

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860848

研究課題名(和文) 心筋緻密化障害の病態解明 - 患者血液細胞由来の心筋細胞を用いた機能解析 -

研究課題名(英文) Uncovering the mechanism of LVNC; functional study of in vitro study using with iPSCs from the patient's blood sample

研究代表者

廣野 恵一 (Hirono, Keiichi)

富山大学・大学病院・助教

研究者番号：80456384

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：心筋緻密化障害患者において遺伝子異常の探索を行い、見出された遺伝子異常の影響を明らかにし、心筋緻密化障害の発症機構の解明を目的とした。方法として、全国調査と臨床像の検討、遺伝子解析、患者由来iPS細胞由来心筋細胞の機能評価を行った。研究の成果として、心筋緻密化障害は乳児期発症が多く予後が不良であることを報告した。心筋緻密化障害の患者において種々の新規遺伝子変異を見出した。TAZ変異やサルコミア遺伝子異常を有する心筋緻密化障害患者は乳児期早期に重症心不全を呈し予後不良であることを明らかにした。HCN4遺伝子異常を有する心筋緻密化障害患者は電気生理学的に異常を呈することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to clarify the difference between infantile and juvenile cases and identify the risk factor of poor prognosis of LVNC in the largest series to date. Based on nationwide surveys of LVNC in Japanese children, we compared the clinical features and anatomical properties of infantile cases of LVNC with that of juvenile cases. Although most patients in the infantile group had clinical signs of heart failure at initial presentation, the majority of juvenile cases were asymptomatic and identified when screened for cardiac abnormalities. Neither noncompaction score nor N/C score was significantly different between groups. LVEF at initial presentation was significantly lower in the infantile group than in the juvenile group. Although survival analysis showed poor prognosis in the infantile group, LVNC in both infantile and juvenile groups showed poor prognosis when correlated with depressed LVEF at initial presentation.

研究分野：小児循環器

キーワード：cardiomyopathy

1. 研究開始当初の背景

心筋緻密化障害は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を特徴とした心筋症で、難治性心不全や突然死の原因となる疾患である。2006年のAHA分類でも遺伝的要素の強い primary cardiomyopathy として分類されている。典型例は新生児期に心不全のため死亡し、心移植の対象になっている疾患である。我々は、本邦で初めて心筋緻密化障害の症例を報告し(市田 啓子, 他. 日本小児科学会雑誌 1996)、さらに全国調査を行い、その臨床像が心不全、不整脈や塞栓症など極めて多彩であることを報告した (Ichida, et al. Am J Coll Cardiol, 1999)。また、心筋緻密化障害には遺伝的多様性があり、その発症には、Barth 症候群に見られる G4.5 (TAZ) 遺伝子の他 (Ichida, et al. Mol Genet Metab, 2002)、Dystrobrevin 遺伝子 (*DTNA*) 変異 (Ichida, et al. Circulation, 2001) や細胞骨格蛋白関連遺伝子である cypher/ZASP (*LDB3*) など数多くの遺伝子が関与していることを明らかにした (Ichida, et al. Mol Genet Metab, 2002)。しかしながら、これらの既知の遺伝子異常が認められる例は、10%未満に過ぎず、他の未知の遺伝子が原因となっている可能性が高い (Ichida. Circ J, 2009)。

正常では、胎生期において、心室壁の発達は2層の心筋細胞層から始まり、続いて心内膜面から肉柱構造が形成されていく。ヒト胎生8週では、両心室が形成され心収縮力が増し、これに応じて肉柱層の緻密化が進む。同時に心外膜側からの冠動脈が発達し、心内膜面からの血液供給に変わって冠血流が主体になっていく。在胎週数とともに緻密層の肥厚が進み、らせん状に配列した心筋の3層構造が完成されていく。

心筋緻密化障害は、胎生初期の心室壁の発達の過程において、スポンジ状の胎児心筋が遺残し、心筋緻密層が低形成になると考えられている (Sedmera D, et al. Anat Rec, 2000.)。そして、著明な肉柱形成のために心内膜面や肉柱間隙からの血液供給が障害され、心内膜下の心筋虚血を引き起こし、心機能低下が起こると仮説されている。しかし、現在までこの仮説は実証されていない。

動物実験では、心筋の緻密化に関与している遺伝子は、*BMP10*、*NRG1*、*RXRA*、*FGF18*などが主に報告されている (Chen H, et al. Development, 2004; Lai D, et al. Circ Res. 2010)。しかし、心筋緻密化障害の患者では、これらの遺伝子異常は報告されていない。このように、心筋緻密化障害患者と動物実験で報告されている遺伝子とは異なり、予想される発症機序においても大きな乖離がみられる。加えて、患者において発見された遺伝子異常に基づく機能解析から発症メカニズムを解明する研究もいまだに進んでいない。何故なら、倫理および健康の観点から、患者、とりわけ小児例からの心筋細胞等の採取が困難だからである。

2. 研究の目的

我々は、心筋緻密化障害は、心筋層の発達異常、つまり、胎生期における心筋層の緻密化が停止することが原因と考え、緻密化に関する遺伝子の異常により引き起こされると仮定した。この仮定を実証するため、心筋緻密化障害患者において、胎生期における心筋層の発達・成熟に関わる遺伝子異常の探索を行う。そして、その遺伝子異常が心筋の発達・成熟に実際にもたらす影響を明らかにし、心筋緻密化障害の発症機構の解明を目的とする。

具体的には、心筋緻密化障害患者の、() 全国調査と臨床像の検討、() 患者血液サンプルの採取および遺伝子解析を行い、さらに iPS 細胞技術を応用し、() 患者血液サンプルから iPS 細胞の樹立、() iPS 細胞から心筋細胞への分化誘導を行い、() iPS 細胞由来心筋細胞の分化能、増殖能の評価および電気生理学的機能測定、を行うこととし、心筋緻密化障害の発症機構の明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

() 全国調査と臨床像の検討

全国の小児科あるいは小児循環器科約 100 施設にアンケートを行い、小児期発症の心筋緻密化障害の頻度を把握する。全国調査により報告された小児期発症の心筋症の症例に対し、二次調査を行い臨床像と遺伝的背景の有無を把握する。特に、家族性の有無、他の心筋症の有無、致死的不整脈や突然死の有無について検討を行う。

() 患者血液サンプルの採取および遺伝子解析

検体を用いた遺伝子解析はすでに富山大学研究倫理委員会の承認を受けている。血液検体から DNA を抽出し PCR 法で増幅、ダイレクトシーケンス法で DNA の配列を調べ、遺伝子異常の有無を検討する。

() 患者血液サンプルから iPS 細胞の樹立
採取したサンプルから、レンチウイルスベクターにより細胞のリプログラミングに必要な因子 (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc) を遺伝子導入し、iPS 細胞を作成する (Warlich, et al. Molecular Therapy, 2011)。得られた iPS 細胞については機能解析にて未分化性を確認の上、心筋細胞への分化に利用する。まず、全ての株から DNA を抽出しシーケンスを行い、患者に由来する iPS 細胞に探索された遺伝子の変異が改変されていないことを確認する。さらに免疫蛍光染色法、リアルタイム PCR 等により、樹立した全ての iPS 細胞が万能性を示すことを確認する。また、テラトーム形成実験により、三胚葉全ての細胞へと分化する能力を持つことを明らかにする。さらには、核型分析を行い、樹立した iPS 細胞に染色体異常のないことを確認する。

iPS 細胞から心筋細胞への分化誘導

iPS 細胞を、Bone Morphogenetic Protein (BMP) およびその内因性阻害因子である Activin A、basic Fibroblast growth factor、Wnt 賦活剤および阻害剤を用いて、心筋細胞へと分化誘導する (Uosaki, et al. Plos one, 2011)。

() 患者 iPS 細胞由来心筋細胞の機能評価
iPS 細胞由来心筋細胞の分化能評価

野生株と患者由来株の間で分化能および形態的な表現において差異を生じるか、遺伝子発現レベルおよび蛋白の発現レベルを評価する。遺伝子発現レベルは real-time RT-PCR にて野生株と患者由来株 iPS 細胞由来心筋細胞の TnnT や NKX2.5 などの心筋特異的 mRNA の発現を比較検討する。蛋白の発現レベルは免疫蛍光染色およびウェスタンブロット法にて野生株と患者由来株 iPS 細胞由来心筋細胞の TnnT や NKX2.5 などの心筋特異的蛋白の発現を比較検討する。

iPS 細胞由来心筋細胞の増殖能およびアポトーシスの評価

野生株と患者由来株の間で増殖能およびアポトーシスに差異を生じるか、Flow cytometry 法と免疫組織染色を行い評価する。増殖能に関しては、iPS 細胞由来心筋細胞を BrdU にて数時間培養し、BrdU を取り込ませた上で、細胞を回収し、抗 BrdU 抗体を用いて、BrdU 陽性細胞と非 BrdU 陽性細胞の比率を算出し、野生株と患者由来株間で比較検討する。アポトーシスに関しては、TUNEL 法を用いて、免疫染色を行い、野生株と患者由来株間で差異がないか比較検討する。

iPS 細胞由来心筋細胞の電気生理学的機能測定

パッチクランプ増幅器と倒立顕微鏡を用いて iPS 細胞由来心筋細胞からパッチクランプ法記録を行い、野生株と患者由来株の電気生理学的性質を比較し、催不整脈性の有無を検討する。具体的には静電容量、ナトリウムおよびカリウム等イオンチャネルの電流密度、活性化/不活性化/脱活性化/脱不活性化速度を検査する。また、今回申請する 64ch 細胞外電位記録システムを用いて活動電位の発火頻度および持続時間を検査する。さらに、iPS 細胞由来心筋細胞に蛍光カルシウム・イメージング法を適用し、心筋の収縮能に必要な細胞内カルシウムの動態を野生株と患者由来株で比較する。

4. 研究成果

(i) 全国調査および遺伝子解析

イオン PGMTMシーケンサー上でのアンプリコンの配列決定のために設計されたカスタム AmpliSeqTMプライマーを用いて、73 の心疾患関連遺伝子を対象とした次世代シーケンシングを行った。データ解析：シーケンス後、ヒトの遺伝子配列 hg19 をレファレンスとして得られたデータを mapping, 変異の検出, アノテーション処理を行った。次に 1000 Genomes project のデータベースにおいて、

minor allele frequency (MAF) > 1% を持つ変異体を除外した。同定された変異体について、病原性を評価するために、known mutation (HGMD mutations), unknown mutation に関しては *in silico* 予測アルゴリズムなどを適用し分類した。

全国調査により、心筋緻密化障害は乳児期発症が多く、年長児例より予後が不良であることを報告した (The 88th Scientific sessions of AHA 2015)。

胎児心筋緻密化障害の患者において MYH7 遺伝子の新規変異を見だし、胎児期における注意深いモニタリングが必要であることを報告した (Can J Cardiol. 2015)。

エプスタイン奇形を伴う心筋緻密化障害の患者において MYH7 遺伝子の新規変異を見だし、周術期における集中治療の重要性を示唆した (J Thorac Cardiovasc Surg. 2014)。

不整脈を伴う心筋緻密化障害の患者において ACTC1 遺伝子の新規変異を見出した (Heart Rhythm Case Report. 2015)。

川崎病後に心筋症を発症した LDB3 遺伝子異常を有する症例を報告した (Pediatrics International. 2016)。

TAZ 変異を有する心筋緻密化障害患者は新生児・乳児期に重症心不全を呈し予後不良であることを明らかにした (第 1 回日本心筋症研究会、2015 年)。

サルコメア遺伝子異常を有する心筋緻密化障害患者は、遺伝子変異を見いだされない群と比較し、より重症で予後が不良であることを報告した (第 1 回日本心筋症研究会、2015 年)。

HCN4 遺伝子異常を有する心筋緻密化障害患者は、*in vitro* の研究にて電気生理学的に異常を呈することを明らかにした (第 80 回日本循環器学会学術集会、2016 年)。

(ii) 患者血液サンプルから iPS 細胞の樹立と心筋細胞への分化誘導

採取したサンプルから、レンチウイルスベクターにより細胞のリプログラミングに必要な因子 (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc) を遺伝子導入し、iPS 細胞を作成した (Warlich, et al. Molecular Therapy, 2011) 。得られた iPS 細胞については機能解析にて未分化性を確認の上、心筋細胞への分化に利用する。まず、全ての株から DNA を抽出しシーケンスを行い、患者に由来する iPS 細胞に探索された遺伝子の変異が改変されていないことを確認した。さらに免疫蛍光染色法、リアルタイム PCR 等により、樹立した全ての iPS 細胞が万能性を示すことを確認した。

次に iPS 細胞を、Bone Morphogenetic Protein (BMP) およびその内因性阻害因子である Activin A、basic Fibroblast growth factor、Wnt 賦活剤および阻害剤を用いて、心筋細胞へと分化誘導を行った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

- 1) Hirono K, Hata Y, Miyao N, Nakaoka H, Saito K, Ibuki K, Watanabe K, Ozawa S, Higuma T, Yoshimura N, Nishida N, Ichida F. Anomalous origin of the right coronary artery evaluated with multidetector computed tomography and its clinical relevance. *Journal of Cardiology* 2016 (in press)
- 2) Hachiya A, Motoki N, Akazawa Y, Matsuzaki S, Hirono K, Hata Y, Nishida N, Ichida F, Koike K. LVNC revealed by aortic regurgitation due to Kawasaki disease in a boy with LDB3 gene mutation. *Pediatrics International*. 2016 (in press)
- 3) Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, Yamaguchi Y, Hirono K, Ichida F, Takasaki A, Mori H, Nishida N. Postmortem genetic analysis of sudden unexplained death syndrome under 50 years of age: a next-generation sequencing study. *Heart Rhythm*. 2016 (in press)
- 4) Nomura Y, Momoi N, Hirono K, Hata Y, Nishida N, Takasaki A, Ichida F. A novel MYH7 gene mutation in a fetus with left ventricular noncompaction. *Can J Cardiol*. 2015 Jan;31(1):103.e1-3.
- 5) Yoko Yoshida, Keiichi Hirono, Kae Nakamura, Tsugutoshi Suzuki, Yukiko Hata, Naoki Nishida. A novel *ACTC1* gene mutation in a young boy with left ventricular noncompaction and arrhythmias. *Heart Rhythm Case Report* published online 2015 November 19
- 6) Hata Y, Kinoshita K, Miya K, Hirono K, Ichida F, Yoshida K, Nishida N. An autopsy case of infantile-onset vanishing white matter disease related to an EIF2B2 mutation (V85E) in a hemizygous region. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:3355-62.
- 7) Hirono K, Hata Y, Ibuki K, Yoshimura N. Familial Ebstein Anomaly, Left Ventricular Noncompaction, and Ventricular Septal Defect Associated with a *MYH7* Mutation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 (in press)

[学会発表](計29件)

1. 小澤綾佳、宮尾成明、仲岡英幸、伊吹圭二郎、廣野恵一、市田蒞子 胎児期から追跡し、出生後早期に外科的切除を行った右房内血管腫の一例 第

22 回胎児心臓病学会、2016年2月19日、東京

2. Koshi Kinoshita, Ryosuke Yokoyama, Hiroyuki Takahashi, Yukiko Hata, Toshihide Tabata, Makoto Nakazawa, Keiichi Hirono, Fukiko Ichida, Naoki Nishida. A Novel HCN4 Mutation in a Patient with Left Ventricular Noncompaction Impairs the Pacemaker Current 第80回日本循環器学会学術集会、2016年3月18日、仙台
3. Yukiko Hata, Koshi Kinoshita, Koichi Mizumaki, Yoshiaki Yamaguchi, Keiichi Hirono, Fukiko Ichida, Naoki Nishida. Sudden Unexpected Death of the People under 50-years-old in Japanese Hot Baths: Molecular Analysis Using Next-generation DNA Sequencing. 第80回日本循環器学会学術集会、2016年3月18日、仙台
4. Keiichi Hirono, Yukiko Hata, Asami Takasaki, Naruaki Miyao, Hideyuki Nakaoka, Keiji Ibuki, Sayaka Ozawa, Naoki Nishida, Fukiko Ichida. Clinical and Genetic Characteristics in the Fetal Patients with Left Ventricular Noncompaction. 第80回日本循環器学会学術集会、2016年3月19日、仙台
5. Keiichi Hirono. The role of BMP10 during differentiating cardiomyocyte from iPSCs. Joint International Symposium on TGF- Family and Cancer, 2015年1月12日、筑波
6. 小澤綾佳、仲岡英幸、伊吹圭二郎、廣野恵一、市田蒞子 胎児期に右心不全にて気付かれた左室心筋緻密化障害の3例 第21回日本胎児心臓病学会学術集会、2015年2月13日、三重
7. Keiichi Hirono, Asami Takasaki, Yukiko Hata, Hideyuki Nakaoka, Keiji Ibuki, Sayaka Ozawa, Michikazu Sekine, Naoki Yoshimura, Naoki Nishida, and Fukiko Ichida. Sarcomere gene mutations in the patients with left ventricular noncompaction. 第79回日本循環器学会、2015年4月25日、大阪
8. Yukiko Hata, Koshi Kinoshita, Fukiko Ichida, Keiichi Hirono, Hisashi Mori, Naoki Nishida. Targeted Next-generation Sequencing for Postmortem Molecular Analysis of Sudden Cardiac Death. 第79回日本循環器学会学術集会、2015年4月25日、大阪
9. 廣野恵一、畑由紀子、宮尾成明、高崎麻美、仲岡英幸、伊吹圭二郎、小澤綾佳、西田尚樹、市田蒞子 TAZ 遺伝子変異を

- 伴う左室心筋緻密化障害における臨床遺伝学的検討 第1回日本心筋症研究会、2015年7月4日、東京
10. 高崎麻美、廣野恵一、畑由紀子、仲岡英幸、伊吹圭二郎、小澤綾佳、西田尚樹、芳村直樹、関根道和、市田蒨子 若年性左室心筋緻密化障害におけるサルコメア遺伝子異常とその臨床的意義 第1回日本心筋症研究会、2015年7月4日、東京
 11. 廣野恵一、畑由紀子、宮尾成明、仲岡英幸、高崎麻美、伊吹圭二郎、小澤綾佳、西田尚樹、市田蒨子 胎児期・新生児期発症の左室心筋緻密化障害における臨床遺伝学的検討 第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、2015年7月16日、東京
 12. 趙麻未、鮎沢衛、加藤雅崇、渡邊拓史、小森暁子、阿部百合子、神保詩乃、神山浩、高橋昌里、廣野恵一、市田蒨子、畑由紀子、西田尚樹 家族歴による早期遺伝子診断と介入を行ないえた Barth 症候群の乳児例 第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、2015年7月17日、東京
 13. 伊吹圭二郎、仲岡英幸、小澤綾佳、廣野恵一、市田蒨子 自験例3症例から見た新生児心筋緻密化障害の臨床的特徴 第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、2015年7月18日、東京
 14. 廣野恵一、畑由紀子、桃井伸緒、鮎沢衛、阿部百合子、辻井信之、林環、坂口平馬、阿部忠朗、宮尾成明、高崎麻美、仲岡英幸、伊吹圭二郎、小澤綾佳、西田尚樹、市田蒨子 TAZ 遺伝子変異を伴う左室心筋緻密化障害の臨床遺伝学的検討 第24回小児心筋疾患学会 学術集会、2015年10月24日、大阪
 15. 高崎麻美、小澤綾佳、宮尾成明、仲岡英幸、伊吹圭二郎、廣野恵一、市田蒨子 左室心筋緻密化障害の乳児発症例と若年発症例の臨床像の検討 第24回小児心筋疾患学会 学術集会、2015年10月24日、大阪
 16. Asami Takasaki, Sayaka Ozawa, Nariaki Miyao, Hideyuki Nakaoka, Keijiro Ibuki, Keiichi Hirono, Naoki Yoshimura, Fukiko Ichida. Clinical Features and Prognosis of Patients with Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: A Comparison between Infantile and Juvenile Types. The 88th Scientific sessions of AHA 2015, Orlando, Florida, 2015.11
 17. Hirono K, Nakaoka H, Ibuki K, Ozawa S, Ichida F. BMP10 involved in the induction of left ventricular noncompaction via BMP receptors. 10th International BMP Conference, Berlin, 2014.9.18
 18. Asami Takasaki, Yukiko Hata, Keiichi Hirono, Hideyuki Nakaoka, Keijiro Ibuki, Sayaka Ozawa, Naoki Yoshimura, Naoki Nishida, Fukiko Ichida. Sarcomere gene mutations in left ventricular noncompaction. The 87th Scientific sessions of AHA 2014, Chicago, 2014.11
 19. Hata Y, Kinoshita K, Yamaguchi Y, Hirono K, Ichida F, Nishida N. Postmortem molecular analysis of long QT syndrome-associated genes for sudden cardiac death in 2 to 50 year olds. 9th International Symposium on Advances in Legal Medicine ; 2014 Jun 16-20 ; Fukuoka.
 20. 廣野恵一、仲岡英幸、伊吹圭二郎、小澤綾佳、市田蒨子、畑由紀子、西田尚樹、小垣滋豊、福嶋教偉 新生児期に心不全にて発症しサルコメア遺伝子の二重変異異常を認めた左室心筋緻密化障害の一例 第311回日本小児科学会北陸地方会、2014年6月8日、福井
 21. 廣野恵一、野村泰久、畑由紀子、仲岡英幸、伊吹圭二郎、小澤綾佳、桃井伸緒、西田尚樹、市田蒨子、足立雄一 胎児期に心不全を契機に発見された MYH7 遺伝子変異を有する左室心筋緻密化障害の一例 第50回日本小児循環器学会、2014年7月4日、岡山
 22. 仲岡英幸、伊吹圭二郎、小澤綾佳、廣野恵一、渡辺一洋、青木正哉、日隈智恵、芳村直樹、足立雄一、市田蒨子 MYH7 遺伝子変異を認めた左室心筋緻密化障害および心室中隔欠損を伴う Ebstein 奇形の姉弟例 第50回日本小児循環器学会、2014年7月4日、岡山
 23. 寺下新太郎、仲岡英幸、伊吹圭二郎、小澤綾佳、廣野恵一、足立雄一、藤田修平、市田蒨子、中西敏夫 Williams 症候群に特徴的な心血管病変のみを有し ELN 遺伝子の1塩基変異を認めた1例 第50回中部日本小児科学会、2014年8月10日、松本
 24. 伊吹圭二郎、森こずえ、仲岡英幸、小澤綾佳、廣野恵一、市田蒨子、青木正哉、日隈智恵、芳村直樹 出生直後に機能性肺動脈閉鎖を呈した心筋緻密化障害の1例 第42回北陸小児循環器研究会、2014年9月13日、金沢
 25. 廣野恵一、高崎麻美、仲岡英幸、伊吹圭二郎、小澤綾佳、市田蒨子 左室心筋緻密化障害におけるサルコメア遺伝子変異の解析 第23回日本小児心筋疾患学会、2014年10月12日、東京
 26. 趙麻未、鮎沢衛、加藤雅崇、渡邊拓史、小森暁子、阿部百合子、神保詩乃、神山浩、廣野恵一、市田蒨子、畑由紀子、西田尚樹 家族歴による早期診断と遺伝子解析を行ないえた Barth 症候群の乳児

- 例 第 23 回日本小児心筋疾患学会、2014 年 10 月 12 日、東京
27. 大日方春香、赤澤陽平、蜂谷明、元木倫子、小池健一、松崎聡、廣野恵一、市田蒨子 川崎病に大動脈弁閉鎖不全症を合併し、慢性心不全に至った LDB3 遺伝子変異の一例 第 34 回日本川崎病学会、2014 年 11 月 1 日、東京
28. 藤田修平、久保達哉、畑崎喜芳、平澤元、永田義毅、臼田和生、仲岡英幸、伊吹圭二郎、廣野恵一、市田蒨子 心室細動より蘇生された肥大型心筋症の中学 1 年生に対する ICD 植込みの経験 第 41 回北陸小児循環器研究会 2013 年 9 月 14 日 金沢
29. 廣野恵一、岡部真子、仲岡英幸、伊吹圭二郎、小澤綾佳、市田蒨子、小垣滋豊、福嶋教偉 遮断薬投与により心不全が増悪した左室心筋緻密化障害の一例 第 22 回日本小児心筋疾患学会 2013 年 10 月 5 日 大阪

〔図書〕(計 7 件)

- 1) 廣野恵一、市田蒨子：『左室心筋緻密化障害をどのように診断するか』 Heart View 「遺伝性心筋疾患の現状と展望を識る」メジカルビュー 東京、2016:
- 2) 廣野恵一、市田蒨子：「心筋疾患」ガイドラインと最新文献で学ぶ 小児科学レビュー 総合医学者 東京 2016
- 3) 廣野恵一、市田蒨子：『心筋症』小児科臨床 「小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点」日本小児医事出版社 東京 第 69 巻第 4 号、617-622
- 4) 廣野恵一、市田蒨子：「孤立性左室緻密化障害」 「最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針」中山書店 東京 2016
- 5) 廣野恵一、市田蒨子：『肥大型心筋症類縁疾患』呼吸と循環 医学書院 東京、2015: 63 巻 7 号
- 6) 廣野恵一、市田蒨子：『診断モダリティとしての心筋病理：心筋緻密化障害』和泉徹・廣江道昭編 南江堂 東京、2015:
- 7) 廣野恵一、市田蒨子：『左室心筋緻密化障害をどのように診断するか』 Heart View 「遺伝性心筋疾患の現状と展望を識る」メジカルビュー 東京、2015:

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

廣野 恵一 (HIRONO Keiichi)
富山大学附属病院・助教
研究者番号：80456384

(3) 連携研究者

市田 蒨子 (ICHIDA Fukiko)
富山大学大学院医学薬学研究部 (医学)・
准教授
研究者番号：30223100

木下 耕史 (KINOSHITA Koshi)
富山大学大学院医学薬学研究部 (医学)・
助教
研究者番号：10585920