

lethal であることが判明した。embryo を調べたところ、受精後18.5日までは Msx-1・Msx-2 両欠損 embryo は認められた。心臓の異常として、心脱出、兩大血管右室起始、肺動脈狭窄、両房室弁口の低形成、心室中隔欠損などが認められた。

【考察】Msx-1 あるいは Msx-2 単独欠損マウスでは、心臓の奇形は生じないが、Msx-1・Msx-2 両欠損マウスでは、大別して2種類の心奇形が認められた。すなわち、conotruncus の発生異常による心奇形（兩大血管右室起始、肺動脈狭窄）と endocardial cushion の発生異常による心奇形（両房室弁口の低形成）が認められた。心室中隔欠損は、conotruncus および endocardial cushion のいずれの発生異常でも生じうる。Msx-1 および Msx-2 は、受精後8~10日に neural crest に、受精後10.5~14日に truncocoanal ridge および endocardial cushion に発現がみられる。neural crest は、neural crest derived cell の心臓への migration により conotruncus の形成に関与するが、endocardial cushion の形成には関与しないとされている。したがって、Msx-1・Msx-2 両欠損マウスに認められる心発生異常には、neural crest の異常に由来するものと endocardial cushion の発生異常によるものの2つの異なる機序が存在すると考えられる。いずれにしても、Msx-1 および Msx-2 は、心臓の発生に重要な役割を担い、一方の遺伝子が機能しない場合でも、その機能を相互に代償しうるということが実証できた。

#### 4) Duchenne 型筋ジストロフィー Carrier の心筋におけるジストロフィン、脂肪酸代謝、交感神経機能について

渡辺 賢一・宮島 静一（燕労災病院）  
草野 頼子・柴 正美（循環器内科）

Duchenne's muscular dystrophy (DMD) キャリアー患者の心病変進行経過について  $^{201}\text{TlCl}$ 、 $^{123}\text{I-BMI-PP}$ 、 $^{123}\text{I-MIBIG}$  3種類のトレーサーを用いたイメージングを SPECT により解析した。DMD の診断は骨格筋と心筋生検のジストロフィン染色で行った。1回目の  $^{201}\text{TlCl}$  の集積低下は前壁の一部にわずかに見られるのみで、 $^{123}\text{I-BMI-PP}$  と  $^{123}\text{I-MIBIG}$  では前壁の一部、心尖部、側壁、下壁に見られ、集積低下部の広さは  $^{201}\text{TlCl} < ^{123}\text{I-BMI-PP} < ^{123}\text{I-MIBIG}$  であった。6ヶ月後に同検査を再検すると、 $^{201}\text{TlCl}$  の集積低下は前壁の一部、心

尖部、側壁、下壁に見られ、6ヶ月前の  $^{123}\text{I-BMI-PP}$  と  $^{123}\text{I-MIBIG}$  集積低下部と一致していた。 $^{123}\text{I-BMI-PP}$  と  $^{123}\text{I-MIBIG}$  では集積低下部の範囲が広がり、その範囲は  $^{201}\text{TlCl} < ^{123}\text{I-BMI-PP} < ^{123}\text{I-MIBIG}$  であった。特に  $^{123}\text{I-MIBIG}$  では心全体への集積が著明に低下していた。

本症例ではまずはじめに心臓の交感神経機能障害、次に脂肪酸代謝障害、さらに心筋血流（心筋壊死）の順に進行していくことが示唆された。

## II. 特別講演

### 1) 循環器領域の分子生物学

国立循環器病センター研究所

バイオサイエンス部部长

向井常博先生

医学における分子生物学的研究は、遺伝子工学、さらに発生工学により飛躍的に発展しつつある。循環器領域においても分子遺伝学的手法により多くの成果が得られている。

#### 1) 心筋の発生・分化

肥大型心筋症 (HCM) の2割は、ミオシン重鎖遺伝子に変異が認められるが、残り8割は原因不明である。最近、 $\alpha$ トロポミオシン遺伝子、心筋トロポニンT遺伝子に変異が報告された。骨格筋の発生・分化については、筋芽細胞への分化を決定する MyoD, Myf5, さらに筋管細胞へ分化を促す Myogenin, そして筋線維に成熟させる MRF4 などの転写因子が明らかにされているが、心筋の発生・分化には、上記の転写因子は認められず、不明のままである。現在、心筋の発生・分化に関係する遺伝子として、Csx, RXR $\alpha$ , TGF $\beta$ , Connectin43, NF1 などが明らかにされているが、これらの遺伝子は、ヒエラルキーでは下位に位置するものと思われる。ヒトの心奇形では、Down 症候群と CATCH22 の原因遺伝子が、数年以内に明らかにされるとと思われる。

#### 2) 循環器領域の生理活性物質

エンドセリン, hANP などが日本人の研究者により分離・同定された。エンドセリン1のノックアウトマウスは、大動脈弓の低形成をきたし、神経堤細胞の遊走にエンドセリン1が関与していることが明らかにされた。この結果は、当初のエンドセリンの生理活性からは予測できなかったものである。

#### 3) 循環器疾患の遺伝子治療

家族性高コレステロール血症の遺伝子治療が行われた。