

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14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 北 畠 顕

平成 17 (2005) 年 3 月

目 次

I. 平成 16 年度特発性心筋症に関する調査研究班 班員名簿	5
II. 総合研究報告	9
北海道大学名誉教授 北島 顕	
III. 事後評価資料	15
IV. 調査報告.....	21
V. 臨床調査個人票及び診断の手引き.....	47
VI. 調査研究班報告書.....	101
VII. 別添事後評価資料.....	123

I 平成 16 年度特発性心筋症に関する調査研究班
班員名簿

特発性心筋症に関する調査研究班

	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	北 畠 顕	北海道大学	名誉教授
分担研究者	筒井裕之	北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学	教授
	今泉 勉	久留米大学医学部第三内科	教授
	和泉 徹	北里大学医学部内科学（Ⅱ）	教授
	小川 聡	慶應義塾大学医学部呼吸循環器内科学	教授
	豊岡照彦	東京大学大学院医学系研究科医学部保健管理センター	所長
	堀 正二	大阪大学大学院医学系研究科医学部病態情報内科学講座	教授
	松崎益徳	山口大学医学部器官制御医科学講座	教授
	松森 昭	京都大学大学院医学研究科医学部臨床器官病態学講座	助教授
	横山光宏	神戸大学大学院医学系研究科医学部循環呼吸器病態学講座	教授
	藤原久義	岐阜大学大学院医学研究科再生医科学 循環・呼吸病態学	教授
	竹下 彰	九州大学医学部附属病院	客員教授
	永井良三	東京大学大学院医学系研究科医学部器官病態内科学講座	教授
	鄭 忠和	鹿児島大学医学部内科学第一	教授
	友池仁暢	国立循環器病センター病院	病院長
	吉川純一	大阪市立大学内科学第1	教授
	山口 巖	筑波大学医学専門学群臨床医学系内科学	教授
研究協力者	北浦 泰	大阪医科大学内科学Ⅲ	教授
	川名正敏	東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器内科学	助教授
	木村彰方	東京医科歯科大学難治疾患研究所成人疾患研究部門分子病態	教授
	島田俊夫	島根医科大学循環器疾患治療部	副部長
	田中雅嗣	東京都老人総合研究所	部長
	河合祥雄	順天堂大学医学部内科学	助教授
	廣江道昭	国立国際医療センター腎臓・循環器科	部長
	由谷親夫	岡山理科大学 理学部 臨床生命科学科	教授
	宮武邦夫	国立循環器病センター心臓血管内科	副院長
	北風政史	国立循環器病センター心臓血管内科	部長
	磯部光章	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医学部循環制御学講座	教授
	岡野光夫	東京女子医科大学先端生命医科学研究所	所長
	福田恵一	慶應義塾大学医学部心臓病先進治療学	講師
	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
	武田信彬	東京慈恵会医科大学附属青戸病院総合診療部	助教授
	今中恭子	三重大学医学部病理学第1	講師
事務局	岡本 洋	北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学	講師

Ⅱ 総合研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

—特発性心筋症に関する調査研究班総括研究報告—

主任研究者 北畠 顕

北海道大学 名誉教授

研究要旨 本研究は、難治性・進行性で予後不良な疾患である拡張型心筋症に代表される特発性心筋症を主な対象とし、その病態解明、新たな診断法の確立、科学的根拠に基づいた有効な治療法確立を目的としている。

わが国では 1974 年以来、厚生労働省特定疾患特発性心筋症に関する調査研究班を中心として疫学・病因・病態・診断・治療について基礎的、臨床的検討が継続して行われ、この領域での進歩・発展には極めて目覚ましいものがある。中でも、細胞工学、遺伝子工学などのバイオテクノロジーやマイクロコンピュータにより制御された画像診断技術の進歩、ACE 阻害薬や β 遮断薬をはじめとする薬物治療法の有効性が確認され、また、外科手術の進歩や心臓移植の再開により、診断や治療は大きく変貌しつつある。

特発性心筋症に関する調査研究班の 3 年間の総括としては、

1) 心筋症に関する診断基準の見直しを含めた診療マニュアルの作成、特発性拡張型心筋症臨床調査個人票改定、1986 年戸嶋班による診断基準の改定、矢崎班、篠山班で取り上げられたミトコンドリア病、家族性突然死症候群、ARVC に加え、心ファブリー病、たこつぼ型心筋症を追加し、心筋症診断基準の見直しを行なった。また、「特発性心筋症診断の手引き」を作成中である。

2) 平成 11 年、篠山班で疫学研究班と共同で行った疫学調査を継続し、生命予後についての新たなデータベースを構築した。

3) 従来 of 班研究を引き継ぎ、病因の解析については、遺伝子解析や免疫学的解析を中心に検討、また、免疫学的に新たな診断マーカーの開発に着手した。さらに、治療面では、心筋再生医療の基礎的・臨床的検討を取り上げ、研究成果を社会へ普及・還元することを目標とした。

4) 2003 年 10 月 17 日、18 日難病医学研究財団と共同で心筋症・心不全国際シンポジウムの開催、同時に北海道新聞社との共催で市民公開講座を開催し、心筋症・心不全の普及に努めた。

今後の課題としては、心筋症データベース作成を作成し、病態解明および新たな診断・治療法開発研究を継続すること、心筋症に関する治療指針を作成すること、国際間の協調—ことに WHO/ISFC との協調を図ることが重要と考えられた。

A. 研究目的・B. 研究方法・C. 研究結果およびD. 考察

研究班の具体的な目標は、

1) 病因の解析について、遺伝子解析や免疫学的解析を中心に検討すること

1990年、Seidmanらは肥大型心筋症が多発する2家系を対象として、その病因が β ミオシン重鎖遺伝子のエクソン13でグアニンからアデニンへの点突然変異にあることを発見して以来、世界各地で肥大型心筋症のみならず拡張型心筋症でも原因遺伝子が発見されるようになった。肥大型心筋症では、サルコメアを構成する蛋白を中心として13種類、200変異以上が知られる。しかし、遺伝子異常を有しながら疾患を発症しない健常家族の存在も知られ、遺伝子毎にpenetranceが異なるため、原因遺伝子に修飾遺伝子や環境因子が作動して心筋症が発症すると考えられるようになった。また、Genotypeとphenotype、ことに病型や重症度との対応に不一致が多いことも知られる。今後、未知の原因遺伝子の同定を進めるとともに、ゲノムデータベースを作成し遺伝子多型性などによる網羅的解析が期待される。

2) 診断について、新たな診断方法を確立すること

拡張型心筋症は心室の拡大と収縮性低下を基本病態とし、特定心筋症を除外する鑑別診断が診断の中心である。その診断には心室の拡大と収縮性低下を非侵襲的に評価できる心エコー・ドプラ法の進歩と普及が大きな役割を果たした。心エコー図では、左室径・腔拡大と駆出率低下（びまん性の収縮不全）、僧帽弁B-B' step、経僧帽弁血流波形の偽正常化などの異常を示す。同時に弁膜症性など多くの形態以上を伴う特定心筋症を除外できる。拡張型心筋症の場合、虚血性心疾患との鑑別が重要で、このため冠動脈造影検査は虚血を誘発する負荷試験とともに必須の検査と考えられる。心筋生検は必須とは言えないが、心筋炎、サルコイドーシス、アミロイドーシス、ファブリー病等による心病変を呈する多くの特定心筋症との鑑別に有用である。1990年代後半から、血漿BNP濃度が、疾患特異性はないが、収縮および拡張障害で高値を示し、左室負荷状態を反映し、重症度や生命予後をも推測できる簡便な指標として臨床応用されている。しかし、心筋リモデリング過程、ことに、心筋線維化の有用な指標はなく、そのため、本研究班では、テネイシン、オステオポンチンという細胞接着タンパクの診断マーカーとしての意義に着目し、診断法としての可能性を示した。

3) 治療法として、再生医療の可能性を探ること

拡張型心筋症の場合、1980年代頃までは、心不全に対してジギタリス、利尿薬、血管拡張薬が中心で、1990年代になると新たな強心薬が用いられるようになった。無症状であっても心機能不全は、心不全による入院、心不全進展、生命予後の独立した指標で、心機能低下の程度は生命予後と相関する。1986年、ACE阻害薬enalaprilは、重症心不全患者を対

象とした CONSENSUS 試験で生命予後改善効果を示した。1990 年代に入ると、V-HeFT II 試験、SOLVDI 試験、SOLVDII 試験の結果を合わせ、無症状から重症まであらゆる重症度の心不全に対して有用性を示している。1975 年 Waagstein らが拡張型心筋症患者に β 遮断薬を用い、運動耐容能、心機能が改善することを報告して以来数多くの臨床試験が行われている。一方、心臓移植に関しては、1997 年 10 月の臓器移植法施行後、1999 年 2 月に初めて脳死心臓移植が施行され、2004 年末までに 22 例で施行されている。これら 22 例のうちの 90%以上は拡張型心筋症あるいは拡張相肥大型心筋症であり、わが国の心臓移植患者の大きな特徴は心筋症が多いことである。また、同時点で日本臓器移植ネットワークに登録されている 81 名のうち、64 例（79%）が拡張型心筋症あるいは拡張相肥大型心筋症である。ドナー不足のため登録後も移植機会を得難く、待機者のうち約 30%は登録 1 年以内に死亡するのが実情である。そこで、本研究班でも、細胞移植による難治性心機能不全治療の基礎的・臨床的検討を進めた。動物実験レベルでは、心筋細胞への分化を期待した骨髄由来の間葉系幹細胞移植、bFGF、HGF、GCSF などのサイトカインを用いた骨髄幹細胞の動員や心筋前駆細胞の分化誘導療法が報告された。今後、どのような細胞をどの程度移植するかという導入システムの確立や移植した細胞が生着したかどうか、生着した細胞が目的の細胞に分化したかどうか、心機能が長期にわたり維持できるかなどの評価システムの確立が望まれる。倫理的問題だけではなく、無作為化試験や日本基準、世界基準の臨床ガイドラインが必要と考えられる。

4) 心筋症に関する診断基準の見直しを含めた診療マニュアルを作成すること

本研究班では、心筋症診断基準の見直しが検討され、1986 年戸嶋班による診断基準の改定、矢崎班、篠山班の際のミトコンドリア病、家族性突然死症候群、ARVC に加え、心ファブリ病、たこつぼ型心筋症を追加しその診断基準を作成した。

5) 疫学データベースを構築すること

本研究班では、篠山班で疫学研究班と共同で行った疫学調査を継続、生命予後についてのデータベースを構築した。

以上 5 項目の詳細については、分担研究者報告および研究班評価報告を参照いただきたい。

E. 結論

現在までに集積された病態・診断・治療に関する膨大な知識のもとで、心筋症の診療は大きく変貌し、早期診断・早期治療が進み、QOL や生命予後も改善されたことが指摘されている。にもかかわらず、今なお治療抵抗性の重症例が存在し、心移植の第一の適応疾患である。心筋症の全国疫学調査が進められ、臨床データベースや遺伝子データベースを構築し、継続して原因探求を進め、新たな診断法・治療法の開発が急務と考えられる。国際的な研究協調体制、ことに WHO/ISFC との協調確立も必須であろう。なお、厚生労働省特発性

心筋症調査研究班では、「心筋症：診断の手引き」の改訂作業を進め、2005 年夏までには終了予定であることを付記する。

F. 健康危惧情報

各分担研究報告に記載

G. 研究発表

各分担研究報告に記載

H. 知的財産の出願・登録状況

各分担研究報告に記載

I. 参考文献

巻末に分担研究者ごとに記載

Ⅲ 事後評価資料

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）事後評価資料

研究課題：特発性心筋症に関する調査研究

課題番号：H14－難治－22

主任研究者：所属施設 北海道大学

氏名 北畠 顕

分担研究者：所属施設 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学

氏名 筒井 裕之

所属施設 久留米大学医学部第三内科

氏名 今泉 勉

所属施設 北里大学医学部内科学（Ⅱ）

氏名 和泉 徹

所属施設 慶應義塾大学医学部呼吸循環器内科学

氏名 小川 聡

所属施設 東京大学大学院医学系研究科医学部保健管理センター

氏名 豊岡 照彦

所属施設 大阪大学大学院医学系研究科医学部病態情報内科学講座

氏名 堀 正二

所属施設 山口大学医学部器官制御医科学講座

氏名 松崎 益徳

所属施設 京都大学大学院医学研究科医学部臨床器官病態学講座

氏名 松森 昭

所属施設 神戸大学大学院医学系研究科医学部循環呼吸器病態学講座

氏名 横山 光宏

所属施設 岐阜大学医学部内科学第2

氏名 藤原 久義

所属施設 九州大学医学部附属病院

氏名 竹下 彰

所属施設 東京大学大学院医学系研究科医学部器官病態内科学講座

氏名 永井 良三

所属施設 鹿児島大学医学部内科学第一

氏名 鄭 忠和

所属施設 国立循環器病センター病院

氏名 友池 仁暢

所属施設 大阪市立大学内科学第1

氏名 吉川 純一

所属施設 筑波大学医学専門学群臨床医学系内科学

氏名 山口 巖

研究協力者：所属施設 大阪医科大学内科学Ⅲ

氏名 北浦 泰

所属施設 東京女子医科大学付属日本心臓血圧研究所循環器内科学

氏名 川名正敏

所属施設 東京医科歯科大学難治疾患研究所成人疾患研究部門分子病態

氏名 木村彰方

所属施設 島根医科大学循環器疾患治療部

氏名 島田俊夫

所属施設 岐阜県国際バイオ研究所遺伝子治療研究部

氏 名	田中雅嗣
所属施設	順天堂大学医学部内科学
氏 名	河合祥雄
所属施設	国立国際医療センター腎臓・循環器科
氏 名	廣江道昭
所属施設	国立循環器病センター臨床検査部
氏 名	由谷親夫
所属施設	国立循環器病センター心臓血管内科
氏 名	宮武邦夫
所属施設	国立循環器病センター心臓血管内科
氏 名	北風政史
所属施設	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医学部循環制御学講座
氏 名	磯部光章
所属施設	慶應義塾大学医学部心臓病先進治療学
氏 名	福田恵一
所属施設	千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学
氏 名	小室一成
所属施設	東京女子医科大学先端生命医科学研究所
氏 名	岡野光夫
所属施設	東京慈恵会医科大学附属青戸病院総合診療部
氏 名	武田信彬
所属施設	三重大学医学部病理学
氏 名	今中 恭子
事務局：所属施設	北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学
氏 名	岡本 洋

1. 研究目的

本研究班の目的の第一は、入力簡素化と電子化のため拡張型心筋症臨床調査個人票を改定することと診断の手引きを作成することにあった。新たに心ファブリー病、たこつぼ型心筋症を追加し、心筋症に関する診断基準の見直しを含めた改訂作業を行った。第二は、疫学研究班と共同で疫学調査研究を継続し、生命予後などを解析することにあった。第三は、遺伝子解析や免疫学的解析に基づいた病因解析を進め、治療面では、心筋再生・心臓移植の基礎的・臨床的検討を取り上げ、その研究成果を広く社会へ普及・還元することを目的とした。

2. 研究方法

目的具現化のため、分担・共同研究を計画した。すなわち、第一に、拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、家族性突然死症候群、ARVC、ミトコンドリア心筋症、心ファブリー病、たこつぼ型心筋症について、各々担当を決め、医療従事者が共通の認識で診療に利用できる手引き書作成を計画し

た。第二は篠山班で疫学研究班と共同で行った調査を継続、生命予後についてのデータベース作成を計画した。第三に病因について、遺伝子や免疫学的解析を中心に検討、新たな診断マーカーの開発にも着手した。治療面で、新たな薬物治療・心筋再生医療・心臓移植について検討し、研究成果を社会へ普及・還元することを計画した。

(倫理面への配慮)

班員、協力者所属施設及び関連施設は、厚労省倫理規定に基づき施設内に倫理委員会がすでに設置され、かつ、事前に倫理面からの審査を受ける。動物実験に関して愛護上の配慮がなされている。

3. 研究結果及び考察

拡張型心筋症臨床調査個人票は改定され、診断基準の見直しを含めた「心筋症診断の手引き」を作成中である。疫学研究も解析最終段階で、データベースとして今後の解析にも用いることができる。分担研究において、成因では、3年間に拡張型心筋症の新規原因遺伝子を4種(タイチン、MLP、Tcapおよびサイファー)、肥大型心筋症の新規原因遺伝子を

2種(Tcapおよびカベオリン3)世界に先駆けて発見した(木村彰方ら)。また治療面では、心筋の幹細胞分画であるSca-1陽性細胞とSP細胞を単離し、それぞれオキシトシンにより自律拍動する心筋細胞に分化することを発見した(小室一成ら)。また、シート状細胞を積層化することで3次元組織を再生するという独自の「細胞シート工学」により、肉眼レベルで同期して拍動する3次元心筋組織の作製が可能となった(岡野光夫ら)。以上、代表的検討結果を報告した。

4. 評価

1) 達成度について

研究目的と結果を踏まえ、目標をほぼ達成できた。しかし、心筋症自体、成因的に多因子疾患であり、今後とも研究の継続が必要と考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義

研究成果を英文雑誌で報告するとともに、難病医学研究財団と共同で心筋症・心不全国際シンポジウムを開催、国内外の著名な研究者、臨床家を交え、病因から診断・治療にいたるまで幅広く討議し、また、市民レベルでも北海道新聞社との共催により、市民公開講座を開催し、知識の普及を図ることができた。

3) 今後の展望について

心筋症は遺伝的・免疫学的・生化学的に多くの因子が関与する病態であり、今後も病態解明および新たな診断・治療法開発研究を継続し、心筋症データベース作成を通じて疫学的側面を明らかにすることや心

筋症に関する治療指針作成が必要とされる。そのためにも、国際間の協調、ことにWHO/ISFCなどとの国際的協調が必要と考えられた。

4) 研究内容の効率性について

各々分担、共同して研究にあたることで効率的な成果をあげることができたと考えられる。

5. 結論

3年間に所定の成果をあげることができた。しかし、すべての成因が解明されてわけではなく、今後とも研究の継続が必要と考えられる。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	700件
原著論文による発表	394件

2) 海外

口頭発表	218件
原著論文による発表	345件

Toyo-oka et al. Translocation and cleavage of myocardial dystrophin. Proc Natl Acad Sci. 101:7381, 2004

Knoll et al. The cardiac mechanical stretch sensor machinery involves a Z disc. Cell 111:943, 2002

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む。)

1) 特許取得	26件
2) 実用新案登録	0件

IV 調査報告

「特定疾患治療研究事業」及び「難治性疾患克服研究」
の事業評価と疾患克服に向けた今後の研究の展開についての
調査報告

厚生労働省特発性心筋症に関する調査研究班
主任研究者； 北海道大学名誉教授 北畠 顕

「特定疾患治療研究事業」及び「難治性疾患克服研究」の事業評価と
疾患克服に向けた今後の研究の展開についての調査

疾 患 名； 特発性心筋症調査研究班
主任研究者； 北海道大学名誉教授 北畠 顕

わが国では 1974 年厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班が発足し、以後心筋症の疫学・病因・病態・診断・治療について基礎的、臨床的検討が継続して行われ、この領域での進歩・発展には極めて目覚ましいものがある。歴代班長は河合忠一（昭和 49－昭和 55:7 年間）、戸嶋裕徳（昭和 56－昭和 60: 5 年間）、安田寿一（昭和 61－平成 3:6 年間）、矢崎義雄（平成 4－平成 8:5 年間）、篠山重威（平成 9－平成 13: 5 年間）、北畠顕（平成 14－平成 16:3 年間）であり、その研究成果は国内だけではなく、国際的評価を得ていることは言うに難くない。しかし、今日、初代研究班発足から現在までの間の研究成果について考察を加えるにあたり、研究班当初の成果を披瀝するには膨大すぎて余りある。現在を機軸に置き、将来を展望せざるを得ず、最近の成果が中心となった。過去の研究業績については、厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班研究報告集のまとめと目次を付記したので参照いただきたい。

現在、細胞工学、遺伝子工学などのバイオテクノロジーやマイクロコンピューターにより制御された画像診断技術の進歩、ACE 阻害薬や β 遮断薬をはじめとする薬物治療法の有効性が確認され、また、外科手術の進歩や心臓移植の再開により診断や治療は大きく変貌しつつある。診断基準についても、1974 年厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班（班長：河合忠一）で策定された診断基準をもとに、1985 年に戸嶋班で、「心筋症の診断の手引き」が作成され、その後 1994 年矢崎班で一部改定されたものが用いられていたが、北畠班では診断基準を改定し、「心筋症の診断の手引き」を作成中である。

本来、疾患分類は原因別に行うのが理想的であるが、心筋症に関しては臨床病型による分類が用いられている。当初、心筋症は拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症の 3 型に分類されていたが、1995 年 WHO/ISFC の改定により、不整脈源性右室心筋症 (Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: ARVC) が追加され、以上の 4 つの型で分類不能な型 unclassified および高血圧、弁膜症、虚血性心疾患などの特定心筋症に分類される。矢崎班、篠山班の際、心筋症の遺伝子解析が重要課題として取り上げられ、関連疾患として、ミトコンドリア心筋症、家族性突然死症候群

(QT 延長症候群を含む)についても研究が行われた。北畠班では心ファブリー病、たこつぼ型心筋症の2疾患を追加、研究対象とした。

心筋症治療も大きく変わり、ACE 阻害薬や β 遮断薬の導入は生命予後をさえ変えたことが指摘されている。また、突然死のハイリスク患者に対しては、植え込み型除細動器が用いられるようになった。心臓移植に関しては、1997 年 10 月の臓器移植法施行後、1999 年 2 月に初めて脳死心臓移植が施行され、2004 年末までに 22 例で施行されている。これら 22 例のうちの 90%以上は拡張型心筋症あるいは拡張相肥大型心筋症であり、わが国の心臓移植患者の大きな特徴は心筋症が多いことである。また、同時点で日本臓器移植ネットワークに登録されている 81 名のうち、64 例(79%)が拡張型心筋症あるいは拡張相肥大型心筋症である。ドナー不足のため登録後も移植機会を得難く、待機者のうち約 30%は登録1年以内に死亡するのが実情である。しかしながら、心臓移植数は少なくともその質は高く、国内心臓移植は開始後 5 年を経ても生存率 100%を保ち、渡航移植例や国際心肺移植学会統計に表される生存率よりも高い水準を保っている。以上の背景をもとに、北畠班では、篠山班の際行われた心筋症の全国疫学調査を継続し、生命予後を明らかにしようとしている。

新たな治療法として、細胞移植による難治性心機能不全治療の考え方が提唱され、動物実験レベルでは、心筋細胞への分化を期待した骨髄由来の間葉系幹細胞移植、bFGF,HGF,GCSFなどのサイトカインを用いた骨髄幹細胞の動員や心筋前駆細胞の分化誘導療法が報告された。心筋再生療法は、21 世紀、夢のある治療法として基礎的検討が進む一方で臨床応用が開始された。北畠班でも心筋症治療における中心的テーマと位置づけし積極的に研究を推進してきた。今後、基礎的な検討が継続されるとともに、導入方法、評価システムの確立、臨床ガイドラインの作成が望まれる。

現在までに集積された病態・診断・治療に関する膨大な知識のもとで、心筋症の診療は大きく変貌し、早期診断・早期治療が進み、QOL や生命予後も改善された。今後、臨床データベースや遺伝子データベースを構築し、原因探求を継続し、新たな診断法・治療法の開発が急務と考えられる。国際的な研究協調体制確立も重要な課題と考えられる。

主任研究者；北畠 顕

疾患名；特発性心筋症調査研究班

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について(特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。)

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和 50 年度 河合忠一	マウスでコクサッキーウイルスなどを接種し急性期、慢性期の拡張型心筋症モデルの開発に成功した。	動物
2	平成 61 年度 戸嶋裕徳	肥大型・拡張型心筋症の家族内発症、遺伝的異常を明らかにした。	ヒト
3	昭和 64 年度 安田寿一	肥大型・拡張型心筋症における β 受容体細胞内情報伝達系やカルシウムイオン動態の異常を明らかにした。	動物
4	平成 2 年度 安田寿一	肥大型・拡張型心筋症における組織レニン・アンジオテンシン系の亢進を明らかにした。	動物
5	平成 5 年～7 年度 矢崎 義雄	心 Fabry 病を発見(Nakao et al. N Engl J Med 333:288, 1996)し、心 Fabry 病が、左室肥大を有する日本人(鹿児島県)男性患者の 3%、慢性血液透析を施行中の 1.2%、恒久ペースメーカー植え込み術を受けた鹿児島県男性患者の 1.2%に存在することを明らかにし、遺伝子異常の関与を明らかにした。	ヒト
6	平成 6～13 年 矢崎 義雄 篠山 重威	肥大型心筋症の原因遺伝子について検索し、 β ミオシン重鎖のナンセンス変異など多数の遺伝子異常を発見した。	ヒト
7	平成 8 年度 篠山 重威	C 型肝炎ウイルスが拡張型心筋症、肥大型心筋症の原因のひとつであることを明らかにした。	ヒト
8	平成 8 年度 篠山 重威	心 Fabry 病 2 家系の遺伝子異常を明らかにした。	ヒト
9	平成 9 年度 篠山 重威	心筋トロポニン I 遺伝子変異が肥大型心筋症の原因となることを世界で初めて発見(Kimura A, et al. Nature Genet. 1997; 16: 379)	ヒト、文科省科研事業と分離不可
10	平成 9～10 年 篠山 重威	肥大型心筋症例の心室心筋では oncogene が発現しており、病態に関与する可能性を示した。	ヒト
11	平成 11 年度 篠山 重威	タイチン遺伝子変異が肥大型心筋症の原因となることを世界で初めて発見し、変異による機能変化を解明(Satoh M, et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999; 262: 411.)	ヒト、文科省科研事業と分離不可
12	平成 12 年度 篠山 重威	心 Fabry 病が、肥大型心筋症と診断された英国人男性患者の数%に存在することを明らかにした。	ヒト
13	平成 13 年度 篠山 重威	家族性肥大型心筋症の病因となる心筋ミオシン結合蛋白-C 遺伝子変異の日本人における特徴を明らかにした。	ヒト
14	平成 14 年度 北畠 顕	タイチン遺伝子変異が拡張型心筋症の原因となることを世界で初めて発見し、変異による機能変化が肥大型心筋症の場合とは逆であることを解明(Itoh-Satoh M, et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002; 291:	ヒト、文科省科研事業と分離不可

		385-393.)	
15	平成14年度 北畠 顕	MLP 遺伝子変異が拡張型心筋症の原因となることを世界で初めて発見し、変異によってストレッチ反応が著しく減弱することを解明 (Knoll R, et al. Cell 2002; 111: 943-955.)	ヒト、文科省科研事業と分離不可
16	平成 14 年度 北畠 顕	伝導障害を伴った家族性拡張型心筋症の遺伝子異常と病理所見を明らかにした。	ヒト
17	平成 14 年 北畠 顕	高感度心筋トロポニン T を用いた心筋障害スクリーニングにより C 型肝炎ウイルス感染と心・血管障害の関連を明らかにした。	ヒト
18	平成 14 年 北畠 顕	心筋における TNF- α の持続的な発現が、心筋細胞を傷害し、拡張型心筋症様の病態を惹起することを明らかにした。	動物
19	平成 15 年度 北畠 顕	PD-1 遺伝子異常により抗心筋トロポニン I 抗体が出現し、心筋症の原因である可能性を明らかにした。	動物
20	平成15年度 北畠 顕	カベオリン3遺伝子変異が肥大型心筋症の原因となることを世界で初めて発見し、変異による機能変化を解明した (Hayashi T, et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004; 313: 178-184.)	ヒト、文科省科研事業と分離不可
21	平成15年度 北畠 顕	サイファー遺伝子変異が拡張型心筋症の原因となることを世界で初めて発見し、変異による機能変化を解明した (Arimura T, et al. J. Biol. Chem. 2004; 279: 6746-6752.)	ヒト、文科省科研事業と分離不可
22	平成 15 年度 北畠 顕	家族性拡張型心筋症における lamin A/C 遺伝子の新たな遺伝子異常を明らかにした。	ヒト
23	平成 15 年 北畠 顕	慢性血液透析患者における心筋障害と血清 HGF 濃度の意義を明らかにした。	ヒト
24	平成16年度 北畠 顕	HCN4 遺伝子変異が QT 延長を伴う心室性不整脈の原因となることを世界で初めて発見し、変異による機能変化を解明した (Ueda K, et al. J. Biol. Chem. 2004; 279: 27194-27198.)	ヒト、文科省科研事業と分離不可
25	平成16年度 北畠 顕	TCAP 遺伝子変異が肥大型心筋症、拡張型心筋症のどちらの原因ともなることを世界で初めて発見した。機能解析によって、肥大型心筋症変異は Z 帯構成要素間の結合を増強するのに対して、拡張型心筋症変異はそれを減弱することを解明 (Hayashi T, et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 44: 2192-2201.)	ヒト、文科省科研事業と分離不可
26	平成 16 年度 北畠 顕	遅発性肥大型心筋症孤発例における遺伝子異常を明らかにした。	ヒト

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和 47 年度 河合 忠一	生検組織像の診断基準策定(1962)、全国アンケートを行い臨床像を明らかにした。	ヒト
2	平成 61 年度 戸嶋裕徳	心筋症診断のための「診断の手引き」を策定し、全国共通の診断基準を導入した。	ヒト
3	昭和 64 年度 安田 寿一	肥大型・拡張型心筋症における家族内発症例の解析をもとに遺伝的発生機序解明のための検討を行った。	ヒト

4	平成6年度 矢崎 義雄 平成8年度 篠山 重威	心 Fabry 病 7 例の心電図、心エコー図所見、2 家系の酵素活性および心筋病理所見を明らかにした。心 Fabry 病の頻度および心エコー図所見の特徴、心病変の経時的検討を行い、その臨床像を明らかにした。	ヒト
5	平成8～10年度 矢崎 義雄	拡張型心筋症の原因にウイルス性心筋炎が関与することが証明された。(Jp Circ J 60;609-617:1996.)	動物
6	平成8～10年度 矢崎 義雄	ウイルス性心筋炎から拡張型心筋症への進展機序に自己免疫が関与することを証明した(マウス)。(Circulation. 94;3348-3354:1996.)	動物
7	平成9～11年 篠山 重威	肥大型心筋症にみられる変異トロポニン T 蛋白が心筋収縮に与える影響を解明した。	動物
8	平成10年 篠山 重威	心筋症モデルハムスターを用い、心不全悪化因子であるエンドセリンの遺伝子構造を決定し、心臓での発現増大を見いだした。	動物
9	平成11～13年度 篠山 重威	拡張型心筋症の発症にウイルス性心筋炎の再感染が関与することを証明した(マウス)。(Japanese Circulation Journal/Vol.63, No.10. 794-802, 1999)	動物
10	平成12年 篠山 重威	三世代にわたり臨床経過を観察し得た心ファブリー病の一家系を報告した。	ヒト
11	平成12年	心筋細胞肥大に活性酸素種が細胞内情報伝達物質として働く。その下流のシグナル分子を同定した。	不可
12	平成13年 篠山重威	心不全悪化因子であるエンドセリンが不全心筋症において、産生が増大する分子メカニズムとして、心筋エネルギー代謝障害が関与することを明らかにした。	動物
13	平成13年度 篠山 重威 平成16年度 北畠 顕	心 Fabry 病の5剖検例の検討を行い、その病理組織学的特徴を明らかにし、心エコー図による予後予測因子を見出した。	ヒト
14	平成14年度 北畠 顕	拡張型心筋症は心筋ストレッチ反応が著しく減弱することに起因する(Knoll R, et al. Cell 2002; 111: 943-955.)	文科省科研 費補助金事 業と分離不可
15	平成14～16年度 北畠 顕	拡張型心筋症の発症に抗心筋抗体が関与することを証明した(マウス)。(Circulation Journal/Vol.68, No.7. 677-682, 2004)	動物
16	平成14～16年 北畠 顕	カベオリン-3の肥大心における役割を解明し、実際に心筋症の原因となることを明らかにした。	ヒト
17	平成15年 北畠 顕	C型肝炎ウイルスによる心筋症発症には宿主側要因が重要で HLA 遺伝子の関与が重要であることを明らかにした。	ヒト
18	平成15年 北畠 顕	心筋炎の発症に NF- κ B、マスト細胞が重要であることを明らかにした。血中心筋トロポニン T の持続上昇は心筋症の予後を悪化することを明らかにした。	ヒト
19	平成14～16年 北畠 顕	細胞外マトリックス分子テネイシン C は心筋組織修復に必要である一方、過剰発現は心室拡張、心不全を引き起こすことを明らかにした。	動物
20	平成16年 北畠 顕	日本人 673 人のミトコンドリアゲノム全塩基配列を決定し、ミトコンドリアゲノム多型データベース mtSNP を構築し、ミトコンドリア心筋症の病因変異と多型の鑑別を可能にした。(Tanaka M et al. Genome Res 14: 1832-1850, 2004)	ヒト
21	平成16年 北畠 顕	心臓リモデリングに MAPK が大きな役割を果たしている	動物 分離不可
22	平成14～16年 北畠 顕北畠 顕	拡張型心筋における抗心筋自己抗体の意義を明らかにした。	ヒト
23	平成14～16年 北畠 顕	TNF- α によって誘導された誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)が、 β 刺激に対する心筋の収縮性を減弱させることを明らかにした。	動物
24	平成14～16年 北畠 顕	心筋における TNF- α の持続的な発現が、ミトコンドリアを傷害し、活性酸素の産生増加を介して、心筋障害を惹起することを明らかにした。	動物