

ると、WTでは2日ごろから壊死域に接する残存心筋の間質でTN-Cの発現がみられ、14日目には減弱し、TN-C沈着部位に筋線維芽細胞が動員された。筋線維芽細胞の動態はTG/Creでもほぼ同様であったが、6日目ではWTより若干多い傾向が見られた。TG/Cre正常な心筋間質にも恒常的にTN-Cの発現が見られたが、WT同様、筋線維芽細胞は傷害領域にだけ見られた。凝固壊死域周囲の残存心筋の線維化面積率は、6日目ではTG/CreでWTと比較して線維化面積率が大きい傾向が見られ、境界域残存心筋間質での線維化が早期より進行する傾向がみられた。

3) α SMA-Cre マウスを用いた検討

発生初期の未熟な心筋細胞は α SMAを発現するため α SMA^{Tg/+}; *flox-TN-C*^{Tg/+} (TG/Cre) 心筋細胞内で組み替えがおこり、成体になっても高いレベルで心筋細胞がTN-Cを発現し続けた。逆に、組織内の中小血管の中膜平滑筋細胞また、肺、肝など正常でも α SMA陽性の筋線維芽細胞の多い組織や心筋組織傷害をおこし、動員される筋線維芽細胞にも過剰発現は誘導されず、結果的に心臓特異的に胎児期からTN-C過剰発現が持続しているモデルが作製できた。TG/CreにAngII投与すると間質線維面積率の増加が見られたが、その程度はWTでAngII投与したものと明らかな差は見られなかった。一方、TN-C過剰発現状態では、WTと末梢収縮期血圧に差は見られなかったが、心体重比、心筋細胞幅が増加し、AngIIにより心肥大マーカーANP, BNPの上昇がWTより大きい傾向が見られた。

D. 考察

TN-Cの特徴のひとつは発現場所、時期が厳格に制御されていることであり、TN-Cが発現上昇するだけでなく消失することが重要なのではないかと予想し、心臓に過剰発現するマウスを作製したが、心臓はほぼ正常に形成された。しかしながら、詳細に検討すると、冠動脈起始部構造の発達に軽度の異常をきたす例が観察され、腫瘍血管で予想されてきたのと同様、冠血管新生での重要な働きが示唆された。

また、これまで我々はTN-Cノックアウトマウスで心筋梗塞後の心室リモデリングをおこしにくく、高血圧性間質の程度が軽く、また組織修復や炎症反応の際の筋線維芽細胞、マクロファージの動員が少ないという結果から、TN-Cが線維化や炎症を促進すると予想した。今回用いた過剰発現マウスは、backgroundがTh1有義のC57BL/6であるため線維化反応が弱く、有意差を出すにはいたらなかったが、TN-C過剰状態で線維化が強く、筋線維芽細胞の動員も多い傾向があることが確認できた。しかしながら、単にTN-Cが過剰にあるだけ筋線維芽細胞の動員や線維化、炎症がおこるわけではなく、組織修復に関わる他の因子の作用を増強している可能性が示唆される。また、今回、Nkx2.5-Cre、 α SMA-Creの2系統で、TN-Cの過剰発現が心肥大を惹起する可能性が示唆された。しかしながら、いずれも、本来

TN-Cを産生しない心筋細胞に胎児期からTN-Cを人為的に産生させているため、TN-C発現レベルの高い心筋症患者の局所環境を忠実に再現した反応であるか、今後の注意深い詳細な解析が待たれる。

E. 結論

心筋組織修復の進展で過剰なTN-Cが存在すると心臓の線維化、心筋細胞肥大が促進される可能性が示唆された。

F. 研究危険情報

なし。

G. 研究発表

1) 論文発表

- Terasaki F, Okamoto H, Onishi K, Sato A, Shimomura H, Tsukada B, Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T, Kitaura Y, Kitabatake A. (2007) Higher serum tenascin-C levels reflect the severity of heart failure, left ventricular dysfunction and remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J* 71, 327-30.
- Nishioka T, Suzuki M, Onishi K, Takakura N, Inada H, Yoshida T, Hiroe M, Imanaka-Yoshida K. (2007) Eplerenone attenuates myocardial fibrosis in the angiotensin II-induced hypertensive mouse; involvement of tenascin-C induced by aldosterone-mediated inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol* 49, 261-8.
- Nishikubo K, Imanaka-Yoshida K, Tamaki S, Hiroe M, Yoshida T, Adachi Y, Yasutomi Y. (2007) Th1-type immune responses by Toll-like receptor 4 signaling are required for the development of myocarditis in mice with BCG-induced myocarditis. *J Autoimmun* 29, 146-53.
- 今中恭子, 佐藤 恒, 白石 公. 発生・形態形成の基礎先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学. *MEDICAL VIEW*, 東京(2007)24-34.

2) 学会発表

- 飛田理世, 長野由佳, 西岡朋弘, 吉田利通, 今中恭子. テネイシンC 過剰発現マウスの作製とそれを用いた組織傷害モデルでの解析. 第96回日本病理学会総会(2007年3月13-15日/大阪)
- Imanaka-Yoshida K, Hiroe M. Tenascin-C promotes myocardial fibrosis by recruiting macrophages in mouse hypertensive heart. 第71回日本循環器学会(2007年3月15-17日/神戸)
- Imanaka-Yoshida K, Miyagawa-Tomita S, Hara M, Namikata M, Yoshida T. Tenascin-C May Regulate Cell Behavior during Coronary Vasculogenesis. The American Society for Cell Biology 47th Annual Meeting (December 2-5, 2007/Washington DC, USA)

H. 知的財産権出願・登録状況

なし。

特発性心筋症に関する調査研究

－組織ドプラ法を用いた新しい左室dyssynchronyの表示法－

研究協力者： 北浦 泰(大阪医科大学内科学Ⅲ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

近年、重症心不全患者においてしばしば左室の収縮同期性障害(dyssynchrony)が存在し、これが重要な心不全増悪因子であると考えられている。また一方、dyssynchronyを改善させる心臓再同期療法(cardiac resynchronization therapy: CRT)は薬物抵抗性の重症心不全患者の非薬物療法として有効であることが報告されている(文献1)。CRT適応の決定にはdyssynchronyの的確な評価が必要で、心エコー図、主に組織ドプラ法を用いて諸種の方法によりdyssynchronyの評価が行われている(文献2)。しかし、従来の組織ドプラ法を用いたdyssynchronyに対する評価方法は、いずれも計測の煩雑さ、再現性の低さ、情報量不足、特に評価結果表示の判り難さなどの問題を残し、必ずしも臨床に適しているとは言えない。

そこで、これらの問題を解決するため簡便でかつ評価結果が判りやすいdyssynchronyの表示法(以下新表示法)を検討・考案した。この方法は組織ドプラ法を用いたもので、今回、先ずdyssynchronyが存在するとされている左脚ブロック患者と健常者とを新表示法を用いて比較することにより、指標および表示パターンの妥当性について検討を行った。

B. 研究方法

対象は左脚ブロック患者40例と健常者50例である。使用した超音波診断装置はGE社製Vivid 7である。左室長軸3断面の組織ドプラ画像をハードディスクに取り込み、オフライン解析を使って左室基部6点(前壁中隔、前壁、側壁、後壁、下壁、中隔)より組織ドプラ曲線を抽出した。心電図QRSの開始点から各曲線の収縮期ピークまでの時間(time-to-peak velocity [TPV])を計測し、心拍数により補

正したあと「ベクトル」とみなして放射状に配列した。このとき、各ベクトルの終点は、仮想左室短軸断面像上、上述した左室基部6点に解剖学的に一致するようにした。各ベクトル長は左室基部それぞれにおける機械的収縮ピークまでの時間を示し、ベクトル長が大きいほど収縮が遅延していることを示し、合成ベクトルの方向は収縮遅延の著明な部位を示すと考えられる。また、これまでの報告よりTPVと、左室+dp/dtないし左室駆出率が負の相関を示すことが報告されていることから(文献3)、形成される六角形の面積はグローバルな左室収縮機能と負の相関を示すと考えられる。即ち、新表示法における六角形の面積が大きいほど左室収縮機能が低下しているとみなすことができる。なお、合成ベクトルの方向・角度、六角形の面積は独自に開発した解析ソフトウェアを使って算出し、両群間でStudent t testにより比較した。

C. 研究結果

左脚ブロック患者群は健常者群に比較して左室駆出率(%)の低下(41 ± 16 vs. 62 ± 6 , $p < 0.0001$)と等容収縮時間(msec)の延長(133 ± 45 vs. 67 ± 14 , $p < 0.0001$)を認めた。新表示法による指標に関して、1)六角形の面積率は左室駆出率と負の相関($r = 0.69$, $p < 0.0001$)、等容収縮時間と正の相関を認めた($r = 0.80$, $p < 0.0001$)。2)健常者群に比較して患者群では六角形の面積率(%)(19.4 ± 9.2 vs. 7.1 ± 1.6 , $p < 0.0001$)が有意に増大、合成ベクトル長(msec)(111 ± 59 vs. 52 ± 42 , $p < 0.0001$)が有意に延長していた。また、合成ベクトルの方向は、左脚ブロック患者群の70%において興奮遅延部位が前壁から下壁に向かっており、一方健常者群では特定の傾向がなく左室の全域に分布していた。

D. 考察

我々が開発した新表示法を用いると、左室 dyssynchrony に関する指標(遅延時間、遅延部位)とグローバルな左室機能を同時にかつ容易に認識することが可能である。心エコー図を用いた左室 dyssynchrony の簡便な評価として、Mモードによる心室中隔と後壁の収縮の時間遅延(SPWMD)を観る方法(文献4)、組織ドブラ法を使った心室中隔と側壁の収縮の時間遅延を測定する方法(文献5)などが提唱されているが、評価部位が少なく、これら以外の部位に dyssynchrony があれば見逃すことになる。また、3Dエコーを使った複数の心筋セグメントの収縮時間から標準偏差を算出する方法は計測が煩雑で再現性が低く、角度依存性のない2Dスペックルトラッキング法は時間分解能の低いなどの欠点がある。

Yuらが提唱している左室の基部と中部の計12点のTPVから算出した標準偏差($T_s - SD$)は、CRTによる左室のリバースリモデリングを90%の精度で予測することができ有用性が高いが(文献6)計測が煩雑である。これに比較して我々の方法は、計測が簡便であること、表示法が極めてわかり易いなどの長所を有する。新表示法により表される遅延時間はTPVの標準偏差ではなく合成ベクトル長であるが、これがCRTの実地臨床においてどの程度貢献するかについては、今後症例を増やして検討する必要があると考える。

新表示法における六角形の面積は、遅延時間のみならずグローバルな左室収縮機能低下の程度と相関し、総合ベクトルの方向は機械的収縮の遅延部位を示していると考えられる。Ansaloneらは、CRTが奏効した症例で等容収縮時間の短縮がみられることを報告している(文献7)。等容収縮時間は六角形の面積率と強い正相関を示すことから、新表示法をCRT奏効例に適用した場合には面積率が減少することが予測される。また、CRT前に認められた遅延部位のCRT後の所見など興味深い課題にとどまらず、本法が簡便に施行できることよりCRTの術中に最適ペーシング部位決定にも応用可能と考えている。

(参考文献)

1. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352: 1539-

1549, 2005

2. Bax JJ, Abraham T, Barold, SS, et al. Cardiac resynchronization therapy: part 1, issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 46: 2153-2167, 2005
3. Yamada H, Oki T, Tabata T, et al. Assessment of left ventricular systolic wall motion velocity with pulsed tissue Doppler imaging: comparison with peak dp/dt of the left ventricular pressure curve. *J Am Soc Echocardiogr* 11: 442-449, 1998
4. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 40: 1615-1622, 2002
5. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 44: 1834-1840, 2004
6. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 45: 677-684, 2005
7. Ansalone G, Giannantonio P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 39: 489-499, 2002

E. 結論

組織ドブラ法を用いた左室 dyssynchrony の新しい解析・表示法について報告した。我々が開発した本法を用いることにより、dyssynchrony の程度と部位のみならずグローバルな左室収縮機能を容易に認識することが可能となり、CRTの適応決定や効果判定などに応用できるものと期待される。

F. 研究危機情報

なし。

G. 研究発表

- ・第104回日本循環器学会近畿地方会。2007年12月8日、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

- ・2007年9月特許出願済み

<研究協力者>

伊藤隆英・川西泰徳・塚田 敏・二井理恵・寺崎文生

特発性心筋症に関する調査研究

—心筋線維化の検出能：心筋生検と心臓MRIの比較—

研究協力者： 斎藤 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

心筋疾患の診断に、心筋事象の正常、心室の線維化、炎症所検討を診断することは、心筋疾患の診断病態解明に重要である。近年、心臓MRIは心機能・心筋の性状判定において、その重要性が広く認識され、実臨床に用いられつつあります。ガドリニウム造影MRIの遅延造影は線維化や炎症部位の特定に有用であることがわかってきている。2004年のEuropean Heart Journalに掲載されたガイドラインでは、心および心周囲組織腫瘍・心尖部肥大型心筋症・拡張型心筋症の虚血性心機能障害との鑑別・不整脈源性右室心筋症・サラセミア等で認められる鉄沈着に伴う心筋症で心臓MRIがクラスIの適応症とされている。心筋症・心筋疾患に認められる遅延造影は線維化を反映するとされているが、どのような病理組織学的所見を反映しているのかまだ不明な点が多い。そこで、本研究では心筋線維化病変の検出能について、心内膜心筋生検と心臓MRIとを比較検討した。

B. 研究方法

研究対象：心疾患鑑別のため心筋生検を実施し、かつ心筋生検実施後6ヵ月以内に心臓MRIが実施された患者14例(拡張型心筋症10例、肥大型心筋症2例、たこつぼ型心筋症1例、特発性心室頻拍1例)を対象とした。対象は男性10例、女性4例で、平均年齢は 57.8 ± 17.9 歳であった。

心臓MRI：心臓MRIはガドリニウム造影約10-15分後の遅延造影像から線維化病変の分布を評価しました。

心筋生検：心筋生検はおもに左室後壁から行い、マッソントリクローム染色により線維化病変を同定した。組織全体に占める線維化領域の割合をNIHから出されており画像解析ソフト

Image-Jを用いて、細胞成分以外の面積を計算し、線維化病変面積の近似値としました定量化し、50%以上を高度、25-50%を中等度、10-25%を軽度、10%未満をなしとして4群に分類した。

インフォームドコンセント：心筋生検はすべての患者よりその必要性、手技による合併症等を説明し書面で承諾書を得た。本研究は奈良医大のIRBにより承認されている。

C. 研究結果

症例のMRIより求めた左心機能は左室駆出率 $45.4 \pm 16.1\%$ 、左室拡張末期容量 $159.7 \pm 63.2\text{ml}$ 、左室収縮末期容量 $91.6 \pm 61.2\text{ml}$ 、左室心筋量 $117.8 \pm 34.5\text{ml}$ であった。遅延造影は14例中5例に認められた。遅延造影の部位は前壁が1例、中隔が1例、下壁が1例、後壁が2例であった。

心筋生検では高度線維化病変を2例、中等度線維化病変を4例、軽度線維化病変を7例認め1例は線維化病変を認めなかった。心筋生検で高度線維化病変が認められた2例では、MRIで後壁に遅延造影領域が認められた。一方、中等度以下の線維化病変が認められた残り12例では、後壁には遅延造影領域は認められなかった。

対象症例の心筋生検所見で認められた線維化の程度、部位とMRIの所見を対象してみると、表に示すように、心筋生検で高度の線維化が認められた2例で後壁に遅延造影像が認められ、中等度の線維化が認められた4例のうち2例では後壁以外に遅延造影像が認められましたが、残り2例には認められなかった。また、軽度線維化を示した7例中、1例にのみMRIでの遅延造影像が認められたにすぎなかった。

心臓MRIで遅延造影が認められた症例では全例で、心筋生検で線維化病変が検出された。一方、

表. 心筋生検とMRIによる線維化の比較

Case	gender	age (y.o)	diagnosis	Biopsy fibrotic area total area (%)	fibrosis grade	cMRI fibrosis localization
1	female	75	DCM	10.9	mild	-
2	male	48	DCM	27.0	moderate	anterior
3	male	85	DCM	48.0	moderate	-
4	male	58	idiopathic VT	10.3	mild	-
5	male	38	DCM	2.5	none	-
6*	male	45	DCM	13.5	mild	-
7	female	59	DCM	52.1	severe	posterior
8	male	75	HCM	10.5	mild	-
9	male	60	DCM	19.1	mild	inferoseptal
10	female	58	HOCM	27.1	moderate	septal
11	female	74	DCM	54.0	severe	posterior
12	male	75	Takotsubo	34.6	moderate	-
13	male	27	DCM	22.0	mild	-
14	male	32	DCM	12.8	mild	-

* : 右室biopsy施行例

心臓MRIで遅延造影が認められない症例においても、心筋生検では中等度の線維化病変が検出されました。心筋線維化病変の陽性率は心臓MRIが35%、心筋生検が92%であり、心筋生検で有意に高値であり、心筋線維化病変検出の一致率は42%と比較的低値であった。

D. 考察

今回は心筋生検を実施した症例で、生検から3カ月以内にMRIを実施した症例を対象に、近年MRIで認められる遅延造影の意味をさらに明らかにすることも考慮に入れて、遅延造影所見と心筋生検所見を比較検討した。

心筋生検は左室後壁から施行したが、その部位で遅延造影の認められた症例は2例しか存在せず、本当の意味で遅延造影と心筋生検による線維化の程度を比較したことにはならないが、遅延造影が左室のいろいろな部位で認められた症例5例全例で心筋線維化が認められ、MRIで遅延造影が認められればその左室に心筋線維化が進行していると推測することができることが示唆された。しかし、心筋生検で中等度以上の線維化の認められた6症例中4例でMRIで遅延造影が確認できたが、軽度線維

化症例ではMRIでの遅延造影は1例でした確認できず、感度の意味でMRIの遅延造影はまだ改善の余地があると思われた。しかし、心筋生検のサンプリングポイントは比較的固定された部位であり、MRIの遅延造影との比較には限界があると思われた。

E. 結論

心臓MRIは心臓壁全体での心筋線維化病変の検出・線維化病変分布の評価に優れるが、組織学的に中等度から軽度の病変を検出することは困難であった。心筋線維化の検出能(感度)は現時点では心筋生検が優位であると考えられた。

F. 研究危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権出願・登録状況

なし。

特発性心筋症に関する調査研究

—住民健康診断における新しいバイオマーカーによる心機能障害の早期発見に関する臨床研究—
研究協力者： 島田 俊夫(島根大学医学部附属病院循環器内科診療教授・科長)

<研究要旨> 拡張型心筋症は総じて予後不良の疾患であり重症化すると心臓移植のみが究極的救命の治療手段となる。拡張型心筋症の治療評価は心臓移植の困難な状況下の我が国においては予後予測の的確な評価はとりわけ重要である。島根大学医学部附属病院に入院した拡張型心筋症患者に対して後ろ向き研究ではあるが心筋トロポニンTと左心室のリモデリングの指標であるsphericity indexに焦点を合わせて検討を行った結果他の危険因子とは独立した優れた予後予測、心血管イベント予測マーカーになることが証明された。このことから心筋トロポニンとsphericity indexは心臓移植の適用決定の一助にも成る可能性が考えられ、今後のさらなる前向き研究が必要と思われた。

A. 研究目的

拡張型心筋症の予後の予測には血漿BNPレベル、心筋トロポニンT、Iが有用であるとの報告が散見される。本研究においては拡張型心筋症(DCM)の予後予測因子としての血清心筋トロポニンT濃度(cTnT)と左室Spherical Remodelingの意義について検討を行った。

B. 研究方法

1999年4月～2006年10月に島根大学医学部附属病院に入院しDCMと診断された患者48名を対象とした。年齢は 67 ± 12 才、男性29名、女性19名。測定項目は血清cTnT濃度、血漿BNP濃度、その他生化学的検査一般を行った。血清心筋トロポニンT(cTnT)は 0.02 ng/ml 以上を陽性とした。心エコーは心不全の安定期の記録を採用した。一般指標に加え、Sphericity Indexとして左室拡張末期における長軸径/短軸径とした(図1)。Endpointは心臓死と入院を要する心不全増悪及び心室性不整脈とし

た。平均観察期間は 3.8 ± 1.8 年。予後因子の検討は単変量及びステップワイズ法による多変量COX 比例ハザードモデルを用いて行った。生命予後の群間比較はKaplan-Meier法にて表示しLog-rank検定にて有意差検定を行った。2群間比較はt検定、Wilcoxon検定、 χ^2 検定を用いた。有意確率は $p < 0.05$ をもって有意と判定した。

(倫理面への配慮)

今回の検定は後ろ向き解析であるため特に倫理的に問題はないと考えるが、個人を特定できる情報は一切漏れないよう配慮した。

C. 結果

観察期間において7名が心臓病にて死亡し、11名に入院治療を要する心血管イベントを認めた。心血管のイベントの有無で2群に分類し、各指標の検討を行った。血清Na濃度(138.7 ± 3.1 vs $141.4 \pm 1.6 \text{ mEq/ml}$)、退院時log BNP(5.03 ± 0.72 vs 4.24 ± 1.11)、左房径(48.0 ± 7.7 vs $40.5 \pm 8.3 \text{ mm}$)、

Clinical: NYHA HF classification (on admission), Age

Blood Pressure (BP), Sodium, Hemoglobin (Hb)

Biomarkers: TnT (positive $\geq 0.02 \text{ ng/ml}$), Plasma BNP

(Blood sample was taken at discharge. TnT was checked on admission and at discharge.)

Cardiac Echo:

LV end-diastolic / -systolic dimension
(LVDd / Ds)

%FS, MR (grade 1~4)

LV sphericity index (SI) = a / b

Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. JACC 1898:13;311-315.

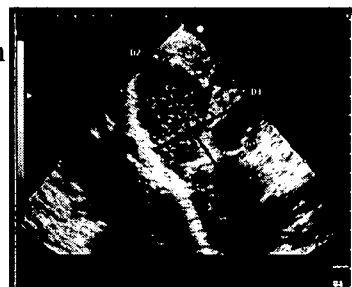


図1. 測定方法とパラメータ

sphericity index (1.26 ± 0.13 vs 1.34 ± 0.12)そしてcTnT陽性率(63 vs 11%)に有意差を認めた(表1・2)。僧帽弁閉鎖不全症の重症度はsphericity indexと正相関を示したが、左室拡張末期径、収縮末期径、%FSとの関連性は乏しかった(図2)。多変量

解析の結果、血清cTnT上昇と血漿BNP濃度は心血管イベントの独立した危険因子であった(表3・4)。さらに血清cTnT上昇とsphericity indexは心臓死の危険因子であった(図3・4)。

表1. Univariate COX analysis-Cardiac Events-

Variables	Total	event + (n=18)	event - (n=30)	p
Age, year	67.2	70.6	65.2	<0.05
BP, mmHg	112/67	110/66	113/68	ns
Hb, g/dL	12.7	12.6	12.8	ns
HF class, grade	3.0	3.2	2.8	0.07
Sodium, mEq/L	140.3	138.8	141.4	<0.01
Ln BNP, (pg/mL)	4.53 (93)	5.03 (205)	4.24 (82)	0.001
TnT adm. (+), %	27	53	11	<0.01
TnT disch.(+), %	11	24	4	<0.05
LVDd, mm	63	63	62	ns
%FS, %	15.6	14.6	16.2	ns
Sphericity Index	1.31	1.26	1.34	<0.05
MR, grade	1.4	1.8	1.2	0.13
LA, mm	44	48	41	<0.01

表2. Univariate COX analysis-Cardiac Death-

Variables	Expired (n=7)	Survivor (n=41)	p
Age, year	72.1	66.4	0.10
BP, mmHg	112/65	112/67	ns
Hb, g/dL	10.8	13.1	<0.01
HF class, grade	3.2	2.8	ns
Sodium, mEq/L	137	141	<0.01
Ln BNP (pg/mL)	5.32 (205)	4.40 (82)	<0.01
TnT adm.(+), %	83	19	<0.001
TnT disch.(+), %	50	5	<0.01
LVDd, mm	68	61	<0.05
%FS, %	14.4	15.8	ns
SI	1.18	1.33	<0.001
MR, grade	2.1	1.3	0.06
LA, mm	49	42	0.07

Values are presented as mean.

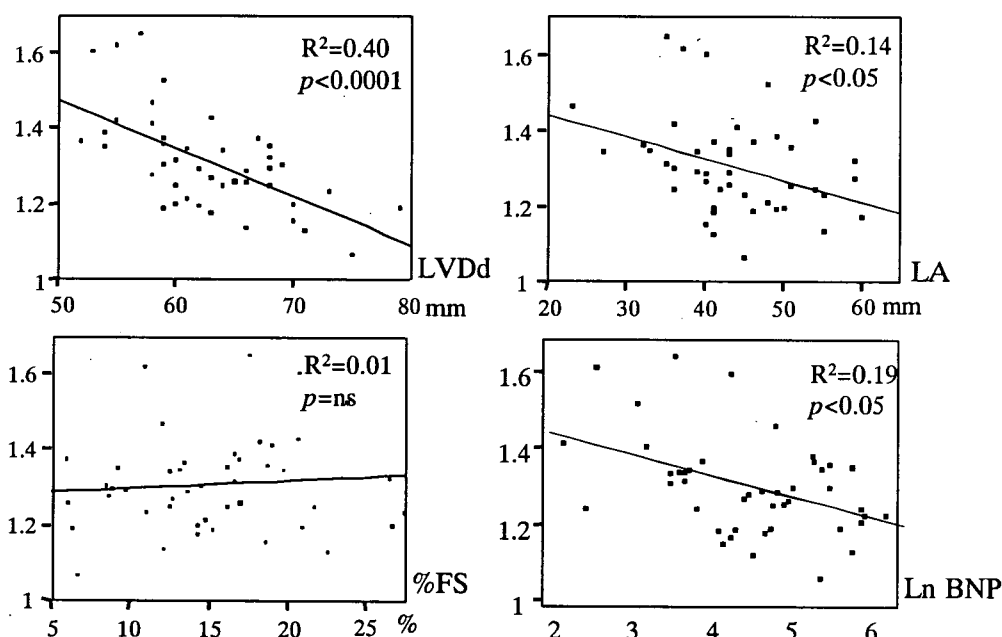


図2. Sphericity Index and echo parameters/BNP

表3. Multivariate COX analysis

Events			Death		
Variables	RR	p-value	Variables	RR	p-value
Age	1.01	ns	Hb	0.49	0.09
Ln BNP	1.82	0.15	Ln BNP	0.31	ns
TnTadm.(+)	2.05	<0.05	TnTadm.(+)	16.2	<0.01
SI	0.02	0.16	SI	4e-30	<0.001

LVDd showed no significant association in the model including LVDd instead of SI.

表4. AUC based on ROC Curve

Events			Death	
	AUC	p	AUC	p
<u>SI</u>	0.72	<0.05	0.91	0.0001
LVDd	0.57	ns	0.80	<0.01
%FS	0.62	ns	0.62	ns
<u>Ln BNP</u>	0.70	0.01	0.76	<0.05
<u>TnT adm.</u>	0.74	<0.01	0.87	0.0001

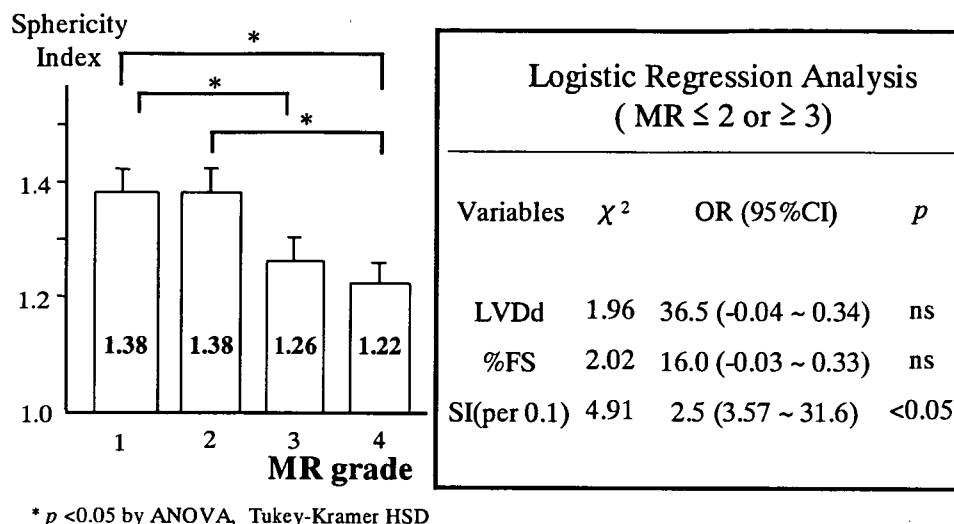


図3. Sphericity Index and MR

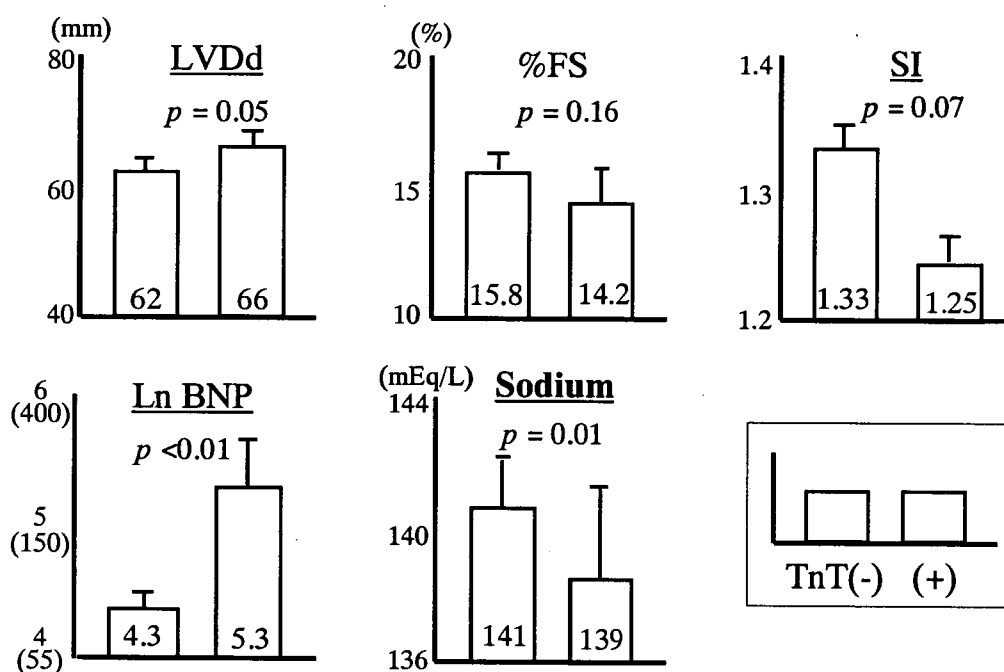


図4. AUC based on ROC Curve

D. 考察

理想的には心臓の形態は長短軸比が2/1と言われている。心臓は前負荷が増加するような病態ではリモデリングを生じることにより長短軸比は2/1から1/1に近づく方向に長短軸比は変化することが知られている。DCMにおいては随伴する僧帽弁閉鎖不全症はspherical remodelingと密接に関連していた。低Na血症、左心負荷、心筋障害とそれに関連するspherical remodelingは我々の検討から予後不良のサインであると考えられた。spherical remodelingは心筋障害に伴うpreload reserveの極端な減少を反映していると推測され、心筋トロポニンとspherical remodelingを併せ検討することにより信頼性の高い予後予測が可能になると考えられた(図5)。

E. 結論

DCMに随伴する僧帽弁閉鎖不全症はspherical remodelingと関連する。低Na血症、左心負荷、心筋障害がそれに関連するspherical remodelingは予後不良の兆候である。spherical remodelingは心筋障害の伴うpreload reserveの極端な減少を反映し予後不良の兆候と考えられた。

F. 研究危険情報

なし。

G. 研究発表

1) 論文発表

・Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y, Sugamori T, Hirano Y, Oyake N, Murakami Y. Cardiac involvement in Kugelberg-Welander disease: A

- 1 SI was inversely correlated with 1) LVDd, LA 2) BNP 3) MR
- 2 TnT was associated with 1) LVDd 2) BNP 3) Sodium 4) SI (probable)
- 3 Hyponatremia might be associated with poor prognosis.
- 4 COX

Total events	TnT	BNP	SI	Age	LVDd
Univariate	○	○	○	○	×
Multivariate	○	×	×	×	×
Death	TnT	BNP	SI	LVDd	Hb
Univariate	○	○	○	○	○
Multivariate	○	×	○	×	△

- 5 AUC on ROC 1) Events; TnT adm. > SI > BNP
- 2) Death; SI > TnT adm. > LVDd > BNP

図 5. 要約

- case report and review. Am J Med Sci 2006; 332(6):354-356.
- Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, Tracy SM, Mason JW. Myocarditis and Heart Failure Associated With Hepatitis C Virus Infection Journal of Cardiac Failure 2006; 12(4):293-298.
 - Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y, Oyake N, Murakami Y. Transient elevation of serum tumor markers in a patient with hypothyroidism. Am J Med Sci 2007; 333(6):387-389.
 - Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y et al. Marked Left Ventricular Hypertrophy in a Patient with Mitochondrial Myopathy: Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes. International Journal of Cardiology 2007 (in press).
 - Oyake N, Shimada T, Ishibashi Y, Murakami Y, Matsumori A, Oda T. Hepatitis C virus infection as a risk factor of increased aortic stiffness and cardiovascular event in dialysis patients. J of Nephrology 2008 (in press).
 - 島田俊夫：急性心不全－バイオマーカーを見直す－. Heart View 2008年2月号，メディカルビュー社.
- 2) 学会発表
- Shimada T, Kawakami K, Tsukihashi H et al: Plasma brain natriuretic peptide levels as a prognostic predictor in elderly population, Shimane Prefecture (Symposium). The 1st International Congress of Cardiomyopathy (Feb. 23, 2007/Kyoto, Japan)
 - Oyake N, Shimada T, Ishibashi Y et al: Serum cardiac troponin T levels and left ventricular geometry as pivotal predictors of cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy. The 1st International Congress of Cardiomyopathy (Feb. 23, 2007/Kyoto, Japan)
 - Ishibashi Y, Shimada T, Oyake N et al: Plasma asymmetric dimethylarginine levels and outcome in elder patients with severely exacerbated heart failure. The 1st International Congress of Cardiomyopathy (Feb. 23, 2007/Kyoto, Japan)
 - Sato H, Shimada T, Adachi T et al: Plasma brain natriuretic peptide levels as a pivotal predictor for the evaluation of prognosis in patients with acute coronary syndrome. The 1st International Congress of Cardiomyopathy (Feb. 23, 2007/Kyoto, Japan)
 - Murakami Y, Yoshitomi H, Shimada T et al: Brain natriuretic peptide as a marker of left atrial enlargement in the community. The 1st International Congress of Cardiomyopathy (Feb. 23, 2007/Kyoto, Japan)
 - Oyake N, Shimada T, Ishibashi Y et al: Persistent elevation of serum cardiac troponin T and left ventricular spherical remodeling as pivotal predictors of cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy. ESC Congress (Sept. 1-5, 2007/Vienna, Austria)
 - Shimada T, Murakami Y, Yoshitomi H et al: Proposal on an optimal abdominal circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in Japanese women of Okuizumo Cohort. The 3rd Shino-Japan Cardiovascular Forum (Oct. 13-15, 2007/Beijing, China)
 - Ishibashi Y, Umeno T, Shimada T: Plasma asymmetric dimethyl(ADMA) levels and short outcome in elderly patients with severely exacerbated heart failure. AHA Scientific Sessions (Nov. 4-7, 2007/Orlando, USA)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

1) 書籍

班員	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
筒井裕之	絹川真太郎, 筒井裕之	酸化ストレスと心不全	横山光宏, 藤田敏郎	酸化ストレスと心血管病	日本医学出版	東京	2007	209-214
	絹川真太郎, 筒井裕之	高血圧性心不全		新領域別症候群シリーズ No.4 循環器症候群 (第2版) I	日本臨牀社	大阪	2007	164-167
	筒井裕之	心不全	杉本恒明, 矢崎義雄	内科学 第九版	朝倉書店	東京	2007	405-413
久保田 功	久保田 功	6. 循環器疾患 心臓腫瘍	山口徹, 北原光夫, 福井次屋	TODAY'S THERAPY 2007 今日の治療指針	医学書院	東京	2007	292
	竹石恭知	I. 循環器の生物学 8. 自然免疫と循環器疾患	山口 徹, 高本眞一, 中澤 誠, 小室一成	Annual Review 循環器2007	中外医学社	東京	2007	48-54
	竹石恭知	4. アデノシン負荷心筋血流イメージング	中田智明	負荷心筋血流イメージング ポケットマニュアル	メディカルレビュー社	東京	2007	28-31
	渡邊 哲, 久保田 功	第2部 全身疾患と心血管異常 II各疾患の診断と治療 ①内分泌疾患に伴う心疾患	井上 博, 増山 理 (総編集) / 代田浩之 (編)	エキスパートをめざす循環器診療 6. 先天性心疾患, 全身疾患と心血管異常	南江堂	東京	2007	238-246
	二藤部丈司, 久保田 功	第2部 全身疾患と心血管異常 II各疾患の診断と治療 ②代謝異常に伴う心疾患	井上 博, 増山 理 (総編集) / 代田浩之 (編)	エキスパートをめざす循環器診療 6. 先天性心疾患, 全身疾患と心血管異常	南江堂	東京	2007	247-255
	Takeishi Y, Goto K, Kubota I	Science Direct Role of diacylglycerol kinase in cellular regulatory processes: A new regulator for cardiomyocyte hypertrophy	Executive Editor-in-Chief: Enna SJ Executive Editors: Sibley DR, Curtis MJ, Fozard JR	Pharmacology & Therapeutics	ELSEVIER		2007	352-359
小川 聡	吉川 勉	心不全	宮崎 滋, 代田浩之	メタボリックシンドロームと循環器合併症	中外医学社	東京	2007	221-4
	吉川 勉, 馬場彰泰	抗体吸着療法	磯部光章, 松崎益徳	新・心臓病診療プラクティス10 心筋症を識る・診る・治す	文光堂	東京	2007	52-54
	吉川 勉, 馬場彰泰	自己免疫は心筋症の原因か	磯部光章, 松崎益徳	新・心臓病診療プラクティス10 心筋症を識る・診る・治す	文光堂	東京	2007	48-51
	吉川 勉	不安定狭心症・非ST上昇型急性心筋梗塞の管理・治療	高野照夫	新しい診断と治療のABC/循環器7 急性冠症候群	最新医学社	東京	2007	155-63
	吉川 勉	β遮断薬とCa拮抗薬	吉野秀朗	新目で見える循環器病シリーズ10 心筋梗塞症	メジカルビュー社	東京	2007	286-9
	吉川 勉	β遮断薬	横山光宏, 藤田敏郎	酸化ストレスと心血管病	日本医学出版	東京	2007	249-53

班員	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
堀正二	山口 修、 大津欣也	心筋細胞死と心不全		細胞工学			2007	405-409
	堀 正二	心不全診療のシンポ と今後の課題		日本臨床 心不全 (上)			2007	17-21
	山本一博、 堀 正二	J-DHF試験の概要		日本臨床 心不全 (上)			2007	
松森 昭	松森 昭	心筋症の概念 (定義・分類) 病因概論	松森 昭	新・目でみる循環器病 シリーズ 心筋症	メジカル ビュー社	東京	2007	10-18
	松森 昭、 三浦克之、 中川秀昭	心筋症の疫学	松森 昭	新・目でみる循環器病 シリーズ 心筋症	メジカル ビュー社	東京	2007	20-24
	松森 昭	心筋症とC型肝炎ウイルス	松森 昭	新・目でみる循環器病 シリーズ 心筋症	メジカル ビュー社	東京	2007	274-280
	松森 昭	心筋症の分類と診断 基準	磯部光章・ 松崎益徳	新・心臓病診療プラ クティス	文光堂	東京	2007	16-22
	松森 昭	心筋炎	(総編集) 杉本恒明・ 矢崎義雄	第九版内科学	朝倉書店	東京	2007	580-583
中谷武嗣	中谷武嗣	心臓移植	松森 昭	新 目でみる循環器 病シリーズ15 心筋 症	メジカル レビュー 社	東京	2007	89-94
松崎益徳	中村浩士	非定型的疣贅性心内 膜炎 (Libman-Sacks 病)	矢崎義雄	循環器症候群Ⅱ (第 2版)	日本臨床 社	大阪	2007	347-348
	中村浩士	ウイルス性心筋炎	矢崎義雄	循環器症候群Ⅲ (第 2版)	日本臨床 社	大阪	2008	in press
	中村浩士	リウマチ性大動脈炎	矢崎義雄	循環器症候群Ⅲ (第 2版)	日本臨床 社	大阪	2008	in press
今泉 勉	松岡秀洋、 今泉 勉	抗酸化薬の現状と今 後の期待42.ACE阻害 薬/AT1受容体拮抗薬	横山光宏、 藤田敏郎	酸化ストレスと心血 管病	日本医学 出版	東京	2007	243-248
	岡 直樹、 今泉 勉	IV.肥大型心筋症 経 過と予後	松森 昭	新目でみる循環器病 シリーズ15 心筋症	メジカル ビュー社	東京	2007	164-168
豊岡照彦	豊岡照彦、 鈴木順一	循環器疾患の主要症 状	金沢一郎ら	内科学書	医学書院	東京	2007	577-581
	Toyo-oka T, Aoyagi T, Tomaru T, and Nakamura F	Pitavastatin improves cardiac function in heart failure with or without Ischemic origins		Proceedings of the 13th World Congress on Heart Disease	Medimon d Publ.		(in press)	
	Tezuka A, Kawada T, Nakazawa M, Masui F, Konno S, Nitta S, and Toyo- oka T	Long-lasting plasticity of slow- twitch skeletal myoblasts for the efficient engraftment in DCM Heart		Proceedings of the 13th World Congress on Heart Disease	Medimon d Publ.		(in press)	
小室一成	Takano H, Komuro I	Cardiovascular Regeneration and Stem Cell Therapy	A. Leri, P. Anversa and W.H. Frishman, Malden, MA	Cytokines and heart remodeling	Blackwel l Publishin g, Inc.	US	2007	
廣江道昭	廣江道昭	無症候性肥大型心筋 症の管理	磯部光章・ 松崎益徳	心・心臓病診療プラ クティス	文光堂	東京	2007	154-155

班員	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
廣江道昭	廣江道昭、佐藤 明	心臓カテーテル所見/造影所見 心筋症	松森 昭	心筋症	メディカルレビュー社	東京	2007	52-55
	廣江道昭	肥大型心筋症の臨床所見	古賀義則	肥大型心筋症ハンドブック	日本医事新報社	東京	2007	97-107
河合祥雄	河合祥雄	いわゆるたこつぼ型心筋障害	山口 徹、高本紳一、中澤 誠、小室一成	Annual Review 循環器2007	中外医学社	東京	2007	212-217
	河合祥雄	心臓血管系：血管と血行力学	トートラ	人体の構造と機能第2版	丸善株式会社	東京	2007	752-819
	山田京志、河合祥雄	たこつぼ型心筋障害	松森 昭	新目でみる循環器病シリーズ15	メディカルビュー社	東京	2007	265-271
	河合祥雄	特定心筋症（特定心筋疾患）	山口 徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針2007年度版	医学書院	東京	2007	286-287
	河合祥雄	スポーツと循環障害・呼吸器障害	越智隆弘（編集）／越智光夫（専門編集）	最新整形外科学体系23 スポーツ障害	中山書店	東京	2007	468-475
	河合祥雄	感染性心内膜炎（亜急性、急性感染性心内膜炎）		循環器症候群（第2版）Ⅱ--その他の循環器疾患を含めて--	日本臨床	東京	2007	322-327
今中恭子	今中恭子・佐藤 恒・白石 公	発生・形態形成の基礎	山岸敬幸・白石 公	先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学	MEDICAL VIEW	東京	2007	24-34
北浦 泰	北浦 泰、寺崎文生、浮村 聡、他	拡張型心筋症 病因	松森 昭	新・目でみる循環器病シリーズ15 心筋症	メジカルビュー社	東京	2007	26-34
	寺崎文生、伊藤隆英、北浦 泰	拘束型心筋症	松森 昭	新・目でみる循環器病シリーズ15 心筋症	メジカルビュー社	東京	2007	170-184

2) 雑誌

班員	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
友池仁暢	Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, Seguchi O, Myoishi M, Minamino T, Ohara T, Nagai Y, Nanto S, Watanabe K, Fukuzawa S, Hirayama A Nakamura N, Kimura K, Fujii K, Ishihara M, Saito Y, Tomoike H, Kitamura S, the J- Wind Investigators	Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials	Lancet	370 (9597)	1483-93	2007
	Seguchi O, Takashima S, Yamazaki S, Asakura M, Asano Y, Shintani Y, Wakeno M, Minamino T, Kondo H, Furukawa H, Nakamura K, Naito A, Takahashi T, Ohtsuka T, Kawakami K, Isomura T, Kitamura S, Tomoike H, Mochizuki N, Kitakaze M	A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart	J Clin Invest	7 (1)	2824-24	2007
	Banno M, Hanada H, Kamide K, Kokubo Y, Kada A, Yang J, Tanaka C, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Nagura J, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T	Association of genetic polymorphisms of endothelin-converting enzyme-1 gene with hypertension in a Japanese population and rare missense mutation in preproendothelin-1 in Japanese hypertensives	Hypertens Res	30	513-20	2007
	Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H	Guidelines for diagnosis of Takotsubo (apulla) cardiomyopathy	Circ J	71(6)	990-2	2007
	Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H	Sex hormone and gender difference- role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome	J Cardiovasc Electrophysiol	18(4)	415-21	2007

班員	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
友池仁暢	Iwai N, Kajimoto K, Tomoike H, Takashima N	Polymorphism of CYP11B2 determines salt sensitivity in Japanese	Hypertension	49	825-31	2007
	Yatsu K, Mizuki N, Hirawa N, Oka A, Itoh N, Yamane T, Ogawa M, Shiwa T, Tabara Y, Ohno S, Soma M, Hata A, Nakao K, Ueshima H, Ogihara T, Tomoike H, Miki T, Kimura A, Mano S, Kulski JK, Umemura S, Inoko H	High-resolution mapping for essential hypertension using micorsatellite markers	Hypertension	49(3)	446-52	2007
	Fujita M, Asanuma H, Hirata A, Wakano M, Takahama H, Sasaki H, Kim J, Takashima S, Tsukamoto O, Minamino T, Shinozaki Y, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M	Prolonged transient acidosis during early reperfusion contributes to the cardioprotective effects of postconditioning	Am J Physiol Heart Circ Physiol	292(4)	H2004-8	2007
	奈倉淳子、小久保喜弘、川西克幸、小谷泰、伊達ちぐさ、岡山明、友池仁暢	吹田市基本健診での生活習慣とメタボリックシンドロームに関する研究	厚生指標	54(3)	1-6	2007
筒井裕之	Monden Y, Kubota T, Tsutsumi T, Inoue T, Kawano S, Kawamura N, Ide T, Egashira K, Tsutsui H, Sunagawa K	Soluble TNF receptors prevent apoptosis in infiltrating cells and promote ventricular rupture and remodeling after myocardial infarction	Cardiovasc Res	73	794-805	2007
	Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A, for the JCARE-GENERAL Investigators	Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals –Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in General Practice(JCARE-GENERAL)	Circ J	71(4)	449-454	2007
	Tsutsui H, Matsushima S, Kinugawa S, Ide T, Inoue N, Ohta Y, Yokota T, Hamaguchi S, Sunagawa K	Angiotensin II type 1 receptor blocker attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart	Hypertens Res	30(5)	439-449	2007

班員	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	Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Furumoto T, Fujii S, Tamaki N, Tsutsui H	Plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor- α can predict coronary endothelial dysfunction in hypertensive patients	Hypertens Res	30(6)	541-548	2007
	Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Furumoto T, Fujii S, Tamaki N, Tsutsui H	Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients	J Am Coll Cardiol	50 (12)	1144-1149	2007
	絹川真太郎, 筒井裕之	高血圧性心疾患と心不全	Medicina	44(1)	130-135	2007
	眞茅みゆき, 筒井裕之	心不全の疫学を探る—日本発の日本人のための心不全エビデンス JCARE研究	内科	99(3)	405-409	2007
	和泉 徹, 児玉和紀, 筒井裕之, 眞茅みゆき	心不全—いかに予防するか	内科	99(3)	505-515	2007
	筒井裕之	細胞骨格微小管	日本臨床	65(4)	116-124	2007
	筒井裕之	CHARM (カンデサルタン) 試験	日本臨床	65(4)	507-512	2007
	小野塚久夫, 筒井裕之	肥大型心筋症について	健康な子ども	36 (44)	28-29	2007
	絹川真太郎, 筒井裕之	心不全におけるミトコンドリア障害と酸化ストレス	細胞工学	26(4)	401-404	2007
	絹川真太郎, 筒井裕之	不全心の分子機構に関する基礎研究の現状と展望：総論	日本臨床	65(4)	87-91	2007
	岡本 洋, 筒井裕之	日本における心不全の疫学的事項の概要	日本臨床	65(4)	49-54	2007
	眞茅みゆき, 筒井裕之, 砂川賢二, 竹下 彰	JCARE研究	日本臨床	65(4)	69-73	2007
	後藤大祐, 筒井裕之	ESCのガイドライン	日本臨床	65(4)	480-483	2007
	絹川真太郎, 筒井裕之	心不全におけるミトコンドリア障害と酸化ストレス	細胞工学	26(4)	401-404	2007
	眞茅みゆき, 筒井裕之	急性および慢性心不全の疫学	Medical Practice	24(5)	770-774	2007
久保田 功	筒井裕之	わが国における慢性心不全の現状 ～臨床疫学研究によるエビデンスから～	Jpan J Clin Pharmacol Ther	38(5)	49S-50S	2007
	眞茅みゆき, 筒井裕之	高齢心不全患者の臨床的特徴と管理	循環器科	62(2)	141-145	2007
	Harada M, Takeishi Y, Arimoto T, Niizeki T, Kitahara T, Goto K, Walsh RA, Kubota I	Diacylglycerol kinase ζ attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy	Circ J	71(2)	276-282	2007

班員	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	Hirama N, Shibata Y, Otake K, Machiya J, Wada T, Inoue S, Abe S, Takabatake N, Sata M, Kubota I	Increased surfactant protein-D and foamy macrophages in smoking-induced mouse emphysema	Respirology	12(2)	191-201	2007
	Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takahashi H, Shishido T, Koyama Y, Goto K, Walsh RA, Kubota I	Cardiac-specific overexpression of diacylglycerol kinase ζ attenuates left ventricular remodeling and improves survival after myocardial infarction	Am J Physiol Heart Circ Physiol	292 (2)	H1105- H1112	2007
	Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, Nozaki N, Hirono O, Watanabe T, Nitobe J, Tsunoda Y, Suzuki S, Koyama Y, Kitahara T, Okada A, Takahashi K, Kubota I	Cardiac sympathetic denervation and ongoing myocardial damage for prognosis in early stages of heart failure	J Card Fail	13(1)	34-41	2007
	Konta T, Hao Z, Takasaki S, Abiko H, Ishikawa M, Takahashi T, Ikeda A, Ichikawa K, Kato T, Kawata S, Kubota I	Clinical utility of trace proteinuria for microalbuminuria screening in the general population	Clin Exp Nephrol	11(1)	51-55	2007
	Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, Berclaz PY, Abe S, Staudt MK, Carey BC, Filippi MD, Wert SE, Denson LA, Puchalaski JT, Hauch DM, Trapnell BC	GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis	N Engl J Med	356 (6)	567-579	2007
	Hao Z, Konta T, Takasaki S, Abiko H, Ishikawa M, Takahashi T, Ikeda A, Ichikawa K, Kawata S, Kato T, Kubota I	The association between microalbuminuria and metabolic syndrome in the general population in Japan: the Takahata study	Intern Med	46(7)	341-346	2007

班員	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	Koyama Y, Takeishi Y, Takahashi H, Shishido T, Arimoto T, Niizeki T, Harada M, Suzuki S, Kitahara T, Sasaki T, Kubota I	Azelnidipine inhibits H ₂ O ₂ -induced cell death in neonatal rat cardiomyocytes	Cardiovasc Drugs Ther	21(1)	69-72	2007
	Takeishi Y, Niizeki T, Arimoto T, Nozaki N, Hirono O, Nitobe J, Watanabe T, Takabatake N, Kubota I	Serum resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure. - A novel link between metabolic signals and heart failure-	Circ J	71(4)	460-464	2007
	Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takabatake N, Nozaki N, Hirono O, Watanabe T, Nitobe J, Harada M, Suzuki S, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, Kubota I	Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients	J Card Fail	13(2)	120-127	2007
	Koyama Y, Takeishi Y, Arimoto T, Niizeki T, Shishido T, Takahashi H, Nozaki N, Hirono O, Tsunoda Y, Nitobe J, Watanabe T, Kubota I	High serum level of pentosidine, an advanced glycation end product (AGE), is a risk factor of patients with heart failure	J Card Fail	13(3)	199-206	2007
	Machiya J, Shibata Y, Yamauchi K, Hirama N, Wada T, Inoue S, Abe S, Takabatake N, Sata M, Kubota I	Enhanced expression of MafB inhibits macrophage apoptosis induced by cigarette smoke exposure	Am J Respir Cell Mol Biol	36(4)	418-426	2007

班員	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	Sata M, Takabatake N, Inoue S, Shibata Y, Abe S, Machiya J, Wada T, Ji G, Kido T, Matsuura T, Muramatsu M, Kubota I	Intronic single-nucleotide polymorphisms in Bcl-2 are associated with chronic obstructive pulmonary disease severity	Respirology	12(1)	34-41	2007
	Kitahara T, Takeishi Y, Arimoto T, Niizeki T, Koyama Y, Sasaki T, Suzuki S, Nozaki N, Hirono O, Nitobe J, Watanabe T, Kubota I	Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) predicts cardiac events in chronic heart failure patients with preserved left ventricular systolic function	Circ J	71(6)	929-935	2007
	Niizeki T, Takeishi Y, Takabatake N, Shibata Y, Konta T, Kato T, Kawata S, Kubota I	Circulating levels of heart-type fatty acid-binding protein in a general Japanese population -Effects of age, gender and physiologic characteristics-	Circ J	71(9)	1452-1457	2007
	Takeishi Y, Toriyama S, Takabatake N, Shibata Y, Konta T, Emi M, Kato T, Kawata S, Kubota I	Linkage disequilibrium analyses of natriuretic peptide precursor B locus reveal risk haplotype conferring high plasma BNP levels	Biochem Biophys Res Commun	362	480-484	2007
	Wada T, Sata M, Sato J, Tokairin Y, Machiya J, Hirama N, Arao T, Inoue S, Takabatake N, Shibata Y, Kubota I	Clarithromycin suppresses invasiveness of human lung adenocarcinoma cells	Chemotherapy	53	77-84	2007
	Tamura H, Hirono O, Okuyama H, Liu L, Nishiyama S, Takeishi Y, Kayama T, Kubota I	Elevated serum fibrin monomer levels are associated with high long-term cerebrovascular event rates in acute ischemic stroke patients	Circ J	71 (10)	1573-1579	2007
	Takahashi T, Konta T, Takasaki S, Ichikawa K, Takeishi Y, Kubota I	An angiotensin II type-I receptor blocker, olmesartan medoxomil, attenuates lipid peroxidation in renal injury induced by subtotal nephrectomy	Clin Exp Nephrol	11(3)	202-208	2007

班員	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	Takabatake N, Toriyama S, Takeishi Y, Shibata Y, Konta T, Inoue S, Abe S, Igarashi A, Tokairin Y, Ishii M, Koyano S, Emi M, Kato T, Kawata S, Kubota I	A nonfunctioning single nucleotide polymorphism in olfactory receptor gene family is associated with the forced expiratory volume in the first second/the forced vital capacity values of pulmonary function test in a Japanese population	Biochem Biophys Res Commun	364 (3)	662-667	2007
	Fujiwara S, Takeishi Y, Isoyama S, Aono G, Takizawa K, Honda H, Otomo T, Mitsuoka M, Itoh Y, Terashima M, Kubota I, Meguro T	Responsiveness to dobutamine stimulation in patients with left ventricular apical ballooning syndrome	Am J Cardiol	100 (10)	1600-1603	2007
	小山 容, 竹石恭 知, 有本貴範, 新 関武史, 宍戸哲 郎, 高橋 大, 野 崎直樹, 廣野 撰, 角田裕一, 二 藤部丈司, 渡邊 哲, 久保田 功	終末糖化産物の一つであるペントシジンは心不全の危険因子である	心臓	39(1)	22-31	2007
	小嶋文良, 橘英 忠, 久保田 功, 仲川義人	ワルファリン投与外来患者に於いてビタミンK注を必要とするINR上昇の要因	医療薬学	33(2)	166-171	2007
	野崎直樹, 竹石恭 知, 久保田 功	「心不全（上）－最新の基礎・臨床研究の進歩－」 IV. 成因・病態に関する基礎的研究 サイトカインによる心筋細胞肥大・線維化・炎症惹起の機序 Toll-like receptor (TLR)	日本臨牀	65 増刊 号4	229-232	2007
	竹石恭知	心血管病の発症・進展における自然免疫の役割	循環器科	62(1)	81-87	2007
	竹石恭知	From Bench To Bedside 自然免疫と血管病	Vascular Medicine	3(4)	80(372)- 85(377)	2007
	今田恒夫	一般住民における腎臓病の診断と治療について	平成19年度山形県医師会学術雑誌	34	9-12	2007
	柴田陽光, 高畠典 明, 阿部修一, 井 上純人, 久保田 功	特集 新たな展開の線維症研究. COPD増悪因子としてのCCL1遺伝子多型: 気道感染によるIPFの悪化に関係するか	分子呼吸器病	11(4)	32(330)- 36(334)	2007
	Takeishi Y, Goto K, Kubota I	Role of diacylglycerol kinase in cellular regulatory processes: A new regulator for cardiomyocyte hypertrophy	Pharmacology & Therapeutics	115	352-359	2007
和泉 徹	Yoshida Y, Shioi T, Izumi T	Resveratrol ameliorates experimental autoimmune myocarditis	Circ J	71(3)	397-404	2007

班員	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
和泉 徹	Kimura A, Takahashi M, Choi BY, Bae SW, Hohta S, Sasaoka T, Nakahara KI, Chida K, Sawabe M, Yasunami M, Naruse T, Izumi T, Park JE	Lack of association between LTA and LGALS2 polymorphisms and myocardial infarction in Japanese and Korean populations	Tissue Antigens	69(3)	265-269	2007
	Sasaki S, Niwano S, Fukaya H, Yuge M, Imaki R, Inomata T, Izumi T	Clinical usefulness of electrophysiologic study (EPS)-guided risk stratification for life-threatening arrhythmia in patients with heart failure	Int Heart J	48(2)	155-163	2007
	Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, Nakano H, Takeuchi I, Osaka T, Nishii M, Takehana H, Izumi T	Increased serum bilirubin levels coincident with heart failure decompensation indicate the need for intravenous inotropic agents	Int Heart J	48(2)	195-204	2007
	Niwano S, Kojima J, Fukaya H, Sato D, Moriguchi M, Niwano H, Masaki Y, Izumi T	Arrhythmogenic difference between the left and right atria during rapid atrial activation in a canine model of atrial fibrillation	Circ J	71(10)	1629-1635	2007
小川 聡	Kataoka M, Satoh T, Yoshikawa T, Nakamura I, Kohno T, Yoshizawa A, Anzai T, Ogawa S	Comparison of the effects of carvedilol and metoprolol on exercise ventilatory efficiency in patients with congestive heart failure	Circ J	(in press)		
	Nagatomo Y, Yoshikawa T, Kohno T, Yoshizawa A, Anzai T, Meguro T, Satoh T, Ogawa S	Effects of beta-blocker therapy on high sensitivity C-reactive protein, oxidative stress, and cardiac function in patients with congestive heart failure	J Card Fail	13(5)	365-71	2007
	Naito K, Anzai T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Sugano Y, Kohno T, Mahara K, Okabe T, Asakura Y, Ogawa S	Increased body temperature following reperfused acute myocardial infarction is associated with adverse left ventricular remodeling	J Card Fail	13(1)	25-33	2007