

特発性心筋症に関する調査研究

—拡張型心筋症を呈する心臓サルコイドーシス：臨床的背景ならびに病態に関する検討—

研究協力者： 北浦 泰(大阪医科大学第三内科教授)

＜研究要旨＞心筋症は難治性で予後不良であり5年生存率は重篤な“がん疾患”よりも低い。心筋症には特発性拡張型心筋症のほかに肥大型心筋症・拘束型心筋症・ミトコンドリア病(心筋症)・ファブリー病・家族性突然死症候群が生命を脅かす病態として難治性疾患に挙げられている。2次性心筋症も重篤な心不全をきたす疾患群であり、特発性心筋症研究班では心サルコイドーシスを課題として取り上げてきた。これら心筋症の予後については河合班が昭和年に発足以来の課題であり詳細な断面調査が繰り返し行われてきた。心筋症とその重篤な病態としての心不全の診断と治療は日進月歩の進歩がみられ、時代に即応した転帰の把握は重症で難治性の心疾患に欠かせぬ情報である。本研究では、詳細な臨床指標、検査指標のうち、いかなるパラメータが、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(心筋症)・ファブリー病・家族性突然死症候群の予後規定因子になるのかを前向きに多施設で検討するとともに、心筋症の病態・治療・疫学に関し研究を行う。

A. 研究目的

サルコイドーシス(サ症)は原因不明の全身性多臓器疾患で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を特徴とする。我が国では心臓サルコイドーシス(心サ症)の頻度が高く、重症心不全や致死的不整脈により死因として極めて重要である。従って、心サ症の治療と予後においてはとくに早期診断が重要であるが、心臓以外の臓器病変が明らかでない場合、その早期診断は困難で、心臓手術の後や死後剖検で明かになることも多い。また、心サ症の活動性や治療効果の判定も確立しているとは言えない。我々は、以前より重症拡張型心筋症と診断され左室縮小形成術(バチスタ手術)が施行された症例の切除心筋を用いて病因論的および病理組織学的検索を行ってきた。その結果、2005年4月の時点で、左室縮小形成術等を受けた非虚血性拡張型心筋症120例中8例(6.7%)が心サ症と判明した。この頻度は看過できないものである。本研究の目的は、拡張型心筋症の病態を呈した心サ症患者の臨床的背景ならびに病態、治療、予後に関する現状を検討することである。

B. 研究方法

拡張型心筋症の病態を呈し、心筋組織でサルコイド肉芽腫が証明された心サ症患者10例(左室縮小形成術切除心筋6例、生検心筋2例(うち1例は手術中の生検)、剖検心筋2例)および年齢を一致させた特発性拡張型心筋症患者10例(左室縮小形成術施行例)を対象とした。臨床的には、患者背景として、術前診断、既往歴、初発症状、病悩期間、術前NYHA心機能分類、心臓外他臓器病変の有無、心臓部ガリウムシンチグラフィ所見、胸部CT所見、心筋生検所見、術後経過(治療と予後)等の因子を検討した。また、血清中の炎症性サイトカイン濃度を測定した。基礎研究的には、定量的PCR法を用いて心筋組織における諸種

サイトカインmRNAの発現解析を行った。さらに、サイトカインに対する抗体を用いた免疫組織化学的検索を行い心筋組織におけるサイトカイン蛋白の局在を検討した。本研究施行に際して、対象患者に研究目的と方法につき説明を行い承諾(インフォームド Consent)を得た。

C. 研究結果

1) 患者背景

今回対象とした心サ症患者10例において心臓以外の臓器病変が臨床的に明かでない症例が9例で、その術前(生前)診断は拡張型心筋症または分類不能の心筋症であった。初発症状は多くが労作時呼吸困難等の左心不全症状で、10例中1例が完全房室ブロックであった。また、病悩期間は0.2-10年、中高年発症で慢性進行性のものが多いが、若年発症・急性激症型で予後不良の症例が10例中2例みられた。心臓に関する既往歴、合併症としては、高度房室ブロックによる恒久的ペースメーカー植え込み術が3例、心室瘤が2例、僧帽弁逸脱症が1例認められた。

術前または生前に心筋生検が行われた症例が10例中4例でその内、後ろ向きの検討を含めて巨細胞を含む典型的な類上皮細胞肉芽腫が認められた症例は2例であった。臨床的に明かな心臓以外の臓器病変がみられたのは10例中1例であった。しかし、後ろ向きに胸部CT検査を検索した結果、10例中7例に縦隔リンパ節腫大が認められた。術前に心臓部ガリウムシンチグラムが施行された症例は少なく(3例)、陽性例は1例であった。

診断確定後全例にステロイド治療が行われた。予後については、10例中5例が比較的早期に死亡し、死因は心不全3例、突然死1例、脳塞栓1例であった。死亡例では心筋組織病変が高度であった。生存例

では、左室縮小形成術後、ステロイド治療により病状が安定し心不全症状が改善した。

2) 心筋における

サイトカインmRNAの定量的PCR

対象とした心サ症患者10例中6例で心筋組織におけるmRNAの測定が可能であった。検索した諸種炎症性サイトカイン中、IL-1 α 、IL-2、IL-12p40、IFN- γ mRNAが心サ症患者心筋において発現が著明に亢進していた。IL-1 β 、IL-8、IL-10、TNF- α のmRNAの発現は心サ症および特発性拡張型心筋症両者の心筋に認められた。

3) サイトカイン蛋白の局在

免疫組織学的検索ではIL-12およびIFN- γ が心サ症患者心筋において特異的に陽性でIL-12はサルコイド肉芽腫内の大型単核球および多核巨細胞に、IFN- γ の染色性が一部のリンパ球や血管壁に強く認められた。特発性拡張型心筋症患者心筋でも軽度の炎症性細胞浸潤が存在するが、これらにおいてはIL-12およびIFN- γ の発現はみられなかった。

4) 血清中サイトカインの測定

心筋のサルコイド肉芽腫病変が極めて高度な3症例についてステロイド治療前の血清を用いて検討を行った。測定した血清サイトカイン中、IL-2、IL-12、IFN- γ 、TNF- α は全例正常範囲であった。IL-4、IL-8、IL-10、IL-18は一部の症例で有意に増加していた。sIL-2RおよびIL-6は全例で有意に増加していた。3例中1例においてACEおよびリゾチームの上昇が認められた。

D. 考察

1) 患者背景と診断

重症末期の拡張型心筋症と診断され、左室縮小形成術等の適応と考えられた患者の6.7%に心サ症が認められた事実は看過できないものである。心サ症は頻度の高い疾患ではないが循環器内科医とくに心筋症を専門に扱う立場から心サ症に遭遇することがある。サ症患者の経過観察中に重篤な心サ症が出現する場合もあるが、心臓以外の臓器病変の明らかでない場合が多いため、確定診断に苦慮することがしばしばである。心サ症の確定診断は心筋生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を証明することにより行われるが、心病変が散在性でありサンプリングエラーが生じやすいため、巨細胞を含む典型的な肉芽腫が認められる機会は少なく心筋生検診断率は19%とする報告がある。

今回、多くの症例では臨床的に明かな心臓外他臓器病変がみられなかった。胸部X線検査においても両側肺門リンパ節腫脹(BHL)が認められたのは10例中1例であった。しかし、後ろ向きに胸部CT検査を検索した結果、10例中7例に縦隔リンパ節腫大が認められた。サルコイドーシスの剖検における検討では、心病変を有した症例の80%以上に縦隔リンパ節腫脹が認められたとする報告があり、心サ症を疑う症例では縦隔リンパ節病変の存在が診断の有力な手がかりになる可能性がある。

心サ症の診断に際して心電図異常、とくにその経時的変化を見逃さないことが極めて大切である。本症の好発部位の一つに心室中隔心基部があり、そのため脚ブロックや房室ブロックが重要である。今回の対象患者においても10例中3例が特発性高度房室ブロックと診断され恒久的ペースメーカー植え込み術が施行されていた。拡張型心筋症で高度房室ブロックを合併した場合には心サ症を強く疑う必要がある。また、心室頻拍など重症心室性不整脈も高頻度に認められるため注意が必要である。

心エコー図は心サ症を診断する上で重要である。本研究報告の対象患者においては10例中6例がびまん性の左室壁運動低下を認め拡張型心筋症と診断されていた。しかし、10例中3例が、左室壁の菲薄を認めない、局所的壁運動低下(心室瘤)があるなどの理由で分類不能の心筋症と診断されていた。重症末期的な心サ症は拡張型心筋症の病像を呈するが、病期や重症度により心エコー所見は多彩な像を示すと考えられる。診断的には局所的な心室壁厚異常や心室壁運動異常(心室瘤や心室中隔の菲薄化など)の存在が心サ症に特異度が高く、中高年発症で非虚血性心筋症の病態を呈する患者でこのような所見があれば心サ症を強く疑い検査を進める必要がある。

2) サイトカインに関する検索

諸種のサイトカインがサ症の病因・病態に関与することが報告されているが、心サ症におけるサイトカインの実態は明らかにされていなかった。本研究により心サ症患者の心筋組織内における炎症性サイトカインの発現とその特徴が明らかになった。すなわち、特異的な炎症性サイトカインの発現亢進が認められ、その多くが1型ヘルパーT細胞(Th1)関連サイトカインであった。これらは、他の臓器(主として肺、リンパ節)における過去の報告に類似するものである。しかし、本研究の対象患者においてはTh1サイトカインの末梢血レベルは必ずしも上昇しておらず、むしろ、一部の症例でTh2サイトカインの上昇が認められた。末梢血のサイトカインレベルは心筋組織内におけるTh1優位のサイトカイン発現を必ずしも反映しないと考えられる。すなわち、Th1サイトカインは心筋局所においてautocrineおよびparacrine的に働くことが示唆される。また、全身レベルでTh1/Th2バランスを保つために末梢血のTh2サイトカインが上昇している可能性もある。さらに、sIL-2RおよびIL-6は測定した全例で有意に上昇しており、とくにsIL-2Rは心筋組織内でのサルコイド肉芽腫の活動性を反映している可能性が高いと考えられる。IL-6は重症うっ血性心不全の病態を反映している可能性がある。

E. 結論

心サ症の診断は心臓以外の臓器病変が明かでない場合、しばしば拡張型心筋症または原因不明の

心筋症と誤診されている。また、本症の疫学、病因、病態(活動性)、治療、予後などについても未だ不明な点が多く、感度および特異性が高い診断法、的確な活動性の評価法の確立のみならず病因・病態の解明が待たれる。しかし、幸いにサ症の病因・病態の解明が急速に進行しており、近い将来これらが解決されることが期待できる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1) 論文発表

- ・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; 左室縮小形成術(バチスタ手術)症例を中心に. 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) 学会発表

- ・寺崎文生, 他: 拡張型心筋症を呈する心臓サルコイドーシス; 左室縮小形成術症例を中心に, 第102回日本内科学会講演会(大阪/2005年4月)
- ・寺崎文生, 他: Markedly enhanced expression of both osteopontin and tenascin-C in myocardial granulomas of patients with active cardiac

sarcoidosis, 第69回日本循環器学会(シンポジウム)(横浜/2005年3月)

- ・寺崎文生, 他: Enhanced expression of matricellular proteins and type 1 helper T cell cytokines in the myocardium from patients with cardiac sarcoidosis, 第9回日本日本心不全学会(下関/2005年10月)
- ・寺崎文生, 他: 心サルコイドーシス心筋では matricellular proteins と1型ヘルパーT細胞関連サイトカインの発現が亢進する, 第27回心筋生検研究会(ワークショップ)(東京/2005年11月)
- ・Terasaki F, et al: Enhanced expression of myeloid related protein complex (MRP8/14) in multinucleated giant cells and macrophages in granulomas of patients with active cardiac sarcoidosis, American Heart Association Scientific Sessions (Dallas, USA/November, 2005)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

<研究協力者>

寺崎文生(大阪医科大学第三内科)

特発性心筋症に関する調査研究

—心不全とT型カルシウムチャンネル：新しい作用・意義—

研究協力者： 齋藤 能彦 (奈良県立医科大学第1内科教授)

＜研究要旨＞心筋症は難治性で予後不良であり5年生存率は重篤な“がん疾患”よりも低い。心筋症には特発性拡張型心筋症のほかに肥大型心筋症・拘束型心筋症・ミトコンドリア病(心筋症)・ファブリー病・家族性突然死症候群が生命を脅かす病態として難治性疾患に挙げられている。2次性心筋症も重篤な心不全をきたす疾患群であり、特発性心筋症研究班では心サルコイドーシスを課題として取り上げてきた。これら心筋症の予後については河合班が昭和年に発足以来の課題であり詳細な断面調査が繰り返し行われてきた。心筋症とその重篤な病態としての心不全の診断と治療は日進月歩の進歩がみられ、時代に即応した転帰の把握は重症で難治性の心疾患に欠かせぬ情報である。本研究では、詳細な臨床指標、検査指標のうち、いかなるパラメータが、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(心筋症)・ファブリー病・家族性突然死症候群の予後規定因子になるのかを前向きに多施設で検討するとともに、心筋症の病態・治療・疫学に関し研究を行う。

A. 研究目的

心不全は、あらゆる心疾患の終末像で、ポンプ失調と致死性不整脈による突然死による致死的重篤な症候群である。この10年間に心不全の発症・進展に交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAAS)系の過度の賦活化が悪循環を惹起することが証明され、それらの抑制薬による治療法が確立し予後は飛躍的に改善してきている。しかし、最近の大規模臨床試験の結果から判断すると、交感神経系・RAAS系双方の抑制にもかかわらず5年生存率は50%前後であり、さらなる治療法の改良が望まれる。さらに、心不全の死因はポンプ失調だけでなく、致死性不整脈に起因する突然死がかなりの割合(報告によると約半数は突然死との報告もある)を占めていることを考慮すると、心不全の発症・進展機序を解明する上で、ポンプ失調と致死性不整脈性の両者に関与する共通の分子基盤の解明を念頭に入れた戦略が必須であり、その解明こそが、心不全の死亡率を減少させる新しい治療法の開発に繋がることを期待できる。

我々は、この様な観点から心不全研究を遂行する上で最適の心不全モデルマウスの開発に、ANP・BNP研究の成果に立脚して成功した(Kuwahara K: EMBO J 22:6310, 2003)。

我々は、BNP遺伝子が、あらゆるタイプの心不全で例外なくその重症度に比例して発現亢進することから、「BNP遺伝子再発現現象の分子機序の解明は、その基盤に存在する心不全の発症・進行に密接に関係する分子基盤の解明に繋がる」との仮説に基づいて、培養心筋細胞を用いてBNP遺伝子発現亢進の分子機序の解明してきた。その結果、最近極めてユニークなNRSF/NRSE (Neuron

Restrictive Silencer Factort/Neuron Restrictive Silencer Element)系という転写調節機序を解明することができた。NRSF/NRSE系の機序を簡単に説明するとNRSFは強力な転写抑制因子でNRSEに結合しNRSE配列を有する遺伝子を強力に転写抑制する。ANPやBNP遺伝子の転写調節領域にはNRSE配列が存在し、正常状態ではNRSFが結合し、ANP、BNP遺伝子を低いレベルに維持しているが、肥大刺激時には詳細は不明であるが、NRSFとNRSEの結合が抑制されることにより、転写抑制が回避されてANP、BNP遺伝子発現が亢進する。さらに、興味深いことには、NRSE配列はANPやBNPのみならず、多くの胎児型遺伝子と呼ばれている遺伝子の多くに存在していることが明らかになり、NRSF/NRSE系はこれら胎児型遺伝子を統合的に調節する全く新しい転写調節系であることが示唆された(Kuwahara K, et al: Mol Cell Biol, 2001, Ogawa E, et al: Cardiovasc Res, 2002)。

さらに、転写抑制因子であるNRSFのdominant negative変異体の心筋細胞特異的過剰発現マウス(α -MHC-dnNRSF-Tg)を作製すると、興味深いことには拡張型心筋症様の形質を呈し、顕性心不全を呈する前に心室細動で突然死をすることが明らかとなった。このマウスに特異的に過剰発現している遺伝子群をDNAアレイを用いて検討すると、その中にはCACNA1HやHCN1等のペースメーカー電位を形成するチャンネルが含まれていることが判った。従って、本研究の目的は、NRSFの標的遺伝子の中で、心不全や催不整脈性に関与する遺伝子を同定し心不全の発症機序を更に明らかにすること、さらに、NRSF/NRSE系が一般の心不全発祥にどこまで寄与しているかを明らかにすることである。

B. 研究方法および研究結果

1) NRSF標的遺伝子の解析

心不全症状や突然死を来す以前の6週齢の α -MHC-dnNRSF-Tg心室を用いてcDNAアレイを行い同週齢の野生型と比べることにより、NRSFによって、野生型で転写抑制されている遺伝子群を検討し、NRSFの標的遺伝子候補を選定した。その結果、ANP、BNP、 α skletal actin (α SA)の他、ペースメーカー電位の構成に関わる、HCN1、HCN2、T型カルシウムチャンネルの α サブユニットのひとつであるCACNA1H、G蛋白質の α サブユニットであるGo α の遺伝子発現が α -MHC-dnNRSF-Tgの心室で亢進していた。しかもこれらの遺伝子には全て転写調節領域にNRSE配列が保存されて含まれていた。

これらの遺伝子の中で、CACNA1HC、Go α 遺伝子を α -MHCの制御下に心筋細胞に特異的に過剰発現するマウスを作成し、これらの遺伝子が α -MHC-dnNRSF-Tgで観察される、心不全あるいは心室性不整脈の原因遺伝子であるかを確認した。 α -MHC-Go α -Tgはメンデルの法則に従ってTgマウスが出生し、心臓の大きさ、エコーで観察される心機能は野生型と比べ変化のないことが確認された。また、 α -MHC-Go α -Tgに大動脈縮窄モデルを作成し心臓への負荷を加えたが、野生型と比べて左室リモデリングに差もなく、心室性不整脈の出現頻度も野生型と変化が認められなかった。

α -MHC-CACNA1H-TgはF1が予測されるよりも得られにくい特徴があったが、作成された α -MHC-CACNA1H-Tgはメンデルの法則に則って出生した。 α -MHC-CACNA1H-Tgは心臓においてCACNA1HmRNAの高発現を認めたが、心拍数、不整脈の発現頻度、心機能は野生型と比べ変化は認められなかった。

2) 心不全における

NRSF標的遺伝子の発現パターンの解析

マウスに急性心筋梗塞、大動脈縮窄を作成し、上記のNRSF標的遺伝子群の動きを経時的に検討した。急性心筋梗塞では、ANP、BNP、 α SAは増加するものの、HCN1、HCN2、CACNA1H遺伝子の発現亢進は認められなかった。また、大動脈縮窄モデルでも、ANP、BNP、 α SA遺伝子発現は顕著に認められた。CACNA1Hは大動脈縮窄を作製後数日一過性に上昇するもののその後は低下した。HCN1、HCN2は上昇しなかった。

また、Dahl食塩感受性ラットに高食塩負荷を加えるとこれら遺伝子の発現を見るとANP、BNP、 α SAとCACNA1Hの持続的な遺伝子発現の亢進が観察された。また、T型カルシウムチャンネルブロッカーであるエフォニジピンを投与することによって、Dahl食塩感受性ラットの予後及び心室リモデリングが改善された。

C. 考察

NRSFの標的遺伝子候補はcDNAアレイにて絞られたが、Tgマウスの結果からはGo α もCACNA1Hも残念ながら、 α -MHC-dnNRSF-Tgの形質を説明するものではなかった。しかし、一部の心不全ではNRSF標的遺伝子群が発現亢進している可能性が示され、心不全発症におけるNRSF/NRSE系の意義が示唆された。

D. 健康危険情報

なし。

E. 研究発表

1) 論文発表

- Fukuhara S, Sakurai A, Sano H, Yamagishi A, Somekawa S, Takakura N, Saito Y, Kangawa K, Mochizuki N: Cyclic AMP potentiates VE-cadherin-mediated cell-cell contact to enhance endothelial barrier function through an Epac-Rap1 signaling pathway. *Mol Cell Biol* 25:136-146, 2005.
- Saito Y: Hypoglycemic attack; a rare triggering factor for takotsubo cardiomyopathy. *Inten Med* 44:171-172, 2005.
- Takahashi N, Saito Y, Kuwahara K, Harada M, Tanimoto K, Nakagawa Y, Kawakami R, Nakanishi M, Yasuno S, Usami S, Yoshimura A, Nakao K: Hypertrophic responses to cardiotrophin-1 are not mediated by STAT3, but via a MEK5-ERK5 pathway in cultured cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 38:185-192, 2005.
- Abe K, Nakayama M, Yoshimura M, Nakamura S, Ito T, Yamamuro M, Sakamoto T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H: Increase in the transcriptional activity of the endothelial nitric oxide synthase gene with fluvastatin; a relation with the -786T>C polymorphism. *Pharmacogenet Genomics* 15:329-336, 2005.
- Kanauchi M, Kimura K, Kanauchi K, Saito Y: Beta-cell function and insulin sensitivity contribute to the shape of plasma glucose curve during an oral glucose tolerance test in non-diabetic individuals. *Int J Clin Pract* 59:427-432, 2005.
- Yamaji K, Fujimoto S, Ikeda Y, Masuda K, Nakamura S, Saito Y, Yutani C: Apoptotic myocardial cell death in the setting of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Acta Cardiologica* 60:465-470, 2005.
- Nakanishi M, Saito Y, Kishimoto I, Harada M, Kuwahara K, Takahashi N, Kawakami R, Nakagawa Y, Tanimoto K, Yasuno S, Usami S, Li Y, Adachi Y, Fukamizu A, Garders DL, Nakao K: Role of natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A in myocardial infarction evaluated using

- genetically engineered mice. *Hypertension* 46:441-447, 2005.
- Somekawa S, Fukuhara S, Nakaoka Y, Fujita H, Saito Y, Mochizuki N: Enhanced functional gap junction neofornation by protein kinase A-dependent and epac-dependent signal downstream of cAMP in cardiac myocytes. *Circ Res* 97:655-662, 2005.
 - Tanimoto K, Saito Y, Hamanaka I, Kuwahara K, Harada M, Takahashi N, Kawakami R, Nakagawa Y, Nakanishi M, Adachi Y, Shirakami G, Fukuda K, Yoshimura A, Nakao K: SOCS1/JAB likely mediates the protective effect of cardiotrophin-1 against lipopolysaccharide-induced left ventricular dysfunction in vivo. *Circ J* 69:1412-1417, 2005.
 - Imagawa K, Okayama S, Takaoka M, Kawata H, Naya N, Nakajima T, Horii M, Uemura S, Saito Y: Inhibitory effect of efonidipine on aldosterone synthesis and secretion in human adrenocarcinoma (H295R) cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 47:133-138, 2006.
 - Iwama H, Naya N, Imagawa K, Takemoto Y, Asai O, Onoue K, Okayama S, Somekawa S, Kida Y, Takeda Y, Takaoka M, Kawata H, Horii M, Nakajima T, Doi N, Saito Y: Cardiac expression of placental growth factor predicts the improvement of chronic phase left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2006 (in press).
 - Sakamoto T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H: Increase in the transcriptional activity of the endothelial nitric oxide synthase gene with fluvastatin; a relation with the -786T>C polymorphism. *Pharmacogenet Genomics* 15:329-336, 2005.
 - Kanauchi M, Kimura K, Kanauchi K, Saito Y: Beta-cell function and insulin sensitivity contribute to the shape of plasma glucose curve during an oral glucose tolerance test in non-diabetic individuals. *Int J Clin Pract* 59:427-432, 2005.
 - Yamaji K, Fujimoto S, Ikeda Y, Masuda K, Nakamura S, Saito Y, Yutani C: Apoptotic myocardial cell death in the setting of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Acta Cardiologica* 60:465-470, 2005.
 - Nakanishi M, Saito Y, Kishimoto I, Harada M, Kuwahara K, Takahashi N, Kawakami R, Nakagawa Y, Tanimoto K, Yasuno S, Usami S, Li Y, Adachi Y, Fukamizu A, Garders DL, Nakao K: Role of natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A in myocardial infarction evaluated using genetically engineered mice. *Hypertension* 46:441-447, 2005.
 - Somekawa S, Fukuhara S, Nakaoka Y, Fujita H, Saito Y, Mochizuki N: Enhanced functional gap junction neofornation by protein kinase A-dependent and epac-dependent signal downstream of cAMP in cardiac myocytes. *Circ Res* 97:655-662, 2005.
 - Tanimoto K, Saito Y, Hamanaka I, Kuwahara K, Harada M, Takahashi N, Kawakami R, Nakagawa Y, Nakanishi M, Adachi Y, Shirakami G, Fukuda K, Yoshimura A, Nakao K: SOCS1/JAB likely mediates the protective effect of cardiotrophin-1 against lipopolysaccharide-induced left ventricular dysfunction in vivo. *Circ J* 69:1412-1417, 2005.
 - Imagawa K, Okayama S, Takaoka M, Kawata H, Naya N, Nakajima T, Horii M, Uemura S, Saito Y: Inhibitory effect of efonidipine on aldosterone synthesis and secretion in human adrenocarcinoma (H295R) cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 47:133-138, 2006.
 - Iwama H, Naya N, Imagawa K, Takemoto Y, Asai O, Onoue K, Okayama S, Somekawa S, Kida Y, Takeda Y, Takaoka M, Kawata H, Horii M, Nakajima T, Doi N, Saito Y: Cardiac expression of placental growth factor predicts the improvement of chronic phase left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2006 (in press).
- 2) 学会発表
なし。
- F. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

特発性心筋症に関する調査研究

—マススクリーニング時のバイオマーカによる左室拡張機能障害早期発見のための試み—

研究協力者： 島田 俊夫(島根大学医学部附属病院循環器科科長)

＜研究要旨＞地域住民健康診断でのマススクリーニングにおいての血漿BNPレベルの測定により、左室収縮機能障害を認めなくても血漿BNPレベルの上昇が認められ、この上昇が左室拡張機能障害と密接に関連していることが判明した。このことは軽度の血漿BNPレベルの上昇を認める受診者の中に左室拡張機能障害を有する者が存在することを意味する。今後は予後との関連も含め早期介入の必要性につき検討が必要と思われる。

A. 研究目的

症状のない585名の健康診断受診者に基本健診と血漿、血清を用いたバイオマーカ(血漿BNP、血清心筋トロポニンT、高感度CRP等)を測定し、血漿BNPが30pg/mLを超える場合を異常高値と判断、心筋トロポニンTが0.01ng/mL以上を陽性と判断した。2次検診対象者125名を選択しドプラー心エコー検査による心精査を行った。拡張機能障害はE/Aが1.0未満でE波のdeceleration timeが250msec以上に延長している場合を障害ありと判定した。

B. 研究方法

地域住民健康診断受診者を対象として行われる基本健康診断に早期循環器疾患発見(心筋疾患、心筋症を含む)の目的のために血液を用いてのバイオマーカ測定を行い検討した。血漿BNPは免疫化学発光法を用い行った。血漿は測定までは-30℃でディープフリーザーの中に保管された。血清心筋トロポニンTは同様に保管され免疫化学発光法で測定された。1次健康診断で血漿BNPレベルの高値症例に2次検査として心エコー検査を行い、正常のBNPレベルを示した対象者をランダムに選択し、無料で心エコー検査希望者を募り比較検討した。

(倫理面への配慮)

参加者全員に事前に循環器健康診断の意味を説明するためにパンフレットをお配りし、その趣旨に賛同していただける方から同意書をいただき個人情報管理にも配慮した。

C. 研究結果

585名の検討では血漿BNPは加齢と伴に増加した。30才代をコントロールとして分散分析および多重比較を行った。数値はメディアン(レンジ)で表記した。30才代9.3pg/mL(0.52-36)、40才代17.1pg/mL(1.17-36.8)、50才代17pg/mL(1.29-133)、60才代21.7pg/mL(0.28-131)、30才代 VS 40才代(p<0.01)、30才代 VS 50才代(p<0.001)、30才代 VS 60才代(p<0.001)。

125名のドプラー心エコー検査の結果受診対象者

の30%が拡張機能障害を有していた。拡張機能障害を有する(A群)と有しない(N群)では血漿BNPレベル、左室重量係数、年齢に関して統計上有意な差を認めた。血漿BNPレベルはA群 VS N群(43.8±4.6 VS 4.6)、左室重量係数はA群 VS N群(109±4.3 VS 105±9.0)、年齢はA群 VS N群(66±1.0 VS 62±0.7)といずれも統計が有意であった。

変量によるロジスティック回帰分析を行った結果、血漿BNPレベルが左室拡張機能障害の有意な因子と判断された。

D. 考察

循環器疾患は我が国においても3大死因の2位に位置しており大きな社会問題となっている。医療費の出費増大の一因となっている。それゆえ、循環器疾患の早期発見は重要な問題である。今回の私たちの研究により無症状で左室収縮機能が良好でも左室拡張障害を有する患者では血漿BNPレベルが上昇する事実が判明し、今後の循環器疾患スクリーニングにおいて有用な役割を担うことが期待される。このような鋭敏な循環器疾患スクリーニングを行うことにより難病と認定されている心筋症の発見にも寄与すると思われる。

E. 結論

以上から血漿BNPレベルの上昇に左室拡張機能障害の関与が示唆された。血漿BNPレベルは心血管疾患のマススクリーニングに有用と考えられた。症例を追加し、さらなる詳細な臨床研究が必要と考える。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1) 論文発表

・Takahashi N, Shimada T, Murakami Y, Katoh H, Oyake N, Ishibashi Y, Nishino I, Nonaka I, Goto Y: Vascular involvement in a patient with

mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. Am J Med Sci 329(5):265-266, 2005.

2) 学会発表

- ・村上 陽(発表者/島根大学医学部附属病院循環器内科) : Clinical significance of plasma brain natriuretic peptide as a biomarker for mass screening of asymptomatic left ventricular dysfunction, バイオケミカルマーカからみた循環器疾患の診断と新しい方向性(司会 : 島田俊

夫), 第70回記念日本循環器学会総会・学術集会(名古屋/2006年3月24-26日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

<研究協力者>

公受伸之(島根大学医学部附属病院循環器内科)

村上 陽(島根大学医学部附属病院循環器内科)

松森 昭(京都大学大学院医学研究科循環器内科)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

1) 書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
藤原久義	Takemura G, et al	Significance of apoptosis in myocardial infarction	Mizukami Y, et al	Molecular Mechanism of Heart Diseases 2005	Research Signpost	Kerala	2005	59-83
	竹村元三, 他	アポトーシスのかわり	筒井裕之, 他	新・心臓病診療プラクティス6; 心不全に挑む・患者を救う	文光堂	東京	2005	111-115
堀正二	堀 正二		堀 正二	シミュレーション内科; 心不全を探る	永井書店	大阪	2005	
	堀 正二		堀 正二	新しい診断と治療のABC; 慢性心不全	最新医学社	大阪	2005	
松森昭	Matsumori A	Role of hepatitis C virus cardiomyopathies	Schultheiss H-P, Kappa J-F, Grötzsch G	Chronic Viral and Inflammatory Cardiomyopath	Springer-Verlag	Berlin	2006	100-120
	松森 昭	8. 生活改善薬: ED治療薬 (バイアグラ)	黒瀬 顕	中毒症のすべて: いざという時に役立つ、的確な治療のために	永井書店	大阪	2005	369-374
	松森 昭	第2章慢性心不全の病理・病態生理: 病因	堀 正二	新しい診断と治療のABC33: 慢性心不全; 循環5	最新医学社	大阪	2005	31-37
	松森 昭	サイトカイン	筒井裕之, 吉川純一, 松崎益徳	新・心臓病診療プラクティス: 心不全に挑む・患者を救う	文光堂	東京	2005	82-83
	松森 昭	なぜ症状と発熱の後全身がだるい!?	堀 正二	シミュレーション内科: 心不全を探る	永井書店	大阪	2005	130-133
中谷武嗣	中谷武嗣	補助循環の不整脈治療効果	笠貫 宏, 松崎益徳	心不全と不整脈	南江堂	東京	2005	216-219
	中谷武嗣	補助人工心臓	国立循環器病センター心臓血管部門	新) 心臓血管外科管理ハンドブック	南江堂	東京	2005	53-55
	中谷武嗣	補助人工心臓は確立された治療法か?	三田村秀雄, 山科章, 川名正敏, 桑島巖	EBM循環器疾患の治療2006-2007	中外医学社	東京	2005	309-313
今泉勉	岡 直樹, 今泉 勉	肥大型心筋症における心不全はどう治療するか?	筒井裕之, 吉川純一, 松崎益徳	新・心臓病プラクティス 6. 心不全に挑む・患者を救う	文光堂	東京	2005	392-396
廣江道昭	廣江道昭, 今中一吉田 恭子	テネイシンとは	筒井裕之, 吉川純一, 松崎益徳	新・心臓診療プラクティス; 心不全に挑む・患者を救う	文光堂	東京	2005	116-117

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
福田 恵一	Ieda M, Fukuda K	Endothelin-1 regulates cardiac sympathetic innervation in the rodent heart by controlling nerve growth factor expression	Mizukami Y, Ohkusa T	Molecular Mechanism of Heart Disease			2005	131-148
	福田恵一	心筋幹細胞	松島綱治, 他	予防医学事典	朝倉書店	東京	2005	351-353
	福田恵一	心筋培養とその応用		心臓血管麻酔の進歩			2005	47-56
河合 祥雄	河合祥雄	メディカルチェック; 内科	千葉県総合 企画部戦略 プロジェクト 推進室	健康生活コーディ ネーター教本		千葉	2005	1-8
	河合祥雄	慢性心不全の病理・ 病態生理; 病理		「慢性心不全」新しい 診断と治療の ABC33/循環器5	最新医学 社	大阪	2005	21-30
	河合祥雄	たこつぼ心筋障害 (たこつぼ心筋症)	北島 顕, 友池仁暢	心筋症; 診断の手引 きとその解説	かりん社	札幌	2005	109-116
	河合祥雄	スポーツ中の突然死	順天堂医学 部 (コー ディネー ター; 澤木 啓祐, 河合 祥雄)	健康とスポーツ; 突 然死を防ぐために	学生社	東京	2005	99-126
北浦 泰	寺崎文生, 北浦 泰	心サルコイドーシス	筒井裕之, 吉川純一, 他	新・心臓病診療プラ クティス; 心不全に 挑む・患者を救う	文光堂	東京	2005	405-407
	北浦 泰, 寺崎文生	拘束型心筋症	北島 顕, 友池仁暢	心筋症; 診断の手引 きとその解説	かりん舎	札幌	2005	51-60
	北浦 泰, 寺崎文生	拘束型心筋症	山口 徹, 堀 正二	循環器疾患最新の治 療2006-2007	南江堂	東京	2006	180-182

2) 雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
筒井裕之	眞茅みゆき, 筒井裕之	臨床疫学からみたわが国における慢性心不全患者の実態	循環器科	57(3)	218-223	2005
	筒井裕之	慢性心不全治療における疾患管理	臨床と研究	82(8)	1388-1392	2005
	眞茅みゆき, 筒井裕之	わが国における高齢者心不全の特徴: どのようなマネジメントが求められているのか?	循環器科	59(1)	90-94	2006
久保田功	廣野 撰, 福井昭男, 竹石恭知, 久保田 功, 有海躬行, 佐藤洋樹	山形県急性心筋梗塞・突然死発症登録評価研究事業平成15年のまとめ	山形県医師会会報	641	18-22	2005
	Takahashi H, Takeishi Y, Seidler T, Arimoto T, Akiyama H, Hozumi Y, Koyama Y, Shishido T, Tsunoda Y, Niizeki T, Nozaki N, Abe J, Hasenfuss G, Goto K, Kubota I	Adenovirus-mediated overexpression of diacylglycerol kinase- ζ inhibits endothelin-1-induced cardiomyocyte hypertrophy	Circulation	111(12)	1510-1516	2005
	Arimoto T, Takeishi Y, Shiga R, Fukui A, Tachibana H, Nozaki N, Hirono O, Nitobe J, Miyamoto T, Hoit BD, Kubota I	Prognostic value of elevated circulating heart-type fatty acid binding protein in patients with congestive heart failure	J Card Fail	11(1)	56-60	2005
	Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, Itoh M, Matsui M, Nakamura K, Tamada Y, Kubota I	C-Reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation	Heart Vessles	20(2)	45-49	2005
	Tasaki K, Wakabayashi I, Shishido T, Takasaki S, Takeishi Y, Kubota I, Ito T, Katano Y, Tomoike H	Diminution of angiotensin II-induced contraction of the abdominal aorta isolated from Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits	J Smooth Muscle Res	41(2)	87-97	2005

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
久保田 功	Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takahashi T, Okuyama H, Takabatake N, Nozaki N, Hirono O, Tsunoda Y, Shishido T, Takahashi H, Koyama Y, Fukao A, <u>Kubota I</u>	Combination of heart-type fatty acid binding protein and brain natriuretic peptide can reliably risk stratify patients hospitalized for chronic heart failure	Circ J	69(8)	922-927	2005
	Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Okuyama H, Takabatake N, Tachibana H, Nozaki N, Hirono O, Tsunoda Y, Miyashita T, Fukui A, Takahashi H, Koyama Y, Shishido T, <u>Kubota I</u>	Serum heart-type fatty acid binding protein predicts cardiac events in elderly patients with chronic heart failure	J Cardiol	46(1)	9-15	2005
	Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, Takabatake N, Okuyama H, Fukui A, Tachibana H, Nozaki N, Hirono O, Tsunoda Y, Miyashita T, Shishido T, Takahashi H, Koyama Y, <u>Kubota I</u>	Cystatin C, a novel measure of renal function, is an independent predictor of cardiac events in patients with heart failure	J Card Fail	11(8)	595-601	2005
	Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Okuyama H, Nozaki N, Hirono O, Tsunoda Y, Miyashita T, Shishido T, Okada A, Takahashi K, <u>Kubota I</u>	Ongoing myocardial damage relates to cardiac sympathetic nervous distintegrity in patients with heart failure	Ann Nucl Med	19(7)	535-540	2005

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
久保田 功	Takahashi H, Takeishi Y, Arimoto T, Shishido T, Konta T, Koyama Y, Niizeki T, <u>Kubota I</u>	Pitavastatin inhibits cardiac hypertrophy in a rat model of progressive renal injury	J Cardiovasc Pharmacol	46(4)	487-493	2005
	Hirose M, Takeishi Y, Miyamoto T, <u>Kubota I</u> , Laurita KR, Chiba S	Mechanism for atrial tachyarrhythmia in chronic volume overload-induced dilated atria	J Cardiovasc Electrophysiol	16(7)	760-769	2005
	Takahashi H, Takeishi Y, Arimoto T, Shishido T, Konta T, Koyama Y, Niizeki T, <u>Kubota I</u>	Pitavastatin inhibits cardiac hypertrophy in a rat model of progressive renal injury	J Cardiovasc Pharmacol	46(4)	487-493	2005
	Hirose M, Takeishi Y, Miyamoto T, <u>Kubota I</u> , Laurita KR, Chiba S	Mechanism for atrial tachyarrhythmia in chronic volume overload-induced dilated atria	J Cardiovasc Electrophysiol	16(7)	760-769	2005
和泉 徹	Takeuchi I, Inomata T, Nishii M, Koitabashi T, Nakano H, Shinagawa H, Takehana H, <u>Izumi T</u>	Clinical characteristics of heart disease patients with a good prognosis in spite of markedly increased plasma levels of type- B natriuretic peptide (BNP); anomalous behavior of plasma BNP in hypertrophic cardiomyopathy	Circ J	69(3)	277-282	2005
	Koitabashi T, Inomata T, Niwan S, Nishii M, Takeuchi I, Nakano H, Shinagawa H, Takehana H, <u>Izumi T</u>	Paroxysmal atrial fibrillation coincident with cardiac decompensation is a predictor of poor prognosis in chronic heart failure	Circ J	69(7)	823-830	2005
	Maeda K, Shioi T, Kosugi R, Yoshida Y, Takahashi K, Machida Y, <u>Izumi T</u>	Rapamycin ameliorates experimental autoimmune myocarditis	Int Heart J	46(3)	513-530	2005
	Koitabashi T, Inomata T, Niwan S, Nishii M, Takeuchi I, Nakano H, Shinagawa H, Takehana H, <u>Izumi T</u>	Distinguishable optimal levels of plasma B-type natriuretic peptide in heart failure management based on complicated atrial fibrillation	Int Heart J	46(3)	453-464	2005

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
永井 良三	Saito K, Ishizaka N, <u>Nagai R</u> , et al	Iron chelation and a free radical scavenger suppress angiotensin II-induced upregulation of TGF-beta1 in the heart	Am J Physiol Heart Circ Physiol	288 (4)	H1836-H1843	2005
	Ishizaka N, Saito K, <u>Nagai R</u> , et al	Iron chelation suppresses ferritin upregulation and attenuates vascular dysfunction in the aorta of angiotensin II-infused rats	Arterioscler Thromb Vasc Biol	25 (11)	228222-88	2005
	Nishimura S, Yamashita H, Katoh M, Yamada KP, Sunagawa K, Saeki Y, Ohnuki Y, <u>Nagai R</u> , Sugiura S	Contractile dysfunction of cardiomyopathic hamster myocytes is pronounced under high load conditions	J Mol Cell Cardiol	39	231-239	2005
	Fukuda D, Sata M, Tanaka K, <u>Nagai R</u>	Potent inhibitory effect of sirolimus on circulating vascular progenitor cells	Circulation	111	926-931	2005
	Matsumura T, Suzuki T, Aizawa K, Munemasa Y, Muto S, Horikoshi M, <u>Nagai R</u>	The deacetylase HDAC1 negatively regulates the cardiovascular transcription factor Kruppel-like factor 5 through direct interaction	J Biol Chem	280	12123-12129	2005
	Yokoyama I, Inoue Y, Moritan T, Ohtomo K, <u>Nagai R</u>	Measurement of skeletal muscle glucose utilization by dynamic 18F-FDG PET without arterial blood sampling	Nucl Med Commun	26	31-37	2005
	Takeda N, Takahashi T, Seko Y, Maemura K, Nakasone H, Sakamoto K, Hirata Y, <u>Nagai R</u>	Takayasu myocarditis mediated by cytotoxic T lymphocytes.	Intern Med	44	256-260	2005
藤原 久義	Baba K, et al	Alpha1-receptor or adenosine A1-receptor dependent pathway alone is not sufficient but summation of these pathways is required to achieve an ischaemic preconditioning effect in rabbits	Clin Exp Pharmacol Physiol	32(4)	2263-268	2005
	Kawasaki M, et al	Assessment of arterial medial characteristics in human carotid arteries using integrated backscatter ultrasound and its histological implications	Atherosclerosis	180 (1)	145-154	2005
	Sano K, et al	In vivo quantitative tissue characterization of angiographically normal coronary lesions and the relation with risk factors	Circ J	69(5)	543-549	2005
	Okada H, et al	Postinfarction gene therapy against transforming growth factor-beta signal modulates infarct tissue dynamics and attenuates left ventricular remodeling and heart failure	Circulation	11 (19)	2430-2437	2005

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤原 久義	Ushikoshi H, et al	Local overexpression of HB-EGF exacerbates remodeling following myocardial infarction by activating noncardiomyocytes	Lab Invest	85(7)	862-873	2005
	Okada H, et al	Myocardial apoptotic index based on in situ DNA nick end-labeling (TUNEL) of endomyocardial biopsies does not predict prognosis of dilated cardiomyopathy	Chest	128(2)	1060-1062	2005
	Ohno T, et al	Water extract of the root of Lindera strychnifolia slows down the progression of diabetic nephropathy in db/db mice	Life Sci	77(12)	1391-1403	2005
	Misao Y, et al	Cyclophosphamide improves the function of post-infarct hearts by reducing old infarct area and accelerating the mobilization of CD34 (+) cells	Circ J	69(6)	763-765	2005
	Nagai H, et al	Cilnidipine, an N+L-type dihydropyridine Ca channel blocker, suppresses the occurrence of ischemia/reperfusion arrhythmia in a rabbit model of myocardial infarction	Hypertens Res	28(4)	361-368	2005
	Uno Y, et al	The anti-diabetic drug miglitol is protective against anginal ischaemia through a mechanism independent of regional myocardial blood flow in the dog	Clin Exp Pharmacol Physiol	32(10)	805-810	2005
堀 正二	Takeda T, Asahi M, Yamaguchi O, Hikoso S, Nakayama H, Kusakari Y, Kawai M, Higuchi Y, Kashiwase K, Watanabe T, Taniike M, Nakai A, Nishida K, Kurihara S, Donoviel DB, Bernstein A, Tomita T, Iwatsubo T, Hori M, Otsu K	Presenilin 2 regulates the systolic function of heart by modulating Ca ²⁺ signaling	FASEB J	10	1096/fj.05-3744fje	2005
	Watanabe T, Otsu K, Takeda T, Yamaguchi O, Hikoso S, Kashiwase K, Higuchi Y, Taniike M, Nakai A, Matsumura Y, Nishida K, Ichijo H, Hori M	Apoptosis signal-regulating kinase 1 is involved not only in apoptosis but also in non-apoptotic cardiomyocyte death	Biochem Biophys Res Commun	333	562-567	2005

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
堀 正 二	Tsujimoto I, Hikoso S, Yamaguchi O, Kashiwase K, Nakai A, Takeda T, Watanabe T, Taniike M, Matsumura Y, Nishida K, <u>Hori M</u> , Kogo M, Otsu K	The antioxidant 3-methyl-1-phenyl- pyrazolin-5-one (edaravone) attenuates pressure overload-induced left ventricular hypertrophy	Hypertension	45	1-6	2005
	Kashiwase K, Higuchi Y, Hirotani S, Yamaguchi O, Hikoso S, Takeda T, Watanabe T, Taniike M, Nakai A, Tsujimoto I, Matsumura Y, Ueno H, Nishida K, <u>Hori M</u> , Otsu K	CaMKII activates ASK1 and NF- κ B to induce cardiomyocyte hypertrophy	Biochem Biophys Res Commun	327	136-142	2005
松 森 昭	<u>Matsumori A</u>	Hepatitis C virus infection and cardiomyopathies	Circ Res	96	144-147	2005
	Hara M, Ono K, Wada H, Sasayama S, <u>Matsumori A</u>	Performed angiotensin II in present in human mast cells	Cardiovasc Drugs Ther	18	415-420	2005
	松森 昭	ARBの抗炎症作用と心疾患の抑制	Angiotensin Research	3	45-50	2005
	松森 昭	心筋症の診断基準・病型分類	内科	95	1293-1299	2005
	松森 昭	心サルコイドーシス	内科	95	1361	2005
	松森 昭	感染症は心筋症の原因か	内科	95	616-619	2005
	樋口博一, <u>松森 昭</u>	心臓内マスト細胞の役割	炎症と免疫	13	66-73	2005
松森 昭	6. 抗サイトカイン療法・エンドセリン拮 抗薬	日本内科学会 雑誌	94	90-96	2005	
中 谷 武 嗣	中谷武嗣	治療の進歩：補助人工心臓	日本内科学会 雑誌	94	111-118	2005
	中谷武嗣, 花谷彰 久	補助人工心臓	ICUとCCU	29	265-273	2005
	中谷武嗣	日本における心臓移植の現況	今日の移植	18	287-293	2005
	中谷武嗣, 富田伸 司, 永谷憲歳	重症心不全に対する幹細胞による心筋再生 療法の開発	再生医療	4	399-403	2005
	中谷武嗣, 高野久 輝	心臓補助循環の実際	呼吸と循環	53	1289-1295	2005
	Fukuhara S, Tomita S, Tomita S, <u>Nakatani T</u> , Yutani C, Kitamura S	Endogenous bone-marrow-derived stem cells contribute only a small proportion of regenerated myocardium in the acute infarction model	Heart and Lung Transplant.	24	67-72	2005

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中谷 武嗣	Asaumi Y, Yasuda S, Morii I, Kakuchi H, Otsuka Y, Kawamura A, Sasako Y, <u>Nakatani T</u> , Nonogi H, Miyazaki S	Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation	European Heart Journal	26	2185-2192	2005
	Omoto R, Kyo S, Nishimura M, Matsuda H, Matsumiya G, Kitamura S, <u>Nakatani T</u> , Takamoto S, Ono M, Tabayashi K, Yozu R	Japanese multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system	J Artif Organs	8	34-40	2005
横山 光宏	Toh R, Shinohara M, Takaya T, Yamashita T, Masuda S, Kawashima S, <u>Yokoyama M</u> , Yagi N	An X-ray diffraction study on mouse cardiac cross-bridge function in vivo; effects of adrenergic {beta}-stimulation	Biophys J	90 (5)	1723-1728	2006
	Watanabe S, Shite J, Takaoka H, Shinke T, Imuro Y, Ozawa T, Otake H, Matsumoto D, Ogasawara D, Paredes OL, <u>Yokoyama M</u>	Myocardial stiffness is an important determinant of the plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with both diastolic and systolic heart failure	Eur Heart J	7-Feb		2006
	Ejiri J, Inoue N, Kobayashi S, Shiraki R, Otsui K, Honjo T, Takahashi M, Ohashi Y, Ichikawa S, Terashima M, Mori T, Awano K, Shinke T, Shite J, Hirata K, Yokozaki H, Kawashima S, <u>Yokoyama M</u>	Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease	Circulation	112 (14)	2114-2120	2005
	Kawai K, Hata K, Kawai H, Takaoka H, Miyata-Fukuoka Y, Okubo H, <u>Yokoyama M</u>	Pathophysiological characteristics and responsiveness to neurohormonal antagonism in idiopathic dilated cardiomyopathy patients with antihepatitis C virus antibody	Int Heart J	46 (3)	407-417	2005

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
横山 光宏	Emoto N, Raharjo SB, Isaka D, Masuda S, Adiarto S, Jeng AY, Yokoyama M	Dual ECE/NEP inhibition on cardiac and neurohumoral function during the transition from hypertrophy to heart failure in rats	Hypertension	45(6)	1145-1152	2005
	Yano M, Yamamoto T, Ikeda K, Matsuzaki M	Mechanisms of disease: ryanodine receptor defects in heart failure and fatal arrhythmia	Nat Clin Pract Cardiovasc Med	3	43-52	2006
	Yano M, Ikeda Y, Matsuzaki M	Altered intracellular Ca ²⁺ handling in heart failure	J Clin Invest	115	556-564	2005
	Yano M, Yamamoto T, Ikemoto N, Matsuzaki M	Abnormal ryanodine receptor function in heart failure	Pharmacol Ther	107	377-391	2005
	Yano M, Okuda S, Oda T, Tokuhisa T, Tateishi H, Mochizuki M, Noma T, Doi M, Kobayashi S, Yamamoto T, Ikeda Y, Ohkusa T, Ikemoto N, Matsuzaki M	Correction of defective inter-domain interaction within ryanodine receptor by antioxidant is a new therapeutic strategy against heart failure	Circulation	112	3633-3643	2005
松崎 益徳	Oda T, Yano M, Yamamoto T, Tokuhisa T, Okuda S, Doi M, Ikeda Y, Ohkusa T, Kobayashi S, Ikemoto N, Matsuzaki M	Defective regulation of inter-domain interactions within the ryanodine receptor plays a key role in the pathogenesis of heart failure	Circulation	111	3400-3410	2005
	Okuda S, Yano M, Doi M, Oda T, Tokuhisa T, Kohno M, Kobayashi S, Yamamoto T, Ohkusa T, Matsuzaki M	Valsartan restores sarcoplasmic reticulum function with no appreciable effect on resting cardiac function in pacing-induced heart failure	Circulation	109	911-919	2004
	Yano M, Kobayashi S, Kohno M, Doi M, Tokuhisa T, Okuda S, Suetsugu M, Hisaoka T, Ohkusa T, Obayashi M, Kohno M, Matsuzaki M	FKBP12.6-mediated stabilization of calcium-release channel (ryanodine receptor) as a novel therapeutic strategy against heart failure	Circulation	107	477-484	2003

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
松崎 益徳	Kohno M, Yano M, Kobayashi S, Doi M, Oda T, Tokuhisa T, Okuda S, Ohkusa T, Kohno M, <u>Matsuzaki M</u>	A new cardioprotective agent, JTV519, improves defective channel gating of ryanodine receptor in heart failure	Am J Physiol	284	H1035-H1042	2003
	Doi M, Yano M, Kobayashi S, Kohno M, Tokuhisa T, Odkuda S, Suetsugu M, Hisamatsu Y, Ohkusa T, Kohno M, <u>Matsuzaki M</u>	Propranolol prevents the development of heart failure by restoring FKBP12.6-mediated stabilization of ryanodine receptor	Circulation	105	1374-1379	2002
	Yano M, Ono K, Ohkusa T, Suetsugu M, Kohno M, Hisaoka T, Kobayashi S, Hisamatsu Y, Yamamoto T, Kohno M, Noguchi N, Takasawa S, Okamoto H, <u>Matsuzaki M</u>	Altered stoichiometry of FKBP12.6 versus ryanodine receptor as a cause of abnormal Ca(2+) leak through ryanodine receptor in heart failure	Circulation	102	2131-2136	2000
	小林茂樹, 矢野雅文, <u>松崎益徳</u>	ARBによる交感神経抑制機構	Heart View	9	63-71	2005
	小林茂樹, 矢野雅文, <u>松崎益徳</u>	ARBと拡張期心不全	呼吸と循環	54	151-159	2006
今泉 勉	Tokuda K, Kai H, Kuwahara F, Yasukawa H, Tahara N, Kudo H, Takemiya K, Koga M, Yamamoto T, <u>Imaizumi T</u>	Pressure-independent effects of angiotensin II on hypertensive myocardial fibrosis	Hypertension	43(2)	499-503	2004
	Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Takeya M, Takeshita A, Egashira K, <u>Imaizumi T</u>	Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction	Hypertension	43(4)	739-745	2004
	Hayashi T, Arimura T, Ueda K, Shibata H, Hohda S, Takahashi M, Hori H, Koga Y, Oka N, <u>Imaizumi T</u> , Yasunami M, Kimura A	Identification and functional analysis of a caveolin-3 mutation associated with familial hypertrophic cardiomyopathy	Biochem Biophys Res Commun	313(1)	178-184	2004

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
今泉勉	Shimada T, Takeshita Y, Murohara T, Sasaki K, Egami K, Shintani S, Katsuda Y, Ikeda H, Nabeshima Y, <u>Imaizumi T</u>	Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in precocious-aging klotho mouse	Circulation	110(10)	1148-1155	2004
	Osada K, <u>Imaizumi T</u> for the Heart Transplant Candidate Registry Committee of the Japanese	Special report from the heart transplant candidate registry committee in Japan	J Heart Lung Transplant	24	810-814	2005
	Morita H, Ikeda H, Haramaki N, Eguchi H, <u>Imaizumi T</u>	Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers	J Am Coll Cardiol	45(4)	589-594	2005
	Kikuchi T, Oka N, Koga A, Miyazaki H, Ohmura H, <u>Imaizumi T</u>	Behavior of caveolae and caveolin-3 during the development of myocyte hypertrophy	J Cardiovasc Pharmacol	45	204-210	2005
	Yokoyama S, Ikeda H, Haramaki N, Yasukawa H, Murohara T, <u>Imaizumi T</u>	Platelet P-selectin plays an important role in arterial thrombogenesis by forming large stable platelet-leukocyte aggregates	J Am Coll Cardiol	45(8)	1280-1286	2005
	Miyamoto H, Kai H, Nakaura H, Osada K, Mizuta Y, Matsumoto A, <u>Imaizumi T</u>	Safety and efficacy of repeated sauna bathing in patients with chronic systolic heart failure	J Card Fail	11(6)	432-436	2005
	Yamagishi S, Nakamura K, Ueda S, Kato S, <u>Imaizumi T</u>	Pigment Epithelium-Derived Factor(PEDF) blocks the angiotensin II signaling in endothelial cells via suppression of NADPH oxidase	Cell Tissue Res	320(3)	437-445	2005
砂川賢治	Kawano S, Kubota T, Monden Y, Kawamura N, Tsutsui H, Takeshita A, <u>Sunagawa K</u>	Blockade of NF- κ B ameliorates myocardial hypertrophy in response to chronic infusion of angiotensin II	Cardiovasc Res	67	689-698	2005
	Kawamura N, Kubota T, Kawano S, Monden Y, Feldman AF, Tsutsui H, Takeshita A, <u>Sunagawa K</u>	Blockade of NF- κ B improves cardiac function and survival without affecting inflammation in TNF- α -induced cardiomyopathy	Cardiovasc Res	66	520-529	2005