

201024022B



厚生労働省難治性疾患克服研究事業
特発性心筋症に関する調査研究
〈北風班〉

2008~2010 年度
総合研究報告書

2011 年 4 月



厚生労働省難治性疾患克服研究事業
特発性心筋症に関する調査研究
＜北風班＞

2008~2010 年度
総合研究報告書

■CONTENTS

I. 総括研究報告

特発性心筋症に関する調査研究 [北風 政史]	1
(附) 研究継続のお知らせ	6
(附) 研究報告会資料	7

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

2008年度	115
2009年度	156
2010年度	194

III. [資料]研究成果の刊行物・別冊

Identification of p32 as a novel substrate for ATM in heart. Biochem. Biophys. Res. Commun 366(4): 885-891 2008	232
Atorvastatin slows the progression of cardiac Remodeling in mice with pressure overload and inhibits EGF receptor activation. Hypertension Res 31(2): 335-344 2008	239
Overexpression of ER-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition. Cardiovasc. Res 79: 600-610 2008	249
Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats J. Am. Coll. Cardio 53(8): 709-717 2009	260
Heterogeneous onset of myocardial relaxation in subendocardial and subepicardial layers assessed with tissue strain imaging: comparison of normal and hypertrophied myocardium. J. Am. Coll. Cardiol.(Cardiovasc Imaging) 2(6): 701-8 2009	269
Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. J. Am.Coll. Cardiol 53(22): 2070-2077 2009	277
Metformin prevents progression of heart failure in dogs: Role of AMP-activated protein kinase. Circulation 119(19): 2568-2577 2009	285
Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium. Biochem. Biophys. Res. Commun 393: 55-60 2010	295
X-box binding protein 1 regulates brain natriuretic peptide through a novel AP1/CRE-like element in cardiomyocytes. J. Mol. Cell.Cardiol 48: 1280-1289 2010	301
AMPK controls the speed of microtubule polymerization and directional cell migration via CLIP-170 phosphorylation. Nature Cell Biology 12(6): 583-590 2010	311
A histamine H2 receptor blocker ameliorates development of heart failure in dogs independently of β -adrenergic receptor blockade. Basic Res Cardiol 105: 787-794	319

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

研究代表者 北風 政史 国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門

＜研究要旨＞ 特発性心筋症は、最新の医学・医療を駆使しても、予後不良であることから我が国においては難病指定されている。特発性心筋症の予後改善のためには、その病因・病態解明が重要であり、最新の分子生物学や分子遺伝学を用いた我々の解析により、特発性心筋症の病態の一部に、心筋細胞を構成する構造蛋白、イオンチャネル蛋白、Ca ハンドリング蛋白などの機能異常が関与する解明されてきた。しかしながら、これらの病態の解明が診断・治療への応用・普及に十分応用されておらず、更に基礎および臨床研究推進が必要である。そこで、本研究班では、まず第一に、特発性心筋症コホート策定が特に重要であると考え、前研究班から行われていた登録調査研究を継続すると同時に、最新の知見を得るために、国内トップレベルの分担研究者における個別研究を推進してきた。さらにその成果を共有するために、年2回の班会議にて最新知見の情報交換を行い、分担研究者の相互理解を深めた。第二に、厚生労働行政の課題である「臨床研究推進」に対応するため、特発性心筋症におけるネットワーク臨床研究を意識して、新たなサブグループ研究という枠組みの立ち上げを試みてきた。第三として、平成 21 年度には、厚生労働省より難病指定の特定疾患として、肥大型心筋症および拘束型心筋症が指定されたため、それぞれの認定基準および臨床調査個人票の作成を重点的に行ってきた。これらに加え、心臓移植医療が我が国においても推進され、後ろ向きによる一定の評価が必要であるということが班会議で決定され、「日本における心臓移植医療を受けた患者の調査研究」の臨床研究を心臓移植実施施設によるサブグループ研究として進めている。3 年間にわたり、急激に変化する我が国の診療現場に対応すべく、特発性心筋症および心不全に関する予防、診断、病態解明、治療などさまざまな角度から先端的臨床・基礎研究および次への基盤整備を進めてきた。これらの複合的研究をもとに、今後の心筋症に対する新たな診断・治療法の開発を期待したい。

＜研究分担者＞

北風政史 国立循環器病研究センター 部長
筒井裕之 北海道大学大学院医学研究科 教授
久保田功 山形大学医学部 教授
下川宏明 東北大学大学院医学系研究科 教授
(平成 22 年度より参加)
永井良三 東京大学大学院医学系研究科 教授
福田恵一 慶應義塾大学医学部 教授
和泉徹 北里大学医学部 教授
磯部光章 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研

究科 教授

後藤雄一 国立精神・神経医療研究センター 部長
(平成 21 年度より参加)
山岸正和 金沢大学医薬保健研究域医学系 教授
木村剛 京都大学大学院医学研究科 教授
松森昭 京都大学大学院医学研究科 准教授
(平成 21 年度まで参加)
小室一成 大阪大学大学院医学系研究科 教授
友池仁暢 国立循環器病研究センター 病院長
(平成 21 年度まで参加)

中谷武嗣 国立循環器病研究センター 教授
斎藤能彦 奈良県立医科大学 教授
松崎益徳 山口大学大学院医学系研究科 教授
砂川賢二 九州大学大学院医学研究院 教授
今泉勉 久留米大学医学部 教授
鄭忠和 鹿児島大学大学院 教授

<研究協力者>

豊岡照彦 北里大学医療大学院 客員大学院教授
竹石恭知 福島県立医科大学医学部 教授
川名正敏 東京女子医科大学附属青山病院 院長
河合祥雄 順天堂大学医学部 先任准教授

(平成 21 年度まで参加)

廣江道昭 国立国際医療研究センター 部長
木村彰方 東京医科歯科大学 教授
小牧宏文 国立精神・神経医療研究センター 医長
吉村道博 東京慈恵会医科大学 教授
吉川勉 慶應義塾大学医学部 講師

(平成 21 年度まで参加)

室原豊明 名古屋大学大学院医学系研究科 教授
今中恭子 三重大学大学院医学系研究科 准教授
大津欣也 大阪大学大学院医学系研究科 准教授
石坂信和 大阪医科大学 教授

A. 研究目的

特発性心筋症には、拡張型、肥大型、拘束型に大別される。拡張型心筋症は、若年で急激に重症心不全に進展し、心臓移植でしか救命しえないことが多い予後不良の疾患である。また、平成 22 年度から特定疾患として難病指定された肥大型・拘束型心筋症は、拡張型心筋症と同様に心不全発症が予後規定因子の一つであるが、若年による突然死や拡張不全を引き起こす疾患として対策が必要となる。また、症例数は少ないながら、若年の突然死の原因となる不整脈源性右室心筋変性症 (ARVC) も特発性心筋症の一つである。このように、特発性心筋症は、希少疾患であるが、若年者において死亡や重症心不全などの重篤なイベントを引き起こすことから、厚生労働行政上も対応が必要な疾患であり、この課題を解決すべく、1974 年に本研究班が厚生省(当時)の指導のもと発足して以来、基礎的・臨床研究が進められてきた。

本研究班において数多くの優れた研究と近年の分子生物学的・分子遺伝学的解析技術の進歩により、

特発性心筋症に対する知見は着実に蓄積されてきた。1995 年に WHO/ISFC より、特発性心筋症の診療における基礎的概念を提唱したガイドラインが現在普及しており、本研究班においても「特発性心筋症診断の手引き」が作成され、診療において活用されている。この後も特発性心筋症の病因解析が進展したため、新たな分類の必要性が世界において認識され、2006 年にアメリカ心臓病学会 (AHA) がチャンネル心筋症という新病型分類を含んだ新しい心筋症分類を発表し、2008 年にはヨーロッパ心臓病学会 (ESC) は、ESC 独自のガイドラインを提唱するに至っている。世界心臓病学会においても、新しい心筋症ガイドラインの策定が計画されており、我が国においても特発性心筋症の分類・診断を検討する時期に至っている。

このような経緯から、我が国における特発性心筋症のガイドライン策定に向けた試みが必要であり、平成 17 年度に作成された「特発性心筋症診断の手引き」の改訂を目指した研究を行うことを本研究班の目的の一つとした。しかしながら、特発性心筋症の診断・治療への臨床応用を考えると、その病因・病態解明はまだ不十分であると言わざるをえない。そこで、本研究班では、我が国における研究機関の総力を結集して、これらの原因を解明し、世界に発信するエビデンスを構築すべく、個別研究の推進を行ってきた。

第二に、このような以前の研究班からの研究を踏襲すると同時に、本研究班は、新しい研究を開始した。厚生労働行政において「臨床研究の推進」は最近の解決すべき重点課題であり、本研究班においても、心筋症・心不全ネットワークを意識した基盤整備を進めるため、サブグループ研究という新たな枠組みを構築することを大きな目的とした。

第三に、厚生労働行政として、心臓移植医療が重要な課題であることは言うまでもないが、心臓移植が少しずつであるが着実に進んできた現状において、移植適応という観点から後ろ向きに振り返る研究が必要であると考え、これらの解決をするための研究も慎重に進めることとした。

第四に、厚生労働省より難病指定の特定疾患として、肥大型心筋症および拘束型心筋症が指定されることが平成二一年度に決まり、各疾患の認定基準および臨床調査個人票を最新の知見をもとに作成す

ることを厚生労働省より依頼され、本研究班にて作成することを目的とした。

また最終年度は、本研究班において解析が進められてきた内容を社会に還元することも目的とした。

このように、我が国における特発性心筋症の病因・病態・診断・治療の実態および臨床研究に関する情報を収集および統括し、特発性心筋症に関する新たなエビデンス構築を行い、得られた研究成果を社会へと広く普及および還元するために本研究班は活動してきた。

B. 研究方法

①特発性心筋症症例の登録調査を行う全体研究、②基礎的および臨床的側面から特発性心筋症における新たなエビデンスの構築を行うために行う個別研究に加えて、本研究班から新たに③心筋症・心不全ネットワークという臨床研究基盤を考えたサブグループ研究という枠組みを構築し、研究を進めることとした。

(I) 全体研究

①特発性心筋症の登録調査研究（平成 20～22 年度）

前研究班から継続して、新規に診断された特発性心筋症患者（拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、不整脈源性右室心筋変性症など）を対象にした前向き登録調査研究（CCMM 研究）を行うこととした。また、拘束型心筋症、ミトコンドリア心筋症、ファブリ病、家族性突然死症候群、サルコイドーシス症例においては、新規症例だけではなく、既に診断されている患者の登録を行うこととした。調査項目は、患者基礎データ（性別、体重など）、本登録調査の特徴である詳細な内服薬調査データ、心不全症状、血中 BNP 値などの血液検査値、左室駆出率、左室拡張末期径などの心臓超音波検査データを登録時に収集する。さらに、心血管イベントなどの発生に関して、1 年ごとに収集する。

②特定疾患の認定基準および臨床調査個人票の作成（平成 21 年度）

平成 21 年度に厚生労働省の難病指定疾患助成の対象として、肥大型および拘束型心筋症が選定された。それに対応して、各疾患の認定基準および臨床調査個人票作成の依頼があった。最新知見のもと、各書類の作成を行った。

(II) サブグループ研究

①心筋症・心不全ネットワークとしての臨床基盤整備の枠組み策定（平成 21～22 年度）

「治験・臨床研究活性化 5 カ年計画」という厚生労働行政の課題に対応して、特発性心筋症における新たなエビデンスの構築を行った。そのために、特発性心筋症・重症心不全に関する診断および治療を施行している分担研究者および研究協力者を中心とした臨床研究の推進を目指すべく、臨床研究基盤整備の枠組みを作成することとした。分担研究者および分担協力者よりテーマを募集し、各研究テーマについて研究を推進することとした。

②日本における心臓移植医療を受けた患者の調査研究（平成 21～22 年度）

特発性心筋症の診断から心臓移植への適応に注目し、心臓移植の現状を把握するために、心臓移植関連 6 施設（東北大学、東京女子医科大学、東京大学、大阪大学、九州大学、国立循環器病研究センター）のサブグループ研究の実施計画作成から慎重に行うこととした。

③特発性心筋症の新たな画像診断および心筋生検の有用性の検討（平成 21 年～22 年度）

特発性心筋症の確定診断に、我が国では心筋生検が広く行われている。しかし心筋生検は侵襲性があり、入院を必要とすることから、諸外国では、心筋生検を行っていない施設も少なくない。また、近年、MRI をはじめとした画像診断の進歩も目覚ましく、特発性心筋症の診断への適応が期待されている。サブグループ研究として、MRI 検査と心筋生検による特発性心筋症の診断精度を検討し、特発性心筋症の新たな診断の手引きへのエビデンスになる研究を行うこととした。

(III) 個別研究

特発性心筋症における病因、病態、診断、治療に関する新たなエビデンスの探索を目指すために、分担研究者および分担協力者により、臨床・基礎的研究を推進した。

(倫理面への配慮)

多層的研究が行うため、ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針などをはじめとした各種規定に沿って研究を推進し、必要な研究においては各施設において倫理委員会の承認を得たうえで研究を進めることとする。ま

た、個人情報に関しても最大限の注意を払い、保護するように努力する。

C. 研究成果

本研究班は、全体研究、サブグループ研究、個別研究の3層に分かれて行ってきた。

(I) 全体研究

①特発性心筋症の登録調査研究（平成20～22年度）

「特発性心筋症の前向き登録研究」を継続して本研究班においても行った。平成22年12月現在、50症例の登録票が事務局に送られている。各施設で保存されている登録票に関して、2月末を目標に収集を続けているところである。

②特定疾患の認定基準および臨床調査個人票の作成（平成21年度）

難治性疾患助成の対象に新たに追加された肥大型心筋症および拘束型心筋症の認定基準および臨床調査個人票の作成を行った（発表資料として添付）。肥大型心筋症の認定基準においては、心不全および突然死の既往もしくはハイリスク患者を対象にすることを重点において策定を行った。

(II) サブグループ研究

①心筋症・心不全ネットワークとしての臨床基盤整備の枠組み策定（平成21～22年度）

単施設では出来なかった研究を進めるにあたって、サブグループ研究を行うべく、下記の8課題のテーマが策定され、準備、進行中である。

1) 特発性心筋症症例の登録調査研究強化法の工夫
登録調査研究は進行中であるが、フォローに関する改善が必要であり、フォローを行う工夫を開始した。

2) 心筋症の定義と臨床診断

分担研究者の友池病院長が主体となり、研究責任者の北風および数名が班員となり、日本循環器学会のガイドラインの作成が進行中である。

3) 拡張型心筋症における炎症の関与についての検討～心内膜心筋生検を用いて～

山口大学の松崎教授が中心となって、心筋生検の解析を検討する全国5施設のグループを構成して、解析中である。

4) 心筋炎・心筋症における免疫グロブリン遊離軽

鎖(FLC)の測定によるBリンパ球活性化の評価と治療の応用

現在、準備中である。

5) 心筋症における抗心筋自己抗体の意義

拡張型心筋症に対する抗心筋自己抗体の免疫吸着療法として、免疫性神経疾患治療に対して承認が得られている医療機器を用いた治験を、全国8施設が中心となって進行中である。

6) 特発性心筋症における臨床的疑問収集からのエビデンス構築と今後の研究課題の探索

現在、臨床的疑問を収集予定である。

7) 拡張型心筋症、左室緻密化障害、不整脈源性右室心筋症の原因遺伝子と病態関連遺伝子の同定に関する研究

東京医科歯科大学の木村教授が中心となって、進行中である。

8) 心不全関連遺伝子の網羅的・総合的研究

北里大学の豊岡准教授のもと、計画が策定中である。

②日本における心臓移植医療を受けた患者の調査研究（平成21～22年度）

心臓移植に携わっている6施設が共同で、研究計画書を作成した。特発性心筋症患者の診断とそれに続く心臓移植の適応に関する検証を中心に計画書を作成した。現在、主任研究者の施設において、倫理委員会での審査が進行中である。

③特発性心筋症の新たな画像診断および心筋生検の有用性の検討（平成21年～22年度）

パイロット研究として、左室機能障害の精査目的に国立循環器病研究センターに入院し、CMR及びEMBを含む検査を行った連続137名を対象とした。臨床症状を遮蔽してMRI診断および組織診断を再度行った。これらの結果を退院時の最終診断をゴールドスタンダードとして比較検討を行った。連続137名の内訳は、拡張型心筋症（54症例）、肥大型心筋症（36症例）、心サルコイドーシス（17症例）、高血圧性心疾患（14症例）、その他（ARVC、心筋炎、アミロイドーシス、筋ジストロフィー等16症例）であった。全体でのMRIによる正診率および心筋生検による正診率は、それぞれ79%と66%であり、MRI診断による正診率が優位であった。心筋生検以外の臨床情報を用いたMRI診断の正診率は97%であっ

た。各疾患(代表4疾患)における診断感度・特異度は下記 Table 結果如く MRI 診断がやや優位であり、特に拡張型心筋症の診断の特異度では有意差を認めた。

肥大型心筋症の中では、心尖部型と閉塞型の MRI 診断および心筋生検の正診率はそれぞれ、100%と67%と MRI 診断が優位であったのに対し、肥大型心

から受け継いだため、多くの登録調査における課題を得た。次班に向けて、これらの課題を整理し、国民に還元できる疫学データの構築を目指すことが重要であると思われた。また、本研究班では、臨床研究推進を意識し、新たなネットワーク構築の枠組みを行ってきた。実質2年間では、アイデア普及およびスタートで時間が過ぎてしまったが、臨床研究

Table Cardiovascular Magnetic Resonance Versus Endomyocardial Biopsy

	N	Sensitivity		rTPF	95%CI	Specificity		rFPF	95%CI
		CMR	EMB			CMR	EMB		
DCM	54	83%	89%	1.07	0.89-1.28	93%	69%	4.3	1.72-10.7
HCM	36	81%	75%	0.96	0.70-1.32	98%	94%	3	0.48-18.6
Sarcoidosis	17	76%	35%	0.46	0.20-1.07	92%	100%	0	-
HHD	14	64%	36%	0.56	0.22-1.43	96%	92%	2	0.59-6.81

rTPF: relative true positive fraction. rFPF: relative false positive fraction

筋症の拡張相では心筋生検による診断が優位であった(MRI 診断 45%vs 心筋生検診断 82%)。エコー上で左室壁厚 11mm 以上の症例(30 症例)と壁肥厚がない症例(107 症例)の比較では、MRI 診断による正診率が壁肥厚を認める症例において優位であった(壁肥厚あり群 87%vs 壁肥厚なし群 77%)。心筋症の診断において非侵襲的な MRI による診断は侵襲的な心筋生検による診断と、ほぼ同等あるいはやや優位な結果を示した。

(III) 個別研究

分担研究員により、特発性心筋症およびそれによる心不全に関する病態解明、診断法の開発、治療法の開発を目指した研究がすすめられた。基礎的解析から臨床的解析までの様々なレベルで進められてきた。ウイルスや免疫の関与、代謝障害の関与、テネイシンCなどの新たな分子マーカーの臨床応用、遺伝子診断、iPS 細胞をはじめとした細胞療法の可能性、心不全における p53 シグナリングの関与、重症心不全の遺伝子発現プロファイルなどが検討され、発表された。研究成果に関して、年2回の研究発表会で、情報交換、意見交換が行われた。

D. 考察

特発性心筋症の病因・病態の解明、診断法・治療法の構築を目指した研究を進めてきた。「特発性心筋症の登録調査研究」を行った。登録の終了はまだであるが、他の登録研究と同様に、全数登録の困難さを認識するところである。今回は、登録調査の前班

基盤の重要性の意義は伝わったと思っている。次班に向けて、さらに発展していくことを期待するところである。また、心筋生検および MRI による診断に関しては、かなりのところが明らかとなった。今後、特発性心筋症の診断の手引きに有用なデータ収集が行えた。個別研究においても、iPS 細胞が登場し、細胞治療の可能性が探索し、遺伝子データなどをもとにした新たな診断および治療法の可能性が明らかとなり、今後の臨床応用を着実に進めていく必要があると思われる。

E. 結論

本研究班において、研究ネットワークによる基盤整備を行ってきた。また、新しい画像診断の有用性および心筋生検の有用性を明らかにし、次に作成される「心筋症診断の手引き」に有用なエビデンスを得ることができた。また、そのほかサブグループ研究および個別研究からも、新たなエビデンスを数多く収集することができた。

F. 健康危機情報

班全体としての情報はなし

G. 研究発表

次項参照

H. 知的所有権の取得状況

班全体としてはなし

(附)



厚生労働省難治性疾患克服研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」＜北風班＞

連絡事項●「北風班」として再出発しました。

3年間友池班にご協力いただき、ありがとうございました。2008年度より新たに北風班として「特発性心筋症に関する調査研究」を継続いたします。引き続きご協力いただきますようお願いいたします。

第1回総会・研究報告会は来る10月15日(水)を予定しております。詳細は追ってご案内いたしますので、ご参集いただきますようお願いいたします。

CM²かむかむ研究-Update

[現状報告](2008/5/31現在)

すでに症例エントリーを開始していただいた施設は、定期的に登録件数をお知らせ下さい。現在倫理委員会に申請中の場合は、承認された時点でご報告下さい。現状は下記のとおりです。

北海道大学循環器内科	登録中(10例)
山形大学第一内科	登録中(36例)
北里大学循環器内科	登録中(9例)
慶應義塾大学循環器内科	登録中(2例)
慶應義塾大学再生医学	<回答なし・確認中>
東京大学循環器内科	(2007/6/30現在)倫理委員会に提出中
東京女子医科大学附属青山病院	登録中(4例)
東京医科歯科大学循環器内科	登録中(7例)
千葉大学循環器内科	倫理委員会に提出中
国立国際医療センター腎臓・循環器科	(2007/6/30現在)登録中(30例)
順天堂大学循環器内科	(2007/6/30現在)倫理委員会において承認され、これから登録を開始
名古屋大学分子総合医学	(2007/4/20現在)倫理委員会に提出中
岐阜大学循環・呼吸器内科	<回答なし・確認中>
三重大学病理学第一	登録中(4例)
大阪大学循環器内科	(2007/9/30現在)倫理委員会に提出中
大阪医科大学第三内科	(2007/9/30現在)2008年3月に倫理委員会に提出予定
京都大学循環器内科	倫理委員会において承認され、これから登録を開始
国立循環器病センター	(2007/6/30現在)登録中(112例)
神戸大学循環呼吸器内科	(2007/6/30現在)倫理委員会に提出中
奈良県立医科大学第一内科	登録中(1例)
島根大学循環器内科	(2007/4/20現在)倫理委員会において承認され、これから登録を開始
山口大学循環器内科	登録中(44例)
久留米大学第三内科	倫理委員会において承認され、これから登録を開始
九州大学循環器内科	登録中(4例)
鹿児島大学循環器・呼吸器・代謝内科	7月に倫理委員会に提出予定

なお、今回現状につきご報告いただけなかった施設におかれましても、引き続きご協力いただきますよう、お願い申し上げます。

(附)



**厚生労働省難治性疾患克服研究事業
特発性心筋症に関する調査研究**

<北風班>

2008年度第1回研究報告会

2008年10月15日(水)
東大病院入院棟15F 大会議室

セッションI：病態・診断・治療	4
座長： 松森 昭(京都大学)	
11:05 竹石 恭知(福島県立医科大学)	4
High mobility group box protein 1は心筋梗塞後の心機能を改善する	
11:15 小室 一成(千葉大学)	4
心不全の病態と治療	
11:25 久保田 功(山形大学)	5
可溶性AGE受容体(RAGE)は、心不全の新しい予後予測因子となる	
11:35 川名 正敏(東京女子医科大学付属青山病院)	5
拡張型心筋症患者において心臓MRIの遅延造影は心イベントを示唆する	
セッションII：炎症・免疫	6
座長： 川名 正敏(東京女子医科大学付属青山病院)	
11:45 小川 聡(慶應義塾大学)	6
重症拡張型心筋症患者に対する免疫吸着療法	
11:55 松森 昭(京都大学)	6
心筋炎における免疫グロブリン遊離軽鎖の意義	
12:05 北浦 泰(大阪医科大学)	7
実験的自己免疫性心筋炎に対するS100A8/A9の投与効果	
12:15 和泉 徹(北里大学)	7
実験的自己免疫性心筋炎におけるラジカルスカベンジャーによる電氣的・構造的リモデリングの予防効果—第2報	
(総会・昼食)	
セッションIII：臨床研究・イメージング・リモデリング	8
座長： 鄭 忠和(鹿児島大学)	
13:10 筒井 裕之(北海道大学)	8
わが国における慢性心不全増悪による入院患者の臨床像	
13:20 鄭 忠和(鹿児島大学)	8
心不全に対する和温療法の有用性：多施設共同研究の結果	
13:30 廣江 道昭(国立国際医療センター)	9
霊長類心疾患モデルにおけるテネイシンC in vivoイメージングへの試み	
13:40 今中 恭子(三重大学)	9
心室リモデリングにおける間質細胞の役割とその制御機構	
セッションIV：リモデリング	10
座長： 今中 恭子(三重大学)	
13:50 今泉 勉(久留米大学)	10
急性心筋梗塞後心筋リモデリングにおけるサイトカインシグナル制御の役割	
14:00 齊藤 能彦(奈良県立医科大学)	10
GCAノックアウトマウスにおけるエプレレノンの心室リモデリング抑制効果の検討	

14:10	永井 良三(東京大学)	11
	心リモデリングにおける転写因子KLF5の役割	
14:20	大津 欣也(大阪大学)	11
	Ferritin heavy chain (FHC)による鉄代謝調節機構の心筋リモデリングにおける役割の検討	
セッションV：機序・病理		12
	座長： 木村 彰方(東京医科歯科大学難治疾患研究所)	
14:30	松崎 益徳(山口大学)	12
	拡張型心筋症の於ける flavoprotein の役割	
14:40	室原 豊明(名古屋大学)	12
	拡張型心筋症におけるドブタミン負荷に対する心筋収縮特性応答低下の分子病態生理学的機序の解明	
14:50	河合 祥雄(順天堂大学)	13
	たこつぼ心筋症発症仮説の病理形態学的検討	
15:00	砂川 賢二(九州大学)	13
	慢性腎不全合併心不全(心腎連関)モデルの作成～その病態メカニズムと治療法の解明にむけて～	
(休憩)		
セッションVI：移植		14
	座長： 友池 仁暢(国立循環器病センター)	
15:30	福田 恵一(慶應義塾大学)	14
	最適化された細胞外環境を用いた心筋細胞移植の検討	
15:40	豊岡 照彦(東北大学)	14
	遅筋型骨格筋芽細胞による拡張型心筋症(DCM)の移植条件の最適化	
15:50	磯部 光章(東京医科歯科大学)	15
	MMP-9活性の抑制を介したクラリスロマイシンによる急性および慢性移植心拒絶反応の抑制	
16:00	中谷 武嗣(国立循環器病センター)	15
	左心補助人工心臓(LVAS)による長期補助	
セッションVII：遺伝子解析		16
	座長： 磯部 光章(東京医科歯科大学)	
16:10	木村 彰方(東京医科歯科大学難治疾患研究所)	16
	特発性心筋症におけるミオパラジン変異の解析	
16:20	山岸 正和(金沢大学)	16
	肥大型および拡張型心筋症におけるカルシウム関連遺伝子解析	
16:30	武田 信彬(東京慈恵会医科大学)	17
	トロポニンT遺伝子変異による拡張型心筋症マウスの細胞内Ca動態に関する検討	
16:40	北風 政史/友池 仁暢(国立循環器病センター)	17
	心不全の病態に関わるスプライシングバリエーションの探索—エクソンアレイを用いた解析から—	

High mobility group box protein 1は心筋梗塞後の心機能を改善する

福島県立医科大学医学部内科学第一講座¹⁾／山形大学医学部器官病態統御学講座循環・呼吸・腎臓内科学分野²⁾
竹石 恭知¹⁾／北原 辰郎²⁾／久保田 功²⁾

High mobility group box protein 1(HMGB1)は非ヒストン核蛋白の主要成分で、核内でヒストンH1と置換してヌクレオソーム構造を弛緩させ、転写反応に最適な構造を構築させる。一方、HMGB1は核内だけでなく細胞外においても重要な機能を果たしていることが近年の研究で明らかになった。核蛋白HMGB1 実には細胞外に分泌されて、種々の機能を営むサイトカインとしての働きを有している。細胞外へ分泌されたHMGB1はマクロファージ、内皮細胞、血管平滑筋細胞、心筋細胞、神経細胞などに存在するRAGE(Receptor for advanced glycation end products)やToll-like receptorといった受容体に結合し、炎症性サイトカインの産生、細胞の遊走と増殖、損傷組織の修復、細胞のストレスに対する生存維持やシナプス形成等多彩な作用を発揮する。本研究の目的は心筋細胞におけるHMGB1機能を明らかにすることである。

心筋細胞にのみHMGB1遺伝子を選択的に発現したトランスジェニックマウス(HMGB1-TG)を作成した。HMGB1-TGマウスの心臓の形態、心機能は野生型(WT)マウスと差を認めなかった。マウスの冠動脈を結紮し心筋梗塞を作成したところ、HMGB1-TGマウスではWTマウスよりも梗塞サイズが有意に小さかった。HMGB1-TGマウスでは梗塞周囲(border zone)でのCD31陽性の内皮細胞、 α -smooth muscle actin陽性の血管平滑筋細胞が多く認められ、capillary densityが高く、そのため梗塞サイズが縮小したことが示唆された。HMGB1-TGマウスではWTマウスに比し、梗塞4週後の左室拡張末期径は小さく、左室短縮率は高値で、心機能は良好であった。また、HMGB1-TGマウスでは梗塞4週後の左室拡張末期圧は低く、 $\pm dP/dt$ は高値で、生存率も高かった。

HMGB1は血管新生作用を有し、虚血性心臓病、梗塞後リモデリング、虚血性心不全の新しい治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

心不全の病態と治療

千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学
小室 一成

拡張型心筋症は、最終的に心不全に至る予後不良の疾患である。アンジオテンシン変換酵素阻害薬や β 遮断薬などの薬物療法の普及に伴い以前よりその予後は改善しているが、その治療には限界がある。日本でも心移植が開始されたがドナー不足の状態であり、心臓移植により加療できる患者数は限られていると言わざるを得ず、そのため拡張型心筋症の生命予後を改善する新たな治療法の確立が切望されている。拡張型心筋症の原因として、感染、アルコール、自己免疫や薬剤が知られていたが、多くが原因不明の特発性のものであった。しかし近年分子生物学的手法の発達に伴い、特発性の原因の一部に遺伝子変異があることが明らかとなった。現在では拡張型心筋症の約30%は遺伝子変異によると考えられているが、遺伝子変異によりなぜ左室内腔が拡大し、収縮不全をきたすかについては未だ不明である。今後新しい治療法を開発するには、この分子機序の解明が必要であると考えられる。最近我々は拡張型心筋症の発症機序を解明することを目的に拡張型心筋症モデルマウスを新規に作成した。ヒトと同じ遺伝子変異を持つこのモデルマウスが、かつヒト拡張型心筋症と非常に類似した表現系を示すことは既に報告している。現在このモデルマウスを用いて、遺伝子変異より拡張型心筋症に至る分子機序に関して現在検討中である。

これまでの検討により、この拡張型心筋症モデルマウスでは野生型マウスと比較しCaMKII δ が活性化されていることを明らかとした。拡張型心筋症マウスにCaMKII δ の阻害薬であるKN-93を投与すると、心内腔の拡大と心収縮力の低下が改善した。以上の結果より、遺伝子変異による拡張型心筋症発症にはCaMKII δ が重要な役割を担っていると考えられた。現在、CaMKII δ が活性化される機序及びCaMKII δ の活性化による心内腔の拡大と心収縮力の低下の機序に関して検討中である。

可溶性AGE受容体(RAGE)は、心不全の新しい予後予測因子となる

山形大学山形大学医学部第一内科
久保田 功

【背景】心不全患者では酸化ストレスが増加することが知られている。最終糖化反応生成物であるAGE (advanced glycation endproducts)は、非酵素的に蛋白の糖化や酸化により産生される。以前我々は心不全患者でAGEの一つであるペントシジンの血中濃度が上昇し、ペントシジンの上昇と心不全の重症度が相関することを報告した。AGEに対する受容体RAGEは内皮細胞や平滑筋細胞、心筋細胞など様々な組織で発現している。また以前に、心機能低下と心筋RAGE発現の増加が関連していることが報告された。RAGEにはC末端を欠くアイソフォームが存在し、可溶性RAGEと呼ばれる。今回我々は、血中の可溶性RAGEと心不全の関係について検討した。

【方法】心不全の精査、加療目的に当科へ入院した160名の慢性心不全患者を対象とし、可溶性RAGEを測定した。退院後に、フォローアップ調査を行った。観察期間の中央値は872日であった。心不全の原因は、拡張型心筋症29%、虚血性心疾患26%、弁膜症22%であり、40%の症例がNYHA分類Ⅲ度であった。糖尿病の合併率は24%であった。心エコーによる左室駆出率の平均は48%であった。

【結果】血清中の可溶性RAGEは、NYHA分類の重症例ほど高値を示した。フォローアップ期間中、11例で心臓死と37例で心不全増悪による再入院を認めた。心事故の発生群では非発生群に比べ有意に可溶性RAGEが高値であった。Kaplan-Meier解析では、可溶性RAGE高値群において低値群と比べ有意に心事故が多かった。Coxハザード解析により、可溶性RAGEは独立した心不全予後予測因子であった($P=0.019$)。

【まとめ】可溶性RAGEが独立した予後予測因子であり、心不全患者のリスク層別化に有用であると考えられた。

拡張型心筋症患者において心臓MRIの遅延造影像は心イベントを示唆する

東京女子医科大学附属成人医学センター循環器内科・循環器内科・附属青山病院循環器内科
渡邊 絵里/中島 崇智/坂井 晶子/萩原 誠久/川名 正敏

【背景】心臓MRIにおける遅延造影像は、肥大型心筋症において突然死の危険因子との関連があるとされている。今回、我々は拡張型心筋症患者において、心イベントのリスク評価に遅延造影像が有用であるか検討した。

【方法】対象は左室駆出率40%以下の拡張型心筋症49例。心臓MRIを施行し、遅延造影像の有無により2群に分類し、両群間で患者特性、心機能、心イベントについて比較検討を行った。

【結果】遅延造影像は21例(43%)に見られた。平均観察期間は1037日であった。MRI撮像時、2群間で左室駆出率、左室径、血漿BNPに差はみられなかった。経過観察中、5例が心不全を発症し、5例が心臓再同期療法を受けた。心不全発症または心臓再同期療法を受けた例は、全例遅延造影像がみられた症例であった。また心不全は遅延造影がみられた群で、見られなかった群より有意に多く発症していた($p<0.05$)。持続性心室頻拍は9例に生じ、そのうち4例に遅延造影像を認めた。経過観察中、4例の死亡(突然死および心不全死)がみられた。持続性心室頻拍と突然死については両群間に差はみられなかった。

【結論】拡張型心筋症においては、遅延造影像の存在は心不全を生じるリスクを示唆すると考えられた。

重症拡張型心筋症患者に対する免疫吸着療法

慶應義塾大学医学部循環器内科¹⁾／同腎臓内科²⁾／北里研究所病院循環器科³⁾／平塚市民病院循環器科⁴⁾
吉川 勉¹⁾／馬場 彰泰³⁾／長友 祐司¹⁾／栗田 康生⁴⁾／門川 俊明²⁾／赤石 誠³⁾／小川 聡¹⁾

心筋症はわが国の心移植登録患者の約8割を占める予後不良の難病である。重症心不全に陥りやすい拡張型心筋症(DCM)の85%に何らかの抗心筋自己抗体が検出される。これらのうち、 β 1アドレナリン受容体、ムスカリンM2受容体、トロポニンI、Na-K-ATPaseに対する抗体などいくつかはDCMの進展・悪化に寄与することが最近の研究によって明らかにされた。薬物治療抵抗性の心不全に陥った場合の治療戦略の一つとして、免疫吸着によるこれらの自己抗体除去が期待される。ドイツを中心に本治療法が行われており、心機能の改善と共に β アドレナリン受容体に対する抗体価が低下することが報告されている。われわれは β 1アドレナリン受容体あるいはムスカリンM2受容体に対する自己抗体を有する場合、免疫グロブリンの吸着によって心機能が改善するとの基礎的データを得た。このような経緯を踏まえて、われわれはDCMによる重症心不全例への臨床応用に着手した。現在までに17例のDCM例に本治療を行った(平均年齢 53 ± 3 歳、NYHA III/IV度、平均左室駆出率 $18 \pm 2\%$)。血漿ナトリウム利尿ペプチド濃度は 884 ± 181 pg/mlから 520 ± 128 pg/mlに低下した($p=0.002$)。6分間歩行距離は 313 ± 39 mから 360 ± 29 mに延長した($p=0.01$)。3-6ヵ月後の左室駆出率は改善傾向を認めた($p=0.08$)。〔結論〕免疫吸着療法による自己抗体除去はDCMによる重症心不全例に有効性が期待される治療戦略である。有効例の検出方法や吸着プロトコルの確立が今後の課題である。

心筋炎における免疫グロブリン遊離軽鎖の意義

京都大学大学院医学研究科循環器内科学
松森 昭

【目的】心筋炎における免疫グロブリン遊離軽鎖(FLC)の意義を臨床例において血中レベルを測定し動物実験モデルにおいてその病態意義を検討した。

【方法及び結果】

1. 心筋炎症例における血中FLCの測定

1986-1990年に米国での心筋炎に対する免疫抑制療法治療試験(US-MTT)に登録された1,314症例を対照として新しく開発されたELISA法にてFLCを測定した。

臨床的に診断された心筋炎による心不全の症例において、FLCカッパ値は正常者($n=1,103$)に比し有意に低下し、FLCラムダ値は有意に高値を示し、カッパ/ラムダ比は有意に低下した。これらの症例のうちC型肝炎ウイルス(HCV)感染者ではFLCカッパ、カッパ/ラムダはさらに低く、FLCラムダはさらに高値を示した。

2. EMCウイルス性心筋炎モデルにおける検討

4週齢DBA/2マウスにおいてEMCウイルスを接種し、ヒトFLCカッパ鎖、ラムダ鎖10mg/匹を皮下に投与した。FLCカッパ鎖ではマウスの14日後の生存率が有意に改善し、FLCカッパ鎖またはラムダ鎖投与により、心筋の壊死巣は減少し心筋内のウイルス量は低下した。

【結論】

1. 心筋炎ではFLCラムダ鎖を産生するB細胞が活性化され、HCV感染によりさらにこの反応が増強されることが明らかとなった。

2. FLCカッパ、ラムダ鎖はEMCウイルスに対して抗ウイルス作用を有しウイルス性心筋炎の治療に有用であることが示唆された。

実験的自己免疫性心筋炎に対するS100A8/A9の投与効果

大阪医科大学内科学III¹⁾ / 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻²⁾
大塚 薫¹⁾ / 寺崎 文生¹⁾ / 池本正生²⁾ / 藤田 修一¹⁾ / 塚田 敏¹⁾ / 片嶋 隆¹⁾ /
神崎裕美子¹⁾ / 宗宮 浩一¹⁾ / 河野 龍而¹⁾ / 藤田 正俊²⁾ / 北浦 泰¹⁾

【研究の背景と目的】 S100A8/A9はS100ファミリー蛋白の一つで、S100A8とS100A9の2つのサブユニットからなるヘテロダイマーである。ヒトにおいてS100A8/A9は活性化したマクロファージや好中球に発現し、炎症の病態生理に深く関与していると推測される。本蛋白の機能については炎症促進作用に関する報告が散見される。しかし最近、我々はlipopolysaccharideを用いた肝障害モデルでS100A8/A9投与が抗炎症的に働くことを認めている。そこで、ラットの実験的自己免疫性心筋炎モデルを用いてS100A8/A9投与による抗炎症作用について検討した。

【方法】 8週齢の雄Lewisラットに心筋ミオシン免疫(第0日, 第7日)による心筋炎を作成し、新たに精製したリコンビナントS100A8/A9(1mg/日)を第8日～第13日までの6日間腹腔内投与した。第14日と第21日における投与効果を検討した。また、この蛋白のin vivoにおける機能を調べるためELISA法を用いてリコンビナントS100A8/A9と炎症性サイトカインとの結合につき検討した。

【結果】 (1) 組織学的および心エコーによる検索では第14日、第21日双方においてリコンビナントS100A8/A9投与群で心筋炎が有意に抑制され、心機能が保持された。(2) 第14日のリコンビナントS100A8/A9投与群では心筋におけるIL-1 β 、IL-6、TNF- α のmRNAの発現が非投与群に比較して有意に抑制された。また、S100A8/A9投与群で浸潤細胞におけるNF- κ Bの発現が抑制された。(3) さらに第14日において、ELISA法により心筋でのリコンビナントS100A8/A9とIL-1 β 、IL-6、TNF- α の複合体の存在が証明された。

【結論】 S100A8/A9は炎症性サイトカインと複合体を形成し、サイトカインネットワークを修飾することによりラット実験的自己免疫性心筋炎を抑制する可能性が示唆された。

実験的自己免疫性心筋炎におけるラジカルスカベンジャーによる電氣的・構造的リモデリングの予防効果—第2報

北里大学医学部循環器内科学
猪又 孝元 / 庭野 慎一 / 佐々木紗英 / 庭野 裕恵 / 和泉 徹

【背景】 前回の本会議では、N-acetylcysteineがreactive oxygen species(ROS)調整を通じて実験的自己免疫性心筋炎(EAM)の電氣的リモデリングを予防することを報告した。

【目的】 別ラジカルスカベンジャーであるnicaravenのEAMでのリモデリング予防効果が、投与時期によりどのように修飾されるかを検討した。

【方法および結果】 300もしくは900mg/kg/日のnicaravenをミオシン免疫後の10-14日目(超急性期、S群)もしくは14-21日目(急性期、A群)にEAMラットに腹注した。S群では、心筋炎の重症度、有効不応期(ERP)、活動電位時間(APD)、およびKv4.2 mRNA発現が、用量依存的に有意に抑制され、心筋細胞のhexanoyl-lysine染色が減弱した。一方、A群ではこれらの変化に乏しく、nicaraven非投与EAMのそれと有意差を認めなかった。

【結論】 EAM超急性期のnicaraven投与は、電氣的および構造的リモデリングを抑制する。

わが国における慢性心不全増悪による入院患者の臨床像

北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学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⁾／濱口 早苗¹⁾／JCARE研究班¹⁾／眞茅みゆき²⁾

「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)」はわが国における慢性心不全入院患者の臨床像を明らかにすることを目的とした多施設前向き登録観察研究である。本研究では、2004年1月から2005年6月までに全国164施設より登録された2675例を平均2.3年間経過観察した。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。さらに、左室収縮不全患者(心エコーにより測定した左室駆出率40%未満;HFSD)985例と左室駆出率が保持された(50%以上)患者(HFPEF)429例を比較検討した。HFPEF患者は、HFSD患者に比し、より高齢で女性の占める割合が高かった、さらに高血圧と心房細動が多かった。未補正院内死亡率(6.5%vs3.9%; $P<0.05$)および長期(2.3年)死亡率(22.7%vs17.8%; $P<0.05$)は、いずれもHFPEF患者で高値であった。しかしながら、これらの補正後死亡率はいずれも両群間で有意差をみとめなかった。さらに、心不全増悪による再入院率も両群間で有意差をみとめなかった(36.4%vs33.5%; $P=0.327$)。欧米の登録観察研究において、慢性心不全患者の臨床像は、HFSDとHFPEFで異なっているが、予後には差をみとめないことが報告されているが、わが国における慢性心不全入院患者においても同様であることがあきらとなった。増悪により入院治療を必要とした慢性心不全患者の予後は、左室駆出率によらず不良であり、収縮不全のみならず拡張不全に対する有効な治療戦略の確立と日常臨床における実践が求められていると考えられる。

心不全に対する和温療法の有用性：多施設共同研究の結果

鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学
宮田 昌明／鄭 忠和

【背景】「和温療法」は心不全に対する新しい治療法として、1989年、我々が開発してきた全身療法であり、「温熱療法」として啓蒙してきた。しかし、癌に対する高温での局所療法などと区別し、これまで取り組んできた温熱療法の正しい理解を得るために、「心地よく心身をリフレッシュさせるぬくもり」の意味を込めて、「なごむ・ぬくもり」から造語し、2007年4月、「和温療法」と命名した。これまで我々は、慢性心不全患者における和温療法の効果を多方面から検討し、心不全症状の改善のみならず心機能・末梢血管機能・神経体液性因子の改善効果を明らかにしてきた。さらに、和温療法を広く普及させる目的で、従来の遠赤外線均等低温乾式サウナ治療室と同等の効果を有する移動可能な坐位式の小型和温装置を開発した。

【目的】小型和温装置を用い、和温療法の心不全に対する安全性と臨床的有用性を確認することを目的とした前向き多施設共同研究を行った。

【方法】参加施設は、鹿児島大学、北里大学、山口大学、虎の門病院、東京女子医科大学、順天堂大学、榊原記念病院、済生会熊本病院、東住吉森本病院、藤元早鈴病院の国内10施設である。NYHA分類Ⅱ度以上の慢性心不全患者188名を対象として、入院後通常的心不全治療を行い最低一週間の観察期間の後に、通常的心不全治療を継続するコントロール群(76例)と通常的心不全治療に和温療法を併用する和温療法群(112例)に分類した。和温療法群は、小型の遠赤外線均等温装置を用いた和温療法(60℃・15分間の和温浴と出浴後30分間の安静保温)を2週間施行した。観察期間終了後の試験開始時とその後2週間目に胸部レントゲン撮影、心エコー検査、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)測定を施行した。

【結果】2週間の治療により両群とも、NYHA心機能分類の有意な改善と胸部レントゲン心胸郭比の有意な低下を認めた。心エコー所見は、2週間の和温療法を施行した和温療法群では、左室拡張末期径と左房径の有意な縮小と左室駆出率の有意な増加を認めたが、コントロール群ではこれらの指標に有意な変化を認めなかった。また、BNPも和温療法群で2週間後に有意に低下したが、コントロール群では有意な変化を認めなかった。

【結語】小型均等温装置を用いた多施設共同研究により、心不全に対する和温療法の安全性と有用性を確認した。

霊長類心疾患モデルにおけるテネイシンC in vivoイメージングへの試み

国立国際医療センター戸山病院・循環器科¹⁾／医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター²⁾
／三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学³⁾／千葉大学大学院薬学研究院分子画像薬品学⁴⁾
／富士フイルムRIファーマ株式会社⁵⁾
廣江 道昭¹⁾／揚山 直英²⁾／保富 康宏²⁾／今中 恭子³⁾／吉田 利通³⁾
／荒野 泰⁴⁾／上原 知也⁴⁾／藤本 央介⁵⁾／黒澤 裕之⁵⁾

【背景および目的】細胞外マトリックス蛋白質であるテネイシンC(TN-C)は心筋障害後のリモデリングに伴い発現し、炎症、組織修復、線維化反応を制御すると考えられている。我々はこれまで患者血中TN-C値が心筋梗塞・心筋炎や心不全に対する診断バイオマーカーとして有効であること、ラットモデルを用いた心筋炎・梗塞心のin vivo TN-Cイメージングによる診断法の開発について報告してきた。さらに最近ヒトの拡張型心筋症の病態を反映するカニクイザル拡張型心筋症の存在を明らかにした。今後は、種々の霊長類心疾患モデルの開発とともにそれらの病態解明、新規診断・治療法開発を推進したい。その一環として、今回我々は霊長類心筋梗塞モデルを用い、病態把握や診断などについてTN-Cの有効性評価を前臨床レベルで検証することを目的とした。

【方法】開胸下にてLADを結紮したカニクイザル急性心筋梗塞モデルを用いて、心エコー、MRI、血液検査などを行い、ELISAをもちいて測定した血中のTN-C濃度を約5ヶ月にわたって比較した。続いて、心筋梗塞後4日目のモデルを用い、In-111標識抗TN-C抗体により、梗塞巣に発現するTN-Cのin vivoイメージングを試みた。

【結果および考察】カニクイザル急性心筋梗塞モデルにおいて、血中のTN-C濃度は梗塞後24時間で一過性の上昇を示し、その後4週目にかけて再度上昇を示した。このことから血中TN-Cは急性心筋梗塞および心不全への移行を診断するマーカーとして有効であることが示唆された。さらに、心筋梗塞後4日目の心筋組織ではAutoradiogramおよび免疫染色によって梗塞巣に集積するTN-Cを可視化することに成功した。今後、霊長類における、より梗塞巣の大きな心筋梗塞モデルおよび心筋症モデルなどを用いて、MRIやSPECTなど非侵襲的なイメージングを検知し、TN-Cの発現メカニズム、さらに新規診断法としての有効性を前臨床レベルで検証したい。

心室リモデリングにおける間質細胞の役割とその制御機構

三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学¹⁾
／三重大学大学院医学系研究科臨床検査医学²⁾／国立国際医療センター³⁾
今中 恭子¹⁾／西岡 朋弘¹⁾／下条 隆¹⁾／吉田利通¹⁾／大西 勝也²⁾／廣江 道昭³⁾

拡張型心筋症では、心筋細胞壊死、炎症から癒痕形成(線維化)に至る様々な段階の組織像がみられ、心筋組織リモデリングの本態は、基本的に創傷治癒機転と理解される。その際、実質細胞の再性能に乏しい心臓では、間質の細胞が重要な役割を演じるはずである。我々は、これまで、心筋間質細胞が産生する細胞外基質タンパク、テネイシンCに注目して心室リモデリングの分子メカニズムについて研究を進めてきた。最近、我々は、拡張型心筋症患者の血中テネイシンC濃度を測定すると心室リモデリングの程度に相関して上昇し、リモデリングマーカーとしてBNPと同程度に有用であること、興味深いことに、テネイシンCとBNPを組み合わせると非常によい予後予測因子になることを見いだした。これは、心筋細胞の反応を反映するBNPと、間質細胞の産生するテネイシンCの両方を評価することにより心筋組織全体の状態をより正確に評価できたためと考えられる。テネイシンCノックアウトマウスでは心筋梗塞後リモデリングの程度が軽いことから、病的状態で産生の亢進したテネイシンCが心室リモデリングの増悪因子として作用することが示唆され、テネイシンCが心室リモデリング予防治療の標的分子になることが予想される。そこで心臓線維芽細胞での発現制御機構を培養系を用いて解析しAngiotensin II-Endothelin1- NFkBを介した発現亢進経路が存在すること、さらにマクロファージ機能を制御するなど、炎症反応のenhancerとして作用する可能性が示唆された。

急性心筋梗塞後心筋リモデリングにおけるサイトカインシグナル制御の役割

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

G-CSF、erythropoietinやleukemia inhibitory factor(LIF)などのサイトカインは、急性心筋梗塞後の心筋リモデリングを抑制することが明らかにされている。これらのサイトカインに共通することはJAK/STAT経路を活性化することであり、JAK/STAT経路を活性化することなしに作用することはできない。急性心筋梗塞後の心臓においてJAK/STAT経路が活性化することが知られているが、JAK/STAT経路がどのように不活性化されるのかその機序は不明である。われわれはこれまでにJAK/STAT経路のネガティブフィードバック因子であるSOCS(suppressor of cytokine signaling)の作用機構や生理機能を明らかにしてきた。本研究の目的は、急性心筋梗塞後の心筋リモデリングにおけるSOCS3の役割を明らかにすることである。急性心筋梗塞発症後2日目の野性型マウスの心臓において、G-CSFとLIF高度に発現していることがリアルタイムPCRで明らかになった。また、急性心筋梗塞発症後の心筋リモデリングの過程において、STAT3のリン酸化とSOCS3の発現誘導があることもウエスタンブロットで明らかになった。次に、急性心筋梗塞発症後の心筋リモデリングにおける心筋のSOCS3の役割を明らかにするために、Cre-loxPシステムを用いて心筋特異的SOCS3遺伝子欠損マウス(SOCS3-CKO)を作成した。急性心筋梗塞を発症したSOCS3-CKOでは野性型マウスに比べて、梗塞範囲の縮小し、左室駆出率も保たれていた。梗塞後のSTAT3のリン酸化はSOCS3-CKOでより高度で遷延していた。さらに梗塞発症後14日目までに40%の野性型マウスが死亡する一方で、SOCS3-CKOでは全てのマウスが生存した。SOCS3-CKOの心臓では、TUNNEL染色に陽性の心筋細胞が有意に少なく、抗アポトーシス蛋白であるBcl-xLの発現がより高度で遷延していた。これらの結果より、梗塞後のSOCS3-CKOの心筋細胞では、心筋細胞のサイトカインに対する感受性が亢進し、アポトーシスが抑制されることによって心筋リモデリングが抑制されると考えられた。

GC-Aノックアウトマウスにおけるエプレレノンの心室リモデリング抑制効果の検討

奈良県立医科大学第1内科
染川 智／斎藤 能彦

【背景】ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬は多くの心筋梗塞モデルや圧負荷心不全モデル動物の心室リモデリングを抑制する。ナトリウム利尿ペプチド(ANP、BNP)の共通の受容体であるGuanylyl cyclase-A(GC-A)をコードする遺伝子をノックアウトしたマウスは著名な心肥大と心線維化の表現系を呈する。それらの表現系はアンジオテンシIIのI型受容体拮抗薬(ARB)により改善する。GC-Aノックアウト(GC-A KO)マウスにおけるMR拮抗薬(エプレレノン)単独での心室リモデリングに対する効果は知られていない。

【方法と結果】12週例の雄GC-A KOマウスをコントロール群、エプレレノン投与群、ヒドララジン投与群(N=6-7/群)に分けた。GC-A KOマウスのエプレレノンの4週間投与(100mg/Kg・BW/day)により、心体重比、心筋間質の繊維化および血圧は同週齢の野生型マウス(WT)のレベルまで改善した。また、GC-A KOマウスのエプレレノン投与群の心筋ではANP、BNP、transforming growth factor- β 1、collagen Iおよびcollagen IIIのmRNA量もコントロール群に比較して改善した。それに対して、ヒドララジン投与群では血圧低下は同程度認められたが、心室リモデリングの改善効果は認められなかった。

【結論】MR拮抗薬、エプレレノンは、GC-A KOマウスにおける心室リモデリングを血圧に依存しない経路で改善させる。これは、MRシグナルの下流がGC-A KOマウスの心室リモデリングに関与することを示すものであると考えられた。

心リモデリングにおける転写因子KLF5の役割

東京大学大学院医学系研究科循環器内科
武田 憲文／永井 良三

【目的】高血圧性心リモデリングにおける非心筋細胞(線維芽細胞、内皮細胞)の役割が注目されている。平滑筋形質変換を制御する転写因子として単離されたKLF5は、臓器ストレス後に誘導される間葉系細胞の活性化にも関与する。KLF5ヘテロ欠損マウス(KLF5^{+/+})では、アンジオテンシンⅡ投与後の心線維化や心肥大が抑制されたが、その病態機序や圧負荷肥大心モデルにおけるKLF5の役割は明らかではない。我々はKLF5^{+/+}マウスを用いて弓部大動脈縮窄モデル(TACモデル)を作成し、圧負荷心肥大や線維化に及ぼす影響を検討した。

【方法】TACモデル(8週齢、25G針、14日間負荷)において、心エコーやミラーカテーテルを用いた圧測定による心機能評価を行い、心肥大・心線維化を病理学的に評価した。さらに心リモデリング関連遺伝子の発現や、圧負荷初期の非心筋細胞増殖・活性化に与える影響をBrdU assayを用いて検討した。

【結果】心臓におけるKLF5発現は線維芽細胞で多く(心筋細胞比で約3-5倍)、圧負荷後第3日で最大となった。KLF5^{+/+}マウスでは、圧負荷初期の非心筋細胞の増殖が抑制されており、圧負荷後の心体重比や左室壁肥厚の増加、心機能低下、間質線維化が軽減された。さらにTAC後の(単離)心筋径増大も抑制され、左室拡張末期圧(LVEDP)の上昇やpeak dP/dt、peak -dP/dtの低下も軽減された。遺伝子発現では胎児型心臓遺伝子(bMHC)やANPの再発現抑制、線維化関連遺伝子(periostin、endothelin-I、osteopontin、FGF2、CTGF)の発現低下などが認められた。

【考察・結語】圧負荷後の心線維化や心筋肥大において、KLF5は重要な役割を担う。心筋細胞と非心筋細胞との相互関連における分子機構の詳細は未だ明らかではない。心筋細胞と非心筋(間質)細胞の*in vivo*機能・役割を個別に判定するため、細胞種特異的KLF5遺伝子改変動物を作成・解析中である。

Ferritin heavy chain(FHC)による鉄代謝調節機構の心筋リモデリングにおける役割の検討

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科
彦惣 俊吾／大宮 茂幹／大津 欣也

【背景】Ferritin heavy chain(FHC)は細胞内の鉄代謝に大きな役割を果たしており、鉄はFenton反応を介して活性酸素種(ROS)の発生を促進し細胞死にかかわっている。しかしながら、FHCによる鉄代謝調節機構の心筋リモデリング進展における役割は明らかでない。

【方法・結果】まず野生型マウスを用いて心筋梗塞(MI)および大動脈縮窄(TAC)心不全モデルを作製し、不全心におけるFHC発現レベルを検討した。不全心ではsham群に比較してFHC mRNA発現量には有意な変化を認めないものの、FHC蛋白の有意な減少がみられた(TAC群 36.6 ± 5.3%、MI群 37.6 ± 4.5%、vs. sham群, p < 0.05)。また、Prussian blue染色および4-hydroxy-2-nonenal(HNE)に対する免疫染色にて心筋細胞内鉄沈着の程度および酸化ストレスの程度を評価したところ、不全心においてそれらのいずれもが有意に増加していた。次に不全心におけるFHC減少の機能的意義を明らかにするために、ラット新生仔心筋細胞にFHCを標的とするRNAiアデノウイルスベクター(Ad-FHC-RNAi)を感染させ検討をおこなった。Ad-FHC-RNAi感染群ではコントロールウイルスベクター感染群に比しFHC蛋白質の有意な減少を認め、鉄沈着陽性細胞数およびHNE陽性細胞数の有意な増加、生存細胞数の有意な減少を認めた。また、このAd-FHC-RNAi感染群における生存細胞数の減少は鉄キレート剤であるdesferrioxamineおよび抗酸化剤であるN-acetyl-L-cysteineで抑制された。

【結論】以上より、FHC蛋白の減少が遊離鉄の増加とそれに引き続く酸化ストレスの増加を介して心筋細胞死を惹起すること、不全心で認められるFHC蛋白減少が心筋細胞死を惹起し心筋リモデリング進展に大きく関与していることが示唆された。