

特発性心筋症に関する研究

《研究の概要》

特発性心筋症は心筋症とも呼ばれ 1980 年、世界保健機構 1 世界心臓病学会連合の心筋症委員会において「原因未知の心筋疾患」と定義されたが 1995 年には「心機能不全を伴う心筋疾患」と再定義され、従来の肥大型、拡張型、拘束型の他に不整脈原性右室心筋症を加えた分類がなされた。本症は疫学、臨床像、心行動態、診断、予後、治療法などにつきこれまで多くの知見が得られたが依然、難病であり致死的心不全や突然死を来す患者が少なくない。本症の成因については遺伝子変異、ウイルス感染や心筋構成蛋白に関連する免疫応答の異常、心筋のエネルギー代謝異常、また心筋微細構築の異常などに関する多くの問題が未解決である。治療も対症的で重症心不全に対しては心臓移植が考慮されるが我が国ではなお行われていない。

しかし近年、分子生物学、遺伝子工学、免疫学などの学際的領域の先端技術がヒトの生検心筋標本にも応用可能となり、さらに心筋症や心筋炎の動物モデルが開発され心筋症の成因解明や鑑別診断また治療法の検討にも有用であることが示唆されている。本事業は心筋症の成因解明や心臓移植に代わる細胞移植療法の可能性の検討などに重点をおいた研究遂行を目的とし心筋症にかかわるこれらの各領域における研究の推進と成果の総括を行った。下記に各分担研究の概要を示す。

1) 自己免疫と心筋症 (和泉): 心筋ミオシンから精製したロッドペプチドでラットを感作し、実験的自己免疫性心筋炎—拡張型心筋症モデルを作成した。本モデルにおける心筋炎を惹起する T 細胞エピトープを同定し、免疫担当細胞と心筋樹状細胞について検討し自己免疫による心筋症の心筋障害のメカニズムを明らかにした。

2) 心筋症ハムスター及び糖尿病ラットにおける ADP/ATP 担体蛋白 (AAC) の異常について (加藤): AAC はミトコンドリア内膜に存在し、膜の内外へ ADP、ATP の交換輸送を行う心筋エネルギー代謝に重要な蛋白である。拡張型心筋症のモデル動物である心筋症ハムスターでは心筋症が高度なほど AAC 含有率は減少し心筋症の成因の 1 つに AAC の異常が関与する可能性が考えられた。実験的糖尿病ラットでは心筋 AAC は正常群よりも有意の増加を認め適応機序が働くことが示唆された。

3) 心筋細胞の心臓内移植 (長尾): 心筋細胞、または心筋細胞に分化誘導されうる幹細胞を心臓内に移植し心不全治療法としての可能性について検討した。ハムスター胎児心筋細胞を成熟ハムスター心筋層内に移植すると移植心筋細胞の生着が組織学的に確認され心筋細胞の機能を維持することが明らかとなった。また癌細胞 P19embryonic carcinoma cells をハムスター心臓に移植し、細胞の分化を促進する retinoic acid を投与すると細胞は心筋内に生着しかつ細胞内筋原線維が組織学的に確認され移植された癌細胞は心筋細胞へ分化誘導されたことが示唆された。

4) 肥大型心筋症における脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の動態 (野田): 閉塞性肥大型心筋症の血中 BNP は正常及び他心疾患群より有意に高値を示した。細胞増殖と関

連した低分子量 G 蛋白質 ras p21 ras Family の CHras、Nras の発現を心筋生検組織で検索すると CHras の発現は対照群と比較して肥大型心筋症群で有意に発現し肥大型心筋症例では CHras の発現の強いものほど心筋細胞径が有意に大で CHras は肥大型心筋症の肥大形成に関与している可能性が示唆された。

5) 肥大型心筋症の成因に関する研究—心ファブリ病について(中尾):ファブリ病について疫学的、病理学的、分子遺伝学的検討を行った。左室肥大男性患者 230 人中 6 名に血漿 α ガラクトシダーゼ酵素活性低下が認められ、これらの症例は典型的ファブリ病と異なり全身症状を欠き、肥大心、心機能障害を主徴候としこれらを心ファブリ病と呼ぶ。これらの症例 6 名中 4 名にミスセンス変異が見られ 1 名は exon5 の Phe229Leu (F229L) 3 名は同じ exon2 の Glu66Gln (E66Q) であった。残り 2 名では exon 内の変異はなかった。

6) 心筋症の心筋微細構築(岡部、河村): 1) 拘束型心筋症(RCM)患者の心筋間質線維化と左室圧最大下降速度との間に有意の負相関が認められ、心室での線維化と拡張障害との関連が示唆された。心筋線維化は免疫組織学的にはⅢ型コラーゲンの増殖が主体であった。家族性の RCM2 家系について心筋収縮蛋白遺伝子の解析を行い心筋ミオシン結合蛋白 C と β ミオシン重鎖の遺伝子に変異が認められた。2) 左室部分切除術を施行された拡張型心筋症患者(n=13)の手術時切除心筋を用い、浸潤炎症性細胞を免疫組織化学的に同定、定量しまた心筋内ウィルスゲノムの有無を検索した。術後早期に、心不全で死亡した 3 例では、生存 8 例に比較して、炎症性浸潤細胞の数(/mm²)が多い傾向を認め、エンテロウィルスゲノムは 3 例中 2 例で陽性であった。一部の拡張型心筋症例において、高度の炎症性細胞浸潤(活動性心筋炎)が認められ、病因・病態への関与が示唆され左室部分切除術に際して予後不良となる可能性がある。

研究者氏名及び所属機関

研究者氏名	所属機関及び地位	分担研究課題
和泉 徹	北里大学医学部内科・教授	自己免疫と心筋症
加藤光敏	東京慈恵会医科大学付属青戸病院 ・内科・講師	心筋症ハムスターおよび糖尿病ラットにおける ADP/ATP 担体蛋白の異常について
長尾 桓	東京医科大学 第 5 外科・教授	心筋細胞の心臓内移植
野田俊之	岐阜大学医学部第二内科・助手	肥大型心筋症における脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の動態
中尾正一郎	鹿児島大学医学部第一内科 ・助教授	肥大型心筋症の成因に関する研究： 心ファブリ病について
岡部 眞	大阪医科大学 第 3 内科・助手	心筋症の心筋微細構築

研 究 報 告

研究者の分担研究報告をそれぞれ、Ⅰ研究目的、Ⅱ研究計画及び材料と方法、Ⅲ研究成果、Ⅳ考察の順に述べる。

1 自己免疫と心筋症（和泉 徹、北里大学医学部 内科）

Ⅰ 研究目的

我々はラットにおいて自己タンパクである心筋ミオシンを感作することにより自己免疫性心筋炎が発症し、また繰り返し同じ抗原で感作すると拡張型心筋症に移行することを明らかにした。即ちこの動物モデルでは自己免疫機序を介して拡張型心筋症に至ることが実証された。本研究ではこの動物モデルを用いヒト心筋症の診断、治療に役立てるべくエピトープの同定、ミオシン反応性 T 細胞株の樹立、心筋樹状細胞の性状について検索した。

Ⅱ 研究計画及び材料と方法

既に明らかにされている心筋炎惹起能を有するブタ心筋ミオシン重鎖 96 アミノ酸に相当する DNA を正常ラット心より抽出した mRNA から RT-PCR 法にて増幅し、さらに心筋ミオシン重鎖 α 鎖、 β 鎖に分けそれぞれをタンパク発現ベクターとのリコンビナントとし、大腸菌誘導によりペプチド合成させた。このペプチドを 7 週齢のオスルイスラットにアジュバントともに感作し、感作後第 21 日に屠殺し肉眼的ならびに病理組織学的に観察した。さらに心筋炎が惹起されたラット心より T 細胞を抽出し、ミオシン反応性 T 細胞の培養を行いそのクロナリテイ解析を行った。また、心筋樹状細胞については正常ラット心にて確認され心筋炎発症ラット心では著明な増加を認めることを既に報告しているが、ヒト心筋における性状について検討を加えた。

Ⅲ 研究成果

エピトープつまり、心筋炎惹起能を有するペプチドについては現在までその殆どが心筋

ミオシン重鎖 α 鎖に存在するとの報告であったが、我々の感作実験の結果心筋ミオシン重鎖 α 鎖と β 鎖ともに心筋炎惹起能を有していることが明らかとなった。ミオシン反応性 T 細胞については自己抗原としての心筋ペプチドは MHC 拘束を受けるという観点から 15 個から 20 個程度のアミノ酸数であると考えられるが、現段階では我々が感作しているペプチドは 60 個程度のものであり、心筋炎惹起能を有するミオシンに対する反応性 T 細胞株の完全な樹立には至らなかった。しかし、エピトープに関しては蛋白分解酵素によりさらに小ペプチド化を進めており、*in vitro*にて同抗原による T 細胞の活性化を促進させ、ヒト心筋炎からの T 細胞レパトリーと比較できる段階にまで到達した。心筋樹状細胞については今回の検索結果によりヒト正常心においても同細胞の存在が確認された。現在ヒト心筋炎病理標本を用いて同細胞の同定、評価について更なる検討を加えている。

IV 考察

エピトープに関しては心筋ミオシン重鎖 α 鎖と β 鎖において同等の心筋炎惹起能を有していたことより各々のアミノ酸一次配列のホモロジーのある部分に存在していると考えられた。

同モデルにおいて免疫担当細胞は B 細胞ではなく CD4+T 細胞である。およそ 20 個程度のアミノ酸が MHC 拘束をうけ CD4+T 細胞に認識されるが、直接心筋細胞障害を引き起こすわけではない。つまり自己免疫と心筋症を結びつける心筋障害のメカニズムとしては、まず何らかの機序で自己タンパクが抗原提示細胞に提示され helper T 細胞の活性を促し、Th1 細胞から各種サイトカインが産生される。この心筋細胞壊死が見られる時期に iNOS の強い発現が確認されておりマクロファージが大量の NO 産生し心筋障害を引き起こしていると考えられる。さらに回復期には Th2 優位となり病変が消退することより、Th1 から Th2 への誘導が進まなかったり、再び Th1 優位のミオシン反応性 T 細胞の活性が惹起され心筋炎が再燃され慢性心筋炎、拡張型心筋症へと進展する可能性が考えられる。心筋の免疫担当として鍵を握っていると思われる心筋樹状細胞は正常ヒト心筋においても存在することが今回明らかとされた。つまり、動物モデルのみならずヒト心筋症でも同様にエピトープやミオシン反応性 T 細胞にたいする抗原提示細胞として心筋樹状細胞が関わり合い拡張型心筋症へ進展すると推論される。

2 心筋症ハムスターおよび糖尿病ラットにおける ADP/ATP 担体蛋白の異常について（加藤光敏，東京慈恵会医科大学付属青戸病院 内科）

I 研究目的

ADP/ATP 担体蛋白（AAC）はミトコンドリア内膜に存在し、膜の内外へ ADP、ATP の交換輸送を行う重要な蛋白であるが、J2N 系心筋症ハムスター、および Bio14.6 系心筋症ハムスター、またコントロールハムスターとしてゴールデンハムスターを用いて AAC に関して分子生物学的手法を用いて解析を行なう。また糖尿病動物心筋において、AAC に量的な異常が生じるかどうかについては全く知られていないため当研究室で開発した方法により、糖尿病ラットにおける AAC 含有割合を初めて測定し AAC の量的変化に関して検討するのが目的である。

II 研究計画及び材料と方法

AAC のクローニングはゴールデンハムスター心筋より mRNA を抽出し逆転写酵素を用いて cDNA を合成。cDNA より λ gt10 phage vector で cDNA library を作成した。作製したプライマーを用い、cDNA library より plaque hybridization 法により J2N、Bio14.6 の AAC クローニングを行った。続いて心筋より RNA を抽出し、希釈系を作製。J2N の AAC cDNA を probe として dot blot hybridization 法を施行し、各ハムスターAAC の mRNA レベルでの発現を比較し異常を検索した。糖尿病心筋における研究は Wistar ラットに 60mg/kg の STZ (streptozotocin) を静注し糖尿病ラットを作製。8 週後に心筋を摘出し左室自由心筋よりミトコンドリアを分離。AAC に特異的に結合する物質である eosin-5-maleimide (EMA) を用いて反応させ、EMA と結合させることによりミトコンドリア AAC を蛍光標識した。SDS-PAGE にて膜蛋白を泳動後、UV 照射によって AAC のバンドを確認し、デンストメーターにて、糖尿病ラットの AAC 含有率および含有量を測定した。同様に、24 週間の糖尿病ラットについても検討した。

III 研究成果

AAC の mRNA レベルでの発現は正常ハムスター > 非発症 J2N > J2N > Bio14.6 の順に低下しており、AAC の含有率が正常ハムスター > 非発症 J2N > J2N > Bio14.6 であった結果と一致した。以上より心筋症ハムスターでは AAC に mRNA レベルでの異常が存在し、AAC の量的異常と関連していると考えられる。糖尿病ラットの研究結果に関しては対照群ラット心筋では AAC の含有率は $12.1 \pm 0.21\%$ (mean \pm S. E. n=6) に対して、STZ 静注後 8 週の糖尿病ラットでは、 $14.3 \pm 0.44\%$ (mean \pm S. E. n=9) : $P < 0.01$ と、有意の AAC 含有率の増加を認めた。また 24 週の糖尿病ラットにおいては、 $15.2 \pm 1.35\%$ (mean \pm S. E. n=5) : $p < 0.05$ と同様に増加を認めた。

IV 考察

AAC の mRNA レベルでの発現は正常ハムスターが最も強く、心筋症の程度が強いハムスターほど AAC の含有率が低下していたが、上記のように AAC の減少と共に mRNA レベルでの発現低下が存在していた。これらより心筋症の病因の一つに AAC の異常が存在していると判断される。また STZ 糖尿病ラット心筋においては、AAC の含有率が有意に増加していた。これは不全心筋において AAC の含有量を有意に増加させることにより適応していることが推察される。以上実験的糖尿病心筋においては ADP/ATP 担体蛋白の量的変化が惹起されていると考えられた。

3 心筋細胞の心臓内移植 (長尾 桓 東京医科大学 第 5 外科)

I 研究目的

拡張型心筋症や心筋梗塞で高度の心機能障害をもつ心臓は、心移植以外に治療法がないのが現状である。本研究は増殖可能な胎児心筋細胞、或いは心筋細胞に分化誘導されうる幹細胞を心臓内に移植することによる治療法の可能性についての検討が目的である。

II 研究計画及び材料と方法

正常成熟 J2Nn ハムスターと心筋症ハムスター J2Nk (30 週令) に J2Nn ハムスターの胎児 (最終出産予定日)、或いは新生児 (生後 2 日目) の心筋細胞をハムスター心臓左室前壁に移植した。ハムスター心臓由来の線維芽細胞移植群を対照とし比較した。他の移植細胞としては増殖能の著明な pluripotent embryonic carcinoma cells (P19) を正常成熟 J2Nn ハムスター心臓と同様に移植した。いずれも免疫抑制薬として cyclosporin A 15mg/kg body weight/day 腹腔内投与した。carcinoma cells (P19) の分化誘導には retinoic acid 0.1 micro mol/kg body weight を移植後 3 日或いは 7 日目より 4 日間腹腔内投与。移植前および術後、経時的に心電図標準 4 肢誘導、胸部誘導を記録。実験終了時、心臓を摘出し組織学的に hematoxylin-eosin、Masson、van Gieson、PTAH 染色を行い移植細胞の状態を観察し、また免疫組織学的に desmin、vimentin を確認した。心筋細胞移植 J2Nn ハムスターでは移植後 8 週まで、P19 細胞移植ハムスターでは術後 2 週まで観察した。

III 研究成果

心筋細胞の移植を受けた正常成熟ハムスターの心電図は移植直後には心筋梗塞様の変化を呈したが、移植後 2 週以降は術前の心電図に改善した。また組織学的に移植部位に著しい angiogenesis を伴った移植心筋細胞の生着が認められた。一方心筋細胞の代わりにハムスター心臓の線維芽細胞を移植した群では、線維芽細胞は心臓内に生着はするが、心電図は最終的に陳旧性心筋梗塞の所見を呈した。

心筋症ハムスター J2Nk (30 週令) に J2Nn ハムスター胎児心筋細胞を移植した場合には移植細胞の生着は見られなかった。P19 細胞移植の場合には retinoic acid での分化誘導処理をしない群でも PTAH 染色で myogenic の protein がすでに確認された。retinoic acid 処置群では移植細胞内には著明に myogenic protein が染色された。心電図は移植直後に心筋梗塞様所見を呈したものが、retinoic acid 投与群では、1-2 週後の心電図は移植前のそれに戻っていた。

IV 考察

1) 心筋細胞移植を受けたハムスターでは組織学的に移植心筋細胞の生着が認められ、心電図は移植後 2 週以降に術前の心電図に改善した。これは線維芽細胞を移植した群での心電図が陳旧性心筋梗塞の所見のまま改善はないことより移植心筋細胞移植の場合は心筋内に生着し機能する可能性が示唆された。

2) recipient として心筋症ハムスター J2Nk (30 週令) を用い J2Nn ハムスター胎児心筋細胞の移植実験は成果が得られなかった。これは使用した心筋症動物の心筋障害が相当高度であったことと、免疫抑制が不十分であったためと考え、今後これらを考慮して再実験を計画している。

3) fetal、neonatal の心筋細胞は移植後、多少の細胞増加は期待できるものの、ごく僅かなものである。そこで増殖が旺盛で、分化誘導することにより cardiogenic の性質を獲得しうる pluripotent embryonic carcinoma cells (P19) の心筋内移植を試みた。移植された P19 細胞は retinoic acid での分化誘導処理をしない群でも PTAH 染色で myogenic

の protein がすでに確認された。retinoic acid 処置群では移植細胞内には著明に myogenic protein は染色され、このことは移植細胞が in vitro ですでに報告されているように収縮機能を持つ細胞に分化誘導さつつあることを物語っていると理解された。これを裏付ける所見として、同時に観察した心電図も移植直後に心筋梗塞様所見を呈したものが、retinoic acid 投与群では、1-2 週後の心電図は移植前のそれに戻っていたことから裏付けられる。

retinoic acid 同様 P19 を cardiogenic に分化誘導する DMSO の投与も試みたが、DMSO は経口投与であったため、十分な必要量が与えられなかったためか、in vitro のようなわけにはならなかった。

4 肥大型心筋症における脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の動態 (野田俊之 岐阜大学医学部第二内科)

I 研究目的

我々は、肥大型心筋症 (HCM) で心房性 Na 利尿ペプチド (ANP)、脳性 Na 利尿ペプチド (BNP) が上昇しており、閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) の心筋細胞のみに BNP が発現することを免疫組織学的に見い出した。一方、近年、GTP 結合蛋白質 (G 蛋白質) が受容体を介する細胞膜情報伝達系においてトランスデューサーとして働くことが明らかになった。低分子 G 蛋白質の一つである Ras p21 の mutant は、発癌、細胞増殖と密接に関係している。BNP も G 蛋白質を介した情報伝達を行うペプチドであること、G 蛋白質の一つの ras p21 ras Family (CHras、Nras) が培養心筋細胞において ANP 遺伝子の発現を活性化させること、HCM における心筋の錯綜配列や心筋細胞肥大は一種の腫瘍性変化と考えられることより、HCM の成因に Ras ファミリーが関与する可能性もある。従って、本研究の目的は、1) 各種心疾患、非閉塞性肥大型心筋症 (HNCM) と比較し HOCM で BNP が異常に上昇しているか否か、また、BNP とその second messenger である cyclic GMP の関係より BNP の HOCM の成因への関与を検討すること。2) G 蛋白質 CHras、Nras の HCM での発現の程度、また、その発現に関係する因子を検討すること。

II 研究計画及び材料と方法

1) 対象：年齢を整合させた NYHA 分類の I ~ II 度の HOCM (平均圧較差 39 ± 19 mmHg) ; 15 例、HNCM ; 15 例、高血圧性心疾患 (HHD) ; 10 例、大動脈弁狭窄症 (AS) (平均圧較差 41 ± 18 mmHg) ; 10 例、正常対照者 (Control) ; 10 例。方法：安静臥床後、肘静脈より採血した静脈血の血漿 ANP (pg/ml)、BNP (pmol/ml)、cGMP (pmol/ml) を RIA 法で測定。心エコー図法にて傍胸骨長軸像の左室 M モード記録より心室中隔壁厚、左室後壁厚を、心臓カテーテル法にて左室拡張期末圧を測定。

2) 対象：HCM ; 23 名、正常対照者 (control) (心疾患を疑い心筋生検を施行) ; 7 名。方法：左室・右室両室心筋生検標本を、CHras と Nras のモノクローナル抗体で染色し DAB で発色し、その発現の程度を検討。CHras の発現程度と、心筋細胞径、心筋錯綜配列の程度、心筋線維化の程度との関係を比較検討。

III 研究成果

1) 疾患群 (HOCM、HNCM、HHD、AS) では Control に比べて有意に ANP、BNP は高く、左室壁厚は厚く、左室拡張期末圧は高かった。疾患群のなかでは HOCM において BNP、ANP、BNP/ANP 比がすべて、HNCM、HHD、AS より有意に高かった。HOCM では HNCM と比較して BNP、ANP の上昇と左室壁厚、左室圧、および心室内圧較差の間に有意な関連は認めなかった。血漿 cyclic GMP も HOCM で有意に上昇し、他疾患群の約 1.5~2 倍の濃度であった。この上昇と心機能や心エコー検査結果との間に有意な関連は認めなかった。

2) Nras の発現は HCM 群と control 群の間に有意差は認められなかったが、CHras の発現は control 群と比較して HCM 群で有意に発現していた。HCM では control と比べて有意に心筋細胞径は大きく、その中でも CHras の発現の強いものほど心筋細胞径が有意に大きかった。心筋の錯綜配列の程度と CHras の発現との関係は認めなかった。心筋間質の線維化の強いものでは CHras の発現は強い傾向を示した。

IV 考察

1) HOCM においては BNP、ANP、特に BNP が特異的に上昇しており、この上昇は圧負荷、心筋量からは説明できないことより、HOCM に固有のものと考えられた。また、cyclic GMP は BNP の上昇に伴い上昇し、HCM の成因に BNP が何らかの役割を果たしている可能性が示唆された。

2) HCM において、CHras の発現は、細胞サイズの増加に比例して強くなり、心筋間質の線維化とともに増加するが、錯綜配列の程度とは相関しなかったことより、CHras は肥大型心筋症の肥大形成に関与している可能性が示唆された。

5 肥大型心筋症の成因に関する研究：心ファブリ病について (中尾正一郎 鹿児島大学医学部第一内科)

I 研究目的

肥大型心筋症の成因の一つであるファブリ病について疫学的、病理学的、分子遺伝学的検討を行った。ファブリ病は心肥大を呈する二次性心筋症の一つであるが、今まで極めて稀な疾患であると考えられていたために、内科特に循環器内科では肥大型心筋症の鑑別診断に挙げられることは少なかった。1898年にドイツ人皮膚科医ファブリに最初に報告されたファブリ病はリソソームの加水分解酵素の一つである α -galactosidase 活性の欠損並びに低下によって生じる伴性劣性遺伝形式をとる先天代謝異常症である。酵素活性異常により全身の臓器、特に皮膚、腎、神経、眼、心に ceramide trihexoside が進行性に蓄積するために、幼少児より被角血管腫、四肢末端痛、低汗症、角膜混濁などを生じ、その後、腎、心、脳の障害を生じ 30~40 歳代で死亡する。本研究の目的は、研究 1) 左室肥大を有する男性患者の中にどの程度ファブリ病が存在するのかを検討し、その臨床像を明らかにする。研究 2) 明らかになったファブリ病の心臓所見を詳しく検討する。研究 3) ファブリ病家系の家族診断を行い、診断上の問題点や心肥大の発現の特徴を明らかにすることである。

II 研究計画及び材料と方法

研究 1) 対象は心エコー図で 13mm 異常の左室肥大を有する 230 名の男性患者で年齢は 16~87 歳。高血圧性心肥大 121 名、肥大型心筋症 93 名、大動脈弁疾患 16 名である。ファブリ病の診断は血漿 a-galactosidase 活性測定にて行った。被角血管腫、四肢末端痛、低汗症、角膜混濁の有無を調べた。研究 2) ファブリ病と診断された症例の心臓所見を心エコー図、心電図、ホルター心電図にて、心筋の組織学的検討を左室心内膜心筋生検生検にてそれぞれ行った。研究 3) ファブリ病の 2 家系にて遺伝子診断、生化学的診断ならびに心エコー図にて左室肥大の有無を明らかにした。

III 研究成果

研究 1) 正常男性 89 名の血漿 a-galactosidase 活性は 4.8-17.6nmol/hr/ml であった。左室肥大 230 名中 7 名 (3%) は 0.4-1.2nmol/hr/ml と正常者の平均値の 4~14% の低値を示したことからファブリ病と診断した。7 名とも古典的ファブリ病に特徴的な被角血管腫、四肢末端痛、低汗症、角膜混濁を認めなかった。古典的ファブリ病と異なり、中高年の発症であり、酵素活性も欠損ではなく残存している亜型ファブリ病であることが明らかになった。研究 2) 7 名の心ファブリ病は 13~20mm の全周性の肥大を呈し、心電図では心室内伝導障害と心室性期外収縮を高頻度に認めた。左室心内膜心筋生検生検を 7 名中 5 名で行い、ファブリ病に特徴的である空胞化を光顕像で、心筋細胞のリソソーム内の年輪状の封入体を電顕像で認めた。研究 3) 心ファブリ病 2 家系の遺伝子解析では家系 1 でエキソン 6 の Met296Ile を、家系 2 でエキソン 2 の Gln66glu をそれぞれ同定した。生化学的診断では家系 1 と 2 とも男性ファブリ病 (hemizygot) では全例活性低値を示したが、女性ファブリ病 (heterozygot) では活性が正常を示す症例が存在した。家系 1 と 2 とも hemizygot では心肥大を認めたが、heterozygot では認めなかった。

IV 考察

たいへん稀と考えられてきたファブリ病が左室肥大患者の中に数多く存在することが初めて明らかになった。これらの症例は心肥大のみで他の全身症状を欠く亜型ファブリ病であり、当研究により新しい疾患概念『心ファブリ病』を日本ならびに世界に提唱することができた。本研究をきっかけにして、1998 年よりファブリ病が厚生省の特定疾患調査研究事業対象疾患 (118 疾患) に指定された。心ファブリ病は肥大型心筋症と病態が酷似しており、診断には酵素活性測定ならびに遺伝子解析が必要であること、それに心肥大が男性優位に認められることから X-linked hypertrophic cardiomyopathy を呈することを明らかにした。今後、当研究の成果から心ファブリ病の理解が進み、全国的に心ファブリ病の症例が蓄積されること、さらに発展して根本的治療である酵素補充並びに遺伝子治療が確立されることを望む。

6 心筋症の心筋微細構築 (岡部 眞、河村慧四郎、大阪医科大学 第 3 内科)

I 研究目的

従来、心筋症の心筋組織については通常的光顕、電顕的観察による現象論的記述が主流

を占め、肥大型心筋症における心筋細胞の広範な錯綜配列は特異的な所見であるにしても、拡張型や拘束型心筋症に見られる心筋組織病変は単に非特異的所見として認識されるにとどまっている。心筋症の成因や病態形成の機序の多くはなお不明でありこれらの解明には心筋症各型の心筋微細構造の特徴が明らかにされねばならない。心筋症における間質結合織の微細構造に関する知見は乏しく、特に拘束型心筋症では左心室の高度の拡張不全が本態であり間質結合織変化の関与が示唆されるが、その詳細はほとんど知られていない状況である。一方、一部の拡張型心筋症患者心筋において、心筋炎の合併や心筋内ウイルスゲノムの存在が報告されている。しかし心筋炎と拡張型心筋症の病因、病態との関連はなお不明である。本研究の目的は 1) 拘束型心筋症患者心筋の間質コラーゲンの微細構築を観察し免疫組織学的に型識別を行い、臨床所見と比較検討する。2) 左室部分切除術を施行された拡張型心筋症患者の手術時切除心筋を用い、浸潤炎症性細胞を免疫組織化学的に同定、定量しまた心筋内ウイルスゲノムの有無を検索し拡張型心筋症における心筋炎の関与を明らかにする。

II 研究計画及び材料と方法

1) 拘束型心筋症について

拘束型心筋症患者の生検心筋の心筋線維化の半定量を行い、心臓カテーテル検査で得られた血行動態的指標との関連を検討した。また心筋間質コラーゲン I、II、IV 型を免疫組織学的に検討した。剖検症例については心筋間質と心筋細胞の立体構築を走査型電子顕微鏡にて観察した。また家系内に肥大型心筋症 (HCM) を合併する家族性の拘束型心筋症 (RCM) 2 家系について心筋収縮蛋白遺伝子の解析を行った。

2) 拡張型心筋症について

左室部分切除術 (バチスタ手術) を施行された拡張型心筋症患者 13 例の手術時切除心筋の組織学的検索を行い心筋間質線維化の定量評価を行った。また心筋間質の浸潤細胞については白血球表面マーカーを用いた免疫組織化学により LCA 陽性細胞または CD68 陽性細胞を同定し、単位面積あたりのそれぞれの浸潤細胞数を算出した。凍結心筋標本を用いて、polimerase chain reaction (PCR) 法により、心筋組織における enterovirus、mumps virus、cytomegalovirus、および influenza A virus のウイルスゲノムの有無につき検索し、拡張型心筋症におけるウイルス持続感染の関与につき検討した。これらの成績を各症例の術後早期成績 (1 年以内の予後、NYHA 機能分類と心機能指標の変化) と比較検討した。

III 研究成果

1) 拘束型心筋症について

拘束型心筋症 (RCM) では間質線維化の程度と左室圧最大下降速度 ($-dp/dt$) との間に有意の負相関が認められた。心筋細胞周囲のコラーゲン線維が増殖しこれらは網目状の構築を示した。免疫組織学的には心筋線維化は III 型コラーゲンの増殖が主体であった。RCM のなかに心筋症の家族歴を有し、心筋細胞の大きさや形また錯綜配列が肥大型心筋症 (HCM) 類似の組織像を呈する症例が認められた。電顕的には Z 帯様物質の増殖やミオシンフィラメントの欠損像が見られサルコメアの形成不全が示唆された。心筋収縮蛋白遺伝子の解析では 1 家系では心筋ミオシン結合蛋白 C 遺伝子変異 (Gly507Arg)、他の 1 家系では β ミオ

シン重鎖の遺伝子に変異 (Asn444Ser) が認められた。

2) 拡張型心筋症について

一般に心筋の傷害が著明で、高度の間質の線維化や脂肪織浸潤、心筋細胞の変性像が認められた。全症例で間質に単核細胞の浸潤がみられ、一部の症例では単核細胞の集簇と隣接する心筋細胞の変性像 (心筋炎) が認められた。免疫組織細胞化学的に炎症性浸潤細胞は、LCA 陽性細胞 (リンパ球) および CD68 陽性細胞 (マクロファージ) が大半で、稀に Leu7 陽性細胞 (natural killer cell) がみられた。LCA 陽性細胞および CD68 陽性細胞の数の合計は、3.9/mm² から 40.5/mm² (平均 19.8±12.4/mm²) で症例間で差が認められた。5例が術後早期死亡し、死因は 5 例中 3 例が心機能不全、2 例は重症感染症であった。心機能不全で死亡した群 (N=3) では、生存群 (N=8) に比較して、炎症性浸潤細胞の数 (/mm²) が多い傾向を認めた (32.1±10.4 vs. 16.3±11.9, p=0.07) が間質の線維化率 (%) は両群間で有意差を認めなかった (28.3±15.0 vs. 24.0±11.7, ns)。PCR 法によるウイルスゲノムの検索では 13 例中 2 例で enterovirus ゲノム陽性であり他例は陰性であった。陽性例は 2 例とも術後早期死亡した。

IV 考察

1) 拘束型心筋症について

心筋の微細構造学的、免疫組織学的検索より、拘束型心筋症においては間質コラーゲン線維の増殖及び立体構築異常や構成成分の変化などが左室拡張障害の成因として関与する可能性が示唆された。また家族性 RCM の一部はミオシンの遺伝子異常が認められ、サルコメア病と考えられ、明らかな左室肥大を来さない HCM (HCM の亜型) である可能性がある。

2) 拡張型心筋症について

術後、心機能不全で死亡した 3 例では、生存群 8 例に比較して、炎症性浸潤細胞の数が多い傾向を認め、2 例でウイルスゲノムが陽性であったが間質の線維化率は両群間で有意差を認めなかった。一部の拡張型心筋症例において、高度の炎症性細胞浸潤 (活動性心筋炎) が認められ慢性ウイルス性心筋炎の病因、病態への関与が示唆された。また拡張型心筋症における高度の炎症性細胞浸潤の存在は、左室部分切除術に際して予後不良となる可能性がある。

V 研究成果の発表

和泉 徹：北里大学医学部 内科

- 1) 和泉 徹、斉藤 玲子：拡張型心筋症. 医学のあゆみ .p580-583, 1996.
- 2) 和泉 徹：自己免疫性心筋炎の基本病像. 北里医学 26:251-255, 1996.
- 3) 鈴木 啓介、和泉 徹：拡張型心筋症の成因—炎症よりみて—. 循環器科 40: 205-212, 1996.
- 4) 青山 直善、和泉 徹：疫学および病因と病態. 心臓プラクティス 11: 12-22, 1996.
- 5) 増田 卓、和泉 徹：拡張型心筋症. 内科 79: 95-98, 1997.
- 6) Hirono S, M. Omedul Islam, Nakazawa M, Yoshizawa Y, Kodama M, Shibata A, Izumi T, Imai S: Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase in Rat Experimental

- Autoimmune Myocarditis With Special Reference to Changes in Cardiac Hemodynamics. *Circ Res* 80: 11-20, 1997.
- 7) 埴 晴雄、和泉 徹；自己免疫性心筋炎. *循環器専門医* 5: 39-45, 1997.
 - 8) 鈴木 啓介、和泉 徹：心筋炎（急性および慢性）. *臨床医* 23:327-329, 1997.
 - 9) 青山 直善、和泉 徹：心筋炎. *臨床心臓病学*. 242-248, 1997.
 - 10) 青山 直善、和泉 徹：心筋炎と心筋症のかかわり. *臨床心臓病学* : 249-250, 1997
 - 11) 大倉 裕二、埴 晴雄、和泉 徹：ウイルス性心筋炎・拡張型心筋症と自己免疫. *循環器 Today* 1: 633-638, 1997.
 - 12) 和泉 徹、北浦 泰、松森 昭：座談会—拡張型心筋症とウイルス感染. *循環器 Today* 1: 665-676, 1997.
 - 13) 和泉 徹、河野 健、横山 浩之、鈴木 啓介、青山 直善、大倉 裕二、広野 暁、猪又 孝元、埴 晴雄、小玉 誠：遷延化する心筋炎と特発性心筋症に関する研究. 厚生省特定疾患調査研究班, 特定疾患に関する微生物研究班 研究報告書 : 56-58, 1997.
 - 14) 猪又 孝元、和泉 徹：自己免疫心筋障害と心筋保護. 63-67, 1997
 - 15) Okura Y, Yamamoto T, Goto S, Inomatam T, Hirono S, Hanawa H, Lili Feng, Curtis B. Wilson, Kihara I, Izumi T, Shibata A, Aizawa Y, Seki S, Abo T: Characterization of cytokine and iNOS mRNA expression in situ during the course of experimental autoimmune myocarditis in rats. *J Mol Cell Cardi ol.* 29:491-502, 1997.
 - 16) 和泉 徹、松森 昭、北浦 泰、世古 義規：座談会—心臓と免疫 *CARDIAC PRACTICE* 8: 371-386, 1997.
 - 17) 広野 暁、和泉 徹：実験的心筋炎. *臨床科学* 33:835-843, 1997.
 - 18) 堀 知行、和泉 徹：拡張型心筋症に対する治療薬の選択と使い方. *Medicina* 34:1613-1616, 1997.
 - 19) 和泉 徹：適応対象症例数の予測からみてインパクトになりえない. *心臓病 NEWS & VIEWS* 7: 13, 1997.
 - 20) 鈴木 啓介、和泉 徹：実験的自己免疫性心筋炎. *心不全* 338-347, 1997.
 - 21) 埴 晴雄、猪又 孝元、大倉 裕二、広野 暁、小川 祐輔、斎藤 玲子、相澤 義房、和泉 徹、小玉 誠：合成ペプチド感作によるラット自己免疫性心筋炎の心筋浸潤 T細胞クローナリティーの検討—心筋の構造と代謝—1996, 221-228, 1997.
 - 22) 大倉 裕二、竹田 和由、関 修司、埴 晴雄、和泉 徹、安保 徹、相澤 義房：IL-2による心筋ミオシン特異的 Th1 の誘導. *心筋の構造と代謝—1996.* 229-237, 1997.
 - 23) 大倉 裕二、関 修司、河野 健、埴 晴雄、和泉 徹、安保 徹、相澤 義房：ラット実験的自己免疫性心筋炎（EAM）における好中球の働き. *心筋の構造と代謝—1996:* 251-260, 1997.
 - 24) 和泉 徹：続発性心筋疾患（特定心筋疾患）. *今日の治療指針—1998* 40: 357, 1997.
 - 25) 和泉 徹、小川 聡、笠貫 宏：座談会—不整脈からみた心不全の管理. *cardiac practice* 9: 91-104, 1998.
 - 26) 和泉 徹:急性心筋炎は拡張型心筋症の原因か. *心臓病—専門医にきく最新の臨床* 155,

- 1998.
- 27) Hanawa H, Izumi T, Saito Y, Ochiai Y, Okura Y, Inomata T, Hirono S, Ogawa Y, Saito R, Kodama M, Higuma N, Aizawa Y: Recovery from complete atrioventricular block caused by idiopathic giant cell myocarditis after corticosteroid therapy. *Jpn Circ J.* 62:211-214, 1998.
 - 28) 和泉 徹, 土屋 直隆 : Advanced heart failure: current status and new frontiers97' AHA highlights 52-57, 1998.
 - 29) 青山 直善、和泉 徹 : 心筋炎循環器疾患最新の治療 1998-1999. 133-136, 1998.
 - 30) 青山 直善、和泉 徹 : 二次性心筋症の治療はどうするか. *心臓病診療プラクティス* 16:278-285, 1998
 - 31) 和泉 徹、河野 健、横山 浩之、鈴木 啓介、青山 直善 : 遷延化する心筋炎と特発性心筋症に関する研究. 厚生省特定疾患調査研究班基盤研究部門. 特定疾患に関する微生物班. 平成9年度研究報告書. 49-52, 1998.
 - 32) Matsumori A, Ohashi N, Hasegawa K, Sasayama S, Eto T, Imaizumi T, Izumi T, Kawahara K, Kawana M, Kimura A, Kitabatake A, Masuzaki M, Nagai R, Tanaka H, Hiroe M, Hori M, Inoko H, Seko Y, Sekiguchi M, Shimotohno K, Sugishita Y, Takeda N, Takihara K, Tanaka M, Tokuhisa T, Toyooka T, Yokoyama M: Hepatitis C Virus Infection and Heart Diseases -A Multicenter Study in Japan- *Jpn Heart J.* 62 : 389-391 ,1998.
 - 33) 和泉 徹、黒川 信悟、横山 浩之 : 慢性心筋炎と心筋症との関わり—遷延する心筋炎像—. *Heart View* 2: 656-660, 1998.
 - 34) 和泉 徹 : 心臓移植と難治性心不全. *日本医師会雑誌* 119:1750-1754, 1998.
 - 35) Okura Y, Takeda K, Honda S, Hanawa H, Watanabe H, Kodama M, Izumi T, Aizawa Y, Seki S, Abo T: Recombinant murine interleukin-12 facilitates induction of cardiac myosin-specific type 1 helper T cells in rats. *Circ Res.* 82:1035-1042, 1998.
 - 36) 黒川 信悟、和泉 徹 : 心筋症、心筋炎. *内科臨床リファレンスブック* 2:200-213, 1998.
 - 37) 和泉 徹、William J. McKenna、松森 昭 : 心筋炎と心筋症. 両者を結ぶパトメカニズムは何か? *The Circulation Frontier* 2: 9-22, 1998.
 - 38) 松田 千絵子. 免疫と心筋症. *治療学* 32:54-57, 1998.
 - 39) 黒川 信悟 : 拡張型心筋症の病態と治療—薬物療法を中心として—*HEART nursing.* 11:86-93, 1998.
 - 40) Yazaki Y, Isobe M, Hiramitsu S, Morimoto S, Hiroe M, Omichi C, Nakano T, Makihiko S aeki, Izumi T, Morie S ekiguchi M: Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 82:537-540, 1998.
 - 41) Kodama M, Okura Y, Hirono S, Hanawa H, Ogawa Y, Itoh M, Izumi T, Aizawa Y: A new scoring system to predict the efficacy of steroid therapy for patients with acute myocarditis -A Retrospective study-. *Jpn Circ J.* 62:715-720, 1998.

2 加藤光敏：東京慈恵会医科大学付属青戸病院内科

- 1) Liu L-M, Kato M, Takeda N: Alterations of myosin isoenzymes and ADP/ATP carrier in Goldblatt hypertensive rats. *Exp Clin Cardiol* 2: 199-203, 1997.
- 2) Kato M, Yamashina S, Takeda N, Nagano M: Molecular biological and quantitative abnormalities of ADP/ATP carrier protein in cardiomyopathic hamsters. *Eur Heart J* 16:78-80. 1995.
- 3) Kato M, Yamashina S, Tsuchiya M, Takeda N, Mochizuki S, Nagano M: Molecular biological changes of adinine nucleotide translocator in J-2-N cardiomyopathic hamsters. *Mechanisms of heart failure* :197-202. 1995.
- 4) Kato M, Yang J, Hattori H, Takeda N, Mochizuki S, Nagano M: Quantitative abnormalities of ADP/ATP carrier protein in cardiomyopathic hamsters. *The Adapted Heart* 91-98. 1994.
- 5) Kato M, Yang J, Iwai T, Tanamura A, Takeda N, Nagano M: Effects of Angiotensin-Converting-Enzyme inhibitors and prostagrandin E1 derivatives on cardiomyopathic hamster. *Raven Press New York. The Cardiomyopathic Heart*. 157-164. 1994.
- 6) Kato M, Hattori H, Yang J, Miyairi M, Takeda N, Mochizuki S, Nagano M: Quantitative abnormalities of ADP/ATP carrier protein in Cardiomyopathic hamsters. *The Adapted Heart*. (eds) .Nagano M., Takeda N., Dhalla N. S.. Raven Press New York. pp.91-97 .1994.
- 7) Takeda N, Yang J, Iwai T, Tanamura A, Takeda A, Kato M, Nagano M, Ohkubo T, Nagano M. Alterations of Myocardial Contractility in Cardiomyopathic J-2-N hamsters. *The Cardiomyopathic Heart*. 23-30. 1994.
- 8) Takeda N, Tanamura A, Iwai T, Nakamura I, Kato M, Noma K, Nagano M: Pharmacological modulation of cardiac hypertrophy in hypertensive patients. *Raven Press, New York. The Adapted Heart*., 403-414. 1994.

3 長尾 桓：東京医科大学第5外科

- 1) NAGANO T, NAGAO T et al: The viability of cardiac myocytes transplanted into heart. *J Mol Cell Cardiol* 27: A216, 1995.
- 2) NAGANO T, NAGAO T et al: The viability of neonatal cardiac myocytes transplanted into hamster heart. *J Mol Cell Cardiol* 28: A64-249, 1996.
- 3) NAGANO M, NAGANO T, NAGAO T et al: The viability of fetal and neonatal cardiac myocytes transplanted into the normal and cardiomyopathic hamster hearts. *J Mol Cell Cardiol* 28: A280-03, 1996.
- 4) NAGANO T, NAGAO T et al: Cardiomyocyte differentiation of embryonic carcinoma cells transplanted into the heart. *J Mol Cell Cardiol* 30: A182-720, 1998.
- 5) NAGANO M: Therapeutical trial of cell transplantation into the heart. *The*

International Symposium on Heart Disease. From molecular to patient care. May 19-21, 1998 in Cairo.

- 6) NAGANO T et al: Embryonic carcinoma cell による心筋症 hamster 治療の試み。1st. Meeting of the study group of cardiomyopathic hamster. Nov. 28, 1998 in Tokyo.

4 野田俊之：岐阜大学医学部第二内科

- 1) 西垣和彦、野田俊之、湊口信也、鷹津久登、藤原久義、渡辺佐知郎：閉塞性肥大型心筋症における BNP の異常上昇と cGMP. 第 60 回日本循環器学会学術集会、1996, 3. 19-21 (大阪)
- 2) 西垣和彦、加納素夫、操潤、早川幸博、竹村元三、野田俊之、藤原久義、藤原允子：肥大型心筋症における低分子量 G 蛋白質 rasP21 の発現。一心内膜心筋生検組織を用いた免疫組織化学的検討一。第 100 回日本循環器学会東海地方会。1996, 6. 15 (浜松)
- 3) 西垣和彦、加納素夫、操潤、早川幸博、竹村元三、野田俊之、藤原久義、藤原允子：肥大型心筋症における低分子量 GTP 結合蛋白質。—p21 Ras Family の発現—。第 18 回心筋生検研究会、1996, 11. 29 (東京)
- 4) 西垣和彦、加納素夫、操潤、早川幸博、竹村元三、野田俊之、藤原久義、藤原允子：肥大型心筋症における低分子 GTP 結合蛋白質 p21 Ras Family の発現 —左右両心室心内膜心筋生検標本を用いた検討—。第 61 回日本循環器学会学術集会、1997, 3. 31-4. 2 (東京)
- 5) K. Nishigaki, M. Tomita, K. Kagawa, T. Noda, S. Minatoguchi, H. Oda, S. Watanabe, N. Morita, K. Nakao, H. Fujiwara: Marked expression of plasma brain natriuretic peptide is a special feature of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 28(5) 1234-1242, 1996.
- 6) K. Nishigaki, S. Minatoguchi, M. Seishima, K. Asano, T. Noda, N. Yasuda, H. Sano, H. Kumada, M. Takemura, A. Noma, T. Tanaka, S. Watanabe, H. Fujiwara : Plasma Fas ligand, an inducer of apoptosis, and plasma soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, in patients with chronic congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 29(6); 1214-1220, 1997.
- 7) K. Nishigaki, T. Noda, G. Takemura, M. Kano, J. Misao, T. Fujiwara, H. Fujiwara: Expression of CH Ras, low-molecule GTP-binding proteins, may be related to the increased plasma ANP in patients with hypertrophic cardiomyopathy. 投稿予定

中尾正一郎 鹿児島大学医学部第一内科

- 1) 中尾正一郎、田中弘允：Fabry 病と心筋症。循環器用語解説集基礎編（永井良三、編）先端医学社、1995.
- 2) 中尾正一郎、田中弘允：二次性心筋症，Fabry 病。循環器疾患-state of arts -（矢崎義雄、編）医薬出版、1996.

- 3) 中尾正一郎、田中弘允：心 Fabry 病 循環器症候群 III (早藤弘、編). 日本臨床, 1996.
- 4) 佐々木健、中尾正一郎、田中弘允：肥大型心筋症. 循環器症候群 III (早藤弘、編), 日本臨床, 1996.
- 5) 阿南隆一郎、中尾正一郎、田中弘允：神経筋疾患における心病変. 循環器研修医ノート (永井良三、編), 診断と治療社, 1997.
- 6) 児玉千早、中尾正一郎、田中弘允：代謝疾患に伴う心筋病変. 循環器研修医ノート (永井良三、編), 診断と治療社, 1997.
- 7) 中尾正一郎、阿南隆一郎、田中弘允：Fabry 病と神経筋疾患. 分子循環器病学 (矢崎義雄、編), 南江堂, 1998.
- 8) 中尾正一郎、田中弘允：心 Fabry 病. Annual Review 循環器 1998 (杉本恒明他、編) 中外医学社, 1998.
- 9) Nakao S, Yoshida A, Kanzaki T, Tanaka H: The incidence, clinical features and genetic mutations of cardiac Fabry disease. Molecular and Genetic Approaches to Disease (Yoshiyuki Niho ed.) Kyuushu University Press, 1998.
- 10) 中尾正一郎、田中弘允：目でみる症例：左室肥大を主症状とし、肥大型心筋症と診断されていた非典型的 Fabry 病. 現代医療, 27, 5 - 8, 1995.
- 11) 新村英士、中尾正一郎、田中弘允：循環器疾患と遺伝子異常、二次性心筋症と遺伝子異常：骨格筋疾患. 現代医療, 27, 1237 - 1242, 1995.
- 12) 中尾正一郎、田中弘允：循環器疾患と遺伝子異常、二次性心筋症と遺伝子異常：Fabry 病現代医療, 27, 1243 - 1247, 1995
- 13) 中尾正一郎：心臓の臨床遺伝学：二次性心筋症. Molecular Medicine, 32, 700 - 703, 1995.
- 14) 永井良三、倉林正彦、田中雅嗣、中尾正一郎、西宏文：心臓の臨床遺伝学：心臓の臨床遺伝学と発生. Molecular Medicine, 32, 720 - 736, 1995.
- 15) 中尾正一郎、阿南隆一郎、田中弘允：心臓病の遺伝子と分子生物学：心肥大の遺伝子分析 (肥大型心筋症, Fabry 病), Topics in Cardiovascular Medicine, 6, 6-9, 1995.
- 16) 児玉千早、中尾正一郎、田中弘允：最近の循環器新薬の使い方と問題点：血管拡張薬. 循環科学, 15, 362 - 365, 1995.
- 17) 中尾正一郎、田中弘允：新しい疾患概念“心 Fabry 病”の特徴と診断方法. 医学のあゆみ, 177, 444 - 445, 1996.
- 18) 中尾正一郎、田中弘允：心 Fabry 病, 循環器科, 39, 549 - 555, 1996:
- 19) 中尾正一郎、田中弘允：心 Fabry 病の心病変. 呼吸と循環, 44, 1063 - 1066, 1996.
- 20) 有馬新一、中尾正一郎、田中弘允：心 Fabry 病：初診時「肥大型心筋症」を疑われた症例 循環器専門医, 4, 343 - 347, 1996.
- 21) 山口剛司、中尾正一郎、田中弘允：拡張型心筋症の一般的経過. 循環科学, 40, 239 - 242, 1996.
- 22) 中尾正一郎、田中弘允：新しい概念：心 Fabry 病の頻度と臨床所見と遺伝子異常心筋の構造と代謝, 18, 41 - 44, 1996.
- 23) 中尾正一郎、田中弘允：知っておきたい 200 ワード, : Fabry 病. 医学のあゆみ, 181,

- 620, 1997.
- 24) 中尾正一郎、阿南隆一郎、田中弘允：分子生物学，：心肥大の遺伝背景. 心臓, 29, 177 - 184, 1997.
 - 25) 中尾正一郎、田中弘允：X-linked cardiomyopathy. *Cardiologist*, 2, 527, 1997.
 - 26) 阿南隆一郎、中尾正一郎、田中弘允：二次性心筋症. 臨床科学, 33, 788 - 794, 1997.
 - 27) 中尾正一郎、馬淵宏、永井良三：循環器臨床と遺伝子異常. 循環器 Today, 1, 847 -857, 1997.
 - 28) 二次性心筋症と遺伝子異常：中尾正一郎、田中弘允. 循環器 Today, 1, 875 - 879, 1997.
 - 29) 阿南隆一郎、中尾正一郎、田中弘允：二次性心筋症. *Heart Failure Today*, 26, 2 - 5, 1997.
 - 30) 安部智、中尾正一郎：急性心筋梗塞の診断；最近の生化学検査. 総合臨床, 47, 850 - 852, 1998.
 - 31) 吉玉隆、中尾正一郎、田中弘允：Fabry病を鑑別する. *Heart View*, 2, 428 - 435, 1998.
 - 32) 佐々木健、吉田愛知、中尾正一郎：Fabry病と心肥大. 循環科学, 18, 540 - 542, 1998.
 - 33) Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, Yoshida A, Kuriyama M, Hayashibe H, Sakuraba H, Tanaka H: An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *New England Journal of Medicine*, 333, 288 - 293, 1995.
 - 34) Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, Nakao S, Suehara M, Osame M, Tanaka H: Cardiac involvement in mitochondrial diseases: A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation*, 91, 955 - 961, 1995.
 - 35) Maeda M, Nakao S, Miyazato H, Setoguchi M, Arima S, Higuchi I, Osame M, Taira A, Nomoto K, Toda H, Tahara M, Atsuchi Y, Tanaka H: Cardiac dystrophin abnormalities in Becker muscular dystrophy assessed by endomyocardial biopsy. *American Heart Journal*, 129, 702 - 707, 1995.
 - 36) Itoh K, Takenaka T, Nakao S, Setoguchi M, Tanaka H, Suzuki T, Sakuraba H: Immunofluorescence analysis of trihexosylceramide accumulated in the hearts of variant hemizygotes and heterozygotes with Fabry disease. *American Journal of Cardiology*, 78, 116 - 117, 1996.
 - 37) Anan R, Shono H, Kisanuki A, Arima S, Nakao S, Tanaka H: Patients with familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a Phe110Ile missense mutation in the cardiac troponin T gene have variable cardiac morphologies and a favorable prognosis. *Circulation*, 98, 391 - 397, 1998.

大阪医科大学 第三内科 河村慧四郎、岡部眞

1996年（平成8年）

- 1) Yamamoto S, James TN, Sawada K, Okabe M, Kawamura K: Generation of new intercellular junctions between cardiocytes. A possible mechanism compensating for mechanical overload in the hypertrophied adult myocardium. *Circ Res.* 78: 362-370, 1996.
- 2) Hayashi T, Okamoto F, Terasaki F, Deguchi H, Hirota Y, Kitaura Y, Spry CJF, Kawamura K: Ultra structural and immunohistochemical studies on myocardial biopsies from a patient with eosinophilic endomyocarditis. *Cardiovasc Pathol* 5: 105-112, 1996.
- 3) Shimomura H, Hayashi T, Terasaki F, Hirota Y, Kitaura Y, Kawamura K: In situ localization of digoxin in hearts under digitalization: an ultrastructural and immunohistochemical study in humans and rats. *Cell Vision* 3: 364-369, 1996.
- 4) Fujioka S, Koide H, Kitaura Y, Deguchi H, Kawamura K, Hirai K: Molecular detection and differentiation of enteroviruses in endomyocardial biopsies and pericardial effusions from dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Am Heart J* 131: 760-765, 1996.
- 5) Ando S, Usui M, Matsumoto T, Egashira K, Takeshita A, Terasaki F, Deguchi H, Kawamura K: Vasospastic angina in patients with systemic triglyceride storage disease with Jordan's anomaly and cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 60:124-129, 1996.
- 6) Ohnaka H, Hirota Y, Shimada S, Kita Y, Sakai Y, Kawakami Y, Suzuki S, Kawamura K: Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: Evaluation by 24-hour 12-lead electrocardiography with computer analysis. *J Am Coll Cardiol* 27: 38-44, 1996.
- 7) Kono T, Morita H, Nishina T, Fujita M, Ohnaka H, Hirota Y, Kawamura K, Fujiwara A: Aortic counterpulsation may improve late patency of the occluded coronary artery in patients with early failure of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 28: 876-881, 1996.
- 8) Ishii K, Hirota Y, Suwa M, Kita Y, Ohnaka H, Kawamura K: Natural history and left ventricular response in chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 78: 357-361, 1996.
- 9) Suwa M, Ito T, Otake Y, Moriguchi A, Hirota Y, Kawamura K: Comparison of the therapeutic effects of the beta-blocking agent bisoprolol and the calcium-blocking agent diltiazem in patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 60: 763-773, 1996.
- 10) Ito T, Suwa M, Hirota Y, Otake Y, Moriguchi A, Kawamura K: Influence of left atrial function on Doppler transmitral and pulmonary venous flow patterns in dilated and hypertrophic cardiomyopathy: Evaluation of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 131: 122-130, 1996.

- 11) Kono T, Morita H, Nishiha T, Fujita M, Hirota Y, Kawamura K, Fujiwara A: Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. J Am Coll Cardiol 27:774-778, 1996.
- 12) 河村 慧四郎, 林 哲也:好酸球增多性心疾患・心内膜心筋生検と ECP 測定の有用性. 心臓 28: 142-143, 1996.
- 13) 河村 慧四郎: 心筋症の発症機序と治療法の展望. 循環器学会専門医誌 4: 21-26, 1996.
- 17) 寺崎 文生, 河村 慧四郎: 急性心膜炎. 治療 (増刊号) 78: 631-634, 1996.
- 18) 河村 慧四郎: 心筋症の病態—最近の知見. 呼吸と循環 44: 161-167, 1996.
- 19) 寺崎 文生, 林 哲也, 諏訪 道博, 弘田 雄三, 河村 慧四郎: 好酸球性急性心膜心筋炎をきたした Churg-Strauss syndrome の 1 例. Monthly Bulletin of Osaka Heart Club 19: 5-9, 1996.
- 20) 河村 慧四郎: 拡張型心筋症の概念の変遷—最近の考え方, 分類, 用語—循環器 40: 201-204, 1996.
- 21) 下村 裕章, 寺崎 文生, 岡部 眞, 林 哲也, 樋口京一, 細川昌則, 河村 慧四郎: 老化促進モデルマウス (SAM) の心臓刺激伝導系における微細構造病変. 心筋の構造と代謝 1995: 189-193, 1996.
- 22) 岡部 眞, 寺崎 文生, 金原 稔幸, 下村 裕章, 林 哲也, 今村喜久子, 河村 慧四郎: 加齢, 高血圧における心筋細胞間結合リモデリング: 高血圧自然発症ラットを用いた微細構造学的検索 心筋の構造と代謝 1995: 253-260, 1996.
- 23) 林 哲也, 河村 慧四郎: 心粘液腫, 心粘液肉腫. 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ No. 14:265-267, 1996.
- 24) 林 哲也, 河村 慧四郎: 心腫瘍, 心膜腫瘍 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ No. 14:250-253, 1996.
- 25) 田中 孝生, 宗宮 浩一, 岡本 文雄, 河村 慧四郎: 心筋型脂肪酸結合蛋白 (h-FABP). 臨床検査 40:575-580, 1996.
- 26) 酒井 泰彦, 島田 哲志, 川上 佳秀, 諏訪 道博, 弘田雄三, 河村 慧四郎, 西本 泰久, 小玉敏宏, 佐々木進次郎: 閉塞性肥大型心筋症に対する植え込み型ペースメーカー療法の経験. 心臓ペーシング 12:460-465, 1996.
- 27) 北浦 泰, 出口寛文, 河村慧四郎: 急性心筋炎. 別冊・医学のあゆみ. 循環器疾患- State of Art. (矢崎義雄, 他 編集, 医歯薬出版社) pp610-613, 1996.
- 28) 河村慧四郎: 心筋組織. 人体組織学, 脈管, 血液, リンパ系. pp3-21, 1996. 編集: 小川和郎, 鈴木昭男, 清寺眞, 永野俊雄, 橋本一成, 橋本正淑, 山田英智, 山元寅男, 渡辺陽之輔. 朝倉書店
- 29) 河村 慧四郎: 心筋組織 人体組織学 脈管, 血液・リンパ系. 編集: 小川和郎, 鈴木 昭男, 清寺 真, 永野俊雄, 橋本一成, 橋本正淑, 山田英智, 山元寅男, 渡部陽之輔, 朝倉書店, pp3-21, 1996
- 30) 河村 慧四郎: 心筋症の成因・心筋炎との関連. 循環器疾患の成因, 監修: 池田正男, 稲垣義明, 今井昭一, ライフサイエンス出版, pp3-21, 1996.

1997年(平成9年)

- 31) Terasaki F, Kawamura K, Okabe M, Hayashi T, Deguchi H, Ando S, Usui M, Matsumoto T, Egashira K, Takeshita A: Cardiomyopathy secondary to systemic triglyceride storage disease. *Med Electron Microsc* 30: 88-91, 1997.
- 32) Terasaki F, Hayashi T, Hirota Y, Okabe M, Suwa M, Deguchi H, Kitaura Y, Kawamura K: Evolution to dilated cardiomyopathy from acute eosinophilic pancarditis in Churg-Strauss syndrome. *Heart Vessels* 12:43-48, 1997.
- 33) Kimpura T, Okabe M, Nishimura H, Hayashi T, Imamura K, Kawamura K: Ultrastructural changes during myocardial hypertrophy and its regression: Longterm effects of nifedipine in adult spontaneously hypertensive rats. *Heart Vessels* 12: 143-151, 1997.
- 34) Tanaka T, Sohmiya K, Kawamura K: Is CD36 deficiency an etiology of hereditary hypertrophic cardiomyopathy? *J Mol Cell Cardiol* 29: 121-127, 1997.
- 35) Tanaka T, Okamoto F, Sohmiya K, Kawamura K: Lack of myocardial iodine-123 15-(p-iodophenyl)-3-R, S-methylpentadecanoic acid (BMIPP) uptake and CD36 abnormality - CD36 deficiency and hypertrophic cardiomyopathy -. *Jpn Circ J* 61: 724-725, 1997.
- 36) Ukimura A, Deguchi H, Kitaura Y, Fujioka S, Hirasawa M, Kawamura K, Hirai K: Intracellular viral localization in murine coxsackievirus-B3 myocarditis: ultrastructural study by electron microscopic in situ hybridization. *Am J Pathol* 150:2061-2074, 1997.
- 37) Kawakami Y, Shimada S, Sakai Y, Suwa M, Nagao H, Hirota Y, Kawamura K, Adachi I, Narabayashi I: Do repolarization abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy represent impaired fatty acid utilization? An observation with QRST isointegral map. *Journal of Electrocardiology* 30:21-29, 1997.
- 38) Hirota Y, Kawai C, Hori R, Okumura K, Kinoshita M, Kumada T, Ogawa H, Kawamura K, Kusukawa R: Determining the optimum dose for the intravenous administration of nicardipine in the treatment of acute heart failure -A multicenter study -. *Jpn Circ J* 61: 367-374, 1997.
- 39) Kawakami Y, Sakai Y, Shimada S, Nagao H, Hirota Y, Kawamura K: QRST isointegral map in dilated cardiomyopathy. *Annulus of noninvasive electrocardiology* 2: 215-219, 1997.
- 40) Suwa M, Otake Y, Moriguchi A, Ito T, Hirota Y, Kawamura K, Adachi I, Narabayashi I: Iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for prediction of response to β -blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 133: 353-358, 1997.
- 41) Ito T, Suwa M, Hirota Y, Kita Y, Otake Y, Moriguchi A, Onaka H, Kawamura K: Comparison of immediate and long-term outcome of percutaneous transvenous mitral commissurotomy in patients who have and have not undergone previous

- surgical commissurotomy. Jpn Circ J 61: 218-222, 1997.
- 42) Ito T, Suwa M, Otake Y, Moriguchi A, Hirota Y, Kawamura K: Left ventricular Doppler filling pattern in dilated cardiomyopathy: relation to hemodynamics and left atrial function. J Am Soc Echocardiogr 10: 518-525, 1997.
 - 43) Ishii J, Nagamura Y, Nomura M, Wang J-H, Taga S, Kinoshita M, Kurokawa H, Iwase M, Kondo T, Watanabe Y, Hishida H, Tanaka T, Kawamura K: Early detection of successful coronary reperfusion based on serum concentration of human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein. Clinica Chimica Acta 262: 13-27, 1997.
 - 44) Ishii J, Wang J-H, Naruse H, Taga S, Kinoshita M, Kurokawa H, Iwase M, Kondo T, Nomura M, Nagamura Y, Watanabe Y, Hishida H, Tanaka T, Kawamura K: Serum concentrations of myoglobin vs. human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. Clinical Chemistry 43: 1372-1378, 1997.
 - 45) 林 哲也, 下村 裕章, 寺崎 文生, 岡部 眞, 河村 慧四郎: 肥大型心筋症患者における内因性ジキタリス様物質に関する研究. 血圧 4: 285-288, 1997.
 - 46) 寺崎 文生, 弘田 雄三: 誌上討論 (症例再提示, 討論, 症例提示者からの解答) 内科専門医会誌 9: 50-72, 1997.
 - 47) 河村 慧四郎: 心筋症の新しい定義・分類 (1995年 WHO/ISFC 作業部会報告) と今後. Cardiologist 2: 696-697, 1997.
 - 48) 岡部 眞, 寺崎 文生, 林 哲也, 河村 慧四郎: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬における肥大心筋の退縮: 高血圧自然発症ラット (SHR) 心筋の光顕・走査電顕的観察. 心筋の構造と代謝 1996: 277-285, 1997.
 - 49) 田中 孝生, 宗宮 浩一, 弘田 雄三, 河村 慧四郎, 安部 智, 田中弘充, 石井潤一, 野村雅則, 菱田仁, 大軽靖彦, 朝山久美子, 木村浩志, 石井泰雄, 西村信三, 砂原憲之 ヒト心臓脂肪酸結合蛋白 (H-FABP) 測定 of 臨床的意義. 医学と薬学 37: 1367-1383, 1997.
 - 50) 田中 孝生, 宗宮 浩一, 岡本 文雄, 河村 慧四郎: 肥大型心筋症における長鎖脂肪酸代謝障害—CD36 欠損は肥大型心筋症の一成因か?—心筋の構造と代謝 1996: 341-346, 1997.
 - 51) 出口 寛文, 北浦 泰, 浮村 聡, 河村 慧四郎: ウイルス性心筋炎における免疫. Cardiac Practice 8: 329-334, 1997.
 - 52) 北浦 泰, 出口 寛文, 浮村 聡, 平沢 将男, 藤岡 重和, 河村 慧四郎: 急性心筋炎と慢性心筋炎. 臨床科学 33: 779-787, 1997.
 - 53) 北浦 泰, 出口 寛文, 浮村 聡, 河村 慧四郎: ウイルス性心筋炎 Cardiologist 2: 827-837, 1997.
 - 54) 北浦 泰, 出口 寛文, 浮村 聡, 平沢 将男, 藤岡 重和, 河村 慧四郎: インフルエンザ 心筋炎, 心膜炎の臨床と病理日本臨床 10: 2706-2713, 1997.

1998 年 (平成 10 年)

- 55) Hayashi T, Nozawa K, Sohmiya K, Toko H, Nakao M, Okabe M, Terasaki F, Kitaura Y, Kawamura K: Efficacy of pancreatic transplantation on cardiovascular alterations in diabetic rats: An ultrastructural and immunohistochemical study. *Transplant Proc* 30: 335-338, 1998.
- 56) Hayashi T, Shimomura H, Terasaki F, Toko H, Okabe M, Deguchi H, Hirota Y, Kitaura Y, Kawamura K: Collagen subtypes and matrix metalloproteinase in idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 64: 109-119, 1998.
- 57) Okamoto F, Tanaka T, Sohmiya K, Kawamura K: CD36 abnormality and impaired myocardial long-chain fatty acid uptake in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 62: 499-504, 1998.
- 58) Mori T, Nishimura H, Okabe M, Ueyama M, Kubota J, Kawamura K: Cardioprotective effects of quinapril after myocardial infarction in hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 348: 229-234, 1998.
- 59) Nishimura H, Buikema H, Baltatu O, Ganten D, Urata H: Functional evidence for alternative angiotensin II-forming pathways in hamster cardiovascular system. *Am J Physiol* 275: H1307-H1312, 1998.
- 60) Onaka H, Hirota Y, Shimada S, Mishima T, Shimoyama H, Sakai Y, Kawamura K: Circadian variation of myocardial ischemia in patients with unstable angina pectoris secondary to fixed and/or spastic coronary narrowing. *Am J Cardiol* 81: 629-632, 1998.
- 61) Ito T, Suwa M, Kobashi A, Yagi H, Hirota Y, Kawamura K: Reversible left atrial dysfunction possibly due to afterload mismatch in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 11: 274-279, 1998.
- 62) Ito T, Suwa M, Kobashi A, Yagi H, Hirota Y, Kawamura K: Influence of altered loading conditions on left atrial appendage function in vivo. *Am J Cardiol* 81: 1056-1059, 1998.
- 63) Matsumori A, Ohashi N, Hasegawa K, Sasayama S, Eto T, Imaizumi T, Izumi T, Kawamura K, Kawana M, Kimura A, Kitabatake A, Matsuzaki M, Nagai R, Tanaka H, Hiroe M, Hori M, Inoko H, Seko Y, Sekiguchi M, Shimotohno K, Sugishita Y, Takeda N, Takihara K, Tanaka M, Tokuhisa T, Toyo-oka T, Yokoyama M: Hepatitis C virus infection and heart diseases - A multicenter study in Japan - *Jpn Circ J* 62: 389-391, 1998.
- 64) Ito T, Suwa M, Otake Y, Kobashi A, Hirota Y, Ando H, Kawamura K: Assessment of left atrial appendage function after cardioversion of atrial fibrillation: Relation to left atrial mechanical function. *Am Heart J* 135: 1020-1026, 1998.
- 65) Hirasawa M, Kitaura Y, Deguchi H, Ukimura A, Kawamura K: Spontaneous myocarditis in DBA/2 mice light microscopic study with transmission and X-ray analytical electron microscopic studies. *Vichows Arch* 432: 461-468, 1998.

- 66) Ukimura A, Nishihara S, Suwa S, Hirota Y, Kitaura Y, Kawamura K, Kawakami Y, Sasaki S: Prosthetic ball valve endocarditis due to gamella species. Jpn Circ J 62: 626-628, 1998.
- 67) Moriguchi A, Suwa M, Umeda T, Ito T, Sakai Y, Hirota Y, Kawamura K: A case of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with localized upper septal hypertrophy - Reduction of left ventricular outflow obstruction by dual-chamber (DDD) pacing - Jpn Circ J 62: 621-622, 1998.
- 68) Shimada S, Hirota Y, Onaka H, Mishima T, Suzuki S, Kawakami Y, Sakai Y, Kita Y, Kawamura K: Detection of myocardial ischemia with a computer-assisted 12-lead 24-hour ECG monitoring system (EAGLE) in patients with suspected unstable angina. Jpn Circ J 62: 586-591, 1998.
- 69) Toko H, Terasaki F, Kawakami Y, Hayashi T, Suwa M, Hirota Y, Kitaura Y, Kawamura K, Takesako T, Maeda T, Mori H: A case of malignant lymphoma with diastolic heart failure. Jpn Circ J 62: 863-867, 1998.
- 70) Kobashi A, Suwa M, Ito T, Otaka Y, Hirota Y, Kawamura K: Solitary papillary muscle hypertrophy as a possible form of hypertrophic cardiomyopathy. Jpn Circ J 62: 811-816, 1998.
- 71) Ito T, Suwa M, Kobashi A, Yagi H, Hirota Y, Kawamura K: Ratio of pulmonary venous to mitral 'A' velocity is a useful marker for predicting mean pulmonary capillary wedge pressure in patients with left ventricular systolic dysfunction. J Am Soc Echocardiogr 11: 967-965, 1998.
- 72) Suwa M, Ito T, Otake Y, Kobashi A, Hirota Y, Kawamura K: Effect of Beta-Blocker Treatment in Dilated Cardiomyopathy with Bradyarrhythmias. Jpn Circ J 62: 765-769, 1998
- 73) Terasaki F, Okabe M, Hayashi T, Fujioka S, Suwa M, Hirota Y, Kitaura Y, Kawamura K, Isomura T, Suma H: Myocardial inflammatory cell infiltrates in cases of dilated cardiomyopathy: light microscopic, immunohistochemical and virological analyses of myocardium specimens obtained by partial left ventriculectomy. J Card Surg. (in press)
- 74) Okabe M, Kawamura K, Terasaki F, Hayashi T: Remodeling of cardiocytes and their branches in Juvenile, adult and senescent in spontaneously hypertensive rats and wistar kyoto rats : Comparative morphometric analyses by scanning electron microscopy. Heart Vessels. (in press)
- 75) 寺崎 文生, 林 哲也, 岡部 眞, 東口 治弘, 川上 佳秀, 酒井 泰彦, 出口 寛文, 田中 孝生, 北浦 泰, 河村 慧四郎: 不整脈原性右室心筋症とアポトーシス: 生検心筋における光顕, 電顕, 免疫組織細胞化学的検討. 第2回「心血管とアポトーシス研究会」臨床循環器病学におけるアポトーシスの研究, 編者: 松崎益徳, 1998, 日本アクセル・シュプリンガー出版株式会社. pp70-74.
- 76) 小室 一成, 久藤純代, 原田光一郎, 本田浩章, 平井久丸, 矢崎義雄, 寺崎文生, 河村慧四郎: チロシンキナーゼの過剰発現はトランスジェニックマウスにおいて心筋細

胞のアポトーシスを誘導する．第2回「心血管とアポトーシス研究会」臨床循環器病学におけるアポトーシスの研究，編者：松崎益徳，1998，日本アクセル・シュプリンガー出版株式会社．pp32-37

- 77) 出口 寛文，北浦 泰，寺崎文生，浮村 聡，河村 慧四郎：心筋症の病態概念の変化9 心筋炎後の心筋症様病態 治療学 32:1145-1148，1998.
- 78) 北浦 泰，出口 寛文，寺崎文生，浮村 聡，平沢将男，藤岡重和，河村 慧四郎：拡張型心筋症の病因はどこまで解明されているのか Heart View 2: 541-547，1998.