

エンドセリン1ノックアウトマウス胎仔の心機能

(課題番号 08671322)

平成8年度～9年度科学研究費補助金 (基盤C 一般)
研究成果報告書

平成10年3月



研究代表者：森島正恵
(東京女子医科大学医学部助手)



エンドセリン1ノックアウトマウス胎仔の心機能

(課題番号 08671322)

平成8年度～9年度科学研究費補助金（基盤C 一般）

研究成果報告書

平成10年3月

研究代表者：森島正恵

（東京女子医科大学医学部助手）

目 次

1. はしがき	2
2. 研究組織	5
3. 研究経費	5
4. 研究発表（業績）	6
5. 研究成果報告		
(1) Vascular effects of endothelin-1 in stage 21 chick embryos	8
(2) Cardiac Pump Function in the Embryo of Endothelin-1 knock-out Mouse	27
(3) Developmental spectrum of cardiac outflow tract anomalies encompassing transposition of the great arteries and dextroposition of the aorta : pathogenic effect by extrinsic retinoic acid and lack of endothelin-1 in the mouse embryo.	45

1. はしがき

我々の研究グループでは、高速ビデオ画像解析装置・ドップラー流量計などを用い、マウス胚・ラット胚および鶏胚における血行動態の解析を行ってきた。最近では、鶏胚におけるエンドセリン-1の作用について解析を行い、発生過程 (stage 21)において既に血管収縮反応がみられることを見い出している (研究成果報告 1)。

エンドセリン-1 は、1988年に培養血管内皮細胞の上清より血管収縮活性を指標として得られた21アミノ酸残基よりなるペプチドで¹⁾、強力な平滑筋収縮作用以外にも広範囲な生物活性をもち、高血圧、動脈硬化や血管攣縮などの病態生理における関与が示唆されてきた。栗原らは生理学的小および病態生理学的意義を明らかにするため、ジーンターゲットングの手法を用いてエンドセリン-1欠損 (ET-1 ko)マウスを作成した。²⁾

このノックアウトマウスにおいて、ヘテロ接合体(ET-1^{+/-})は野性型と比べ約10mmHg高い血圧を示す事が明らかとなっている一方、ホモ接合体(ET-1^{-/-})は、鰓弓由来のMeckel・Reichert軟骨の形成不全により頭頸部に形態異常を有し、それにより引き起こされる機械的気道閉鎖のため出生直後呼吸不全により致死となる。^{2) 3)} また、大動脈離断を含む頸部動脈の走行異常および心室中隔欠損が約50%の

ホモ接合個体に認められる事が報告されている。⁴⁾ このため器官形成後期における胎仔について解析を行ったところ、胎生 11 日齢のホモ個体において、既に心房の拡張が共通所見として認められる事が判明し、さらに検索頭数を重ねるに連れて右心室の拡張機能の低下、円錐隆起の発達異常が次第に明らかとなった（研究成果報告 2）。この心室流出路の形態異常が、ET-1 ko ホモ接合胎仔の相当数に認められたことから、我々が既に報告したレチノイン酸誘発大血管転換マウスモデル⁵⁾との比較を試みた（研究成果報告 3）。

文献

(1) M.Yanagisawa, et al. (1988) A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332 (31) : 411-415.

(2) Y.Kurihara, et al. (1994) Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1. *Nature* 368 (21) : 703-710.

(3) 栗原由紀子 (1995) エンドセリン-1 遺伝子欠損マウスの病態解析。日本疾患モデル学会記録 11 : 41-43.

(4) Y.Kurihara, et al. (1995) Aortic Arch Malformations and Ventricular Septal Defect in Mice Deficient in Endothelin-1. *J. Clin. Invest.* 96 : 293-300.

(5) H.Yasui et al. (1995) Morphological Observations on the Pathogenetic Process of Transposition of the Great Arteries Induced by Retinoic Acid in Mice. *Circulation* 91 (9) : 2478-2486.

2. 研究組織

研究代表者：森島 正恵 (東京女子医科大学・医学部・助手)

研究分担者：中澤 誠 (東京女子医科大学・医学部・教授)

安井 寛 (東京女子医科大学・医学部・助手)

富田 幸子 (東京女子医科大学・医学部・助手)

研究協力者：飛田 公理 (東京女子医科大学・医学部・助手)

栗原由紀子 (東京大学・医学部)

栗原 裕基 (東京大学・医学部)

3. 研究経費

平成8年度 1,100 千円

平成9年度 1,200 千円

計 2,300 千円

4. 研究発表

(1) 学会誌など

(該当なし)

(2) 口頭発表など

① Makoto Nakazawa, Hiroshi Yasui, Hiroki Kurihara, Yukiko Kurihara, Masae Morishima and Eizo Aikawa. Ventricular Function in Early Stages Embryos of Endothelin-1 Knockout Mouse. Weinstein Cardiovascular Development Conference 1996, June 6-8, Philadelphia, U.S.A.

② 安井寛、森島正恵、中澤誠、栗原由紀子、栗原裕基、矢崎義雄
エンドセリン-1 (ET-1 ko) マウス胚仔における心収縮動態の解析。第60回日本循環器学会、平成8年4月。

③ Makoto Nakazawa, Hiroshi Yasui, Hiroki Kurihara, Yukiko Kurihara, Masae Morishima, Eizo Aikawa, Kimimasa Tobita. Ventricular Function in Early Stages of the Embryo of Endothelin-1 Knockout Mouse. American Heart Association, November 10-13, 1996, New Orleans,

Louisiana, U.S.A. (Supplement to Circulation 94 (8), 1996 : 1-119)

(3) 出版物

① Makoto Nakazawa and Fusae Kajio : Hormonal systems regulatiing the developing cardiovascular system.

In : Development of cardiovascular systems—Molecules to Organisms.

Eds by W.W.Burggren and B.B.Keller., Cambridge universitus press,

1997 : pp.88-98.