

# 厚生労働科学研究費補助金

## 難治性疾患克服研究事業

### 特発性拡張型心筋症の原因解明に関する臨床 研究 (H15-難治-07)

平成 15 年度 総括研究報告書

主任研究者 小室 一成

平成 16 (2004) 年 3 月

## 目 次

I. 総括研究報告書	
特発性拡張型心筋症の原因解明に関する臨床研究-----	1
小室 一成	
II. 分担研究報告書	
1. 拡張型心筋症心臓片の提供-----	8
須磨 久善	
2. DNChip による解析-----	10
油谷 浩幸	
3. 心臓の組織的解析-----	14
寺崎 文生	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	17
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	23

特発性拡張型心筋症の原因解明に関する臨床研究

主任研究者 小室一成 千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学 教授

研究要旨

特発性拡張型心筋症に対して行われた心臓縮小形成術（バチスタ手術）により得られた不全心筋を用いて遺伝子発現を網羅的に解析した。その結果に基づき、不全心で発現の低下していた主な遺伝子のうちいくつかについてはマウスモデルを作成し検討したところ、それらの遺伝子の心不全病態生理に対する関与が示唆された。病理学的検討では、特発性拡張型心筋症の心筋細胞変性に、長寿命タンパク質の処理系である自己食（autophagy）以外にも短寿命タンパク質の処理系であるユビキチン-プロテアソーム系が関与している可能性が示唆された。本研究に用いられた網羅的な遺伝子発現の解析は信頼性があり、今後解析を行う症例を増やしていくことによって、より特異的で重要な遺伝子を同定できる可能性があると考えられた。

須磨 久善 葉山ハートセンター院長  
油谷 浩幸 東京大学国際・産学共同研究センター  
ゲノム科学・機能ゲノミクス教授  
寺崎 文生 大阪医科大学第三内科講師

プロトタイプとした。

（倫理面への配慮）

すべての研究対象者に研究目的と方法につき説明を行い、承諾を得た。マウスは動物愛護の精神にのっとり、各施設の動物実験取り扱い規約に厳密に従って実験に用いた。

A. 研究目的

特発性拡張型心筋症の原因は未だ不明である。本研究では、心臓縮小手術（バチスタ手術）にて得られた不全心筋を用いて網羅的な遺伝子発現解析、病理解析を行う。その結果得られた情報をもとにマウスモデルを作成し、特発性拡張型心筋症の原因遺伝子の同定を目指すとともに心不全病態生理の解明を行う。

B. 研究方法

心臓縮小手術（バチスタ手術）にて得られた不全心筋から RNA サンプルを調整し、DNA chip 解析を行った。その結果によって得られたいくつかの遺伝子についてはマウスモデルを作成し、心不全病態生理への関与を検討した。不全心筋の病理学的検討も行った。また、一部のサンプルを利用して既知の心不全関連因子の発現とその臨床意義について解析し今後の研究の

C. 研究結果

インフォームドコンセントを得、バチスタ手術の際に切除した 50 例（内拡張型心筋症は 30 例）の不全心筋サンプルを準備した。それらのサンプルの一部を用いて既知の心不全関連因子であるサイトカインの発現を検証したところ、不全心においては炎症促進性のサイトカインの発現が亢進していたのに対して、抗炎症性サイトカインの発現は低下していた。また予後との相関解析から、炎症性サイトカインの発現亢進と抗炎症性サイトカインの発現低下は特発性拡張型心筋症の予後不良因子であることが確認された。

病理学的検討を行ったところ、正常心筋においては、ユビキチンおよびプロテアソームの発現は軽度であったのに対して、特発性拡張型心筋症心筋では変性所見

を示す心筋細胞を認め、核近傍の細胞質にユビキチン高度陽性の顆粒の集簇が観察された。

不全心筋の DNA chip 解析では、100 前後の遺伝子においてその発現の有意な変化が明らかとなった。不全心で発現の低下していた主な遺伝子としては、心筋特異的転写因子 Csx/Nkx2.5、増殖因子受容体 FGFR や EFGR、カベオラの形成に重要な caveolin-3、抗酸化分子制御因子 HSF-1 などが確認され、発現の亢進していた主な遺伝子としては、アポトーシス促進因子 AIF が確認された。

Csx/Nkx2.5 のマウスモデルの解析については以前に報告したが、その他に抑制型 caveolin-3、抑制型 EGFR の心筋特異的遺伝子発現マウスを作成した。その結果、前者のマウスモデルでは肥大型心筋症様の形質を呈するのに対し、後者のモデルでは、拡張型心筋症様の心不全を示した。また HSF-1 の過剰発現マウスを解析した結果、HSF-1 の発現によって心筋梗塞後リモデリングや圧負荷による心機能低下を抑制しうることが明らかとなった。

#### D. 考察

サイトカインの発現と臨床経過、予後との検討は今後新たに発見される心不全関連因子の臨床意義を解析するうえでプロトタイプとなるものである。病理学的検討では、不全心筋の心筋細胞変性に伴ってユビキチンおよびプロテアソームの高度発現が認められたことにより、心筋細胞変性に、長寿命タンパク質の処理系である自己食 (autophagy) 以外にも短寿命タンパク質の処理系であるユビキチン-プロテアソーム系が関与している可能性が示唆された。DNA chip を用いた網羅的遺伝子発現の解析とそれらに基づくマウスモデルの作成・解析によって、すでにくつもの心不全関連遺伝子が同定された。これらの遺伝子や未解析の遺伝子群については、さらにマウスモデルを用いて検証するとともに臨床的な意義を検討することによって、特発性拡張型心筋症の病態生理への関与を明らかにし

うると考えられた。

#### E. 結論

不全心筋を用いた網羅的な遺伝子発現解析は、特発性拡張型心筋症の原因遺伝子の同定や心不全病態生理の解明に有用である。今後解析を行う症例を増やしていくことによって、より特異的で重要な遺伝子を同定できる可能性があると考えられた。

#### F. 健康危険情報 該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Yamashita, J., Kita, S., Iwamoto, T., Ogata, M., Takaoka, M., Tazawa, N., Nishikawa, M., Wakimoto, K., Shigekawa, M., Komuro, I., and Matsumura, Y. Attenuation of Ischemia/Reperfusion-Induced Renal Injury in Mice Deficient in Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> Exchanger. *J Pharma Experimental Therapeutic* 304:284-293, 2003.
- (2) Fan, C., Duhagon, M.A., Oberti, C., Chen, S., Hiroi, Y., Komuro, I., Duhagon, P.I., Canessa, R., Wang, Q. Novel TBX5 mutations and molecular mechanism for Holt-Oram syndrome. *J Med Genet* 40:e29, 2003.
- (3) Funabashi N, Komiyama N, Komuro I. Multiple cystic aneurysms in aortitis demonstrated by three dimensional volume rendering images of multislice computed tomography. *Heart*: 89:257, 2003.
- (4) Funabashi, N., Komiyama, N., Yanagawa, N., Mayama, T., Yoshida, K., Komuro, I. Coronary artery patency after metallic stent implantation evaluated by multislice computed tomography. *Circulation*:107:147-148, 2003.
- (5) Koizumi .T., Miyazaki, A., Komiyama, N., Sun, K., Nakasato, T., Masuda, Y., Komuro, I. Improvement of left ventricular dysfunction during exercise by walking in patients with successful percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circ J* 67:233-237, 2003.
- (6) Yao, A., Kohmoto, O., Oyama, T., Sugishita, Y., Shimizu,

- T., Harada, K., Matsui, H., Komuro, I., Nagai, R., Matsuo, H., Serizawa, T., Maruyama, T., Takahashi, T. Characteristic effects of alpha1-beta1, 2- adrenergic blocking agent, carvedilol, on  $[Ca^{2+}]_i$  in ventricular myocytes compared with those of timolol and atenolol. *Circ J* 67:83-90, 2003.
- (7) Minamino, T., Miyauchi, H., Yoshida, T., Komuro, I. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomeres in endothelial dysfunction *J Cardiol.* 41:39-40, 2003.
- (8) Funabashi, N., Komiyama, N., Komuro, I. Patency of coronary artery lumen surrounded by metallic stent evaluated by three dimensional volume rendering images using ECG gated multislice computed tomography. *Heart* 89:388, 2003.
- (9) Iijima, Y., Nagai, T., Mizukami, M., Matsuura, K., Ogura, T., Wada, T., Akazawa, H., Takano H., Nakaya, H., Komuro, I. Beating is necessary for transdifferentiation of skeletal muscle-derived cells into cardiomyocytes. *FASEB J* 17:1361-1363, 2003.
- (10) Kudoh, S., Akazawa, H., Takano, H., Zou, Y., Toko, H., Nagai, T., Komuro, I. Stretch-modulation of second messengers: effects on cardiomyocyte ion transport. *Prog Biophys Mol Biol* 82:57-66, 2003.
- (11) Akazawa, H., Komuro, I. Too much Csx/Nkx2-5 is as bad as too little? *J Mol Cell Cardiol* 35 :227-229, 2003.
- (12) Kayaba, Y., Nakamura, A., Kasuya, Y., Ohuchi, T., Yanagisawa, M., Komuro, I., Fukuda., Kuwaki, T. Attenuated defence response and low basal blood pressure in orexin knockout mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285:R581-R593, 2003.
- (13) Nagai, T., Tanaka-Ishikawa, M., Aikawa, R., Ishihara, H., Zhu, W., Yazaki, Y., Nagai, R., Komuro, I. Cdc42 plays a critical role in assembly of sarcomere units series of cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 305:806-810, 2003.
- (14) Funabashi, N., Toyozaki, T., Matsumoto, Y., Yonezawa, M., Yonagawa, N., Yoshida, D., Komuro, I. Images in cardiovascular medicine. Myocardial fibrosis in fabry disease demonstrated by multislice computed tomography: comparison with biopsy findings. *Circulation* 107:2519-2520, 2003.
- (15) Wakimoto, K., Fujimura, H., Iwamoto, T., Oka, T., Kobayashi, K., Kita, S., Kudouh, S., Kuro-o, M., Nabeshima, Y., Shigekawa, M., Imai, Y., Komuro, I.  $Na^+/Ca^{2+}$  exchanger-deficient mice have disorganized myofibrils and swollen mitochondria in cardiomyocytes. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 135:9-15, 2003.
- (16) Sato, M., Moroi, K., Nishiyama, M., Zhou, J., Usui, H., Kasuya, Y., Fukuda, M., Kohara, Y., Komuro, I., Kimura, S., Characterization of a novel *C. elegans* RGS protein with a C2 domain: evidence for direct association between C2 domain and Galphaq subunit. *Life Sci* 73:917-932, 2003
- (17) Funabashi, N., Komiyama, N., Komuro, I. Images in cardiology. Fibromuscular dysplasia in renovascular hypertension demonstrated by multislice CT: comparison with conventional angiogram and intravascular ultrasound. *Heart* 89:639, 2003.
- (18) Kuroda, N., Kobayashi, Y., Desai, K., Costantini, C., Kobayashi, M., Komuro, I. Impact of change in the price of percutaneous coronary intervention devices on medical expenses. *Circ J* 67:576-578, 2003.
- (19) Takano, H., Hasegawa, H., Nagai, T and Komuro, I. The role of PPAR  $\gamma$  -dependent pathway in the development of cardiac hypertrophy. *Drugs of Today* 39:347-357, 2003.
- (20) Zou, Y., Takano, H., Mizukami, M., Akazawa, H., Qin, Y., Toko, H., Sakamoto, M., Minamino, T, Nagai, T., Komuro, I. Leukemia Inhibitory Factor Enhances Survival of Cardiomyocytes and Induces Regeneration of Myocardium After Myocardial Infarction. *Circulation* 108:748-753, 2003.
- (21) Hasegawa, H., Yamamoto, R., Takano, H., Mizukami,

- M., Asakawa, M., Nagai, T., Komuro, I. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors prevent the development of cardiac hypertrophy and heart failure in rats. *J Mol Cell Cardiol* 35:953-960, 2003.
- (22) Funabashi, N., Yoshida, K., Komuro, I. Thinned myocardial fibrosis with thrombus in the dilated form of hypertrophic cardiomyopathy demonstrated by multislice computed tomography. *Heart* 89:858, 2003.
- (23) Funabashi, N., Teramoto, K., Komuro, I. Patency of multiple coronary artery bypass grafts demonstrated by multislice CT. *Heart* 89:818, 2003.
- (24) Minamino, T., Komuro, I. The role of telomerase activation in the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation. *Drug News Perspect* 16:211-216, 2003.
- (25) Funabashi, N., Ito, K., Komuro, I. Multi-vessel dissections in Marfan syndrome demonstrated by multislice computed tomography. *Heart* 89 :1146, 2003.
- (26) Funabashi, N., Yonezawa, M., Iesaka, Y., Umekita, H., Yanagawa, N., Matsumoto, Y., Yoshida, K., Komuro, I. Complications of pulmonary vein isolation by catheter ablation evaluated by ECG-gated multislice computed tomography. *Heart Vessels* 18:220-223, 2003.
- (27) Minamino, T., Yoshida, T., Tateno, K., Miyauchi, H., Zou, Y., Toko, H., Komuro, I. Ras induces vascular smooth muscle cell senescence and inflammation in Human atherosclerosis. *Circulation* 108: 2264-2269, 2003.
- (28) Cohen-Barak, O., Yi,Z., Hagiwara, N., Monzen, K., Komuro, I., Brilliant, M.H. Sox6 regulation of cardiac myocyte development. *Nucleic Acids Res* 31:5941-5948, 2003.
- (29) Kuroda, N., Kobayashi, Y., Mintz, G.S., Komuro, I. Images in cardiovascular medicine. Multiple ruptured plaques: serial intravascular ultrasound examinations. *Circulation* 4: 131e-132e, 2003.
- (30) Funabashi, N., Misumi, K., Ohnishi, H., Watanabe, M., Suzuki, Y., Imai, N., Yoshida, K., Komuro, I. Endoluminal perspective volume rendering of coronary arteries using electron-beam computed tomography. *Circ J* 67: 1064-1067, 2003.
- (31) Zou, Y., Zhu, W., Sakamoto, M., Qin, Y., Akazawa, H., Toko, H., Mizukami, M., Takeda, N., Minamino, T., Takano, H., Nagai, T., Nakai, A., Komuro, I. Heat shock transcription factor 1 protects cardiomyocytes from ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 108: 3024-3030, 2003.
- (32) Naito, A.T., Tominaga, A., Oyamada, M., Oyamada, Y., Shiraishi, I., Monzen, K., Komuro, I., Takamatsu, T. Early stage-specific inhibitions of cardiomyocyte differentiation and expression of Csx/Nkx-2.5 and GATA-4 by phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor LY294002. *Exp Cell Res* 291:56-69, 2003.
- (33) Ukimura A, Terasaki F, Fujioka S, Deguchi H, Kitaura Y, Isomura T, Suma H. Quantitative analysis of cytokine mRNA expression in hearts from patients with nonischemic dilated cardiomyopathy (DCM). *J Card Surg.* 2003 Jul-Aug;18 Suppl 2:S101-8.
- (34) Horii T, Isomura T, Komeda M, Suma H. Left ventriculoplasty for nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Surg.* 2003 Mar-Apr;18(2):121-4.
- (35) Isomura T, Suma H, Yamaguchi A, Kobashi T, Yuda A. Left ventricular restoration for ischemic cardiomyopathy--comparison of presence and absence of mitral valve procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 Apr;23(4):614-9.
- (36) Kobashi A, Suwa M, Nakamura T, Ito T, Horii T, Isomura T, Suma H. Congenitally corrected transposition of the great arteries treated by partial systemic ventriculectomy. *Circ J.* 2003 Apr;67(4):354-6.
- (37) Hippo Y, Watanabe K, Watanabe A, Midorikawa Y, Yamamoto S, Ihara S, Tokita S, Iwanari H, Ito Y, Nakano K, Nezu J, Tsunoda H, Yoshino T, Ohizumi I, Tsuchiya M, Ohnishi S, Makuuchi M, Hamakubo T, Kodama T, Aburatani H. Identification of Soluble Amino Terminal Fragment of Glypican-3 as a Serological Marker for Early Stage Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Research* in press.

- (38) Kawahara N, Wang Y, Mukasa A, Furuya K, Shimizu T, Hamakubo T, Aburatani H, Kodama T, Kirino T. Genome-wide Gene Expression Analysis for Induced Ischemic Tolerance and Delayed Neuronal Death Following Transient Global Ischemia in Rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 24(2):212-223. 2004.
- (39) Joo A, Aburatani H, Morii E, Iba H, Yoshimura A. STAT3 and MITF cooperatively induce cellular transformation through upregulation of c-fos expression. *Oncogene.* 23(3): 726-34. 2004.
- (40) Watanabe A, Hippo Y, Taniguchi H, Iwanari H, Yashiro M, Hirakawa K, Kodama T, Aburatani H. An Opposing View on WWOX Protein Function as a Tumor Suppressor. *Cancer Res.* 63(24):8629-8633. 2003.
- (41) Ge X, Tsustumi S, Aburatani H, Iwata S. Reducing false positives in molecular pattern recognition. *Genome Informatics* 14:34-43, 2003.
- (42) Mukasa A, Ueki K, Ge X, Ishikawa S, Ide T, Fujimaki T, Nishikawa R, Asai A, Kirino T, Aburatani H. Selective expression of a subset of neuronal genes in oligodendroglioma with chromosome 1p loss. *Brain Pathology* in press.
- (43) Mizukami M, Hasegawa H, Kohro T, Toko H, Kudoh T, Zou YZ, Aburatani H, Komuro I. Gene expression profile revealed different effects of angiotensin II receptor blockade and angiotensin-converting enzyme inhibitor on heart failure. *Journal of cardiovascular pharmacology* 42: S1-S6, Suppl. 1 DEC 2003.
- (44) Matsuyama S, Iwadata M, Kondo M, Saitoh M, Hanyu A, Shimizu K, Aburatani H, Mishima HK, Imamura T, Miyazono K, Miyazawa K. SB-431542 and Gleevec Inhibit Transforming Growth Factor-beta-Induced Proliferation of Human Osteosarcoma Cells. *Cancer Res.* 63(22): 7791-7798. 2003.
- (45) Ye S, Liang X, Yamamoto Y, Zhou JM, Tomita T, Aburatani H, Komiyama M. Simultaneous detection of multiple single nucleotide polymorphism by single-strand-specific nuclease and PNA probe. *Nucleic Acids Res Suppl.* 2003;(3):185-6.
- (46) Matsui Y, Saiura A, Sugawara Y, Sata M, Naruse K, Yagita H, Kohro T, Mataka C, Izumi A, Yamaguchi T, Minami T, Sakihama T, Ihara S, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Makuuchi M. Identification of gene expression profile in tolerizing murine cardiac allograft by co-stimulatory blockade. *Physiol Genomics.* 2003 Sep 9 [Epub ahead of print].
- (47) Sugiyama D, Kusuhara H, Taniguchi H, Ishikawa S, Nozaki Y, Aburatani H, Sugiyama Y. Functional characterization of rat brain specific organic anion transporter (Oatp14) at the blood-brain barrier: High affinity transporter for thyroxine. *J Biol Chem.* 278(44):43489-95, 2003.
- (48) Tsutsumi S, Taketani T, Nishimura K, Ge X, Taki T, Sugita K, Ishii E, Hanada R, Ohki M, Hayashi Y and Aburatani H. Two distinct gene expression signatures in pediatric acute lymphoblastic leukemia with *MLL* rearrangements. *Cancer Research* 63(16):4882-7, 2003.
- (49) Jiang S, Tanaka T, Iwanari H, Hotta H, Yamashita H, Kumakura J, Watanabe Y, Uchiyama Y, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Naito M. Expression and localization of P1 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4a (HNF4a) isoforms in human and rats. *Nuclear Receptor* 2003, 1:5.
- (50) Sekoguchi E, Sato N, Yasui A, Fukada S, Nimura Y, Aburatani H, Ikeda K, Matsuura A. A novel mitochondrial carnitine-acylcarnitine translocase induced by partial hepatectomy and fasting. *J Biol Chem.* 278: 38796 – 38802, 2003.
- (51) Ono R, Shiura H, Aburatani H, Kohda T, Kaneko-Ishino T, Ishino F. Identification of a large novel imprinted gene cluster on mouse proximal chromosome 6. *Genome Res.* 13(7):1696-705. 2003.

- (52) Satoh T, Baba M, Nakatsuka D, Ishikawa Y, Aburatani H, Furuta K, Ishikawa T, Hatanaka H, Suzuki M, Watanabe Y. Role of heme oxygenase-1 protein in the neuroprotective effects of cyclopentenone prostaglandin derivatives under oxidative stress. *Eur J Neurosci.* 17(11): 2249-2255. 2003.
- (53) Shimizu H, Taniguchi H, Hippo Y, Hayashizaki Y, Aburatani H, Ishikawa T. Characterization of the mouse *Abcc12* gene and its transcript encoding an ATP-binding cassette transporter, an orthologue of human ABCC12. *Gene.* 310:17-28. 2003.
- (54) Chong JM, Sakuma K, Sudo M, Ushiku T, Uozaki H, Shibahara J, Nagai H, Funata N, Taniguchi H, Aburatani H, Fukayama M. Global and non-random CpG-island methylation in gastric carcinoma associated with Epstein-Barr virus. *Cancer Sci.* 94(1): 76-80. 2003.
- (55) Fujiwara Y, Yokoyama M, Sawada R, Seyama Y, Ishii M, Tsutsumi S, Aburatani H, Hanaka S, Itakura H, Matsumoto A. Analysis of comprehensive effects of polyunsaturated fatty acid on mRNA expression using a GeneChip. *J Nutr Sci Vitaminol.* 49: 125-132 2003.
- (56) Komiyama M, Ye S, Liang X, Yamamoto Y, Tomita T, Zhou JM, Aburatani H. PNA for One-Base Differentiating Protection of DNA from Nuclease and Its Use for SNPs Detection. *J Am Chem Soc.* 125(13): 3758-62. 2003.
- (57) Kashima T, Nakamura K, Kawaguchi J, Takanashi M, Ishida T, Aburatani H, Kudo A, Fukayama M, Grigoriadis AE. Overexpression of cadherins suppresses pulmonary metastasis of osteosarcoma in vivo. *Int J Cancer.* 104(2): 147-54. 2003.
- (58) Kano M, Nishimura K, Tsutsumi S, Aburatani H, Hirota K, and Hirose M. Cluster Overlap Distribution Map: Visualization for Gene Expression Analysis Using Immersive Projection Technology. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments* 12(1): 96-109, 2003.
- (59) Kano M, Nishimura K, Ishikawa S, Tsutsumi S, Hirota K, Hirose M, Aburatani H. Expression Imbalance Map: A New Visualization Method for Detection of mRNA Expression Imbalance Regions. *Physiol Genomics.* 13: 31-46, 2003.
- (60) Midorikawa Y, Ishikawa S, Iwanari H, Imamura T, Sakamoto H, Miyazono K, Kodama T, Makuuchi M, Aburatani H. Glypican-3, overexpressed in hepatocellular carcinoma, modulates FGF2 and BMP-7 signaling. *Int J Cancer.* 103(4): 455-65. 2003.

## 2. 学会発表

- (1) 小室一成：「Cardiovascular continuum におけるアンジオテンシン II の役割」第 67 回日本循環器学会総会・学術集会、福岡、平成 15 年 3 月 28 日～30 日。
- (2) 小室一成：「循環器における再生医療の位置付け」日本心臓血管外科学会、札幌、平成 15 年 5 月 14 日。
- (3) 小室一成：「心臓再生の可能性」第 24 回日本循環制御医学会総会、大阪、平成 15 年 5 月 16 日～17 日。
- (4) Komuro I. The Fourth Oulu Symposium Advances in Molecular and Cellular Biology of Vasoactive Factors, Angiotensin II and cardiac hypertrophy, June 4-9, 2003, Finland.
- (5) 小室一成：「心不全の発症及び心臓の発生・分化・再生の機序」第 40 回日本臨床分子医学会学術総会・学会賞記念講演、東京、平成 16 年 7 月 11 日。
- (6) Komuro I. XXV Annual Meeting of the International Society for Heart Research (ISHR), Oxidative stress and development of cardiac hypertrophy, June 28-July 30, 2003, USA.
- (7) 小室一成：「Cardiovascular continuum：心血管疾患と RA 系」第 51 回日本心臓病学会学術集会、東京、平成 15 年 9 月 8 日～9 日。
- (8) Komuro I. Mini-Symposium The Biology of Cardiac Injury and Regeneration; A novel mechanisms of AT1 activation and regeneration of the heart, Nov 13-16, 2003, USA.



(9) 小室一成：「心、血管系の再生医学」第 56 回日本胸部外科学会総会、東京、平成 15 年 11 月 20 日。

(10) Suma H. Left Ventriculoplasty for Endstage Cardiomyopathy, International Symposium On Surgical Options In Heart Failure Management, Feb10-11, 2003, Singapore.

(11) Suma H. Surgical restoration of the dilated ventricle, The 11th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular Surgery (ASCVS), Feb 14, 2003, Malaysia.

(12) Suma H. Septal anterior ventricular exclusion (SAVE) for dilated cardiomyopathy, 第 67 回日本循環器学会総会・学術集会、福岡、平成 15 年 3 月 30 日。

(13) Suma H. Seventeen-Year Experience with the Right Gastroepiploic Artery Graft, Artery Conducts For Myocardial Revascularization, June 20, 2003, Rome.

(14) Terasaki F. Lysosomal destruction of cardiomyocytes in patients with dilated cardiomyopathy. 第 3 回日本心不全学会総会 1999 年 10 月。

(14) 寺崎文生：拡張型心筋症患者心筋における ubiquitin-proteasome 系の免疫組織化学的検索。第 35 回日本臨床電子顕微鏡学会 2003 年 10 月。

(15) Terasaki F. The ubiquitin-proteasome system is enhanced in degenerated cardiomyocytes of dilated cardiomyopathy. 第 68 回日本循環器学会 2004 年 3 月。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許

小室 一成分

(1) 心筋梗塞および心不全の治療薬、特願 2002-260665、平成 14 年 9 月 5 日（申請中）

(2) 標識化テネイシン C モノクローナル抗体、特願 2003-004959、平成 15 年 1 月 10 日（申請中）

(3) 細胞移植療法後の予後改善剤、特願 2004-13354、平成 16 年 1 月 21 日（申請中）

油谷 浩幸分

1. 癌化と関連するムチン様タンパク質及びその利用、特願 2003-154712、2003.5.30

2. 癌高発現遺伝子、特願 2003-290704、2003.8.8

3. 胆管癌治療剤及び検出薬、特願 2003-313187、

2003.9.4

4. 肺癌、食道癌、胃癌、腎癌、大腸癌、子宮頸癌、脳腫瘍、膵癌、膀胱癌の診断及び治療方法、特願 2003-404443、2003.12.1

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

拡張型心筋症心臓片の提供

分担研究者 須磨久善 葉山ハートセンター 院長

研究要旨

炎症性のサイトカインが心不全の発症、進展に関与していることが示唆されている。しかし、特発性拡張型心筋症不全心筋における炎症性サイトカインの発現やその臨床的意義について検討した報告は少ない。そこで、心臓縮小形成術（パチスタ手術）で切除した不全心筋を用いて検証した結果、不全心においてはTNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ など炎症促進性のサイトカインの発現が亢進していたのに対して、IL-10などの抗炎症性サイトカインの発現は低下していた。また予後との相関解析から、炎症性サイトカインの発現亢進と抗炎症性サイトカインの発現低下は特発性拡張型心筋症の予後不良因子である可能性が示唆された。

A. 研究目的

重症心不全を伴う心筋症に対して各種の薬剤治療が試みられているが今なお心移植の必要性は高い。しかし移植治療の特殊性に基づく種々の制約により、移植を望む全ての人々に必要な時にいつでも提供出来る訳ではない。このような状況の下で、薬剤治療の限界と臓器置換との大きな間隙を埋めるべく自己心修復手術が注目され、左室部分切除術、心室内パッチ形成術、僧帽弁修復術などが試みられている。我々は以前より特発性拡張型心筋症を含めた重症心不全患者に対し左室縮小手術を行っており良好な成績をおさめているが、長期予後の改善に関しては未だに不良である。一方近年、炎症性のサイトカインが心不全の発症、進展に関与していることが示唆されているが、特発性拡張型心筋症不全心筋におけるサイトカインの発現やその臨床的意義についての報告は少ない。そこで手術で得られた心筋サンプルを用いて不全心におけるサイトカインの発現を調べ、その臨床的意義について検証した。

B. 研究方法

左室縮小形成術を受けた特発性拡張型心筋症患者 36例を対象とした。対照には正常組織所見を示した心筋

生検サンプル 4例を用いた。左室縮小形成術時切除心筋の一部を光顕的に検索した。また、サイトカインの遺伝子発現の検討には、TaqMan PCR法を用いた。さらにサイトカインの発現レベルと術後の臨床経過との相関解析を行った。

（倫理面への配慮）

すべての研究対象者に研究目的と方法につき説明を行い、承諾を得た。

C. 研究結果

正常心筋では炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインの低レベルの発現が認められた。これらと比較して特発性拡張型心筋症不全心筋では、TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ などの炎症性サイトカインの発現が亢進している傾向にあった。またその発現は、予後と負の相関を示す傾向にあった。さらに抗炎症性のサイトカインであるIL-10は不全心筋において有意に発現の低下を認め、そのレベルは予後と正の相関を示す傾向にあった。

D. 考察

ヒト心不全患者において炎症性サイトカインの血中濃度の上昇は臨床的な予後と相関すると考えられている。また様々な動物モデルにおいて、心臓における炎症性サイトカインの発現亢進が心不全を誘導すること

も示されている。本研究の結果はこれらと合致するものである。さらに本研究の結果より、不全心筋における抗炎症性サイトカインの発現の低下も特発性拡張型心筋症の病態生理に関与している可能性が示唆された。

#### E. 結論

特発性拡張型心筋症の病態生理には心臓における炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインの発現のバランスが重要であり、術後臨床経過の予後にも関与している可能性がある。

F. 健康危険情報 該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Ukimura A, Terasaki F, Fujioka S, Deguchi H, Kitaura Y, Isomura T, Suma H. Quantitative analysis of cytokine mRNA expression in hearts from patients with nonischemic dilated cardiomyopathy (DCM). *J Card Surg.* 2003 Jul-Aug;18 Suppl 2:S101-8.

(2) Horii T, Isomura T, Komeda M, Suma H. Left ventriculoplasty for nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Surg.* 2003 Mar-Apr;18(2):121-4.

(3) Isomura T, Suma H, Yamaguchi A, Kobashi T, Yuda A. Left ventricular restoration for ischemic cardiomyopathy--comparison of presence and absence of mitral valve procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 Apr;23(4):614-9.

(4) Kobashi A, Suwa M, Nakamura T, Ito T, Horii T, Isomura T, Suma H. Congenitally corrected transposition of the great arteries treated by partial systemic ventriculectomy. *Circ J.* 2003 Apr;67(4):354-6.

##### 2. 学会発表

(1) Suma H. Surgical restoration of the dilated ventricle, The 11th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular Surgery (ASCVS), Feb 14, 2003, Malaysia.

(3) Suma H. Septal anterior ventricular exclusion (SAVE) for dilated cardiomyopathy, 第67回日本循環器学会総会・学術集会, 福岡、平成15年3月30日。

(3) Suma H. Seventeen-Year Experience with the Right

Gastroepiploic Artery Graft, Artery Conducts For Myocardial Revascularization June 20, 2003, Rome.

(4) Lysosomal destruction of cardiomyocytes in patients with dilated cardiomyopathy. 第3回日本心不全学会総会 1999年10月。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

DNChip による解析

分担研究者 油谷浩幸 東京大学国際・産学共同センター

ゲノム科学・機能ゲノミクス 教授

研究要旨

特発性拡張型心筋症は一部の原因遺伝子が解ってきたものの大部分は原因不明である。そこで本研究では特発性拡張型心筋症に対して行われた心臓縮小形成術（バチスタ手術）により得られた不全心筋を用いて遺伝子発現を網羅的に解析（DNChip 解析）することによって、特発性拡張型心筋症あるいは心不全発症の分子機序を明らかにすることを目的とした。その解析の結果、これまでに心筋保護作用があると報告されている遺伝子を含めた発現低下遺伝子群とアポトーシス促進因子を含んだ発現増加遺伝子群を確認した。今後解析を行う症例を増やしていくことによって、特発性拡張型心筋症の病態生理に関与するより特異的で重要な遺伝子を同定できる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

特発性拡張型心筋症は一部の原因遺伝子が解ってきたものの大部分は原因不明であり、また原因遺伝子が判明したものでも、その遺伝子の変異により収縮不全をきたす分子機序については未だ不明である。また、欧米における心不全のほとんどは虚血性であり、拡張型心筋症は少ないことより、多数の拡張型心筋症の不全心筋を用いた網羅的な遺伝子発現の解析は行われていない。分担研究者の須磨は 10 年以上前より特発性拡張型心筋症に対する心不全治療として積極的にバチスタ手術を行っており、現在既に解析可能な心筋片が 50 以上となっている。バチスタ手術で得られる心筋片は大変新鮮であることより、RNA の分解が少なく、DNChip 解析には最適である。そこでこれらのサンプルを用いて遺伝子発現を網羅的に解析することによって、特発性拡張型心筋症あるいは心不全発症の分子機序を明らかにする。

B. 研究方法

左室縮小形成術を受けた特発性拡張型心筋症患者 30

例を対象とした。対照には正常組織所見を示した心筋生検サンプルを用いた。RNA の抽出にはグアニジンフェノール法を用いた。Chip 解析には、Affymetric 社製ヒト Gene Chip を用いて解析した。

（倫理面への配慮）

すべての研究対象者に研究目的と方法につき説明を行い、承諾を得た。

C. 研究結果

不全心を用いて DNChip 解析をした結果、100 前後の遺伝子においてその発現が大きく変化していることが確認された。不全心で発現の低下していた主な遺伝子としては心筋特異的転写因子 Csx/Nkx2.5、増殖因子受容体 FGFR や EFGR、カベオラの形成に重要な caveolin-3、抗酸化分子制御因子 HSF-1 などが確認された。これに対して、不全心にて発現の亢進していた主な遺伝子としては、アポトーシス促進因子 AIF が確認された。

D. 考察

特発性拡張型心筋症の不全心筋では、様々な遺伝子の発現パターンが変化していることが明らかとなった。これらの遺伝子のうち心筋特異的転写因子 Csx/Nkx2.5 については小室らがすでに報告しているように心筋保護作用があり、一部の拡張型心筋症の病態生理に重要である可能性が示唆された。また、抗酸化分子制御因子 HSF-1 についてもその心筋保護作用が示唆されており、小室らもそれらと合致する報告を行っている。以上のように本研究に用いられた網羅的な遺伝子発現の解析は信頼性があり、今後解析を行う症例を増やしていくことによって、より特異的で重要な遺伝子を同定できる可能性があると考えられた。

#### E. 結論

多数の拡張型心筋症の不全心筋を用いた網羅的な遺伝子発現の解析は非常に有用であり、得られた結果をマウスモデルにて解析することによって特発性拡張型心筋症あるいは心不全発症の分子機序を明らかにすることが示唆された。

#### F. 健康危険情報 該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Hippo Y, Watanabe K, Watanabe A, Midorikawa Y, Yamamoto S, Ihara S, Tokita S, Iwanari H, Ito Y, Nakano K, Nezu J, Tsunoda H, Yoshino T, Ohizumi I, Tsuchiya M, Ohnishi S, Makuuchi M, Hamakubo T, Kodama T, Aburatani H. Identification of Soluble Amino Terminal Fragment of Glypican-3 as a Serological Marker for Early Stage Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Research* in press
- (2) Kawahara N, Wang Y, Mukasa A, Furuya K, Shimizu T, Hamakubo T, Aburatani H, Kodama T, Kirino T. Genome-wide Gene Expression Analysis for Induced Ischemic Tolerance and Delayed Neuronal Death Following Transient Global Ischemia in Rats. *J Cereb Blood Flow Metab.*

24(2):212-223. 2004

- (3) Joo A, Aburatani H, Morii E, Iba H, Yoshimura A. STAT3 and MITF cooperatively induce cellular transformation through upregulation of c-fos expression. *Oncogene.* 23(3): 726-34. 2004
- (4) Watanabe A, Hippo Y, Taniguchi H, Iwanari H, Yashiro M, Hirakawa K, Kodama T, Aburatani H. An Opposing View on WWOX Protein Function as a Tumor Suppressor. *Cancer Res.* 63(24):8629-8633. 2003
- (5) Ge X, Tsustumi S, Aburatani H, Iwata S. Reducing false positives in molecular pattern recognition. *Genome Informatics* 14:34-43, 2003
- (6) Mukasa A, Ueki K, Ge X, Ishikawa S, Ide T, Fujimaki T, Nishikawa R, Asai A, Kirino T, Aburatani H. Selective expression of a subset of neuronal genes in oligodendroglioma with chromosome 1p loss. *Brain Pathology* in press
- (7) Mizukami M, Hasegawa H, Kohro T, Toko H, Kudoh T, Zou YZ, Aburatani H, Komuro I. Gene expression profile revealed different effects of angiotensin II receptor blockade and angiotensin-converting enzyme inhibitor on heart failure. *Journal of cardiovascular pharmacology* 42: S1-S6, Suppl. 1 DEC 2003
- (8) Matsuyama S, Iwadata M, Kondo M, Saitoh M, Hanyu A, Shimizu K, Aburatani H, Mishima HK, Imamura T, Miyazono K, Miyazawa K. SB-431542 and Gleevec Inhibit Transforming Growth Factor-beta-Induced Proliferation of Human Osteosarcoma Cells. *Cancer Res.* 63(22): 7791-7798. 2003
- (9) Ye S, Liang X, Yamamoto Y, Zhou JM, Tomita T, Aburatani H, Komiyama M. Simultaneous detection of multiple single nucleotide polymorphism by single-strand-specific nuclease and PNA probe. *Nucleic Acids Res Suppl.* 2003;(3):185-6.
- (10) Matsui Y, Saiura A, Sugawara Y, Sata M, Naruse K, Yagita H, Kohro T, Mataka C, Izumi A, Yamaguchi T,

- Minami T, Sakihama T, Ihara S, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Makuuchi M. Identificaton of gene expression profile in tolerizing murine cardiac allograft by co-stimulatory blockade. *Physiol Genomics*. 2003 Sep 9 [Epub ahead of print]
- (11) Sugiyama D, Kusuhara H, Taniguchi H, Ishikawa S, Nozaki Y, Aburatani H, Sugiyama Y. Functional characterization of rat brain specific organic anion transporter (Oatp14) at the blood-brain barrier: High affinity transporter for thyroxine. *J Biol Chem*. 278(44):43489-95, 2003
- (12) Tsutsumi S, Taketani T, Nishimura K, Ge X, Taki T, Sugita K, Ishii E, Hanada R, Ohki M, Hayashi Y and Aburatani H. Two distinct gene expression signatures in pediatric acute lymphoblastic leukemia with *MLL* rearrangements. *Cancer Research* 63(16):4882-7, 2003
- (13) Jiang S, Tanaka T, Iwanari H, Hotta H, Yamashita H, Kumakura J, Watanabe Y, Uchiyama Y, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Naito M. Expression and localization of P1 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4a (HNF4a) isoforms in human and rats. *Nuclear Receptor* 2003, 1:5
- (14) Sekoguchi E, Sato N, Yasui A, Fukada S, Nimura Y, Aburatani H, Ikeda K, Matsuura A. A novel mitochondrial carnitine-acylcarnitine translocase induced by partial hepatectomy and fasting. *J Biol Chem*. 278: 38796 – 38802, 2003
- (15) Ono R, Shiura H, Aburatani H, Kohda T, Kaneko-Ishino T, Ishino F. Identification of a large novel imprinted gene cluster on mouse proximal chromosome 6. *Genome Res*. 13(7):1696-705. 2003
- (16) Satoh T, Baba M, Nakatsuka D, Ishikawa Y, Aburatani H, Furuta K, Ishikawa T, Hatanaka H, Suzuki M, Watanabe Y. Role of heme oxygenase-1 protein in the neuroprotective effects of cyclopentenone prostaglandin derivatives under oxidative stress. *Eur J Neurosci*. 17(11): 2249-2255. 2003
- (17) Shimizu H, Taniguchi H, Hippo Y, Hayashizaki Y, Aburatani H, Ishikawa T. Characterization of the mouse *Abcc12* gene and its transcript encoding an ATP-binding cassette transporter, an orthologue of human *ABCC12*. *Gene*. 310:17-28. 2003
- (18) Chong JM, Sakuma K, Sudo M, Ushiku T, Uozaki H, Shibahara J, Nagai H, Funata N, Taniguchi H, Aburatani H, Fukayama M. Global and non-random CpG-island methylation in gastric carcinoma associated with Epstein-Barr virus. *Cancer Sci*. 94(1): 76-80. 2003
- (19) Fujiwara Y, Yokoyama M, Sawada R, Seyama Y, Ishii M, Tsutsumi S, Aburatani H, Hanaka S, Itakura H, Matsumoto A. Analysis of comprehensive effects of polyunsaturated fatty acid on mRNA expression using a GeneChip. *J Nutr Sci Vitaminol*, 49: 125-132 2003
- (20) Komiyama M, Ye S, Liang X, Yamamoto Y, Tomita T, Zhou JM, Aburatani H. PNA for One-Base Differentiating Protection of DNA from Nuclease and Its Use for SNPs Detection. *J Am Chem Soc*. 125(13): 3758-62. 2003
- (21) Kashima T, Nakamura K, Kawaguchi J, Takanashi M, Ishida T, Aburatani H, Kudo A, Fukayama M, Grigoriadis AE. Overexpression of cadherins suppresses pulmonary metastasis of osteosarcoma in vivo. *Int J Cancer*. 104(2): 147-54. 2003
- (22) Kano M, Nishimura K, Tsutsumi S, Aburatani H, Hirota K, and Hirose M. Cluster Overlap Distribution Map: Visualization for Gene Expression Analysis Using Immersive Projection Technology. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments* 12(1): 96-109, 2003.
- (23) Kano M, Nishimura K, Ishikawa S, Tsutsumi S, Hirota K, Hirose M, Aburatani H. Expression Imbalance Map: A New Visualization Method for Detection of mRNA Expression Imbalance Regions. *Physiol Genomics*. 13: 31-46, 2003
- (24) Midorikawa Y, Ishikawa S, Iwanari H, Imamura T, Sakamoto H, Miyazono K, Kodama T, Makuuchi M,

Aburatani H. Glypican-3, overexpressed in hepatocellular carcinoma, modulates FGF2 and BMP-7 signaling. Int J Cancer. 103(4): 455-65. 2003

2. 学会発表 該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許

(1) 癌化と関連するムチン様タンパク質及びその利用、特願 2003-154712、2003.5.30

(2) 癌高発現遺伝子、特願 2003-290704、2003.8.8

(3) 胆管癌治療剤及び検出薬、特願 2003-313187、2003.9.4

(4) 肺癌、食道癌、胃癌、腎癌、大腸癌、子宮頸癌、脳腫瘍、膵癌、膀胱癌の診断及び治療方法、特願 2003-404443、2003.12.1

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

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

心臓の組織的解析

分担研究者 寺崎 文生 大阪医科大学第三内科 講師

研究要旨

特発性拡張型心筋症の病因の一つに心筋細胞変性や細胞死が証明されている。しかし、不全心筋における心筋細胞変性・細胞死のメカニズムは必ずしも明かになっていない。そこで、心臓縮小形成術（バチスタ手術）で切除した不全心筋の免疫組織学的検索を行った。その結果、特発性拡張型心筋症の変性心筋細胞においてユビキチン-プロテアソーム系（ubiquitin-proteasome system）の亢進が観察され、心筋細胞変性・細胞死にユビキチン-プロテアソーム系が関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

特発性拡張型心筋症の病因の一つに心筋細胞変性や細胞死が証明されている。しかし、不全心筋における心筋細胞変性・細胞死のメカニズムは必ずしも明かではない。最近、ユビキチン-プロテアソーム系による短寿命タンパク質の分解が細胞の恒常性維持に重要であることが示されている。ユビキチン-プロテアソーム系は細胞周期・細胞増殖に関与していることが明らかとなっているが、一方、ユビキチン-プロテアソーム系で処理できないタンパク質が蓄積すると、細胞死を引き起こすこともある。

そこで、心臓縮小形成術（バチスタ手術）で切除した不全心筋の免疫組織学的検索を行い心筋細胞変性・細胞死におけるユビキチン-プロテアソーム系の関与について検討した。

B. 研究方法

左室縮小形成術を受けた特発性拡張型心筋

症（DCM）患者 19 例を対象とした。左室縮小形成術時切除心筋の一部を光顕的に検索した。また、ユビキチンおよびプロテアソームに対する抗体を用いた免疫組織化学染色を行いユビキチンおよびプロテアソームの発現と局在を検討した。

なお、研究対象者に研究目的と方法につき説明を行い承諾を得た。対照には正常剖検心 4 例を用いた。

C. 研究結果

正常心筋においては、ユビキチンおよびプロテアソームの発現は軽度であった。DCM 心筋の組織学的検索では、光顕的に細胞質内の空胞形成や筋原線維の粗少化、核の変形などの変性所見を示す心筋細胞を認めた。これらの変性心筋細胞において、核近傍の細胞質にユビキチン高度陽性の顆粒の集簇が観察された（図 1）。また、比較的大型の空胞もユビキチン陽性であった。一部の心筋細胞では核の



ヘテロクロマチンにもユビキチン陽性像が観察された。プロテアソームは一部の心筋細胞質に陽性像が観察されたが、核には認められなかった。細胞質におけるユビキチンの発現を NIH イメージソフトウェアを用いて処理したところ、DCM 患者心筋において統計学的に有意に高度であった。

#### D. 考 察

細胞は生理的な環境において転写因子などの種々のタンパク質を細胞内の恒常性の維持のために合成している。一方、ユビキチン-プロテアソーム系 (ubiquitin-proteasome system) はそれらの短寿命タンパク質の選択的タンパク分解に寄与し、細胞の恒常性維持に必要不可欠なものである。

病的な不全心筋において心筋細胞の変性や脱落が観察される。心筋細胞死の形態にはネクローシスやアポトーシスがあるが、心筋細胞変性や細胞死のメカニズムについては未だ不明な点も多い。我々は、心筋細胞において、ネクローシスやアポトーシス以外に自己貪食 (autophagy) を主体とする心筋細胞変性が認められ、一部の変性心筋細胞は多数の自己貪食空胞を伴い細胞死 (autophagic cell death) に陥ることを報告してきた。今回、DCM 患者心筋の心筋細胞変性に伴ってユビキチンおよびプロテアソームの高度発現が認められたことより、心筋細胞変性に、長寿命タンパク質の処理系である自己貪食 (autophagy) 以外にも短寿命タンパク質の処理系であるユビキチン-プロテアソーム系が関与している可能性が示唆された。不全心筋細胞において小胞体ストレスなどの細胞内ストレスが増大していることが報告されており、折りたたみ不全タンパク質 (misfolded proteins) の増

加に伴ってユビキチン-プロテアソーム系が代償機転として亢進し、不全心筋細胞の機能および形態の恒常性維持を行っているものと推察される。しかしながら、ユビキチン-プロテアソーム系の破綻あるいは折りたたみ不全タンパク質の蓄積が直接的に心筋細胞死に繋がるか否か、また自己貪食細胞死 (autophagic cell death) やアポトーシスとの関連など今後の検討が必要である。さらに、DCM 患者心筋において核内にユビキチンが高度陽性を示すことから細胞周期や細胞増殖との関連も示唆され、ユビキチン-プロテアソーム系が不全心筋細胞において果たす役割については今後の研究課題が数多く残されている。

#### E. 結 論

特発性拡張型心筋症の心筋細胞変性および細胞死に、ユビキチン・プロテアソーム系 (ubiquitin-proteasome system) が関与していると考えられる。

#### F. 健康危険情報 該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表 該当なし

##### 2. 学会発表

1) Lysosomal destruction of cardiomyocytes in patients with dilated cardiomyopathy.

第3回日本心不全学会総会 1999年10月

2) 拡張型心筋症患者心筋における ubiquitin-proteasome 系の免疫組織化学的検索.

第35回日本臨床電子顕微鏡学会 2003年

10月

- 3) The ubiquitin-proteasome system is enhanced in degenerated cardiomyocytes of dilated cardiomyopathy.

第68回日本循環器学会 2004年3月

抗ユビキチン抗体による免疫染色像。変性した心筋細胞にユビキチン高度陽性の顆粒状物質の集簇が認められる(矢印)

(×100)

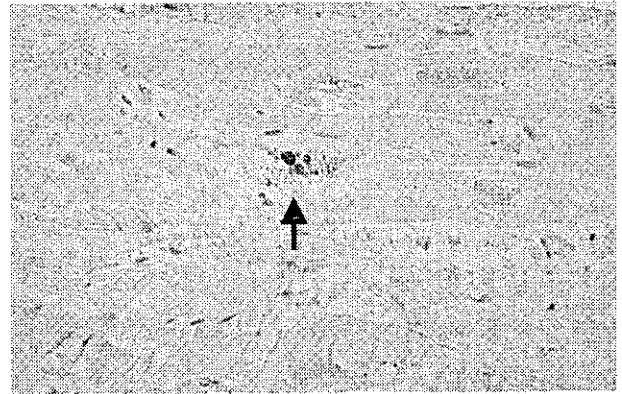


図1

DCM患者心筋(左室縮小形成術切除標本)の

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小室一成	分子生物学、発生工学から考えた病態生理		心不全のNew Concept	中外医学社	東京	2003	1-150

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Yamashita J, Komruo I, et al.	Attenuation of Ischemia/ Reperfusion-Induced Renal Injury in Mice Deficient in Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> Exchanger.	J Pharma Experimental Therapeutic	304	284-293	2003
Funabashi N, Komuro I, et al.	Multiple cystic aneurysms in aortitis demonstrated by three dimensional volume rendering images of multislice computed tomography.	Heart	89	257	2003
Funabashi N, Komuro I, et al.	Coronary artery patency after metallic stent implantation evaluated by multislice computed tomography.	Circulation	107	147-148	2003
Koizumi T, Komuro I, et al.	Improvement of left ventricular dysfunction during exercise by walking in patients with successful percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction.	Circ J	67	233-237	2003

## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Yao A, Komuro I, et al.	Characteristic effects of alpha1-beta1, 2- adrenergic blocking agent, carvedilol, on [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> in ventricular myocytes compared with those of timolol and atenolol.	Circ J	67	83-90	2003
Minamino T, Komuro I, et al.	Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomeres in endothelial dysfunction.	J Cardiol	41	39-40	2003
Iijima Y, Komuro I, et al.	Beating is necessary for transdifferentiation of skeletal muscle-derived cells into cardiomyocytes.	FASEB J	17	1361-1363	2003
Kudou S, Komuro I, et al.	Stretch-modulation of second messengers: effects on cardiomyocyte ion transport.	Prog Biophys Mol Biol	82	57-66	2003
Akazawa H, Komuro I,	Too much Csx/Nkx2-5 is as bad as too little?	J Mol Cell Cardiol	35	227-229	2003
Kayaba Y, Komuro I, et al.	Attenuated defence response and low basal blood pressure in orexin knockout mice.	Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol	285	R581-R593	2003
Akazawa H, Komuro I.	Roles of cardiac transcription factors in cardiac hypertrophy.	Circ Res	92	1079-1088	2003
Nagai T, Komuro I, et al.	Cdc42 plays a critical role in assembly of sarcomere units series of cardiac myocytes.	Biochem Biophys Res Commun	306	806-810	2003