

201231038A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業(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

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 北風 政史

(国立循環器病研究センター)

平成 25(2013)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業(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

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 北風 政史

(国立循環器病研究センター)

平成 25(2013)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

特発性心筋症に関する調査研究	1
北風 政史	

II. 分担研究報告

虚血性心疾患におけるナチュラルキラーT細胞の役割	4
筒井 裕之	
左室収縮機能の保持された心不全症例における潜在性心筋傷害の臨床的意義	8
久保田 功	
急性心不全入院中の血中尿素窒素値の変化と退院後予後に関する検討	10
下川 宏明	
心臓間質細胞と心筋細胞の相互作用による心臓恒常性維持機構とその破綻である心不全発症機序	13
永井 良三	
iPS細胞を用いた特発性心筋症の病因病態解明に関する研究	16
福田 恵一	
マウス心腎連関モデルを用いた腎不全による心不全悪化の機構の検討	19
磯部 光章	
ミトコンドリア病における複合体V活性測定の意義	21
後藤 雄一	
拡張型心筋症における心収縮予備能の測定意義	24
室原 豊明	
ゼブラフィッシュモデルを用いた肥大型心筋症の病態解明	27
山岸 正和	
代謝異常に着目した新しい特発性心筋症の診断・治療法の開発	29
木村 剛	
心不全増悪への慢性持続性炎症の関与についての研究; 不全心におけるミトコンドリアDNAとDNase IIの役割	32
小室 一成	
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	35
中谷 武嗣	
肺高血圧—右心不全に関与するALL1シグナル下流で働くTMEM100の意義に関する研究	38
斎藤 能彦	
心サルコイドーシスの活動性を評価する新しい心筋酸化ストレスマーカーに関する検討	40
矢野 雅文	

ミトコンドリア DNA による抗リモデリング効果発現の機序の解明	44
砂川 賢二	
心肥大症例における Fabry 病のスクリーニング	49
今泉 勉	
重症心不全関連遺伝子の網羅的解析(III)	
一代謝性症候群(メタボ)に共通する我国固有の心不全遺伝子について	51
豊岡 照彦	
加齢と心不全: Senescence marker protein 30 の機能解析	53
竹石 恭知	
肥大型心筋症と不整脈基質: 貫壁性再分極時間のばらつき	55
志賀 剛	
心筋症および不整脈における SLMAP 遺伝子解析: SLMAP 変異は Brugada 症候群の原因となる	58
木村 彰方	
選択的筋小胞体 Ca 取り込み能修飾の筋小胞体 Ca リークへの影響	62
吉村 道博	
潜在的左室流出路狭窄が確認された肥大型心筋症の予後調査研究	64
平山 篤志	
心室リモデリングの分子メカニズムの解明と治療	66
今中 恭子	
サルコイドーシス患者における心エコー所見の推移に関する再検討	69
石坂 信和	
拡張型心筋症の線維化病変の特徴と臨床像の関連 - 両心室短軸断面組織標本による解析	72
植田 初江	
心不全のバイオマーカー	74
野出 孝一	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 77

IV. 附録

研究成果の刊行物・別刷	89
研究班総会・研究報告会	317
市民公開講座	374

I. 総括研究報告およびII. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
総括研究報告書

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 臨床研究部）

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として設立されて以来、疫学的・基礎的・臨床的研究を継続して行ってきた。分子生物学や遺伝学の進歩のもと、特発性心筋症に関する新たなエビデンスが蓄積されてきた一方、これらのエビデンスを臨床に還元できていないのが現状である。本研究班では、蓄積されたエビデンスを分析し、診療技術に還元することを大目標とする。従来個別研究に加え、サブグループ研究班の計画および遂行を進めた。前年度に引き続き、心臓MRI検査の心筋症診断への有用性、サルコイドーシスの診断、肥大型心筋症の我が国全体の遺伝子変異の解析準備などを進めた。また、研究成果の社会への還元として、心筋症患者を含む心不全患者を対象にした市民公開講座を開催した。

A. 研究目的

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として設立され、その後三十年以上、特発性心筋症の疫学・病因・病態・診断・治療を明らかにするため、基礎的見地および臨床の見地から、継続して研究が進められてきた。

1995年のWHO/ISFC合同委員会による特発性心筋症の分類定義が、現在広く用いられている。最近になり、特発性心筋症に対する分子生物学および遺伝学による解析が着実に進み、特発性心筋症の病因・病態が徐々に明らかになり、アメリカ心臓病学会やヨーロッパ心臓病学会で新たな特発性心筋症の分類定義が提唱された。

我が国においても、特発性心筋症に関する蓄積された新しいエビデンスを分析評価し、必要なエビデンスを診療に応用することが必要な時期に来ていると思われる。

いままでの本研究班の様々な特発性心筋症に関する研究から、遺伝子異常に関する研究が明らかにされてきた。また、Caハンドリング、p53シグナリング、増殖因子などが重要な役割を演じていることを明らかにされてきた。またiPS細胞の登場で、拡張型心筋症に対する診断や細胞治療の可能性も注目されている。

また、心疾患に対するMRIを中心とした画像診断技術が急速に進んできた。本研究班では、MRIなどの画像診断を駆使し、従来の心筋生検と比較し、MRIの有用性を明らかにしてきた。これらの研究結果を臨床に還元すること

を目標とした。

本研究班のもう一つの重要な使命は、研究成果の社会への還元である。特発性心筋症に関する最新の情報を患者および家族を中心とした国民に積極的に発信していくことを努力する。

本目標を達成するために、前年度に引き続き、研究を進めることを目的とした。

B. 研究方法

特発性心筋症の病因・病態解明および新たな診断・治療法の確立を目指すべく、①特発性心筋症患者の診療実態の把握、②基礎的検討および臨床的検討の両側面から検討を行う。かかる成果を創出するために、本研究班を3層（全体研究、サブグループ研究、個別研究）に分けて研究を進めることを継続して行った。

(I) 全体研究

前年度に引き続き特発性心筋症に対する前向き登録研究を継続的に行うこととした。

(II) サブグループ研究

本研究班では、昨年度に引き続き、サブグループ研究に注力して研究を行う予定である。前年度に計画したサブグループ研究を進め、さらに臨床応用を見据えた研究を試みていくこととした。

(III) 個別研究

従来から継続的に行われてきた特発性心筋症における病態の解明を目指して、各分担研究者により、臨床研究および基礎研究を用いた解析を進めることとした。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関しては、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針などに準拠して行うようにした。動物実験に関しても、各施設の倫理委員会の承認のもとに進めることを基本とした。

C. 研究結果

本研究班は、前年度に引き続き、全体研究、サブグループ研究、個別研究の3層に分けて、研究を進めてきた。

(I) 全体研究

前向き登録研究を継続的に進めた。

(II) サブグループ研究

特発性心筋症に関する課題を解決するべく、分担研究者数名で構成し、サブグループとしてこれらの課題に対する検討を進めた。前年度で検討された下記のサブグループ研究に関して、準備および遂行を進めた。

① 肥大型心筋症における遺伝子異常の頻度に関する検討とその予後の全国調査

家族歴を有する肥大型心筋症における遺伝子異常の頻度に関する検討を行うため、準備を進めている。国立循環器病研究センター、大阪大学、金沢大学の3施設で基盤整備を行っている。

② 心不全患者の再入院を推定する数式化に関する研究

心不全患者の再入院を推定する数式を、統計解析者と共に構築中である。本数式をもとに、前向き臨床研究を進める準備を行っている。

③ 心臓サルコイドーシスに関する新たな診断基準策定に向けた検討

心臓サルコイドーシスに関する新たな診断基準策定に向けて、心不全学会などと共同で前向き観察研究を開始した。

④ 肥大型心筋症から拡張相に向けたデータベース構築

北海道大学を中心に、拡張相に至る肥大型心筋症のデータベース構築に向けた研究を進めた。

⑤ 特発性心筋症の診断に関する画像診断（特にMRI）の有用性の検討

特発性心筋症のMRIにおける有用性を検討するために、研究を進め、結果を報告した。

(III) 個別研究

特発性心筋症とそれに引き続き生じる重症心不全における病因・病態の解明や新たな診断・治療法の模索に関する研究が各分担研究者により行われた。詳細は、各班員の項に譲るが、基礎的研究～臨床的研究までさまざまなレベルでの研究が多角的に本年度も施行された。

(IV) 患者に関する還元

特発性心筋症を含めた心不全患者向けの市民公開講座「心不全ってどんな病気？心不全を知る、防ぐ、治す！」を前年度に引き続き2013年2月17日(日)14時～16時、東京医科歯科大学の講堂にて、日本心不全学会と共催で、施行した。

(V) その他

今年度は、文部科学省再生医療実現化プロジェクト「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」と共同で、心筋症患者のiPS細胞を用いた診断法、治療法の開発を進めることとなった。

D. 考察

特発性心筋症に関して、全体研究、サブグループ研究、個別研究の3グループに分類して研究を進めてきた。全体研究に関しては、症例数の集積の増加に向けて検討が必要である。難病研究事業体制が変更されることが明らかとなり、今後の新たな体制を見据えた段階で新たなコホート形成などが検討されることが必要だと考えられる。

サブグループ研究に関しては、前年度に計画されていた研究が準備が完了し、進行したものや、準備が進められてきた。今後も、臨床に還元できるべく、サブグループ研究を推進する方向とする。

個別研究に関しては、従来通り進める予定である。

特発性心筋症の市民公開講座として、今年度も開催し、非常に多くの患者、ご家族に参加していただいた。本事業の必要性が認識され、次年度以降も継続的に開催すること

で、心筋症患者への最新の知識を提供するように努力する。

E. 結論

特発性心筋症に関する病因・病態の解明および診断・治療法の開発に向けて、個別研究、サブグループ研究、全体研究を進めてきた。また、市民公開講座を行い、患者への知識提供を試みた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, Amaki M, Asakura M, Kitakaze M.

Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure.

Eur J Heart Fail. 2013;15(2):166-75.

Yoshida A, Asakura M, Asanuma H, Ishii A, Hasegawa T, Minamino T, Takashima S, Kanzaki H, Washio T, Kitakaze M.

Derivation of a mathematical expression for predicting the time to cardiac events in patients with heart failure: a retrospective clinical study.

Hypertens Res. 2013;36:450-456

2. 学会発表

研究班全体としては特になし。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

研究班全体としては特になし。

2. 実用新案登録

研究班全体としては特になし。

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—虚血性心疾患におけるナチュラルキラーT細胞の役割—

研究分担者：筒井 裕之（北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学）

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として設立されて以来、疫学的・基礎的・臨床的研究を継続して行ってきた。分子生物学や遺伝学の進歩のもと、特発性心筋症に関する新たなエビデンスが蓄積されてきた一方、これらのエビデンスを臨床に還元できていないのが現状である。本研究班では、蓄積されたエビデンスを分析し、診療技術に還元することを大目標とする。従来の個別研究に加え、サブグループ研究班の計画および遂行を進めた。前年度に引き続き、心臓MRI検査の心筋症診断への有用性、サルコイドーシスの診断、肥大型心筋症の我が国全体の遺伝子変異の解析準備などを進めた。また、研究成果の社会への還元として、心筋症患者を含む心不全患者を対象にした市民公開講座を開催した。

A. 研究目的

虚血再灌流障害の形成に関わる因子として炎症細胞および炎症サイトカインの役割が知られている。ユニークなTリンパ球のサブセットであるナチュラルキラーT（Natural Killer T; NKT）細胞は種々の炎症性サイトカインを産生し、組織炎症を制御する能力を有している。我々は、NKT細胞を特異的に活性化させる α -galactosylceramide (α -GC)の投与によって、心筋梗塞後の心筋リモデリングと心不全の進展が抑制されること、この効果にはinterleukin-10が関わっていることを明らかにしてきた。今回、我々は虚血再灌流に対する、NKT細胞の役割について検討した。

B. 研究方法

①C57BL/Jマウスに虚血再灌流（I/R；45分虚血・24時間再灌流）あるいは偽手術（sham）を行った。それぞれの群をさらに2群に分け、再灌流前30分にvehicleあるいは α -GCを投与した。sham群、sham+ α -galcer群、I/R群およびI/R+ α -GC群の4群で実験を行った。

②C57BL/JマウスおよびJa欠損（KO）マウスに虚血再灌流（I/R）あるいはshamを行った。sham群、KO+sham群、I/R群およびKO+I/R群の4群で実験を行った。

それぞれの実験で、NKT細胞の検出はフローサイトメトリーを用いた。TTC染色およびエバンスブルー染色を行

い、梗塞サイズを決定した。また、虚血部心筋を摘出し、定量的RT-PCR法によって各種遺伝子発現を検討した。

C. 研究結果

① α -GC投与によって、虚血部心筋でNKT細胞は17倍に増加した。I/R+ α -GC群はI/R群と比較して、梗塞サイズが有意に低下した。この時、I/R+ α -GC群の虚血部心筋でI/R群と比較してIL-10、IL-4、IFN- γ が有意に増加した。IL-10抗体で前処置すると、 α -GCによる梗塞サイズ抑制効果は、消失した。IL-4やIFN- γ 抗体では同様の効果はなかった。

②I/R群の虚血部心筋でNKT細胞は2倍に増加した。KO+I/R群はI/R群と比較して、梗塞サイズが有意に低下した。I/R群と比較してKO+I/R群の虚血部心筋で炎症細胞浸潤やアポトーシスが抑制され、IFN- γ が有意に減少した。WTマウスから分離したNKT細胞をKOマウスへ養子移入しI/R手術を行うと、KOマウスで観察された梗塞サイズ抑制効果が消失したが、IFN- γ KOマウスから分離したNKT細胞をKOマウスへ養子移入しても梗塞サイズは抑制されたままだった。

D. 考察

NKT細胞を特異的に刺激する α -GCを投与することによって、虚血再灌流障害が抑制され、この効果にIL-10が密

接に関連することが明らかとなった。一方、虚血再灌流後の虚血部心筋では内因性のNKT細胞が増加した。この内因性のNKT細胞の役割を調べるためにNKT細胞が欠損したJ α 欠損マウスを用いて実験を行ったところ、虚血再灌流障害が抑制された。さらに、IFN- γ の減少が関わっていた。今回の結果では、内因性のNKT細胞の活性化と薬理的にNKT細胞を活性化させたときではNKT細胞の役割は違っていた。NKT細胞の内因性リガンドは明らかにされておらず、NKT細胞の活性化様式の違いが原因ではないかと考えられる。

E. 結論

虚血再灌流障害にNKT細胞の活性化が重要な役割を果たしていた。一方、 α -GC投与によるNKT細胞の更なる活性化は虚血再灌流障害を抑制した。NKT細胞は虚血再灌流障害における治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

研究協力者：本間恒章、斉藤晶理、石森直樹、
絹川真太郎

F. 研究発表

1. 論文発表

- Chiba S, Naya M, Iwano H, Yoshinaga K, Katoh C, Manabe O, Yamada S, Wakasa S, Kubota S, Matsui Y, Tamaki N, Tsutsui H: Interrelation between myocardial oxidative metabolism and diastolic function in patients undergoing surgical ventricular reconstruction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*(in press)
- Yokota T, Kinugawa S, Yamato M, Hirabayashi K, Suga T, Takada S, Harada K, Morita N, Oyama-Manabe N, Kikuchi Y, Okita K, Tsutsui H: Systemic oxidative stress is associated with lower aerobic capacity and impaired skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2013, in press
- Takada S, Kinugawa S, Hirabayashi K, Suga T, Yokota T, Takahashi M, Fukushima A, Homma T, Ono T, Sobirin MA, Masaki Y, Kodoguchi T, Okita K, Tsutsui H: Angiotensin II receptor blocker improves the lowered exercise capacity and impaired mitochondrial function of the skeletal muscle in type 2 diabetic mice. *J Appl Physiol* 114(7):844-57 2013
- Tsuchihashi-Makaya M, Matsuo H, Kakinoki S, Takechi S, Kinugawa S, Tsutsui H; for the J-HOMECARE Investigators. Home-based disease management program to improve psychological status in patients with heart failure in Japan. *Circ J* 77(4):926-33, 2013
- Takada S, Okita K, Suga T, Omokawa M, Morita N, Horiuchi M, Kadoguchi T, Takahashi M, Hirabayashi K, Yokota T, Kinugawa S, Tsutsui H: Blood flow restriction exercise in sprinters and endurance runners. *Med Sci Sports Exerc* 44(3):413-9, 2012
- Yamato M, Shiba T, Ide T, Seri N, Kudo W, Ando M, Yamada K, Kinugawa S, Tsutsui H: High-fat diet-induced obesity and insulin resistance were ameliorated via enhanced fecal bile acid excretion in tumor necrosis factor-alpha receptor knockout mice. *Mol Cell Biochem* 359(1-2):161-7, 2012
- Suga T, Okita K, Takada S, Omokawa M, Kadoguchi T, Yokota T, Hirabayashi K, Takahashi M, Morita N, Horiuchi M, Kinugawa S, Tsutsui H: Effect of multiple set on intramuscular metabolic stress during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *Eur J Appl Physiol* 112(11):3915-20, 2012
- Hamaguchi S, Kinugawa S, Sobirin MA, Goto D, Tsuchihashi-Makaya M, Yamada S, Yokoshiki H, Tsutsui H; for the JCARE-CARD Investigators. Mode of death in patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. *Circ J* 76(7):1662-9, 2012
- Takada S, Okita K, Suga T, Omokawa M, Kadoguchi T, Sato T, Takahashi M, Yokota T, Hirabayashi K, Morita N, Horiuchi M, Kinugawa

- S, Tsutsui H: Low-intensity exercise can increase muscle mass and strength proportionally to enhanced metabolic stress under ischemic conditions. *J Appl Physiol* 113(2):199-205, 2012
10. Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto D, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H; The JCARE-CARD Investigators. Loop diuretic use at discharge is associated with adverse outcomes in hospitalized patients with heart failure. *Circ J* 76(8):1920-7, 2012
 11. Sobirin MA, Kinugawa S, Takahashi M, Fukushima A, Homma T, Ono T, Hirabayashi K, Suga T, Azalia P, Takada S, Taniguchi M, Nakayama T, Ishimori N, Iwabuchi K, Tsutsui H; The activation of natural killer T cells ameliorates post-infarct cardiac remodeling and failure in mice. *Circ Res* 111(8):1037-47, 2012
 12. Goto D, Kinugawa S, Hamaguchi S, Sakakibara M, Tsuchihashi-Makaya M, Yokota T, Yamada S, Yokoshiki H, Tsutsui H; The JCARE-CARD Investigators. Clinical characteristics and outcomes of dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy: Report from the registry data in Japan. *J Cardiol* 61(1):65-70, 2012
 13. Katoh C, Yoshinaga K, Klein R, Kasai K, Tomiyama Y, Manabe O, Naya M, Sakakibara M, Tsutsui H, Dekemp RA, Tamaki N: Quantification of regional myocardial blood flow estimation with three-dimensional dynamic rubidium-82 PET and modified spillover correction model. *J Nucl Cardiol* 19(4):763-74, 2012
 14. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure(MAGGIC): The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 33(14):1750-1757, 2012
 15. Momomura SI, Tsutsui H, Sugawara Y, Ito M, Mitsuhashi T, Fukamizu S, Noro M, Matsumoto N, Tejima T, Sugi K; for the MOMIJI Study Investigators. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy with an implantable defibrillator in a Japanese population: results of the MIRACLE-ICD outcome measured in Japanese indication (MOMIJI) study. *Circ J* 76(8):1911-1919, 2012
 16. Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto D, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H; The JCARE-CARD Investigators. Loop diuretic use at discharge is associated with adverse outcomes in hospitalized patients with heart failure: a report from the Japanese cardiac registry of heart failure in cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 76(8):1920-1927, 2012
 17. Watanabe M, Yokoshiki H, Mitsuyama H, Mizukami K, Ono T, Tsutsui H: Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 303(1):H86-95, 2012
 18. Sakakibara M, Yamada S, Kamiya K, Yokota T, Oba K, Tsutsui H: Sleep-disordered breathing is an independent risk factor of aborted sudden cardiac arrest in patients with coronary artery spasm. *Circ J* 76(9):2204-2210, 2012
 19. Danzaki K, Matsui Y, Ikesue M, Ohta D, Ito K, Kanayama M, Kurotaki D, Morimoto J, Iwakura Y, Yagita H, Tsutsui H, Uede T: Interleukin-17A deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32(2): 273-80, 2012
2. 学会発表
1. Homma T, Kinugawa S, Fukushima A, Suga T, Takada S, Masaki Y, Kadoguchi T, Furihata T, Tsutsui H: The role of invariant natural killer T cells in myocardial ischemia reperfusion injury The 29th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section, 2012.10.27 (Fukuoka, Japan)
 2. 本間恒章、絹川真太郎、福島 新、菅 唯志、高田

真吾、正木芳弘、門口智泰、降旗高明、筒井裕之：
ナチュラルキラーT 細胞の活性化はマウスの心筋虚
血再灌流障害を改善する
第16回日本心不全学会学術集会、2012.11.30

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—左室収縮機能の保持された心不全症例における潜在性心筋傷害の臨床的意義—

研究分担者：久保田 功（山形大学医学部内科学 第一講座）

研究要旨

慢性心不全は、種々の原因から生じる慢性の心筋障害により心機能が低下した状態であり、生命予後のきわめて悪い、終末的な病態である。近年、慢性心不全症例のうち、収縮機能が保持された心不全（HF-PEF）の存在が注目されるようになった。そこで、本研究では HF-PEF と心筋傷害の関連を明らかにすることを目的とした。当院に入院した慢性心不全患者 313 例のうち収縮機能が保持された心不全は 151 例を検討したところ、心筋膜障害 H-FABP は独立した危険因子 (hazard ratio 1.165 per 1 ng/mL increase, 95% confidence interval 1.034-1.314, $p=0.012$) であった。これらのことから、収縮機能が保持された心不全にも潜在性心筋傷害が存在し、HFABP は収縮機能が保持された心不全においてもその予後を予測する独立した因子であることが明らかとなった。

A. 研究目的

ACE 阻害薬や β ブロッカー、抗アルドステロン薬の使用により、肥大型心筋症、拡張型心筋症に伴う心不全患者の予後は改善されつつある。しかしながら、一度発症した心不全は、上記の薬剤により受容体活性を抑制によっても、胎児型遺伝子の発現や線維化をはじめ、緩徐に心機能障害が進行することが知られている。すなわち、慢性心不全は、種々の原因から生じる慢性の心筋障害により心機能が低下した状態であり、薬剤に抵抗性で生命予後がきわめて悪い、終末的な病態であるといえ、その詳細なメカニズムの解明が重要である。

近年、慢性心不全症例のうち、収縮機能が保持された心不全（HFPEF）の存在が注目されるようになり、これまでの報告では、全体の 4 割強を HF-PEF が占めている。HFPEF は、交感神経活性の亢進、心筋細胞周囲の線維化、心筋細胞肥大などとの関連が知られている。一方で、我々を含め、多くの施設から、心筋傷害マーカーの一つである H-FABP や troponin T と、収縮力の低下した心不全との関連に関する報告がなされているが、HFPEF と心筋障害の関連に関しては明らかではなかった。そこで、本研究では HFPEF の進行における心筋傷害の存在の意義を明らかにすることを目的とし、臨床研究を行った。

B. 研究方法

当院にうつ血性心不全や不整脈の検査目的で入院した連続 350 例の患者を対象とした。臨床背景、心臓カテーテル検査や超音波心臓図、血液検査にて、III 度以上の弁膜症、3 か月以内の ACS の既往、血清クレアチニン値 2.0 mg/dl 以上の患者を除外した 313 例の心不全患者の検討を行った。313 例のうち、HFPEF と収縮機能が低下したに分類し、エンドポイントを心血管死、もしくは心不全悪化による再入院とした。

（倫理面への配慮）

超音波心臓図検査、血液生化学検査などは、一般診療範囲で行ない、患者負担の増加はない。また、使用済み検体は、施設の取り決めに従い、廃棄物の物理的封じ込めを徹底している。心不全患者の研究プロトコールは山形大学医学部倫理委員会で承認を受けて、患者からは文書で同意を得ている。

C. 研究結果

HFPEF 患者の観察期間の中央値は 694 日であった。HFABP を 3 分位にわけ、カプランマイヤー解析を行うと HFABP が上昇するごとに、心血管イベントの発症率が高いことが明らかとなった。H-FABP を用いて心血管イベン

トに関する ROC カーブを作成すると、カットオフ値は 4.3 ng/ml (AUC 0.70、感度 0.71、特異度 0.68) で、年齢、BNP、左房径に比べて感度特異度とも優れていた。多変量解析において、心筋膜障害を意味する H-FABP 上昇は独立した危険因子 (hazard ratio 1.165 per 1 ng/mL increase, 95% confidence interval 1.034-1.314, p=0.012) であった。

D. 考察

これまで、我々は HFPEF の進行と心臓線維化マーカーである ICTP の関連に関して報告したが、心筋障害との関連は明らかでなかった。一方、I-123-MIBG 心筋シンチグラムを用いた検討を行い、uptake-1 の低下 (H/M 比の低下)、カテコールアミンの心臓でのスピルオーバーの亢進 (washout rate の亢進) を伴うと HFPEF 患者の予後が優位に悪いことを報告している。交感神経活性の亢進が、心筋障害の程度と密接に関連していることが知られていることから、HFPEF 患者の中の中には、交感神経活性の亢進している患者が存在し、そのため心筋障害が亢進し心予後が低下していることが想定された。

E. 結論

HFPEF にも潜在性心筋傷害が存在し、HFABP は HFPEF においてもその予後を予測する独立した因子であることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tamura H, Watanabe T, Nishiyama S, Sasaki S, Wanezaki M, Arimoto T, Takahashi H, Shishido T, Miyashita T, Miyamoto T, Hirono O, Kayayama T, Kubota I. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels predict left atrial appendage dysfunction in patients with acute ischemic stroke. *J Cardiol.* 2012; 60(2); 126-132
2. Kutsuzawa D, Arimoto T, Watanabe T, Shishido T, Miyamoto T, Miyashita T, Takahashi H, Niizeki T, Takeishi Y, Kubota I. Ongoing myocardial damage in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Cardiol.* 2012; 60(6); 454-461
3. Suzuki S, Shishido T, Funayama A, Netsu S, Ishino

M, Kitahara T, Sasaki T, Katoh S, Otaki Y, Watanabe T, Shibata Y, Mantovani A, Takeishi Y, Kubota I. Long pentraxin PTX3 exacerbates pressure overload-induced left ventricular dysfunction. *PLoS One.* 2013; 8(1); e53133

4. Funayama A, Shishido T, Miyashita T, Netsu S, Otaki Y, Arimoto T, Takahashi H, Miyamoto T, Watanabe T, Konta T, Kubota I. Renal tubulointerstitial damage is associated with short-term cardiovascular events in patients with myocardial infarction. *Circ J.* 2013; 77(2); 484-489

2. 学会発表

1. Kadowaki S, Shishido T, Narumi T, et al.; Multiple kidney biomarkers can risk-stratify chronic heart failure patients. American Heart Association Scientific Sessions 2012. 3-7 Nov 2012; Los Angeles
2. Sasaki S, Tamura H, Watanabe T, et al.; Left atrial ejection fraction is a feasible parameter to predict poor prognosis in patients with heart failure and sinus rhythm. American Heart Association Scientific Sessions 2012. 3-7 Nov 2012; Los Angeles
3. Katoh S, Shishido T, Arimoto T, et al.; Combination of iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging and heart-type fatty acid binding protein for risk stratification in heart failure with preserved ejection fraction. American Heart Association Scientific Sessions 2012. 3-7 Nov 2012; Los Angeles
4. Narumi T, Shishido T, Kadowaki S, et al.; Cardiac-specific overexpression of high-mobility group box 1 protects cardiomyocyte from apoptosis during the pathogenesis of doxorubicin cardiomyopathy. American Heart Association Scientific Sessions 2012. 3-7 Nov 2012; Los Angeles

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—急性心不全入院中の血中尿素窒素値の変化と退院後予後に関する検討—

研究分担者：下川 宏明（東北大学大学院 循環器内科学分野）

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として設立されて以来、疫学的・基礎的・臨床的研究を継続して行ってきた。分子生物学や遺伝学の進歩のもと、特発性心筋症に関する新たなエビデンスが蓄積されてきた一方、これらのエビデンスを臨床に還元できていないのが現状である。本研究班では、蓄積されたエビデンスを分析し、診療技術に還元することを大目標とする。従来の個別研究に加え、サブグループ研究班の計画および遂行を進めた。前年度に引き続き、心臓MRI検査の心筋症診断への有用性、サルコイドーシスの診断、肥大型心筋症の我が国全体の遺伝子変異の解析準備などを進めた。また、研究成果の社会への還元として、心筋症患者を含む心不全患者を対象にした市民公開講座を開催した。

A. 研究目的

わが国では心血管疾患の有病率が増加している。心血管疾患は進行性疾患と考えられ、心不全はその末期的段階である。心不全を発症すれば予後は不良であり、診療コストの増加は先進諸国においては国家的問題と考えられている。心血管疾患が増悪する過程において急性心不全症候群(AHFS)の発症が最も重要な契機であると思われ、その発症のメカニズムと発症予防法の解明が必要と考えられる。このような状況を背景にして、我々は心不全の病態生理の中心である交感神経系やレニンアンギオテンシン系の活性を反映すると考えられている血中尿素窒素(Blood urea nitrogen: BUN)のAHFS入院中の変化と退院後の予後の関連について検討した。

B. 研究方法

2007年に東北大学病院、岩手県立中央病院、大崎市民病院、みやぎ県南中核病院にAHFを発症して入院した症例を後ろ向きに連続登録した(N=497)。症例登録は研究担当医師が各施設を訪問してカルテ調査を行い、急性心不全入院時、24-72時間後、退院前のデータを収集した。また、退院後の予後について2011年2月まで調査した。

本解析の対象では急性心筋炎(N=1)やたこつぼ心筋症(N=3)、透析を必要とした症例(N=5)、データが不十分な症例(N=50)、入院中に利尿薬の投与を受けなかった症例

(N=43)、院内死亡例(N=50)を除外し、最終的に337例を対象とした。入院中のBUN変化について、(退院時BUN-入院時BUN)から得られた値の3分位に基づき、BUN不変群(Δ BUN-1.64~5.73mg/dl, N=113)、BUN減少群(\leq -1.63mg/dL, N=112)、BUN増加群($>$ 5.73mg/dL, n=112)に分けて解析を行った。

糸球体濾過量(eGFR)はMDRD法を用いて算出した。入院中の腎機能悪化は退院時の血清クレアチニン(Cre)が入院時Creより0.3mg/dl以上増加と定義した。

統計解析には解析ソフトとしてSPSS version 19を用いた。BUN変化と予後の関連を検討するために、退院後の全死亡をアウトカムとしてKaplan-Meier曲線、並びに入院時の因子、入院中のBUN変化に影響しうる因子で補正したロジスティック回帰モデルを作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は2009年に東北大学倫理委員会の承認を受けて開始した。以後、追跡期間を通じて倫理的問題は生じなかった。

C. 研究結果

症例全体の特徴は、平均年齢76±12歳、男性は51.9%で、虚血性心不全は27.9%であった。BUN増加群はBUN不変群に比較し高齢で、来院時の収縮期血圧が高い傾向を認めた。

一方、BUN 減少群は来院時の BUN、Cre が高値であり、心不全が重症の傾向を認め、強心薬の使用が最も多かった (表 1)。

Groups	BUN減少群 (n=112)	BUN不変群 (n=113)	BUN増加群 (n=112)	P value
年齢 (歳)	76.7 ± 11.9	73.7 ± 13.0	77.6 ± 10.6	0.04
性別 (%)	58.0	51.3	46.4	0.22
心不全入院歴 (%)	30.4	24.8	33.0	0.38
虚血性心疾患 (%)	28.3	28.6	26.8	0.28
Nohria profile C (%)	33.9	12.4	12.5	< 0.001
Clinical scenario (%)	52.7	49.6	62.5	0.13
収縮期血圧 (mmHg)	142.4 ± 36.4	146.2 ± 33.9	153.3 ± 37.0	0.07
拡張期血圧 (mmHg)	81.3 ± 26.1	84.3 ± 21.8	86.1 ± 22.0	0.30
心拍数 (回/分)	94.2 ± 27.9	101.2 ± 15.8	70.7 ± 13.8	0.17
LVEF (%)	45.6 ± 16	45.2 ± 16.5	45.9 ± 16.2	0.96
血清Hb (g/dL)	11.6 ± 2.5	12.4 ± 2.2	11.4 ± 2.2	0.006
BUN (mg/dL)	34.8 ± 17.4	21.1 ± 10.6	24.4 ± 12.9	< 0.001
血清Cre (mg/dL)	1.4 ± 0.9	1.0 ± 0.6	1.2 ± 0.8	0.001
血清Na (mEq/L)	139.5 ± 4.4	141 ± 3.9	140.8 ± 4.0	0.02
血清K (mEq/L)	4.4 ± 0.4	4.2 ± 0.5	4.1 ± 0.7	< 0.001
BNP (pg/mL)	1360 ± 1662	939 ± 709	1177 ± 1167	0.06
ドパミン (%)	8.9	8.0	1.8	0.06
ドブタミン (%)	14.3	8.0	3.6	0.02
絶食期間 (日)	1.9 ± 1.9	1.4 ± 0.7	1.6 ± 0.9	0.02
入院期間 (日)	32.5 ± 20.3	29.0 ± 20.6	29.6 ± 17.5	0.36

表 1 : 症例背景

退院後の全死亡に対する生存曲線では、BUN 不変群の予後が最も良好であり、BUN 減少群、BUN 増加群には有意差は認めなかった (図 1)。

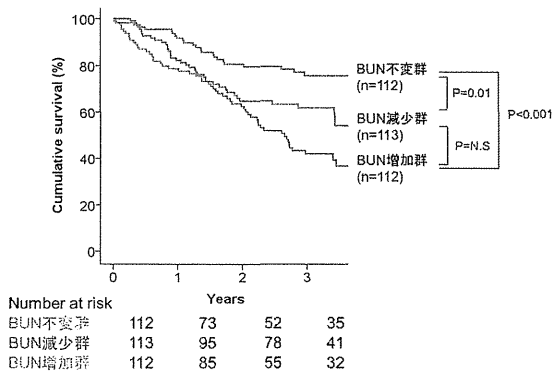


図 1 : 退院後の全死亡に対する生存曲線

しかしながら、全死亡に対する多変量を投入したロジスティック回帰分析では、BUN 増加群が退院後最も予後不良であることが示唆された (ハザード比 4.26; 95%信頼区間 2.14-8.52, $p < 0.001$)。さらに入院時の BUN、Cre、入院中の Cre の変化で層別化した解析でも BUN 上昇する症例は有意に退院後予後が不良であった (図 2)。

さらに、入院中に BUN が増加する入院時の予測因子について検討したが、来院時の血圧高値が入院中の BUN 上昇と有意に関連する (オッズ比 1.81, $P=0.03$) 一方で、入院時に

β 遮断薬を内服している症例では、入院中の BUN 増加のオッズ比が有意に低かった (オッズ比 0.51, $P=0.047$)。

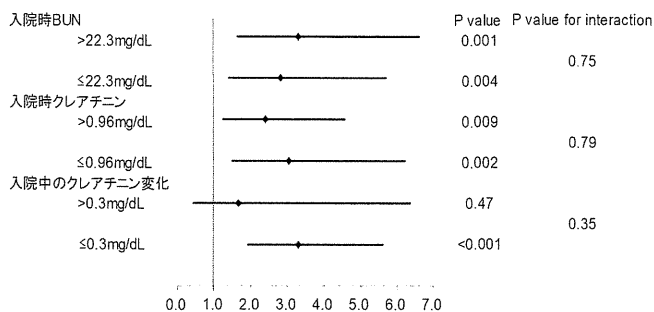


図 2 : 入院時の BUN、Cre、入院中の Cre 変化と死亡リスク

D. 考察

本研究は急性心不全入院患者における入院中の BUN 変化と退院後の予後を検討した初めての報告である。急性心不全症例で、入院中に BUN が安定して経過した症例は退院後予後が良好であり、一方、BUN が増加する症例が最も退院後イベントが多かった。

これまで急性心不全において、入院時の BUN 高値が院内、退院後の予後と関連することが示されてきた。²⁾⁻³⁾しかし、急性心不全入院中は利尿薬の投与や腎機能障害の出現等による体液バランスの変化、さらに交感神経系やレニンアンギオテンシン系の活性化が生じ、入院中の BUN は増加が増加し予後に影響するものと考えられる。一方、入院時に BUN 高値であっても入院中に低下する症例は、入院時の状態が重症であっても予後が比較的良好であった。BUN の変化が急性心不全のリスク層別化に有用であることを示唆している。

入院時の収縮期血圧上昇は入院中の BUN 増加の予測因子であった。入院時の収縮期血圧が高い症例は院内予後が良好であることが示されているが、¹¹⁾それらの症例の中で入院中に BUN が増加する症例は予後が不良である可能性があり、血圧が保たれた症例であっても BUN の変化に十分な注意を払う必要がある。

本研究では入院時に β 遮断薬を内服している症例は BUN の上昇のリスクを軽減させる可能性を示した。 β 遮断薬には交感神経系の抑制の他に腎保護効果がある事が示され、¹²⁾BUN 上昇を回避することが可能であると考えられる。したがって、心不全の標準治療薬である β 遮断薬を十分に投

与することは、心不全が増悪した際に BUN 上昇を回避し、予後を悪化させない可能性がある。

本研究の限界として、BUN の変化と神経液性因子の関連を示すデータがない、後ろ向きの研究の研究である、栄養に関するデータがない、心不全の入院期間が欧米よりも長い、ことが挙げられる。

E. 結論

急性心不全入院中に BUN 値が上昇する症例では退院後予後が不良であり、生存退院後の長期予後予測には BUN の定点評価よりも入院中の変化を評価することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Miura M, Shiba N, Nochioka K, Takada T, Takahashi J, Kohno H, Shimokawa H, on behalf of the CHART-2 Investigators. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction –An interim analysis of the CHART-2 Study- *Eur J Heart Fail.* 14:367-376,2012.

2) Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takahashi J, Takada T, Miyata S, Hiramoto T, Inoue K, Tamaki K, Shiba N, Shimokawa H. Prognostic impact of blood urea nitrogen changes during hospitalization in patients with acute heart failure syndrome. *Circ J.* (in press)

3) Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Takada T, Tadaki S, Miyata S, Shiba N, Shimokawa H, for the SUPPORT Trial Investigators. Supplemental benefit of angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial: rationale and design. *J Cardiol.* (in press)

2. 学会発表

1) Miura M, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic Impact of Blood Urea Nitrogen Increase during Admission in Patients with Acute Heart Failure Syndrome. European Society of Cardiology Congress 2012 (August 25-29, Munich, Germany)

2) 三浦正暢、坂田泰彦、後岡広太郎、高田剛史、高橋 潤、平本哲也、井上寛一、田巻健治、

下川宏明. 急性心不全入院中の BUN 増加は長期予後を予測する. (YIA 研究部門最優秀賞受賞) 第 155 回日本循環器学会東北地方会 (仙台) 2012 年 12 月 8 日

3) Miura M, Sakata Y, Takada T, Nochioka K, Miyata S, Takahashi J, Hiramoto H, Inoue K, Tamaki K, Shiba S, Shimokawa H. Plenary Session: Prognostic Impact of Blood Urea Nitrogen Increase during Hospitalization in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. 第 77 回日本循環器学会学術集会 (横浜) 2013 年 3 月 15 日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—心臓間質細胞と心筋細胞の相互作用による心臓恒常性維持機構とその破綻である心不全発症機序—

研究分担者：永井 良三（自治医科大学・東京大学）

研究要旨

これまで、心不全研究の中心は心筋細胞、冠動脈を中心とした研究であったが、心筋細胞は心臓を構成する細胞の中では、約半分程度にしかすぎず、間質細胞とよばれる心臓線維芽細胞や炎症系細胞などが残りの大部分を占める。本研究では、この間質の細胞に着目し、心臓の恒常性維持にどのように関わっているのかを解明し、さらに、どのようにその恒常性維持機構が破綻し心不全を発症するかを検討した。特に、心臓内に存在する心臓マクロファージに着目し、恒常性の維持、心不全の発症にかかわっていることを明らかにした。心臓のマクロファージは、心筋細胞との相互作用を介して、重要な働きをしており、今後新しい診断、治療の標的となりえる。

A. 研究目的

心臓を構成する細胞は心筋細胞に加えて、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞を中心とする冠動脈系細胞、心臓線維芽細胞、炎症系細胞と多種にわたる。従来、心機能を検討する実験においては、心筋細胞を中心に解析が行われているが、近年、心筋細胞以外の細胞、いわゆる間質の細胞の役割が注目されており、本研究室から心臓線維芽細胞の心不全における重要性を報告してきた。本研究計画では、心臓の間質の細胞のうち、心臓マクロファージに着目して、心臓恒常性における機能解析、および心筋細胞と心臓マクロファージ間の相互作用の破綻が心不全の発症に関係するかどうかを検討し、新たな心臓の恒常性維持機構の解明および破綻メカニズムを解明から、新しい治療標的を検索することを目的とする。

B. 研究方法

野生型マウスにおいて、クロドロネートリポソームを用いて、マクロファージを除去し、心臓のマクロファージを減少または障害を加えた状態で圧負荷心不全モデル（TAC）を作成し、心機能への影響を検討する。また、我々はすでに、TAC 時に心臓マクロファージの数を規定する因子として、腎臓由来の物質 X を同定している。この物質 X の上流遺伝子である転写因子 KLF5 を腎臓特異的にノックアウトした腎臓特異的 KLF5 遺伝子改変マウスを用いて、腎臓と心臓の恒常性維持機構を TAC モデルにおい

て解明する。さらに、TAC モデルによる左心不全モデルに加えて、肺動脈結紮モデルによる右心不全モデルも作成し、左心不全と右心不全における心臓マクロファージの関与、心筋細胞の反応性の差を検討する。

（倫理面への配慮）

動物実験については、東京大学内の動物実験法規に基づいて、実験計画書の提出、審査の結果、適正な実験計画であると判断されており、承認された実験計画書に基づいて、実験を行っている。

C. 研究結果

クロドロネートリポソームを投与したマウスは、それだけで、心筋細胞の代謝機構の異常を呈しており、特に TCA サイクルが働きづらくなっており、心臓のマクロファージは、心臓の恒常性維持に必要なことが判明した。さらに、このメカニズムは心臓マクロファージ由来の分泌タンパク A が心筋細胞に作用して、心筋細胞の代謝を調節していることが明らかとなった。さらに、右心不全モデルにおいては、心臓マクロファージを除去しておく、完全房室ブロックで早期に死亡することを見出した。このことは、心臓の刺激伝導系においても、心臓マクロファージが、その恒常性維持機構に関係していることを示したものである。

腎臓特異的な転写因子 KLF5 ノックアウトマウスは、

TAC 時に腎臓から分泌タンパク X が分泌されなくなるため、心臓のマクロファージが増加せず、早期に心不全で死亡することを見出した。また、この分泌メカニズムは、心臓から脳-交感神経系を介して腎臓に分泌シグナルが入ることを明らかとし、心臓・脳・腎臓連携が存在し、心臓の恒常性維持に重要な働きをしていることが明らかとなった。

D. 考察

今回の検討から、心臓マクロファージが心筋細胞および心臓内の刺激伝導系細胞との相互作用を介して、心臓の恒常性維持および圧負荷等の心臓ストレスに対するストレス応答に重要な働きをしていることが明らかとなり、新たな診断、治療の標的として注目すべきであると思われた。さらに、この心臓マクロファージと心筋細胞との相互作用は分泌タンパクによって構成されており、この分泌タンパクも今後、治療の標的として有望であると思われた。また、心臓マクロファージのストレス応答時の増加メカニズムとして、腎臓の関与を明らかとしたことで、心腎連関の新たなメカニズムを同定し得た。この心腎連関は神経シグナルを介しており、今後、心不全治療として、脳や腎臓も研究標的とすべきあると考えられた。

今回、心臓マクロファージおよび腎臓からの重要な分泌タンパクを同定したが、今回同定したものに加えてさらに別の重要な因子も存在するはずであり、今後、網羅的検索を行い、さらなる標的タンパクの同定を行っていく予定である。

E. 結論

心臓マクロファージは心筋細胞との相互作用によって、心筋代謝、刺激伝導性を調節しており、心臓の恒常性維持およびストレス応答に関与している。特に、心不全、房室ブロックの発症に関与している可能性が高く、今後、新たな治療標的となることが予想される。また、心腎連関の心臓における最終のエフェクターも心臓マクロファージであることを同定し得たため、心腎連関のさらなる研究の突破口になることが予想される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujiu K, Nagai R, Contributions of cardiomyocyte-cardiac fibroblast-Immune cell interactions in heart failure development, *Basic Res in Cardiol*, *in press*, 2013
2. Asada K, Fujiu K, Imai Y, Kojima T, Sugiyama H, Suzuki T, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R. Intrathoracic Impedance Monitoring in Patients With Heart Failure: Correlation With Dehydration and Bleeding Events. *Circ J*, 76(11), 2592-8

2. 学会発表

1. Fujiu K, Manabe I, Nagai R, Krüppel-like factors and kidney function, *Biology and Pathobiology of Krüppel-like Factors (KLFs)* FASEB meeting, Snowmass Village, 2012/8/6-8/11, Colorado, USA
2. Fujiu K, Manabe I, Shibata M, Nagai R, Issei Komuro, Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor from the Kidneys is Essential for the Development of Heart Failure Through the Heart-Brain-Kidney Interaction, *The 29th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section*, 2012/10/26-10/27, Fukuoka, Japan
3. Fujiu K, Manabe I, Shibata M, Nagai R, Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor from the Kidneys is Essential for the Development of Heart Failure through the Heart-Brain-Kidney Interaction, *Annual Scientific Session of American Heart Association*, 2012/11/3-11/7, Los Angeles, USA
4. Fujiu K, Manabe I, Shibata M, Nagai R, Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor from the Kidneys is Essential for the Development of Heart Failure Through the Heart-Brain-Kidney Interaction, *International Forum*, *Annual Scientific Session of American Heart Association*, Los Angeles, 2012/11/3-11/7, USA

5. Fujiu K, Regulation of cardiac contractility by monocyte/ macrophage lineages, International Symposium on Development of Medical Technologies for Treating Intractable Cancers and Cardiovascular Diseases, 2013/3/1-3/2, Tokyo, Japan
6. Fujiu K, Manabe I, Nagai R, Kidney-Vascular Interaction Modulates the Formation of Aortic Dissection in Mice. 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2012/7/19-7/20, 福岡
7. 藤生克仁, 真鍋一郎, 柴田宗彦, 永井良三, GM-CSF を介した心腎連関により心臓は腎臓に保護されている. 第 14 回血管カンファレンス, 2012/7/27, 大宮
8. Fujiu K, Manabe I, Shibata M, Nagai R, Issei Komuro, Cardiovascular-Kidney Interaction Modulates Cardiovascular Disease via GM-CSF production, Vascular Inflammation symposium, 第 20 回日本血管生物医学会学術集会, 2012/11/30-12/7, 徳島
9. 藤生克仁, 臓器間連携を介した新規心不全発症機序, 第 2 回東京循環器フォーラム, 2013/1/26, 東京
10. Fujiu K, Manabe I, Shibata M, Komuro I, GM-CSF mediates the cardiac adaptive response through the heart-brain-kidney interaction, 2013/3/15-/3/17, 第 77 回日本循環器学会学術集会, 横浜

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし