

分担研究者氏名：鄭 忠和

所属機関名：鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学 教授

書籍

1. 新村英士, 阿南隆一郎, 鄭 忠和:肥大型心筋症. 黒川 清, 寺本民生編, EBM 内科処方指針, 中外医学社, 東京, 34-36, 2004
2. 佐々木 健, 阿南隆一郎, 鄭 忠和:拡張型心筋症. 黒川清, 寺本民生編, EBM 内科処方指針, 中外医学社, 東京, 37-46, 2004

雑誌

1. Kihara T, Biro S, Ikeda Y, Fukudome T, Shinsato T, Masuda A, Miyata M, Hamasaki S, Otsuju Y, Minagoe S, Akiba S, Tei C.: Effects of repeated sauna treatment on ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure. *Circ J* 68:1146-1151, 2004
2. Yoshinaga M, Anan R, Nomura Y, Tanaka Y, Tanaka Y, Sarantuya J, Oku S, Nishi S, Kawano Y, Tei C, Arima K.: Prevalence and time of appearance of Brugada electrocardiographic pattern in young male adolescents from a three-year follow-up study. *Am J Cardiol* 94:1186-1189, 2004
3. 阿南隆一郎, 鄭 忠和:二次性心筋症を遺伝子で診る. *Heart View* 8:522-527, 2004
4. 竹中俊宏, 鄭 忠和:心Fabry病. *Heart View* 8:554-558, 2004
5. 竹中俊宏, 鄭 忠和:Agalsidase beta. *Cardiac Practice* 15:427-429, 2004

分担研究者氏名：友池 仁暢

所属機関名：国立循環器病センター 病院長

雑誌

1. Liao Y, Asakura M, Takashima S, Ogai A, Asano Y, Asanuma H, Minamino T, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M.: Benidipine, a long-acting calcium channel blocker, inhibits cardiac remodeling in pressure-overloaded mice. *Cardiovasc Res* 65:879-88, 2005
2. Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, Tachibana T, Ohmori F, Yamagishi M, Kitakaze M, Tomoike H, Miyatake K.: Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 95:143-6, 2005
3. Fujita M, Minamino T, Sanada S, Asanuma H, Hirata A, Ogita H, Okada K, Tsukamoto O, Takashima S, Tomoike H, Node K, Hori M, Kitakaze M.: Selective blockade of serotonin 5-HT_{2A} receptor increases coronary blood flow via augmented cardiac nitric oxide release through 5-HT_{1B} receptor in hypoperfused canine hearts. *J Mol Cell Cardiol* 37:1219-23, 2004
4. Shintani Y, Node K, Asanuma H, Sanada S, Takashima S, Asano Y, Liao Y, Fujita M, Hirata A, Shinozaki Y, Fukushima T, Nagamachi Y, Okuda H, Kim J, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M.: Opening of Ca²⁺-activated K⁺ channels is involved in ischemic preconditioning in canine hearts. *J Mol Cell Cardiol* 37:1213-8, 2004
5. Komamura K, Tatsumi R, Miyazaki J, Matsumoto K, Yamato E, Nakamura T, Shimizu Y, Nakatani T, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M, Kangawa K, Miyatake K.: Treatment of dilated cardiomyopathy with electroporation of

- hepatocyte growth factor gene into skeletal muscle. Hypertension 44 : 365-71, 2004
6. Okada K, Minamino T, Tsukamoto Y, Liao Y, Tsukamoto O, Takashima S, Hirata A, Fujita M, Nagamachi Y, Nakatani T, Yutani C, Ozawa K, Ogawa S, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M. : Prolonged endoplasmic reticulum stress in hypertrophic and failing heart after aortic constriction: possible contribution of endoplasmic reticulum stress to cardiac myocyte apoptosis. Circulation. 110 : 705-12, 2004
 7. Liao Y, Asakura M, Takashima S, Ogai A, Asano Y, Shintani Y, Minamino T, Asanuma H, Sanada S, Kim J, Kitamura S, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M. : Celiprolol, a vasodilatory beta-blocker, inhibits pressure overload-induced cardiac hypertrophy and prevents the transition to heart failure via nitric oxide-dependent mechanisms in mice. Circulation 110 : 692-9, 2004
 8. Asanuma H, Minamino T, Sanada S, Takashima S, Ogita H, Ogai A, Asakura M, Liao Y, Asano Y, Shintani Y, Kim J, Shinozaki Y, Mori H. : Beta-adrenoceptor blocker carvedilol provides cardioprotection via an adenosine-dependent mechanism in ischemic canine hearts. Circulation 109 : Sep-73, 2004
 9. 中谷武嗣：補助循環と心臓移植. CURRENT THERAPY 22 : 175-180, 2004
 10. 中谷武嗣, 花谷彰久：心臓移植療法のパラダイムシフト. 治療 86 : 2147-2155, 2004
 11. Fujii H, Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Hanatani A, Ohtsu Y, Ishida M, Yutani C, Miyatake K, Kitamura S. : A novel application of myocardial contrast echocardiography to evaluate angiogenesis by autologous bone marrow cell transplantation in chronic ischemic pig model. J Am Coll Cardiol 43 : 1299-1305, 2004

分担研究者氏名：吉川 純一

所属機関名：大阪市立大学大学院医学研究科循環器病態内科学 教授

なし

分担研究者氏名：山口 巖

所属機関名：筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

雑誌

1. Irukayama-Tomobe Y, Miyauchi T, Sakai S, Kasuya Y, Ogata T, Takanashi M, Iemitsu M, Sudo T, Goto K, Yamaguchi I. : Endothelin-1-induced cardiac hypertrophy is inhibited by activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α partly via blockade of c-Jun NH2-terminal kinase pathway. Circulation 109 : 904-910, 2004
2. Ogata T, Miyauchi T, Sakai S, Takanashi M, Irukayama-Tomobe Y, Yamaguchi I. : Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats is ameliorated by the peroxisome proliferator-activated receptor- α activator fenofibrate, partly by suppressing inflammatory responses associated with the nuclear factor-kappa-B pathway. Journal of the American College of Cardiology 43 : 1481-1488, 2004
3. Miyauchi T, Fujimori A, Maeda S, Iemitsu M, Sakai S, Shikama H, Tanabe T, Matsuda M, Goto K, Yamaguchi I. : Chronic administration of an endothelin-A receptor antagonist improves exercise capacity in rats with myocardial infarction-

induced congestive heart failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 44 : S64-S67, 2004

4. Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, Tanabe T, Takanashi M, Matsuda M, Yamaguchi I.: Exercise training improves cardiac function-related gene levels through thyroid hormone receptor signaling in aged rats. *American Journal of Physiology* 286 : H1696-H1705, 2004

分担研究者氏名：北浦 泰

所属機関名：大阪医科大学第三内科 教授

書籍

1. 北浦 泰, 寺崎文生：拘束型心筋症. 矢崎義雄他編, 心臓病の外来診療, 日本医師会, 東京, S184-S186, 2004
2. 北浦 泰, 寺崎文生：不整脈源性右室心筋症. 江頭健輔他編, 心臓ナビゲーター, メディカルレビュー社, 東京, 258-259, 2004
3. 北浦 泰：心筋炎. 山口 徹他編, 循環器疾患最新の治療 2004-2005, 南江堂, 東京, 163-166, 2004

雑誌

1. 寺崎文生, 北浦 泰：拡張型心筋症を呈する心臓サルコイドーシス. *日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会雑誌* 24 : 21-30, 2004
2. 寺崎文生, 北浦 泰：慢性心筋炎を識る. *Heart View* 8 : 64-73, 2004
3. Kitaura Y et al : Evidence of viral infection in the myocardium of American and Japanese patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* 94 : 602-605, 2004
4. Kitaura Y et al : Core protein of hepatitis C virus induces cardiomyopathy. *Circulation Research* 96 : 148-150, 2005
5. Kitaura Y et al : Effects of cellular cardiomyoplasty on ventricular remodeling assessed by doppler echocardiography and topographic immunohistochemistry. *Circulation Journal* 68 : 580-586, 2004
6. Kitaura Y et al : Acute effects of diltiazem on regional left ventricular diastolic filling dynamics in patients with hypertrophic cardiomyopathy as assessed by color kinesis. *Circulation Journal* 68 : 1035-1040, 2004
7. 北浦 泰：生活習慣病と RAS. *Angiotensin Research* 1 : 351-356, 2004
8. 北浦 泰：家庭血圧で捕らえる血圧変動. *MEDICO* 35 : 464-466, 2004
9. 北浦 泰：心臓由来脂肪酸結合蛋白 (H-FABP) の定量法開発と臨床的意義. *検査と技術* 32 : 719-725, 2004
10. 北浦 泰：Nicolandil は慢性心不全ラットモデルの左心機能を改善する. *Therapeutic Research* 25 : 497-498, 2004
11. 寺崎文生, 北浦 泰：献腎移植に対するヒト心房性 Na 利尿ペプチドの使用経験. *循環器科* 55 : 599-601, 2004

分担研究者氏名：川名 正敏

所属機関名：東京女子医科大学附属青山病院循環器内科 教授

雑誌

1. Kuwahara-Watanabe K, Hidai C, Ikeda H, Aoka Y, Ichikawa K, Iguchi N, Okada-Ohno M, Yokota J, Kasanuki H, Kawana M: Heparin regulates transcription of endothelin-1 gene in endothelial cells. *J Vasc Res*, In press, 2005
2. Shrestha B, Hidai C, Ikeda H, Okada-Ohno M, Kasanuki H, Kawana M.: Endothelin-1 gene expression in endothelial cells is potently inhibited by a vasodilator, diltiazem. *Hypertens Res* 27: 409-15, 2004

分担研究者氏名：木村 彰方

所属機関名：東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授

雑誌

1. Arimura T, Hayashi T, Terada H, Lee SY, Zhou Q, Takahashi M, Ueda K, Nouchi T, Hohda S, Sibutani M, Hirose M, Chen J, Park JE, Yasunami M, Hayashi H, Kimura A: A Cypher/ZASP mutation associated with dilated cardiomyopathy alters the binding affinity to protein kinase C. *J. Biol. Chem.* 279: 6746-6752, 2004
2. Ueda K, Nakamura K, Hayashi T, Inagaki N, Takahashi M, Arimura T, Morita H, Higashiyama Y, Hirano Y, Yasunami M, Takishita S, Yamashina A, Ohe T, Sunamori M, Hiraoka M, Kimura A: Functional characterization of a trafficking-defective HCN4 mutation, D553N, associated with cardiac arrhythmia. *J. Biol. Chem* 279: 27194-27198, 2004
3. Komamura K, Iwai N, Kokame K, Yasumura Y, Kim J, Yamagishi M, Morisaki T, Kimura A, Tomoike H, Kitakaze M, Miyatake K: The role of a common TNNT2 polymorphism in cardiac hypertrophy. *J. Hum. Genet.* 49: 129-133, 2004
4. Aizawa Y, Ueda K, Wu LM, Inagaki N, Hayashi T, Takahashi M, Ohta M, Kawano S, Hirano Y, Yasunami M, Aizawa Y, Kimura A, Hiraoka M: Truncated KCNQ1 mutant, A178fs/105, forms hetero-multimer channel with wild-type causing a dominant-negative suppression due to trafficking. *FEBS Lett* 574: 145-150, 2004
5. Sasano T, Ueda K, Orikabe M, Hirano Y, Kawano S, Yasunami M, Isobe M, Kimura A, Hiraoka M: Novel C-terminus frameshift mutation, 1122fs/147, of HERG in LQT2: additional amino acids generated by frameshift cause accelerated inactivation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 37: 1205-1211, 2004
6. Hayashi T, Arimura T, Itoh-Satoh M, Ueda K, Hohda S, Inagaki N, Takahashi M, Hori H, Yasunami M, Nishi H, Koga Y, Nakamura H, Matsuzaki M, Cho BY, Bae SW, You CW, Han KH, Park JE, Knöll R, Hoshijima M, Chien KR, Kimura A: TCAP mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *J. Am. Col. Cardiol.* 44: 2192-2201, 2004

分担研究者氏名：島田 俊夫

所属機関名：島根大学医学部附属病院循環器内科 診療科長

なし

分担研究者氏名：田中 雅嗣

所属機関名：東京都老人総合研究所 部長（参事研究員）

雑誌

1. Matsui T, Hogetsu K, Akao Y, Tanaka M, Sato T, Kumasaka T, Tanaka N : Crystallization of X-ray analysis of the N-terminal core domain of a tumor-associated human DEAD-box helicase, rck/p54. *Crystallogr D Biol Crystallogr* 60 : 156-159, 2004
2. Yamada Y, Ichihara S, Izawa H, Tanaka M, Yokota M : Genetic risk for coronary artery disease in individuals with or without type 2 diabetes. *Mol Genet Metab* 81 : 282-290, 2004
3. Takagi K, Yamada Y, Gong J-S, Sone T, Yokota M, Tanaka M : Association of a 5178C>A (Leu237Met) polymorphism in the mitochondrial DNA with a low prevalence of myocardial infarction in Japanese individuals. *Atherosclerosis* 175 : 281-286, 2004
4. Tanaka M, Cabrera VM, Gonzalez AM, Larruga JM, Takeyasu T, Fuku N, Guo L-J, Hirose R, Fujita Y, Kurata M, Shinoda K-i, Umetsu K, Yamada Y, Oshida Y, Sato Y, Hattori N, Mizuno Y, Arai Y, Hirose N, Ohta S, Ogawa O, Tanaka Y, Kawamori R, Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Shimokata H, Suzuki R, Shimodaira H : Mitochondrial genome variation in eastern Asia and the peopling of Japan. *Genome Res* 14 : 1832-1850, 2004
5. Munakata K, M, Tanaka K, Mori S, Washizuka M, Yoneda O, Tajima T, Akiyama S, Nanko H, Kunugi K, Tadokoro N, Ozaki T, Inada K, Sakamoto T, Fukunaga Y, Iijima N, Iwata M, Tatsumi K, Yamada T, Yoshikawa T, Kato : Mitochondrial DNA 3644T-->C mutation associated with bipolar disorder. *Genomics* 84 : 1041-1050, 2004
6. Guo L-J, Oshida Y, Fuku N, Takeyasu T, Fujita Y, Kurata M, Sato Y, Ito M, Tanaka M. : Mitochondrial genome polymorphisms associated with type-2 diabetes or obesity. *Mitochondrion*, in press, 2004
7. Niemi AK, Moilanen JS, Tanaka M, Hervonen A, Hurme M, Lehtimäki T, Arai Y, Hirose N, Majamaa K. : A combination of three common inherited mitochondrial DNA polymorphisms promotes longevity in Finnish and Japanese subjects. *Eur J Hum Genet* 13 : 166-170, 2005

分担研究者氏名：河合 祥雄

所属機関名：順天堂大学医学部循環器内科 助教授

書籍

1. 河合祥雄, 鈴木宏昌, 山田京志 : たこつぼ型心筋障害. 浅田祐市郎, 江頭健輔, 甲斐久史, 古森公浩, 佐田政隆, 室原豊明編, 心臓病ナビゲーター, メディカルレビュー社, 東京, 270-271, 2004

雑誌

1. 河合祥雄, 山田京志 : たこつぼ心筋症（たこつぼ様一過性心機能障害）の再現性について. *心臓* 36 : 30-33, 2004
2. 河合祥雄, 山田京志, 鈴木宏昌 : ” たこつぼ心筋障害 ” の病理. *Heart View* 8 : 159-166, 2004

3. 山田京志, 河合祥雄: たこつぼ心筋症とは. Heart View 8: 588-592, 2004
4. 河合祥雄: たこつぼ心筋障害（たこつぼ心筋症）の診断の手引き（第2案）作成過程. 心臓 36: 466-468, 2004
5. 河合祥雄: たこつぼ型心筋障害. 臨床麻酔 28: 1345-1349, 2004

分担研究者氏名: 廣江 道昭

所属機関名: 国立国際医療センター 第一専門外来部長

雑誌

1. Morimoto S, Imanaka-Yoshida K, Hiramitsu S, Kato S, Ohtsuki M, Uemura A, Kato Y, Nishikawa T, Toyozaki T, Hishida H, Yoshida T, Hiroe M: The diagnostic utility of tenascin-C for evaluation of activity of human acute myocarditis. J Pathol 205: 460-467, 2005
2. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T: Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: Multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling. Histol Histopathol 19: 517-525, 2004

分担研究者氏名: 由谷 親夫

所属機関名: 国立循環器病センター臨床検査部 部長

なし

分担研究者氏名: 宮武 邦夫

所属機関名: 国立循環器病センター 副院長

なし

分担研究者氏名: 北風 政史

所属機関名: 国立循環器病センター 生理機能検査部長

なし

分担研究者氏名: 磯部 光章

所属機関名: 東京医科歯科大学大学院循環制御内科学 教授

雑誌

1. Maejima Y, Adachi S, Ito H, Nobori K, Tamamori -Adachi M, Isobe M.: Nitric oxide inhibits ischemia/reperfusion -induced myocardial apoptosis by modulating cyclin A-associated kinase activity. Cardiovasc Res 59: 308-320, 2003
2. Isobe M, Kosuge H, Koga N, Futamatsu H, Suzuki J.: Gene therapy for heart transplantation -associated acute rejection, ischemia/ reperfusion injury and coronary arteriosclerosis. Curr Gene Ther 4: 145-152, 2004

3. Onai Y, Suzuki J, Kakuta T, Maejima Y, Haraguchi G, Furusawa H, Muto S, Itai A, Isobe M.: Inhibition of I κ B phosphorylation in cardiomyocytes attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 63:51-59, 2004
4. Yamaura K, Ito K, Tsukioka K, Wada Y, Makiuchi A, Sakaguchi M, Akashima T, Fujimori M, Sawa Y, Morishita R, Matsumoto K, Nakamura T, Suzuki J, Amano J, Isobe M.: Suppression of acute and chronic rejection by hepatocyte growth factor in a murine model of cardiac transplantation: Induction of tolerance and prevention of cardiac allograft vasculopathy. *Circulation* 110:1650-1657, 2004
5. Wakizono-Azuma R, Suzuki J, Ogawa M, Futamatsu H, Koga N, Onai Y, Kosuge H, Isobe M.: HMG-CoA reductase inhibitor attenuates experimental autoimmune myocarditis through inhibition of T cell activation. *Cardiovasc Res* 64:412-420, 2004
6. Maejima Y, Adachi S, Morikawa K, Ito H, Isobe M.: Nitric oxide inhibits myocardial apoptosis by preventing caspase-3 activity via S-nitrosylation. *J Moll Cell Cardiol* 38:163-174, 2005

分担研究者氏名：岡野 光夫

所属機関名：東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 所長・教授

雑誌

1. 清水達也, 岡野光夫：細胞シート工学を利用した組織再構築. *Bio Clinica* 19(10):74-78, 2004
2. 清水達也, 岡野光夫：血管再生医学 Overview. *血管医学* 5(6):535-536, 2004

分担研究者氏名：福田 恵一

所属機関名：慶應義塾大学医学部呼吸循環器内科 講師

書籍

1. Keiichi Fukuda: Regeneration of cardiomyocytes from bone marrow stem cells and application to cell transplantation therapy, edited by Richard K. Burt and Alberto Marmont, *Stem Cell Therapy for Autoimmune Disease*, Landes Bioscience, USA, 39-48, 2004
2. 福田恵一：再生医学による心臓病治療. 永井良三他編, 先端医療シリーズ 28 心臓病 心臓病の最新医療, 先端医療技術研究所, 東京, 5-9, 2004
3. 福田恵一：心筋幹細胞. 松島綱治, 酒井敏行, 石川 昌, 稲寺秀邦編, 予防医学事典, 朝倉書店, 東京, in press, 2005

雑誌

1. Shinsuke Yuasa, Keiichi Fukuda, et al.: Cardiomyocytes undergo cells division following myocardial infarction is a spatially and temporally restricted event in rats. *Mol Cell Biochem* 259:177-181, 2004
2. Yasuyo Hisaka, Keiichi Fukuda, et al.: Powerful and controllable angiogenesis by using gene-modified cells expressing human hepatocyte growth factor and thymidine kinase. *J Am Coll Cardiol* 43(10):1915-1922, 2004
3. Masaki Ieda, Keiichi Fukuda, et al.: Endothelin-1 regulates cardiac sympathetic

- nerve innervation in the rodent heart by controlling nerve growth factor expression. *J Clin Invest* 113(6): 876-884, 2004
4. Eiichi Takahashi, Keiichi Fukuda, et al.: LIF activates cardiac L-type Ca^{2+} channels via phosphorylation of serine 1829 in the rabbit Cav1.2 subunit. *Circ Res* 94(9): 1242-1248, 2004
 5. Naoichiro Hattori, Haruko Kawaguchi, Keiichi Fukuda, et al.: Purified cardiomyocytes from bone marrow mesenchymal stem cells produce stable intracardiac grafts in mice. *Cardiovasc Res* 65: 334-344, 2005
 6. Keiichi Fukuda: Regenerative medicine for cardiomyocytes. *Jap Med Ass J.* 47(7): 328-332, 2004
 7. Hiroshi Kawada, Jun Fujita, Keiichi Fukuda, et al.: Non-hematopoietic mesenchymal stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction. *Blood* 104(12): 3581-3587, 2004
 8. Mimi Tamamori-Adachi, Kentaro Hayashida, Keiichi Fukuda, et al.: Down-regulation of p27Kip1 promotes cell proliferation of rat neonatal cardiomyocytes induced by nuclear expression of cyclin D1 and CDK4. *J Biol Chem* 279(48): 50429-50436, 2004
 9. Yuji Itabashi, Keiichi Fukuda, et al.: A new method for manufacturing cardiac cell-sheets using fibrin-coated dishes and its electrophysiological studies by optical mapping. *Artif Organs* 29(2): 95-103, 2005
 10. Kentaro Hayashida, Keiichi Fukuda, et al.: Bone marrow derived cells contribute to pulmonary vascular remodeling in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *CHEST*, in press, 2005
 11. Keiichi Fukuda: Current status of myocardial regeneration and cell transplantation. *Future Cardiology*, in press, 2005
 12. 林田健太郎, 福田恵一: 循環器疾患における再生療法: 心筋細胞の再生. *The Circulation Frontier* 8 (1): 18-25 2004
 13. 真鍋知宏, 福田恵一: 外科領域における再生医療の現状と展望: 6. 心筋細胞の新生, 再生療法の現状と展望. *日本外科学会雑誌* 105(8): 454-458, 2004
 14. 藤田 淳, 福田恵一: 動き出す心筋創生: 骨髄細胞からの心筋再生. *分子心血管病* 5(3): 233-238, 2004
 15. 川口治子, 福田恵一: 再生医療による心臓病治療の最前線ー基礎と臨床ー: 心筋の細胞治療. *Cardiovascular Med-Surg* 6(3): 327-334, 2004
 16. 福田恵一: 骨髄幹細胞を用いた筋組織再生: 心筋細胞の再生. *Molecular Medicine* 41(3): 344-349, 2004
 17. 福田恵一: 骨髄幹細胞由来の再生心筋細胞の特徴と機能解析. *Jap J Electrocardiology supplement* 324: S3-3-14, 2004
 18. 福田恵一: 心筋再生と細胞移植の現状. *循環器科* 56(4): 385-392, 2005
 19. 福田恵一: Melvin L. Marcus Young Investigator Awards in Cardiovascular Disease. *AHA ハイライト* 2004, in press, 2005
 20. 福田恵一: G-CSF による骨髄筋前駆細胞の動員. *Medical Science Digest.* 31(2): 38-40, 2005
 21. 下地顕一郎, 福田恵一: 心筋の再生. *分子リウマチ* 1(4): 313-317, 2004
 22. 板橋裕史, 福田恵一: 間葉系幹細胞を用いた心筋再生. *血液フロンティア* 15(2): 237-242, 2005

分担研究者氏名：小室一成
所属機関名：千葉大学循環病態医科学 教授

なし

分担研究者氏名：武田 信彬
所属機関名：東京慈恵会医科大学青戸病院総合診療部 教授

書籍

1. 武田信彬：ミトコンドリア遺伝子異常. 細田瑳一, 篠山重威, 北村惣一郎編, 心臓病, 先端医療技術研究所, 東京, 75-78, 2004
2. 武田信彬：心不全・基礎. 代田浩之, 野出孝一編, 循環器医が治療する糖尿病と大血管障害, メジカルビュー社, 東京, 49-53, 2004

雑誌

1. Sethi R, Shao Q, Takeda N, et al : Changes in beta-adrenoceptors in heart failure due to myocardial infarction are attenuated by blockade of renin-angiotensin system. Mol Cell Biochem 263 : 11-20, 2004
2. BabickAP, CantorEJF, Takeda N, et al : Cardiac contractile dysfunction in J2N-k cardiomyopathic hamsters is associated with impaired SR function and regulation. Am J Physiol Cell Physiol 287 : C1202-C1208, 2004

分担研究者氏名：今中 恭子
所属機関名：三重大学医学部病理 講師

雑誌

1. Morimoto S, Imanaka-Yoshida K, Hiramitsu S, Kato S, Ohtsuki M, Uemura A, Kato Y, Nishikawa T, Toyozaki T, Hishida H, Yoshida T, Hiroe M : The diagnostic utility of tenascin-C for evaluation of activity of human acute myocarditis. J Pathol 205 : 460-467, 2005
2. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T : Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: Multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling. Histol Hisopathol 19 : 517-525, 2004

分担研究者氏名：北畠 顕
所属機関名：北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学分野 教授

雑誌

1. Hiroshi Okamoto, Akira Kitabatake : Remodeling and molecular mechanisms in heart failure. Akira Kitabatake. HOKKAIDO UNIVERSITY MEDICAL LIBRARY SERIES46 HOKKAIDO UNIVERSITY MEDICAL LIBRARY Sapporo, 1-36, 2004
2. 河合祥雄, 岡本 洋ら: たこつぼ心筋傷害(たこつぼ心筋症)診断の手引き(第2案). 心臓 東京, 36 (6) : 466-468, 2004
3. 岡本 洋, 北畠 顕 : 心筋症の診療の変遷と現況. 内科 95 巻 4 号, 597-601, 2005 4. 北畠

- 題：慢性心不全の病態と治療. 日本内科学会誌 93巻 9号 1739-1748
5. 岡本 洋：質疑応答 Q&A わが国における心筋症の予後. 日本醫事新報 4200:86-87 2004
 6. 北畠 顕, 岡本 洋：拡張型心筋症 心臓病の外来診療 生涯教育シリーズ -65 (日本医師会雑誌特別号) 132(8):S179-S183, 2004
 7. 監修・編集：矢崎義雄, 大林完二, 小川 聡, 堀 正二, 松崎益徳, 永井良三：日本医師会 東京
 8. 磯部光章, 岡本 洋, 廣江道昭, 和泉 徹：座談会 心筋症一成因から診断・治療まで. 内科 95巻4号, 727-739, 2005

雑誌

1. Tsukamoto T, Ito Y, Noriyasu K, Morita K, Katoh C, Okamoto H, Tamaki N. Quantitative assessment of regional myocardial flow reserve using Tc-99m-sestamibi imaging comparison with results of O-15 water PET- Circulation J. 69(2): 188-193, 2005
2. T. Watanabe, T. Miyatake, H. Kumamoto, N. Mafune, S. Kubota, H. Okamoto, T. Murashita, T. Uede, and K. Yasuda Adenovirus-mediated CTLA4 immunoglobulin G gene therapy in cardiac xenotransplantation. Transplantation Proceedings 36 (8), 2004, 2478-2479
3. Matsui Y, Okamoto H, Jia N, Akino M, Uede T, Kitabatake A, Nishihira J. Blockade of macrophage migration inhibitory factor ameliorates experimental autoimmune myocarditis. J Mol Cell Cardiol. 2004 37(2):557-66.
4. Yasumura Y, Miyatake K, Okamoto H, Miyauchi T, Kawana M, Tsutamoto T, Kitakaze M, Matsubara H, Takaoka H, Anzai T, Himeno H, Yokoyama H, Yokoya K, Shintani U, Hashimoto K, Koretsune Y, Nakamura Y, Imai K, Maruyama S, Masaoka Y, Sekiya M, Shiraki T, Shinohara H, Ozono K, Matsuoka T, Miyao Y, Nomura F. Rationale for the use of combination angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker therapy in heart failure. Circ J. 2004 68(4):361-6.
5. Matsui Y, Jia N, Okamoto H, Kon S, Onozuka H, Akino M, Liu L, Morimoto J, Rittling SR, Denhardt D, Kitabatake A, Uede T. Role of osteopontin in cardiac fibrosis and remodeling in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. Hypertension. 2004 43(6):1195-201.

別添資料(1)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

特発性心筋症に関する調査研究班

平成 16 年度 第 1 回班会議

抄録集

日 時：2004 年 10 月 8 日(金) 9：55～17：10

会 場：北海道大学大学院医学研究科・医学部図書館
3 階第一会議室

[病態・診断：自己免疫・心筋炎Ⅰ]

1. 自己免疫性心筋炎および急性心拒絶反応におけるHGFの役割

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科循環制御内科学

鈴木淳一、二松秀樹、磯部光章

信州大学医学部第二外科

山浦一宏、天野 純

【目的】 HGFは様々な生物学的活性を有しているが、心血管系炎症性疾患での役割は不明である。心筋炎および心移植拒絶反応におけるHGFの役割を明かにすることが本研究の目的である。

【方法】 ブタ心筋ミオシン誘起性ラット自己免疫性心筋炎モデルを作成して解析した。HGF発現プラスミドをHVJ-liposome法により導入し、21日後に心臓を摘出した。効果判定は、心体重比、心エコー、病理、RPAなどで定量的に実施した。心臓移植における解析には、フルアロミスマッチのマウス間で異所性に心臓を移植し、移植後14日よりリコンビナントHGFを投与した。拒絶までの日数、病理、RPAなどで定量的に評価した。

【結果】 心筋炎において、HGFは心体重比増加および心機能低下を抑制し、細胞浸潤や線維化の程度を低下させた。さらに、HGFはIFN- γ などのTh1サイトカインの転写発現を抑制し、IL-4、IL-10等のTh2サイトカイン発現を増強させた。心臓移植においても、HGFは移植心の生着を延長し、血管病変や線維化の進行も抑制した。さらに、HGFはTh1サイトカインの転写発現を抑制してTh2発現を増強させ、約半数の移植心ではHGF投与により免疫寛容が導入された。

【総括】 HGFには、心保護作用のみならず免疫反応に関与する効果もあることが確認され、心血管系炎症疾患に対する新しい治療の有望なターゲットとなる可能性が示唆された。

2. 細胞膜 Na-K-ATPase に対する反復する一過性免疫刺激が、心肥大に与える影響

北里研究所病院内科*、慶應義塾大学医学部呼吸循環器内科

馬場彰泰*、吉川勉、島田恵*、赤石誠*、土本寛二*、小川聡

【目的】 β 1 アドレナリン受容体やトロポニン I を標的とした持続性の液性免疫刺激は、拡張型心筋症類似の心病変を形成する。また亜急性の血圧上昇時にも、一過性ではあるが、生理活性を有する抗心筋自己抗体が産生される。しかし、これらの一過性免疫反応が反復した場合の心病変については未知である。今回の検討では、細胞膜 Na-K-ATPase を標的として、反復する一過性免疫刺激が心肥大に及ぼす影響について検討した。

【方法】30 日齢オス Wistar ラットに、1 ヶ月間隔で計 2 回の免疫を行った。実薬群は Na-K-ATPase エピトープペプチド 1mg+アジュバントを、対照群はアジュバントのみを皮下注射した。300 日齢時より同様の方法で再度、1 ヶ月間隔で計 2 回の免疫を行った。無作為に分割した計 4 群（各 n=5）について、400 日齢時の開胸所見を比較した。心体重比、心筋 HE 染色像、血漿 BNP 値、ならびに抗 Na-K-ATPase 抗体 (IgG) 力価 (20 倍以上を陽性) を検討した。

【結果】開胸時の体重は 4 群間に差はなく、いずれの群においても心筋組織に炎症性細胞浸潤は認めなかった。しかし心体重比および血漿 BNP 値は、『30D+300D+』群においてのみ他 3 群と比較して、高値を示した（表、* $p<0.01$ ）。抗心筋抗体は、初回免疫（30 日齢）とかかわりなく、追加免疫（300 日齢）で実薬だった全 10 例で陽性を示した。

群 (n= 5)	体重 (g)	心体重比 (mg/g)	抗心筋抗体価 (<20 : 40 : 80 : >160)	BNP 値 (pg/ml)
30D- / 300D-	539±37	3.41±0.13	5 : 0 : 0 : 0	65±17
30D- / 300D+	536±42	3.67±0.16	0 : 1 : 3 : 1	86±18
30D+ / 300D-	529±31	3.46±0.16	5 : 0 : 0 : 0	67±16
30D+ / 300D+	501±17	3.96±0.14 *	0 : 0 : 4 : 1	118±20 *

30D- / 300D- : 30 日および 300 日ともにアジュバントのみ免疫した群

30D- / 300D+ : 30 日にはアジュバントのみ、300 日にはペプチドを免疫した群

30D+ / 300D- : 30 日にはペプチドを、300 日にはアジュバントのみ免疫した群

30D+ / 300D+ : 30 日および 300 日ともにペプチドを免疫した群

【総括】細胞膜 Na-K-ATPase に対する免疫刺激は、一過性であっても反復することで、心肥大を生じさせる。

3. 抑制性G蛋白シグナル阻害は自己免疫性心筋炎を二方向に修飾する

北里大学医学部 内科学Ⅱ

中野浩成、猪又孝元、西井基継、竹内一郎、小板橋俊美、品川弥人、
竹端 均、和泉 徹

【背景】交感神経 β 受容体刺激が、心不全の発現に重要な役割を担っていることが広く知られている。そのシグナル伝達を担う G 蛋白の制御が不全心筋における心筋収縮の調節因子として注目を集めているが、心筋組織炎症に関しての検討は皆無である。

【目的】抑制性 G 蛋白(Gi)阻害薬（百日咳毒素: PTX）による自己免疫性心筋炎への病態修飾効果を検討する。

【方法】従来法に基づき、5 週齢メスルイスラットに心筋ミオシン・完全フロイントアジュバント混和物を皮下注射し、実験的自己免疫性心筋炎 (EAM) ラットを作成した。PTX の投与時期により、ミオシン免疫と同時投与（導入期）およびミオシン免疫後 14 日目（効果期）の 2 群に分けた。ラットは免疫後 21 日目に屠殺し EAM の評価を行った。一方、CM2 特異的 T 細胞株を尾静脈より静注することで EAM ラットを作成し、免疫後 9 日目に屠殺し同様の評価を行った。

【結果】 導入期における PTX の投与は EAM を悪化させたが、効果期での投与では逆に EAM を改善した（肉眼的心筋炎スコア: PTX 0, 4 μ g/rat 導入期 2.5 $\pm$ 1.0, 4.0 $\pm$ 0.0, 効果期 3.3 $\pm$ 0.6, 1.1 $\pm$ 0.9 $P<0.01$ ）。CM2 特異的 T 細胞株免疫による EAM においても、心筋炎は改善された（肉眼的心筋炎スコア: PTX 0, 4 μ g/rat 4.0 $\pm$ 0.0, 0.0. $\pm$ 0.0 $P<0.01$ ）。

【結論】 PTX はその投与時期により、EAM 発症に対して反対方向の修飾効果を示した。これは、導入期の Gi 阻害は T 細胞の増殖促進をもたらし、一方、効果期の Gi 阻害は T リンパ球の局所接着および遊走の抑制をきたしたことが想定された。したがって、G 蛋白シグナルは、心筋組織炎症の免疫制御において重要な意義を有すると考えられる。

4. 慢性透析患者におけるC型肝炎ウイルス感染の心血管事故に及ぼす影響

島根大学医学部付属病院 循環器内科

公受伸之、島田俊夫、村上 陽、加藤晴美、石橋 豊

おおつかクリニック

鈴木恵子

京都大学大学院大学医学研究科循環病態学

松森 昭

【目的】 本会議で慢性透析患者において HCV 感染は心筋障害及び Aortic stiffness に強く関与する事を明らかにしてきた。この結果より、透析患者において HCV 感染は肝臓疾患のみならず心血管疾患の発症にも影響することが考えられる。本研究では HCV 感染の心脳血管事故への関与を前向きに検討を行った。

【方法】 対象は単一施設にて維持血液透析を受けている慢性腎不全患者 94 名（年齢 64 ±12 才、男性 60 名、女性 34 名）。登録は 2002 年 10 月。観察期間は 2002 年 10 月から 2004 年 8 月まで。観察期間中 5 名死亡（肝硬変 1 例、脳出血 1 例、肺炎 2 例、ASO に伴う敗血症 1 例）、11 名非致死性心脳血管イベント（末梢動脈形成術 2 例、心不全 2 例、一過性脳虚血発作 1 例、心筋梗塞 2 例、狭心症（PCI, CABG）2 例、狭心症 2 例）であり、エンドポイントを総死亡と致死性非致死性心脳血管イベントとした。HCV-Ab は 28 名、HCV-RNA は 17 名に陽性。検討項目は年齢、透析期間、ヘマトクリット、CRP、DM の有無、Alb、左室重量係数（LVMI）、血漿 BNP 濃度、心筋トロポニン T、HCV-RNA の有無、Kt/V、登録時の心脳血管疾患の有無、平均血圧、脈圧、P、Ca である。統計は、 χ^2 検定、unpaired t test、多変量解析に COX 比例ハザードモデルを用いた。

【結果】 HCV-RNA 陽性群では有意に透析期間が長かった（ $p<0.0001$ ）。死亡例では有意に透析期間が長く（ $p<0.01$ ）、また心筋トロポニン T も高い傾向（ $p=0.056$ ）であった。致死性及び非致死性心脳血管疾患発症群では LVMI、血漿 BNP 濃度、脈圧が有意に大で（ $p<0.01$ ）、糖尿病、心脳血管疾患合併例が有意に多かった。総死亡に対しては HCV-RNA（HR 21.2, $p = 0.006$ ）が、致死性及び非致死性心脳血管イベントに対しては HCV-RNA（HR 5.9, $p = 0.0046$ ）、DM（HR 4.8, $p = 0.0115$ ）、心脳血管障害の既往（HR 5.2, $p = 0.0223$ ）、LVMI（50mg に対する HR 2.3, $p = 0.0482$ ）の 4 項目が独立した予測因子であった。

【総括】 慢性血液透析患者において HCV 感染は総死亡、及び心脳血管イベントの独立した予測因子である。

5. 心筋炎多施設治療試験(Myocarditis Treatment Trial)における C型肝炎ウイルス感染頻度

京都大学大学院医学研究科循環器内科学

松森 昭

ネブラスカ大学病理・微生物学

Nora M. Chapman, Steven M. Tracy

コバンス セントラル ダイアグノスティクス

Jay W. Mason

【目的】C型肝炎ウイルス(HCV)は種々の心疾患をきたすことが明らかとなっている。本研究では、米国を中心として実施された心筋炎に対する免疫抑制療法が多施設共同研究のため保存された血清を用いて、心筋炎における HCV 感染頻度を明らかにすることを目的とした。

【方法】・米国、カナダ、日本の 31 施設において、1986 年～1990 年の間に、心不全の病歴 (2 年以内) を有し、心エコー図、運動負荷試験、心筋生検を実施し、駆出分画 45%未満で冠動脈疾患が除外できた症例が登録された。

心筋生検によりダラス基準に従い“心筋炎”、“境界型心筋炎”、“非心筋炎”に分類された。2,233 例の登録例のうち 2003 年まで-80℃で保存された 1,355 例の血清を検討した。

抗 HCV 抗体は AxSYM HCV Dynapack-II (Abbott 社)、HCV RNA 定量は AMPLICOR(Roche 社)、HCV 型分類は PCR 法により行った。血中心筋トロポニン I は AxSYM Troponin I (Abbott 社)により測定し、2.0 ng/ml 以上を異常値とした。

【結果】HCV 抗体は、1,355 例中 59 例 (4.4%)で陽性で、Dallas 基準を満たした“心筋炎”群で 102 例中 6 例 (5.9%)、Dallas 基準を満たさない群で 1,253 例中 53 例 (4.2%)で陽性であった。米国における一般住民の HCV 感染率は 1.8% (n=21,241、N Eng J Med 1999; 341:556)と報告されており、この数値と比較すると χ^2 値はそれぞれ 9.5、36.9、43.5 で ($p < 0.01$)患者群で有意に高い陽性頻度を示した。HCV 抗体陽性頻度は各施設により差が大きく最高 15.4%を示し、9 施設で 5%以上が陽性であった。HCV RNA は HCV 抗体陽性者 59 例中 29 例 (49%)から検出され、グループ 1 が 23 例、グループ 2 が 1 例、分類不能が 5 例であった。HCV 定量では 159 ± 37 (1-800) KU/ml であった。血中心筋トロポニン I は HCV 抗体陽性者 56 例中 17 例 (30%)で高値を示した。

【総括】抗 HCV 抗体は 13～17 年間凍結保存された血清からも検出され、心筋炎において高頻度に検出された。HCV は心筋炎による心不全の重要な病因であることが示唆された。

[病態・診断：自己免疫・心筋炎Ⅱ]

6. 心筋線維化の分子機構

-反応型線維化モデルマウスにおけるテネイシンCの動態

三重大学医学部病理

今中-吉田恭子、西岡朋弘、鈴木舞子、吉田利通

国立国際医療センター腎臓循環器科

廣江道昭

【目的】 細胞外マトリックステネイシンCは、様々な組織の炎症・線維症の進行に伴って発現し、線維化を制御するといわれている。心臓の線維化は、梗塞後瘢痕巣のような置換型線維化と、心筋細胞の脱落を伴わず細胞間の膠原線維が増える反応型線維化に大別され、後者は、高血圧、糖尿病や拡張型心筋症の一部症例でもみられる。今回の研究では、反応型線維化の進展するメカニズムと、それにおけるテネイシンCの役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】 8週令のBALB/cマウスに浸透圧ポンプを用いて、AngiotensinII (AngII) を8週間持続投与して、収縮期圧 160mmHg 程度の高血圧心臓線維化モデルを作製し、経時的に屠殺して心臓のパラフィン標本を作製あるいはRNAを抽出し、細胞動態、遺伝子発現の変化を組織学的画像解析、免疫組織化学、in situ hybridization (ISH), 定量的 RT-PCR により検討した。

【結果】 AngII 投与群の心筋組織では、明らかな心筋脱落像はなく、血管外膜周囲にコラーゲン線維が増加し、その周囲の心筋細胞の間に入り込むように進展していく典型的な反応型線維化像がみられた。線維化率は、経時的に増加したが、血圧との明らかな相関はみられなかった。血管周囲には、正常では見られないマクロファージの集簇および少数の筋線維芽細胞がみられた。コラーゲン typeI, III, CTGF の mRNA 発現レベルの変化は明らかではなかったが、テネイシンCの発現レベルは明らかに上昇した。ISHにより、テネイシンC産生細胞は血管内皮、中膜平滑筋以外の間質細胞で、タンパクはその周囲、すなわち膠原線維が増加している領域に存在した。これらの変化は、AngiotensinII 受容体拮抗剤投与で抑制された。

【総括】 心筋の反応型線維化は、血管周囲の炎症により引き起こされ、それに伴って発現するテネイシンCによって制御される可能性が示唆された。

7. 心臓リモデリング進展におけるテネイシン-C の役割 ー特に、血中可溶性テネイシン-C 値の有用性についてー

国立国際医療センター 腎・循環器科 廣江道昭
横須賀共済病院循環器センター内科 佐藤明
三重大学医学部病理 今中-吉田恭子、吉田利通
筑波大学循環器内科 青沼和隆
東京医科歯科大学大学院循環制御学 磯部光章

【目的】 matricellular protein に属するテネイシン C (TNC) は、心臓では、発生初期に心筋細胞分化、心内膜床形成、冠状動脈の発生などの重要な段階で一過性に発現するが、正常成体の心筋組織にはほとんど発現せず、心筋梗塞、心筋炎、拡張型心筋症の一部など様々な病的状態で再発現する。そこで急性心筋梗塞患者における血中可溶性 TNC 値の臨床的意義を比較検討した。

【方法】 症例は急性心筋梗塞 70 例、陳旧性心筋梗塞 10 例、正常者 20 例。急性心筋梗塞症例では入院時から発症 4 週日まで血中可溶性 TNC 値を ELISA にて測定した。さらに Gated Tc-99m tetrofosmin SPECT を入院時と 6 ヶ月後に施行し、QGS program にて LVEDV と LVEF を計測し、比較検討した。

【結果】 急性心筋梗塞例の入院時 TNC 値 ($58.5 \pm 27.2 \text{ ng/ml}$) は陳旧性心筋梗塞例 ($27.4 \pm 11.7 \text{ ng/ml}$) や正常例 ($30.9 \pm 8.8 \text{ ng/ml}$) に比較して有意に高値であった ($p < 0.01$)。急性心筋梗塞症例の血中 TNC 値は 5 日目 ($79.3 \pm 41.9 \text{ ng/ml}$) まで有意に増加し、8 日目も高値であった。しかしながら、4 週日には正常範囲に減少した ($43.8 \pm 15.1 \text{ ng/ml}$)。急性心筋梗塞例を TNC 値 76.6 ng/ml (median value of max TNC levels) 以上の A 群 (35 例) と TNC 76.6 ng/ml 未満の B 群 (35 例) に分けた。CK-MB (A: 320 ± 154 vs. B: $295 \pm 152 \text{ U/l}$) と 5 日目の BNP (A: 149 ± 109 vs. B: $146 \pm 110 \text{ pg/ml}$) では両群に有意差はなかった。A 群の LVEDV は $108.4 \pm 7.0 \text{ ml}$ から $126.2 \pm 7.5 \text{ ml}$ へ有意に増加したが ($p < 0.05$)、B 群では $92.6 \pm 7.2 \text{ ml}$ から $87.6 \pm 6.5 \text{ ml}$ と有意な変化はなかった。A 群の LVEF は $46.7 \pm 3.0\%$ から $48.4 \pm 2.1\%$ と有意な変化はなく、B 群の LVEF は $51.7 \pm 1.9\%$ から $55.7 \pm 2.8\%$ 有意に増加した ($p < 0.01$)。ΔLVEDV (6 ヶ月 EDV - 入院時 EDV) は、max TNC levels と有意な正相関を呈した ($r = 0.64$, $P < 0.01$)。

【まとめ】 血中可溶性 TNC 値は、急性心筋梗塞後の回復期における左室リモデリングを予測しうるマーカーである。従って、血中 TNC 測定は炎症性心疾患の予後推定に有用な検査法であることが示唆された。

8. 心臓サルコイドーシスにおけるオステオポンチンおよびテネシシンCの発現に関する研究

大阪医科大学第三内科 寺崎文生、塚田 敏、下村裕章、大塚宏治、北浦 泰
三重大学医学部病理 今中-吉田恭子、吉田利通
国立国際医療センター 廣江道昭
葉山ハートセンター 堀井泰浩、磯村 正、須磨久善
北海道大学大学院循環病態内科学 岡本 洋、北畠 顕

【目的】細胞外マトリックス蛋白の中で、線維や基底膜といった構造物を形成せず、多彩な生物活性により細胞と細胞外の物質との相互作用を仲介する役割が大きいものを *matricellular protein* としてとらえる考え方がある。オステオポンチン (OPN) とテネシシンC (TNC) は、このカテゴリーに属する蛋白であり、炎症や組織リモデリングに伴って発現する。OPN と TNC は肉芽腫の形成にも関与することが予測されるが心臓サルコイドーシス (心サ症) における実態は明らかにされていない。本研究は心サ症患者の心筋組織における OPN および TNC の発現とその特徴を明らかにすることを目的として行われた。

【方法】拡張型心筋症様の病態を呈した活動性心サ症患者6例 (左室縮小形成術切除心筋5例、剖検心筋1例) および特発性拡張型心筋症 (DCM) 患者10例 (左室縮小形成術切除心筋) を対象とした。心筋の一部をホルマリン固定後、パラフィン包埋し HE 染色および OPN と TNC に対する抗体を用いた免疫組織化学染色を行い OPN と TNC の発現および局在を検討した。また、肉芽腫内の炎症性細胞および諸種炎症性サイトカインの発現を免疫組織学的に検索した。

【結果】一般に DCM 患者心筋においては OPN および TNC の染色性は軽度であった。一方、心サ症患者心筋においては OPN および TNC の高度の発現が認められた。OPN は肉芽腫内の多核巨細胞 (GC) およびマクロファージ (MP) の細胞質に局在した。また、TNC の染色性は GC および MP 周囲の間質に極めて高度に認められた。さらに、GC および MP におけるインターロイキン (IL) -12 と IL-15 の発現およびリンパ球や血管内皮細胞におけるインターフェロン- γ の発現が認められた。

【総括】心サ症患者心筋における肉芽腫形成に、OPN および TNC が重要な役割を果たしていることが示唆され、それらと 1 型ヘルパーT細胞サイトカインとの関連が考えられた。また OPN と TNC の発現分布より両者が相補的である可能性が示唆された。心サ症の診断や活動性の評価に OPN および TNC の発現とその程度が指標となりうる。

9. 心筋リモデリング進展におけるオステオポンチンの意義

北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学

菅原 武、岡本 洋、松井 裕、賈 楠、秋野正敏、筒井裕之

北海道大学遺伝子病制御研究所 分子免疫分野

今 重之、上出利光

医療法人社団カレスサッポロ

北島 顕

【目的】 オステオポンチン (OPN) は接着分子であるとともに Th1 サイトカインとして知られ、インテグリン受容体と結合し細胞外マトリックスの制御と安定性に寄与する。本研究は、心筋リモデリング進展におけるオステオポンチンの意義を明らかにすることを目的として、1) OPN 欠損マウス (OP^{-/-}) を用い、アンジオテンシン II (Ang II) 負荷心肥大モデルにおける OPN の意義、合わせてアルドステロン拮抗薬エプレレノン (Ep) の作用が OPN 制御を介するかどうかを検討した。

【方法】 野生型 (C57BL/6) および OP^{-/-} マウスにおいて背部に埋め込んだ浸透圧ポンプを用い Ang II (2 μ g/kg/分) を 4 週間投与、さらに、それぞれの群でエプレレノンを経口投与した。各群で血圧、心重量・体重比、心筋細胞横径、血管周囲および間質線維化率、心エコーにより左室拡張末期系、%FS、c-IRT を測定、また、OPN 発現を、RT-PCR 法、免疫染色法を用いて検討した。

【結果】 野生型マウスで、Ang II 投与は血圧上昇、心肥大、血管周囲および間質の線維化を誘導した。OPN^{-/-} マウスでは、血管周囲および間質の線維化が完全に抑制され拡張機能が保持された。Ep 投与は、野生型において ANF、Col-I 発現抑制とともに OPN を抑制し、Ang II による血圧上昇、線維化、心筋細胞肥大を抑制した。

【総括】 OPN は Ang II による線維化に中心的な役割を担うこと、アルドステロンによる線維化促進作用は OPN 発現制御を介することから、心筋線維化の指標としての意義、OPN を介するリモデリング抑制のための治療戦略が示唆された。