

難治疾患共同研究拠点共同研究終了報告書

平成 25 年 3 月 1 日

東京医科歯科大学難治疾患研究所長 殿

申請者(代表者)

所属機関 東京大学大学院医学系研究科

職 名 代謝生化学教室・教授

氏 名 栗原 裕基

下記により、共同研究の終了報告を致します。

記

研究題目	(和) 冠動脈の構造・機能の性差の研究 (英) Gender-difference in structure and function of coronary artery		
研究領域番号 (研究領域から選択)	1	研究対象番号 (研究対象から選択)	C
研究領域	①. 難治疾患の病因・病態解明に関する基礎・応用研究 2. 難治疾患の診断・治療・予防法の開発に関する基礎・応用研究 3. 難治疾患研究に有用な解析技術・モデル生物の開発に関する基礎・応用研究		
研究対象	A. 悪性腫瘍の共同研究 B. 脳・神経系難治疾患の共同研究 ③. 心・血管系難治疾患の共同研究 D. 運動器系難治疾患の共同研究 E. 免疫・感染系難治疾患の共同研究 F. 代謝系難治疾患の共同研究 G. その他の難治疾患の共同研究		
研究期間	平成 23 年 4 月 1 日 ~ 平成 24 年 3 月 31 日		
研究組織			
氏名	所属機関・部局等	職名	役割分担
栗原 裕基 西山 功一 古川 哲史 黒川 洵子	東京大学大学院医学系研究科 東京大学大学院医学系研究科 東京医科歯科大学・難治疾患研究所 東京医科歯科大学・難治疾患研究所	教授 助教 教授 准教授	研究の総括 冠動脈造影実験 生理機能実験 薬理実験
難治疾患研究所共同研究対応教員	(共同研究をした教員名を記載) 生体情報薬理学 古川哲史		

研究成果

申請者および共同研究者が開発したink jet法を用いて、性ホルモンの分泌が始まる前の発生初期における雌雄の冠動脈の構造を比較検討した。

(1)冠動脈主幹部では雌雄差はなかったが、分岐部において雌で有意に血管径が大きかった。

(2)これらの違いの原因として、解剖学的な直径の違い、および機能的な血管収縮機構の違い、の2つが考えられる。そこで、NOドナーを投与して血管収縮機構が働かない状態で血管径を比較すると雌雄差が消失した。この結果から、機能的には雄で収縮機構が強く働いていることが示唆された。

(3)血管平滑筋の収縮の調節機構として、 Ca^{2+} が主に関与する収縮機構と弛緩機構の2つの調節機構がある。このどちらに雌雄差があるのか検討するために、 Ca^{2+} チャンネルブロッカーを用いて前者の収縮機構をブロックすると、やはり血管系の雌雄差がなくなることから、収縮機構が雄で強く働いており、これが冠動脈分岐部における血管径の雌雄差の原因であることが示唆された。

利用した難治疾患研究リソース
(○で囲む)

- 1) 疾患バイオリソース
- 2) 疾患モデル動物
- 3) 疾患オミックス

使用した設備・資料・試料等

SPF マウス飼育施設
生体情報薬理学動物実験室

本研究成果に関連する論文発表状況

(本共同研究拠点経費による研究であることが謝辞に明示されている論文には * 印を付けて下さい)

Arima S, Nishiyama K, Ko T, Arima Y, Hakozaiki Y, Sugihara K, Koseki H, Uchijima Y, Kurihara Y, Kurihara, H. Angiogenic morphogenesis driven by dynamic and heterogeneous collective endothelial cell movement. *Development* 138, 4763-4776, 2011.

Arima Y, Miyagawa-Tomita S, Maeda K, Asai R, Seya D, Minoux M, Rijli FM, Nishiyama K, Kim KS, Uchijima Y, Ogawa H, Kurihara Y, Kurihara H. Preotic neural crest cells contribute to coronary artery smooth muscle involving endothelin signalling. *Nat Commun.* 3:1267, 2012.