

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究協力報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—大容量 SNP マイクロアレイによる心筋症の遺伝子診断(I)—

研究協力者：豊岡 照彦（北里大学・循環器内科）

＜研究要旨＞ 近年の遺伝子解析技術の飛躍的な進歩により、ヒト全ゲノムの解析(GWAS)により幾つかの疾患遺伝子の解析が進んでいる。しかし、最新技術を用いても全ゲノム解析には依然、膨大な時間、費用を要し、DCM の網羅的な解析は世界的にも報告が無い。一方、遺伝的背景の明瞭な家系で HCM は心筋 sarcomere タンパク、DCM では細胞骨格タンパク変異とミトコンドリア遺伝子変異が解明されて来た。最近では単源性 monogenic 解析から複数遺伝子 polygenic 解析に比重が移りつつある。今年度は両解析の中間段階として microarray による遺伝子多型(SNP および SNV)解析に注目して DCM の予備解析を報告する。具体的には①理研、HapMap プロジェクトの Case-control study、②90 万以上の SNP を検出する Affymetrix 社製 Genome-Wide Human SNP Array 6.0、及び、③筆者らが集積したデータベースと心不全外来で追跡中の日本人と白人心筋症患者から得た Genomic DNA について、本研究班で発表した SSPCE-FCS で精度検討した。その結果、①単独遺伝子で $p < 10^{-8}$ 以下の有意 SNP は認められず、②に筆者らが同定した変異を敢えて混在させて検討した結果、白人 DCM でのみ症例同定が可能だったが、日本人固有の変異同定には至らなかった。しかし同じ変異が③で特定され、その変異は従来の Sanger 法による配列決定で確認された。これは microarray 技術に方法論的な問題は無いが、患者背景が白人とは異なる我国の国情に即したジョイントアップの開発が必要な事を示し、既製品に頼る解析の危険性が示された。

A. 研究目的

近年の遺伝子解析技術の飛躍的な進歩により、従来困難とされたヒト全ゲノムの解析(GWAS)により多くの疾患遺伝子の解析が為されつつある。しかし、約 30 億の遺伝子配列の決定には、高性能の配列決定機を用いても依然、膨大な時間、労力と費用を要する結果、DCM に代表される心不全の網羅的な解析は世界的にも報告が無い。一方、遺伝的背景の明瞭な家系による関連解析から家族性心筋症の原因遺伝子について肥大型心筋症(HCM)では心筋 myosin 重鎖遺伝子(MYH7)等の sarcomere タンパク遺伝子(Seidman *et al.*, *Cell*, 2001)が、DCM では dystrophin, titin や sarcoglycan 等(Sakamoto *et al.*, *PNAS*, 1997; Toyooka *et al.*, *PNAS* 2004)の細胞骨格タンパクによる変異とミトコンドリア遺伝子変異(Shin *et al.*, *Am.J.Hum.Genet.*, 2000)が判明して来た。更に、最近では点変異による比較的稀な原因遺伝子を探る

Mono-genic 解析から複数遺伝子の変異が相互に影響して複雑な表現型を呈する polygenic 解析に比重が移りつつあるが、その遺伝子解明は技術的な隘路から研究が大幅に遅れていた。

B. 研究方法

今年度は monogenic と polygenic 解析の中間に位置し、解析が急速に進む microarray による遺伝子多型(SNP および SNV)解析に注目して、その精度を詳細に検討した。具体的には、①理研、国際プロジェクト(Internatl. HapMap Consortium, *Nature*, 2007)より遺伝子多型を代表するタグ SNP を選択して Case-control study を行い、②906,600 の SNP とコピー数多型検出用プローブを含む 180 万以上の遺伝子マーカーが検出可能な Affymetrix 社製 Genome-Wide Human SNP Array 6.0、更に、③独自に約 20 年間集積した

データベースと心不全外来に通院中の心筋症患者(日本人 81 人、白人 15 人)から頂いた Genomic DNA の変異配列 probe で SSPCE-FCS (Hori *et al.*, *Curr Pharm Biotechnol.* 2003)で検討した。

C. 研究結果

実験①からは全ての常染色体、dystrophin 変異による DCM を来す X 染色体とミトコンドリア上の遺伝子で単独に p 値が 10^{-8} 以下の有意な単独 SNP は認められなかった。次に、既に筆者らが HCM と sudden death を合併して、既に変異遺伝子を MYH7 内に同定していた症例(Kato *et al.*, *Lancet* 1995)由来の試料や、ミトコンドリア心筋症症例(Shin *et al.*, *Am.J.Hum.Genet.*, 2000)を加えて②に敢えて加えて解析担当者には解答を伏せて Affymetrix 社製 Genome-Wide Human SNP Array 6.0 で解析した。

その結果、日本人患者の場合には MYH7 も、ミトコンドリア変異遺伝子も同定されなかったが、白人症例 1 名に細胞骨格タンパクによる変異が同定された。この結果は、米国製の Human SNP Array 6.0 を用いた変異解析は白人では可能だったが、日本人症例の解析には適さなかった。

逆に③では変異遺伝子を示す日本人症例を正確に同定したが、上記白人の DCM 症例の同定には至らなかった。更に同定症例の遺伝子を PCR で増幅後に Sanger 法で配列決定して、変異塩基も配列部位も従来の報告と相違が無く、スクリーニング自体に問題は無い事も示された。

D. 考察

今回の結果は、①による単独遺伝子決定には至らなかったが、今後は閾値を従来法に基いて $p < 10^{-8}$ に設定した判断基準が厳しすぎて、有意な遺伝子変異を同定出来なかった。更に polygenic 変異遺伝子を同定する際に個々の相対危険率は比較的低くても、数種の遺伝子変異の組み合わせの相乗効果を考慮するには新たな戦略が必要となる。また、②と③を併用して変異同定するには人種差も考慮して日本人に特化した microarray の開発が必要な事を示している。

E. 結論

近年の疾患感受性遺伝子同定に、microarray 解析は有望であるが、実用化には上記②と③の併用して、人種差、病態を考慮し、かつ明確な診断基準と protocol に基づく algorithm が必要であり、今後の本研究班の重要課題と考える。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

論文発表

Toyo-oka T, Tanaka T, Toyo-oka L and Tokunaga K. A novel algorithm from personal genome to the pathogenic mutant causing mitochondrial cardiomyopathy. In Gene and Cardiac Function, Ostadal B. Et al., Springer, Berlin, 2011 (in press)

学会発表

Toyo-oka T, Kobayashi M, Tanaka T, Takazawa K, Nakamura Y, Kostin S, Izumi T, Schaper J, & Tokunaga K A comprehensive approach combined pathological features with genome-wide analysis to clarify the pathogenesis of HCM subset progressing to the dilated phase. European Society of Cardiology, Heart Failure Congress 2010, 29 May 2010 - 01 Jun 2010, Berlin - Germany.

H. 知的財産権の出願・登録状況

国内特許、拡張型心筋症の遺伝子治療剤、特願 2000-045387 登録。

<研究協力者> 田中敏博¹⁾、和泉 徹²⁾、Sawa Kostin³⁾、Jutta Schaper³⁾、中村祐輔¹⁾、徳永勝士⁴⁾ (1) 理化学研究所、2) 北里大学・循環器内科、3) Dept. Exp. Cardiol., Max-Planck Institute、4) 東京大学・人類遺伝学教室)

特発性心筋症に関する調査研究

—中枢性無呼吸を合併した心不全に対する adaptive servo ventilation の効果の検討—

研究協力者：竹石 恭知（福島県立医科大学医学部循環器・血液内科学講座）

＜研究要旨＞ 特発性心筋症は、拡張型心筋症・肥大型心筋症・拘束型心筋症などが含まれ、循環器疾患において予後不良な疾患群である。肥大型心筋症の病因は、家系解析による遺伝学的解析より、数種類の構造蛋白に起因することが明らかとなってきた。しかしながら、拡張型心筋症の病因・病態の解明はまだ十分ではないため、診断・治療に限界があるのが現状である。本研究班では、予後に関連する因子の同定を明らかにすべく、登録研究を進めた。画像診断の進歩に伴い、心臓 MRI 査や RI 検査などの心筋症の新たな分類診断・重症度診断における有用性を評価した。特発性心筋症の診断・治療への応用に向けて、次世代シーケンサー、iPS 細胞などを用いた先端的研究も進められてきた。これらの研究の推進のもと、心筋症に対する新たな診断・治療法の具現化に向けて、進める。

A. 研究目的

慢性心不全患者の 60-70%に睡眠時無呼吸症候群を合併するとされる。特に中枢性睡眠時無呼吸症に伴うチェーンストークス呼吸（CSR-CSA）は、心不全患者の予後を悪化させる。CSR-CSA に対する陽圧換気療法である順応性自動制御換気（adaptive servo ventilation, ASV）療法は無呼吸と心機能を改善することが報告されている。一方、心臓再同期療法（CRT）はペーシングによって左室収縮同期不全を是正し、心不全に有効な治療法である。しかし、CRT が CSR-CSA を改善するのか、また CRT 植込み後に残存する CSR-CSA に対して ASV が有効かはこれまでに検討されていない。

本研究では、ASV の交感神経活性、心筋細胞障害に対する効果、CRT 植込み後に残存する CSR-CSA に対する ASV の効果を検討した。

B. 研究方法

CSR-CSA を合併した心不全患者 60 名（平均年齢 61 歳、平均左室駆出率 34%、平均無呼吸低呼吸指数 41 回/時）を対象とした。23 例に ASV 療法、37 例に酸素療法を行った。各群とも治療前後で無呼吸低呼吸指標のほか血中 BNP、NT-proBNP、高感度トロポニン T、尿中カテコラミン値を測定した。

また、CSR-CSA を合併した心不全患者 17 名（平均左室駆出率 29%、平均無呼吸低呼吸指数 31 回/時）に CRTD

植込み前と 6 か月後に PSG 検査を行ったところ、CRTD 植込み 6 か月後に平均無呼吸低呼吸指数の有意な低下を認めなかった。そこで、CRTD 植込み後 6 か月以上経過していて CSR-CSA の残存している症例 22 例（平均年齢 60 歳、平均左室駆出率 29%、平均無呼吸低呼吸指数 40 回/時）を対象とし、ASV 群（N=11）と非 ASV 群（N=11）の 2 群間で治療前と治療 6 か月後に無呼吸低呼吸指数、血中 BNP 値、心エコー検査指標を比較検討した。

研究プロトコールは倫理委員会にて承認され、被験者からは同意を取得し研究を行った。

C. 研究結果

ASV 療法後、酸素療法後ともに無呼吸低呼吸指数は改善し、夜間平均心拍数、収縮期血圧は低下した。BNP、NT-proBNP は ASV 群でのみ低下した（ $P<0.05$ ）。高感度トロポニン T、尿中カテコラミン値は両群で治療後に低下したが、酸素療法群に比し ASV 群でより低下した（ $P<0.05$ ）。

CRTD 植込み後 6 か月以上経過していて CSR-CSA の残存していた症例において、ASV 装着後、無呼吸低呼吸指数、酸素化指標は改善した。ASV 使用 6 か後に血漿 BNP 値は低下（ $P<0.01$ ）、左室拡張末期径は縮小（ $P<0.01$ ）、左室駆出率は上昇（ $P<0.05$ ）した。

D. 考察

ASV により血中 BNP、NT-proBNP 値が低下したことは

心筋への機械的な負荷の軽減を、尿中カテコラミン値が低下したことは交感神経活性の抑制を示唆する。これは、我々が以前、¹²³I-MIBG シンチグラフィを用いて ASV 治療後の心臓交感神経活性を検討した結果と一致する。高感度トロポニン T が低下したことは、ASV が心筋細胞傷害を抑制したことを示唆する所見であると考えられる。

CRT は無呼吸を改善するという報告もあるが、我々の検討では CSR-CSA に対する CRT の効果は十分ではなかった。CRT 植込み後に残存する CSR-CSA に対して、ASV は無呼吸を改善するだけでなく、血漿 BNP 値を低下、左室拡張末期径を縮小、左室駆出率を上昇することを示した最初の報告である。

E. 結論

ASV は CSR-CSA を有する心不全症例において、交感神経活性を抑制し、心筋細胞障害を軽減した。また、ASV は CRT 植込み後に残存する CSR-CSA を有する心不全例において無呼吸と心機能を改善した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohkawara H, Ishibashi T, Maruyama Y, Takeishi Y: Preventive effects of pravastatin on thrombin-triggered vascular responses via Akt/eNOS and RhoA/ Rac1 pathways in vivo. *Cardiovasc Res* 88: 492-501, 2010
- 2) Yoshihisa A, Owada T, Ando K, Sato T, Suzuki S, Sugimoto K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y: Adaptive servo ventilation improves cardiac dysfunction and prognosis in heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Int Heart J* (in press) 2011
2. 学会発表
- 1) Misaka T, Kunii H, Nakazato K, Mizukami H, Sakamoto N, Sugimoto K, Saitoh S, Sawamura T, Uchida K, Ishibashi T, Takeishi Y: Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) and LOX index are useful biomarkers for vulnerable plaques. *Scientific Sessions of American Heart Association 2010*, Chicago, November 2010
- 2) Machii H, Saitoh S, Kaneshiro T, Takeishi Y: Aging impairs myocardium-induced dilation in coronary arterioles: role of hydrogen peroxide and angiotensin. *Scientific Sessions of American Heart Association 2010*, Chicago, November 2010
- 3) Yamada S, Suzuki H, Uekita H, Kamiyama Y, Saitoh S, Takeishi Y: Uric acid increases the

incidence of ventricular arrhythmia in patients with left ventricular hypertrophy. *Scientific Sessions of American Heart Association 2010*, Chicago, November 2010

- 4) Yamada S, Suzuki H, Uekita H, Kamiyama Y, Saitoh S, Takeishi Y: Intrathoracic impedance change reflects reverse left ventricular remodeling in response to cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure. *Scientific Sessions of American Heart Association 2010*, Chicago, November 2010
- 5) Yoshihisa A, Sato T, Suzuki S, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y: Adaptive servo ventilation improves cardiac function and prognosis in heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Scientific Sessions of American Heart Association 2010*, Chicago, November 2010
- 6) Sugimoto K, Ishibashi T, Ohkawara H, Uekita H, Takuwa Y, Kurabayashi M, Teramoto T, Takeishi Y: MT1-MMP forms a complex with Gi and regulates eNOS expression at posttranscriptional mechanism in oxidized LDL stimulated-endothelial cells. *Scientific Sessions of American Heart Association 2010*, Chicago, November 2010
- 7) Ohkawara H, Ishibashi T, Ando K, Sugimoto K, Sakamoto N, Uekita H, Takeishi Y: MT1-MMP controls Akt-dependent FoxO1 activation in TNF- α -induced signaling pathways of endothelial cell apoptosis and haemostasis. *Scientific Sessions of American Heart Association 2010*, Chicago, November 2010
- 8) Sakamoto N, Nakazato K, Iwaya S, Owada T, Nakamura Y, Yamauchi H, Kunii H, Suzuki H, Saitoh S, Ishibashi T, Takeishi Y: Coronary flow reserve predicts cardiovascular and cerebrovascular events in patients with chronic kidney disease. *Scientific Sessions of American Heart Association 2010*, Chicago, November 2010
- 9) Sato T, Misaka T, Yoshihisa A, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y: Anemia and abnormal ventilatory response to exercise predict adverse clinical outcomes in chronic heart failure. *Scientific Sessions of American Heart Association 2010*, Chicago, November 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究協力報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—Fluid Dynamics: A New Paradigm in the Pathogenesis of Sleep Apnea in Heart Failure—

研究協力者：川名 正敏（東京女子医科大学病院循環器内科）

＜研究要旨＞ 特発性心筋症は、拡張型心筋症・肥大型心筋症・拘束型心筋症などが含まれ、循環器疾患において予後不良な疾患群である。肥大型心筋症の病因は、家系解析による遺伝学的解析より、数種類の構造蛋白に起因することが明らかとなってきた。しかしながら、拡張型心筋症の病因・病態の解明はまだ十分ではないため、診断・治療に限界があるのが現状である。本研究班では、予後に関連する因子の同定を明らかにすべく、登録研究を進めた。画像診断の進歩に伴い、心臓 MRI 査や RI 検査などの心筋症の新たな分類診断・重症度診断における有用性を評価した。特発性心筋症の診断・治療への応用に向けて、次世代シーケンサー、iPS 細胞などを用いた先端的研究も進められてきた。これらの研究の推進のもと、心筋症に対する新たな診断・治療法の具現化に向けて、進める。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症は、上気道閉塞によりおきる閉塞性睡眠時無呼吸症(obstructive sleep apnea:OSA)、無呼吸閾値以下に PCO_2 が低下することにより、中枢の呼吸ドライブが消失する中枢性睡眠時無呼吸症(central sleep apnea:CSA)の2つに大別される。OSA と CSA の割合は、一般人口と比較し、心不全患者で明らかに多く、予後不良因子であることが言われている。またこれらの2つのタイプの睡眠時無呼吸症は、病態が全く違うにもかかわらず、多くの心不全症例において共存し、一晩またある一定期間にも、2つのタイプが移行する。これらより心不全症例において、睡眠時無呼吸の発症には、肥満など既知の因子以外にも重要な因子が存在すること、それは OSA と CSA の共通した因子であると考えられる。私たちは、この因子を睡眠中の下肢から上肢への体液移動であることを仮説として、まずは覚醒時および睡眠中の健常人を対象として、その仮説を検証してきた。この研究では、心不全患者における夜間睡眠中の体液移動と OSA また CSA との関係について検討する。

B. 研究方法

対象は、収縮不全を伴う安定した心不全をもつ 57 人の男性患者。終夜睡眠ポリグラフ検査を行い、睡眠前、起床後に頸部および下肢の脛部周囲径、インピーダンスを用いた下肢体液量を測定した。また終夜睡眠ポリグラフ検査前

に日中の眠気スコア、下肢浮腫の程度を調べた。日中の活動度の評価のため睡眠検査日の坐位時間の質問や Duke activity status index 質問紙法を行っている。終夜睡眠ポリグラフ検査にて無呼吸低呼吸指数(apnea-hypopnea index:AHI)を算出した。終夜睡眠中の無呼吸低呼吸イベントが閉塞性有意群と中枢性有意群の2群に分けている。

C. 研究結果

中枢性有意群は、閉塞性有意群と比較し、睡眠前の下肢浮腫の程度が高く、 PCO_2 が低かった。また両群間で終夜の体重、下肢脛部周囲径の減少度は同じで、頸部周囲径の増加度は有意な差はなかった。しかしながら、中枢性有意群は閉塞性有意群と比較して、夜間の下肢体液変化量が2倍多かった($+346\pm 153$ ml vs. -173 ± 96 ml, $P<0.001$)。閉塞性有意群において、終夜の下肢体液の変化量と頸部周囲径の変化で有意な相関を認めたと、下肢体液の変化量と夜間睡眠中の平均 PCO_2 とは有意な相関を認めなかった。AHI と相関のある因子は、多変量解析において、終夜の下肢体液変化量のみであった ($r=-0.881$, $P<0.001$)。次に中枢性有意群において、終夜の下肢体液の変化量と頸部周囲径の変化で有意な相関を認め、また夜間睡眠中の平均 PCO_2 と有意な相関を認めた。中枢性有意群においても、AHI に相関する因子は、多変量解析において、終夜の下肢体液変化量のみであった ($r=-0.919$, $p<0.001$)。AHI と下肢体液変化量の相関曲線は、閉塞性有意群と比べ、中枢性有意群で有意

に体液変化量が大きい方へ shift していた。更に AHI をカットオフとして、無呼吸症なし群(AHI<15), OSA, CSA の 3 群で終夜の下肢体液変化量を比較検討したところ、SAS なし、OSA、CSA と順番に下肢体液量変化量が有意増大していた(-98±73, -235±47, -404±119, P<0.001)。CSA を予測する片下肢の体液変化量は、320ml 以上であり、これは健常人と心不全症例の OSA 患者の最大体液変化量 310ml をちょうど超えた値でもあった。また下肢体液量の変化量は、就寝前下肢浮腫の程度、日中の活動性の低下 (Duke activity scale および日中の坐位時間) と相関していた。

D. 考察

本研究において、夜間睡眠中の下肢から上方(頸部、肺)への体液の移動が、OSA や CSA 発症の共通した因子となり、それぞれの重症度と相関があった。また CSA は OSA と比較して、より多くの下肢からの体液移動を認め、頸部周囲径の増大度は変化なかったが、その体液変化量は OSA では認めなかった睡眠中の PaCO₂ と相関を認めた。この結果は、夜間睡眠中の下肢からの体液が頸部へ蓄積し、過度な体液量が肺へも蓄積されることにより、PCO₂ の低下、そして CSA を引き起こすことを示唆する。これらのことから、睡眠中の下肢からの体液移動は、睡眠呼吸障害の重症度だけでなく、そのタイプにも寄与する可能性がある。

CSA を予測する片下肢の体液変化量は、320ml 以上であり、これは健常人と心不全症例の OSA 患者の最大体液変化量 310ml をちょうど超えた値でもあった。これにより、健常人より心不全症例においてなぜ CSA が多いかを説明できる。またこれらの結果は、日中の非活動的な生活が下肢への体液貯留および夜間睡眠中の下肢から頸部や肺への体液移動と関連し、OSA および CSA の発症に寄与する可能性があることを報告している。

E. 結論

これまで睡眠時無呼吸症の病因として肥満や顎顔面形態・上気道などの解剖学的異常が主に考えられていたが、間下肢から頸部や肺などへの体液移動が、無呼吸症発症の一つの重要な因子となる可能性がある。無呼吸症の治療として、体重減量、口腔内装具や鼻 CPAP があるが、日中の下肢の体液貯留および夜間の上方への体液移動を抑え

ることも、睡眠時無呼吸症の新しい治療のターゲットとなるかもしれない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Circulation. 2010;121:1598-1605.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

<研究協力者>弓野 大・萩原誠久

特発性心筋症に関する調査研究

—心血管疾患の発症における炎症の役割と分子機構の解明、

特に tenascin C の炎症診断バイオマーカーとしての意義—

研究協力者：廣江 道昭（国立国際医療研究センター病院循環器内科）

＜研究要旨＞ 特発性心筋症は、拡張型心筋症・肥大型心筋症・拘束型心筋症などが含まれ、循環器疾患において予後不良な疾患群である。肥大型心筋症の病因は、家系解析による遺伝学的解析より、数種類の構造蛋白に起因することが明らかとなってきた。しかしながら、拡張型心筋症の病因・病態の解明はまだ十分ではないため、診断・治療に限界があるのが現状である。本研究班では、予後に関連する因子の同定を明らかにすべく、登録研究を進めた。画像診断の進歩に伴い、心臓 MRI 査や RI 検査などの心筋症の新たな分類診断・重症度診断における有用性を評価した。特発性心筋症の診断・治療への応用に向けて、次世代シーケンサー、iPS 細胞などを用いた先端的研究も進められてきた。これらの研究の推進のもと、心筋症に対する新たな診断・治療法の具現化に向けて、進める。

A. 研究目的

急性心筋梗塞後や拡張型心筋症では心臓内腔の拡大と共に心室機能障害を呈する心臓リモデリングが発症し、心不全への進展が見られる。急性心筋虚血や心不全の診断・重症度・予後および治療効果判定には、サロゲートマーカーとして種々のバイオマーカーが報告されている。主に心筋細胞由来の TnT/I、H-FABP、BNP・NT-proBNP の有用性が報告されている。一方、虚血・心不全の発症・進展の分子機構に“炎症”との新しい概念が導入され、新規炎症性バイオマーカーとして、炎症性サイトカイン、高感度 CRP、pentraxin3 などが臨床応用されている。我々は、Matricellular タンパク質の一つテネイシン C(TN-C)は、正常成体の心筋組織には発現しないが、心筋梗塞(JACC 2006)、急性・慢性心筋炎(J Pathol 2002,2005, Human Pathol 2009)、拡張型心筋症など病的状態で組織傷害と炎症に伴って特異的に発現することから、組織修復、線維化、組織リモデリングを制御する鍵分子の一つであることに着眼してきた。そこで TN-C を炎症性バイオマーカーとして捉え、拡張型心筋症(Circ J 2007)や急性心筋梗塞後(JACC 2006)の心臓リモデリングの重症度や予後評価に有用な炎症性診断バイオマーカーであることを報告してきた。さらに拡張型心筋症では、golden standard である BNP と比較検討した結果、入院時の TN-C 値は単独でも血中 BNP と同程度によりリモデリング予測因子になるが、両者を組み合わせると有用性が増し、TN-C 値 BNP の両方が高い群は退院後の心事故発生率が高いことが判明した(J Card Fail 2009)。本研究では、急性心筋梗塞後の予後予測について血中 TN-C と血中 BNP の関連を検討することを目的とした。

B. 研究方法

急性心筋梗塞症にて入院し、緊急冠動脈形成術成功症例の連続 239 例で、男性 184 例、女性 55 例で平均年齢 67 土 11 歳であった。急性心筋梗塞にて入院後 5 日・28 日に血中可溶性 TNC 値及び血漿 BNP 値を測定した。末梢静脈血を採血し、血漿分離後-80℃で冷凍保存した。血中可溶性 TNC の測定は抗ヒト TNC モノクローナル抗体による ELISA 法で行った。退院後、平均 24 土 13 ヶ月外来にて治療・経過観察を行った。End-point として、心臓死（死亡群）、非致死的心筋梗塞、再 PCI 治療、心不全による入院を検討した。さらに予後規定因子の解析には、多変量因子解析後、血中バイオマーカーによる予測最適値を ROC 解析にて求め、Kaplan-Meier 曲線にて評価した。

C. 研究結果

- 1) 心臓死は 23 例 (9.6%)、非致死的心筋梗塞は 2 例 (0.8%)、再 PCI 治療は 4 例 (1.7%)、心不全による入院は 31 例 (13%) であった。
- 2) 死亡群では、年齢、Peak CK-MB、5 日目の TNC 値および BNP 値、28 日目の BNP 値が有意に増加していた。
- 3) 心臓死の予測因子として、5 日目の TNC 値は、AUC 0.791、cutoff 122ng/ml、BNP 値が、AUC 0.761、cutoff 371pg/ml、28 日目の BNP 値が、AUC 0.803、cutoff 298pg/ml であった。
- 4) 血中 TNC 値および BNP 値の高い群では、有意に心臓死および心イベントのリスクが最も高かった。

D. 考察

今回の研究から、急性心筋梗塞後 5 日目の TNC

値と血漿 BNP 値の併用によって急性心筋梗塞後の心事故などの予後予測が可能であることが判明した。この結果は、拡張型心筋症と同様であることから疾患特異性はないが、心不全患者全般において予後予測に血中 TN-C と BNP は相乗的に有用なバイオマーカーであることが推測される。さらに心不全の治療戦略にも応用できると期待される。これは、BNP が心筋細胞から分泌されるのに対し、TN-C は間質の線維芽細胞によって産生されるため、この2つのマーカーを併用することにより、心筋細胞および間質細胞の両方をあわせた心筋全体の組織リモデリングの活動性をより正確に評価できるためと考えている。

E. 結論

血清 TN-C 値が心筋梗塞患などで急性炎症マーカーとして上昇するだけでなく、患者の重症度、心機能不全の程度を反映して高値を示し、単独でも BNP と同程度によりリモデリング予測因子になりうる。さらに急性心筋梗塞後5日目の TNC 値と血漿 BNP 値の併用によって急性心筋梗塞後の予後を早期に予測することが可能であった。TN-C は心不全患者の予後予測や治療法の最適化に有用な新しいバイオマーカーであるとして期待される。

共同研究者 佐藤明(筑波大学大学院)、今中一吉田 京子、吉田利通(三重大学大学院修復再生生理学)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Jesmin S, Mowa CN, Sultana SN, Mia S, Islam R, Zaedi S, Sakuma I, Hattori Y, Hiroe M, Yamaguchi N. Estrogen receptor alpha and beta are both involved in the cerebral VEGF/Akt/NO pathway and cerebral angiogenesis in female mice. *Biomed Res.* 2010; 31:337-346
- 2) Jesmin S, Mowa CN, Sultana SN, Shimojo N, Togashi H, Iwashima Y, Kato N, Sato A, Sakuma I, Hiroe M, Hattori Y, Yamaguchi N, Kobayashi H. VEGF signaling is disrupted in the hearts of mice lacking estrogen receptor alpha. *Eur J Pharmacol.* 2010; 641:168-178
- 3) Taki J, Inaki A, Wakabayashi H, Imanaka-Yoshida K, Ogawa K, Hiroe M, Shiba K, Yoshida T, Kinuya S. Dynamic expression of tenascin-C after myocardial ischemia and reperfusion: Assessment by I-125-anti tenascin-C antibody imaging. *J Nucl Med* 2010; 51:1116-1122
- 4) Sato A, Ohigashi H, Nozato T, Hikita H, Tamura M, Miyazaki S, Takahashi Y, Kuwahara T, Takahashi A, Hiroe M, Aonuma K. Coronary artery spatial distribution, morphology, and composition

of nonculprit coronary plaques by 64-slice computed tomographic angiography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010; 105: 930-935.

- 5) Nishioka T, Onishi K, Shimojo N, Nagano Y, Matsusaka H, Ikeuchi M, Ide T, Tsutsui H, Hiroe M, Yoshida T, Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C may aggravate left ventricular remodeling and function after myocardial infarction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 298: H1072-1078
- 6) Sato A, Nozato T, Hikita H, Miyazaki S, Takahashi Y, Kuwahara T, Takahashi A, Hiroe M, Aonuma K. Incremental value of combining 64-slice computed tomography angiography with stress nuclear myocardial perfusion imaging to improve noninvasive detection of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2010; 17: 19-26
- 7) Hirakata H, Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, Ino Y, Watanabe Y, Suzuki M, Saito A, Akiba T, Inaguma D, Fukuhara S, Morita S, Hiroe M, Hada Y, Suzuki M, Akaishi M, Aonuma K, Akizawa T. Maintaining high hemoglobin levels improved the left ventricular mass index and quality of life scores in pre-dialysis Japanese chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol.* 2010; 14: 28-35
- 8) Katashima T, Naruko T, Terasaki F, Fujita M, Otsuka K, Murakami S, Sato A, Hiroe M, Ikura Y, Ueda M, Ikemoto M, Kitaura Y. Enhanced expression of the S100A8/A9 complex in acute myocardial infarction patients. *Circ J.* 2010; 74: 741-748
- 9) Takeuchi F, Kashida M, Okazaki O, Tanaka Y, Fukuda S, Kashima T, Hosaka S, Hiroe M, Kimura S, Kato N. Evaluation of Pharmacogenetic Algorithm for Warfarin Dose Requirements in Japanese Patients. *Circ J.* 2010; 74:977-982
- 10) Tokyo CCU Network Scientific Committee. Latest management and outcomes of major pulmonary embolism in the cardiovascular disease early transport system: Tokyo CCU Network. *Circ J.* 2010; 74: 289-93

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究協力報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—ミオシン脱リン酸化素の活性制御機構—

研究協力者：木村 彰方（東京医科歯科大学・難治疾患研究所）

＜研究要旨＞ 特発性心筋症は、拡張型心筋症・肥大型心筋症・拘束型心筋症などが含まれ、循環器疾患において予後不良な疾患群である。肥大型心筋症の病因は、家系解析による遺伝学的解析より、数種類の構造蛋白に起因することが明らかとなってきた。しかしながら、拡張型心筋症の病因・病態の解明はまだ十分ではないため、診断・治療に限界があるのが現状である。本研究班では、予後に関連する因子の同定を明らかにすべく、登録研究を進めた。画像診断の進歩に伴い、心臓 MRI 査や RI 検査などの心筋症の新たな分類診断・重症度診断における有用性を評価した。特発性心筋症の診断・治療への応用に向けて、次世代シーケンサー、iPS 細胞などを用いた先端的研究も進められてきた。これらの研究の推進のもと、心筋症に対する新たな診断・治療法の具現化に向けて、進める。

A. 研究目的

心筋収縮の Ca 感受性異常は心筋症の病因となる。Ca 感受性制御機構にはトロポニン複合体による制御とミオシン軽鎖リン酸化制御の2つの経路があり、前者はよく研究されているが、後者については不明な点が多い。我々は以前に心筋特異的に発現するミオシン脱リン酸化酵素 (PP1M) のスモールサブユニット (M21) をクローニングし、M21 には 2 種類のアイソフォーム (M21A および M21B) が存在すること、これらがラージサブユニット (M110/M130) と結合すること、および心筋や平滑筋の Ca 感受性を亢進することを報告した。一方、平滑筋においては、ラージサブユニット (M110) の Thr696 または Thr853 が Rho キナーゼ (ROCK) によってリン酸化されると PP1M 活性が抑制される。本研究では、M21 による PP1M 活性制御機構の解明を目的とした。

B. 研究方法

M21A, M21B, M110 および M130 の全長ないし部分コンストラクトおよびアミノ酸置換コンストラクトを作製し、動物細胞 2 ハイブリッド法およびプルダウン法を用いて、これらの結合性を検討した。また、ROCK2 および恒常的活性化 ROCK2 コンストラクトを作製し、これらが単独ないし M21 との共存下で M110 および ERM (Ezrin/Radixin/Moesin) のリン酸化に与える影響を検討した。さらに、ROCK 阻害剤 (Y-27632) を用いて、これ

らのリン酸化が ROCK に依存するか否かを検討した。

C. 研究結果

M21A は M110 と強く結合し、M21B は M130 と弱く結合した。M21A と M110 との結合には Ser852 が重要であった。また、M21A が存在すると M110 の Thr693 位のリン酸化が亢進したが、これは Y-27632 によって抑制されたため、ROCK を介するものと考えられた。一方、M110 は ROCK2 によって Thr696 と Thr853 位がリン酸化されるが、M21A が存在すると Thr853 位のリン酸化が生じなかったため、M21A の結合は M110 の Thr853 位がリン酸化されることを防ぐと考えられた。さらに、M21A は ROCK に結合し、ROCK の活性を亢進した。

D. 考察

PP1M の活性制御には ROCK が関与すること、M21 は ROCK による ERM のリン酸化を制御することが判明した。本研究から、M21 は ROCK の活性制御を介して、PP1M のみならず、他のタンパクのリン酸化を制御すると考えられた。

E. 結論

M21 は ROCK の活性化により M110 のリン酸化を制御することで PP1M 活性を調節する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kimura A. Molecular basis of hereditary cardiomyopathy: abnormalities in calcium sensitivity, stretch response, stress response and beyond. *J Hum Genet* 55(2): 81-90, 2010.
- 2) Arimura T, Sato R, Machida N, Bando H, Zhang DY, Morimoto S, Tanaka R, Yamane Y, Bonne G, Kimura A. Improvement of left ventricular dysfunction and of survival prognosis of dilated cardiomyopathy by administration of calcium sensitizer SCH00013 in a mouse model. *J Am Coll Cardiol* 55(14): 1503-1505, 2010.
- 3) Choi JO, You CW, Nah JC, Park JR, Lee BS, Choi BY, Cho BY, Lee SC, Park SW, Kimura A, Park JE. Long-term outcome of four Korean families with hypertrophic cardiomyopathy caused by four different mutations. *Clin Cardiol* 33(7): 430-438, 2010.
- 4) Hitomi N, Kubo T, Kitaoka H, Hirota T, Hamada T, Hoshikawa E, Hayato K, Okawa M, Kimura A, Doi YL. A frameshift deletion mutation in the cardiac myosin-binding protein C gene was associated with dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 56(2): 189-196, 2010.
- 5) Purevjav E, Varela J, Morgado M, Kearney DL, Li H, Taylor MD, Arimura T, Moncman CL, McKenna W, Labeit S, Vatta M, Bowles NE, Kimura A, Boriek AM, Towbin JA. Nebulette mutations are associated with dilated cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis. *J Am Coll Cardiol* 56(18): 1493-1502, 2010.
- 6) Shichi D, Arimura T, Ishikawa T, Kimura A. Heart-specific small subunit of myosin light chain phosphatase activates Rho-associated kinase and regulates phosphorylation of myosin phosphatase target subunit 1. *J Biol Chem* 285(44): 33680-33690, 2010.
- 7) Li Z, Ai T, Samani K, Xi Y, Tzeng HP, Xie M, Taylor MD, Wu S, Ge S, Dong JW, Cheng J, Ackerman MJ, Kimura A, Sinagra G, Brunelli L, Faulkner G, Vatta M. A ZASP missense mutation, S196L, leads to cytoskeletal and electrical abnormalities in a mouse model of cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3(6): 646-656, 2010.
- 8) Kimura A. Cardiomyopathy, sarcomeropathy and Z-diskopathy. In *Genes and Cardiovascular Function*. (Dhalla NS, Nagano M, Ostadal B, eds.), Springer, New York, In Press

2. 学会発表

- 1) Kimura A. Plenary session Cardiomyopathy UP to DATE. Molecular basis of cardiomyopathies: recent advances. The 74th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society, March 6, 2010, Kyoto.
- 2) Kimura A: Molecular etiology of idiopathic cardiomyopathy. 10th World Congress of the International Society for Heart Research 2010 Kyoto, Kyoto, Japan, May 14, 2010.
- 3) Arimura T, Kimura A: A novel calcium sensitizer, SCH00013, improves left ventricular dysfunction and survival prognosis of dilated cardiomyopathy in a mouse model. 10th World Congress of the International Society for Heart Research 2010 Kyoto, Kyoto, Japan, May 14, 2010.
- 4) Arimura T, Shichi D, Ishikawa T, Kimura A: Heart-specific Small Subunit of Myosin Light Chain Phosphatase Activates Rho-associated Kinase and Regulates Phosphorylation of Myosin Phosphatase Target Subunit 1. The 13th Cardiovascular Genomics and Atherosclerosis Symposium Satellite Meeting, Seoul, Korea, Oct. 2, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究協力報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—遅延造影 MRI を用いた肥大型心筋症における心イベント予測の検討—

研究協力者：吉村 道博（東京慈恵会医科大学循環器内科教授）

＜研究要旨＞ 東京慈恵会医科大学附属病院における連続 46 例の無症候性肥大型心筋症患者（Maron III 型）に造影 MRI 検査を施行し、遅延造影所見の有無を検討した。遅延造影所見は 34 例に認められ、この遅延造影をスコア化した（LGE score）。心イベントとしては、新たに発症した心不全及び心室頻拍症と定義し、経過中 5 例のイベントが認められた。心イベント発症を予測する因子として、これまでに危険因子として報告されているものにつき Kaplan-Meier 法を用いて解析したところ、有意に心イベントを予測するものは得られなかった。LGE score を用いて再度 Kaplan-Meier 解析を行ったところ、LGE score 高値群において LGE score 低値群に比し、有意に心イベントの発生が多いことが明らかとなった。以上より、LGE score を用いた遅延造影 MRI 解析法は、肥大型心筋症患者の心イベント予測に有用であると考えられた。

A. 研究目的

肥大型心筋症は、拡張型心筋症や拘束型心筋症に比較すると予後良好な疾患と考えられているが、一部では致死性不整脈を生じて突然死にいたる可能性を秘めた疾患群である。これまでの研究より、突然死を来した症例の多くで、心筋組織の線維化を伴っており、危険性の高いグループを形成している可能性がある。近年の心臓 MRI 検査の進歩により、ガドリニウムを用いた造影 MRI の遅延像が虚血心及び非虚血心で線維化を反映することが明らかとなり、肥大型心筋症においても遅延像が認められることが報告されてきている。これまでは、突然死の危険性の高いグループとして、失神の既往、突然死または心筋症の家族歴、心室頻拍症や著明な肥大といった要因が報告されてきたが、造影 MRI 遅延像がこれらの要因よりも優れた危険性予知因子となりうる可能性がある。本研究では、無症候性肥大型心筋症患者における造影 MRI 遅延像の半定量評価が、以後の心イベントを予測しうるかを検討した。

B. 研究方法

東京慈恵会医科大学附属病院にて肥大型心筋症（Maron III 型）と診断された無症状の 46 症例を対象とした。診断は、心エコー所見より、WHO の心筋症診断基準に基づき行った。全ての患者よりインフォームドコンセントを文書にて取得した。MRI 撮影は、シーメンス社製 MAGNETOM

Avanto 1.5T を用いて行った。シネイメージモードより長軸像及び短軸像を撮像し、左室重量係数を計測した。遅延造影像は、ガドリニウム-DTPA（Magnevist）0.2mmol/kg を静注後 15 分で撮影し、inversion recovery time を正常心筋信号がゼロになるよう設定した。短軸像の心基部、中央部、心尖部の 3 スライスを用いて、心エコー法で汎用されている 16 分割モデルに当てはめ、更に各分割部を心外膜層、中層、内膜層に分けることにより 46 分画とした。各分画に遅延造影を認めた場合に 1 点とし、総計（最大 46 点）を LGE score として定義した。これまでに報告されてきた危険因子（失神の既往、突然死または心筋症の家族歴、心室頻拍症、30mm 以上の著明な心肥大）について調査を行った。心イベントとしては、平均 3.8 年間に生じた新規発症心不全または新規発症心室頻拍と定義した。

C. 研究結果

今回対象とした 46 症例中、遅延造影所見は 34 症例で認められた。遅延造影所見は、主に中隔領域に多く認められ、特に心室中隔と右室自由壁との付着部周囲に多い傾向であった。心外膜層、中層、内膜層における分布については、中層に最も多く分布しており、次いで心外膜層に多く、心内膜層が最も少なかった。LGE score を計算したところ、最大 21 点で最小 1 点であった。心イベントは心不全 2 例、心室頻拍 3 例の計 5 例で認められた。この 5 症例につき、

心イベント発生と前述した危険因子との関連を検討したところ、個々の危険因子と相関を認めなかったのみならず、1つ以上の危険因子を持つ群との間にも有意な相関を認めなかった。また、遅延造影の有無のみでも心イベント発生との間に有意な相関は認めなかった。そこで、LGE scoreを用いてROC解析を行った後に高score群と低score群との間で心イベント発症につき検討を行ったところ、LGE高score群において有意に心イベント発生を予測することが可能であった。

D. 考察

今回造影MRI検査を施行した肥大型心筋症患者は全て無症状であり、これまでに無症候性肥大型心筋症で遅延造影MRI所見と心イベントを検討した報告はなされていない。有症状を含む肥大型心筋症では、MRI遅延造影像を有する群において予後不良であるとの研究結果が最近報告され、今回の我々の結果とも一致すると考えている。症例数が少なかったこと、また無症候性であったことより、心イベント発生が少なく、また死亡やICD治療症例なども認めなかったことから、解析には一定の限界があると考えている。しかしながら、少ないイベント発生においても、LGE scoreを用いてMRI遅延造影像の半定量評価を行うことにより、心イベントの予測が可能であった結果は、今後同様の疾患群での予後を推測する意味では有用な方法となりうると思われる。

E. 結論

今回用いた、MRI遅延造影像のLGE scoreによる半定量法は、肥大型心筋症患者の心イベントの予測に有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1) Ueno H, Yoshimura M, Nakayama M, Yamamuro M, Nishijima T, Kusahara K, Nagayoshi Y, Kojima S, Kaikita K, Sumida H, Sugiyama S, Ogawa H. Clinical Factors affecting Serum Potassium Concentration in Cardio-renal Decompensation Syndrome. *Int J Cardiol*

2010;138(2):174-81.

2) Yagi H, Komukai K, Hashimoto K, Kawai M, Ogawa T, Anzawa R, Minai K, Nagoshi T, Ogawa K, Taniguchi I, Yoshimura M: Difference in risk factors between acute coronary syndrome and stable angina pectoris in the Japanese: Smoking as a crucial risk factor of acute coronary syndrome. *J Cardiol* 2010; 55(3):345-53.

3) Morikawa Y, Mizuno Y, Harada E, Kuboyama O, Yoshimura M, Yasue H: Nitrate tolerance as a possible cause of multidrug-resistant coronary artery spasm. *Int Heart J* 2010;51(3):211-3

4) Yoshimura M, Kawai M. Synergistic inhibitory effect of angiotensin II receptor blocker and thiazide diuretic on the tissue renin- angiotensin- aldosterone system. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2010;11(2):124-6.

5) Yoshida H, Shimizu M, Ikewaki K, Taniguchi I, Tada N, Yoshimura M, Rosano G, Dahlöf B, Mochizuki S; Jikei Heart Study group. Sex differences in effects of valsartan administration on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: findings from the Jikei Heart Study. *J Hypertens* 2010;28(6):1150-7.

6) Komukai K, O-Uchi J, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Yoshimura M, and Kurihara S. Role of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II in the regulation of the cardiac L-type Ca²⁺ current during endothelin-1 stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298:H1902-7.

7) Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(6):687-698.

8) Inoue T, Kawai M, Nakane T, Nojiri A, Minai K, Komukai K, Okagawa T, Hongo K, Matsushima M, Yoshimura M. Influence of Low-Grade Inflammation on Plasma B-type Natriuretic Peptide Levels. *Internal Med.*2010;49:2659-2668.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し。

<研究協力者>本郷賢一、野尻明由美

特発性心筋症に関する調査研究

—ドブタミン薬物負荷による左室収縮応答と CPX による運動耐容能の関連—

研究協力者：室原 豊明（名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学）

＜研究要旨＞ 特発性心筋症は、拡張型心筋症・肥大型心筋症・拘束型心筋症などが含まれ、循環器疾患において予後不良な疾患群である。肥大型心筋症の病因は、家系解析による遺伝学的解析より、数種類の構造蛋白に起因することが明らかとなってきた。しかしながら、拡張型心筋症の病因・病態の解明はまだ十分ではないため、診断・治療に限界があるのが現状である。本研究班では、予後に関連する因子の同定を明らかにすべく、登録研究を進めた。画像診断の進歩に伴い、心臓 MRI 査や RI 検査などの心筋症の新たな分類診断・重症度診断における有用性を評価した。特発性心筋症の診断・治療への応用に向けて、次世代シーケンサー、iPS 細胞などを用いた先端的研究も進められてきた。これらの研究の推進のもと、心筋症に対する新たな診断・治療法の具現化に向けて、進める。

A. 研究目的

心肺運動負荷試験（CPX）は慢性心不全患者の運動耐容能の評価に有用であり、特に peak VO₂ および VE/VCO₂ slope は予後予測因子、リスク層別化因子として確立されている指標である。ドブタミン負荷による左室心筋応答の評価もまた、予後予測に有用であるとの報告もみられる。しかしながら、これらの CPX の指標と左室応答との関連を検討した報告は少ない。特発性拡張型心筋症（IDCM）患者において、CPX における peak VO₂ および VE/VCO₂ slope とドブタミン負荷試験による心筋収縮予備能との関連について検討した。

B. 研究方法

対象は当院における 2007 年 12 月から 2010 年 3 月までの IDCM 患者連続 38 例。全例同時期に血液検査、心臓超音波検査、CPX および心臓カテーテル検査によるドブタミン負荷試験を施行した。心臓カテーテル検査において、左室内腔に 6Fr マイクロマノメータ付ピッグテールカテーテルを留置し、ベースラインでの LVdP/dt_{max} を測定した。続いて、5Y、10Y、15Y のドブタミンを順次負荷し、定常状態になったところで同じく LVdP/dt_{max} を測定した。左室収縮予備能として、ベースラインからの LVdP/dt_{max} の変化率（ Δ LVdP/dt_{max}）を算出した。

C. 研究結果

平均年齢は 52 歳、心臓超音波検査では、LVEF 33%、心肺運動負荷試験における peak VO₂ は平均 20.2ml/kg/min、VE/VCO₂ slope の平均は 32.5 であった。peak VO₂ は、ベースラインの LVdP/dt_{max} すなわち安静時左室収縮能と有意な相関を認めないものの、ドブタミン負荷量の増加に伴い、 Δ LVdP/dt_{max} と強い相関を認めた。VE/VCO₂ slope は有意な相関を認めなかった。peak VO₂ および VE/VCO₂ slope それぞれに、BNP、LVEF、 Δ LVdP/dt_{max}(10)、E/e' を説明変数とした重回帰分析を施行した結果、peak VO₂ に対し、 Δ LVdP/dt_{max} は独立した規定因子であった(p=0.036)。

D. 考察

慢性心不全患者において、心肺運動負荷試験（CPX）は、運動耐容能の評価に有用であることが確立されている。特に peak VO₂ および VE/VCO₂ slope は予後予測・リスク層別化因子として確立されている指標である。一方で、ドブタミン負荷による左室心筋応答の評価もまた、予後予測に有用であるとの報告がある。しかしながら、これら CPX の指標とドブタミン負荷左室応答との関連を検討した報告はなかった。今回 IDCM 患者において、ドブタミン負荷による心筋収縮予備能は、VE/VCO₂ slope より peak VO₂ に強く反映されている可能性が示唆された。peak VO₂ は、心筋症患者を含む慢性心不全患者における有益な

心臓収縮予備能の指標であると考えられる。

5:1793-1798.

E. 結論

IDCM 患者において、ドブタミン薬物負荷による心筋収縮予備能は、VE/VCO₂ slope より peak VO₂ に強く反映されている可能性が示唆された。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項無し

<研究協力者>平敷安希博

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表

Inden Y, Ito R, Yoshida N, Kamiya H, Kitamura K, Kitamura T, Shimano M, Uchikawa T, Tsuji Y, Shibata R, Hirai M, Murohara T. Combined assessment of left ventricular dyssynchrony and contractility by speckled tracking strain imaging: A novel index for predicting responders to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2010; 7:655-661.

Shimano M, Ouchi N, Shibata R, Ohashi K, Pimentel DR, Murohara T, Walsh K. Adiponectin deficiency exacerbates cardiac dysfunction following pressure overload through disruption of an AMPK-dependent angiogenic response. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2010; 49: 210-220.

Kondo K, Shibata R, Unno K, Shimano M, Ishii M, Tetsutaro K, Shintani S, Walsh K, Ouchi N, Murohara T. Impact of a Single Intracoronary Administration of Adiponectin on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in a Pig Model. *Circ. Cardiovasc. Interv*. 2010;3:166-173

Yamada S, Ishii H, Takahashi H, Aoyama T, Morita Y, Kasuga H, Kimura K, Ito Y, Takahashi R, Toriyama T, Yasuda Y, Hayashi M, Kamiya H, Yuzawa Y, Maruyama S, Matsuo S, Matsubara T, Murohara T. Prognostic value of reduced left ventricular ejection fraction at start of hemodialysis therapy on cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2010;5:

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究協力報告書

特発性心筋症に関する調査研究

－Matricellular タンパクによる心筋リモデリングの制御－

研究協力者：今中 恭子（三重大学大学院医学系研究科修復再生生理学・三重大学マトリックスバイオロジー研究センター）

＜研究要旨＞ 特発性心筋症は、拡張型心筋症・肥大型心筋症・拘束型心筋症などが含まれ、循環器疾患において予後不良な疾患群である。肥大型心筋症の病因は、家系解析による遺伝学的解析より、数種類の構造蛋白に起因することが明らかとなってきた。しかしながら、拡張型心筋症の病因・病態の解明はまだ十分ではないため、診断・治療に限界があるのが現状である。本研究班では、予後に関連する因子の同定を明らかにすべく、登録研究を進めた。画像診断の進歩に伴い、心臓 MRI 査や RI 検査などの心筋症の新たな分類診断・重症度診断における有用性を評価した。特発性心筋症の診断・治療への応用に向けて、次世代シーケンサー、iPS 細胞などを用いた先端的研究も進められてきた。これらの研究の推進のもと、心筋症に対する新たな診断・治療法の具現化に向けて、進める。

A. 研究目的

Matricellular タンパクは、細胞外マトリックス分子うち、線維や基底膜など明らかな構造物をつくらず、発生、組織修復や再生などに伴って高発現し、組織構築の改変を制御する分子群を指す。心血管疾患病態への関与が知られているオステオポンチン、ペリオスチン、CTGF などにも Matricellular タンパクに分類される。我々は、Matricellular タンパクのプロトタイプであるテネイシン C(TnC)に注目し、拡張型心筋症患者、心筋梗塞患者で血中 TnC 値がリモデリングの程度に相関して上昇し、TnC の高い患者は左室リモデリングを起こしやすく予後が悪いこと、TnC ノックアウトマウスを用いた冠動脈結紮モデルは、28 日後の心機能回復がよく、心室リモデリング、線維化が抑制されていることから、TnC は心室リモデリング増悪因子として作用すると考えた。そこで、本研究では、TnC による心室リモデリング制御の分子メカニズムを解明することを目的とした。

B. 研究方法

(1) C57/Bl6 系♀10 週令の野性型および TnC ノックアウトマウスの冠動脈を永久結紮して心筋梗塞モデルを作製した。TnC は梗塞後 24 時間以内に発現し 3 日をピークにその後減少し、2 週間以内に消失するため、急性期の心筋組織修復に注目し、術後 1,3,5,7 日の心エコー、組織学的変化、生存率を比較した

(2)これまでの我々の研究により、TnC は、組織傷害後の筋線維芽細胞の動員や胎児組織の血管新生の際、中膜平滑筋細胞の分化、動員の促進するなど、平滑筋系間葉細胞に作用してその動態制御に強く関わることを明らかになったため、ラット平滑筋細胞株 A10 を用いて、レセプターおよびシグナル伝達機構の解析を行った。

C. 研究結果

(1)以前我々のグループが行った BALB/c バックグラウンドの TnC ノックアウトマウスを用いた検討では、結紮後 28 日までの急性期生存率に野生型と有意差はみられず、5 日目の組織所見でも明らかな差はみられなかったが、今回用いた C57BL6 バックグラウンドの TnC ノックアウトでは梗塞後 1 週間の生存率が野生型より有意に低く、生き残ったマウスでは、強い炎症が持続し膠原線維形成の遅れが認められた。

(2) TnC は PDGF-BB による平滑筋の細胞増殖と遊走促進作用を増強した。また TnC 存在下では TnC の受容体の一つである integrin $\alpha v \beta$ 鎖発現の増強、PDGFR- β の自己リン酸化の増強、integrin $\alpha v \beta 3$ 抗体で共沈する PDGFR- β 量の増加、FAK のリン酸化が促進され、 αv 抗体で共沈する Src が増加した。

D. 考察

Matricellular タンパクは細胞表面の受容体、成長因子、

サイトカイン、プロテナーゼや他のマトリックス分子と結合し、細胞と細胞外因子やマトリックス線維の相互作用を制御する。単独でも作用するが、TGF β の作用を強めるなど他の因子の作用を調節して、炎症、血管新生、線維化を制御すると考えられている。SPARC、オステオポンチン、トロンボスポンディン-1、-2といった **matricellular** タンパクのノックアウトマウスでは心筋梗塞後急性期に心破裂や拡張を起こしやすいことが報告され、組織修復での重要な働きを示唆する根拠となっている。しかしながら、**matricellular** タンパクはしばしば両面性を示し、ペリオスチンノックアウトマウスでは心筋梗塞後急性期の組織修復が悪いが、生き延びた個体では、慢性期の線維化が少なく心機能回復がよい生き延びた個体では、慢性期の線維化が少なく心機能回復がよいことが報告されている。我々のこれまでの臨床および動物実験による *in vivo* のデータはいずれも、心室リモデリング増悪因子としての作用を示唆していたが、今回、異なる遺伝背景のノックアウトマウスを用いることにより、急性期には、創傷治癒を促進する心筋保護的作用を併せ持つことが証明された。また、その作用機序として、ひとつには、SRC および FAK を介して、**integrin α v β 3** と **PDGFR- β** のクロストークを増強する経路を介して筋線維芽細胞の動員を促進すると考えられた。

E. 結論

TnC は急性期の組織修復を促進する一方、慢性期の心室リモデリングを促進するという両面性をもち、生体反応のバランス調節制御で重要な役割を演じていることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Ando, K., Takahashi, M., Yamagishi, T., Miyagawa-Tomita, S., Imanaka-Yoshida, Toshimichi Yoshida, K., Nakajima, Y. Tenascin C may regulate the recruitment of smooth muscle cells during coronary artery development. Differentiation (in press)
2. Okamoto, H. and Imanaka-Yoshida, K. Matricellular

proteins: New molecular targets to prevent heart failure. Cardiovasc. Ther. (in press)

3. Nagaharu, K., Zhang, X., Yoshida, T., Katoh, D., Hanamura, N., Kozuka, Y., Ogawa, T., Shiraishi, T., and Imanaka-Yoshida, K. *Tenascin C induces epithelial-mesenchymal transition-like change accompanied by SRC activation and focal adhesion kinase phosphorylation in human breast cancer cells.* Am J Pathol. 178: 754-63, 2011
4. Hanato, T., Nakagawa, M., Okamoto, N., Nishijima, S., Fujino, H., Shimada, M., Takeuchi, Y., and Imanaka-Yoshida, K. *Developmental defects of coronary vasculature in rat embryos administered bis-diamine.* Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 92: 10-6, 2011
5. Ishigaki, T., Imanaka-Yoshida, K., Shimojo, N., Matsushima, S., Taki, W., and Yoshida, T. *Tenascin-C enhances crosstalk signaling of integrin α v β 3/PDGFR- β complex by SRC recruitment promoting PDGF-induced proliferation and migration in smooth muscle cells.* J Cell Physiol. 28, 2010 (Epub ahead of prints)
6. Taki, J., Inaki, A., Wakabayashi, H., Imanaka-Yoshida, K., Ogawa, K., Hiroe, M., Shiba, K., Yoshida, T., and Kinuya, S. *Dynamic expression of tenascin-C after myocardial ischemia and reperfusion: assessment by 125I-anti-tenascin-C antibody imaging.* J Nucl Med. 51: 1116-22, 2010

学会発表

今中恭子 心筋炎から拡張型心筋症へ 日本心臓病学会・心筋生検研究会ジョイントシンポジウム「心筋生検からみた心筋疾患」、2010年9月19日、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究協力報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—心不全発症・進展における分子機構の解明—

研究協力者：大津 欣也（大阪大学医学系研究科循環器内科）

＜研究要旨＞ 特発性心筋症は、拡張型心筋症・肥大型心筋症・拘束型心筋症などが含まれ、循環器疾患において予後不良な疾患群である。肥大型心筋症の病因は、家系解析による遺伝学的解析より、数種類の構造蛋白に起因することが明らかとなってきた。しかしながら、拡張型心筋症の病因・病態の解明はまだ十分ではないため、診断・治療に限界があるのが現状である。本研究班では、予後に関連する因子の同定を明らかにすべく、登録研究を進めた。画像診断の進歩に伴い、心臓 MRI 査や RI 検査などの心筋症の新たな分類診断・重症度診断における有用性を評価した。特発性心筋症の診断・治療への応用に向けて、次世代シーケンサー、iPS 細胞などを用いた先端的研究も進められてきた。これらの研究の推進のもと、心筋症に対する新たな診断・治療法の具現化に向けて、進める。

A. 研究目的

慢性心不全は神経体液因子が活性化され細胞内情報伝達経路を介して細胞死や収縮不全が惹起され生じる。現在の心不全の治療は神経体液因子を標的にしたものであるが心不全の予後は依然悪く、新規治療法の開発が望まれている。本研究の目的は神経体液因子活性化に引き続き細胞内で生じる生物学的イベント特に細胞死に注目しその分子機序を明らかにすることにより抗心不全薬創薬における分子標的を明らかにすることである。

カルパインは Ca 依存的に基質を限定分解するプロテアーゼである。カルパインには数多くのアイソフォームが存在することが知られているがそのなかでも μ -及び m-カルパインは組織普遍的に存在し、生命にとって必須な機能を担っている。それらカルパインはアイソフォーム特異的でプロテアーゼ活性を持つラージサブユニット(calpain 1 あるいは 2)と共通の安定化に関与するスモールサブユニット(calpain 4)からなるヘテロダイマーである。カルパインは心臓において虚血再灌流時や心不全時などカルシウムオーバーロード時に心筋細胞の細胞骨格分子を分解することにより細胞死を惹起し細胞障害に働く責任分子として知られていた。しかしカルパイン阻害薬を用いた薬理学的研究が主であり、その病態生理学的意義は不明であった。今回我々はカルパインの心不全における役割を明らかにするため心筋特異的 Calpain 4 欠損マウスを作製、検討した。

B. 研究方法

1) 特異的カルパイン欠損マウスの作成

まず常法によりカルパイン 4 遺伝子のイントロン 6 と 9 に loxP 配列を挿入した floxed カルパイン 4 マウスを作製した。floxed カルパイン 4 マウスと alpha myosin heavy chain promoter の下流に Cre recombinase を組み込んだトランスゲニックマウスを交配し、心筋特異的カルパイン欠損マウスを得た。

2) 心臓表現型の解析

心機能は心臓エコー法にて評価した。組織学的には HE 染色、Masson trichrome 染色、電子顕微鏡の検討を行った。アポトーシスは TUNEL 法により評価した。たんぱく質発現はウエスタンブロット法により行った。

3) 血行力学的負荷の作成

常法によりマウス横行大動脈縮窄し左室圧負荷モデル (transverse aortic constriction, TAC) を作製した。またマウスにイソプロテレノールを浸透圧ポンプ (50mg/kg) にて投与した。

4) 膜安定性の評価

マウスにエバンスブルー色素を TAC3 時間前に経静脈的に投与し 24 時間後に心臓より凍結切片を作製し色素の取り込みを評価した。

本実験は組換え DNA 実験を含んでいるが大阪大学組換え DNA 実験安全管理規定に基き行なった。また動物実験は動物実験委員会の規定に基き行なった。

C. 研究結果

心筋特異的カルパイン4欠損マウスは正常に生まれ、外見上異常を認めなかった。心臓組織においてカルパイン1、2に対するウエスタンブロットを行ったところカルパイン4だけではなくカルパイン1、2タンパク質も発現が著明に低下していた。従ってカルパインは心臓の発生、生後の成長には関与していないことが明らかとなった。

カルパイン4欠損マウス心では心エコーで評価した心機能、また体重、血圧、脈拍、心重量、肺重量などの生理学的指標は対照群に比し有意差はなかった。そこでTACによる圧負荷に対する効果を検討した。対照群ではTAC後一週間で心肥大を示すのみで心機能低下を来さなかったがカルパイン4欠損マウスでは左室拡張末期径、収縮末期径の増加、左室短縮率の低下を認めた。また心重量、肺重量の増加を示し、カルパイン4欠損マウスは圧負荷後に心不全を来していた。組織学的検討では著明な線維化を認めた。心筋細胞の横断面積は両群間に差はなく、カルパインは心肥大には関与していないことが示された。

さらに他の刺激に対するカルパインの効果を検討するためインプロテレンール負荷を行った。インプロテレンール負荷に対しても圧負荷と同様に心臓表現型を示した。

そこで圧負荷後一日における膜の安定性をエバンスブルー色素により評価したところ、対照群ではエバンスブルー色素の心筋細胞への取り込みは生じなかったがカルパイン4欠損マウス心では有意な取り込みが認められ、細胞膜障害を示唆した。

D. 考察

心筋特異的カルパイン4欠損マウスを作製した。カルパイン4だけではなく1、2の発現量も低下しておりカルパイン機能を評価するに適したモデルと考えられた。カルパインは細胞死ではなく細胞保護に働いていることが明らかとなった。カルパインは圧負荷後の膜機能の維持に重要な働きをしていることが示唆される。

本知見は今までの報告とは異なるものである。今までの検討は非特異的阻害薬や非生理的な発現量を示すトランスゲニックマウスを使用して得た知見であることも一因であろうと考えられる。現在カルパインをターゲットにした薬物の開発が進められているが本研究の知見より適応に慎重な姿勢が求められる。

E. 結論

カルパインは細胞死に関わるのではなく圧負荷に対して心保護的に働いていることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1) Manabu Taneike, Osamu Yamaguchi, Atsuko Nakai, Shungo Hikoso, Toshihiro Takeda, Isamu Mizote, Takafumi Oka, Takahito Tamai, Jota Oyabu, Tomokazu Murakawa, Kazuhiko Nishida, Takahiko Shimizu, Masatsugu Hori, Issei Komuro, Takuji Shirasawa, Noboru Mizushima, Kinya Otsu: Inhibition of autophagy in the heart induces age-related cardiomyopathy *Autophagy* 6, 1-7, 2010.

学会発表

1) 彦惣俊吾、大津欣也、小室一成、堀正二. IKKbeta/NF-kB pathway protects heart from hemodynamic stress. XX World Congress of International Society of Heart Research, 2010年5月、京都

2) 種池学、山口修、小室一成、水島昇、大津欣也. Constitutive Autophagy is Necessary for Maintenance of Cardiac Structure and Function in Aged mouse Hearts. XX World Congress of International Society of Heart Research, 2010年5月、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究協力報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—心臓サルコイドーシスの病態に関する研究—

研究協力者：石坂 信和（大阪医科大学内科学 III 教室）

＜研究要旨＞ 特発性心筋症は、拡張型心筋症・肥大型心筋症・拘束型心筋症などが含まれ、循環器疾患において予後不良な疾患群である。肥大型心筋症の病因は、家系解析による遺伝学的解析より、数種類の構造蛋白に起因することが明らかとなってきた。しかしながら、拡張型心筋症の病因・病態の解明はまだ十分ではないため、診断・治療に限界があるのが現状である。本研究班では、予後に関連する因子の同定を明らかにすべく、登録研究を進めた。画像診断の進歩に伴い、心臓 MRI 査や RI 検査などの心筋症の新たな分類診断・重症度診断における有用性を評価した。特発性心筋症の診断・治療への応用に向けて、次世代シーケンサー、iPS 細胞などを用いた先端的研究も進められてきた。これらの研究の推進のもと、心筋症に対する新たな診断・治療法の具現化に向けて、進める。

A. 研究目的

サルコイドーシスは原因不明の全身性多臓器疾患で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を特徴とする。我が国では心臓サルコイドーシス（心サ症）の頻度が高く、重症心不全や致死的不整脈により死因として重要である。また、心サ症は特発性心筋症の鑑別診断として重要な疾患である。従来、血清 ACE および血清リゾチームの上昇がサルコイドーシスの診断基準にとり入れられているが、その感度は必ずしも高くない。従って、心サ症の診断に役立つ新たなバイオマーカーの開発が望まれている。

サルコイドーシスは細胞性免疫が関与する疾患であり、免疫グロブリン G4 (IgG4) 関連疾患の鑑別疾患であるとともに、一方で IgG4 関連疾患との類似点も有している。また、心サ症を含めたサルコイドーシスにおいて IgG4 関連の免疫・炎症機転の関与については、明らかではない。

今回、心サ症を合併したサルコイドーシス症例、および、心サ症を合併していないサルコイドーシス症例の血液サンプルにおける IgG4 値を測定し、サルコイドーシス症例において血清 IgG4 値が上昇しているか否か、心サ症の有無でその値に差を認めるかどうかについて検討した。また、心筋、リンパ節など組織サンプルがある症例については、IgG4 の免疫染色を行い、組織中の IgG4 陽性リンパ球の細胞浸潤の有無について検討した。

B. 研究方法

対象：

2002 年から 2010 年に、大阪医科大学附属病院または葉山ハートセンターを受診、または同施設に入院したサルコイドーシス患者 65 例を血清レベルの測定の対象とした。65 例中 12 例が心サ症であった。

血清レベルの測定：

上記 65 例において IgG4、可溶性インターロイキン-2 受容体 (sIL-2R)、アンギオテンシン変換酵素 (ACE)、C-反応性蛋白 (CRP) などの血液指標について、その血清中濃度を測定した。

また、各患者において、合併症の有無、服薬状況など患者背景の詳細な検討を行った。

免疫組織学的検索：

上記血中濃度の測定を行った心サ症患者 12 例中 5 例、および他の心サ症患者 7 例、合計 12 例を対象とした。内訳は左室形成術時切除心筋 7 例、僧帽弁形成術時生検心筋 2 例、剖検心筋 1 例、外科的に摘出したリンパ節 2 例である。

各試料のホルマリン固定標本から連続切片を作成。HE 染色および、IgG4、CD68（マクロファージ）、CD45（T リンパ球）、CD38（B リンパ球）の免疫染色を行い、サルコイド肉芽腫における浸潤細胞の定性的、半定量的評価を行った。

C. 研究結果

患者背景：

心サ症群 (12 例) では非心サ症群 (53 例) に比較して、心不全、完全房室ブロック、心室頻拍の合併が有意に高頻度であった。また、 β 遮断薬、利尿薬、ジギタリス、スピロラクトン、アミオダロンの服用率が有意に高かった。

また、心サ症群では非心サ症群に比較して、CRP、脳性利尿ペプチド、尿素窒素、クレアチニン、アスパラギン酸アミノ基転移酵素が有意に高値であった。

血清レベルの測定：

IgG4、sIL-2R、および ACE の 3 項目の血中濃度は、心サ症群で各々、 53.5 ± 48.5 mg/dL、 910 ± 683 U/mL、 19.1 ± 10.8 U/L、非心サ症群で各々、 57.5 ± 42.1 mg/dL、 689 ± 399 U/mL、 19.4 ± 7.5 U/L であり、3 項目全てにおいて両群間に有意差を認めなかった。IgG4、sIL-2R、および ACE について、正常値を超えていた症例は、心サ症群で各々、2 例 (17%)、9 例 (75%)、3 例 (25%) であった。また、非心サ症群で正常値を超えていたのは各々、7 例 (13%)、32 例 (60%)、22 例 (42%) であった。

サルコイドーシス患者 65 例において、IgG4 と sIL-2R の間に相関はみられなかった。

免疫組織学的検索：

12 例全ての試料において、高度のサルコイド肉芽腫が認められ、CD68 陽性のマクロファージ、および CD45 陽性の T リンパ球の浸潤が多数認められた。一方、12 例全ての試料において、CD38 陽性の B 細胞の浸潤は少数であった。さらに、IgG4 陽性細胞の浸潤はほとんど見られず、12 例中 4 例の組織にわずかに散見された。

D. 考察

血清レベルの測定では、サルコイドーシス患者 65 例全体の IgG4 値は 56.8 ± 43.0 mg/dL で、正常値を超えていたのは 9 例 (14%) であった。また、心サ症群と非心サ症群の間に差を認めなかった。一方で、サルコイドーシスの活動性を表すと考えられる sIL-2R については、65 例中 41 例 (63%) で高値を認めた。また、サルコイドーシス患者 65 例において、心サ症の有無に係わらず IgG4 と sIL-2R の間に相関はみられなかった。さらに、免疫組織学的検索において、サルコイド肉芽腫における

IgG4 陽性細胞の浸潤はわずかに認められるのみであった。

以上の事実から、サルコイドーシスにおいては、心サ症の有無に係わらず、その病態における IgG4 関連の免疫・炎症の関与は低いと考えられた。現時点では、サルコイドーシスと IgG4 関連疾患は、オーバーラップしない異なる疾患群であることが支持される。

E. 結論

サルコイドーシス患者において、心サ症の有無にかかわらず、IgG4 値高値の患者の割合は低かった。免疫組織学的検索では、心筋組織、リンパ節ともにサルコイド肉芽腫における IgG4 陽性細胞の浸潤はわずかであった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

Terasaki F, Kizawa H, Fujita S, Kanzaki Y, Kitaura Y, Ishizaka N. Assessment of serum IgG4 levels in cardiac and non-cardiac sarcoidosis. (投稿中)

学会発表

寺崎文生, 藤田修一, 大塚 薫, 片嶋 隆, 神崎裕美子, 石坂信和. サルコイドーシスにおける血清 IgG4 値の検討—心臓合併症の有無との関連について. 第 108 会日本内科学会講演会・一般演題, (2011 年 4 月, 東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。