

201128132A

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23年度 総括研究報告書

主任研究者 石川 義弘

平成24年5月

201128132A

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23年度 総括研究報告書

主任研究者 石川義弘

平成24（2012年）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 ————— 1

石川 義弘

II. 分担研究報告

内臓錯位症候群に対する新規治療薬の開発（臨床応用に向けた薬理効果の検討） — 10

岩本 真理

内臓錯位症候群に対する新規治療薬の開発（動物実験による検討） —————27

横山 詩子

内臓錯位症候群に対する新規治療薬の開発（薬理実験による検討） —————62

市川 泰広

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 —————88

IV. 研究成果の刊行物・別刷 —————92

[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

主任研究者 石川義弘 横浜市立大学大学院・教授

研究要旨

内臓錯位症候群は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。先天的に脾臓を欠損、または複数の脾臓を有する状態に加えて、様々な心奇形や内臓異常、免疫低下をともなう。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須である。そのために正常児では閉鎖するはずの動脈管を、開存させなければならない。動脈管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の点滴によって、開存させておく必要がある。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には動脈管内膜肥厚作用があり、さらに半減期はきわめて短い（数分）ために、点滴用カテーテルからの漏れや詰まり、あるいはカテーテルの差し替え作業中の動脈管の閉鎖がある。また脾臓欠損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。数十年前から動脈管を開存させておく薬剤としてプロスタグランジンが使用されているが、成人に比して患者数が圧倒的に小さいため、この分野の新しい研究開発は進んでいない。平成22年度の研究結果から、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解り、薬剤候補化合物（FD1）を同定し、長時間作用性で、内膜肥厚を起こさないなど、プロスタグランジンを上回る効果を示すことを報告した（*Circ Res*, 2010）。平成23年度は、さらに市販のホスホジエステラーゼサブタイプ阻害剤に、FD1と同様の有益な動脈管拡張作用がある事を実証した。とりわけホスホジエステラーゼサブタイプは、内臓錯位症候群の患児の動脈管にも高発現することを見出した（*Circ J*, 2012）。また患児の酸素投与（論文投稿中）や輸液成分の調節（学会発表済）によって動脈管の開存が制御できる可能性を見出した。このことは本症候群の患児の動脈管制御に、早期臨床応用が可能であることを意味する。この発見は内臓錯位症候群の新規治療法として有望な可能性を示すと共に、他の難治性疾患における複雑心奇形の患児にも同様の可能性を示し、今後の関連研究の方向性を強く示すものである。



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  
市川泰広 横浜市立大学 助教

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は数十年前から現在も使用されている、「唯一の動脈管拡張剤」であるが、その後の研究開発は進んでいない。本薬剤の対象となる患児数が、成人疾患に比べて少なく、研究者数も少なく、多くの研究助成の対象になっていないことも一因である。

プロスタグランジンの最大の欠点は「持続時間が短い」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、動脈管の閉鎖を起こ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、小児循環器医の日常の重要課題となっている。

本申請では上記の「プロスタグランジンの欠点を無くした動脈管拡張薬」あるいは治療法の開発を目指した。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の開発をおこなった。とりわけ我々のこれまでの研究成果を活用し、患児に早期臨床応用できる可能性を検討した。

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 cAMP 産生を促して動脈管を拡張する。平成 22 年度は、プロスタグランジン受容体ではなく、下流のアデニル酸シクラーゼを直接刺激する薬剤を開発し、その有効性を示した。平成 23 年度は、この結果をさらに発展させ、「ホスホジエステラーゼ阻害」によって動脈管平滑筋細胞内の cAMP を上昇させる薬剤を検討した。

更に我々は、一層の早期の臨床実現化を目指して、「既存の治療法の改善」によって動脈管を制御する方法を検討した。一般に内臓錯位症候群など複雑心奇形の患者は全身状態が悪く、「酸素投与と輸液」などが重要となる。しかるに酸素投与や輸液は補助療法であり、積極的な治療法として考えられておらず、研究開発は進んでいなかった。逆に酸素や輸液であれば、複雑な薬事申請を経ることなく早期に実用化が可能である。

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た。

また研究の一部において有望な研究成果を上げたことから、早期臨床応用を目的として、**臨床試験および薬事申請**の専門家の助言を求めることとなった。

## 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。そこで平滑筋細胞内cAMP濃度制御を目的として、「**市販のホスホジエステラーゼ・3型サブタイプ特異的阻害剤**」（ミルリノンおよび近年発売となったオルプリノン）の動脈管開存への応用を検討した。とりわけ内膜肥厚の誘発があるかを検討した。また内臓錯位症候群における有効性を検討するため、同疾患の患児より得られた動脈管組織において、標的となるホスホジエステラーゼ・3型サブタイプが発現するかの検討を行った。

更に一層の早期臨床応用を目指して、一般療法である「**酸素投与や輸液**」が動脈管の開存に及ぼす影響について検討した。酸素や輸液は補助療法として一般的であり、**改良および実用化が容易**と考えられたためである。とりわけ近年では

栄養補給目的でアミノ酸輸液が用いられているが、その成分の持つ意義については新しい検討はなされていない。

実験に当たっては、「**ラット胎児瞬間凍結法**」を用いた。我々の研究室では長年確立されている手法であり、胎児を瞬間凍結し、病理切片を作成して動脈管の開存状態を客観的に評価できる手法である。また動脈管平滑筋の培養細胞や動脈管の器官培養、プロスタグランジン（EP4）受容体欠損動物やアデノウイルスなどによる遺伝子導入実験をおこなった。また患者検体については附属病院および関連施設における手術検体を使用させていただいた。

## C. 研究結果

### 1. ホスホジエステラーゼ阻害薬の動脈管拡張薬としての開発 (*Circ J* 2012)

アデニル酸シクラーゼ刺激と同様な細胞内cAMP濃度の上昇は、cAMP分解酵素であるホスホジエステラーゼ阻害でも可能である。ホスホジエステラーゼ・3型サブタイプ阻害剤は、すでに心奇形児の心不全に臨床応用されており、FD1より早期実用化が可能と考えられた。そこでミルリノンおよび最近認可となったオルプリノンについて、動脈管開存作用を調べた。心不全児における使用量では、拡張作用はプロスタグランジンより強く、また持続時間は4-6時間と長期であった。また内膜肥厚のメカニズムであるヒアルロン酸産生、細胞遊走、細胞増殖能を検討したが、いずれの亢進も見られなかった。

ミルリノン、オルプリノンはホスホジエステラーゼ・3型サブタイプの選択的阻害剤であるが、この標的サブタイプが**内臓錯位症候群**（図中の無脾症）の患児動脈管組織に**高発現**することを免疫組織染色で見出した。同様の高発現は大動脈離断症、完全大血管転位症、総肺静脈還流異常症などの**複雑心奇形**においても得られた（図1）。

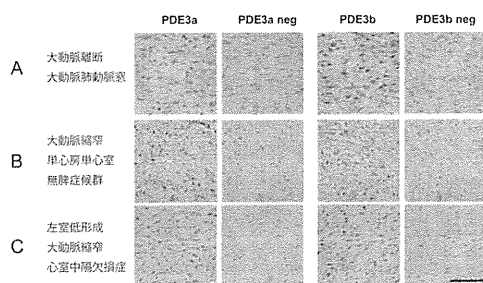


図1. 内臓錯位症候群(無脾症候群)を含めた様々な先天性疾患のヒト動脈管組織においてPDE3a, PDE3bのタンパク発現を検討。いずれの症例も動脈管平滑筋層および内膜肥厚部でPDEは高発現していた。(Ichikawa et al. FEBS Lett. Submitted)

### 3. 酸素による動脈管の制御 (論文改訂中, *Nature Medicine*)

心奇形児をはじめとする未熟児には酸素投与が行われるが、未熟児網膜症や肺障害の為に、血中の「酸素飽和度」は、従来よりも低く目標設定される。しかし酸素飽和度に関して、臨床的なエビデンスやと循環動態に基づく実証検定は行われていない。そのため各施設によって、飽和度設定にばらつきがある。

我々は出生後の酸素化による ROS の産生が引き金となって、動脈管平滑筋細胞から成長因子 (bFGF) の分泌を促し、これが動脈管の平滑筋細胞の遊走と、内膜肥厚による閉鎖を引き起こすことを発見した。この現象は動脈管に特徴的であり、同時期の大動脈の平滑筋細胞には見られない。胎盤から分泌されるプロスタグランジンが出生により途絶し、プロスタグランジンのもつ内膜肥厚作用を引き継ぐ形で、酸素による bFGF 分泌が内膜肥厚を継続させると考えられる。従って「酸素飽和度を上げれば、内膜肥厚は促進する」と推測される。

このことはヒト患児において、動脈管閉鎖の場合は、酸素飽和度を高めに設定する必要がある。臨床現場では、十分な客観的理由がない状態で、飽和度設定には施設間に違いがあるが、動脈管開存を目的とした設定をすることで、設定理由を明らかにできると考えられる。

### 4. 輸液(浸透圧)による動脈管の制御 (平成23年度日本未熟児新生児学会学術集会など5件発表)

酸素投与と並んで、一般的かつ普遍的に行われるのが輸液である。しかし輸液、

特に「輸液中の浸透圧」に、動脈管制御の治療的な意義があるとは、考えられていない。

我々は、動脈管平滑筋細胞に浸透圧感受性イオンチャネル (TRPM) 発現が高い事を見出した。そこでラット新生児における出生後の血清浸透圧変化を調べたところ、動脈管閉鎖前に一過性の浸透圧の低下が確認された。ラット胎児瞬間凍結法を用いて、高張輸液にてラット新生児の浸透圧の低下を阻止したところ、動脈管閉鎖の抑制が見られた。また動脈管摘出標本でも浸透圧を低下させると、動脈管張力が低下した。このような所見は大動脈では見られない。このことは「浸透圧の低下が、動脈管閉鎖を引き起こす」ことを意味する。出生後の浸透圧低下はヒト正常児でもみられたが、動脈管開存症児では、逆にこの低下が見られなかった。つまりヒトにおいても、血清浸透圧を高いままにすると動脈管が開存する可能性がある。

一方で血清浸透圧は輸液中のアミノ酸組成によって強い影響を受けることが解った。現在のヒト新生児に使用されているアミノ酸輸液組成は、80年代に母乳や未熟児の血清データに基づいて作成されたものである。当時は1000g以下の超低出生体重児や複雑心奇形児は生存が困難であったため、対象となっていない。

我々は味の素イノベーション研究所と共同で、正常及び(超)低出生体重児の血清アミノ酸分析を施行したところ、低出生体重児には特徴的なパターンがあることが解った。これは従来考えられ



たいよりも、いわゆる未熟児におけるアミノ酸代謝が複雑であることが推測され、この結果を取り入れたアミノ酸組成が必要と考えられる。

さらにアミノ酸組成によって浸透圧を変得ることが出来、動物実験からは「アミノ酸組成の変更で動脈管制御」ができる可能性が得られた。

これまでアミノ酸補給という、単に栄養代謝的に考えられてきたアミノ酸輸液が、実は動脈管開存には重要な役割を果たすと考えられる。このことは複雑心奇形を伴う内臓錯位症候群をはじめとする、難治性疾患患児のアミノ酸輸液において、とりわけ重要な発見であると考えている。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び横浜市立大学医学部で定めた倫理規定等を遵守し行った(承認番号10-14)。動物を用いた実験は、動物実験の講習を修了し、十分な知識と経験を有するものだけに従事させた。本研究における全ての遺伝子組換え実験ならびに遺伝子組換え生物等の譲渡、移動等は、カルタヘナ議定書、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律、ならびに研究施設の属する自治体の条例等を遵守し、遺伝子組換え実験安全委員会等において審議され大臣承認または機関承認された実験計画書にもとづいて、遺伝子組換え実験登録施設において適切な拡散防止措置のもと実施された。アデノウィルスベクターやプラスミドを用いた遺伝子組み換え操作、遺伝子改変動物使用(承認番号57, 58, 59)に関する承認も同大学から受けており、適切な拡散防止措置のもと実験が行われた。

ヒト検体使用に関しても横浜市立大学附属病院(承認番号B100107034:平成21年3月20日承認)および神奈川県立こども医療センターの倫理委員会の承認

を得て、個人情報の取り扱いその他倫理規定を遵守した上で実験を行っている。

#### 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いけな。これには血管拡張薬であるプロスタグランジンを用いて、動脈管を拡張させるが、プロスタグランジンには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。これが内臓錯位症候群の患者では問題点となる。根治手術までに、内膜肥厚が進みすぎると、内膜肥厚の為に動脈管が閉塞してしまうためである。従って、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必要である。

本研究成果では、ホスホジエステラーゼ3型サブタイプ阻害剤であるミルリノン、オルプリノンによって動脈管を開存させる効果があることが解った。ホスホジエステラーゼ3型サブタイプは、内臓錯位症候群をはじめとして、大動脈転位症などの複雑心奇形児の動脈管にも高発現することから、**早期の臨床応用**が可能であろう。特に後者は既に未熟児の心不全治療に使われていることから、適応外使用としての臨床応用が考えられる。

また、これまでは積極的な治療法と考えられていなかった酸素投与や輸液が、動脈管制御に重要な役割を果たすことが解った。これは新薬ではなく、一般的な補助療法である。このため治療ガイドラインの一部の改訂で、動脈管制御に適切な酸素投与や輸液を設定できる。迅速な実用化が可能と考えられる。

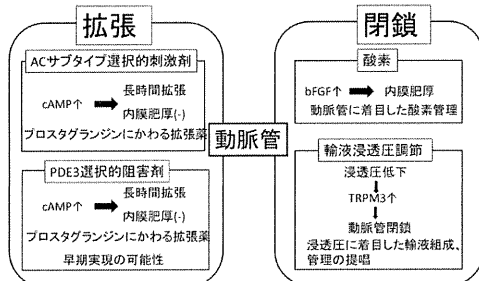
我々の実験結果は完結したものではないが、臨床応用の重要性から、**引き続き今後の検討が必要な事項**であると考えられる。特に内臓錯位症候群だけでな

く、コストロ・CFC 症候群関連疾患群のように、シグナル系に遺伝子異常が解っている、他の難治性疾患における心奇形患児においても、浸透圧と酸素は適応が容易で、かつ有効性が高いと考えられる。内臓錯位症候群をはじめとする複雑心奇形を伴う難治性疾患の患児は、症例数も少ないため、治療法の開発も困難である。

しかるに临床上の問題点や遺伝子変異などの原因をしっかりと踏まえた上で、本研究成果にみられるような基本的な治療戦略が可能になると考えられる。

図2に今回の助成研究で開発研究された可能性をまとめる。

図2 助成研究成果としての内臓錯位症候群(難治性心疾患)での動脈管制御の新規治療法



我々はこの可能性を早期に実現する

ため、臨床試験(本学臨床試験センター)および薬事申請(PMDA)の専門家との協議を開始した。これまで研究開発の遅れている難治性疾患患児の動脈管制御法の改善により、治療予後の改善と、安心安全の新しい治療法を開発する一助となれればと願っている。

(付記)

なお本研究成果は平成23年9月18日に厚生労働省成果発表会として「内臓錯位症候群の疫学と治療実態に関する研究」班と合同で、横浜市立大学附属病院にて発表会を行い、一般の参加者とともに熱心な討議が行われた。また共同研究者の横山詩子は本功績により第52回日本平滑筋学会にて栗山熙賞を受けた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

英文投稿中

1. Jin M-H, Yokoyama U, Akaike T, Shioda A, Ishiwata R, Okumura S, Sato M, Minamisawa S, and Ishikawa Y: Oxygenation-induced remodeling of postnatal ductus arteriosus with basic fibroblast growth factor signaling. Nature Medicine in revision (引用論文)

英文発表

1. Ichikawa Y, Yokoyama U, Okumura S, Sato M, Iwasaki S, Iwamoto M, Yokota S, Masuda M, Aso T, Ishikawa Y : Inhibition of Phosphodiesterase Type 3 Dilates the Rat Ductus Arteriosus without Forming Intimal Thickening. Circ J, 2012, in press.
2. Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Yunze B, Kurotani R, Yokoyama U , Okumura S, Cismowski MJ, Lanier SM, and Ishikawa Y : TFE3 is an activator of G protein signaling for nuclear Galp ha16 subunit in the cardiac hypertrophy. J. Biol. Chem, 286:17766-17776, 2011.
3. Kurotani R, Okumura S, Matsubara T, Yokoyama U , Buckley JR, Tomita T, Kezuka K, Nagano T, Esposito D, Taylor TE, Gillette WK, Ishikawa Y, Abe H, Ward JM, and Kimura S : Secretoglobin 3A2 suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis by TGFbeta signaling down-regulation. J. Biol. Chem, 286:19682-19692, 2011.
4. Jin MH, Yokoyama U , Sato Y, Shioda A, Jiao Q, Ishikawa Y and Minamisawa S: DNA microarray profiling identified a new role of growth hormone in vascular remodeling of rat ductus arteriosus. J. Physiol. Sci, 61:167-179, 2011.
5. Matsusaki M, Kadowaki K, Adachi E,

Sakura T, Yokoyama U , Ishikawa Y , and Akashi M: Morphological and Histological Evaluations of 3D-Layered Blood Vessel Constructs Prepared by Hierarchical Cell Manipulation. J. Biomaterials Sci, in press, 2011.

6. Sato M, Yokoyama U , Fujita T, Okumura S, and Ishikawa Y: The roles of cyto-chrome P450 in ischemic heart disease. Current Drug Metabolism, 12: 526-532, 2011.
7. Jiao Q, Takeshima H, Ishikawa Y , and Minamisawa S: Sarcalumenin plays a critical role in age-related cardiac dysfunction due to decreases in SERCA2a expression and activity. Cell Calcium, in press, 2011.
8. Umemura M, Ho D, Nozawa N, Balginnyam E, Iwatsubo K, Saito T, Endo T, Ishikawa Y , Umeura S, and Kimura K: Acute pulmonary embolism induced by renal obstruction with benign prostatic hyperplasia; Case Report. J. Cardiol. Cases, in press, 2011.
9. Fujita T and Ishikawa Y : Apoptosis in heart failure. The role of the beta-adrenergic receptor-mediated signaling pathway and p53-mediated signaling pathway in the apoptosis of cardiomyocytes. Circ J, 75: 1811-1818, 2011.
10. Iwamoto M: Idiopathic ventricular tachycardia in children. Circulation Journal, 75: 672-676, 2011.
11. Horigome H, Ishikawa Y Shiono J, Iwamoto M, Sumitomo N, and Yoshinaga M: Detection of extra components of T wave by

- independent component analysis congenital long-QT syndrome. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*, 4: 456-464, 2011.
12. Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T, Nakamura T, Imagawa T, Iwamoto M, and Yokota S: Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatric International*, in press, 2011.
  13. Ichikawa Y, Iwamoto M, Yanagi S, and Masuda M: Intrapericardial and Retrocardial Implantation of Implantable Cardioverter Defibrillator Lead in a Child with Type 3 Long QT Syndrome. *Pediatric Cardiology*, 32:1048-1052, 2011.
  14. Matsusaki M, Kadowaki K, Adachi E, Sakura T, Yokoyama U, Ishikawa Y, and Akashi M: Morphological and Histological Evaluations of 3D-Layered Blood Vessel Constructs Prepared by Hierarchical Cell Manipulation. *J Biomater Sci Polym Ed*, 23: 63-79, 2012.
2. 学会発表
    1. 市川泰広, 金晶恵, 咲間裕之, 西澤崇, 岩本真理: 大量気管出血に対してコイル塞栓を施行した HLHS, Norwood 術後の症例. 第 22 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会, 岡山, 2011, 1. ポスター
    2. Ichikawa Y: Hypoosmolarity induces contraction of the rat ductus arteriosus using a wire myograph system. Yokohama Waseda Cardiovascular Collaborative Meeting, 東京, 2011, 1. 口演
    3. 市川泰広, 青木理加, 岩本真理, 南沢亨, 横山詩子, 石川義弘: 出生後の血清浸透圧の変化が動脈管収縮に及ぼす作用の検討, 日本小児循環器学会, 福岡, 2011, 7. ポスター (引用発表)
    4. 市川泰広, 横山詩子, 石川義弘: PDE3 阻害薬の動脈管拡張薬としての検討. 厚生労働省科学研究費成果発表会, 横浜, 2011, 9. 口演
    5. Yokoyama U, Shioda A, Ishiwata R, Suzuki S, Masuda M, Asou T, Aoki H, Sugimoto Y, Nakamura T, Minamisawa S, Ishikawa Y: Molecular mechanism of the regulation of vascular elastic fiber formation. The 89<sup>th</sup> Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Matsumoto, 2011, 3. (symposiast)
    6. Yokoyama U, Minamisawa S, Ishikawa Y: Regulation of vascular remodeling of the ductus arteriosus. The 88<sup>th</sup> Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Yokohama, 2011, 3. (symposiast)
    7. 青木理加, 横山詩子, 市川泰広, 南沢亨, 石川義弘: 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. 心血管イオンチャネル・トランスポーター研究の新展開 --基礎研究と臨床研究の融合--, 生理学研究所研究会, 岡崎, 2011, 11. (引用発表)
    8. 青木理加, 横山詩子, 岩崎志穂, 関和男, 西巻滋, 横田俊平, 石川義弘: 動脈管収縮における出生後の血清浸透圧低下の役割. 第 56 回日本未熟児新生児学会学術集会, 東京, 2011, 11. (引用発表)
    9. 横田知大, 劉孟佳, 前川峻, 加藤尚志, 横山詩子, 南沢亨: 動脈管内皮細胞の遺伝子プロファイリング. 第 10 回心臓血管発生研究会, 郡山, 2011, 10.
    10. 金美花, 横山詩子, 石渡遼, 南沢亨, 石川義弘: 酸素による動脈管リモデリング. 第 10 回心臓血管発生研究会, 郡山, 2011, 10.
    11. Minamisawa S, Yokoyama U:

Prostaglandin EP4 Signaling Plays a Critical Role in Vascular Elastic Fiber Disruption in the Ductus Arteriosus. The 7th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies, Taipei, 2011, 9.

12. 加藤 優子, 横山詩子, 奥村 敏, 南沢 享, 佐田 政隆, 宮島 栄治, 石川義弘: Epacl は血管障害時の内膜肥厚形成を促進する. 第 53 回日本平滑筋学会, 東京, 2011, 8.
13. Ishiwata R, Yokoyama U, Kadowaki K, Matsusaki M, Akashi M, Ishikawa Y, Minamisawa S: Three dimensional cellular multi-layer technology utilized evaluation of elastic fiber formation and phenotype of rat vascular smooth muscle cells. The 7th Japan-China-Korea Pediatric Heart Forum, Fukuoka, 2011, 7.
14. 市川泰広, 青木理加, 横山詩子, 岩本真理, 南沢享, 石川義弘: 出生後の血清浸透圧低下は動脈管収縮を促進させる. 第 47 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 福岡, 2011, 7. (引用発表)
15. Yokota T, Aida T, Yokoyama U, Minamisawa S: Thromboxane A2 receptor stimulation induces closure of the rat ductus arteriosus. The 114<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Pediatric Society, Tokyo, 2011, 4.
16. Kato Y, Yokoyama U, Okumura S, Minamisawa S, Sata M, Miyajima E,

Ishikawa Y. : Epacl promotes vascular remodeling upon vascular injury *in vivo*. The 88<sup>th</sup> Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Yokohama, 2011, 3.

17. Ishiwata R, Yokoyama U, Kadowaki K, Matsusaki M, Akashi M, Ishikawa Y, Minamisawa S: Serum depletion and three-dimensional multilayer composition induce elastic fiber formation and a contractile phenotype of rat vascular smooth muscle cells. The 88<sup>th</sup> Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Yokohama, 2011, 3.
18. Liu N, Yokota T, Maekawa S, Yokoyama U, Kato T, Minamisawa S: Successful Isolation of Vascular Endothelial Cells from the Rat Ductus Arteriosus. The 88<sup>th</sup> Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Yokohama, 2011, 3.
19. Jin MH, Yokoyama U, Akaike T, Shioda A, Ishiwata R, Kurotani R, Okumura S, Sato M, Minamisawa S, Ishikawa Y: Oxygen-induced basic fibroblast growth factor contributes to anatomical closure of the rat ductus arteriosus. The 75th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, 2011, 3.

#### G. 知的財産の取得状況

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、現行の先天性心疾患の治療を臨床の視点から見直し、とくに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することで、より動脈管選択的な効果的な治療薬の開発に携わった。

岩本 眞理 （分担研究者）

A. 研究目的

先天性心疾患の中で血行動態が動脈循環が動脈管依存性である場合と肺管開存によって安定が保たれる組み合わせがみられる。それらは大きく2種類のパターンに分けられる。まず体循環が動脈管依存性である場合である。いずれも重症な先天性心疾患であるが、前者は左心低形成症候群・大動

脈離断複合・大動脈縮窄複合に代表される左心系全体の低形成をきたしている疾患群で順行性血流が少ないために動脈管を介して肺動脈の一部の血流を体血管に補うために動脈管開存が必要となる。後者は肺動脈閉鎖・重症肺動脈狭窄に代表される肺血流が極端に少ないために動脈管を介して肺血流を補うために動脈管開存が必要となる。内蔵錯位症候群では大部分で複雑心奇形を伴い、上記に示したような動脈管依存性の血行動態を呈することは少なくない。循環動態を維持するうえで動脈管を開いておくために臨床の間ではプロスタグランジン E1 の持続点滴を施行するが、このほかに肺動脈圧と体血圧のバランスも血行動態に大きく影響する。体循環

を維持するために動脈管を開いている場合には肺血圧は高めに維持しておかないと肺への血流が増大して低心拍出と肺血流増大による心不全の進行をきたすし、逆に肺血流を保つために動脈管を開いている場合には肺動脈圧が高すぎると肺への血流は十分に流れない。このような場合に循環動態を安定させるために補助療法として NO 吸入療法・低酸素換気療法を併用することがある。

また内蔵錯位症候群では2心室修復が不可能なこともしばしばみられ、最終的に肺動脈は心室を経由せず体静脈を直接肺動脈に吻合する Fontan 型の手術での修復となる。術後早期には肺への血流がスムーズに流れるようになるまで肺動脈圧を下げる工夫が必

要になる。この場合に NO 吸入療法が著効することが少なからずみられ、まだ保健適応となっていないこの治療についての臨床的検討を行っている。

複雑心奇形で最終的に Fontan 型手術を終了した後も長期予後についてさまざまな問題がある。術後遠隔期の不整脈はそのうちのひとつであり、頻脈発作の程度によっては生命に関わる問題になることもある。私たちは小児循環器医師を対象として先天性心疾患および不整脈の診断・治療のガイドライン作成を行った。先天性心疾患・基礎心疾患のある不整脈（とくに上室性）の部分について報告する。

最後に実際に施行された臨床での心臓カテーテル検査・心臓手術数を紹介する。

## B. 研究方法

### 1. 先天性心疾患の学校管理区分

児童生徒に見られる先天性心疾患においても以前から運動部（クラブ）活動の可と禁との判定の目安が示されていたが、予後も明らかにされ、治療法や手術成績も改善されてきた。そこで学校生活管理指導の指針を改正することが必要になった先天性心疾患について、外の文献や専門医の経験などを参考にしながら一部を改正した。心房内臓錯位では高率に先天性心疾患や不整脈を合併する。まず多くの先天性心疾患の児童・生徒の学校生活における管理について検討した。

### 2. NO 吸入療法

血行動態が動脈管開存に依存する先天性疾患（①体循環が動脈管依存性②

肺循環が動脈管依存性)にたいし、手術が施行されるまではプロスタグランジン E1 の持続点滴によって動脈管を開く治療を行う。この場合は動脈管のサイズはもとより肺動脈圧と体血圧のバランスが血行動態に大きく影響する。循環動態を安定させるために補助療法として NO 吸入療法・低酸素換気療法を要することがある。心房内蔵錯位では複雑心奇形の頻度が高く、これらの特殊な治療を要することが少なからずみられる。また 2 心室修復が不可能なこともしばしばみられ、この場合最終的には Fontan 型手術による修復となる。術後早期には肺動脈圧を下げる工夫として NO 吸入療法が術後早期の循環動態の安定化に極めて有効でかつ予後を改善する方法で

ある。いまだ新生児の特発性肺高血圧以外では保健適応となっていないこの治療についての臨床的検討を引き続き行った。

### 3. 低酸素換気療法

3 例に対して低酸素換気を施行した。これらの症例および低酸素換気療法をスタンバイした症例について検討した。先天性心疾患のうち肺体血流比が増大するために、低心拍出となるような体循環が動脈管依存性の疾患(左心低形成症候群や大動脈離断・大動脈縮窄複合などの体循環系の低形成・低還流と肺血流増大を伴うもの)では空気に窒素を混ぜて酸素濃度を下げる低酸素換気療法を行うことによって肺血流を抑えて体循環を保つ。この方法も保健適応はなく倫理委員

会の承認を経て有効性と安全な使用方法について臨床症例を中心に検討を加えた。

### C. D. 研究結果および考察

#### 1 : 先天性心疾患の児童・生徒における管理指導について

児童生徒に見られる先天性心疾患においても以前から運動部（クラブ）活動の可と禁との判定の目安が示されていた<sup>1-3)</sup>。その後、先天性心疾患の予後も明らかにされ、治療法や手術成績も改善されてきた。そこで学校生活管理指導の指針を改正することが必要になった先天性心疾患もあるので、内外の文献や専門医の経験などを参考にしながら一部を改正した。

下記の指針は目安であり、個々の児童生徒に対する診察や検査のほか、試

合や競技に至るまでの練習方法や練習量、本人の参加意欲や習熟度を総合して決められるべきである。

また、選手を目指す運動部（クラブ）

活動のほかに、疾患のため強い身体活動を伴う運動ができない児童生徒にはマネージャーや記録係などとして参加することもあり得る。運動部（クラブ）活動可でも、新たに合併症が出現したり、病状が変化したりすることもあるので定期的な経過観察は必要である。

なお未治療の症例のなかには手術やインターベンション治療により運動能力が向上し、学校生活指導管理区分も改善するものもあるので、このような症例には治療が勧められる。

チアノーゼ型心疾患などは術前・術後の状態が個々の症例により異なるので、このような症例は専門医の意見を聞きながら学校生活管理指導区分が決められるべきである。

## II. 管理指導指針

a. 運動部（クラブ）活動可（E可）に該当する指針

### 1. 治療前の先天性心疾患

(1) 心室中隔欠損症：肺高血圧のないもの [注1]

(2) 心房中隔欠損症：肺高血圧のないもの [注1]

(3) 動脈管開存症：肺高血圧のないもの [注1]

(4) 大動脈弁狭窄症：無症状で、軽症のもの [注2]

(5) 大動脈二尖弁<sup>4,5)</sup>：大動脈基部や上

行大動脈の拡張が軽度でかつ大動脈弁狭窄・大動脈弁閉鎖不全がないか、軽症のもの [注3]

(6) 大動脈弁閉鎖不全症：無症状で正常左室容量・正常左室収縮能で軽症のもの [注3]

(7) 肺動脈弁狭窄症：軽症のもの [4]

(8) 僧帽弁閉鎖不全症：左房や左室の明らかな拡大がない軽症のもの [注5]

### 2. 治療後の先天性心疾患

(1) 心室中隔欠損症：肺高血圧 [注1] および不整脈 [注6] のないもの

(2) 心房中隔欠損症：肺高血圧 [注1] および不整脈 [注6] のないもの

(3) 動脈管開存症：肺高血圧 [注1] のないもの。問題なく治癒している

場合は管理不要でもよい。