

portable cautery device, which may not be available in a primary care office. Instead, the time-honored approach is to heat the end of an unfolded paper clip in a flame and to use that metal to burn through the nail into the hematoma.

Jeffrey L. Kaufman, M.D.

Baystate Vascular Services
Springfield, MA 01107

THE AUTHORS REPLY: Although we recognize, as Trautinger points out, that the pathobiology of sunburns may not be typical of most thermal burns, one of the most common causes of first-degree burns is sunburn. Thus, topical diclofenac sodium may be of use for many patients with first-degree burns. There is also evidence that other topical nonsteroidal antiinflammatory agents may be of benefit for thermal injuries. For example, a study of second-degree burns in adult sheep showed that topically applied ibuprofen decreased both local edema and prostanoid production in the burn tissue.¹

We agree that all efforts should be made to reduce the risk of bacterial cross-contamination between patients and wounds. Previous studies have shown that white-coat sleeves often contain patho-

genic bacteria such as *Staphylococcus aureus*.^{2,3} In these studies, a significant proportion of subjects laundered their coats only at monthly intervals. No study has shown contamination of white coats that were properly washed and changed on a daily basis. However, we agree with Guyot et al. that the use of clean short sleeves, as well as proper hand washing and gloves, should be encouraged.

Finally, as noted by Kaufman, in the absence of a portable cautery device, the end of an unfolded paper clip, heated in a flame, may be used to drain a subungual hematoma. Although we too have used this method in the past, in our experience it is now often difficult to find an alcohol lamp, let alone a match to light it.

Adam J. Singer, M.D.

Alexander B. Dagum, M.D.

Stony Brook University
Stony Brook, NY 11794
adam.singer@stonybrook.edu

1. Demling RH, Lalonde C. Topical ibuprofen decreases early postburn edema. *Surgery* 1987;102:857-61.
2. Wong D, Nye K, Hollis P. Microbial flora on doctors' white coats. *BMJ* 1991;303:1602-4.
3. Loh W, Ng VV, Holton J. Bacterial flora on the white coats of medical students. *J Hosp Infect* 2000;45:65-8.

Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy

TO THE EDITOR: A 41-year-old man was admitted to our hospital with ventricular tachycardia in 2003. Biopsy specimens obtained from the right ventricle showed neutral lipid deposition in cardiomyocytes. In 2004, the patient had catecholamine-dependent congestive heart failure, and a left ventricular assist system was implanted. Skeletal-muscle atrophy in the arms became evident, and staining of biopsy specimens with oil red O showed droplets of predominantly type I fibers (Fig. 1A). Levels of plasma lipids and carnitine were normal.

In June 2007, the patient underwent cardiac transplantation. Microscopical examination of the explanted heart revealed numerous vacuoles that stained positive for oil red O in the cytoplasm of cardiomyocytes (Fig. 1B). The triglyceride content in the left ventricles was markedly increased, as compared with that in three control subjects without heart disease (data not shown). The patient's

coronary arteries showed diffuse intimal thickening and fibroatheromatous lesions. Vacuoles were observed in the cytoplasm of endothelial cells, in the smooth-muscle cells in the media of the coronary arteries (Fig. 1C), and in the foam cells in the intima. Cells that were positive for oil red O staining were seen in the endothelium, intima (Fig. 1C, upper inset), and media (Fig. 1C, lower inset). Surprisingly, the triglyceride content (Fig. 1D), but not the cholesterol content (Fig. 1E), in the patient's atherosclerotic coronary arteries was much higher than that in two control subjects and in two patients with ischemic cardiomyopathy.

To determine the molecular mechanism for this triglyceride deposition, we sequenced the adipose triglyceride lipase gene (*ATGL*, also known as *PNPLA2*), which encodes an essential intracellular triglyceride lipase.¹ The patient was homozygous for a point mutation in exon 7 of *ATGL* (c.865C→T; p.Gln289X), which is identical to a mutation re-

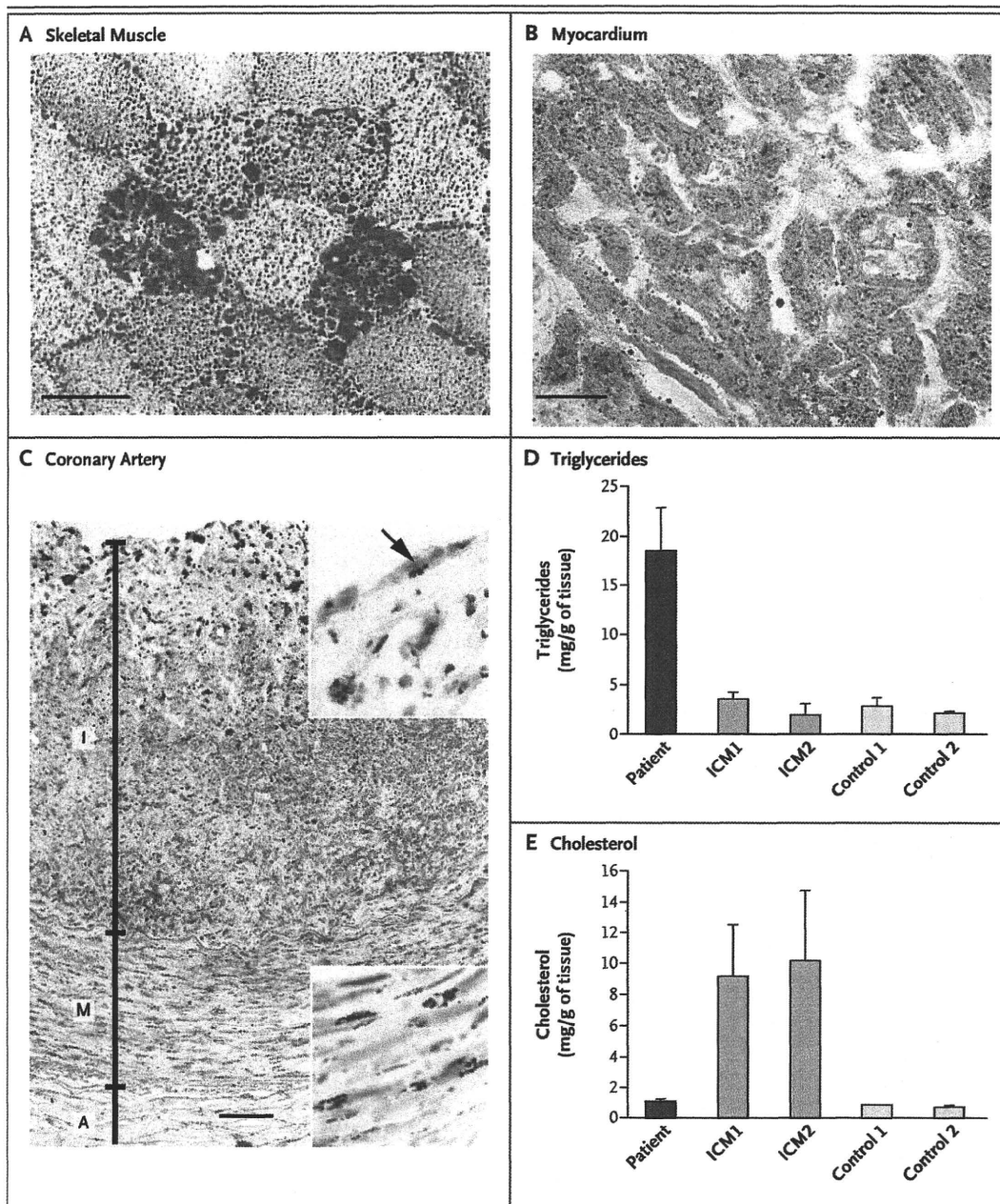


Figure 1. Oil Red O Staining of Biopsy Specimens from the Patient and Measures of Triglycerides and Cholesterol. Panel A shows a biopsy specimen obtained from the patient's atrophied arm, with droplets of predominantly type I fibers. The scale bar represents 40 μm . Panel B shows numerous vacuoles in the cytoplasm of cardiomyocytes in the myocardium of the explanted heart after the patient underwent cardiac transplantation. The scale bar represents 50 μm . Panel C shows a histologic section of a coronary artery from the explanted heart. Neutral lipids have accumulated in the endothelium, intima (I), and media (M). The insets show endothelial cells (upper inset, arrow) and smooth-muscle cells (lower inset) in the media that are filled with stained lipid. The scale bar represents 50 μm . The letter A denotes adventitia. Also shown are the triglyceride content (Panel D) and cholesterol content (Panel E) of coronary-artery specimens from the patient, from two subjects with ischemic cardiomyopathy (ICM1 and ICM2), and from two control subjects who died from noncardiac diseases. The T bars represent standard deviations.

ported by Fischer et al.² in a patient with mild myopathy.

The atherosclerotic lesion that we observed in this patient was unusual³ because the accumulated lipid was triglyceride rather than cholesterol, lipid-laden cells were distributed through all layers of the arterial wall, and the patient had normal plasma triglyceride levels. These phenotypes may result from the mutation in *ATGL*.⁴

Ken-ichi Hirano, M.D., Ph.D.

Osaka University
Osaka 565-0871, Japan
khirano@imed2.med.osaka-u.ac.jp

Yoshihiko Ikeda, M.D.

National Cardiovascular Center
Osaka 565-8565, Japan

Nobuhiro Zaima, Ph.D.

Hamamatsu University School of Medicine
Hamamatsu 431-3192, Japan

Yasuhiko Sakata, M.D., Ph.D.

Goro Matsumiya, M.D., Ph.D.

Osaka University
Osaka 565-0871, Japan

1. Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, et al. Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science* 2006;312:734-7.
2. Fischer J, Lefèvre C, Morava E, et al. The gene encoding adipose triglyceride lipase (*PNPLA2*) is mutated in neutral lipid storage disease with myopathy. *Nat Genet* 2007;39:28-30.
3. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
4. Schweiger M, Schoiswohl G, Lass A, et al. The C-terminal region of human adipose triglyceride lipase affects enzyme activity and lipid droplet binding. *J Biol Chem* 2008;283:17211-20.

Emergence of Extensive Drug Resistance during Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis

TO THE EDITOR: We report the development of fluoroquinolone-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis during second-line treatment for multidrug-resistant tuberculosis in Karakalpakstan, Uzbekistan. Eighty-seven patients were treated with a regimen containing at least five drugs to which the infecting strain was presumed to be susceptible, according to recommendations from the World Health Organization.^{1,2} We performed drug-susceptibility testing and DNA fingerprinting on *Mycobacterium tuberculosis* isolates collected at baseline and during treatment.

None of the 87 patients had ofloxacin resistance at baseline, yet ofloxacin resistance developed during treatment in 18 patients (21%), and 10 patients (11%) were classified as having extensively drug-resistant tuberculosis.³ Only 5 (28%) of the 18 patients with ofloxacin resistance were successfully treated. Isolates from 13 patients had identical DNA fingerprints throughout treatment, probably reflecting the induction and amplification of ofloxacin resistance. A mixed infection, with two strains at baseline, was found in one patient, whereas the isolates obtained from four patients during treatment had DNA fingerprints that differed from those of the baseline isolates, indicating potential reinfection (Fig. 1).

Among the 13 patients with identical strains at baseline and during treatment, second-line resistance and a severe clinical condition at baseline were significantly associated with the development of ofloxacin resistance on univariate analysis ($P=0.002$ and $P=0.03$, respectively) (see the Supplementary Appendix, available with the full text of this letter at www.nejm.org). Both factors remained significantly associated with fluoroquinolone resistance in a multivariate model ($P=0.007$ and $P=0.03$, respectively). Interestingly, 9 of the 13 patients were infected with a multidrug-resistant tuberculosis clone that is highly prevalent in this region, suggesting a higher propensity of particular strains to acquire resistance. A reduction in population diversity caused by clonal expansion of particular multidrug-resistant strains also renders strain differentiation based on IS6110 fingerprints more difficult. Thus, some of the presumed amplification might represent reinfection with a fluoroquinolone-resistant variant of the same strain.

This study shows that exogenous reinfection with extensively drug-resistant *M. tuberculosis* strains may occur during second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis. The reinfecting strains from three patients showed DNA fingerprint patterns and resistance profiles that were identical to

Communication

A Novel Clinical Entity: Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy — Implications and Perspectives from “Obesity of the Heart”

Ken-ichi Hirano

Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

Heart diseases, including atherosclerotic cardiovascular disease and congestive heart failure, are major life-threatening disorders in most countries. Cholesterol is a vital causal factor and focus of research into heart diseases, but the involvement of triglycerides remains unclear. We recently reported a unique patient suffering from severe congestive heart failure and needing cardiac transplantation. Massive accumulation of triglycerides was observed in coronary atherosclerotic lesions as well as in the myocardium, while plasma triglyceride levels were normal. We suggested that this phenotype was a novel clinical entity and named it “Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy”, or simply “Obesity of the heart”. The patient was identified as homozygous for a genetic mutation in the adipose triglyceride lipase, an essential molecule for hydrolysis of intracellular triglycerides. The present paper deals with what we can learn from this single case and discusses its implications for research and clinical medicine related to heart diseases.

J Atheroscler Thromb, 2009; 16:702-705.

Key words; Adipose triglyceride lipase, Atherosclerosis, Cardiac transplantation, Congestive heart failure, Triglycerides, Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy

Cholesterol has been a principal focus of heart disease research during the last 50 years. The Framingham heart study, which started in 1960, reported that plasma cholesterol levels were a strong predictor for coronary heart disease¹⁾. In the 1970s, Brown and Goldstein clarified the molecular mechanism for familial hypercholesterolemia (FH) and indentified the low density lipoprotein (LDL) receptor as the molecule responsible for FH²⁾. In the same decade, Endo *et al.* discovered fungal metabolites with hypocholesterolemic activities³⁾, which were the prototype of what are currently called “statins”. Recently, clinical studies with “power statins” showed that almost half of all cardiac vascular events and deaths can be prevented with these kinds of drugs⁴⁾. Recent reports seem to indicate that statins may be effective for non-ischemic as well as ischemic congestive heart failure⁵⁾.

In contrast to cholesterol, the involvement of tri-

glycerides (TG) in heart diseases has remained ambiguous. In spite of their best efforts, it has been difficult for researchers to obtain direct proof of an association between plasma TG levels and coronary heart disease^{6, 7)}. Before the Framingham heart study and the aforementioned two major discoveries of LDL receptors and statins, pathologists had reported that the human aorta and coronary arteries contained substantial amounts of TG, comparable to cholesterol^{8, 9)}; however, it seems that the big cholesterol “wave” swept TG away from the heart to the adipose tissue.

TG is synthesized from glycerol and fatty acids and hydrolyzed by intracellular lipases (i.e., adipose triglyceride lipases (ATGL)) and extracellular lipases (i.e., lipoprotein lipases)¹⁰⁾. Adipocytes take up long-chain fatty acid (LCFA), synthesize TG, and store them in cytoplasmic lipid droplets as a major energy source for the whole body. When required, TG is hydrolyzed by lipases and LCFA is delivered through the bloodstream to oxidative tissues, such as the heart and some skeletal muscles. The heart, which must beat approximately one hundred thousand times a day, prefers LCFA to produce adenosine triphosphate (ATP) via mitochondrial β -oxidation in order to achieve maxi-

Address for correspondence: Ken-ichi Hirano, Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
E-mail: khirano@imed2.med.osaka-u.ac.jp

Received: February 13, 2009

Accepted for publication: March 4, 2009

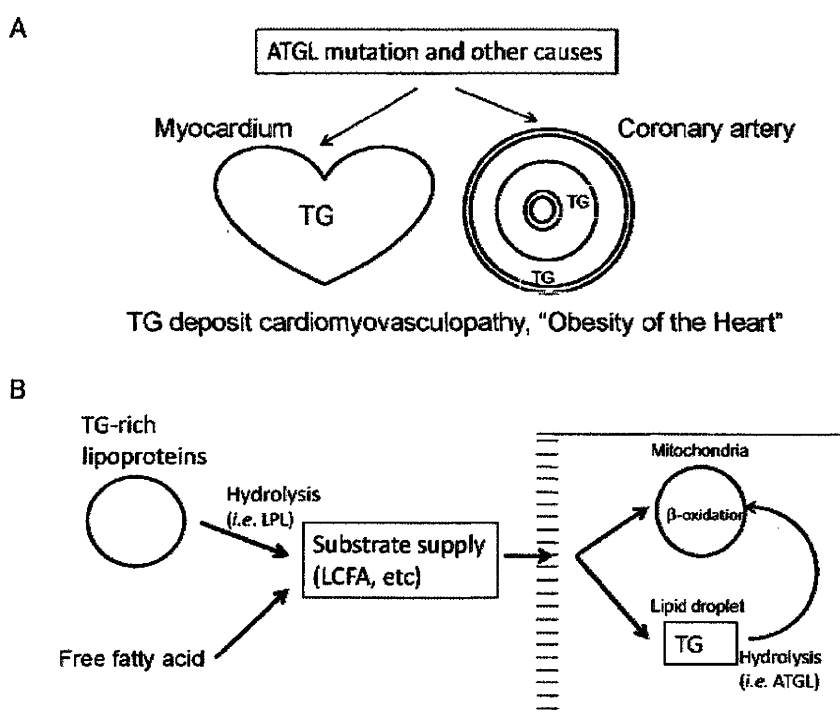


Fig. 1. (A) A schematic presentation of triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, showing primary and secondary causes which induce TG accumulation in both myocardium and coronary arteries. (B) Regulatory factors of intracellular TG content.

TG is stored in cytoplasmic lipid droplets. Cellular TG contents may be regulated by catabolism or hydrolysis of intracellular TG as well as by substrate supply, such as LCFA of TG from the bloodstream. LPL: lipoprotein lipase; ATGL: adipose triglyceride lipase; LCFA: long-chain fatty acid.

mum contractility¹¹). Under normal conditions, lipid droplets containing TG are therefore hardly observed in the heart.

We recently reported a unique patient suffering from congestive heart failure and eventually needing cardiac transplantation. This patient's coronary arteries and myocardium showed massive TG accumulation even though plasma TG levels were normal. Cardiomyocytes and all layers in the coronary arteries were filled with TG-containing lipid droplets. The patient was identified as homozygous for a genetic mutation in the adipose triglyceride lipase (ATGL), which is an essential molecule for hydrolysis of intracellular TG¹²). We suggested that this phenotype was a novel clinical entity and named it "Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV)" or simply "Obesity of the Heart" (Fig. 1A). It is interesting that the phenotype of TGCV is very similar to that of ATGL knockout mice generated by Zechner *et al.*¹³).

What can we learn from this single case of "Obe-

sity of the Heart"?

1. We need to be aware of the presence of a substantial amount of TG in human arteries.

2. It is difficult to differentiate TG from cholesteryl ester by using conventional Oil red O or Sudan IV staining methods. For example, Oil red O-positive lipids in arteries may not always be cholesteryl esters, but rather TG.

3. As mentioned earlier, it seems difficult to prove a direct association between plasma TG levels and coronary heart disease. We need to consider that tissue TG content may depend on intracellular catabolism (hydrolysis) of TG mediated by lipases (ATGL etc) rather than on a supply from substrates such as LCFA from plasma (Fig. 1B).

4. The frequency of TGCV phenotype occurrence may be higher in Japan. Since the 1980s, cases of Jordan's anomaly have been reported in Japan in which patients suffered from cardiomyopathy associated with neutral lipid deposition, although their

molecular basis was not identified¹⁴⁻¹⁶. More recently, it was reported that patients with ATGL mutation had severe heart disease^{17, 18}, but without mention of TG deposition in coronary arteries.

Possible implications for research and clinical medicine:

1. Elucidation of pathophysiology of TGCV
2. Investigation of the initiation and progression of atherosclerosis in TGCV, particularly focusing on the difference between atherosclerosis in TGCV and classical atherosclerosis, described by Ross *et al.*^{19, 20}.
3. Determination of the relevance of TGCV phenotype. For this purpose, a population with a high prevalence of TGCV needs to be found.
4. Identification of primary and secondary causes of TGCV
5. Development or laboratory test or other method for easy evaluation of tissue TG accumulation.
6. Examination of the relationship between TG deposition in the heart and acute coronary syndrome.

Medical science has seen novel hypotheses put forward and breakthroughs achieved, such as those for FH²⁾ and Tangier disease²¹⁾, as a result of patient-oriented research²²⁾. "Cholesterol and atherosclerosis" seem to be close to the goal, whereas "Inflammation and atherosclerosis" are the subject of heated discussion²³⁾. This single reported case may indicate that this is a suitable time to ask whether "TG" comes back from adipose tissue to the heart.

Acknowledgements

The author would like to thank Drs Yoshihiko Ikeda, Hatsue Ishibashi-Ueda, Seiichiro Tarui, Hitonobu Tomoike and Masatsugu Hori for their helpful comments and discussions. The author would like to thank Mr. Jan K. Visscher for proofreading the manuscript.

References

- 1) Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, McNamara PM: Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease; The Framingham study. *Ann Intern Med*, 1964; 61: 888-899
- 2) Brown MS, Goldstein JL: Familial hypercholesterolemia: A genetic defect in the low density lipoprotein receptor. *N Engl J Med*, 1976; 294: 1386-1390
- 3) Endo A, Kuroda M, Tanzawa K: Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett*, 1976; 72: 323-326
- 4) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto Jr. AM, Kasrelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ for the JUPITER study group: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2195-2207
- 5) Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL: Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 415-426
- 6) Mazzone T, Chait A, Plutzky J: Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*, 2008; 371: 1800-1809
- 7) Asian Pacific Cohort Studies Collaboration: Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region. *Circulation*, 2004; 110: 2678-2686
- 8) Bottcher CJF, Boelsma-van Houte E, Ter Haar Romeny-Wachter CCh, Woodford FP, van Gent CM: Lipid and fatty-acid composition of coronary and cerebral arteries at different stages of atherosclerosis. *Lancet*, 1960; i: 1162-1167
- 9) Mendez J, Tejada C: Relation of severity of atherosclerosis to chemical composition of human aorta. *Am J Clin Pathol*, 1969; 51: 113-118
- 10) Zechner R, Kienesberger PC, Haemmerle G, Zimmermann R, Lass A: Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J Lipid Res*, 2009; 50: 3-21
- 11) Bing RJ, Siegel A, Ungar I, Gilbert M: Metabolism of the human heart. II. Studies on fat, ketone, and amino acid metabolism. *Am J Med*, 1954; 16: 504-515
- 12) Hirano K, Ikeda Y, Zaima N, Sakata Y, Matsumiya G: Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2396-2398
- 13) Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, Gorkiewicz G, Meyer C, Rozman J, Heldmaier G, Maier R, Theussl C, Eder S, Kratky D, Wagner EF, Klingenspor M, Hoeffler G, Zechner R: Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science*, 2006; 312: 734-737
- 14) Hasebe M: A case of Jordans' anomaly. *Rinsho Ketsueki*, 1983; 24: 553-558 (in Japanese)
- 15) Ibayashi H, Ideguchi M, Harada N, Ishimoto S, Goto I: Systemic triglyceride storage disease with normal carnitine: a putative defect in long chain fatty acid metabolism. *J Neurol Sci*, 1988; 85: 149-159
- 16) Oshima Y, Hirota H, Nagai H, Izumi M, Nakaoka Y, Otsugi T, Fujio Y, Tateyama H, Kikui M, Yamauchi-Takahara K, Kawase I: Specific cardiomyopathy caused by multisystemic lipid storage in Jordan's anomaly. *Circulation*, 2002; 106: 280-281
- 17) Kobayashi K, Inoguchi T, Maeda Y, Nakashima N, Kuwano A, Eto E, Ueno N, Sasaki S, Sawada F, Fujii M, Matoba Y, Sumiyoshi S, Kawate H, Takayanagi R: The lack of the C-terminal domain of adipose triglyceride lipase causes neutral lipid storage disease through impaired interaction with lipid droplets. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 2877-2884
- 18) Akiyama M, Sakai K, Ogawa M, McMillan JR, Sawamura D, Shimizu H: Novel duplication mutation in the patatin

- domain of adipose triglyceride lipase (PNPLA2) in neutral lipid storage disease with severe myopathy. *Muscle Nerve*, 2007; 36: 856-859
- 19) Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *N Engl J Med*, 1986; 314: 488-500
- 20) Ross R: Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999; 340: 115-126
- 21) Goldstein JL, Brown MS: The clinical investigator: Bewitched, Bothered, and Bewildered - But still beloved. *J Clin Invest*, 1997; 99: 2803-2812
- 22) Fredrickson DS: The inheritance of high density lipoprotein deficiency (Tangier disease). *J Clin Invest*, 1964; 43: 228-236
- 23) Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1685-1695

中性脂肪蓄積型動脈硬化の初期病変に関する病理組織学的研究

研究分担者 池田 善彦 国立循環器病研究センター 臨床病理科

研究要旨

中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)の軽度冠動脈病変について病理組織学的検討を行った。対照の冠動脈には全層において脂質含有細胞が認められなかった。TGCVの軽度病変においては、血管内皮細胞、中膜平滑筋細胞、外膜間葉系細胞に脂質含有空胞が認められ、軽度に肥厚した内膜や二重膜化を呈した内弾性板間にも脂質含有空胞を有する平滑筋細胞が認められた。

A. 研究目的

中性脂肪蓄積心筋血管症 (triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCV) は adipose triglyceride lipase (ATGL) 遺伝子変異を原因の一つとする心疾患と考えられる。高度な冠動脈病変では求心性内膜及び中膜肥厚を呈し、血管壁全層の構成細胞には脂質含有空胞を伴っているが、病初期の変化については明らかではない。今回、軽度の冠動脈病変部位について検討した。

B. 研究方法

10%中性緩衝ホルマリンにて固定されたTGCVの剖検心について、肉眼的に狭窄を認めない冠動脈を採取し、それらのパラフィン切片標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色、エラスチカ・ワンギーソン染色、オイルレッドO染色を施行して評価し、対照として非心疾患剖検心の冠動脈と比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は病理組織学的解析であり、遺伝子解析は施行していない。摘出心については研究実施前に実施計画に関して大阪大学の倫理委員会から文書による承認を得ている。また、剖検症例についての研究協力の同意は、遺族の自由意思で決めていただいた、臓器の一部の医学研究目的使用について承諾され、すでに署名をいただいている剖検承諾書をもって同意とすることについて当センター倫理委員会から文書による承認を得ている。

C. 研究結果

対照の冠動脈には軽度の内膜肥厚を伴っているものの、全層において脂質含有細胞が認められなかった。一方、TGCVの軽度冠動脈病変においては、血管内皮細胞、中膜平滑筋

細胞、外膜間葉系細胞に脂質含有空胞が認められた。また、軽度に肥厚した内膜や二重膜化を呈した内弾性板間にも脂質含有空胞を有する平滑筋細胞が認められた。

D. 考察

TGCV例の軽度冠動脈病変にも全層の構成細胞に脂質含有空胞が認められたことから、病初期より既にTGの蓄積過程にあると考えられた。また、TGCV例の高度冠動脈病変では内膜に脂質含有空胞を有する高度な平滑筋細胞浸潤が認められるが、軽度冠動脈病変の肥厚した内膜や二重膜化を呈した内弾性板間にも脂質含有空胞を有する平滑筋細胞が認められたことから、内膜に分布する平滑筋細胞の一部は中膜から遊走したものと想定された。

E. 結論

中性脂肪蓄積心筋血管症の軽度冠動脈病変にも全層の構成細胞に脂質含有空胞が認められ、二重膜化を呈した内弾性板間にも脂質含有空胞を有する平滑筋細胞が認められた。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
XXth. World Congress International Society of Heart Research (Kyoto, 13-16, May, 2010)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症と拡張型心筋症の形態学的特徴に関する研究

研究分担者 植田 初江 国立循環器病研究センター 臨床病理科 医長
バイオバンクデータセンター長

研究要旨

病理学的に拡張型心筋症と確定診断された症例の遅延造影 MRI 画像上の特徴を明らかにすることで、中性脂肪蓄積心筋血管症をはじめとする二次性心筋症症例は臨床的に拡張型心筋症と診断されることが多い。なかでも可逆的な二次性心筋症に対する根治的治療ができるよう、心筋生検以外でも診断精度の向上を目指す。本年度はまず、1.5 テスラ臨床汎用 MRI を用いて拡張型心筋症を低侵襲かつ早期に鑑別診断するシステムの構築を目指した。本研究の中性脂肪蓄積心筋血管症の鑑別診断に大きく貢献できるものである。

A. 研究目的

中性脂肪蓄積心筋血管症 (triglyceride deposit cardiomyo-vasculopathy, TGCV) は adipose triglyceride lipase (ATGL) 遺伝子変異を原因の一つとする心疾患と考えられる。しかし、臨床的には拡張型心筋症様病態を呈する場合があります、その鑑別は遺伝子検査でのみ確定される。これまでの研究からは侵襲的な心筋生検等の病理組織診断でも、不整脈源性右室心筋症 (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC) や肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM)、拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy, DCM) に類似した組織像を呈していた。本年度は DCM と病理診断にて明らかな症例を対照として 1.5 テスラ臨床汎用 MRI 検討することで、TGCV の診断精度の向上を目的とした。

B. 研究方法

1.5 テスラ MRI を用いて、病理組織学的に確定診断のついた拡張型心筋症 (DCM) 12 例の遅延造影 MRI を撮像し 29segment に分割して画像上の特徴を明らかにした。Signal intensity について遅延造影部分と正常部分を比較して SI ratio (SIR) とした。

(倫理面への配慮)

本研究は病理組織学的解析であり、遺伝子解析は施行していない。(倫理面への配慮) 臨床試験実施に係る生データおよび同意書などを取扱う際は、患者の秘密保護に十分配慮した。試験の目的以外に、試験で得られた患者のデータを使用しない

C. 研究結果

MRI遅延造影はDCM症例では左室中隔の中層に線状に分布していたのが特徴であった。さらに、遅延造影の信号強度も正常心筋に比べてDCMでは1から3倍までの分布でSIRは平均1.6と比較的低輝度であった。

D. 考察

心筋症の確立診断には病理組織診断が必須であるが、遅延造影 MRI を用いることで典型例においては DCM と二次性心筋症は鑑別可能であると考えられる。昨年度の研究では TGCV 4 例の病理組織学的検討を行ったが、これらは ARVC や HCM や DCM に特徴的な組織像に類似していたことから、原発性心筋症との鑑別を要すると考えられた。

E. 結論

遅延造影心臓 MRI を用いることで DCM と二次性心筋症の鑑別がある程度可能と思われる

ことから TGCV にも応用できる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Sato T, Kato TS, Kamamura K, Hashimoto S, Shishido T, Mano A, Oda N, Takahashi A, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Asakura M, Kanzaki H, Hashimura K, Kitakaze M: Utility of left ventricular systolic torsion derived from 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in monitoring acute cellular rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 30:536-43, 2010.
2. Kato TS, Oda N, Hashimoto S, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Komamura K: Assist device malfunction due to kinking of cannula between heart and chest wall. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 18:598, 2010.
3. Oda N, Kato TS, Komamura K, Hanatani A, Mano A, Hashimura K, Asakura M, Niwaya K, Funatsu T, Kobayashi J, Wada K, Hashimoto S, Ishibashi-Ueda H, Nakano Y, Kihara Y, Kitakaze M: Clinical course and outcome of heart transplant recipients: single center experience at the National Cardiovascular Center in Japan. *Int Heart J*, 51:264-71, 2010.
4. Kato TS, Komamura K, Sata Y, Ishibashi-Ueda H, Ikeda Y, Matsuyama TA, Izawa H, Yokota M, Shishido T, Nakatani T, Kitamura S, Asakura M, Hashimura K, Kitakaze M: Cumulative episodes of rejection altered myocardial sarcoplasmic reticulum Ca⁽²⁺⁾-ATPase and ryanodine receptor-2 mRNA expression in heart transplant recipients. *Int*

Heart J, 51: 259-63, 2010.

5. Oda N, Kato TS, Hanatani A, Niwaya K, Nakatani T, Ishibashi-Ueda H, Kitamura S, Hashimura K, Kitakaze M, Komamura K: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) in a heart transplant recipient treated by substitution of cyclosporine A with tacrolimus. *Intern Med*, 49:1013-6, 2010.

2. 学会発表

- Oe Y, Noguchi T, Ishibashi-Ueda H, et al: XXth World Congress International Society of Heart Research (Kyoto, 13-16 May, 2010)
- Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, et al: Which is superior for the diagnosis of underlying etiology in heart failure. Cardiac magnetic resonance or endomyocardial biopsy. AHA2010-米国心臓協会学術集会 (Chicago, USA, November, 2010)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症モデル動物に対する中鎖脂肪酸療法の効果について

研究分担者 裏出 良博 大阪バイオサイエンス研究所 第二研究部 部長
鈴木 朗 同 研究員

研究要旨

ATGL 遺伝子欠損マウス（以下 ATGL KO マウス）を用いて、そのホモ接合体の寿命や病態について解析した。MCT 食餌療法により、有意な寿命の延長効果を示した。また、精子の運動能の改善効果も示した。

A. 研究目的

中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)のモデル動物である Adipose triglyceride lipase (ATGL)ノックアウトマウス(以下 ATGL KO マウス)を用いて、現在すでに臨床で検討されている中鎖脂肪酸 (Medium chain triglyceride, MCT)を用いた食餌療法の効果を血液生化学的、組織学的、分子生物学的に分析した。

B. 研究方法

ATGL KO マウスを人工授精により作出し、得られたホモ接合体マウスを、MCT 食を与えた群とコントロールとして(Long chain triglyceride, LCT)を与えた群に分け、その病態や寿命への効果を観察した。食餌療法は離乳（生後4週）と同時に開始した。

心臓機能や脂肪蓄積の評価のために実験動物用 X 線 CT 撮影装置(Latheta LCT-200)による撮影を行った。また、マウスから各臓器を摘出し組織学的に検討した。一部のマウスからは採尿を実施し、尿中のプロスタグランジン代謝産物の測定を行い、骨格筋ミオパチーへの影響を調べた。KO マウスは不妊であったので、その原因を調べるために♂マウスの精子運動能を測定し、精子運動能に対して MCT 食の効果があるかどうかについても検

討した。

（倫理面への配慮）

動物実験は大阪大学、大阪バイオサイエンス研究所の審査委員会の許可を得、規程に従って実施した。実験においては動物の苦痛ができるだけ少なくなるような方法、手技を配慮し、最小限の数に対して行った。

C. 研究結果

KO マウスは著しい心臓への脂肪蓄積、心肥大を呈し早期に死亡したが、MCT 食を与えた群は LCT 群に対して、有意に寿命が延長した（平均値 LCT:74.5±3.9 日、MCT:90.3±3.2 日 P<0.01 Wilcoxon の順位和検定）。CT による心機能の評価では、左室駆出率 (EF%)が KO では大きく低下していた。有意差はないものの♂の方が♀より低下しており、MCT 群で EF%の低下が抑えられる傾向が見られた。

尿中プロスタグランジン代謝産物は♂マウスで高値を示した。

著しく低い KO マウスの精子運動能は、MCT 食の摂取期間に依存して上昇した。

KO マウスは後頸部に著しい脂肪の蓄積があるが、CT 画像からは、その部分の褐色脂肪細胞の減少が観察された。

D. 考察

ATGL KO マウスは心不全によって死亡したと思われるが、MCT 食餌療法により寿命の有意な延長が確認されたことから、MCT 食餌療法の有用性が証明できたと思われる。寿命の延長をもたらした原因として、心機能悪化の抑制効果を期待していたが、これまでの検討では有意な差を得られておらず、さらなる検討が必要である。寿命については雌雄差が認められなかったが、心機能が♀マウスより♂マウスで低下していたことや、尿中プロスタグランジン代謝産物の測定から♂マウスでは骨格筋ミオパチーの進行が推定されたことについても、さらなる解析を予定している。MCT 食餌療法により、大幅に精子運動能が改善したが、それにより生殖能力が回復するかどうかは、今後、MCT 食餌療法のマウスを交配にかけて検討する予定である。本来、後頸部に分布している褐色脂肪細胞が KO マウスでは減少しており、脂肪細胞の分化・増殖に異常があると推測されたので、現在、マウスから単離した前駆脂肪細胞を単離し、*in vitro* での解析を行っている。また、MCT 食餌療法による各種遺伝子発現への影響を検討するため、各臓器より RNA を分離し、解析を進めている。

E. 結論

中性脂肪蓄積心筋血管症のモデルマウスである ATGL 欠損マウスを用いた検討により、MCT 食餌療法は明らかな寿命の延長効果を示した。また、精子の運動能の改善効果もあったことより、MCT 食餌療法の有用性を示したと考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

剖検組織を用いた中性脂肪蓄積心筋血管症の検索

研究分担者 加藤 誠也 琉球大学大学院医学研究科 細胞病理学講座 教授
研究協力者 松本 裕文 琉球大学医学部附属病院 病理部 助教
研究協力者 仲西 貴也 琉球大学医学部附属病院 病理部 医員

研究要旨

原発性の中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)は、細胞内のトリグリセリド分解の律速酵素である ATGL の遺伝的な欠損によることが判明しているが、ATGL の機能異常が関連する病態の全容は明らかではない。今回、我々は、剖検心 54 症例を用いて、心筋における ATGL 機能低下の表現型である脂質沈着について凍結切片の脂肪染色によるスクリーニングを行い 3 例(5.6%)に過剰な脂質沈着を見いだした。更にこれらの症例では免疫組織染色において、他の症例で観察される ATGL の細胞質内でのびまん性の発現が低下していた。これら 3 症例はいずれも II 型糖尿病と重症感染症を呈しており、TGCV に類似した ATGL 機能異常が関連した病態が存在する可能性が示唆された。

A. 研究目的

原発性の中性脂肪蓄積心筋血管症(Triglyceride deposit Cardiovasculopathy, TGCV)は、細胞内のトリグリセリド分解の律速酵素である adipose triglyceride lipase (ATGL) 遺伝子変異を原因とする心血管症である。本症に類似した ATGL の機能低下は遺伝子レベルでの異常だけではなく、種々の病的状態を背景に 2 次的にも発生している可能性があるが、その実態はほとんど把握されていない。今回、我々は種々の疾患背景においても TGCV 様の病態が合併する可能性がないか検索する目的で、過去の剖検症例を用い、TGCV の特徴である心筋細胞への脂質沈着と ATGL 発現の異常を指標として病理組織学的検索を行った。

B. 研究方法

所属施設における過去、連続した期間の剖検症例 54 例(平均年齢 66±13 歳、男性 28 例、女性 26 例)のホルマリン漬臓器より左室心筋の一部を採取、OCT compound に包埋し凍結切片を作製、ナイルブルー法および LipidTOX™ Neutral Lipid Stain Kit (Invitrogen 社)を用いて組織内のトリグリセリドの蓄積を検索した。同時にヘマトキシリン・エオジン染色標本を用いた形態学的観察と EnVision 法(DAKO 社)を用いて ATGL に対する免

疫組織学的検索を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、通常の病理学的検索が終了し所属施設内で保管中の検体を用いた後ろ向き観察研究であり、「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)」を遵守し、研究総括機関(大阪大学)および琉球大学の臨床研究倫理審査委員会の承認下に遂行された。本研究により検体の由来する被験者に新たな侵襲や不利益を被る事はなく、連結可能匿名化された検体は個人情報管理者の下、人権擁護を厳守して使用される。また本研究は病理組織学的解析であり、遺伝子解析は施行していない。

C. 研究結果

検索し得た 54 症例のうち 3 例の心筋組織において脂質沈着が観察された。これらの症例と他の脂質沈着が明らかではない症例を比較した場合、通常ヘマトキシリン・エオジン染色標本で観察しうる形態学的な差異は明らかではなかったが、免疫組織学的な ATGL の心筋細胞質内でのびまん性の発現が低下していた。臨床事項との対比において、脂質沈着陽性例は 30 歳代から 90 歳代の男女で、経過中、原発性 TGCV に特徴的な臨床徴候は指摘されていなかったが、いずれも II 型糖尿病を

背景に有し、重症感染症が死因と関連していた。

D. 考察

今回、我々は原発性 TGCV とは異なる臨床経過を示し、他疾患を主病変として亡くなられた剖検例の中に心筋組織にトリグリセリドの沈着と ATGL 発現様式の異常を示す例のあることを見出した。この事は、遺伝性による原発性 TGCV 以外に種々の疾患ないし病態を背景として TGCV 様の ATGL の機能低下や組織内にトリグリセリドの沈着を来す場合がある事を示唆している。糖尿病のモデル動物では ATGL の発現低下が指摘されており、今回、見出された脂質沈着症例において全て糖尿病の既往があった事は興味深い、一方では糖尿病の既往を有しながら脂質沈着の見られない症例も存在することから、心筋への脂質沈着には、糖尿病を含めたいくつかの要因が複合的に関与する可能性が示唆される。今回見出した症例は、臨床徴候の点では原発性 TGCV とは異なっており、短絡的に 2 次性 TGCV とは判断し難いが、ATGL 機能異常が組織への脂質沈着を介して病態形成の一因となっている可能性は否定できない。以前より心筋への脂肪沈着は虚血性変化等でしばしば見られる事が指摘されており、高度な場合は虎斑心 tiger spotted heart を呈する。このように ATGL 機能異常は原発性 TGCV だけではなく、種々の病態との関連している可能性があり、臨床病態の把握と治療法開発の余地に対して、更に検討が必要と考えられる。

E. 結論

原発性 TGCV 以外にも ATGL 機能異常が関連し臓器への脂質沈着を呈する病態が存在する可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 32 回心筋生検研究会 (平成 22 年 11 月 26-27 日、東京都新宿区)

第 100 回日本病理学会総会 (平成 23 年 4 月 28-30 日、横浜市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

肥満糖尿病モデル動物 *db/db* マウス心筋における脂質代謝関連分子の発現に関する研究

研究分担者 小林邦久 福岡大学筑紫病院 内分泌・糖尿病内科 教授
(前 九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 助教)

研究要旨

糖尿病患者においては、心筋の中性脂肪含量が著明に増加しており、糖尿病心筋症との関連が示唆されている。今回、糖尿病において中性脂肪蓄積心筋血管症類似の病態が存在する可能性について検討した。糖尿病モデル動物 *db/db* マウスの心筋において、ATGL 蛋白・CGI-58 蛋白の発現は低下していた。また、中性脂肪合成系酵素の遺伝子発現は増加しており、apoptosis 抑制遺伝子 Bcl-2 の発現は有意に低下していた。糖尿病心筋において、脂質関連遺伝子の発現異常を認め、「二次性」中性脂肪蓄積心筋血管症の病態が存在する可能性が示唆された。

A. 研究目的

糖尿病患者においては心筋の中性脂肪含量が著明に増加しており、糖尿病心筋症(拡張能低下)発症との関連が示唆されている。糖尿病状態心筋における中性脂肪蓄積の機序および二次性中性脂肪蓄積心筋血管症の可能性を検討するため、糖尿病モデル動物の心筋において ATGL を含む脂質代謝関連遺伝子の発現を検討した。

B. 研究方法

10 週齢および 20 週齢の *db/db* マウスおよび対照 *db/+* マウスを、over night 絶食状態にて sacrifice し、心筋を採取した。Oil red O 染色および酵素法にて心筋脂肪含有量を評価した。また、realtime RT-PCR 法にて各種脂質代謝遺伝子発現を検討し、ウエスタンブロット解析にて蛋白発現を評価した。

(倫理面の配慮)

本研究は、九州大学動物実験委員会の認可をうけて行なった。

C. 研究結果

糖尿病動物において、心筋における中性脂肪含量は有意に増加していた。ATGL 蛋白・CGI-58 蛋白の発現は有意に低下した。一方、ホルモン感受性リパーゼ (HSL) の蛋白発現は変化を認めなかった。中性脂肪合成系酵素の遺伝子発現においては、MGAT 1・2・3 および DGAT 1 が有意に増加していた。また、脂肪酸合成の調節因子である SREBP-1c が有意に増加していた。さらに apoptosis 抑制遺伝子 Bcl-2 の発現は有意に低下していた。

D. 考察

糖尿病モデル動物の心筋において、中性

脂肪合成系酵素の発現増加および分解系酵素の ATGL・HSL 発現が低下していることが示された。その結果、中性脂肪含量が増加していることが考えられ、またアポトーシス亢進に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

糖尿病状態の心筋において、脂質関連遺伝子の発現異常を認め、二次性中性脂肪蓄積心筋血管症類似の病態が存在する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

当科における全身性中性脂肪蓄積症の ATGL 変異が各局在を惹起する機序の検討

小林邦久, 井口登與志, 井上智彰, 前田泰孝, 井手 誠, 佐藤美紀子, 横溝 久, 平田英一, 鄭 静, Hari Hendarto, 池田紀子, 武井涼子, 藤井雅一, 中島直樹, 高柳涼一
第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会 (岡山 : 2010. 5. 27-29)

The Nuclear Localization Signal Caused by a Frameshift in Mutation of Adipose Triglyceride Lipase Gene in an Individual with Neutral Lipid Storage Disease with Myopathy

KUNIHISA KOBAYASHI, TOMOAKI INOUE,

TOYOSHI INOBUCHI, RYOICHI TAKAYANAGI

第 42 回日本動脈硬化学会総会・学術集会

(岐阜 : 2010. 7. 15-16)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症における侵襲的画像診断

研究分担者 小谷 順一 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医長

研究要旨

中性脂肪蓄積心筋血管症症例に対する食事療法による介入を行った症例に対し、経時的な血管の変化を血管内超音波法による gray scale 及び radiofrequency analysis にて経時的な推移を検討した。本症例では標的病変における偏在性のプラークと陰性リモデリングの存在を認めしたが、対照血管部位ではほとんど内膜肥厚を認めなかった。これらは神経症状の改善とは異なり、3カ月間隔の比較観察においては明らかな量的及び質的变化は認められなかった

A. 研究目的

これまでの冠状動脈の疾患は、“虚血”の存在から血管病変の画像診断には主に内腔の狭小化が評価の中心であったが、本疾患のように病変の主座が“血管壁”そのものである場合は冠動脈造影法では評価ができない。一方、血管内超音波法など血管そのものの評価できる診断機器では血管壁及び内腔の評価が可能である。今回、TGCV に対する食事療法を施行した症例に対し冠動脈の形態及び質的变化に注目し比較検討を行った。

B. 研究方法

カテーテル検査施行時に通常臨床で施行する 20-MHz 血管内超音波カテーテル (Eagle Eye, In-Vision Gold, Volcano) による観察を行った。冠動脈造影にて有意狭窄の無いことを確認し、0.014”の PTCA 用ガイドワイヤー挿入後記録を開始した。記録は、心電図同期に加え、自動牽引器による 1mm/秒の引き抜きで行い、デジタル信号にて記録した。すべての血管内超音波法 (IVUS) 手技前にはカテーテル挿入に先行しニトログリセリン 0.2mg の冠動脈内投与し、施行した。

(倫理面への配慮)

本研究は通常のカテーテル検査に付随するものであり、IVUS カテーテルについても保健償還なされている物品であり、検査に先行

し、施行施設（大阪大学附属病院）における承認を受けた文書による承諾を得た。

C. 研究結果

本疾患群は、血管壁の汎発性の変化を呈する代謝疾患と考えられているために分枝等を用いた標的部位（区域）での経時的な変化に注目した。本症例では血管造影上所見から前下行枝 (LAD) における内腔狭小部位を対象部位とし、対照を左主幹部 (LMT)、LAD 分岐部遠位として経時的な解析を行った。

食事療法前 (2009/7/28) : LMT 及び、LAD 遠位部の対照血管部位はほとんどプラークを認めなかった。対象病変の LAD 分岐部は、negative remodeling に加え、中等量の偏心性のプラークが、分岐の対側に存在した。

食事療法後 (2009/11/12) : LMT 及び、LAD 遠位部の対照血管部位にほとんどプラークを認めない（すなわち血管壁の肥厚はない）。対象病変の LAD 分岐部は、negative remodeling に加え、偏心性の中等量プラークを認めた。

食事療法前後の変化：対照部位の記録は、同条件で得られ、形態学的には有意な変化は認められなかった。ほとんどプラークが存在しないために質の評価に関しては困難であった

。LAD 起始部（対象部位）においては、プラーク量及び質的な変化は明らかでなかった。

3. その他
特になし

D. 考察

本症例で観察された結果からは以下のことが示された。#1：LAD 近位部の病変は限局的でかつ偏在し陰性リモデリングを呈しており従来の動脈硬化性変化と同様の特徴を有した。#2：対照血管部位の血管病変は血管造影所見及び IVUS 所見のいずれでも明らかではない。#3：食事療法の前後における冠動脈の形態変化は認められなかった。

この結果の解釈については、本症例のみにおいて言えることではあるが— 本症例が汎発性の動脈肥厚を呈する病期ではなかったということ、IVUS による評価では食事による臨床的改善と冠動脈病変の変化を評価することに限界があるということが挙げられる。そして TGCV の発症様式に関わる最も重要なことであるが、LAD 起始部の偏心性プラークの存在をただ単に動脈硬化性病変の合併と考えるのか、このような全身の代謝性疾患であってもシェアストレスの則った側枝対側のプラーク堆積としての内膜肥厚の形態をとり進展してゆくのであるか興味深いところである。

E. 結論

中性脂肪蓄積心筋血管症に対する食事療法の介入は約 3 カ月で神経学的症状に効果をもたらしたが、標的部位における冠動脈病変の形態及び質的变化には影響を与えなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

2型糖尿病患者心筋及び冠動脈の蓄積脂質解析

研究分担者 財満 信宏 浜松医科大学 分子解剖学研究部門 特任助教

研究要旨

原発性中性脂肪蓄積心筋血管症（TGCV）以外の心筋及び冠動脈の脂質を解析し、TGCV様のフェノタイプを示す疾患群を探索した。21年度には、心不全死で死亡した2型糖尿病患者群において、TGCV様の脂質代謝異常があることを見出した。22年度は、慢性腎不全患者及び、心不全死以外の原因で死亡した2型糖尿病患者の心筋及び冠動脈の脂質を解析し、これらの患者群ではTGCV様のフェノタイプが出現しないことを確認した。

A. 研究目的

TGCVは平野班長らが発見した新規の疾患単位であり、心筋と冠動脈における中性脂肪の異常蓄積を特徴とする。原発性TGCVはAdipose Triglyceride lipase (ATGL)の変異で引き起こされる疾患であるが、中性脂肪の代謝はATGLの経路以外でも制御されており、他経路の障害によって心筋及び冠動脈において中性脂肪代謝異常が引き起こされている可能性が考えられる。本研究は、原発性TGCV以外にTGCV様のフェノタイプを示す疾患群が存在するかどうかを検証するため、慢性腎不全患者及び、心不全死以外の原因で死亡した2型糖尿病患者の心筋及び冠動脈の脂質を解析した。

B. 研究方法

剖検により採取された心筋及び冠動脈をホモジナイズし、Bligh&Dyer法によって総脂質を抽出した。溶媒を蒸発させたのち、界面活性剤を抽出脂質に一定の割合に混ぜ、比色法によって組織中の中性脂肪、コレステロール、リン脂質量を定量した。実験は浜松医科大学の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

本研究で解析した検体（慢性腎不全患者5例、心不全死以外の原因で死亡した2型糖尿病患者5例）では、いずれの検体もTGCV様のフェノタイプが観察されなかった。

D. 考察

今回解析した心不全死以外で死亡した2型糖尿病患者ではTGCV様のフェノタイプが観察されなかった一方で、21年度に解析した2型糖尿病心不全死症例では、TGCV様フェノタイプが観察された。このことから、TGCVが何らかの形で糖尿病患者における心不全死に関与している可能性が考えられる。

E. 結論

本年度の研究により2型糖尿病心不全死症例とTGCVの関連が示唆された。今後は、2型糖尿病におけるTGCVの病態をより詳細に定義する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

XXth. World Congress International Society of Heart Research (Kyoto, 13-16, May, 2010)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし