

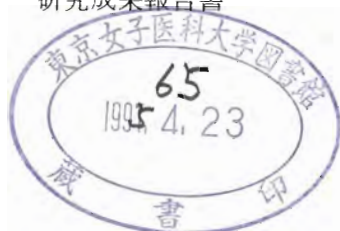
乳幼児心疾患の心室筋における心房性 Na 利尿
ペプチドの免疫組織学的研究

研究課題番号 02670142

平成 3 年度文部省科学研究費補助金

一般研究 (C)

研究成果報告書



平成 4 年 3 月

研究代表者 西川俊郎

(東京女子医科大学医学部助教授)

はしがき

心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）は体液・電解質および血圧の調節に関与するホルモンであり、通常は心房に主として存在し、分泌を制御されているが、心臓にある一定以上の負荷がかかると心室からもさかんに分泌されるようになる。従来ヒト心室筋の免疫組織学的研究は少なく、ことに乳幼児心疾患における知見はほとんどない。本研究は、乳幼児期にしばしば重症心不全を呈する心内膜線維弾性症や心筋症、先天性心疾患の心筋組織におけるANPの存在・分布を調べ、その心臓の形態学的特徴、心筋の組織学的特徴、微細構造などとの関連について検討することを目的とした。抗ヒトANP抗体を用いて、免疫組織学的に検討した結果、心内膜線維弾性症や拡張型心筋症など心室拡張の著しい心筋疾患では、ANP陽性顆粒が心房筋のみならず心室筋においても認められることが示された。陽性細胞の分布や形態学的特徴から、心室筋におけるANPの分泌は、心筋組織に加わる負荷、さらに個々の細胞に加わる負荷と密接な関係があることが示唆された。この研究で得られた結果は、今後、乳幼児小児の心疾患とくに心筋疾患を研究する上で極めて有用であると考えられた。

研究組織

研究代表者： 西川俊郎 （東京女子医科大学医学部助教授）

研究分担者： 笠島 武 （東京女子医科大学医学部教授）

研究経費

平成2年度 600千円

平成3年度 800千円

計 1400千円

研究発表

(1) 学会雑誌等

1. Toshio Nishikawa, Morie Sekiguchi, Atsuyoshi Takao, Masahiko Ando, Michiaki Hiroe, Shinichiro Morimoto, Takeshi Kasajima: Histopathological assessment of endomyocardial biopsy in children: I. Semiquantitative study on the hypertrophy of cardiac myocytes. *American J. of Cardiovascular Pathology* 3:5-11, 1990
2. 西川俊郎、笠島 武、長尾博明: ヒトの心筋の発達による変化。 *Japan J. Electrocardiology* 10(suppl 1):119-122, 1990
3. Toshio Nishikawa, Takeshi Kasajima, Mitsuhide Naruse, Kiyoko Naruse, Hiroshi Demura, Michiaki Hiroe, Makoto Nakazawa, Yuuji Nakajima, Makoto Nagata: Immunohistochemical study on human natriuretic polypeptide in the ventricle of the heart with endocardial fibroelastosis. *American J. Cardiovascular Pathology* 3:247-251, 1990
4. Toshio Nishikawa, Morie Sekiguchi, Motonari Hasumi, Takeshi Kasajima, Makoto Nakazawa, Masahiko Ando, Atsuyoshi Takao: Histopathologic findings of endomyocardial biopsies in pediatric patients with arrhythmias and conduction disturbance. *Heart and Vessels* suppl 5:24-27, 1990
5. Shinichiro Imamura, Rumiko Matsuoka, Eriko Hiratsuka, Misa Kimura, Toshio Nishikawa, Atsuyoshi Takao: Local response to cardiac overload on myosin heavy chain gene expression and isozyme transition. *Circulation Research* 66:1067-1073, 1990
6. Takatoshi Maki, Ichiro Niimura, Toshio Nishikawa, Morie Sekiguchi: An atypical case of cardiomyopathy in a child: Hypertrophic or restrictive cardiomyopathy? *Heart and Vessels* suppl 5:84-87, 1990
7. Atsuyo Hasegawa, Morie Sekiguchi, Motonari Hasumi, Machiko Take, Saichi Hosoda, Toshio Nishikawa, Michiaki Hiroe: High incidence of significant pathology in endomyocardial biopsy and familial occurrence in cases with arrhythmias and/or conduction disturbance. *Heart and Vessels* suppl 5:28-30, 1990

8. Toshio Nishikawa, Takeshi Kasajima, Takao Kanai: Potentiating effects of forskolin on the cardiovascular teratogenicity of ephedrine in chick embryos. *Toxicology Letters* 56:145-150, 1991
9. Toshio Nishikawa, Takeshi Kasajima, Takao Kanai: Interactions between verapamil and metoprolol in the developing chick embryo heart. *J. of Applied Toxicology* 11:111-114, 1991
10. Shinichiro Imamura, Rumiko Matsuoka, Eriko Hiratsuka, Misa Kimura, Toshio Nakanishi, Toshio Nishikawa, Yoshiyuki Furutani, Atsuyoshi Takao: Adaptational changes of MHC gene expression and isozyme transition in cardiac overloading. *American J. Physiology* 260:H73-H79, 1991
11. Takeshi Kasajima, Akihiro Masuda, Akiko Andoh, Toshio Nishikawa, Makio Kawakami: An immunohistochemical study on the phenotypic immunostaining pattern of follicular dendritic cells in reactive and pathological lymphoid tissues. *Proceedings of the 1st International Symposium of dendritic Cells in Lymphoid Tissues. Excerpta Medica*, pp.91-98, 1991
12. Sumio Nakamura, Mitsuhide Naruse, Kiyoko Naruse, Masatoshi Kawana, Toshio Nishikawa, Saichi Hosoda, Issei Tanaka, Teruya Yoshimi, Izumi Yoshihara, Tadashi Inagami, Haruko Uemura, Hiroshi Demura: Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide coexist in the secretory granules of human cardiac myocytes. *American J. of Hypertension* 4:909-912, 1991
13. 西川俊郎、川井三恵、田中正人、安藤明子、笠島 武、成瀬光栄、成瀬清子、永田まこと、堀江俊伸、中沢 誠、門間和夫、広江道昭：小児の心筋疾患における心房性ナトリウム利尿ペプチドの免疫組織学的検討。心臓 1992（印刷中）

(2) 口頭発表

1. 西川俊郎、中島裕司、中沢 誠、広江道昭：心内膜線維弾性症の心内膜心筋生検標本における心房性ナトリウム利尿ペプチドの免疫組織学的検討。
第26回日本小児循環器学会。 1990年7月5日
2. Toshio Nishikawa, Takeshi Kasajima, Kaori Hasegawa, Michiaki Hiroe, Makoto Nakazawa, Koichiro Niwa, Mitsuhide Naruse, Kiyoko Naruse: Immunohistochemical study on atrial natriuretic polypeptide in the biopsied myocardium of the ventricle from pediatric patients with endocardial fibroelastosis. The 3rd Joint Meeting of Japan Society of Histochemistry and Cytochemistry and The Histochemical Society. 1990年8月9日
3. 西川俊郎、笠島 武、荷見源成、堀江俊伸、中沢 誠、広江道昭、平田結喜緒、丸茂文昭：ヒト brain natriuretic peptide の左室心筋内の局在について-心内膜線維弾性症における免疫組織学的検討。 第55回日本循環器学会。 1991年4月1日
4. 西川俊郎、安藤明子、武雄康悦、長谷川かをり、笠島 武：小児心筋疾患、心内膜心筋疾患における心房性ナトリウム利尿ペプチドの免疫組織学的検討。 第80回日本病理学会。 1991年4月4日
5. Toshio Nishikawa, Toshinobu Horie, Makoto Nakazawa, Mie Kawai, Akiko Andoh, Takeshi Kasajima: Myocardial biopsy aspect of myocarditis or postmyocarditic change in children with atrioventricular block of the heart. Fifth International Conference on Immunopharmacology. 1991年5月30日
6. 田中正人、西川俊郎、川井三恵、笠島 武、堀江俊伸、広江道昭、丸茂文昭：拡張型心筋症および心筋炎患者の左室心内膜心筋生検標本における atrial natriuretic peptide および brain natriuretic peptide の発現の検討。 第13回心筋生検研究会。 1991年11月1日
7. 川井三恵、西川俊郎、田中正人、堀江俊伸、荷見源成、仁木清美、広江道昭、笠島 武：拡張型心筋症における心内膜心筋生検の病理組織学的検討。 第13回心筋生検研究会。 1991年11月1日

8. 田中正人、西川俊郎、川井三恵、笠島 武、堀江俊伸、広江道昭、丸茂文昭
： 拡張型心筋症および急性心筋炎患者の心室におけるナトリウム利尿ペプチ
ドファミリー発現の検討。第56回日本循環器学会。1992年3月（発表予定）

9. Toshio Nishikawa, Masato Tanaka, Mie Kawai, Takeshi Kasajima, Kiyoko
Naruse, Mitsuhide Naruse, Megumi Nishikawa, Michiaki Hiroe:
Expression of brain natriuretic peptide in the ventricle of endo-
cardial fibroelastosis: An immunohistochemical study. 76th Meeting
of Federation of American Societies for Experimental Biology.
1992年4月（発表予定）

10. 西川俊郎、田中正人、川井三恵、安藤明子、笠島 武：小児の心筋疾患、心
内膜心筋疾患における brain natriuretic peptide の免疫組織学的検討。
第81回日本病理学会。 1992年5月（発表予定）

研究成果

本研究では心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）の乳幼児心疾患の心室筋における発現について検討した。

1. 心内膜線維弾性症、拡張型心筋症の剖検例の左心室心筋に、ANP免疫反応陽性顆粒を有する心筋細胞を認めた。その分布は心内膜側により多くみられ、また線維化量の多い部分の心筋細胞に陽性細胞の出現率が高かった。
2. ANP陽性細胞を認める心臓と陽性細胞をみない心臓を比較すると、心重量については差がみられなかったが、心室内腔は前者が後者に比べて有意に大きかった。
3. ANP陽性細胞は陰性細胞に比べてその横径が大きい、すなわち肥大を示すことが確認された。
4. 心内膜線維弾性症の左室心筋生検標本における免疫組織学的検討では、ANP陽性細胞の分布量と、心室造影による左心室拡張末期容積および左室駆出率の間に相関を認めた（ $r=0.735$ 、 0.730 ）。また、この陽性細胞分布量は心筋組織病変度（心筋肥大、変性、間質線維化の程度）と相関を示した（ $r=0.762$ ）。
5. 生検左室心筋の電顕像では、心筋細胞内に直径250-400nmの均一な電子密度の顆粒がみられ、ANP分泌顆粒と考えられた。さらに、免疫電顕により心室筋の顆粒にANP-金コロイドの集積がみられ、また同一顆粒に脳性ナトリウム利尿ペプチド-金コロイドも集積することが確認された。

以上の結果から、乳幼児心筋疾患の心室筋におけるANPの分泌は、心筋組織に加わる負荷、さらに個々の細胞に加わる負荷と密接な関係があることが示唆された。

この研究の内容とその関連した内容について既に刊行されている論文を以下に提示する。