

治療3

骨髓細胞移植ならびに顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)による心不全治療法の開発

- ・自家骨髓細胞静脈内投与により心筋梗塞巣に胎児型の再生心筋細胞が出現、その超微形態を同定した。

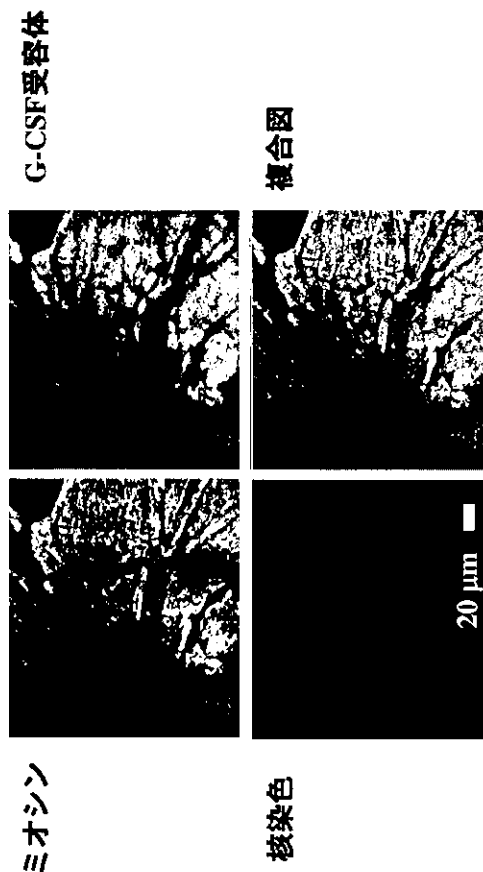
—上図：胎児型再生心筋細胞の電子顕微鏡像



- ・G-CSF皮下注射により心筋症による心不全あるいは心筋梗塞後の心不全が軽減することを見出した。

その作用には心筋再生以外の機序(不全心筋細胞保護効果など)が重要である。

—下図：不全心筋細胞におけるG-CSF受容体の発現

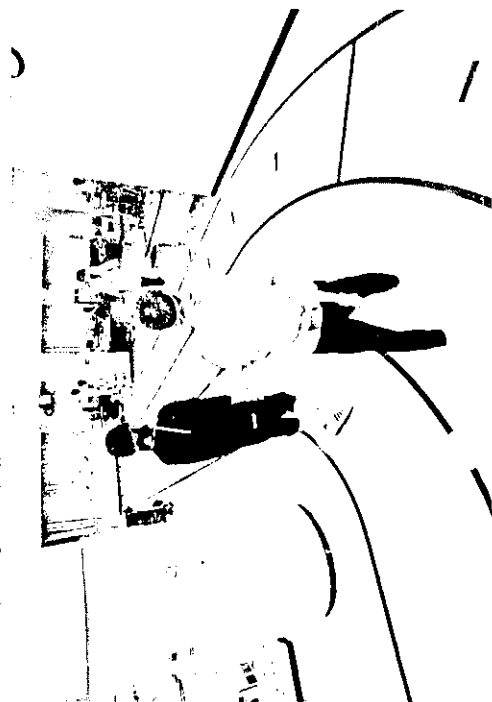


<難治性疾患克服研究事業>

治療4

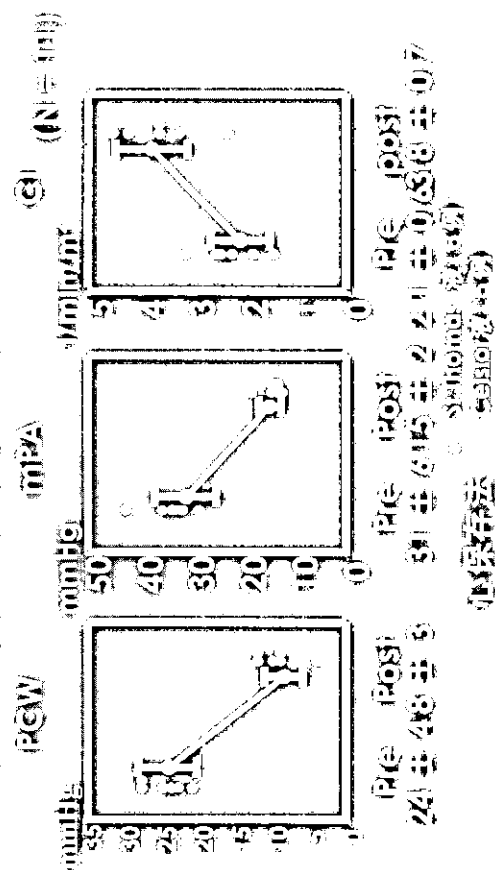
心筋症に対する心臓移植

同時心臓移植施行例におけるリハビリ

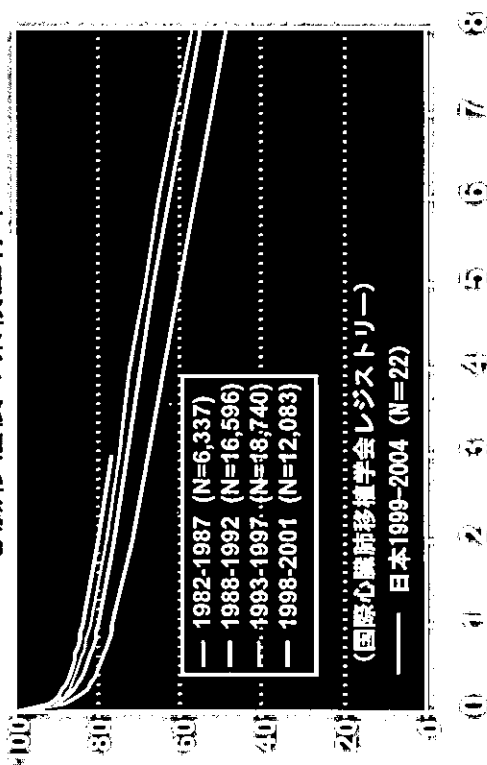


- ・ 末期的心不全を呈した心筋症(DCM:10,dHCM:1、平均37歳、男:9、女:2)に対し、心臓移植を施行した。
- ・ 待機状況は全例Status1(LVAS:9、強心薬2)で、その待機期間は、平均478日(1年以上:6)、9例のLVAS補助期間は平均405日(最長993日、1年以上:5)であった。
- ・ 遠隔地のドナー9例で、8例において搬送に小型ジェットを用いたが、全例虚血時間は4時間以内であった。また、2例同時のドナー情報に対応した。
- ・ 全例退院したが、良好な心機能を示し、最長5年を超えるが全例生存中である。

心臓移植後の心機能の経過(移植後)

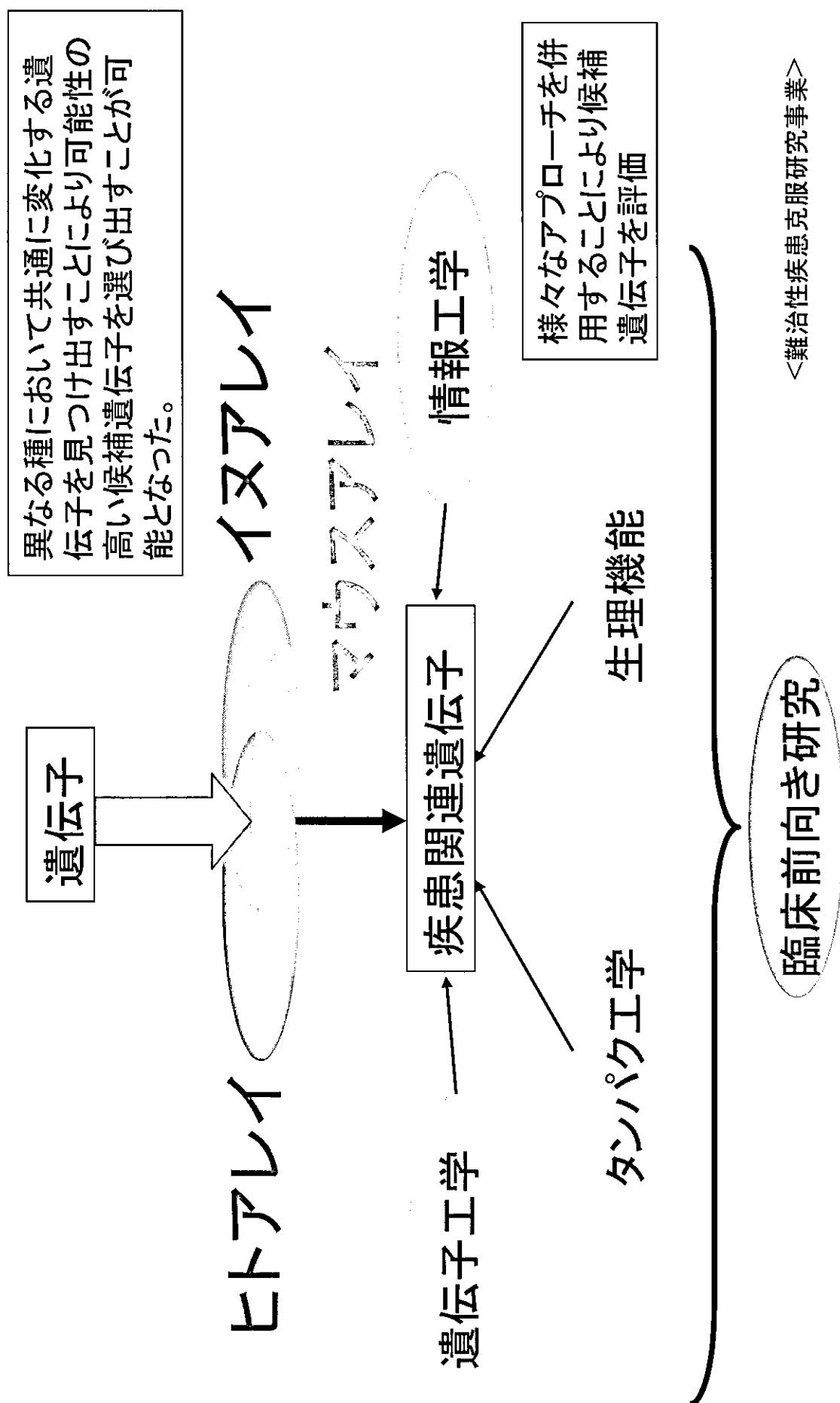


心臓移植後の累積生存率



<難治性疾患克服研究事業>

疾患関連遺伝子の選択と機能評価



＜難治性疾患克服研究事業＞

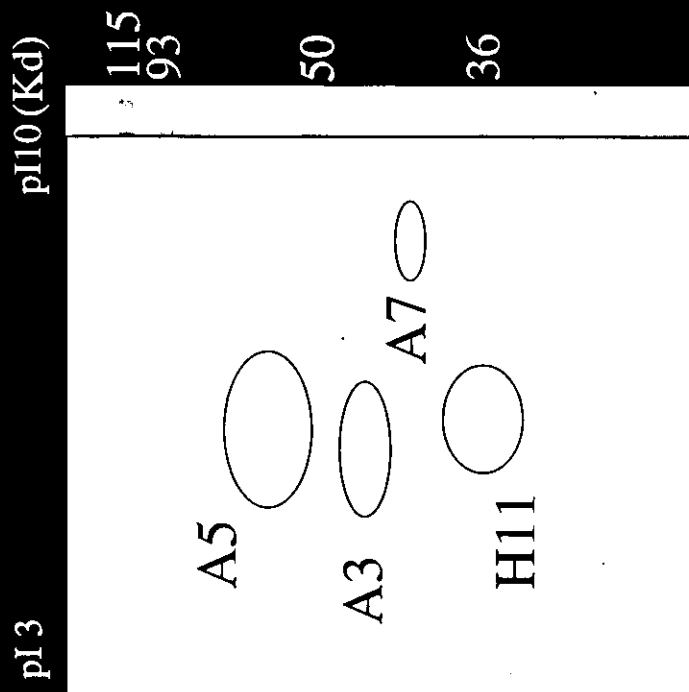
特発性心筋症に関する調査研究 分担研究者 小川聡(平成14-16年度まとめ)

- 拡張型心筋症患者における抗心筋自己抗体の役割につき検討を重ねてきた。
- われわれが新規に発見したNa-K-ATPaseを介する自己免疫機序について明らかにするために、ラットを同ペプチドで免疫し、脾細胞を先天性複合型免疫不全マウスに移植した。移植されたマウスにおいて左室内腔は拡張し、早期に死亡した。
- M2ムスカリン受容体に対する自己抗体は心房細動の合併と関連し、chick embryo heart cellにおいて上室性期外収縮を惹起することが明らかとなった。本自己抗体は器質的心疾患のない弧発性心房細動患者にも認められた。
- 心筋トロポニンIに対する自己抗体を15%に認めたが、その他の自己抗体との合併例が多く、本自己抗体単独の存在意義は不明であった。

<難治性疾患克服研究事業>

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

二次元電気泳動法で得られたスポットをLC-MS/MS法を用い質量解析した結果、心筋細胞膜分画としてHSP 60, α -cardiac actin が、心筋細胞分画として Tropomyosin, ATPase β chainの2つが同定された。



3W+/40W+

1次抗体：各血清
2次抗体：Anti-Mouse IgM

<難治性疾患克服研究事業>

ミトコンドリア心筋症の病因となる ミトコンドリアDNA変異と多型の鑑別システム



mtSNPデータベース
ミトコンドリアゲノム多型
(<http://www.giib.or.jp/mtsnrp/>)
ミトコンドリアDNA
全塩基配列：総個体数 1939人
(日本人 672人, 外国人 1267人)

- ・ 蛋白分子構造への影響
- ・ tRNA/rRNA構造への影響
- ・ 哺乳類のアミノ酸配列との比較

→ 迅速な網羅的mtSNP分析系を開発中



MITOMAPデータベース
(<http://www.mitomap.org/>)
文献に報告されたmtDNA変異
のカatalog

mtSNPとMITOMAPの比較
によって
病的変異と稀な多型の鑑別
が可能になった

<難治性疾患克服研究事業>

透析患者におけるHCV感染と心筋障害・大動脈硬化および予後との関連に関する研究

・慢性透析患者91名の検討で、血清cTnT濃度は54%に陽性(<0.01ng/ml)であり、これは心負荷・炎症・異所性石灰化・HCV持続感染と関連した。

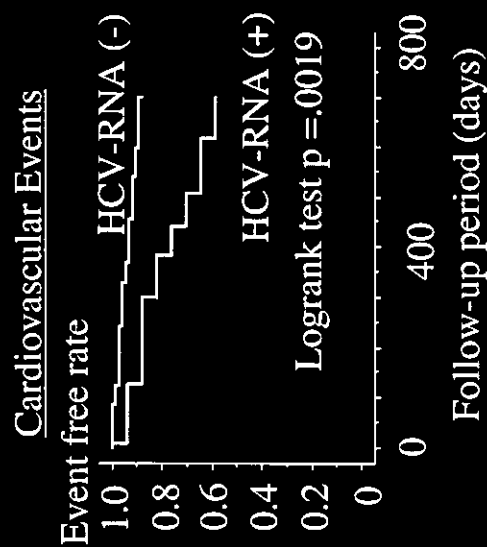
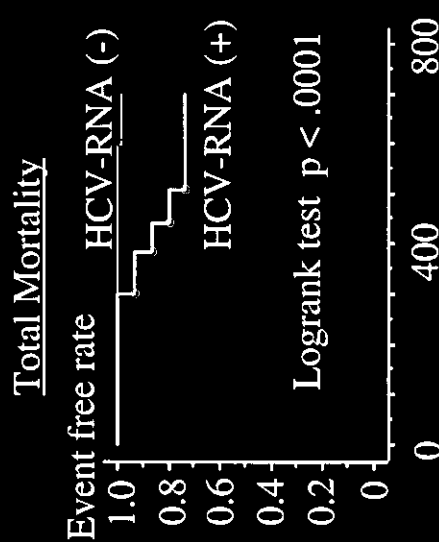
・透析患者の大動脈硬化(PWV)には左室肥大・心筋障害・HCV持続感染が関与した。

・cTnT陽性者の47%は1年後に増悪し、血漿BNPの有意な増加を認めた。24%は改善した。その変化に対し透析後血清HGF、血圧は抑制的に、炎症は促進的に関与した。

・HCV持続感染は透析患者の総死亡、及び心脳血管イベントの独立した予測因子である。

<難治性疾患克服研究事業>

Kaplan-Meier Survival Curve



拡張型心筋症におけるCarvedilol投与が 冠循環および収縮同期性に与える影響

背景

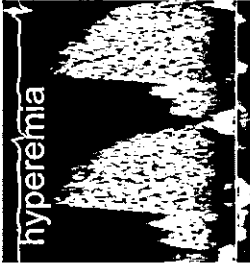
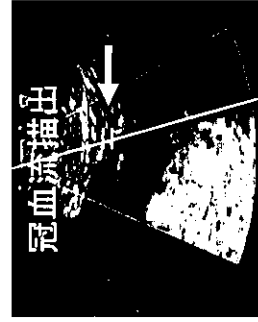
- 拡張型心筋症 (DCM) 例の予後は、carvedilol 投与により改善するが、その機序は確立していない。
- DCM例では冠微小循環障害のため冠予備能 (CFR) が低下しており、低下程度は予後と関係するとされている。
- 心筋再同期療法 (CRT) によりDCM例の心筋収縮同期性が改善し、予後が改善すると報告されている。

目的

- Carvedilol投与によりCFR および心筋収縮同期性がどのように変化するか検討すること。

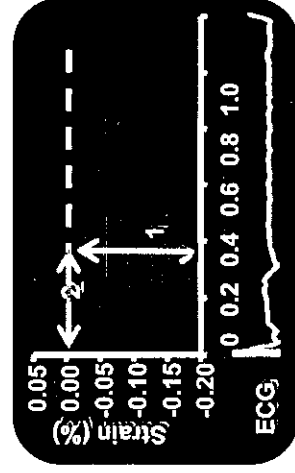
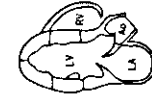
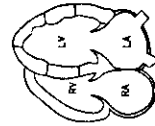
検討項目

1. 冠循環評価:心エコー図により冠血流増加率から冠予備能を推定



ATP 負荷
↑

2. 心筋収縮同期性評価:ストレイン心エコー図



左室12分画の収縮ストレインを計測し、各分画間の収縮能の同期性を評価

分析:1, 2の評価について、Carvedilol投与前、導入後1ヶ月、6ヶ月に行い、経時的変化を検討した。

<難治性疾患克服研究事業>

**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**

平成 17 年 3 月発行

主任研究者 北 畠 顕

北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学

〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目

Tel : (011) 706-6973 Fax : (011) 706-7874

E-mail tokutei@med.hokudai.ac.jp

事務局 岡 本 洋