

は、符号によってどこの誰の試料かが分からないようにした上で、試料が使い切られるまで保管します。

なお、将来、試料を研究に用いる場合は、あらためてその研究計画書を倫理審査委員会に提出し、そこで承認を受けた上で利用します。将来の研究において分かった遺伝子の新たな情報については、その情報があなた（または、提供者）に医学的に重大な影響を及ぼす場合に限り、倫理審査委員会における審査を経て、さらにあなた（または、提供者）の知りたいという希望を確認した上で、報告致します。

（９）費用負担に関する事項

ここで行われる遺伝子解析研究に必要な費用については、あなた（または、提供者および代諾者）が負担することはありません。また、交通費や謝礼金などの支給は行いません。

研究結果によっては、あなた（または、提供者）の診療が必要となる可能性があります。その場合、一般診療に要する費用のうちの自己負担分については、あなた（または、提供者）が負担せねばなりません。

（１０）遺伝カウンセリングの体制について

あなた（または、代諾者）が、病気のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うことがあったり、相談したいことがあるかも知れません。その場合には遺伝カウンセリングを受けることが可能ですので、主治医またはインフォームド・コンセント担当者にその旨を申し出てください。なお、遺伝子解析担当責任者は、遺伝カウンセリングの専門知識を有しています（日本人類遺伝学会 臨床遺伝認定医および臨床遺伝指導医）ので、さらに詳しい説明や相談に応じることが可能です。

特発性心筋症の病因と病態形成機構の究明に関する研究への協力参加のお願いの要点

遺伝子解析研究へのご協力に際して

遺伝子解析研究にご協力いただくにあたって、研究内容をご理解いただいた上で、ご協力いただく皆様の同意の意思を書面で確認させていただいております。添付の説明文書をご覧になって、ご不明な点がございましたら、主治医、インフォームド・コンセント担当者、または下記の研究代表者あるいは遺伝子解析責任者までお問い合わせ下さい。

ご同意いただくにあたって、ご理解いただきたいこと

- (1) 遺伝子の分析を行います。
- (2) 研究に協力されるかどうかは全く自由で、撤回も可能です。
- (3) 特発性心筋症の原因や病気の進行に関わる遺伝子を見つけだすための研究です。
- (4) 血液などから取り出した DNA 等を用いて遺伝子と病気の関係を調べます。
- (5) 研究計画書を見ることができます。
- (6) この遺伝子解析研究の結果が、試料提供者であるあなた（または、あなたが代わりをつとめる提供者本人）の個人的な利益・不利益に直結する可能性は大きくないと考えられます。しかしながら、病気の研究が進むことで、将来の新しい医療（診断、治療、予防など）の開発に役立ち、おなじ病気の患者の皆さんにとって有益だと思われます。
- (7) 研究結果は、この研究に携わる共同研究施設（試料採取施設と遺伝子解析施設）において厳重に保管し、秘密を厳守します。
- (8) 遺伝子解析結果は、あなたが希望される場合にのみ、主治医を通じてお伝えします。
- (9) 研究成果を学術的に公表する場合は、プライバシーの保護を優先し、検査を受けた人が特定されないように致します。
- (10) 研究により知的財産権が生じても、あなた（または、代諾者および試料提供者）にはその権利がありません。
- (11) 遺伝子解析研究終了後の試料などは秘密保持につとめた上で保存されます。その試料は将来の研究や医療に有用である可能性が高いので、もしこの度ご同意が得られれば、将来の研究や医療資源として使用させていただきたいと思います。
- (12) 研究にご協力していただくにあたって、費用の負担はありません。また、謝礼などはありません。
- (13) 遺伝カウンセリングを受けることが可能です。

研究代表者の連絡先

東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子病態分野 教授 木村 彰方
〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2-3-10 直通電話：03-5280-8056

東京医科歯科大学難治疾患研究所

教授 木村 彰方 殿

私は遺伝子解析研究『特発性心筋症の病因と病態形成機構の究明に関する研究』について、説明者____より説明文書を用いて説明を受け、その方法、危険性、分析結果のお知らせの方法等について十分理解しました。ついで、次の条件で研究協力に同意致します。

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分で レを付けて下さい。)

- ☐ 遺伝子の分析を行うこと。
- ☐ 研究協力の任意性と撤回の自由
- ☐ 研究目的
- ☐ 研究方法
- ☐ 研究計画書等の開示
- ☐ 試料提供者にもたらされる利益および不利益
- ☐ 個人情報の保護
- ☐ 遺伝子解析結果の開示
- ☐ 研究成果の公表
- ☐ 研究から生じる知的財産権の帰属
- ☐ 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱の方針
- ☐ 費用負担に関する事項
- ☐ 遺伝カウンセリングの体制

研究の同意条件：説明を受け理解した項目の全ての□にレを記入した方は、下記の文頭の () 内のいずれか一方に○印をつけ、署名して下さい。

研究に協力するにあたり、提供試料の取り扱いについて、以下の条件で同意します。

- () 提供する試料等が本遺伝子解析研究に使用されることに同意する。本研究終了後は、速やかに試料を廃棄し、本研究以外に使用しない。
- () 提供する試料等が本遺伝子解析研究に使用されるとともに、保存され、将来新たに計画・実施される遺伝子の分析を含む医学研究に使用されることに同意する。

平成____年____月____日

署名 (試料等提供者本人または代諾者の署名、または記名・捺印) _____
(代諾者の場合、本人との関係) _____

住所 _____

電話 _____

説明者の氏名及び職名 _____

説明者の署名 (または記名・捺印) _____

脚注1：本同意書は2部作成 (写し可) し、1部は同意者、もう1部は試料採取責任者が保存すること

遺伝子解析研究におけるインフォームド・コンセントの取得にかかる証明書（脚注1）

（整理番号：____-____）（脚注2）

東京医科歯科大学難治疾患研究所
教授 木村 彰方 殿

東京医科歯科大学難治疾患研究所（分子病態分野）において実施されている下記の研究に協力するにあたり、インフォームド・コンセントを取得したことを証します。

平成____年____月____日

記

特発性心筋症の病因と病態形成機構の究明に関わる研究

所属機関 _____
役職 _____
氏名 _____ 印

脚注1：血液試料などは、この証明書とともに、東京医科歯科大学難治疾患研究所（分子病態分野）木村彰方（〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-3-10、Tel：03-5280-8056）宛にお送り下さい。

脚注2：解析結果などの連絡については、この整理番号を用いて行うこととしますので、「遺伝子解析研究への協力の同意文書」（別紙）と同一の整理番号として下さい。

厚生労働省特定疾患特発性心筋症調査研究班
平成 15 年度 第二回班会議
診断基準の見直しを含めた「特発性心筋症診断の手引き」の作成

たこつぼ型心筋症

「たこつぼ心筋症（心筋障害）調査研究グループ」＊
順天堂大学医学部循環器内科 河合祥雄

経過報告

前回、実際に本例を経験している医師を対象にする目的で、当時点で、本疾患を学会発表した 203 施設に、たこつぼ型心筋障害（たこつぼ型心筋症）の診断の手引き作成協力を依頼し、アンケート（内容：観察症例数（性別）、和文名称、心室収縮異常部位、心室流出路狭窄、検査方法、除外項目、心電図所見、症状、契機、検査項目、心筋逸脱酵素値上昇、予後、死亡例、重度後遺症例）を送付回収、たこつぼ心筋症診断の手引き（案）を作成した。

平成 15 年度第一回の本班会議にて、本疾患が「統一された疾患」単位として扱ってよいか、診断の手引きは 1 月間程の検討期間において意見を出してもらう方がよいとのご意見を頂いた。

それを受け、今回は、本疾患についての論文（原著論文（英文、邦文）、総説、症例報告を含む）著者、および本疾患について経験が多いと考えられた研究者（別注 1）計 36 名に「たこつぼ型心筋障害（たこつぼ型心筋症）の診断の手引き（案）」の検討（内容：和文の名称、英文名称（邦文名称と対応を含めて）、逆たこつぼ現象、心室収縮異常の部位（心尖部バルーン状拡張のみでよい）、心室基部の動きは、過収縮のみをタコツボとするか、正常収縮も含めるか、基部も含めた一過性の収縮低下を含めるのか）、冠状動脈造影の位置づけ、別注 2）を依頼した。

結果：英文原著を含め多数の研究報告があり、米国からも多数症例の報告（Seth PS, et al. : A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: a perspective from the United States. Cardiology. 2003;100 (2):61-6. ）があるので、疾患あるいは病態として認められると考えられよう。

依頼に対し、17 名よりご意見を受け、それを基礎に「たこつぼ心筋障害（たこつぼ心筋症）診断の手引き（2案）」を作成した。

名称：急性発症で多くが一過性の病態であるので、たこつぼ心筋障害、たこつぼ心筋障害（たこつぼ心筋症）が多く選択された。札幌医科大学第二内科土橋和文先生からは、「疾患病名は可能な範囲で病因を主として記載すべきであるが、病因が不詳である以上、first report に準拠すべきである。第 1 論文は単に「つぼ」型としているが、佐藤光先生も現在は「たこつぼ」を用いられていること、ここまで本邦で一般化している名称である以上は、正確な病因が判明するまでは「たこつぼ」がよい。英文は最初の英文名称である ampulla が短く音がよいが、たこつぼの名称を併記すべきである」とのご意見を頂いた。

英文は、様々に選択されたが、takotsubo (ampulla) cardiomyopathy、ampulla cardiomyopathy が多かった。心筋障害を cardiomyopathy とすることの整合性については、国立循環器病センター放射線診断部 石田良雄先生は、心筋障害、心筋症も cardiomyopathy であるとのご意見を書かれた。自治医科大学付属大宮医療センター安 隆徳先生からは日本からの originality を主張する上からも takotsubo (ampulla) cardiomyopathy が好ましいとのご意見をえた。

逆たこつぼ現象は含めるべきでないとの意見が圧倒的であった。

心室収縮部位については、「心尖部バルーン状の拡張のみでよい」がおおく、「心基部は正常収縮」、「基部も含めた一過性の低下を含める」も 9 名から指摘されたので、原案の「心基部の収縮は良く保たれ、むしろ過収縮傾向を示す症例もあり」は削除した。また、診断の参考事項は、「心室

造影または心エコー図における心尖部バルーン状拡張とその速やかな改善」とした。

冠状動脈造影は急性期造影 9 名、慢性期造影 8 名と分かれた。そのため、社保広島市民病院循環器科 栗栖智先生のご提案を容れ、除外項目 a) の項に「冠状動脈造影は、急性期の造影が望ましいが、慢性期に行い有意狭窄病変がないか、心室収縮異常形態に関与する病変がないことを確認する必要がある」を挿入した。

また、土橋和先生のご意見を参考にし、定義に「急性発症の」を、症状に「急性冠症候群に類似の」を、診断の参考事項に「3) 高齢者ことに女性に多い傾向が知られる」をそれぞれ挿入した。

以上をふまえて「たこつぼ心筋障害(たこつぼ心筋症)診断の手引き」第二案を作成いたしました。宜しく、ご検討くださるようお願い申し上げます。

たこつぼ心筋障害（たこつぼ心筋症）診断の手引き （第2案）

I. 定義

たこつぼ心筋障害（たこつぼ心筋症）：takotsubo (ampulla) cardiomyopathy とは、急性発症の原因不明の左心室心尖部バルーン状拡張（無収縮）を呈する症例をさす。本症では左心室はあたかも「たこつぼ」様の形態をとる。心尖部の無収縮は、数週から1月以内に、大部分の症例において、ほぼ正常化する。

心室収縮異常は主に左心室に生じるが、右心室にも認められる例がある。心室流出路機能性狭窄（圧較差、血流速度亢進、心雑音）も観察される。

（注）他の原因、例えば、脳血管障害患者が、本疾患と同様の心室収縮異常を呈する場合には「脳血管障害に合併したたこつぼ心筋障害」として、特発性と区別して扱う。

II. 除外項目

たこつぼ心筋障害（たこつぼ心筋症）の診断にあたっては、以下の病変、疾患による異常を除外しなければならない。

a) 冠状動脈の器質的有意狭窄または攣縮。特に左心室心尖部を含めて広範に灌流する左前下行枝病変による急性心筋梗塞（急冠状動脈造影は、急性期の造影が望ましいが、慢性期に行い有意狭窄病変がないか、心室収縮異常形態に関与する病変がないことを確認することが必要である）、b) 脳血管障害、c) 褐色細胞腫、d) ウイルス性もしくは特発性心筋炎

（注）冠状動脈病変の除外には冠状動脈造影が必須である。脳血管障害、褐色細胞腫などでたこつぼ様の心筋障害を合併することがある。

III. 診断の参考事項

- 1) 症状：急性冠症候群に類似の胸痛、呼吸困難。症状なく発症することもある。
- 2) 契機：精神的ストレス、身体的侵襲。明らかな契機なしに発症することもある。
- 3) 高齢者ことに女性に多い傾向が知られる。
- 3) 心室造影または心エコー図における心尖部バルーン状拡張とその速やかな改善。
- 4) 心電図：発症直後はST上昇が見られることがある。その後、典型例では、広範な誘導でT波が陰転し、次第に陰性部分が深くなり、QT延長を伴う。この変化は徐々に回復するが、陰性T波は数ヶ月続くことがある。急性期に異常Q波やQRS電位差の変化を認めることもある。
- 5) 検査項目：典型例においては、心筋逸脱酵素値上昇は中程度以下に留まる。
- 6) 予後：大部分が速やかに快復するが、肺水腫や他の後遺症を呈する例、死亡例がある。資料

1 たこつぼ心筋障害（たこつぼ心筋症）診断の手引き（案）検討事項

資料1 たこつぼ心筋障害（たこつぼ心筋症）診断の手引き（案） 検討事項

I. 定義

名称（邦文）：前回のアンケートではタコツボ心筋症よりたこつぼ心筋障害がより適切であると意見が多数を占めましたので、たこつぼ心筋障害を第一にしました。

今回は、たこつぼ心筋障害でたこつぼ心筋症を括弧内に含むかどうか。たこつぼはひらがなか、カタカナ（タコツボ）とするか。適切な用語と考えられるものに○を付けるか、より適切な名称があれば下記にお書き下さい。

たこつぼ心筋障害

たこつぼ心筋障害（たこつぼ心筋症）

タコツボ心筋障害

タコツボ心筋障害（タコツボ心筋症）

その他：

今までに報告された英文名称（アルファベット順）中、適切と思われる名称をお選び下さい。尚、邦文名称との整合性についてもご検討下さい。

ampulla cardiomyopathy

ampulla (Takotsubo) cardiomyopathy

apical ballooning by transient left ventricular dysfunction

Broken Heart

neurogenic stunned myocardium

reversible left ventricular dysfunction

reversible ventricular dysfunction (takotsubo cardiomyopathy)

left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis

"takotsubo" cardiomyopathy

takotsubo cardiomyopathy

tako-tsubo cardiomyopathy

takotsubo (ampulla) cardiomyopathy

tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation

transient left ventricular apical ballooning.

transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis

transient segmental asynergy of the left ventricle

'Water bottle' like stunned myocardial syndrome

その他：

いわゆる「逆タコツボ現象」（心尖部の収縮亢進、心基部の収縮低下）を定義に含めるか。

含める 含めない

心室収縮異常の部位

心尖部バルーン状拡張のみでよい

心室基部の動き：過収縮のみ

正常収縮も含める

基部も含めた一過性の収縮低下を含める

冠状動脈の器質的有意狭窄

慢性期に行い、有意狭窄病変のないことを確認する

急性期の造影を必須条件とする

御施設名

ご芳名

資料2 診断の手引き検討依頼送付先（敬称略）

溪仁会手稲溪仁会病院 埴 なぎさ
岩手医科大学第二内科付属循環器医療センター 瀬川郁夫
札幌医科大学第二内科 土橋和文
北海道大学医学部循環病態内科 岡本洋
心臓血管研究所 付属病院 内科 澤田 準
日本医科大学集中治療室 高山守正
東京女子医科大学循環器内科 小川洋司
武蔵野赤十字病院循環器科 丹羽明博
聖マリアンナ医科大学病院 三宅良彦
国際親善総合病院山中 修
自治医科大学付属大宮医療センター 安 隆徳
群馬県立循環器病センター循環器内科 谷口興一
北信総合病院循環器内科 高本俊彦
信州大学医学部第1内科 今村 浩
諏訪赤十字病院循環器科 大和真史
静岡県立総合病院循環器科 坂田和之
市立島田市民病院循環器科 近藤真言
朝日大学付属村上記念病院 伊藤一貴
大阪警察病院心臓病センター内科 児玉和久
国立循環器病センター心臓血管内科 森井 功
国立循環器病センター放射線診断部 石田良雄
京都第1赤十字病院循環器科 河野義雄
神戸労災病院 大西一男
国立神戸病院循環器科 河田正仁
島根医科大学第四内科 島田俊夫
倉敷中央病院 内 光藤和明
社保広島市民病院循環器科 栗栖 智
社保広島市民病院循環器科 石原正治
広島市立安佐市民病院循環器科 土手慶吾
愛媛県立今治病院循環器科 川上秀生
佐世保市立総合病院 山佐 稔彦
熊本赤十字病院 緒方康博
鹿児島生協病院循環器内科 馬渡耕史

VI 調査研究班報告書

厚生労働科学研究研究費補助金
厚生労働科学研究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
平成14年度 総括・分担研究報告書

平成15年 3 月

主任研究者 北 畠 顕

目 次

I. 平成 14 年度特発性心筋症に関する調査研究班班員名簿	7
II. 総括研究報告	11
	北海道大学大学院医学研究科教授 北畠 顕
III. 班員分担別研究報告	
■肥大心筋細胞におけるカベオリン-3 の役割の検討	
野生型とドミナントネガティブ・カベオリン-3 が心筋細胞肥大にどう影響するかの検討	17
	久留米大学医学部第三内科教授 今泉 勉
■自己免疫性心筋炎における $\beta 2$ 受容体シグナルの役割	23
	北里大学内科学Ⅱ 教 授 和泉 徹
	大学院生 西井 基継
	講 師 猪又 孝元
■異種間リンパ球移植による心病変の検討	29
	慶應義塾大学医学部内科学呼吸循環教授 小川 聡
■心不全の重症化機構 遺伝子治療結果を参考にして	31
	東京大学医学部器官病態内科・保健センター教授 豊岡 照彦
■心肥大シグナルにおける HB-EGF の役割	34
	大阪大学大学院医学研究科病態情報内科学教授 堀 正二
■拡張型心筋症に対する遺伝子治療の検討	35
	山口大学医学部循環病態内科学教授 松崎 益徳
■ウイルス性心筋炎によるうっ血性心不全モデルマウスにおける急性期の左室圧容積関係に関する検討	37
	京都大学大学院医学研究科循環病態学助教授 松森 昭
■骨格筋芽細胞移植による肥大心から不全心への移行の防止作用	39
	神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学教授 横山 光宏
■自家骨髄細胞移植またはコロニー刺激因子による心不全治療に関する研究	42
	岐阜大学再生応用（循環器内科学）教授 藤原 久義
■G-CSF は心筋症ハムスターにおける心筋の線維化と心不全を抑制し、生存率を改善する	45
	岐阜大学再生応用（循環器内科学）
	川瀬 幸典, 竹村 元三, 李 一文, 岡田 英志
	弓削健太郎, 早川 健司, 香田 雅彦, 丸山 留美
	湊口 信也, 藤原 久義
	京都女子大学家政学部
	藤原 兌子
	東京大学医学部器官病態内科
	豊岡 照彦

■実験的心筋症モデルにおける自家骨髄細胞移植治療の有効性の検討	50
岐阜大学医学部医学研究科再生応用（循環器内科学）	
荒井 正純, 呂 伝江, 操 裕, 陳 学海	
王 寧元, 永井 洋史, 宇野 嘉弘, 川瀬 幸典	
香田 雅彦, 竹村 元三, 湊口 信也, 藤原 久義	
京都女子大学家政学部食物栄養学科	
藤原 兌子	
■炎症性サイトカインと心不全	54
九州大学大学院医学研究院循環器内科学 教授 竹下 彰	
助手 久保田 徹	
■移植後動脈硬化における新生内膜細胞の起源と薬物療法に関する検討	57
東京大学大学院医学系研究科循環器内科 佐田 政隆	
永井 良三	
■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	63
鹿児島大学第一内科主任教授 鄭 忠和	
■温熱療法は心不全に合併する不整脈を改善する	68
鹿児島大学医学部内科学第一講座	
木原 貴士, 福留 剛, 新里 拓郎	
増田 彰則, 枇榔 貞利, 鄭 忠和	
■拡張型心筋症における β ブロッカー療法の局所左室機能への効果：strain rate imaging techniqueを用いた検討	73
大阪市立大学大学院循環器病態内科学教授 吉川 純一	
■心臓におけるエンドセリン遺伝子の発現調節の研究	74
筑波大学臨床医学系循環器内科教授	
山口 巖	
研究協力者	
宮内 卓, 酒井 俊, 入鹿山容子, 小形 岳寛	
高梨 正勝, 河野 了, 飯田 啓治, 後藤 勝年	
■高血圧性心不全における ACE 阻害薬と抗アルドステロン薬の併用効果の検討	78
筑波大学臨床医学系循環器内科教授	
山口 巖	
研究協力者	
西 功, 河野 了, 美崎 昌子	
増見 智子, 飯田 啓治, 渡辺 重行	
■心臓サルコイドーシスの診断・治療・予後に関する現状と問題点	83
大阪医科大学第三内科教授 北浦 泰	

■拡張型心筋症患者心筋からのエンテロウイルスゲノム全長の検索	86
大阪医科大学第三内科 葉山ハートセンター*	
Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center**	
浮村 聡, 藤岡 重和, 寺崎 文生 出口 寛文, 北浦 泰 磯村 正*, 須磨 久善*	
Kyung-Soo Kim**, Steve Tracy**	
■拡張型心筋症における T 細胞異常	90
東京女子医科大学循環器内科助教授 川名 正敏	
■拡張型心筋症および肥大型心筋症における Z 帯構成要素の構造変異と機能異常	92
東京医科歯科大学難治疾患研究所教授 木村 彰方	
■高感度心筋トロポニン T による慢性血液透析患者の心筋障スクリーニングと C 型肝炎ウイルス感染と心・血管障害の関連について	95
島根医科大学循環器疾患治療部副部長 島田 俊夫	
■ミトコンドリアゲノム多型の機能的多様性がエネルギー代謝に及ぼす影響	99
財団法人岐阜県国際バイオ研究所遺伝子治療研究部長 田中 雅嗣	
■タコツボ型心筋障害における tenascin-C 発現	101
順天堂大学医学部循環器内科助教授 河合 祥雄	
■タコツボ心筋障害（タコツボ心筋症）の診断の手引き案作成	102
順天堂大学医学部循環器内科助教授 河合 祥雄	
■テネイシン C を利用した心筋疾患の病態診断	104
国立国際医療センター腎臓循環器科部長 廣江 道昭 三重大学医学部病理 今中一吉田 恭子, 吉田 利通 国立国際医療センター 矢崎 義雄	
■内因性幹細胞を用いた不全心への新しい治療方法の効果	107
国立循環器病センター臨床検査部部長 由谷 親夫 (研究協力者 福原 慎也, 富田 伸司, 中谷 武嗣)	
■拡張型心筋症に対する β 遮断薬による心機能改善の機序の検討	109
国立循環器病センター副院長 宮武 邦夫	
■DNA アレイと SNPs 解析による慢性心不全の病態解明	110
国立循環器病センター生理機能検査部長 北風 政史	
■転写因子 ATF3 による心筋保護療法の開発に向けての研究	111
東京医科歯科大学大学院循環制御学教授 磯部 光章	

■不全心筋に対する移植心筋組織構築のための新規組織工学的手法に関する研究	114
東京女子医科大学先端生命医科学研究所所長・教授 岡野 光夫	
■骨髄成体幹細胞動員による心筋梗塞治療法の開発	116
慶應義塾大学医学部心臓病先進治療学講師 福田 恵一	
■骨格筋由来細胞による拡張型心筋症に対する細胞移植治療－基礎的検討	118
千葉大学循環病態医科学教授 小室 一成	
■心筋症ハムスターの不全心筋における β 受容体シグナル伝達系の変化	120
東京慈恵会医科大学青戸病院総合診療部助教授 武田 信彬	
■In vivo 肥大心筋におけるインテグリン β 1発現の変化	122
北海道大学大学院医学研究科教授 北畠 顕	
■拡張型心筋症患者における SNPs による β 遮断薬レスポンス解析	124
北海道大学大学院医学研究科教授 北畠 顕	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	127

特発性心筋症に関する調査研究班

主任研究者 北畠 顕

北海道大学大学院医学研究科 教授

平成 14 年度の総括

1974 年以来、本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、臨床的検討が継続され、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。この間、班長の重責を務められた河合忠一、戸嶋裕徳、安田寿一、矢崎義雄、篠山重威各先生の主導的力量と成果には改めて敬服せざるを得ない。その後、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、病因・病態・診断・治療が大きく変貌しつつある。本研究班の特色・独創性は、第一に、本報告書から窺い知れるように、従来からの細胞工学、遺伝子工学による病因的解析や診断に加え、免疫学的、遺伝子解析手法を加え、さらに、治療面で、心筋再生医療の基礎的・臨床的検討を行うことにより研究面での幅を深めようとした。そのため、班員構成からも容易に理解できるように、本分野でのわが国の代表的研究者に班員となっていた。

心筋症の診断基準については、1980 年の WHO/ISFC 合同心筋症定義分類委員会の勧告を受け、1986 年本厚生省特定疾患調査研究班において「特発性心筋症診断の手引き」として作成された。しかし、診断や治療法に多くの進捗が見られ、1995 年 WHO/ISFC 合同委員会でも改訂が行われた。その後も、本研究班では、難病医学研究財団と共同で、Website の充実を図り、かつ、各都道府県での調査票の充実を介し、特発性心筋症の診断と治療について、ガイドラインを提供して来た。本研究班では、これらガイドラインを統合し、新たな診療マニュアルの作成を行うことを第 2 の目標としている。また、1998 年から本研究班と疫学研究班とが共同で行っている全国疫学調査に基づいたコホート研究を継続することにより、今後生命予後の現状などを含めた疫学的検討を進めることが第 3 の目標である。基礎・臨床・応用研究を進めることは、病態解明のみならず、新たな治療法開発の上でも、意義深く、社会へ還元するところが大であると期待される。

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15年度 総括・分担研究報告書

平成16年 3 月

主任研究者 北 畠 顕

目 次

I. 平成 15 年度特発性心筋症に関する調査研究班班員名簿	7
II. 総括研究報告	11
	北海道大学大学院医学研究科教授 北畠 顕
III. 班員分担別研究報告	
■ 圧負荷と容量負荷心肥大における遺伝子発現の差異の検討	
—Metallothionein-1 の心肥大における役割について—	17
	久留米大学医学部第三内科教授 今泉 勉
■ 自己免疫性心筋炎における $\beta 2$ 受容体シグナルの役割	24
	北里大学医学部内科学Ⅱ 教 授 和泉 徹 大学院生 西井 基継 講 師 猪又 孝元
■ 拡張型心筋症におけるムスカリン M2 受容体を介する自己免疫機序	28
	慶應義塾大学医学部呼吸循環器内科学教授 小川 聡
■ 心不全の重症化機構と遺伝子治療	30
	東京大学医学部器官病態内科・保健センター教授 豊岡 照彦
■ 特発性心筋症の基礎・臨床研究	
—apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK 1)—	32
	大阪大学大学院医学研究科病態情報内科学教授 堀 正二
■ ウイルス性心筋炎再感染モデルにおける抗心筋抗体の検討	33
	山口大学医学部器官制御医科学講座循環病態内科学教授 松崎 益徳
■ PD-1 欠損マウスを用いた拡張型心筋症における	
心筋トロポニン T の関与についての解明	36
	京都大学大学院医学研究科循環器内科学助教授 松森 昭
■ ダール高血圧感受性ラットの心肥大、心不全に対するチアゾリン誘導体	
Pioglitazone の効果の検討	37
	神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸病態学講座教授 横山 光宏
■ 心筋症モデルハムスターにおける心筋細胞死の様式に関する研究	39
	岐阜大学再生応用（循環器内科学）教授 藤原 久義
■ 心筋の肥大とリモデリングにおける NF- κ B の役割	41
	九州大学大学院医学研究院循環器内科学 教授 竹下 彰 助手 久保田 徹

■マウスの実験的ウイルス性心筋炎における costimulatory molecule (PD-1, PD-L1, PD-L2) の発現とその役割の解析	44
東京大学大学院医学系研究科循環器内科 世古 義規, 永井 良三 順天堂大学医学部免疫 八木田秀雄, 奥村 康 東京医科歯科大学歯学部分子免疫 東 みゆき	
■遅発性肥大型心筋症孤発例における遺伝子異常	47
鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学 阿南隆一郎, 新村 英士, 佐々木 健 皆越 眞一, 鄭 忠和	
■心筋疾患の動向	49
国立循環器病センター 友池 仁暢	
■拡張型心筋症に対する carvedilol 投与の冠循環に与える影響： 経胸壁心エコー図による経時的な検討	51
大阪市立大学大学院医学研究科循環器病態内科学教授 吉川 純一	
■特発性拡張型心筋症においてカルベジロールが QT dispersion に及ぼす影響	52
筑波大学臨床医学系内科教授 山口 巖	
■肥大型・不全心におけるエンドセリン遺伝子の発現と PPAR α との関連に関する研究	54
筑波大学臨床医学系循環器内科教授 山口 巖 研究協力者 宮内 卓, 藤森 明, 酒井 俊, 前田 清司 河野 了, 飯田 啓治, 後藤 勝年	
■拡張型心筋症患者心筋における諸種ウイルスゲノムの検索 —我が国と米国における患者の陽性率およびウイルス存在様式の検討—	60
大阪医科大学第三内科教授 北浦 泰	
■拡張型心筋症患者心筋におけるテネイシン C の発現に関する研究	63
大阪医科大学第三内科教授 北浦 泰	
■グレリンの心筋細胞内情報伝達に関する研究	65
東京女子医科大学循環器内科助教授 川名 正敏	
■拡張型心筋症の新規原因遺伝子の発見と機能解析	67
東京医科歯科大学難治疾患研究所教授 木村 彰方	
■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	70
島根大学医学部付属病院循環器疾患治療部内科 公受 伸之, 島田 俊夫 京都大学大学院医学研究科循環動態学 松森 昭	

■ミトコンドリアゲノム一塩基多型 (mtSNP) データベースの構築	74
財団法人岐阜県国際バイオ研究所遺伝子治療研究部長 田中 雅嗣	
■たこつぼ心筋症に関する研究	76
順天堂大学医学部循環器内科助教授 河合 祥雄	
■心筋組織修復におけるテネイシン C の機能と作用ドメインの解析	77
国立国際医療センター腎臓循環器科部長 廣江 道昭 三重大学医学部病理講師 今中-吉田 恭子 三重大学医学部病理教授 吉田 利通 国立国際医療センター早朝 矢崎 義雄	
■移植骨髄細胞は心筋再生に寄与する	81
国立循環器病センター臨床検査部部长 由谷 親夫 (研究協力者 福原 慎也, 富田 伸司, 中谷 武嗣)	
■拡張型心筋症患者における Ca^{2+} 制御蛋白の遺伝子発現と心不全重症度との関係	83
国立循環器病センター副院長 宮武 邦夫	
■DNA アレイと SNPs 解析による慢性心不全の病態解明	85
国立循環器病センター生理機能検査部長 北風 政史	
■ICOS 分子を介した T 細胞の活性化の阻害による心筋炎の改善効果	87
東京医科歯科大学大学院循環制御学教授 磯部 光章	
■細胞シート工学による血管付き心筋組織の作製	94
東京女子医科大学先端生命医科学研究所所長・教授 岡野 光夫	
■心筋細胞を支配する交感神経系の発達を規定する因子の解明	96
慶應義塾大学医学部心臓病先進治療学講師 福田 恵一	
■成体心筋幹細胞の同定と単離—心筋分化誘導による心筋症治療へ向けて—	97
千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学教授 小室 一成	
■ラミニン γ 1 鎖プロモーター遺伝子の転写発現調節	99
東京慈恵会医科大学青戸病院総合診療部教授 武田 信彬	
■拡張型心筋症の病態・診断・治療に関する研究	100
北海道大学大学院循環病態内科学教授 北畠 顕	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	103