriosus. *Pediatr Res* 59:167-174, 2006.