

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 10日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659413

研究課題名（和文）新たな研究領域「X Y染色体に基づく循環器系の男女差」の創成

研究課題名（英文）Generation of a novel research area “sex difference in cardiovascular system based on XY chromosomes”

研究代表者

古川 哲史（FURUKAWA TETSUSHI）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：80251552

研究成果の概要（和文）：

疾患の罹患しやすさや薬物応答性には男女差がある。そのメカニズムとして、Y染色体上の*SRY*遺伝子により決定される雌雄異なる性腺、およびそこから分泌される性ホルモンの影響が良く知られている。ところが、XY染色体の違いも男女差の一因となる可能性がある。なぜなら、約80遺伝子からなるY染色体は男性にのみ存在し、女性(XY)でX染色体の不活性化が約10%の遺伝子(約100遺伝子)では起こらず、これらの遺伝子のコピー数が2倍となるためである。ところが技術的なハードルが高く、XY染色体問題はほとんど解明されていない。今回、XY⁻SRYマウスとXXマウスを交配することにより、XX♀、XX♂、XY♀、XY♂の4系統のマウスを作成し、循環器機能のベースラインデータを収集した。

研究成果の概要（英文）：

There is gender difference in susceptibility to certain diseases and responses to drugs. This is partly attributed to the different gonad determined by *SRY* gene on the Y-chromosome, and resultant different sex hormones between male and female. However, the difference in the XY chromosome also contributes to the gender difference. The Y-chromosome containing about 80 genes is present only in male. In contrast, in female (YY) 10% of genes (about 100 genes) on the X-chromosome do not execute inactivation and thereby female has copy number for these 100 genes twice as many as male. However, the gender difference caused by the XY chromosome is poorly understood mainly because of technical deficit. In this project, we established XX♀, XX♂, XY♀, XY♂ mice by cross-hybridizing XY⁻ SRY mice with wild type XX female mice, and we collected the baseline data for cardiovascular functions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：分子心臓病態学

1. 研究開始当初の背景

疾患の罹患しやすさや薬物に対する反応性には男女差があり、中でも循環器疾患は男女差が著名である。男女差のメカニズムとして、Y染色体上の *Sry* 遺伝子により決定される雌雄異なる性腺、およびそこから分泌される性ホルモンの影響が良く知られている。申請者も、循環器系における性ホルモン非ゲノム経路のシグナル伝達経路について明らかにしてきた (*Circulation* 2005; *Circulation* 2007; *J. Biol. Chem.* 2009; *PLoS Comput. Biol.* 2010)。ところが、XY染色体の違いも男女差の一因となる可能性がある。なぜならば、Y染色体(約 80 遺伝子)は男性にのみ存在し、女性(XX)で X染色体不活性化が約 10%の遺伝子(約 100 遺伝子)では起こらず、これらの遺伝子のコピー数が 2 倍となるためである。ところが技術的なハードルが高く、XY染色体問題はほとんど解明されていないのが研究開始当初の状況であった。

2. 研究の目的

本研究計画の目的は、

- ①XY染色体問題をアプローチできるマウスモデルを作成すること；
- ②このマウスモデルを用いてXY染色体の違いに基づく循環器の性差の基礎データを収集すること；

の 2 つである。

3. 研究の方法

循環器系の性差を検討するため、下記の 2 つの実験を計画する；

- ①XY-Sry マウスを用いて、XX♀、XX♂、

XY♀、XY♂の 4 系統のマウスを確立する。

- ②4 系統マウスを用いて、心収縮性、電気生理学的特性、冠循環などのベースラインの心機能を収集する。

4. 研究成果

- ①XY-Sry マウスをジャクソンラボから購入した。同マウスを野生型 XX マウスと交配することによって、XX♀、XX♂、XY♀、XY♂の 4 系統のマウスの樹立に成功した(図 1)。

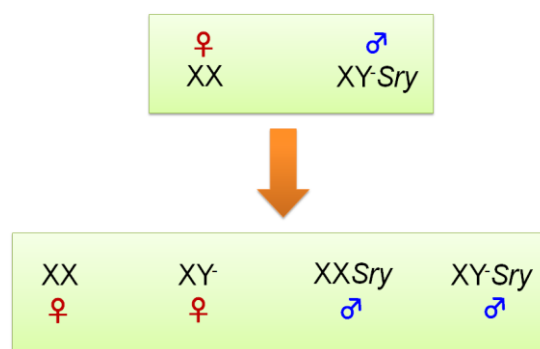


図 1. XX♀、XX♂、XY♀、XY♂の 4 系統のマウスの樹立

- ②心電図、心エコーで循環器機能のベースラインデータを収集した。心電図では、心拍数、PR 時間、QRS 時間、QTc 間隔に違いを認めなかった。心エコーでは、%EF、%FS、左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室後壁径、心室中隔径に有意差を認めなかった。このことから、心拍数などのベースラインでの男女差は XY 染色体に依存するものではなく、性ホルモン作用に依存する者であると考えられた。

- ③発生段階での冠動脈の解剖学的特徴について、ink-jet 法を用いて検討を行っ

た。冠動脈主幹部には差を認めなかったが、分枝部の直径はXXに比べてXYで太い傾向にあった。このことから、XY染色体の違いによって、冠動脈の解剖あるいは機能に違いがあることが示唆された。

今後は、③に関してそのメカニズムの検討を行うこと、ベースラインのデータは収集したので、虚血や圧負荷などのストレスに対する応答性について検討を行う予定である。

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)

[雑誌論文] (計3件)

1. 古川哲史. QT延長毒性はなぜ女性で起こりやすいのか? *ファルマシア* 2011;47:208-212
2. Kurokawa J, Furukawa T. Non-genomic action of sex steroid hormones and cardiac repolarization. *Biol. Pharmacol. Bull.* 2013;36:8-12.
3. 古川哲史. 不整脈の性差のメカニズム. *臨床と研究*. 2013;89:98-101.

[学会発表] (計11件)

1. Furukawa T. Non-genomic regulation of K⁺ and Ca²⁺ channels by sex hormones. Special symposium "Symposium in Honour of Professor Masayasu Hiraoka Ion channels, arrhythmogenesis and channelopathy" 4th Asia Pacific Heart Rhythm Society scientific Session (APHRs 2011), 26th Annual Scientific Session of the Japanese Heart Rhythm Society, 28th Annual Scientific Session of the Japanese Society of Electrophysiology, 18-22 September

2011, Fukuoka, Japan

2. 黒川洵子、古川哲史 (2011.12.17-18) 性ホルモンと不整脈。シンポジウム発表、日光シンポジウム、日光
3. 黒川洵子、古川哲史 (2011.9.1-2) 男の心臓、女の心臓 (性ホルモンと不整脈)。シンポジウム発表、生体機能と創薬シンポジウム 2011、東京
4. Lopez-Redondo F, Kurokawa J, Furukawa T (2012.3.14-16) An involvement of sympathetic nervous system stimulation in a gender disparity of nongenomic actions of dihydrotestosterone on cardiac L-type Ca²⁺ currents. **第85回日本薬理学会大会**、京都 *J Pharmacol Sci*
5. 児玉昌美、萩原理生、有馬勇一郎、西山功一、栗原裕基、古川哲史、黒川洵子 (2011.12.13-16) マウス胎児心臓における冠血管走行の性差。 **第34回日本分子生物学会**、横浜
6. Furukawa T. Genetically engineered mouse models for arrhythmia research. In Symposium "Inherited Arrhythmias (8)", 5th APHRs, October 5, 2012, Taipei.
7. 黒川洵子、児玉昌美、五領田小百合、古川哲史 (2012.11.21-22) 性ホルモンシグナル局在化による心筋L型カルシウムチャンネル調節機構。口頭発表、平成24年度生理学研究所研究会、岡崎
8. Goryoda S, Kodama M, Tomida T, Furukawa T, Kurokawa J (2013.1.16-17). Localized regulation of cardiac ion channels via a non-genomic pathway of sex hormone receptors in murine cardiomyocytes. ポスター発表、新学術領域研究:第6回領域全体会議、沖縄。

9. Kurokawa J, Goryoda S, Kodama M, Tomida T, Furukawa T (2013. 1. 16-17). Sex and Gender Differences in signal transductions at cardiomyocytes. 口頭発表、新学術領域研究:第 6 回領域全体会議、沖縄。
10. Goryoda S, Kodama M, Furukawa T, Kurokawa J (2013. 3. 21-23). Localization of a non-genomic pathway of cardiac progesterone receptors. **第 86 回日本薬理学会大会**、福岡 *J Pharmacol Sci*,
11. 五領田小百合, 児玉昌美, 古川哲史, 黒川洵子 (2013. 3. 29-31). 心筋細胞における性ホルモン非ゲノム経路の局在化機構. **日本薬学会第 133 回年会**、横浜。

〔図書〕 (計 1 件)

1. Kurokawa J, Kodama M, Furukawa T, Clancy CE. Sex and gender aspects in anti-arrhythmic therapy. In: ***Sex and Gender Difference in Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology*** 213 Rigitz-Zagosek V (Ed): Springer-Verlag, Germany. Pp237-263, 2012.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

特記事項なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古川 哲史 (FURUKAWA TETSUSHI)