

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 15 年度の総括

1974 年厚生省特定疾患調査研究班が発足して以来、心筋症の疫学・病因・病態・診断・治療について基礎的、臨床的検討が継続され、この領域での進歩・発展は著しいものがある。この間、河合忠一、戸嶋裕徳、安田寿一、矢崎義雄、篠山重威各班長の主導的力量と目覚ましい成果は本研究班の目標とすべき所である。特発性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、細胞工学、遺伝子工学などの進歩、薬物治療法の有効性の確認や心臓移植の再開も加わり、疾患概念や治療法が大きく変貌しつつある。したがって、本研究班の研究目的の第 1 は、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を行うこと、第 2 は、疫学について、1998 年から本研究班と疫学研究班とが共同で行っている疫学調査を継続し、生命予後についての現状を把握するためのデータベースを構築すること、第 3 は、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を進めること、第 4 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、その研究成果を広く社会へ普及・還元すること。以上を本研究班の研究目的に設定した。目標具現化のため、それぞれの領域での我が国の第一人者を組織に迎え、研究分担者・協力者との間に分担・共同研究を計画した。以下に平成 15 年度の成果を総括する。

第 1 に、臨床調査個人票の活用のため、特発性心筋症臨床調査個人票（新規、継続用）を改定し、厚生労働省に提出した。また、診断基準の見直しを含めた「特発性心筋症診断の手引き」の作成のため、現在、拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、ミトコンドリア病、心ファブリー病、家族性突然死症候群、ARVC、たこつぼ型心筋症などについて分担し、各々について、診断の手引き（案）を策定中である。第 2 に、疫学研究班との間で疫学調査の継続を確認し、疾患別記述調査票を策定した。5 年前、篠山班の際になされた心筋症に関する患者調査票に基づき、再度、生命予後を中心にアンケート調査を行った。第 3 に、平成 15 年度 2 回の班会議を開催し、病因の解析について、ことに遺伝子解析

や免疫学的解析を中心に行った。中でも、平成15年度第1回班会議は国際シンポジウム形式として、2日間に渡り、世界各国の研究者と意見交換を行った。第4に、共同研究として、テネイシン・オステオポンチンを用いた拡張型心筋症の敏感かつ特異的診断法の確立に関する検討を開始した。第5に心筋再生医療の基礎的・臨床的検討を開始した。以上の病因解析、診断、治療に関する具体的成果は本平成15年度研究報告集に掲載されている。

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点にある。そのため、班員は本分野でのわが国の代表的研究者から構成された。心筋症の診断基準については、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、Web-site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。さらに、各都道府県における登録業務を簡素化し、かつ、臨床調査個人票の臨床的活用のため、特発性心筋症臨床調査個人票（新規、継続用）を改定し、厚生労働省に提出した。また、診断基準の見直しを含めた「特発性心筋症診断の手引き」の作成のため、拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、ミトコンドリア病、心ファブリー病、家族性突然死症候群、ARVC、たこつぼ型心筋症などについて分担し、各々について、診断の手引き作成を次年度の課題とした。以上、班を代表してご報告申し上げます。

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 総括・分担研究報告書

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	7
II. 総括研究報告	11
	北海道大学名誉教授 北畠 顕
III. 班員分担別研究報告	
■DNA chip を用いた肥大心の遺伝子発現解析	
—Lysyl oxidase-like protein の心肥大における発現制御について—	17
	久留米大学医学部第三内科教授 今泉 勉
■抑制性 G 蛋白シグナル阻害による実験的自己免疫性心筋炎の	
両方向性修飾効果とその機序の解明.....	25
	北里大学医学部内科学Ⅱ教授 和泉 徹
■拡張型心筋症患者における「心抑制性抗心筋自己抗体」の	
ニワトリ胚による抗原同定.....	27
	慶應義塾大学医学部循環器内科教授 小川 聡
■サルによる心不全モデルの作製とその重症化機構の解明.....	28
	東京大学器官病態内科教授 豊岡 照彦
	新潟大学 河田登美枝, 仲澤 幹雄
	自治医科大学遺伝子治療研究部
	小澤 敬也, 卜部 匡司
■心リモデリングの分子機構.....	33
	大阪大学大学院医学系研究科教授 堀 正二
■分離心筋梗塞モデルを使用した心筋再生の検討.....	34
	山口大学医学部器官制御医科学循環病態内科学教授 松崎 益徳
■蛋白脱リン酸化酵素阻害因子 (PP1 inhibitor-2) の心臓特異的遺伝子導入は	
心筋症ハムスターの左室機能を改善する.....	36
	山口大学大学院医学研究科器官病態内科学教授 松崎 益徳
■特発性心筋症の予後調査.....	38
	京都大学大学院医学研究科循環器内科学助教授 松森 昭
	北畠 顕, 中川 秀昭, 三浦 克之
	曾山 善之, 森河 裕子, 稲葉 裕
■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	
.....	41
	京都大学大学院医学研究科循環器内科学助教授 松森 昭
	Nora M. Chapman, Steven M. Tracy, Jay W. Mason
■ウイルス性心筋炎の病態における心臓リンパ管の関与の解明.....	45
	京都大学医学部附属病院救急部 西尾 亮介
	京都大学大学院医学研究科循環病態学助教授 松森 昭

■心筋細胞肥大とアポトーシスにおける myocardin の役割の検討	46
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	
■慢性心不全に対する顆粒球コロニー刺激因子の慢性期投与による治療効果に関する研究.....	47
岐阜大学医学研究科循環病態学教授 藤原 久義	
■心筋梗塞後リモデリングにおける TNF- α および NF- κ B の役割	48
九州大学大学院医学研究院循環器内科学名誉教授 竹下 彰	
助手 久保田 徹	
■アンジオテンシン II による心筋障害に対する鉄の関与	52
東京大学大学院医学系研究科循環器内科教授 永井 良三	
石坂 信和	
■心エコー図による心 Fabry 病の予後予測因子の検討	54
鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学教授 鄭 忠和	
■ Wolff-Parkinson-White 症候群に伴う肥大型心筋症の分子遺伝学的解析	56
鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学教授 鄭 忠和	
■重症心不全に対する補助人工心臓および心臓移植.....	58
国立循環器病センター病院長 友池 仁暢	
中谷 武嗣	
■拡張型心筋症に対する carvedilol 投与の局所心筋収縮同期性の改善効果： 心エコー・ストレイン法による検討.....	61
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	
■ <i>in vivo</i> 高血圧肥大心における PPAR α 刺激薬 (fenofibrate) の心筋線維化と 左室拡張能に対する検討.....	63
筑波大学大学院人間総合科学研究科教授 山口 巖	
研究協力者 小形 岳寛, 下條 信威, 増澤 浩一, 河野 了, 宮内 卓	
■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イシン C の 発現に関する研究.....	66
大阪医科大学第三内科教授 北浦 泰	
大阪医科大学第三内科	
寺崎 文生, 塚田 敏, 大塚 宏治	
下村 裕章, 浮村 聡	
三重大学医学部病理学	
今中 - 吉田 恭子, 吉田 利通	
国立国際医療センター腎臓循環器内科	
廣江 道昭	
葉山ハートセンター	
堀井 泰浩, 磯村 正, 須磨 久善	
北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学	
岡本 洋, 筒井 裕之	
カレス札幌 北畠 顕	

■特発性拡張型心筋症における組織リモデリングと慢性炎症に関する研究	
一テネイシン C 血中濃度と臨床検査指標との関連性の検討一	69
大阪医科大学第三内科教授	北浦 泰
大阪医科大学第三内科	
寺崎 文生, 塚田 敏	
大塚 宏治, 下村 裕章	
三重大学医学部病理学	
今中一吉田 恭子, 吉田 利通	
国立国際医療センター腎臓循環器内科	
廣江 道昭	
北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学	
岡本 洋, 筒井 裕之	
カレス札幌 北畠 顕	
■拡張型心筋症における Peroxisome proliferator-activated Receptor (PPAR) γ	
および PPAR γ coactivator-1 (PGC-1) の発現.....	74
東京女子医科大学附属青山病院教授	川名 正敏
■拡張型心筋症の新規原因遺伝子の同定: FHL2 遺伝子の解析	77
東京医科歯科大学難治疾患研究所教授	木村 彰方
■慢性透析患者の心筋障害に対する ARB・ACE 阻害剤の効果	81
島根大学医学部附属病院循環器内科診療課長	島田 俊夫
■ミトコンドリア DNA の病的変異と多型の鑑別	83
東京都老人総合研究所部長	田中 雅嗣
■たこつぼ型心筋障害の病理組織学的検討.....	86
順天堂大学医学部循環器内科助教授	河合 祥雄
■抹消血中テネイシン C 測定による心室リモデリングの予測診断	88
国立国際医療センター腎臓・循環器科	廣江 道昭
■再生心筋細胞における骨髄細胞の寄与に関する研究.....	90
国立循環器病センター臨床検査部 部長	
現 岡山理科大学理学部臨床生命科学研究科教授	由谷 親夫
共同研究者	
福原 慎也, 富田 伸司, 中谷 武嗣	
■ヒト不全心でのエネルギー産生に関する遺伝子発現と β ブロッカー治療による変化.....	92
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	93
国立循環器病センター生理機能検査部長	北風 政史
■心筋細胞に対する一酸化窒素による抗アポトーシス作用の機序解明.....	95
東京医科歯科大学大学院循環制御内科学教授	磯部 光章
■再生心筋組織移植におけるホストーグラフト間の形態的結合.....	102
東京女子医科大学先端生命医科学研究所所長	岡野 光夫

■心筋組織幹細胞の特徴と発生学的由来の解析.....	104
慶應義塾大学医学部呼吸循環器内科講師	福田 恵一
■心筋 side population 細胞による心筋再生へ向けた基礎的検討および, 顆粒球コロニー刺激因子の梗塞後心臓リモデリング抑制効果の機序の検討.....	108
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 J2N-k における心筋細胞内微小器官の変化	112
東京慈恵会医科大学青戸病院総合診療部教授	武田 信彬
■心筋組織中のテネイシン C の発現による疾患活動性の診断	113
三重大学医学部病理講師	今中 恭子
■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.....	116
岡本 洋, 北畠 顕	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	119
V 別添資料 (1)(2) (平成 16 年度班会議抄録集)	139

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。

A. 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。

B. 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。

C. 研究結果及びD. 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、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）。

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. 健康危機情報

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

VII 別添事後評価資料

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 北海道大学名誉教授 北島 顕

3年間の成果

- 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
「特発性心筋症診断の手引き」の作成
- 2) 心筋症データベースの構築
- 3) 病態解明と新たな診断法・治療法の開発－基礎的・臨床的研究
病因－遺伝子解析や免疫学的解析
診断－遺伝子診断と新たなマーカー開発
治療－心筋再生医療の基礎的・臨床的検討、心臓移植
- 4) 心筋症・心不全国際シンポジウム、市民公開講座開催

今後の課題

病態解明および新たな診断・治療法開発のための研究の継続
心筋症に関する治療指針作成
心筋症データベース作成
国際間の協調－ことにWHO/ISFCとの協調

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構築を計画した。
 - 3) 従来の班研究を引き継ぎ、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完成し、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。

成因1

特発性心筋症の遺伝解析：新規原因遺伝子の発見

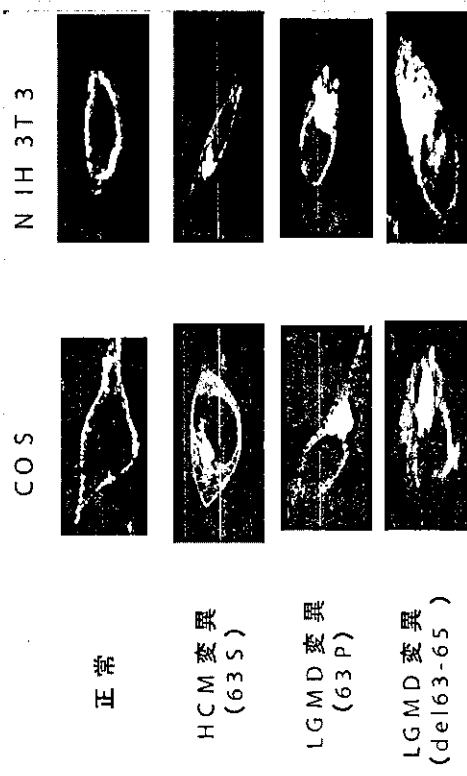
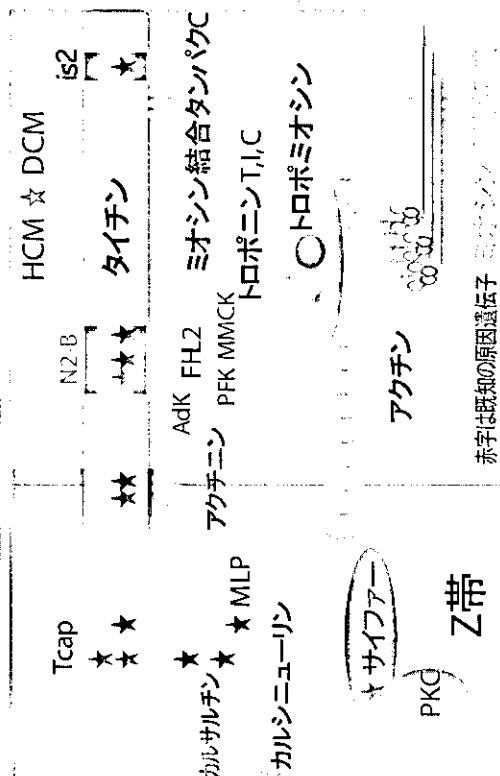
拡張型心筋症の新規原因遺伝子の発見

- ・タイチン変異はTcap やアクチニン結合性が減少
(Itoh-Satoh et al, BBRC 291:305,2002)
- ・MLP 変異はTcap 結合性が減少、ストレッチ反応が低下する (Knoll et al, Cell 111:943,2002)
- ・Tcap 変異はMLP, タイチン、カルサルチン結合性が減少 (Hayashi et al, JACC 44:2192,2004)
- Z帯構成要素間の結合減少はゆるいサルコメアをもたらし、ストレッチ反応を低下する
- ・サイファー変異はPKC 結合性が増強
(Arimura et al, JBC 279:6746,2004)
- ストレッチ反応にはZ帯タンパクリン酸化が関与

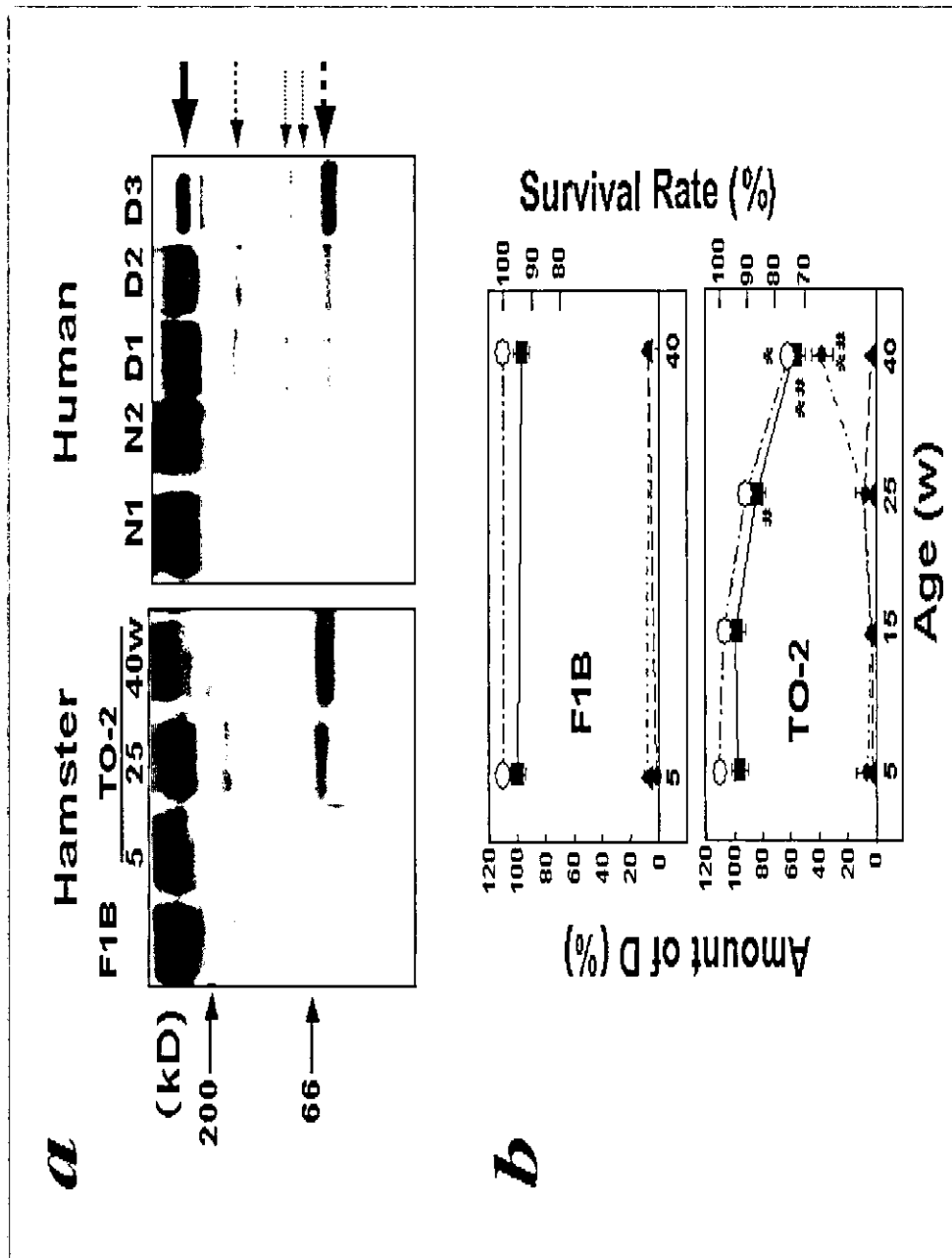
肥大型心筋症の新規原因遺伝子の発見

- ・Tcap 変異はタイチン、カルサルチン結合性が増強
(Hayashi et al, JACC 44:2192,2004)
- Z帯構成要素間の結合減少は硬いサルコメアをもたらし
- ・カベオリン変異は細胞表面への輸送を障害する
(Hayashi et al, BBRC313:178,2004)
- カベオリン機能低下は心肥大を来たす

<難治性疾患克服研究事業>



特発性心筋症の心筋細胞障害の機序



<難治性疾患克服研究事業>

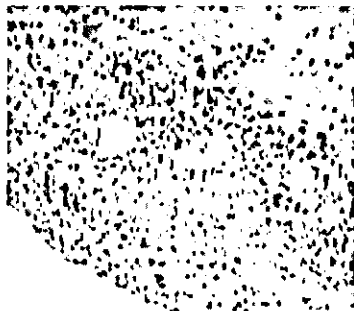
慢性心筋炎の動物モデル作成

●心筋を構成する重要なタンパク、ミオシンに対する自己免疫応答は急性心筋炎を惹起する。しかも、この心筋炎が繰り返されると拡張型心筋症を発症することが知られた。では、一回の応答で心筋症に至る慢性心筋炎の動物モデルは作成できないであろうか。

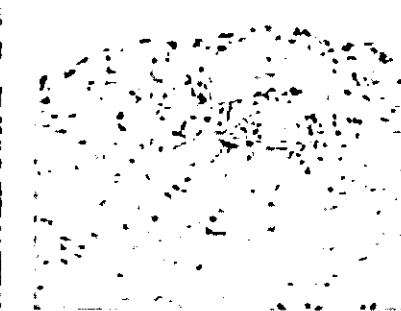
●ある心筋ミオシン(CM2)で惹起された心筋炎ラットから得られた心筋ミオシン応答性Tリンパ球をCM2の刺激下で分離培養して、健康ラットに移注すると、4日で発症して180日を経過しても心筋炎が遷延し、心筋症を発症した。

●心筋炎を原因とする拡張型心筋症の動物モデルが完成できた。感染症ではないので、簡便に実験を繰り返し活用できる利点がある。心筋症の診断法や治療法の開発に大きく貢献するであろう。

移注4日目

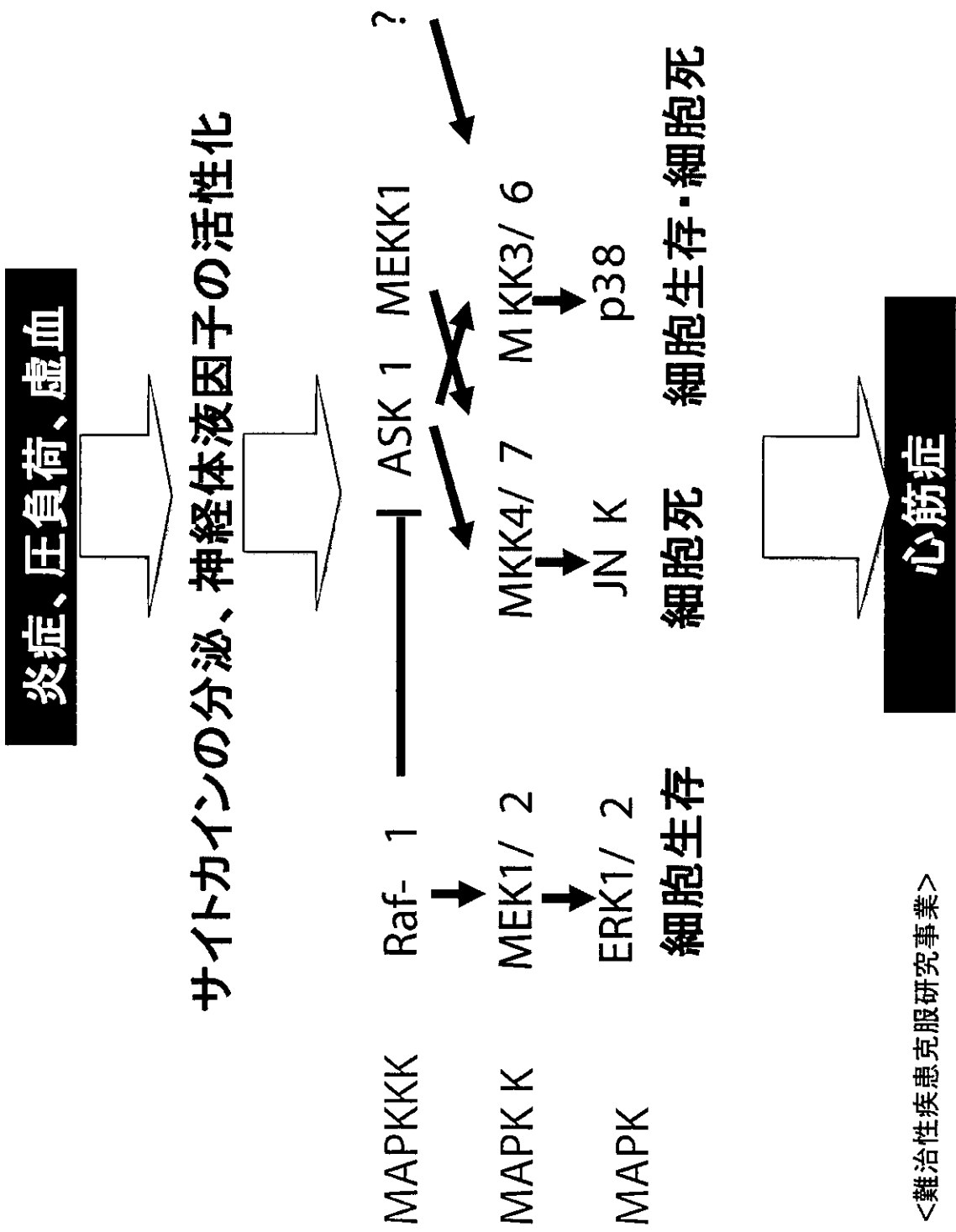


移注180日目



図は、移注後4日と180日目のラット心臓の病理像を示す。4日で激しい心筋炎が発症し(上左:右図)、180日では心臓は肥大と心室拡大を示している(下左)。心臓壁の運動は低下し、心不全に陥っている。拡大した組織像には(下右)、いまなお活動的な心筋炎の病巣が遷延している。

成図4



テネイシンCを利用した 心筋疾患活動性診断法の開発

- 細胞外マトリックス蛋白テネイシンCが、正常では発現せず病的な心臓で炎症に伴って特異的に発現するという性質を利用して、心筋炎・心筋症の新しい診断法の開発を目指している。
- 抗テネイシンC抗体を用いた免疫組織染色により、心筋生検組織の診断感度を上げることができ。
- アイストープ標識抗テネイシンC抗体による非侵襲的生体内イメージングは、実験動物レベルで可能になった。
- さらに治療への応用を目指し、分子機能および機能ドメインの解析を行っている。

抗テネイシン-C抗体を用いたSPECT画像による病変の描出



標識抗テネイシン-C
抗体とりこみ像

血流イメージ

重ねあわせ

<難治性疾患克服研究事業>

診断2

タコツボ型心筋障害剖検例の検討

剖検例 (6例: 66F、81F、75M、81F、84F、83F)

先行感染 症状

感冒様症状2

胸背部不快2

呼吸困難3

肺水腫1

CK値

504

+/-612

WBC

14338

+/-6091

発症-剖検期間

2, 4, 4, 5, 9, 20日

心尖部ならびに心基部心室横切標本

壁構成心筋細胞(層)数に対する

障害心筋細胞数の割合

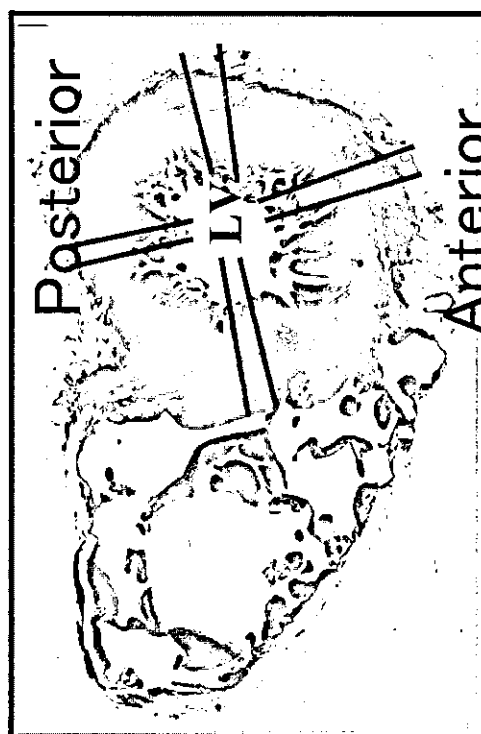
好酸性染色性の亢進(アザン染色青染変性)

Segmentation、

横紋構造が崩れ塊状化

筋原線維変性、融解・消失像

(分節化、横紋構造正常は採らない)



心尖部

心基部

症例1 4.6

症例2 3.9

症例3 15.6

症例4 4.2

症例5 4.0

症例6 11.7

平均 17+/-10.2 7.3+/-5.0

【考案】

剖検例の検討では心基部と心尖部の病変程度が異なり、障害心筋細胞数は心基部より心尖部で多く、心尖部～前壁運動低下を説明する。病変は心外膜主冠動脈病変、筋層内小動脈病変、微小冠状循環病変の何れによる循環障害も否定的と考えられた。

<難治性疾患克服研究事業>

診断3

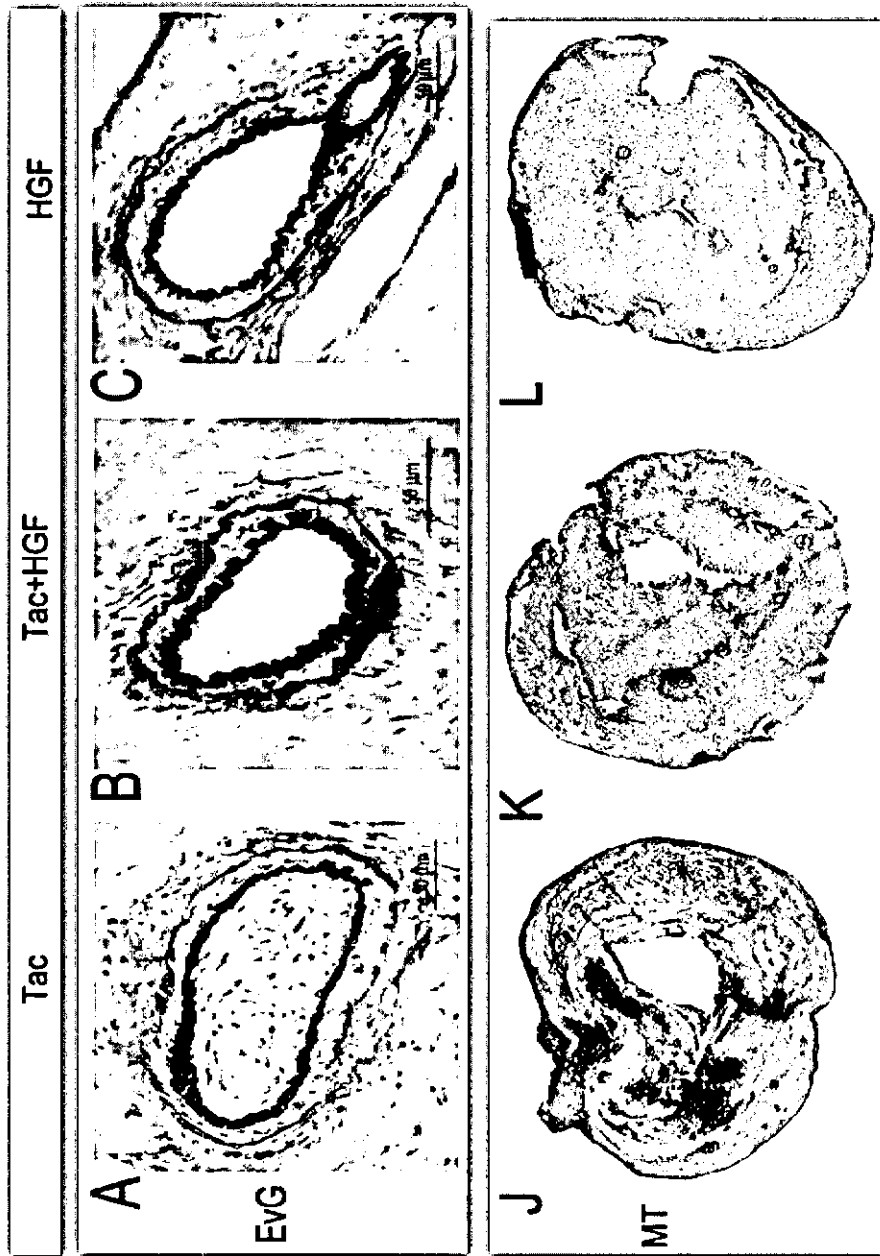
HGFによる心拒絶の抑制

•心移植拒絶におけるHGFの役割を明かにするためにマウス心移植を実施した。

•移植後に認められる拒絶反応は抑制され一部免疫寛容が誘導された。また冠動脈病変と心筋の線維化は通常の免疫抑制療法

(Tacrolimus)では抑制できない(A, J)のに対し、HGF併用により抑制可能であり(B, K)、HGF単独でも効果があった(C, L)。

•実用化により、心臓移植治療がさらに安全に行われるようになることが期待される。



<難治性疾患克服研究事業>

Yamaura K. et al. *Circulation*, 2004

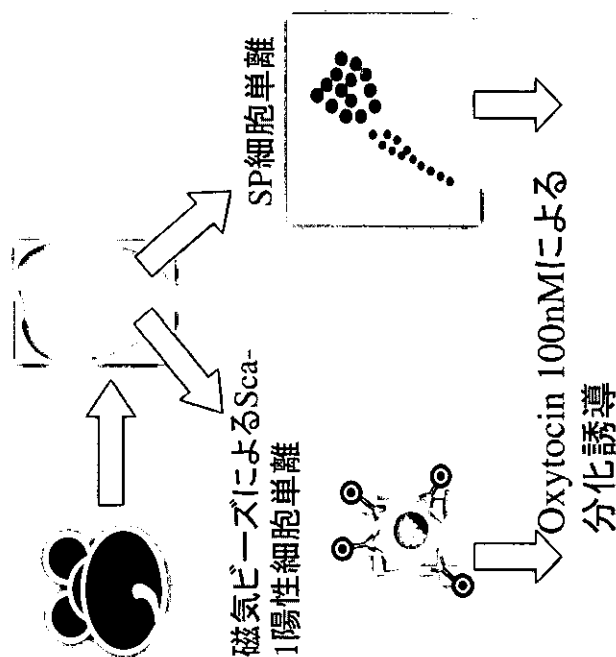
治療1

心筋幹細胞による心筋分化誘導療法の基礎的検討

心筋症、特に心不全合併例の予後は内科的薬物療法、補助循環を含めた外科治療の発達にもかかわらず不良である。心臓移植は根治的治療であるが、ドナー不足という問題を恒常的に抱えている。心筋再生療法は心不全に対する新しい治療概念であり、細胞移植、分化誘導療法両者の側面から研究されているが、心機能を改善するために十分な心筋細胞を安全に補充する技術は確立されていない。そこで、我々は成体の内在性心筋幹細胞に着目し、心筋の幹細胞分画であるSca-1陽性細胞とside population(SP)細胞を単離し、それぞれが下垂体後葉ホルモンであるオキシトシンによりin vitroで自律拍動する心筋細胞に分化することを発見した。

本研究結果は内在性の心筋幹細胞の存在を明らかにし、分化誘導因子のひとつを解明した点で、内在性心筋幹細胞分化誘導療法の基礎的研究として重要である。

<難治性疾患克服研究事業>



心筋特異的収縮蛋白(緑色)と心筋転写因子(赤色)が発現し、成熟した心筋細胞に分化した。

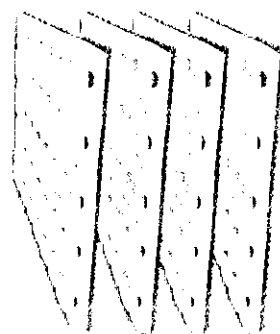
治療2

細胞シート工学による心筋組織再生

細胞ソース



温度応答性
培養皿

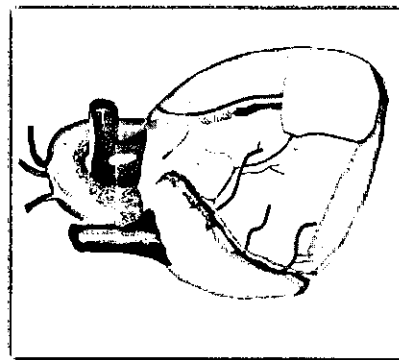


細胞シート

重層化



移植



- ・ 生体吸収性支持体を用いない独自の組織工学的手法
- ・ 心筋細胞シートは形態的にも電氣的にも速やかに接着
- ・ 重層化心筋細胞シートは *in vitro* および *in vivo* で肉眼レベルで同期して拍動
- ・ 不全心筋への移植により心機能が改善

<難治性疾患克服研究事業>