

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

内臓錯位症候群に対する新規治療薬の開発

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川 義弘

平成23(2011)年 5月

# 目 次

## I. 総括研究報告

内臓錯位症候群に対する新規治療薬の開発に関する研究 --- 1

石川 義弘

## II. 分担研究報告

1. 臨床応用に向けた薬理効果の検討を中心とした  
内臓錯位症候群に対する新規治療薬の開発に関する研究  
----- 16

岩本 眞理

2. 動物実験による検討を中心とした内臓錯位症候群に対する  
新規治療薬の開発に関する研究 ----- 34

横山 詩子

3. 細胞実験による検討を中心とした内臓錯位症候群に対する  
新規治療薬の開発に関する研究 ----- 71

押川 仁

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 92

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 95

[I]

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

（総括担）研究報告書

内臓錯位症候群に対する新規治療薬の開発

主任研究者 石川義弘 横浜市立大学大学院・教授

研究要旨

臓錯位症候群は文字通り内臓の錯位と複雑な心奇形を合併する稀な疾患であり、多彩な症状が単一の症候群を形成することが1950年代から注目されていた。先天的に脾臓を欠損、または複数の脾臓を有する状態にくわえて、様々な心奇形や内臓異常、免疫低下をともなう。原因は不明であり、遺伝子異常の有無も不明である。複雑な心奇形によるチアノーゼと心不全症状を認め、哺乳障害、体重増加不良や易疲労などの症状を呈する。複雑心奇形の治療は機能的根治手術に尽きるが、特に動脈管依存性心疾患の循環動態においては肺動脈と大動脈間のシャントが必要である。そのために正常児では閉鎖するはずの動脈管が、開存していなければならない。動脈管は通常では生後まもなく閉鎖してしまうため、これらの患児においては動脈管拡張作用をもつプロスタグランジンE1の点滴によって閉鎖を阻止する必要がある。つまり内臓錯位症候群にともなう動脈管依存性先天性心疾患の患児にとって、動脈管を開存させておくプロスタグランジンの点滴は不可欠である。ところが、プロスタグランジンの半減期はきわめて短い(数分)ために、患児は持続点滴を受けなければならない。通常は中心静脈への留置カテーテルから薬剤の持続点滴が行われるが、長期に及ぶために、カテーテルからの漏れや詰まりが問題となる。プロスタグランジンの半減期が極めて短いため、カテーテルの差し替え作業中に動脈管が閉鎖してしまうことも問題とある。さらに脾臓欠損などにより免疫能が低下している為、持続点滴による感染リスクが極めて高い。申請者らは長年にわたって動脈管の開存および閉鎖の分子メカニズムを長年研究してきた。とりわけプロスタグランジンを中心とする受容体刺激が、動脈管血管平滑筋にどのよ

うな作用を起こすのかを分子レベルで検討してきた。我々の最近の研究結果から、プロスタグランジンの動脈管拡張作用は、下流のアデニル酸シクラーゼの活性化に依存することがわかった。したがって動脈管アデニル酸シクラーゼを直接活性化すれば、プロスタグランジンに比してはるかに効果的で長時間作用性に動脈管を開存させることが出来る。我々はそのような薬剤候補化合物を同定し、これまでの豊富な研究成果を基盤とし、プロスタグランジンよりも効果的な動脈管開存薬剤を開発することにより、内臓錯位症候群の患児の予後と治療成績の改善を目指した。さらにそれらの知見を現状における小児循環器内科の立場から検討を加えた。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

岩本眞理 横浜市立大学 准教授

横山詩子 横浜市立大学 講師

押川仁 横浜市立大学 助教

石川 義弘 (研究代表者)

A. 研究目的

内臓錯位症とは、「本来は非対称の発育を示す臓器や臓器系が、左右対称性に発育してしまったもの」である。そのため本来は左側にしかない脾臓が両側で欠損する(無脾症)あるいは左右両方にある(多脾症)。消化管も左右分化しないため回転障害をおこす。もっとも重篤なのが、左右分化が必須である心臓であり、このため様々な心奇形を合併する。肺動脈が閉鎖されている例も多く、この場合は体肺動脈シャントを外科的に作る必要がある。形態的根治はできないが、体肺循環だけを機能的に修正することは可能であり(機能的根治手術)、これが治療の主体をなす。

動脈管は胎児期に「肺動脈の血液」を「大動脈に短絡」させる「連結管」である。正常児では生直後に閉鎖するが、内臓錯位症の患児では心奇形

と共に肺動脈が閉鎖されていることが多く、根治手術を行うまで動脈管を開存させておかねばならない。このため動脈管拡張作用のあるプロスタグランジンを用いる。

プロスタグランジンの最大の欠点は持続時間が短いことと、動脈管血管平滑筋の遊走による内膜肥厚作用である。このため持続点滴が必要であるが、長期間投与すると血管内膜が厚くなり、内腔が狭くなる。そのために点滴が途切れると、動脈管の閉鎖を起りやすくしてしまう。プロスタグランジンは留置ラインで持続点滴するが、内臓錯位症では免疫能が低下していることがあり、ライン感染を起こしやすい。ライン交換の度に患児は動脈管閉塞の危険にさらされ、小児循環器医の課題となっている。

そこで我々は、プロスタグランジンと同様の動脈管拡張作用を持つが、作用時間が長く、一方で平滑筋遊走や内膜肥厚作用を持たない薬を開発する。プロスタグランジンは受容体を活性化し、下流のアデニル酸シクラーゼを活性化して動脈管を拡張する。我々の発見した薬物は、動脈管のアデニル酸シクラーゼを活性化す

るが、作用持続時間が十数倍長く、血管に内膜肥厚をおこさない。申請者らは本邦では数少ない動脈管の研究グループである。とりわけ動脈管開存の分子メカニズムに関する業績を多く有する。さらにアデニル酸シクラーゼ研究に豊富な実績を有する。本申請期間中の到達目標は、これまでの研究成果を発展させ、プロスタグランジンに代わる動脈管開存薬を開発することであり、内臓錯位症の患児の治療成績を向上させ、生命予後を改善することである。

本申請では、循環器分野の基礎研究者（代表者）と、小児循環器専門医である基礎研究者、日常多数の患児を診察する臨床小児循環器専門医が共同して、わが国から新しい内臓錯位症の治療薬を開発することを目指した。特に臨床家の立場からは、内臓錯位症候群は複雑心奇形が合併し、血行動態を修正するために手術が必要となるが、その術前の患児の状態が術後の経過に大きく影響を及ぼす。動脈管依存性の心疾患が合併することが多く、手術までは動脈管の安定した開存が求められる。本研究では、現在の治療薬であるプロスタグランジンEの問題点を症例から検討し、より動脈管選択的な効果

的な治療薬の開発に携わった。

## B. 研究方法

申請の目的は内臓錯位症の患児に「副作用の少ない治療薬」を開発することである。そのためにプロスタグランジンを超える長時間の血管拡張作用を持ち、内膜肥厚作用を持たない拡張薬を開発する。このような薬は、分担研究者をはじめとする小児循環器医にとって、日常的に極めて重要な事項である。プロスタグランジンは受容体を活性化し、アデニル酸シクラーゼを活性化する。アデニル酸シクラーゼはcAMPを産生し、セカンドメッセンジャーとしてプロスタグランジンの細胞作用を引き起こす。アデニル酸シクラーゼには9種類のサブタイプがあるが、動脈管にはそのうちの6種類が発現する。なかでも2型と6型が多いことが、これまでの研究でわかっている。我々は2型と6型をそれぞれ選択的に刺激する化合物（FD1およびFD6）を合成することに成功した。FD1とFD6は、植物抽出化合物のフォルスコリンから誘導合成された。フォルスコリンはアデニル酸シクラーゼのサブタイプをすべて刺激するが、FD1とFD6はアデニル

酸シクラーゼの特定のサブタイプだけ刺激するようにした誘導体である。

我々は、本邦では少ない動脈管開存の分子メカニズムを研究するグループである。これまでの研究報告で、プロスタグランジン刺激は動脈管におけるヒアルロン酸合成酵素の発現を大幅に上げること、ヒアルロン酸は動脈管の平滑筋細胞の遊走を亢進させ、内膜肥厚を起こすことを報告してきた。統合的な動脈管の開存制御機構の解明により、動脈管の開存をいかに効果的に起こすかの研究を続けてきた。そこで本申請ではFD 1をプロスタグランジンにかわる動脈管開存薬として開発を進めた。とりわけ我々の研究室では、ラット胎児の「瞬間凍結および切片法」をもちいることにより、投与されたプロスタグランジンやFD 1の動脈管開存に対する効果を評価する手法を開発した。同方法を駆使し、アデニル酸シクラーゼサブタイプやプロスタグランジン受容体ノックアウト動物を使った実験をおこなった。さらにFD 1の薬理試験だけでなく、毒性や安全性試験およびADMEを進めることにより、臨床応用の実現性を検

討した。

また内臓錯位症候群をはじめとする疾患群で動脈管閉鎖と関連した臨床データの収集をおこなった。

### C. 研究結果

本年度の実験から、アデニル酸シクラーゼサブタイプの特異的刺激性であるFD 1とFD 6は共に動脈管を開存させることがわかった。これはEP4刺激の下流にアデニル酸シクラーゼサブタイプがあるため、その刺激作用であることが推察された。しかるに一方でFD 1はヒアルロン酸産生能を変えないが、FD 6はヒアルロン酸合成酵素の発現を大幅に上げ、ヒアルロン酸を増やすことがわかった。このことはアデニル酸シクラーゼの直接刺激効果が、サブタイプ別に異なることを意味する。つまり特定のアデニル酸シクラーゼサブタイプの活性化により、プロスタグランジンのもつ内膜肥厚作用を起こさずに、動脈管開存を維持できる事を意味する。

我々はさらに動物モデルでアデニル酸シクラーゼサブタイプ刺激性の効果時間を検討したところ、動物実験では、FD 1の作用時間はプロスタグランジンの数十倍であることが



わかり、またFD1はプロスタグランジンの重篤な副作用である無呼吸発作を誘発しなかった。

これらの効果はアデノウイルス発現系を用いた実験やアデニル酸シクラーゼ6型欠損動物等において確認された。とりわけ後者において内膜肥厚が減少しており、6型が内膜肥厚に重要な役割を果たすことが解った。また前者においては2型サブタイプがヒアルロン酸産生を引き起こさずに拡張作用を示すことから、本薬効に主体をなすと考えられた。このことから、アデニル酸シクラーゼはサブタイプ別に動脈管に対する制御機構の違いがある事が推測された。

さらに臨床的な検討においても、上記の薬剤の有用性が判明した。このことは小児循環器臨床分野でも重要な貢献が考えられる。

## E. 結論

内臓錯位症候群では合併する主たる奇形としての心奇形があり、このため患者は根治的な手術を待たねばならない。この際に重要なことは、通常の未熟児における場合と異なり、動脈管が閉塞してはならないことである。未熟児の場合には、いかにし

て動脈管の内膜肥厚を引き起こし、生理的な状態で動脈管自体の閉塞を促すことがポイントとなる。これには生理活性物質であるプロスタグランジンによるヒアルロン酸分泌を介した動脈管血管平滑筋細胞の遊走の亢進と、それに引き続く動脈管内膜の肥厚が起こることと、プロスタグランジン自身に動脈管拡張作用がある事が重要な役割をはたす。未熟児では重要な役割となっている内膜肥厚が、内臓錯位症候群の患者ではむしろ大きな問題点となっている。これは内膜肥厚が進みすぎてしまうと、内膜肥厚の為に動脈管が閉塞してきてしまうためである。このため根治手術まで動脈管の開存を維持しなくてはならないことと相反してしまう。このため、プロスタグランジンと同様の血管拡張作用を有するが、動脈管の内膜肥厚を起こさない薬物があれば理想的である。

本研究成果では、プロスタグランジン受容体の下流にあるアデニル酸シクラーゼの特定のサブタイプを標的にすることによって、この問題が解決される可能性を示すことが出来た。この発見は、内臓錯位症候群の患者にとっては朗報となることが考えられる。

アデニル酸シクラーゼは9つのサブタイプを持つため、それぞれのサブタイプが創薬の対象となり、既に世界各国で薬剤開発が行われ、英国では睡眠障害を対象として脳型サブタイプの阻害剤開発が進んでいる。心臓型サブタイプ抑制剤の開発は、高齢者に向けた副作用の少ない心不全治療薬として開発されている。これらの作動薬の開発には、コンピュータによる予測技術を含めて、次世代の創薬手法の代表例となることが考えられ、わが国に普及が考えられる。

とりわけ今回の研究成果から、プロスタグランジンの効果を上回るアデニル酸シクラーゼサブタイプ刺激剤が同定された。EP4刺激による動脈管開存効果は、開存効果と同時に、動脈管内膜肥厚を起こすため、継続的には動脈管が閉じてしまう副作用があった。我々が同定した化合物には、開存作用はあるが、内膜肥厚作用がないため、動脈管に対する物理的な拡張作用だけを前面に出した薬剤であるといえ、今後のさらなる検討を進めていく。

#### F. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

英文

1. Otsu K, Toya Y, Oshikawa J, Kurotani R, Yazawa T, Sato M, Yokoyama U, Umemura S, Minamisawa S, Okumura S, and Ishikawa Y: Caveolin gene transfer improves glucose metabolisms in diabetic mice. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2010, **298**(3): C450-456.
2. Guellich A, Vatner DE, Gao S, Hong C, Yan L, Wagner TE, Dhar S, Ghaleh B, Hittinger L, Iwatsubo K, Ishikawa Y, and Vatner SF: Effect of cardiac overexpression of type 6 adenylyl cyclase affects on the response to chronic pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010, **299**(3): H707-712.

3. Yokoyama U, Minamisawa S, Katayama A, Tang T, Suzuki S, Iwatsubo K, Iwasaki S, Kurotani R, Okumura S, Sato M, Yokota S, Hammond HK, Ishikawa Y: Differential regulation of vascular tone and remodeling via stimulation of type 2 and type 6 adenylyl cyclases in the ductus arteriosus. *Circ Res* , 2010, **106**(12): 1882-1892.
  4. Suzuki S, Yokoyama U, Abe T, Kiyonari H, Yamashita N, Kato Y, Kurotani R, Sato M, Okumura S, Ishikawa Y: Differential roles of Epac in regulating cell death in neuronal and myocardial cells. *J Biol Chem.* 2010, **285**(31): 24248-24259.
  5. Yokoyama U, Minamisawa S, and Ishikawa Y: Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus. *J Smooth Muscle Res.*, 2010 , **46**(2): 77-87.
  6. Kheirbek MA, Beelerl JA, Chi W, Ishikawa Y, and Zhuang X: A molecular dissociation between cued and contextual appetitive learning. *Lern. Mem.* , 2010, **17**: 148-154.
  7. Sato M and Ishikawa Y: Accesory proteins for heterotrimeric G protein: Implication in the cardiovascular system. *Pathophysiology* , 2010 , **17**: 89-99.
- 和文
1. 石川義弘: 心不全の治療標的としてのアデニル酸シクラーゼ. *医学の歩み*, 2010, 232 ; 577-581.
  2. 石川義弘: 新規磁性体薬剤化合

物の画像診断への応用. 平成21年度厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業 医療機器開発推進研究ナノメディシン研究成果発表会要旨集, 2010, 33-34.

3. 黒谷玲子, 福村英信, 佐藤 格, 江口晴樹, 石川義弘: 磁性体を利用した薬剤送達法. *磁気と健康*, 2010, 23: 10-13.

4. 岩本眞理, 西澤崇, 渡辺重朗, 市川泰広, 志水直, 山口和子, 赤池徹, 横山詩子, 瀧間浄宏, 佐近琢磨, 安井清, 柴田利満, 新村一郎, 横田俊平: 運動誘発性発作を呈するQT延長症候群の運動負荷心電図の特徴について. *日本小児循環器学会雑誌*, 2010, 26(1): 67-72.

#### 総説

1. Yokoyama U, Minamisawa S, Ishikawa Y: Regulation of

vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus. *J. Smooth Muscle Res.*, 2010, 46(2):77-87.

2. 横山詩子, 南沢享: 目で見る胎児・新生児の病態 Visualized Fetal & Neonatal Disease 出生に関わる循環アダプテーション(3). *動脈管の分子生物学 Fetal & Neonatal Medicine*, 2010, 2.

#### 2. 学会発表

1. Minamisawa S, Akaike T, Yokoyama U, Iwasaki S, Ishikawa Y: Oxygenation promotes migration of smooth muscle cell in the rat ductus arteriosus. *Developmental Vascular Biology Workshop IV*, Monterey, California, 2010, 2.

2. Yokoyama U, Minamisawa S,

- Katayama A, Tang T, Iwasaki S, Hammond HK, Ishikawa Y: Differential regulation of vascular tone and remodeling via stimulation of type 2 and type 6 adenylyl cyclases in the ductus arteriosus. Developmental Vascular Biology Workshop IV, Monterey, California, 2010, 2.
3. Yokota T, Ozawa M, Yokoyama U, Minamisawa S: A role of thromboxane A2 receptor in the rat ductus arteriosus as a vasoconstrictor, The 16<sup>th</sup> International Vascular Biology Meeting, Los Angeles, 2010, 6.
4. Minamisawa S, Yokoyama U, Akaike T, Hammond K, Ishikawa Y: Counteracting regulation of vascular remodeling via stimulation of type 2 and type 6 adenylyl cyclases in the ductus arteriosus. The 16<sup>th</sup> International Vascular Biology Meeting, Los Angeles, 2010, 6.
5. Yokoyama U, Shioda A, Kato Y, Asou T, Aoki H, Nakamura T, Minamisawa S, Ishikawa Y: Prostaglandin EP4 signaling negatively regulates vascular elastic fiber assembly. The 84<sup>th</sup>, American Heart Association, Chicago, 2010, 11.
6. Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Bai Y, Okumura S, Cismowski MJ, Lanier SM, Ishikawa Y. Novel transcription regulation in the hypertrophied myocardium via nuclear G $\alpha$ 16 subunit and activator of G-protein signaling (AGS). The 84<sup>th</sup> American Heart Association, Chicago, 2010, 11.
7. 市川泰広, 山口和子, 渡辺重朗,

- 西澤崇, 岩本眞理: 胎児期・新生児期に治療に難渋した胎児水腫合併持続性胎児頻拍の 1 例. 第 15 回日本胎児心臓病学会, 大阪, 2010, 2.
8. Kato Y, Yokoyama U, Okumura S, Sata M, Minamisawa S, Ishikawa Y: Epacl plays a critical role in advancing vascular remodeling after mechanoinjury in vivo. The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kyoto, 2010, 3.
9. Sato M, Toyota E, Lanier SM, Ishikawa Y: Ischemia-inducible G-protein activator, activator of G-protein signaling 8 (AGS8), regulates hypoxia-induced apoptosis of cardiomyocytes via  $G\beta\gamma$  and connexin 43. The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kyoto, 2010, 3.
10. Okumura S, Bai Y, Tsunematsu T, Jin M, Jiao Q, Suzuki S, Kurotani R, Yokoyama U, Sato M, Iwatsubo K, Ishikawa Y : Pharmacological activation of type 5 adenylyl cyclase stabilizes heart rate under microgravity induced by parabolic flight . The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kyoto, 2010, 3.
11. Sato M, Hiraoka M, Jiao Q, Suzuki H, Kurotani R, Lanier SM, Ishikawa Y: Connexin 43 was regulated by Ischemia-inducible G-protein activator and  $G\beta\gamma$  under hypoxic stress. The 83<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Osaka, 2010, 3.

12. Jin M, Yokoyama U, Akaike T, Qibin J, Yokota S, Minamisawa S, Ishikawa Y: The Role of basic fibroblast growth factor in vascular remodeling in rat ductus arteriosus. The 113<sup>th</sup> Annual Meeting the Japan Pediatric Society, Morioka, 2010, 4.
13. Jin M, Okumura S, Cai W, Hidaka Y, Ihikawa Y: Disruption of Epacl gene preserves cardiac function against pressure overload and chronic catecholamine stress. The 87<sup>th</sup> Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Morioka, 2010, 5.
14. Sato M, Hiraoka M, Jiao Q, Suzuki H, Kurotani R, Ishikawa Y: Regulation of connexin 43 by activator of G protein signaling 8 and Gbetagamma. The 87<sup>th</sup> Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Morioka, 2010, 5.
15. 市川泰広, 咲間裕之, 渡辺重朗, 西澤崇, 岩本真理, 益田宗孝, 三浦倫一, 柳貞光: 薬剤抵抗性の先天性 QT 延長症候群(LQT3)にたいして植え込み型徐細動器(ICD)を植え込んだ1 女児例, 第46 回日本小児循環器学会、千葉, 2010, 7.
16. 福村英信, 高橋 晃, 黒谷玲子, 石川義弘, 齋藤知行: 磁性体粒子を用いた新しい温熱化学療法の開発. 第43 回日本骨軟部腫瘍学会, 東京, 2010, 7.
17. 岩崎志穂、青木理加、西巻滋、横田俊平、南沢享、横山詩子: ラット動脈管内膜肥厚におけるアデニル酸シクラーゼアイソフォームの役割の検討. 第46 回日本周

- 産新生児医学会, 神戸, 2010, 7.
18. 黒谷玲子, 木村芝生子: 転写因子 NKX2-1 の下流因子として同定された SCGB3A2 の下垂体における役割. 日本下垂体研究会第 25 回学術集会, 愛知, 2010, 8.
19. Kurotani R, Fukumura H, Sato I, Kamide T, Kawamata F, Kezuka K, Eguchi H, Ishikawa Y: Controlled drug delivery system using a novel magnetic material. 第 33 回日本分子生物学会 第 83 回日本生化学会合同大会, 神戸, 2010, 9.
20. Fukumura H, Kurotani R, Sato I, Eguchi H, Saito T, Ishikawa Y: Development of simultaneous hyperthermo-chemotherapy using a drug with novel magnetic properties. 第 33 回日本分子生物学会年会 第 83 回日本生化学会大会合同大会, 神戸, 2010, 9.
21. 市川泰広, 咲間裕之, 渡辺重朗, 西澤崇, 岩本眞理, 益田宗孝, 三浦倫一, 柳貞光: メキシレチンで心室細動のコントロールをしきれず、 $\beta$  ブロッカーを併用した ICD 植え込み後の LQT3 女児例. 第 15 回小児心電学研究会, 福岡, 2010, 11. 一般口演
22. 青木理加、横山詩子、岩崎志穂、西巻滋、横田俊平、石川義弘: ラット動脈管閉鎖における低浸透圧センサー Transient Receptor Potential Melastatin 3 (TRPM3) チャネルの役割. 第 55 回未熟児新生児学会学術集会, 神戸, 2010, 11.
23. Shioda A, Yokoyama U, Kato Y, Asou T, Aoki H, Nakamura T, Minamisawa S, Ishikawa Y: Prostaglandin EP4 signaling



negatively regulates vascular  
elastic fiber assembly. The 33<sup>th</sup>

24. Annual Meeting of the Molecular  
Biological Society of Japan ,  
Kobe, 2010, 12.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

「アデニル酸シクラーゼの活性調節  
剤」

特願 2010-240301

##### 2. 実用新案登録

なし

[II]

## 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 分担研究報告書

臨床応用に向けた薬理効果の検討を中心とした内臓錯位症候群に対する

### 新規治療薬の開発に関する研究

研究分担者 岩本 眞理 横浜市立大学医学部小児科 准教授

#### 研究要旨

内臓錯位症候群は複雑心奇形が合併し、血行動態を修正するために手術が必要となるが、その術前の患児の状態が術後の経過に大きく影響を及ぼす。動脈管依存性の心疾患が合併することが多く、手術までは動脈管の安定した開存が求められる。本研究では、現在の治療薬であるプロスタグランジンEの問題点を症例から検討し、より動脈管選択的な効果的な治療薬の開発に携わった。

#### A. 研究目的

内臓錯位症候群は、内臓の左右の極性の発生が妨げられる結果、複雑心奇形が合併する。この心奇形の多くは動脈管に血流を依存するために、手術までの期間、動脈管を開存させておく必要がある。現在の治療の副作用や患児に与える影響の観点から、動脈管を効果的に開存させておく新たな薬剤の開発が望まれている。本研究では、石

川らが開発を進めるアデニル酸シクラーゼサブタイプ選択的刺激薬に関して、臨床の観点から望ましい刺激薬の条件を提案することを目的とした。

#### B. 研究方法

横浜市立大学医学部付属病院の入院症例を、疾患別にプロスタグランジン使用例を検討し、副作用など治療に際し問題となったことを薬剤の開