

ミトコンドリア遺伝子変異による心不全の多様性—特に日本人と白人との差について—

東北大学先進医工学研究機構生命機能分野¹⁾／Max-Planck研究所実験病理部門²⁾

豊岡 照彦¹⁾／Sawa Kostin²⁾／Jutta Schaper²⁾／畠山 華子¹⁾

【はじめに】心筋はエネルギー源のATPを最も生産し、かつ消費する最大の臓器であり、ATP生産の低下や消費の亢進は心不全を惹起する大きな要因となる。その生産に預かるミトコンドリアは核内とは別の遺伝子を有し、intron部分を含まず、その形態、遺伝様式も全く異なる。また、核タンパクを有せず、保護機構も働き難くフリーラジカルの障害を受け易い。

【方法および結果】ドイツから分与された心移植時のDCM心筋(n=27)と、日本人患者(n=9)から得た末梢血のgenomic DNAからdirect sequencingして下記の変異を確定した。ATP synthase F₀ subunit 6の変異は日本人にもCaucaseanにも共通し(○)、また重複変異の症例を日本人に特に高頻度に認め、特にtRNAに遺伝子変異(△)が多い。同一遺伝子でも変異部位は多様であり(■)、発現スペクトルが日本人とCaucaseanの間で大きく異なった。遺伝子診断が開発される前の標本には多数のミトコンドリア心筋症が混在していた。組織学的にはジストロフィンの局所的な脱落を認め、所謂ミトコンドリア心筋症でも、筆者らの心不全の重症化に関する共通機構を支持する。

					Japanese						German												
Acc. #	nucleotide change	amino acid change	RNA	protein	A	B	C	D	E	F	1	2	3	4	5	6	7	8	16	20	28		
1598	G>A	non coding	12S ribosomal	-	■	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×				×	×		
1438	G>A	non coding	12S ribosomal	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	■	×			×	×		
1719	G>A	non coding	16S ribosomal	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×			■	×		
1736	A>G	non coding	16S ribosomal	-	×	×	×	■	×	×	×	×	×	×	×	×	×				×	×	
8784	A>G	not change	-	ATP synthase F0 subunit 6	■	×	×	×	×		×		×					×		×	×		
8701	A>G	T>A	-	ATP synthase F0 subunit 6	×	×	×	×	■		×		×					×		×	×		
8794	C>T	H>Y	-	ATP synthase F0 subunit 6	×	×	×	■	×		×		×					×		×	×		
8860	A>G	T>A	-	ATP synthase F0 subunit 6	○	○	○	○	○		○		○	○		×		○		○	○		
12192	G>A	non coding	tRNA His	-	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×			×	×		
12308	A>G	non coding	tRNA Leu	-	×	×	×	×	×	×	△	×	×	×	×	×	×	△			×	×	
12361	A>G	T>A	-	NADH dehydrogenase subunit 5	■	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×			×	×		
15927	G>A	non coding	tRNA Thr	-	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×			
15860	A>G		-	Cytochrome b	×	×	×	×	△	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×			
15924	A>G	non coding	tRNA Thr	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△			
15928	G>A	non coding	tRNA Thr	-	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	×	×	×	×	×			

高血圧、加齢、肥満、弁膜症、心筋虚血などが心肥大の成因として知られるが、「原因不明の」心肥大も少なからず存在する。疫学研究によると心肥大には遺伝が関与している可能性が高い。心肥大に関与する遺伝要因とは何か。Common disease-common variant仮説に基づき、心肥大と相関する遺伝子多型の検索が進められてきたが確定的結論に達したものは現時点で皆無である。本研究では、心肥大をきたす単一遺伝子疾患を心肥大モデル疾患と捉え、心肥大というCommon disease発症に遺伝子変異(Rare variant)がどの程度関与しているかを検討した。心肥大をきたす単一遺伝子疾患として肥大型心筋症、グリコゲン貯留性心筋症、心Fabry病がある。Framingham Heart Studyにおける原因不明心肥大症例(心エコー検査で最大左室壁厚>13mmの症例のうち、高血圧例や弁膜症症例を除外)を対象にサルコメアタンパク遺伝子、*PRKAG2*、*LAMP2*、*GLA*の全コーディング領域をダイレクトシーケンス法で解析した。16%のケースでサルコメアタンパク遺伝子変異が、2%のケースで*GLA*変異(心Fabry病)が検出された。このように一般人口集団における「原因不明の」心肥大の18%にRare variantが関与していることが明らかになった。サルコメアタンパク遺伝子変異がきたす病態の広いスペクトラムは「正常」、「原因不明心肥大」、「肥大型心筋症」というカテゴリーが成因論的にきわめてボーダーレスであることを示唆している。

肥大型心筋症に見出されたオブスキュリン変異の機能解析

東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野¹⁾／国立国際医療センター内科²⁾

木村 彰方¹⁾／松本 雄二¹⁾／有村 卓朗¹⁾／岡崎 修²⁾

【目的】肥大型心筋症は常染色体優性遺伝性疾患であり、これまでに15種を超える原因遺伝子が同定されている。しかしながら、我々の解析では明らかな家族歴を有する患者に限っても既知の原因遺伝子に変異が見つかるのは約半数に過ぎず、さらに別の原因遺伝子が存在すると考えられる。そこで、既知の原因遺伝子に変異が見出されない患者集団を対象として、候補遺伝子アプローチにより新規の原因遺伝子を同定することを目的とする。

【方法】既知の原因遺伝子に変異が見出されていないHCM患者144名(内96名は家族性)、一般健常者288名を対象として、オブスキュリン遺伝子のタイチン結合ドメインおよびカルモデュリン結合ドメインに対応するexon 50-56の変異をダイレクトシーケンス法によって検索した。見出された変異について、Myc-tag遺伝子を用いた細胞内分布の検討、酵母2ハイブリッド(Y2H)法、免疫沈降法を用いてタイチン結合性を検討した。

【結果】家族性HCM症例にR4344QおよびA4484T変異を見出した。3Dモデル解析からR4344Qは大きな立体構造変化をもたらすが、A4484T変異による立体構造変異は小さいものと推定された。酵母2ハイブリッド法およびpull-down法を用いた検討では、R4344Qはタイチンとの結合性を減弱するが、A4484T変異による結合性変化は認められなかった。一方、オブスキュリンとカルモデュリンとの結合性はいずれの変異とも影響しなかった。さらに、Myc-tag標識タンパクを用いた細胞内分布を検討した結果、R4344Q変異はオブスキュリンのZ-I領域への集積を減少させた。

【総括】オブスキュリン変異は肥大型心筋症の新たな原因である。

心Fabry病を含むFabry病4家系で検出された α -galactosidase A遺伝子変異

鹿児島大学大学院心筋症病態制御講座¹⁾／鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学²⁾

樋口 公嗣¹⁾／吉満 誠¹⁾／竹中 俊宏¹⁾／阿南隆一郎²⁾／鄭 忠和¹⁾²⁾

【背景】Fabry病は伴性劣性遺伝のリソソーム病である。本症はリソソーム加水分解酵素である α -galactosidase A(α -gal A)の遺伝子変異により生じ、 α -gal A活性の欠損または低下により、基質であるスフィンゴ糖脂質が心臓をはじめとする全身の臓器に蓄積し、多臓器障害を呈する。本研究の目的は、心Fabry病を含むFabry病4家系で α -gal A遺伝子解析を行い、各遺伝子変異を明らかにすることである。

【方法】 α -gal A遺伝子解析の同意を得られた心Fabry病、Fabry病4家系の患者・家族より採血を行った。白血球よりゲノムDNAを抽出し、イントロン-エクソン接合部を含めた α -gal A遺伝子の直接塩基配列決定を行った。

【結果】4家系のうち、Fabry病の3家系中2家系で新たな遺伝子変異が同定された。家系1では、エクソン6内の1塩基欠失(832delA)が検出された。この欠失により278番目のコドンにおいてフレームシフトが生じ、281番目のコドンにおいてストップコドンが形成された。家系2では、イントロン3終末でのAからGへの塩基置換(IVS3 A(-2) to G)が同定された。この塩基置換によりエクソン4の完全欠損が生じることが確認された。家系3においては、これまでに報告のあるエクソン6のミスセンス変異(M296I)を認めた。心Fabry病である家系4では、エクソン内およびイントロン-エクソン接合部内に変異を認めず、さらなる検索を施行中である。

【総括】Fabry病の3家系において、832delA、IVS3 A(-2) to Gという2つの新たな α -gal A遺伝子変異および既知の α -gal A遺伝子変異M296Iを同定した。

ラミニン γ 1鎖プロモーター遺伝子の転写発現調節における検討ー心筋症ハムスターJ-2-Nのマイクロアレイ解析ー

東京慈恵会医科大学青戸病院総合診療部

鈴木 英明／武田 信彬

【研究目的】これまで我々はマウスとヒトのラミニン γ 1鎖プロモーターの転写を促進する因子の存在を報告してきた。今回、その一端として心筋症ハムスター(J-2-N)のマイクロアレイ解析を施行した。

【方法】6週齢の心筋症ハムスターJ-2-NkおよびそのコントロールハムスターJ-2-Nn各群3匹にマイクロアレイ解析をした。対称遺伝子は、NCBI Genbankに登録されているハムスターの1665遺伝子につきスタンダードのエクスペリメンションアレイを施行した。

【結果】検索した遺伝子のうち、約450個の遺伝子ではJ-2-Nkにてup-regulate(以下増加と表現)されており、うち約50個の遺伝子では40%以上の増加を示した。また、約250個の遺伝子ではdown-regulate(以下低下)されており、約40個の遺伝子では10%以上の低下を示した。その内訳は、心筋症ハムスターJ-2-NkはコントロールハムスターJ-2-Nnと比べて、(1) cell/organism defense関連遺伝子: heat shock protein B9の低下を認めるも、他の数種のHSPは増加。(2) signal transduction関連遺伝子: STAT3が低下。(3) apoptosis関連遺伝子: p53, NOS3, c-fos, caspase 3が低下。(4) cell signaling/communication関連遺伝子: ANP, BNPともに変化なし。(5) cell signaling関連遺伝子: cAMP-dependent protein kinaseが低下。calmodulinは増加。(6) extracellular matrix関連遺伝子: collagen type VII, type XVII, collagenase 2, 3, ICAM1が低下。(7) 心筋サルコメアの構成遺伝子: alpha-myosin heavy chainとbeta actin遺伝子が増加。(8) sarcoglycan遺伝子: DCMでは α -, β -, γ -sarcoglycanに変化を認めず、 δ -sarcoglycanの増加が知られているが、J-2-Nkでは β -sarcoglycanが不変以外DCMとは異なる結果を得た。

【結論】心筋症ハムスターJ-2-Nkにマイクロアレイアッセイを施行、心不全ならびにfibrosisの著明でないJ-2-Nkではサルコメア構成遺伝子、サルコグリカン遺伝子等の発現においてDCMとは差異を示した。

心臓特異的過剰発現マウスを用いたテネイシンCの分子機能解析

三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学

今中 恭子／飛田 理世／長野 由佳／下条 尚志／Sara Ponce de Leon／原 万里／吉田 利通

テネイシンC(TN-C)は正常の心臓では発生のごく早期、心臓形成のいくつかの重要な段階で一過性に発現するが、成体の心筋障害後の修復の際、再び発現し、炎症、組織修復、線維化反応を制御すると考えられている。最近、我々が明らかにしたように拡張型心筋症患者の血中TN-C濃度は心臓リモデリングの程度と相関し、TN-Cノックアウトマウスは心筋梗塞後の心室リモデリングが少ないことから、過剰なTN-Cは、心筋の障害に対する正常な修復反応を阻害し心室リモデリングをひき起こすことが予想される。そこでCAGプロモーターとマウステネイシンC遺伝子の間にloxではさんだstopを挿入したトランスジェニックマウスを作成し、NkX2.5-プロモーター-Cre、 α -smooth muscle actinプロモーター-Cre、 α -Myosin Heavy Chain(α MHC)-プロモーターCreをもつマウスとそれぞれ交配し、異なる時期から心臓にTN-Cを過剰発現する3種類のマウスを作成し表現型解析を行った。さらにこれらのマウスを用いてAngiotensin II負荷あるいは心筋傷害モデルを作成し、野生型と対比した。その結果、これまでの結果から予想された1)組織傷害に対する間質線維化反応を促進する可能性の他に、2)負荷に対する心筋細胞肥大を促進する、3)胎児期の適切な冠血管新生/発達を制御する可能性が示唆された。

心筋線維化の検出能－心筋生検と心臓MRIの比較－

奈良県立医科大学第2内科¹⁾／坂口クリニック²⁾

尾上 健児¹⁾／岡山 悟志¹⁾／石神 賢一¹⁾／堀井 学¹⁾／上村 史朗¹⁾／斎藤 能彦¹⁾／坂口 泰弘²⁾

【目的】心筋線維化の検出能について心筋生検と心臓MRIを比較した。

【方法】対象は心筋生検実施後半年以内に心臓MRIが実施された患者14例。生検は主に左室後壁より行い線維化病変を4段階に分類した。MRIはガドリニウム造影10-15分後の遅延造影像から線維化病変を評価した。

【結果】生検による分類は線維化高度2例、中等度4例、軽度7例、線維化なし1例であった。高度群2例ではMRIで左室後壁に遅延造影像が認められたが、中等度以下12例では同領域の遅延造影は認められなかった。一方、MRIでは5例に遅延造影が認められた。後壁に遅延造影が認められた2例は生検で高度線維化が認められた。後壁以外に遅延造影が認められた3例は生検で中等度および軽度線維化が認められた。遅延造影がみられなかった9例でも生検で中等度および軽度線維化が8例に認められた。以上より、心筋生検と心臓MRI所見の一致率は0.42であった。

【まとめ】心臓MRIは心筋線維化病変の分布を把握するのに優れるが、現時点での心筋線維化検出能は心筋生検が優れている。

九州大学循環器内科
井手 友美／砂川 賢二

【研究背景および目的】不全心筋においてミトコンドリア機能が低下し、ミトコンドリア由来の活性酸素が増加し、心不全の増悪メカニズムに関与していることが示唆されている。しかしながら、その詳細なメカニズムおよび治療への応用については未だ不明である。Twinkleは、核でコードされたミトコンドリアDNA(mtDNA)ヘリカーゼであり、その遺伝子変異によって、遅発性ミトコンドリア病が発症することが知られている。本研究は、Twinkle過剰発現マウスを用い、ミトコンドリアDNAの量的増加が不全心筋におよぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】10週齢の野生型(WT)ならびにTwinkle過剰発現マウス(TG)に対し、心筋梗塞を作成し、4週間後の予後および心筋リモデリングの程度を比較検討した。

【結果】10週齢TGマウスにおいて、mtDNAのコピー数は野生型マウスと比較し2.0倍であった。WTならびにTwinkleマウスに対し心筋梗塞を作成したところ、その予後は59%から100%へと改善し、左室機能の改善(LVEF $43.9 \pm 1.9\%$ WT(n=22) vs $55.6 \pm 1.3\%$ TG(n=24), $p<0.05$)左室拡張末期圧の改善(11.6 ± 1.0 vs 8.0 ± 0.3 mmHg, $p<0.05$)を認めた。

【結論】Twinkle過剰発現によりmtDNAコピー数を増加させることで、心筋梗塞後心不全のリモデリングおよび予後を改善した。Twinkleは新たな心不全治療標的になりうると考えられる。

全国患者登録データから見たわが国における慢性心不全患者の特徴

北海道大学循環病態内科学¹⁾／国立国際医療センター研究所医療情報解析研究部²⁾
筒井 裕之¹⁾／絹川真太郎¹⁾／後藤 大祐¹⁾／JCARE研究班¹⁾／眞茅みゆき²⁾

わが国では循環器領域における疫学研究データが極めて乏しいため、慢性心不全患者の臨床像、予後などの実態は不明である。欧米で行われた研究結果を、そのままわが国にあてはめることができないのは言うまでもなく、わが国独自の研究が必要である。さらに、大規模臨床試験の患者は、年齢や基礎疾患など実際の患者(Real world)とは大きく異なっており、一部の患者しか反映していないことから、臨床試験と並行して観察研究が必要である。

我々は「慢性心不全の増悪のため入院治療を要する患者を対象とした調査研究(JCARE-CARD研究)」として、全国レベルで2675例の患者登録データベースを構築した。患者の平均年齢は71歳で、65歳以上の高齢者が70%を占めた。特に女性の高齢者の占める割合が高かった。心不全の原因となる基礎心疾患は、虚血性心疾患が32%と最も多く、弁膜症、高血圧、拡張型心筋症(18%)が続いた。虚血性心筋症(ICM)425例と非虚血性(拡張型)心筋症(DCM)373例を比較すると、ICMはより高齢で、高血圧、糖尿病、高脂血症、腎不全、貧血、脳卒中などの合併症の頻度が高かった。一方、拡張型心筋症では心房細動の合併が高値であった。院内粗死亡率は虚血性と非虚血性で差はみとめなかった(4.2vs4.3%; $P=NS$)。一方、長期(2.1年)粗死亡率は、ICMがより高かった(14vs24%; $P<0.05$)。また、心不全増悪による再入院は30-40%の患者でみとめられた。慢性心不全の長期予後は改善していると思われるが、症状増悪による再入院率は未だ高く、標準的薬物治療に加え、包括的な疾患管理が必要であると考えられる。

特発性心筋症に対する機能代替法としての補助人工心臓・心臓移植に関する研究—当院における国内心臓移植22例の検討—

国立循環器病センター臓器移植部
中谷 武嗣

当センターは、これまで日本臓器移植ネットワークに119例登録し、22例の移植を行った。移植例の年齢は14-61(平均41)歳で、男性16例、女性6例、原疾患は拡張型心筋症21例、拡張相肥大型心筋症1例であった。待機状況は全例Status 1で、3例は強心薬持続投与、他の19例はLVAS装着例であった。待機期間は、29-2748日(1年以上16例)で、LVAS装着例における補助期間は、39-1444日(1年以上15例)であった。用いられたLVASは、東洋紡左室脱血型が15例、左房脱血型2例、植込み型HeartMate-VE LVAS 2例であった。移植手術は、1例目がLower-Shaumway法、2例目がBicaval法で、3例目から右房後壁の一部を残すmodified Bicaval法を用いた。免疫抑制療法は、サイクロスポリンあるいはタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルおよびステロイドの3者併用療法を用いたが、全例退院した。Grade 3A以上の治療を要する拒絶反応を6例に認めたが、全例ステロイドパルス療法で軽快した。1例が感染症にて4年2ヶ月後に死亡したが、他は経過安定しており、生存率は95.2%で、最長8年7ヶ月を経過している。また、慢性期合併症として、移植後冠動脈病変を8例(38%)に認めているが、高血圧・高脂血症・糖尿病・腎機能障害の発症は少なく、悪性腫瘍の発生は認めていない。

細胞シート工学を用いて作製した3次元組織の物質透過性の解析

東京女子医科大学先端生命医科学研究所
岡野 光夫

細胞シート工学は、細胞シートを直接積層化することで、細胞密度の高い3次元組織の構築を可能にする。しかし、再構築できる組織の厚みには限界がある。実際、4層以上に細胞シートを積層すると、細胞生存率の急激な低下が認められる。この原因は、再構築した3次元組織内での栄養素・酸素の供給不足が原因の一つと考えられる。そこで今回、積層化細胞シートにおける栄養素の透過性について調べた。細胞は、ヒト間葉系幹細胞およびマウス骨格筋芽細胞株を用いた。温度応答性培養皿を用い、これらの細胞シートを作製した。セルカルチャーインサート上に細胞シートを積層し、アピカル側に通常の培地を、ベイサル側にグルコースおよびビルビン酸欠損の培地を入れ培養した。そして24時間後に上下別々に培地を回収し、グルコースおよびビルビン酸濃度を測定することにより、それらの栄養素の細胞シート透過性を調べた。また、同時に24時間後の細胞シートの切片を作製し、組織学的観察を行った。1層の細胞シートは20-30 μm の厚さであり、積層することにより厚さを増し、5層の細胞シートは100 μm 以上の厚さであった。グルコース、ビルビン酸の上層から下層への拡散は、1層の細胞シートにより60-70%程度阻害された。そして4層以上の積層化細胞シートを用いた場合、グルコース、ビルビン酸の拡散を97%以上阻害した。今回、細胞シートを用いて作製した3次元組織における栄養素の拡散限界が100 μm 程度であることが確認された。今回の方法を用いることにより、再生医療や組織工学における基礎的な新たな知見が得られるものと思われる。

組織ドプラ法を用いた新しい左室ディスシンクロニーの表示法

大阪医科大学内科学III

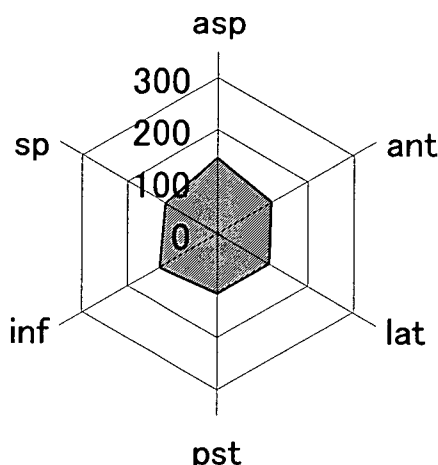
伊藤 隆英／川西 泰徳／塚田 敏／二井 理恵／寺崎 文生／北浦 泰

【背景】心臓超音波検査による左室ディスシンクロニーの評価に諸種の方法が提唱されているが、いずれもわかりにくい。そこで、組織ドプラ法を用いた新しい左室ディスシンクロニーの表示方法を考案・検討したので呈示する。

【方法】対象は左脚ブロックを有する諸種心疾患患者40名と健常者50名である。左室長軸3断面の心基部から計6点の組織ドプラ波形を抽出し、心電図QRSの開始点から収縮期ピークまでの時間を測定する。この時間を「ベクトル」と仮定し、6つのベクトルを共通の起点を中心として各左室壁(前壁中隔、前壁、側壁、後壁、下壁、中隔)に対応するよう放射状に表す(図)。このとき、ベクトルの終点を連結してできる6角形の面積はグローバルな左室収縮機能を反映し、合成ベクトルの方向と長さはそれぞれ収縮遅延部位と遅延時間を示すと考えられる。

【結果】左脚ブロック患者は健常者と比較し、有意な左室収縮機能低下(6角形の面積が大きい)と遅延時間延長(合成ベクトルが長い)が認められた。また、左脚ブロック患者の70%で合成ベクトルの方向が左室前壁から下壁に位置していた。

【結論】左脚ブロック患者は左室収縮機能低下があり、下壁の収縮遅延がみられた。本法はグローバルな左室機能、ディスシンクロニーの部位および程度を簡便かつ容易に把握できる画期的な表示法であり、心臓再同期療法への応用が期待される。



たこつば心筋障害における死亡症例

順天堂大学

河合 祥雄／山田 京志／鈴木 宏昌

【背景】たこつば心筋障害(心筋症)症例の心尖部無収縮は数週から1月以内にほぼ正常化し、予後良好な病態として、医師やマスコミにも理解されている。一部には死亡例、重症後遺症例も存在し、その実態・頻度は明らかにされていない。

【目的】たこつば心筋障害死亡例の文献収集と全国アンケート調査によりたこつば心筋障害症例の死亡、重度後遺症の頻度を明らかにする。

【対象と方法】日本循環器学会地方会、日本病理学会総会、医中誌Webにより、過去10年間のたこつば心筋障害死亡例・剖検例を検索した。全国アンケート調査(2002年施行)における予後を再集計した。

【結果】現時点で集計された報告抄録、論文は34件、死亡例数は37。女性27名、男性2名、記載なし8名。年齢は神経性食思不振症の34歳を除き、61歳から90歳まで(平均76歳)で、1-33病日(平均10日、1週間以内15例)で死亡していた。剖検17例。死因は肺炎、敗血症、MOFなどの基礎疾患によるものと、心破裂(6例)、心タンポナーデ、心室不整脈によるものもみられた。79施設から回収されたアンケートの症例数618例中死亡は25(4.45%)、重度後遺症(心室瘤、完全房室ブロック、心不全反復など)は8(1.3%)にみられた。

【結論と展望】たこつば心筋障害で死亡・重度後遺症は5%程にみられ、死因として早期の心破裂が重要である。現在10例の剖検例を収集し、将来、我が国の剖検例を集めたタコツボ心筋症バンクの構築を目指したい。

久留米大学医学部心臓・血管内科／久留米大学循環器病研究所
安川 秀雄／二又 誠儀／大場 豊治／今泉 勉

Interleukin-6(IL6)と心不全の病態や予後との関連を示す多くの報告があるが、心筋細胞におけるIL6のシグナル制御と心不全の病態については不明な点が多い。SOCS3(suppressor of cytokine signaling 3)はJAK-STAT経路の負の制御因子であり、IL6のシグナルを効率よく抑制する。本研究では、心筋特異的SOCS3ノックアウトマウス(C-SOCS3-KO)を作成し、その表現型を解析した。C-SOCS3-KOは正常に生まれ組織学的解析と生理機能解析で異常を認めなかった。しかし、生後6ヶ月以降に急速に心不全を発症し死亡することが明らかとなった。組織学的解析の結果、C-SOCS3-KOの心室は著明に拡張し壁は菲薄化していた。しかし、線維化、心筋肥大や炎症細胞浸潤は観察されなかった。また、電顕レベルにおいてもC-SOCS3-KOの心筋細胞の構造異常は観察されなかった。次に、心不全を発症する前の心機能が保持されている生後4ヶ月のC-SOCS3-KOの心臓を用いて、シグナル伝達分子のリン酸化の評価およびジーンチップ解析による遺伝子プロファイルの作成を行った。その結果、IL6の受容体gp130の下流分子である、STAT3, ERK1/2, AKTなどのリン酸化の亢進と、複数のgp130標的遺伝子の発現の増加を認めた。これらの結果より、心筋細胞のSOCS3は老化に伴う心不全の発症の抑制に重要であり、老化に伴う心不全の発症にIL6-gp130経路の持続的な活性化が関与していることが示唆された。

拡張型心筋症における血清トロポニンT濃度と左室リモデリングの意義

島根大学医学部附属病院循環器内科¹⁾／京都大学大学院大学医学研究科循環動態学²⁾
公受 伸之¹⁾／島田 俊夫¹⁾／松森 昭²⁾

【目的】拡張型心筋症(DCM)の予後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した。

【方法】1999年4月～2006年10月に当院に入院し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cTnTは0.02ng/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、Spherical Indexとして左室拡張末期における長軸径/短軸径とした。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多変量COX 比例ハザードモデルを用いた。

【結果】観察期間において7名に心臓死、11名に入院治療を要するイベントを認めた。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±1.6 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±8.3 mm)、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。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。多変量解析の結果、血清cTnT上昇と血漿BNP濃度は心イベントの独立した危険因子であった。さらに血清cTnT上昇とsphericity indexは心臓死の危険因子であった。

【結論】DCMにおいて僧帽弁閉鎖不全症はspherical remodelingと関連する。低Na血症、左心負荷、心筋障害とそれに関連するspherical remodelingは予後不良のサインである。spherical remodelingは心筋障害の伴うpreload reserveの極端な減少を来した状態と考えられる。

千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学
小室 一成／高野 博之／上田 和孝／長谷川 洋

【研究目的】我々はこれまで動物を用いた基礎研究により顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor; G-CSF)が急性心筋梗塞後の心臓リモデリングや心不全を抑制することを明らかにしてきた。今回、G-CSFの効果と安全性を検討する臨床研究をおこなった。

【研究方法】インターベンション治療によりTIMI flow grade 3の再灌流が認められた急性心筋梗塞の40症例を対象とした。インフォームドコンセントが得られた症例を最小化法による無作為割付により、2群(G-CSF群とコントロール群)に分けた。薬剤の投与は単盲検法により実施した。登録症例は発症24時間以内に1回目のG-CSFが同量の生理食塩水を皮下注射した。G-CSFの1回の投与量は2.5 mg/kgとした。1日1回で計5日間連続投与した。発症4日後と6ヵ月後にSPECT(QGS)により心機能(LVEF)、サイズ(LVESV、LVEDV)、虚血領域(defect score)を評価した。また、6ヵ月後にも冠動脈造影検査(QCA)を施行した。

【研究結果】6ヵ月後のLVEFはG-CSF群においてのみ有意な改善効果が認められた。LVESVはG-CSF群においてのみ縮小傾向が認められた。LAD領域のdefect scoreはG-CSF群においてのみ有意な減少が認められた。6ヵ月後の再狭窄率は両群で有意な差はなかった。

【考察】まだ少数例での検討ではあるがG-CSFはインターベンション治療後の再狭窄を増加させることなく心機能の低下や心臓リモデリングを軽減した。今後はG-CSFの開始時間、投与量、投与期間、投与方法や評価方法、評価時期について、より適切なプロトコールによるランダム化大規模臨床試験による検証が必要である。

【結論】急性心筋梗塞後の心臓リモデリングや心不全に対するG-CSFの抑制効果が示唆された。

心臓交感神経の幼若化－神経機能と心肥大の関連－

慶應義塾大学医学部再生医学教室
木村 謙介／福田 恵一

神経細胞機能と支配密度は標的臓器から分泌される神経栄養因子により制御される。肥大心では様々な成長因子の発現が亢進するが、神経成長因子(NGF)の心臓交感神経に及ぼす効果は不明である。研究は、圧負荷心肥大における心臓交感神経の支配密度と神経細胞機能、および神経関連遺伝子の発現変化の解析を目的とした。圧負荷右室肥大モデルを作成した。左室圧、左室重量は変化が観られなかった。右室特異的にNGF発現亢進が認められ、これに伴い神経線維は増加し、交感神経マーカーの発現比が、感覚神経マーカーの発現比の6倍であり、電子顕微鏡解析と併せ、増加神経線維は、交感神経であると考えた。NEおよび前駆体ドパミンの右室含量は著明に低下し、 $[^{125}\text{I}]$ -MIBGと $[^3\text{H}]$ -NEによるNE再摂取機能解析を行ったところ、右室で障害を認めた。また、NE合成律則酵素のTH蛋白発現および酵素活性も低下した。興味深いことに、増加した神経線維に、幼若神経マーカーである高ポリシアル酸化神経細胞接着分子が強発現していた。以上より、圧負荷心肥大では、NGF発現亢進に伴い解剖学的な交感神経線維密度の増加と交感神経細胞機能低下が出現する。この現象は、肥大心筋において胎児型遺伝子発現が認められるのと同様に、心臓交感神経の幼若化現象で説明出来るものと考えた。

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

【2005年度】

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
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 in cardiomyopathies	Schultheiss H-P, Kappa J-F, Grötzbach 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	筒井裕之, 吉川純一, 松崎益徳	新・心臓病プラクティス	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

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
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)	北畠 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 クテイス；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	北畠 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

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	Kamide K, Yang J, Kokubo Y, Takiuchi S, Miwa Y, Horio T, Tanaka C, Banno M, Nagura J, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T	A novel missense mutation, F826Y, in the mineralocorticoid receptor gene in Japanese hypertensives; its implications for clinical phenotypes	Hypertense Res	28(9)	703-9	2005
	Tsukamoto O, Asanuma H, Kim J, Minamino T, Takashima S, Ogai A, Hirata A, Fujita M, Shinozaki Y, Mori H, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M	A role of opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning via activation of protein kinase C in the canine heart	Biochem Biophys Res Commun	338(3)	1460-6	2005
	Kajimoto K, Shioji K, Tago N, Tomoike H, Nonogi H, Goto Y, Iwai N	Assessment of MEF2A mutations in myocardial infarction in Japanese patients	Circ J	69(10)	1192-5	2005
	Asanuma H, Minamino T, Sanada S, Ogita H, Kim J, Fujita M, Hirata A, Tsukamoto O, Ogai A, Node K, Hori M, Tomoike H, Kitakaze M	A calcium channel blocker amlodipine increases coronary blood flow via both adenosine ⁻ and NO-dependent mechanisms in ischemic hearts	J Mol Cell Cardiol	39(4)	605-14	2005
	Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T	Genetic variations of regulator of G-protein signaling 2 in hypertensive patients and in the general population	J Hypertens	23(8)	1497-505	2005

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	Ikeda S, Kurose K, Jinno H, Sai K, Ozawa S, Hasegawa R, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Yamada Y, Ohe Y, Shimada Y, Shirao K, Kubota K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada JI	Functional analysis of four naturally occurring variants of human constitutive androstane receptor	Mol Genet Metab	86 (1-2)	314-9	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
	Tanaka C, Mannami T, Kamide K, Takiuchi S, Kokubo Y, Katsuya T, Kawano Y, Miyata T, Ogiwara T, Tomoike H	Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 gene associated with blood pressure and atherosclerosis in a Japanese general population	Hypertens Res	28(1)	35-41	2005
	Hirata A, Minamino T, Asanuma H, Sanada S, Fujita M, Tsukamoto O, Wakeno M, Myoishi M, Okada K, Koyama H, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M	Erythropoietin just before reperfusion reduces both lethal arrhythmias and infarct size via the phosphatidylinositol-3 kinase-dependent pathway in canine hearts	Cardiovasc Drugs Ther	19(1)	33-40	2005

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	Liao Y, Asakura M, Takashima S, Ogai A, Asano Y, Asanuma H, Minamino T, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M	Benidipine, a long-acting calcium channel blocker, inhibits cardiac remodeling in pressure-overloaded mice	Cardiovasc Res	65(4)	879-88	2005
	Kokubo Y, Iwai N, Tago N, Inamoto N, Okayama A, Yamawaki H, Naraba H, Tomoike H	Association analysis between hypertension and CYBA, CLCNKB, and KCNMB1 functional polymorphisms in the Japanese population-the Suita Study-	Circ J	69(2)	138-42	2005
	Sasayama S, Kunieda T, Tomoike H, Matsuzaki M, Shirato K, Kuriyama T, Izumi T, Origasa H, Giersbergen PL, Dingemanse J, Tanaka S	Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on hemodynamics, symptoms and functional capacity in Japanese patients with severe pulmonary hypertension	Circ J	69(2)	131-7	2005
	Liao Y, Asakura M, Takashima S, Kato H, Asano Y, Shintani Y, Minamino T, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M	Amlodipine ameliorates myocardial hypertrophy by inhibiting EGFR phosphorylation	Biochem Biophys Res Commun	327(4)	1083-7	2005
	Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, Tachibana T, Ohmori F, Yamagishi M, Kitakaze M, Tomoike H, Miyatake K	Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis	Am J Cardiol	95(1)	143-6	2005
	Nakatani T, Hanatan A, Niwaya K, Kobayashi J, Bando K, Tagusari O, Nakajima H, Mano A, Tuda E, Komamura K, Kitakaze M, Yagihara T, Tomoike H, Kitamura S	Application of left ventricular assists systems and heart transplantation as an option for profound heart failure patients	Journal of Cardiac Failure	11(9)	Suppl. S256	2005

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	後藤葉一、友池仁暢	3. 虚血性心筋症の疫学 Ischemic Heart Disease(IHD)	Frontier	6(1)	29-35	2005
	友池仁暢	慢性心不全の概念・定義と疫学 新しい診断と治療のABC 3 3 慢性心不全 循環器 5	最新医学社		9	2005
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 Vessels	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

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	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, Kubota I	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, Kubota I	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, Kubota I	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, Kubota I	Ongoing myocardial damage relates to cardiac sympathetic nervous distintegrity in patients with heart failure	Ann Nucl Med	19(7)	535-540	2005

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	Takahashi H, Takeishi Y, Arimoto T, Shishido T, Konta T, Koyama Y, Niizeki T, Kubota I	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, Kubota I, 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, Kubota I	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, Kubota I, 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, Izumi T	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, Izumi T	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, Izumi T	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, Izumi T	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

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
永井良三	Saito K, Ishizaka N, Nagai R, 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, Nagai R, 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)	2282-2288	2005
	Nishimura S, Yamashita H, Katoh M, Yamada KP, Sunagawa K, Saeki Y, Ohnuki Y, Nagai R, 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, Nagai R	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, Nagai R	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, Nagai R	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, Nagai R	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-β signal modulates infarct tissue dynamics and attenuates left ventricular remodeling and heart failure	Circulation	11 (19)	2430-2437	2005

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
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

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
堀 正 二	Tsujimoto I, Hikoso S, Yamaguchi O, Kashiwase K, Nakai A, Takeda T, Watanabe T, Taniike M, Matsumura Y, Nishida K, Hori M, 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, Hori M, Otsu K	CaMKII activates ASK1 and NF- κ B to induce cardiomyocyte hypertrophy	Biochem Biophys Res Commun	327	136-142	2005
松 森 昭	Matsumori A	Hepatitis C virus infection and cardiomyopathies	Circ Res	96	144-147	2005
	Hara M, Ono K, Wada H, Sasayama S, Matsumori A	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, 松森 昭	心臓内マスト細胞の役割	炎症と免疫	13	66-73	2005
中 谷 武 嗣	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	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	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, Nakatani T, Yutani C, Kitamura S	Endogenous bone-marrow-derived stem cel	Heart and Lung Transplant.	24	67-72	2005