

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  $^{201}\text{TlCl}$ 、 $^{123}\text{I-BMI-PP}$ 、 $^{123}\text{I-MIBG}$  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  $^{123}\text{I-MIBG}$  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  $^{201}\text{TlCl} < ^{123}\text{I-BMI-PP} < ^{123}\text{I-MIBG}$  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  $^{123}\text{I-MIBG}$  集積低下部と一致していた。 $^{123}\text{I-BMI-PP}$  と  $^{123}\text{I-MIBG}$  では集積低下部の範囲が広がり、その範囲は  $^{201}\text{TlCl} < ^{123}\text{I-BMI-PP} < ^{123}\text{I-MIBG}$  であった。特に  $^{123}\text{I-MIBG}$  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。

体外に取り出した肝細胞にレトロウイルスベクターを用いて LDL レセプター遺伝子を導入し、門脈から再び肝臓に戻すというプロトコルであったが、一過性に血中コレステロール値は低下したが、明らかな治療効果は認められなかった。冠動脈の狭窄に対し、細胞増殖を止める転写因子 CDC2 のアンチセンスによる治療がウサギで試みられている。拡張型心筋症に対しては、心筋細胞の移植が動物実験されている。(文責：新潟大学小児科 里方一郎)

## 2) 阪神大震災と循環器疾患への対応

神戸大学医学部第一内科

横山光宏先生

死者 5000 名、負傷者 3 万人を越える被害をもたらした大震災を平成 7 年 1 月 17 日に経験し、神戸大学生も 39 名が犠牲となった。真冬という時節柄、まず避難民の健康特に高齢者の身体面、その後精神面が問題となった。地震発生後 3 日間は外傷患者が大部分で、日が経つにつれ DOA 患者や内科患者が急増した。神戸に地震が起きることは全く予想していなかったもので、刻々と変化する状況のなかで考えながら対応した。救急医療については常日頃考えていたが、災害医療に対する備えはなかった。震災の初期医療と日常の救急医療、地域医療との違いを考えると、情報通信手段の確保、医療機関への搬送、診療機能の確保、ボランティア活動を含めた市民防衛システムの構築などの問題があり、災害医療独自の問題としては、トリアージ医療(治療優先順位に基づく負傷者選別)、クラッシュ症候群、胃潰瘍などの震災関連疾患などがあった。クラッシュ症候群などの重傷者は大阪に搬送した。

循環器疾患に対して兵庫県循環器診療の緊急支援ネットワークを 1 月 28 日には発足させ対応した。被災地と周

辺地区 9 病院での調査の結果、1 月 17 日から 31 日までの急性心筋梗塞と不安定狭心症患者の発生数が、昨年同時期に比べ約 2 倍であったが 2 月になると昨年とほぼ同数になった。県立淡路病院での調査でも、過去 3 年間に比して 1 月 17 日から 31 日までの急性心筋梗塞の発生が著増していた。今回の地震直後の急性心筋梗塞患者の特徴は高齢者が多く、男女差がなく、先行する狭心症が少ないことであった。震災によるストレスを定量評価したら女性の方がよりストレスが大であった。

ストレスと急性心筋梗塞の関係を考えると、血圧上昇とカテコラミンによる心収縮性亢進からの粥腫破綻、冠動脈収縮による血液供給減少、凝固能亢進が要因となって冠動脈内血栓が形成されると推定している。虚血性心疾患で冠動脈造影を施行した 826 名の患者に地震後アンケート調査を行い 75% から回答を得た。その結果をみると、地震後 15% の患者で自覚症状が悪化し、自宅が全半壊した人に多かった。

今回の地震後、巨大陰性 T 波を呈したにも拘わらず急性心筋梗塞の所見がなかった患者が 6 名と例年に比し多かった。これらは、女性に多く、器質的冠動脈狭窄に乏しく、MIBG シンチの取り込みが全くなかった例がみられたことから、非常な交感神経亢進によるのではないかと推測している。

高血圧で通院していた患者を、激震地区に住んでいる被災群と周辺地区の周辺群に分けて検討すると、地震後服薬継続者では被災群で血圧が地震後 6 週までやや上昇していた。服薬できなかった患者では、被災群、周辺群にかかわらず平均 15 mmHg 上昇していた。

地震に対する備えが全くなかった近代都市神戸は今回多くの犠牲を出し、大地震に対する多数の教訓を学んだ。今回の地震が循環器疾患などに与えた影響をさらに調査検証し、将来的な対応を積極的に提言していきたい。