

## 難治性疾患克服研究の対象となっている 121 疾患について

主任研究者； 友池 仁暢

疾患名； 特発性心筋症調査研究班

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について(特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。)

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和 50 年度 河合忠一	マウスでコクサッキーウイルスなどを接種し急性期、慢性期の拡張型心筋症モデルの開発に成功した。	動物
2	平成 61 年度 戸嶋裕徳	肥大型・拡張型心筋症の家族内発症、遺伝的異常を明らかにした。	ヒト
3	昭和 64 年度 安田寿一	肥大型・拡張型心筋症における 受容体細胞内情報伝達系やカルシウムイオン動態の異常を明らかにした。	動物
4	平成 2 年度 安田寿一	肥大型・拡張型心筋症における組織レニン・アンジオテンシン系の亢進を明らかにした。	動物
5	平成 5～7 年度 矢崎 義雄	心 Fabry 病を発見(Nakao et al. N Engl J Med 333:288, 1996)し、心 Fabry 病が、左室肥大を有する日本人(鹿児島県)男性患者の 3%、慢性血液透析を施行中の 1.2%、恒久ペースメーカー植え込み術を受けた鹿児島県男性患者の 1.2%に存在することを明らかにし、遺伝子異常の関与を明らかにした。	ヒト
6	平成 6～13 年 矢崎 義雄 篠山 重威	肥大型心筋症の原因遺伝子について検索し、 ミオシン重鎖のナンセンス変異など多数の遺伝子異常を発見した。	ヒト
7	平成 8 年度 篠山 重威	C 型肝炎ウイルスが拡張型心筋症、肥大型心筋症の原因のひとつであることを明らかにした。	ヒト
8	平成 8 年度 篠山 重威	心 Fabry 病 2 家系の遺伝子異常を明らかにした。	ヒト
9	平成 9 年度 篠山 重威	心筋トロポニン I 遺伝子変異が肥大型心筋症の原因となることを世界で初めて発見(Kimura A, et al. Nature Genet. 1997; 16: 379)	ヒト、文科省 科研事業と 分離不可
10	平成 9～10 年 篠山 重威	肥大型心筋症例の心室心筋では oncogene が発現しており、病態に關与する可能性を示した。	ヒト
11	平成 11 年度 篠山 重威	タイチン遺伝子変異が肥大型心筋症の原因となることを世界で初めて発見し、変異による機能変化を解明(Satoh M, et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999; 262: 411.)	ヒト、文科省 科研事業と 分離不可
12	平成 12 年度 篠山 重威	心 Fabry 病が、肥大型心筋症と診断された英国人男性患者の数%に存在することを明らかにした。	ヒト
13	平成 13 年度 篠山 重威	家族性肥大型心筋症の病因となる心筋ミオシン結合蛋白-C 遺伝子変異の日本人における特徴を明らかにした。	ヒト

14	平成 13 年度 篠山 重威 北畠 顕	心筋ミオシン分画に心筋炎を惹起するエピトープが存在する。	動物
15	平成 14 年度 北畠 顕	タイチン遺伝子変異が拡張型心筋症の原因となることを世界で初めて発見し、変異による機能変化が肥大型心筋症の場合とは逆であることを解明 (Itoh-Satoh M, et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002; 291: 385-393.)	ヒト、文科省 科研事業と 分離不可
16	平成 14 年度 北畠 顕	MLP 遺伝子変異が拡張型心筋症の原因となることを世界で初めて発見し、変異によってストレッチ反応が著しく減弱することを解明 (Knoll R, et al. Cell 2002; 111: 943-955.)	ヒト、文科省 科研事業と 分離不可
17	平成 14 年度 北畠 顕	伝導障害を伴った家族性拡張型心筋症の遺伝子異常と病理所見を明らかにした。	ヒト
18	平成 14 年 北畠 顕	高感度心筋トロポニン T を用いた心筋障害スクリーニングにより C 型肝炎ウイルス感染と心・血管障害の関連を明らかにした。	ヒト
19	平成 14 年 北畠 顕	心筋における TNF- $\alpha$ の持続的な発現が、心筋細胞を傷害し、拡張型心筋症様の病態を惹起することを明らかにした。	動物
20	平成 14 年 北畠 顕	圧負荷による心機能変化の際の Na/Ca exchanger の役割の解明	動物
21	平成 15 年度 北畠 顕	PD-1 遺伝子異常により抗心筋トロポニン I 抗体が出現し、心筋症の原因である可能性を明らかにした。	動物
22	平成 15 年度 北畠 顕	カペオリン 3 遺伝子変異が肥大型心筋症の原因となることを世界で初めて発見し、変異による機能変化を解明した (Hayashi T, et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004; 313: 178-184.)	ヒト、文科省 科研事業と 分離不可
23	平成 15 年度 北畠 顕	サイファー遺伝子変異が拡張型心筋症の原因となることを世界で初めて発見し、変異による機能変化を解明した (Arimura T, et al. J. Biol. Chem. 2004; 279: 6746-6752.)	ヒト、文科省 科研事業と 分離不可
24	平成 15 年度 北畠 顕	家族性拡張型心筋症における lamin A/C 遺伝子の新たな遺伝子異常を明らかにした。	ヒト
25	平成 15 年 北畠 顕	慢性血液透析患者における心筋障害と血清 HGF 濃度の意義を明らかにした。	ヒト
26	平成 16 年度 北畠 顕	HCN4 遺伝子変異が QT 延長を伴う心室性不整脈の原因となることを世界で初めて発見し、変異による機能変化を解明した (Ueda K, et al. J. Biol. Chem. 2004; 279; 27194-27198.)	ヒト、文科省 科研事業と 分離不可
27	平成 16 年度 北畠 顕	TCAP 遺伝子変異が肥大型心筋症、拡張型心筋症のどちらの原因ともなることを世界で初めて発見した。機能解析によって、肥大型心筋症変異は Z 帯構成要素間の結合を増強するのに対して、拡張型心筋症変異はそれを減弱することを解明 (Hayashi T, et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 44; 2192-2201.)	ヒト、文科省 科研事業と 分離不可
28	平成 16 年度 北畠 顕	遅発性肥大型心筋症孤発例における遺伝子異常を明らかにした。	ヒト

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和 47 年度 河合忠一	生検組織像の診断基準策定(1962)、全国アンケートを行い臨床像を明らかにした。	ヒト
2	平成 61 年度 戸嶋裕徳	心筋症診断のための「診断の手引き」を策定し、全国共通の診断基準を導入した。	ヒト
3	昭和 64 年度 安田寿一	肥大型・拡張型心筋症における家族内発症例の解析をもとに遺伝的発生機序解明のための検討を行った。	ヒト
4	平成 2～7 年 矢崎 義雄	拡張型心筋症の病因の一つとしてのウイルス性心筋炎の心筋障害における細胞性免疫を介する機序	ヒト
5	平成 6 年度 矢崎 義雄 平成 8 年度 篠山 重威	心 Fabry 病 7 例の心電図、心エコー図所見、2 家系の酵素活性および心筋病理所見を明らかにした。心 Fabry 病の頻度および心エコー図所見の特徴、心病変の経時的検討を行い、その臨床像を明らかにした。	ヒト
6	平成 8～10 年度 矢崎 義雄	拡張型心筋症の原因にウイルス性心筋炎が関与することが証明された。( <i>Jp Circ J</i> 60;609-617:1996.)	動物
7	平成 8～10 年度 矢崎 義雄	ウイルス性心筋炎から拡張型心筋症への進展機序に自己免疫が関与することを証明した(マウス)。( <i>Circulation.</i> 94;3348-3354:1996.)	動物
8	平成 9～11 年 篠山 重威	肥大型心筋症にみられる変異トロポニン T 蛋白が心筋収縮に与える影響を解明した。	動物
9	平成 10 年 篠山 重威	心筋症モデルハムスターを用い、心不全悪化因子であるエンドセリンの遺伝子構造を決定し、心臓での発現増大を見いだした。	動物
10	平成 11～13 年 度篠山 重威	拡張型心筋症の発症にウイルス性心筋炎の再感染が関与することを証明した(マウス)。( <i>Japanese Circulation Journal</i> Vol.63, No.10. 794-802, 1999)	動物
11	平成 12 年 篠山 重威	三世代にわたり臨床経過を観察し得た心ファブリー病の一家系を報告した。	ヒト
12	平成 12 年 篠山 重威	心筋細胞肥大に活性酸素種が細胞内情報伝達物質として働く。その下流のシグナル分子を同定した。	不可
13	平成 13 年 篠山重威	心不全悪化因子であるエンドセリンが不全心筋症において、産生が増大する分子メカニズムとして、心筋エネルギー代謝障害が関与することを明らかにした。	動物
14	平成 13 年度 篠山 重威 平成 16 年度 北畠 顕	心 Fabry 病の 5 剖検例の検討を行い、その病理組織学的特徴を明らかにし、心エコー図による予後予測因子を見出した。	ヒト
15	平成 13 年度 篠山 重威 平成 16 年度 北畠 顕	たこつぼ型心筋障害の成因(心筋気絶ではなく、未知の心筋障害機序の可能性を明らかにした)	ヒト
16	平成 13 年度 篠山 重威 平成 16 年度 北畠 顕	自己免疫性心筋炎・心筋炎	ヒト
17	平成 14 年度 北畠 顕	拡張型心筋症は心筋ストレッチ反応が著しく減弱することに起因する (Knoll R, et al. <i>Cell</i> 2002; 111: 943-955.)	文科省科研 費補助金事 業と分離不 可

18	平成 14 年度 北畠 顕	心肥大形成の際の転写因子 KLF5 が重要な働きをする。	動物
19	平成 14～16 年 度北畠 顕	拡張型心筋症の発症に抗心筋抗体が関与することを証明した(マウス)。( <i>Circulation Journal</i> Vol.68, No.7. 677-682,2004)	動物
20	平成 14～16 年 北畠 顕	カベオリン-3 の肥大心における役割を解明し、実際に心筋症の原因となることを明らかにした。	ヒト
21	平成 15 年 北畠 顕	C 型肝炎ウイルスによる心筋症発症には宿主側要因が重要で HLA 遺伝子の関与が重要であることを明らかにした。	ヒト
22	平成 15 年 北畠 顕	心筋炎の発症に NF- $\kappa$ B、マスト細胞が重要であることを明らかにした。血中心筋トロポニン T の持続上昇は心筋症の予後を悪化することを明らかにした。	ヒト
23	平成 14～16 年 北畠 顕	細胞外マトリックス分子テネイシン C は心筋組織修復に必要である一方、過剰発現は心室拡張、心不全を引き起こすことを明らかにした。	動物
24	平成 16 年 北畠 顕	日本人 673 人のミトコンドリアゲノム全塩基配列を決定し、ミトコンドリアゲノム多型データベース mtSNP を構築し、ミトコンドリア心筋症の病因変異と多型の鑑別を可能にした。(Tanaka M et al. <i>Genome Res</i> 14: 1832-1850, 2004)	ヒト
25	平成 16 年 北畠 顕	心臓リモデリングに MAPK が大きな役割を果たしている	動物 分離不可
26	平成 14～16 年 北畠 顕	拡張型心筋における抗心筋自己抗体の意義を明らかにした。	ヒト
27	平成 14～16 年 北畠 顕	TNF- $\alpha$ によって誘導された誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) が、刺激に対する心筋の収縮性を減弱させることを明らかにした。	動物
28	平成 14～16 年 北畠 顕	心筋における TNF- $\alpha$ の持続的な発現が、ミトコンドリアを傷害し、活性酸素の産生増加を介して、心筋障害を惹起することを明らかにした。	動物

### (3) 治療法(予防法を含む)の開発について

#### ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 2 年度 安田寿一	肥大型・拡張型心筋症におけるレニン・アンジオテンシン系抑制薬の効果を明らかにした。	ヒト
2	平成 4～10 年度 矢崎義雄	心拒絶反応に対する免疫寛容誘導法の発見 (Isobe M <i>Science</i> )	動物
3	平成 4～10 年度 矢崎 義雄	心不全と致死性不整脈に対する 遮断薬治療	ヒト
4	平成 12 年度 篠山 重威	移植心への遺伝子導入による拒絶反応の制御 (Suzuki J <i>Nature Medicine</i> )	動物
5	平成 12 年 篠山 重威	C 型肝炎ウイルスによる心筋症にインターフェロン治療の有効性を示した。	ヒト
6	平成 12 年 篠山 重威	シンバスタチンの長期投与が心筋血流量を増加させる。	動物
7	平成 15 年 北畠 顕	心筋炎の発症に NF- $\kappa$ B、マスト細胞が重要であることを明らかにした。	動物

8	平成 16 年 北島 顕	G-CSF による心筋梗塞のリモデリング抑制効果とそのメカニズムを明らかにした。心筋症による慢性心不全の進行には左室リモデリングが関与しており、サイトカインによるリモデリング予防治療の可能性を示唆する。	動物
---	-----------------	---	----

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 4～10 年度 矢崎 義雄	わが国における拡張型心筋症における・遮断薬治療の有用性を確立した。	ヒト
2	平成 9～10 年 篠山 重威	肥大型心筋症では、心筋虚血による運動時血圧反応低下が突然死の予測因子であることを示し、運動制限により突然死を防止しうることを証明した。	ヒト
3	平成 10 年度 篠山 重威	C 型肝炎ウイルスによる潜在する心筋障害とそれに及ぼすインターフェロンの効果を明らかにした。	ヒト
4	平成 11 年 篠山 重威	心筋症ハムスターに対して、エンドセリン受容体遮断薬が死亡率を著明に改善し、血行動態を改善することを見いだした。	動物
5	平成 11 年度 篠山 重威	心不全患者に対する温熱療法は、心不全患者において低下している血管内皮機能を改善させ、心機能を改善させる。	ヒト
6	平成 12 年度 篠山 重威	心筋症ハムスターにおいて、温熱療法は心不全により低下している血管内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)の発現を改善し、生命予後を改善させる。	動物
7	平成 13 年度 篠山 重威	C 型肝炎ウイルスによる潜在する心筋障害とそれに及ぼすインターフェロンの効果(第二報)	ヒト
8	平成 14 年度 北島 顕	心不全患者に対する温熱療法は、異常亢進している交感神経活性を低下させ、心不全に合併する不整脈を改善する。	ヒト
9	平成 14～16 年 北島 顕	野生型カベオリン-3 過剰発現により心筋細胞肥大を抑制しうることを証明した。	動物
10	平成 14～16 年度 北島 顕	心サルコイドーシス発症早期の有効な非侵襲的診断法の開発: 超音波 integrated backscatter 法での検討(Heart 2004;90:1275)	ヒト
11	平成 14～16 年度 北島 顕	拡張型心筋症に対する ブロッカー治療による冠微小循環の改善効果の検討(J Am Coll Cardiol 2005;45:318)	ヒト
12	平成 14～16 年度 北島 顕	拡張型心筋症に対する ブロッカー治療による左室 dyssynchrony の改善効果の検討(J Am Coll Cardiol 2005;45 Suppl (in press)	ヒト
13	平成 15 年 篠山 重威	FGF-1 の心筋細胞分化再早期の中胚葉誘導時期における心筋への分化方向決定に及ぼす影響 (Hidai C, et al. J Mol Cell Cardiol 35(4):421-5, 2003)	動物
14	平成 16 年 北島 顕	強力な心肥大物質であるエンドセリンによる心肥大を PPAR- 活性化薬であるフェノフィブレートが抑制することを見いだした。	動物
15	平成 16 年 北島 顕	NF- $\kappa$ B の活性化を阻害することで、アンジオテンシンによる心筋肥大、TNF- $\alpha$ による心筋傷害、および心筋梗塞後リモデリングが有意に抑制されることを明らかにした。	動物
16	平成 16 年 北島 顕	Th1/Th2 バランスは自己免疫性心筋炎の進捗を左右する。	

## ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 11 年度 篠山 重威	Gadolinium-DTPA Enhanced MRI による心サルコイドーシスの診断の試み	ヒト
2	平成 13 年 篠山 重威	新しく開発された免疫抑制薬 FTY720 がウイルス性心筋炎の治療に有効であることを動物モデルで示し、臨床応用の可能性を示した。	動物
3	平成 13 年 篠山 重威	サイトカイン遺伝子治療がウイルス性心筋症に有効であることを動物モデルを用いて明らかにした。	動物
4	平成 14 年 篠山 重威	マスト細胞の活性化、NF- $\kappa$ B 抑制により心筋炎の発症を抑制できることを明らかにした。	動物
5	平成 14 年 北畠 顕	骨格筋由来細胞の中に心筋細胞との共培養により心筋細胞への形質を獲得する細胞が存在することを報告した。細胞移植による心筋再生の基礎的検討である。	動物
6	平成 14～15 年度 北畠 顕	マウス分離心筋梗塞モデルを使用して生体や細胞に優しい環境を作り効率よく心筋を再生した。	動物
7	平成 14～15 年 北畠 顕	TGF- $\beta$ の抑制により肥大心の拡張障害と線維化が抑制されることを証明し、心筋障害の抑制が可能であることを示した。	動物
8	平成 14～15 年 北畠 顕	肥大心筋では MCP-1 を介す炎症反応が起こっており、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬はその抑制により間質の線維化を抑制することを示した。	動物
9	平成 14～15 年 北畠 顕	肥大心筋における反応性線維化がアンジオテンシン II 受容体拮抗薬により抑制されることを示した。	動物
10	平成 15～16 年 北畠 顕	Sca-1 陽性細胞と SP 細胞という二種類の成体心筋幹細胞の同定と単離を行い、下垂体後葉ホルモンであるオキシトシンにより心筋細胞に分化させることに成功した。	動物
11	平成 15～16 年 北畠 顕	細胞シート重層化による心筋組織の再生 (Cell sheet engineering for myocardial tissue reconstruction. Biomaterials. 2003;24:2309-2316.)	動物
12	平成 15～16 年 北畠 顕	細胞外マトリックス分子テネイシン C の発現レベルにより拡張型心筋症の進行度を正確に評価し、適切な治療法を選択できる可能性が示唆された。	ヒト
13	平成 15～16 年 北畠 顕	高血圧肥大心は線維化と拡張機能障害を発症するが、PPAR- $\alpha$ 活性化薬であるフェノフィブレートは、これら変化を抑制する。	動物
14	平成 15～16 年 北畠 顕	骨髄間葉系幹細胞を用いることにより、再生心筋細胞を分化誘導できる	動物

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	昭和 60 年	拡張型心筋症における慢性心筋炎の存在	戸嶋裕徳、和泉徹、河合祥雄、河村慧四郎、楠川禮造、関口守衛、松森昭、矢崎義雄、由谷親夫：日本循環器学会診療基準委員会報告診断基準：「慢性心筋炎の診断基準に関する研究」(1991-3 年度報告) Jpn Circ J 57(Supple 4):1414-1415,1994.
2	平成元年	家族性肥大型心筋症における原因遺伝子の同定	Jarcho ら NEJM 321:1372, 1989
3	平成元年～現在	心 Fabry 病を含む Fabry 病の病因遺伝子である a-galactosidase A 遺伝子の異常に関しては、これまでに 300 種類以上が報告されている。	The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8 <sup>th</sup> ed. 3733-3774, 2001
4	平成 2 年	Harvard 大学の Seidman らによる研究。肥大型心筋症で収縮蛋白(ミオシン)の遺伝子変異がみられることを発見して心筋症の新しい病因解明、病態、あるいは予後の診断に大きな進歩をもたらした。	Cell 62:990-1006, 1990
5	平成 2 年～2000 年代	遺伝子変異と臨床病型の関連についての知見集積	特発性心筋症調査研究班平成 15 年度総括・分担研究報告集 pp.67-69, 2004
6	平成 2 年～現在	家族性肥大型心筋症の病因に関しては 1990 年の心筋ミオシン重鎖遺伝子に始まり、心筋トロポニン T 遺伝子、心筋トロポニン I 遺伝子、トロポミオシン遺伝子、心筋ミオシン結合蛋白 C 遺伝子、必須および調節ミオシン軽鎖遺伝子、心筋 アクチン遺伝子、タイチン遺伝子、心筋トロポニン C 遺伝子、心筋ミオシン重鎖遺伝子の 11 種類のサルコメア蛋白の遺伝子異常が報告されている。また肥大型心筋症と同様の病態を示す代謝性疾患として Fabry 病、AMP キナーゼ サブユニット遺伝子異常による Wolff-Parkinson-White 症候群を伴う病態なども明らかにされつつある。	Lancet 363: 1881-1891, 2004
7	平成 14 年	拡張型心筋症において C 型肝炎ウイルスが重要であることが報告された。	Chest122:1348, 2002
8	平成 14 年	タイチン遺伝子変異は拡張型心筋症の原因となる	Gerull B, et al. Nat Genet. 30: 201-204, 2002
9	平成 15 年	拡張型心筋症においてエンテロウイルス、パルボウイルスが重要であることが報告された。	Circulation 108:945, 2003
10	平成 15 年	フォスフォランバン遺伝子変異は拡張型心筋症の原因となる	Schmitt JP, et al. Science 299:1410-1413, 2003

11	平成 16 年	心筋 K-ATP チャネル遺伝子 (ABCC9) の変異は拡張型心筋症の原因となる	Bienengraeber M, et al. Nat Genet. 36: 382-387, 2004
12	平成 16 年	心筋 Na チャネル遺伝子 (SCN5A) の変異は不整脈を伴う拡張型心筋症の原因となる	Circulation.; 110: 2163-2167, 2004
13	平成 16 年	心 Fabry 病は、遅発型肥大型心筋症と診断されたイタリア人女性患者の 12% に存在する。	Circulation 110: 1047-1053, 2004
14	平成 16 年	トロポニン I 遺伝子異常が始めて常染色体劣性遺伝形式の拡張型心筋症の原因と成りうる事が証明された。	Lancet. 363:371-2, 2004
15	平成 16 年	Muscle LIM protein が始めて肥大型心筋症の原因となりうる事が証明された。	Circulation. 107:1390-5, 2003.
16	平成 16 年	心筋再生に関する知識が集積	Circulation 109(23):2832-8, 2004
17	平成 16 年	心筋に対する自己抗体の存在と、DCM の病態についての報告 (自己抗体吸着による心機能改善)	N Engl J Med 347(22):1806, 2002
18	平成 16 年	拡張型心筋症に関してはその 20 ~ 30% に家族性があると考えられており、ラミン A/C 遺伝子、ジストロフィン遺伝子、デスミン遺伝子などのほか肥大型心筋症の病因遺伝子の異常による例も報告されている。	J Clin Invest 2003; 111: 175. (Erratum 111: 1433), 2003

(2) 発生機序の解明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	昭和 45 年	Swan-Ganz カテーテルの開発	NEJM 283:447, 1970
2	平成 2 年	カルシウムシグナリング異常が心不全発症の原因である	Cell 86,993,1990
3	平成 6 年	拡張型心筋症の一部が免疫異常に起因するとの認識と T 細胞活性化の関連の解明	Circulation 89(5):2421-32, 1994
4	平成 10 年	心筋症の動物モデルであるハムスターにおいて、エンドセリン遺伝子構造を決定し、心筋症ハムスター心臓での発現増大を見いだした。	J Cardiovasc Pharmacol 31: S392-4, 1998
5	平成 10 年	カルシニューリンが心肥大に関わる	Cell 93,215,1998
6	平成 10 年	型不明型心筋症の多様性とその移行性	池田義彦、河合祥雄、岡田了三、山口 洋: 型不明型心筋症の多様性とその移行性。J Cardiol 31(2):91-98,1998
7	平成 11 年	エンテロウイルスの protease 2A が直接ディストロフィン複合体を破壊することが証明され、ウイルス感染により心筋症を来す機序が始めて示された。	Nature Med 5:320-6, 1999
8	平成 13 年	不全心筋におけるエンドセリンの産生増大に心筋エネルギー代謝障害が関与する。	Circulation 103:2387-2394, 2001
9	平成 14 年	遺伝的なディストロフィン異常があればエンテロウイルスの心筋障害が著明に強いことが報告され、心筋症における遺伝的素因と環境因子との関連が示された。	Nature Med 8:872-7, 2002



10	平成 14 年	HB-EGF の関与に関する報告	Nat Med 8(1):35-40, 2002
11	平成 16 年	C 型肝炎ウイルスコア蛋白のトランスジェニックが心筋症類似の病変を発症することが明らかにされた。	Circ Res 96: 2005

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	昭和 46 年	ACEI(アンギオテンシン変換酵素阻害剤)の開発	Biochemistry 10:4033, 1971
2	昭和 59 年	心房性ナトリウム利尿ペプチドの同定(寒川)	BBRC 118:131, 1983
3	平成 14 年	Ca ブロッカーはミオシン異常による肥大型心筋症に伴う突然死を予防する(動物実験レベル)	J Clin Invest 109: 1013-1020, 2002
4	平成 16 年	Adiponectin が AMP-activated protein kinase の活性化を介して心肥大を抑制することを始めて証明した。Adiponectin は、心筋症に対する新たな治療と成りうる。	Nature Med 10: 1384-9, 2004

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	昭和 44 年	左室補助心臓の提案(クーリー)	TASAIO 15:252, 1969
2	昭和 55 年	植え込み型除細動器(ミルウスキー)の発明	NEJM 303: 322, 1980
3	昭和 61 年	ACE 阻害薬が重症心不全治療に効果がある	N Eng J Med 314,1547, 1986
4	平成 5 年	ブロッカーが心不全治療に効果ある	Lancet 342,1441,1995
5	平成 11 年	エンドセリン受容体遮断薬が、心筋症ハムスターの死亡率を著明に減少させることを見いだした。	Circulation 99:2171-2176, 1999
6	平成 11 年	両室ペーシング療法と植え込み型除細動器によるペースメーカー治療法の確立	N Engl J Med 352(3):225-237, 2005
7	平成 13 年	拡張型心筋症に対する免疫グロブリン吸着療法により、心機能が改善することが報告された。	Circulation 103:2681, 2001
8	平成 13 年	Fabry 病に対する遺伝子組換え酵素蛋白を用いた酵素補充療法により、腎臓・心臓・皮膚の毛細血管内皮細胞のスフィンゴ糖脂質の減少を認めた。	E Engl J Med 345: 9-16, 2001
9	平成 13 年	Fabry 病に対する遺伝子組換え a-galactosidase A 酵素蛋白を用いた酵素補充療法により、Fabry 病の症状のひとつである疼痛の改善および腎機能の改善を認めた。	JAMA 285: 2743-2749, 2001
10	平成 13 年	心サルコイドーシスのステロイド療法の評価	Am J Med 110(7):520-527, 2001
11	平成 14 年	細胞内 Ca 濃度を制御することで拡張型心筋症の病態を軽減出来る(動物実験レベル)	Nat Med 8: 864-871, 2002
12	平成 15 年	拡張型心筋症に対するインターフェロン治療により心機能が改善することが報告された。	Circulation 107:2793, 2003
13	平成 15 年	Fabry 病に対する遺伝子組換え a-galactosidase A 酵素蛋白を用いた酵素補充療法により、心病変における肥大の減少および心機能の部分的改善を認めた。	Circulation 108: 1299-1301, 2003
14	平成 15 年	HOCM の長期予後と薬物治療: 単施設で 103 例の HOCM の経過観察を行い、左室内圧較差自身は長期予後に影響しないこと、欧米のデータと異なり薬物療法(Naチャネル阻害薬)の効果が見られたことなどが、日本人の HOCM の特徴として明らかになった。	投稿準備中
15	平成 16 年	非持続性心室頻拍が頻発する心室性期外収縮を有す拡張型心筋症に対する植え込み型除細動器(ICD)の有効性を検討し、突然死に対する有効性が証明された。	N Engl J Med 350: 2151, 2004
16	平成 16 年	エンドセリンによる心肥大を、PPAR- 活性化薬であるフェノフィレートが抑制することを見いだした。	Circulation 109:904-910, 2004
17	平成 16 年	不整脈による突然死に対する植え込み型除細動器の臨床応用	N Engl J Med. 352(3):225-237, 2005

## ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1	昭和 42 年	心臓移植(バーナード)	Afr Med J 41:1271, 1967
2	平成 12 年 ~	細胞移植による心筋再生治療に関する知見の集積(幹細胞、ES 細胞工学、心筋細胞シートなど)	Circulation 109(23):2832-8,2004
3	平成 12 年	Fabry 病モデルマウスに対するレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療により、臓器の a-galactosidase A 活性の上昇および蓄積したスフィンゴ糖脂質の減少を認めた。	Proc Natl Acad Sci USA 97: 7515-7520, 2000
4	平成 13 年	骨髄細胞が心筋細胞に分化する	Nature 410,701, 2001
5	平成 13 ~ 14 年	Fabry 病モデルマウスに対するアデノ関連ウイルスベクターを用いた遺伝子治療により、臓器の a-galactosidase A 活性の上昇および蓄積したスフィンゴ糖脂質の減少を認めた。	Proc Natl Acad Sci USA 98: 2676-2681,2001, Hum Gene Ther 13: 935-9452002
6	平成 14 年	ホスホランバンを遺伝子導入することにより心不全が改善する	Nature Med 8,864, 2002
7	平成 15 年	ゼラチンを細胞の支持体として作製した心筋グラフトの移植実験	Circulation. 108 Suppl :II219-25, 2003
8	平成 15 年	コラーゲンを細胞の支持体として用いた心筋グラフトの開発	Heart Fail Rev. 8:259-269, 2003
9	平成 15 年	ファブリー病に対する組み換え -Gal A の補充療法により、心機能改善と左室肥大の退縮が証明された。	Circulation. 108:1299, 2003
10	平成 16 年	Fabry 病モデルマウス新生児に対するレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療により、臓器の a-galactosidase A 活性の上昇および蓄積したスフィンゴ糖脂質の減少を認めた。	Proc Natl Acad Sci USA 101: 16909-16914, 2004
11	平成 16 年	拡張型心筋症の病因のひとつであると考えられているコクサッキーウイルスによる心筋炎の発症機序の一部が明らかにされた。	J Genvirol 86:197, 2004
12	平成 16 年	骨髄間葉系幹細胞由来の心筋細胞を心筋特異的蛋白の発現によりセルソーターで収集し、移植すると長期間心臓に生着出来る。	Cardiovasc Res 65:334-344, 2005
13	平成 16 年	フィブリン膜上に心筋細胞を培養すると、心筋細胞シートを作製できる。このシートを利用することにより移植用の組織を作製できる。	Artifi Org 2005 (in press)
14	平成 16 年	心筋幹細胞の単離と分化誘導	Circ Res 95: 911-21, 2004 Proc Natl Acad Sci USA 100: 12313-8, 2003 Cell 114: 763-76, 2003
15	平成 16 年	サイトカインによる心筋梗塞治療	Nature 410: 701-5, 2001
16	平成 16 年	本邦における心臓移植の再開	日本循環器学会における心臓移植適応評価・移植 38 : 235-239 , 2003 .
17	平成 16 年	PPAR- 活性化薬であるフェノフィブレートは、高血圧肥大心の線維化と拡張機能障害を改善	J Am Coll Cardiol 43: 1481-1488, 2004

3. 現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1) 原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	C型肝炎ウイルスによる心筋症の発症頻度の解明	3年以内に解決できる	多施設共同研究や肝炎研究班との共同研究
2	PD-1 遺伝子異常の解明および心筋症における抗トロポニンI抗体の意義の解明	3年以内に解決できる	班研究で継続して行う
3	遺伝性拡張型心筋症の原因遺伝子は約15%の症例で明らかになっているに過ぎないため、さらに別の原因遺伝子の特定が必要	数年以内に半数程度の原因を解明可能	候補遺伝子アプローチ
4	遺伝性肥大型心筋症の原因遺伝子は約60%の症例で明らかになっているに過ぎないため、さらに別の原因遺伝子の特定が必要	数年以内に解明可能	候補遺伝子アプローチ
5	遺伝子変異と臨床病型	5年前後で解明可能	候補遺伝子アプローチ
6	拡張型心筋症患者における抗心筋抗体の検討	数年以内に解明可能	拡張型心筋症患者血清を用いた超微量分子解析
7	遺伝子を含めた発症・増悪に関連する因子の包括的検討	数年以内に解明可能	班研究を中心として全国的体制下で行う
8	日本全国における左室肥大を有する男性患者に対するFabry病(心Fabry病)のスクリーニング	可能	現在、研究を継続中
9	心Fabry病の新たな遺伝子異常の解明	可能	現在遺伝子解析進行中
10	肥大型心筋症において、拡張相へ移行していく機序ないしはリスクの検討	解決可能	調査班全体で対象例(臨床例)をエントリーし、各種検査法で経時的に評価
11	原因遺伝子や疾患感受性遺伝子の特定	ここ数年で解決可能	班研究を中心として全国的体制下で行うなど、大型課題として取り組む
12	発症や重症化の引き金になる蛋白分子の同定	10年以内に治療まで結びつける	班研究を中心として全国的体制下で行うなど、大型課題として取り組む
13	成因による拡張型心筋症の新分類	あり	なし

14	心筋ミオシンに存在する心筋炎惹起エピトープの構造決定	あり	30個のアミノ酸配列まで解析された。
15	心筋ミオシン応答性心筋炎惹起 T 細胞の分離・同定	あり	一部のクローンは同定されている。

## (2) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	遺伝子機能変化による心筋症発生機序の共通経路の解明	解決可能	動物モデルの作成を通じて数年以内にいくつかの共通経路が発見可能
2	ムスカリン M2 受容体ノックアウト・マウスを用いた同受容体を介する自己免疫機序の解明	解決可能	現在進行中
3	C 型肝炎ウイルスと HLA 遺伝子の関連の解明	極めて可能性大	3 年以内に明らかにする。
4	心筋炎における NF- $\kappa$ B マスト細胞活性化の意義の解明	極めて可能性大	3 年以内に明らかにする。
5	心筋症における心筋トロポニン T の持続的上昇のメカニズムを解明する。	極めて可能性大	3 年以内に明らかにする。
6	DCM にいたる免疫異常、ウイルス感染との関連、自己抗体の存在と発症の関連、サイトカインや炎症と発生機序の関連	10 年以内に可能	班研究を中心として全国的体制下で個別・学際研究を行う、大型課題として取り組む必要性大
7	構造遺伝子のみならず、調節遺伝子の異常と発症の関連	可能	班研究を中心として全国的体制下で個別・学際研究を行う、大型課題として取り組む必要性大
8	心 Fabry 病の病変の心筋特異性の解明	可能	現在、研究計画立案中
9	心 Fabry 病の予後の検討	可能	現在、研究を継続中
10	HCV 感染に伴う心筋障害のバイオマーカーによる評価 (住民健診受診者を対象)	可能	心筋 troponin T および血漿 BNP
11	透析患者における HCV 感染の心筋障害ならびに血管障害の関与	可能	心筋 troponin T, 血漿 BNP, 血清 HGF
12	心不全発症における心筋エネルギー代謝障害の役割に関する研究	可能	心不全モデル動物を用いて分子レベルで研究
13	アポトーシスの関与を定量化	10 年以内に可能	中型研究 疾患モデルから臨床例での検討
14	細胞内小器官の機能異常の分析	10 年以内	学際研究
15	心不全発症における心筋細胞死の分子機構	可能	今後数年
16	心筋炎の慢性化のメカニズム	徐々に解明されていく	negative costimulatory signal による心筋炎の調節、抗心筋自己抗体が認識する心筋細胞抗原の同定

(3) 治療法(予防法を含む)の開発

	課題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	血管網を伴った再生心筋組織の作製 (再生心筋組織のスケールアップ)	十分可能	血管になる前駆細胞の導入、血管新生に関わる因子の添加などを行い再生組織内に血管網を誘導
2	拡張型心筋症における免疫吸着療法による自己抗体除去	有効性は既にドイツ等で報告されている	複数の施設で臨床共同研究
3	C型肝炎ウイルス心筋症に対する抗ウイルス療法の開発	極めて可能性大	1年以内に予備的な臨床試験を開始
4	心筋症に対する抗マスト細胞療法	極めて可能性大	1年以内に予備的な臨床試験を開始
5	心筋幹細胞が心筋細胞へ分化する分子機構の解明と、in vivo における役割の検討	可能性大	In vitro における心筋幹細胞分化誘導モデルの確立と in vivo 心筋幹細胞移植モデルによる検討
6	サイトカインの慢性心不全患者における有用性の検討	可能性大	慢性心不全動物実験モデルを用いたサイトカイン治療効果の検討
7	遺伝子変異に基づく心筋症の病態軽減法の開発	原因が判明した心筋症の共通病態形成経路の修飾による治療(予防)法が開発可能	細胞レベル、動物レベルでの実験治療法の開発に数年を要する。ヒトへの応用はそれ以後となる
8	制限酵素 SmaI をミトコンドリアに送り込みミトコンドリア心筋症の病因である mt8993T>G 変異を除去する遺伝子治療法の開発	安定したベクターの開発が必要である	アデノ随伴ウイルスベクターの開発と安全性確認に3年間必要
9	拡張型心筋症の心筋組織変化の主体、間質の線維化を制御することにより、心不全の進展予防と心機能の回復を目指す。	可能	間質変化の鍵となる分子テネイシン C の生体内での機能解析と動物モデルを用いた治療応用実験をおこなう。
10	心 Fabry 病に対する酵素補充療法の有用性および安全性および治療開始時期および治療継続期間の検討	可能	現在、研究計画の立案を終了
11	各種薬物による肥大型心筋症における冠微小循環障害の改善効果の検討	冠微小循環障害を経時的に評価することで解決できる	臨床例に対して、各種薬物投与を行い、冠微小循環障害を経時的に評価
12	拡張型心筋症における遮断薬に対する responder と nonresponder の判別法の開発	各種検査法を駆使することで解決できる。	最新検査法をできるだけ用いて、多数の臨床例をエントリーして追跡調査していく。
13	心サルコイドーシスの Gadolinium-MRI によるスクリーニングと治療効果判定	可能	新しい撮像シーケンスを用いての試み
14	心不全に対するエンドセリン受容体遮断薬の改善効果の分子薬理学的研究	解決されることが期待される	分子薬理学的的手法を用いて、心不全モデル動物にて検討する。

15	拡張型心筋症による重症治療抵抗性心不全に対する(骨格筋等)細胞移植	可能	・現在ブタで検討中 ・臨床試験を検討
16	分子作動薬の開発	5年以内にプロトタイプ	製薬との連携
17	運動対容能の改善法の開発	可能	5年程度
18	胚性幹細胞の効率的培養法、特異的心筋細胞分化	可能	論文投稿中
19	慢性心筋炎に対する内科的治療法(多施設共同研究)	あり	現在ない
20	拡張型心筋症に対する血漿交換療法	あり	進行中
21	初期拡張型心筋症に対する 遮断薬治療の効果	あり(筋ジストロフィーで予防効果あり)	なし
22	転写因子 KLF5 の機能を抑制する薬剤の開発による心筋リモデリング予防	現在候補となる薬剤は同定し、マウスで効果は確認している。	より大型動物での検討を通じて臨床応用をめざす。
23	拡張型心筋症に対する免疫調節療法	可能性はある	慢性心筋炎の動物モデルの作成とそれを用いた免疫調節療法の実験

#### 4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法(重症化防止のための治療法)の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	心筋症に対するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬療法	解決可能	(心不全に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬の適応未承認)	心不全に対する適応承認を早期に実現する。
2	心筋症に対する抗マスト細胞療法	解決可能	(心不全に対する適応未承認)	抗ヒスタミン薬などの心筋症に対する適応拡大のための臨床試験を2年以内に開始する。
3	現行の遮断剤、ARB等による内科薬物治療の最適化	解決可能	(心不全に対する適応未承認)	登録作業と臨床試験
4	両室ペーシング、ICDの適応決定と普及	解決可能		臨床研究
5	疾患活動性の非侵襲的、正確かつ経済的な評価法の確立	解決可能		5年以内に、現在予備調査を行なっている、ELISAによるテネイシンCの血中濃度測定の有用性に関する評価、ならびに抗テネイシンC抗体を用いたイムノシンチグラフィの実用化を目指す。
6	ポータブルサウナによる温熱療法の普及	解決可能		ポータブルサウナを1年で完成させ、多施設共同研究を行い、効果を検討。
7	肥大型心筋症において、拡張相への移行(重症化)の機序・危険因子を同定し、それに対する対策の検討。	重症化の機序・危険因子の解明が早期にできれば、対策の検討可能	まず重症化の機序・危険因子の解明が必要	調査研究班全体で対象例のエントリーを早期に行う。
8	心サルコイドーシスに関しては新しいシーケンスを用い撮像の安定性を高める	解決可能	シーケンスの再開発	現在虚血性疾患をモデルに微小心筋障害の探索を試みている
9	遺伝子診断の確立によって遮断薬によく反応する患者を見いだす	解決可能		現在進行中のJ-CHF試験でSNPs分析の迅速化と診断精度の評価
10	遺伝子診断の確立によってACE阻害薬によく反応する患者を見いだす	解決可能		SNPs分析の迅速化と診断精度の評価
11	BNP・cTnTガイド下の心筋症診療	あり		大規模臨床試験を組織する。