

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790718
 研究課題名（和文）
 フォンタン型循環における肺血管のエンドセリン関連蛋白の分布とその動態
 研究課題名（英文）
 Role of endothelin system in the pulmonary arteries of patients with failed Fontan circulation
 研究代表者
 吉田 葉子（YOSHIDA YOKO）
 大阪大学・医学系研究科・助教
 研究者番号：50437323

研究成果の概要：

Fontan 循環での肺血管局所におけるエンドセリンシステムの役割を明らかにするため、Fontan 術後死亡例の肺組織を用いて、免疫組織学的解析と定量的リアルタイム PCR 解析により、エンドセリンとその受容体の発現解析を行った。結果は、エンドセリン-1、エンドセリン受容体 type A、type B 全てが、Fontan 後死亡例において正常対照に比して発現が亢進していた。受容体の発現亢進の報告は初めてのものである。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,200,000	0	1,200,000
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,100,000	270,000	2,370,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：肺血管 エンドセリン フォンタン循環

1. 研究開始当初の背景

近年、Fontan 型手術の治療成績は改善してきているが、一方で、高い肺血管抵抗のため、その循環が破綻する failed Fontan と呼ばれる予後不良群が少なからず存在する。

一方、エンドセリンは重要な肺血管収縮因子の 1 つであり、特発性肺動脈性肺高血圧症ではその発現亢進が認められている。これまで、Fontan 術後の血中エンドセリン 1 の上昇を報告した論文はあるが、Fontan 型循環における、肺血管局所での

エンドセリン 1 や、特にその受容体の発現パターンについては、全く解明されていなかった。

2. 研究の目的

Fontan 型手術後の肺組織において、エンドセリン 1 およびエンドセリン受容体 Type A、Type B の発現パターンを明らかにする。その発現パターンや発現強度を正常対照と比較検討する。また、それぞれの症例における臨床経過や、心臓カテーテル検査所見との相関性について検討を加える。

3. 研究の方法

まず、Fontan 術後患者の剖検例を集計し、それらの肺組織切片を用いて、H-E 染色および EVG 染色により肺血管の組織学的評価を行うとともに、エンドセリン 1、エンドセリン受容体 Type A、Type B の免疫染色を行い、その発現パターンや発現強度について検討する。さらに、肺組織より、mRNA を抽出し、定量的リアルタイム PCR 解析により、mRNA レベルでの、エンドセリン 1 とその受容体の発現強度を解析する。これらの実験を、age-match させた正常対照の肺組織についても同様に行い、その発現パターンや発現強度の比較を行うことで、Fontan 循環の破綻した症例において、エンドセリンシステムがどのように変化しているか検討する。また、Fontan 症例の中においても、その臨床経過やカテーテル検査所見との相関性について検討を加える。

4. 研究成果

Fontan 術後死亡群 10 症例 (F 群とする)、正常対照群 4 症例 (N 群とする) を解析した。死亡時平均年齢は F 群: 13.0 ± 6.1 歳、N 群: 10.0 ± 1.5 歳であり有意差はなかった。Fontan 手術から死亡までの平均年数は 4.9 ± 3.9 年で、術後の平均肺血管抵抗値は、 $3.0 \pm 0.7 U \cdot m^2$ であった。

EVG 染色により、F 群において肺動脈の内膜や中膜の明らかな肥厚を認めた (図 1)。

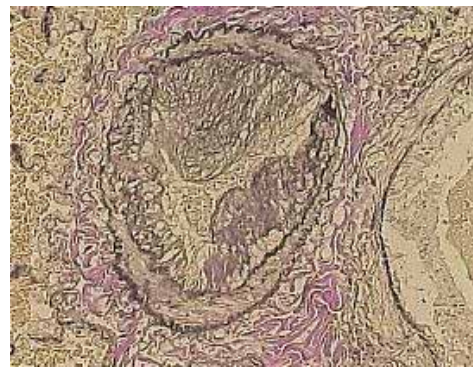


図 1

肺動脈壁厚 (% Wall Thickness) は、肺動脈径を $500 \mu m$ 以上、 $100-500 \mu m$ 、 $50-100 \mu m$ に分類すると、N 群でそれぞれ、 17.1 ± 2.1 (%), 15.9 ± 2.6 (%), 11.1 ± 2.9 (%)であったのに対して、F 群ではそれぞれ、 20.8 ± 2.7 (%), 25.2 ± 4.0 (%), 26.7 ± 3.9 (%)と、中小肺血管において有意に肥厚していた (図 2)。

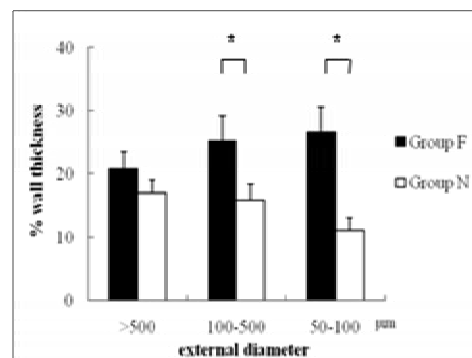


図 2

免疫組織染色では、肺血管における工

ンドセリン 1、エンドセリン受容体 type A、type B の発現は、どの径の肺動脈においても F 群において有意に上昇していた（それぞれ、図 3、4、5）。

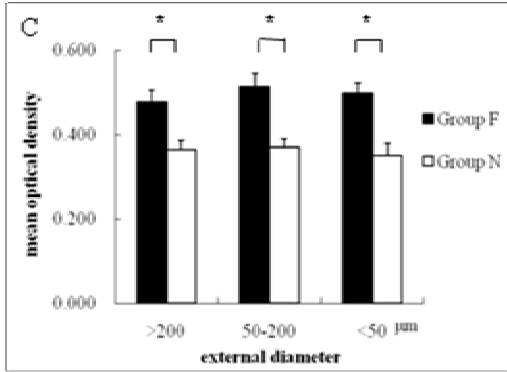


図 3

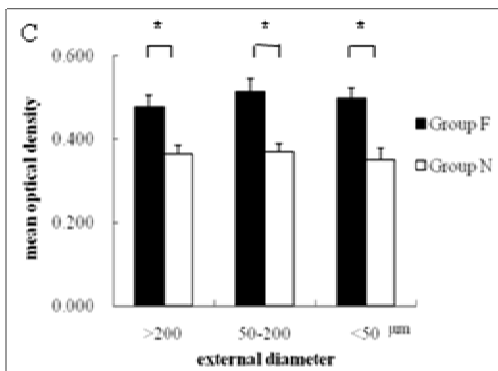


図 4

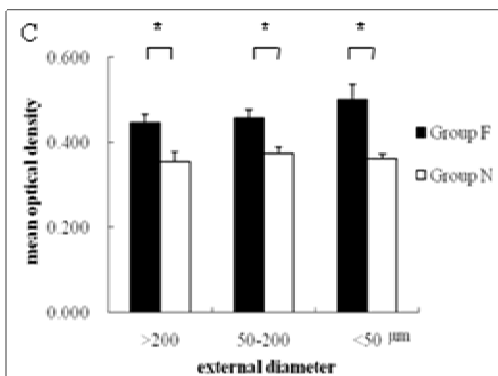


図 5

また、定量的リアルタイム PCR 解析にても、エンドセリン 1、エンドセリン受容

体 type A、type B のすべての mRNA の有意な発現上昇が確認された（図 6）。

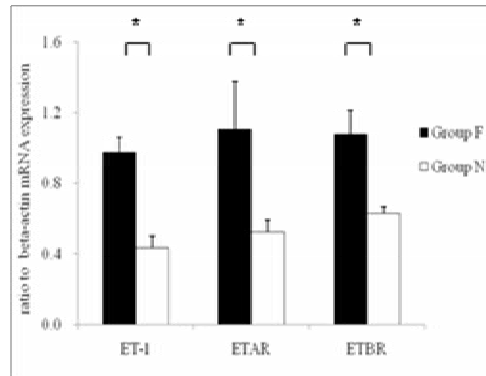


図 6

通常、エンドセリン受容体 type B は、血管内皮細胞に優位に発現し血管拡張に寄与していると考えられているが、近年、病的状態下では血管平滑筋細胞に発現する type B 受容体が注目されているところである。今回、我々の解析においても、F 群では明らかに type B 受容体が平滑筋細胞で強発現していることが確認できた。（図 7）

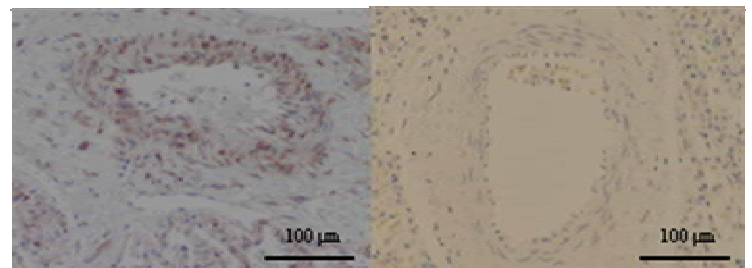


図 7 (左 : F 群 右 : N 群)

以上の結果から、Fontan 循環を破綻させる要因として、エンドセリン 1 の過剰発現と、それに加えて、エンドセリン受容体の過剰発現も、肺血管の収縮やリモデリングに関与している可能性が示された。特に、エンドセリン受容体については、type A、type B 両方ともが、血管平滑筋において発現が亢進していた。このことは、failed Fontan に対するエンドセリン受容体拮抗

薬の有用性についての、基礎的論拠になる
のではないかと推察された。

5

主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に
は下線)

[学会発表](計2件)

1. 石田秀和, 小垣滋豊, 市森裕章, 成田
淳, 萱谷太, 岸本英文, 中山雅弘, 上野高
義, 市川肇, 澤芳樹, 大園恵一

Fontan 型循環での肺血管局所における
Endothelin 関連蛋白の発現分布と肺血管抵
抗および臨床経過との関連性の検討

第44回 日本小児循環器学会学術集会:

08.07.02-04, 福島

2. Ishida H ,Kogaki S ,Ichimori H ,Narita
J , Uchikawa T , Okada Y , Yoshida Y,
Ozono K

Role of Endothelin system in the
Pulmonary Arteries of Patients with
Failed Fontan Circulation.

Professor Maurice Beghetti Scientific
Symposium in Osaka : 08.11.06 , 大阪

6 . 研究組織

(1)研究代表者

吉田葉子 (YOSHIDA YOKO)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号 : 50437323

(2)研究分担者

()

研究者番号 :

(3)連携研究者

()

研究者番号 :