

研究課題 移植心における中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)の関与に関する研究

研究分担者 福嶋教偉 大阪大学大学院医学系研究科薬理学分子医薬学

研究要旨

中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)は、当院で心臓移植を受けた症例でその存在が明らかとなり、移植時の摘出心を解析して報告された疾患である。本症は、心筋細胞並びに血管平滑筋に脂肪が蓄積して発症すると考えられている。

さて、心臓移植はすでに末期的心不全患者の外科的治療として確立された。しかし、遠隔期の主な死因の1つに移植心冠動脈硬化症(TxCAV)があり、病変の主体は、動脈壁内にレシピエント由来の平滑筋細胞が迷入・増殖し、動脈硬化が発生すると考えられている。本症の動脈硬化は、冠動脈の全長に、全周性に起こるので、病的に本研究班の研究対象としているTGCVに類似している。

本研究では、1. 移植心冠動脈硬化症にTGCVが関与していないか、2. TGDCVの病理学的評価が、移植心冠動脈硬化症に有用か（つまり、初期の病像を生検でとらえられないか）、3. TGDCVの予防・治療が、移植心冠動脈硬化の予防・治療に有用かを、検討した。

具体的には、TGCVの研究の発端となった2症例のroutine biopsyを検討して、TGCVに類似した所見が、切片内の血管に見られないかを検討した。

2症例で、移植後1-3年後に、冠動脈造影、心筋生検を行なった。1症例で2年目にTxCAVを#7に認めたため、エベロリムス(EVL)を開始し、改善傾向にある。また、2症例で、1年後の生検標本の脂肪染色を行なったが、共に陰性であった。2症例とも移植後MCT治療を受けていた。

以上の結果より、1症例でTxCAVを認め、やや通常より速い進行が考えられるが、TGCVとTxCAVの明らかな相関は認められなかった。

A. 研究目的

中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)は、当院で心臓移植を受けた症例でその存在が明らかとなり、移植時の摘出心を解析して報告された疾患である。本症は、心筋細胞並びに血管平滑筋に脂肪が蓄積して発症すると考えられている。

さて、心臓移植はすでに末期的心不全患者の外科的治療として確立されたが、遠隔期の合併症のために、漸次死亡し、国際的には10年生存率が60%程度である。その主な原因に移植心冠動脈硬化症(TxCAV)があり、病変が進行すると治療手段はなく、再心臓移植しかないと言われている。高脂血症、高血圧、サイトメガロウイルス感染症、拒絶反応を予防すると、TxCAVの頻度や重症度が減少することが知られている。病変の主体は、動脈壁内にレシピエント由来の平滑筋細胞が迷入・増殖し、動脈硬化が発生すると考えられている。動脈硬化は、冠動脈の全長に、全周性に起こるので、病的に本研究班の研究対象としているTGCVに類似している。

本研究では、1. 移植心冠動脈硬化症にTGCVが関与していないか、2. TGDCVの病理学的評価が、移植心冠動脈硬化症に有用か（つまり、初

期の病像を生検でとらえられないか）、3. TGDCVの予防・治療が、移植心冠動脈硬化の予防・治療に有用かを、検討した。

具体的には、TGCVの研究の発端となった2症例のroutine biopsyを検討して、TGCVに類似した所見が、切片内の血管に見られないかを検討することである。

B. 研究方法

TGCVのために拡張型心筋症(DCM)となり、心臓移植を施行した2症例のroutine biopsyと冠動脈造影をretrospectiveに検討した。

冠動脈造影の際には、intravascular ultrasound(IVUS)を施行した。1年目、2年目のbiopsy標本を用いて、Oil red染色を行なった。

C. 研究結果

(症例1) 48歳男性、TGCVによるDCM
心不全のため左心補助人工心臓(LVAS)装着後に2007年6月心臓移植を施行。心臓移植後液性拒絶反応を発症し、血漿交換、抗CD20抗体療法、経皮的体外循環(PCPS)を行い救命した。その後の経過は良好で、タクロリムス(FK)、エベロリム

ス (EVL)、プレドニン (PRD) で内服治療中である。移植後MCT療法を行った。

冠動脈造影、IVUS、心筋生検を移植後1,2,3年後に行なったが、有意のTxCAVは認めず、拒絶反応はgrade 0であった。Oil red染色でも、脂肪は染色されなかった。

(症例2) 45歳男性、TGCVによるDCM

心不全のため左心補助人工心臓(LVAS)装着後に2008年2月心臓移植を施行。待機中からMCT療法を施行。心臓移植後の経過は拒絶反応、冠動脈硬化については経過良好で、移植後早期にはシクロスポリン (CsA)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、プレドニン (PRD) 経過を見ていたが、現在ではFK、EVL、PRDで内服治療中である。

冠動脈造影、IVUS、心筋生検を移植後1,2,3年後に行なった。1年後には有意のTxCAVは認めず、拒絶反応はgrade 0であったが、2年後に#7に25%の狭窄を認めたため、EVLを開始した。3年後の検査で、狭窄の改善 (max intimal thickness 1.35→1.05mm、luminal area 5.8→8.6mm²) した。生検標本中には明らかな動脈壁の肥厚はなく、Oil red染色でも、脂肪は染色されなかった。

D. 考察

TxCAVは心臓移植後の重大な合併症であり、遠隔予後を左右するため、その病態の解明並びに治療法の開発は非常に重要である。

TxCAVの病変の主体は、動脈壁内にレシピエント由来の平滑筋細胞が迷入・増殖し、動脈硬化が発生すると考えられている。動脈硬化は、冠動脈の全長に、全周性に起こるので、病的に本研究班の研究対象としているTGCVに類似している。

仮に、TGCVがTxCAVの発生に関与していれば、通常より早くにTxCAVが発生すること、TxCAVの冠動脈内に脂肪が蓄積したレシピエント由来の平滑筋細胞が認められるのではないかと考えられる。

そこで、本研究では、TGCVによるDCMのため

に心臓移植を施行した二例で、移植後のTxCAVの発生と心筋生検の所見に相関がないか検討した。しかし、一例で軽度のTxCAVの発症を認めたが、生検標本にも脂肪蓄積がなかったため、その関係は不明である。

但し、本研究の二例は移植前後からMCT療法が行われ、平滑筋細胞に脂肪蓄積が見られなかった可能性がある。もしそうであれば、MCT療法がTxCAVの予防に有用であることが考えられた。

今後症例を増やし、検討して行きたいと考えている。

E. 結果

TGCVのために拡張型心筋症(DCM)となり、心臓移植を施行した2症例において、1例にTxCAVの発症を認めたが、TGCVとTxCAVの明らかな相関は認められなかった。

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

(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

遠隔地に居住するATGL欠損症への在宅および基幹病院入院中のMCT食介入

研究分担者 安井 洋子 大阪大学医学部附属病院 栄養管理室 室長

研究要旨

当院へ入院しMCT食を体験することで効果があった中性脂肪蓄積心筋血管症の原因の1つである Adipose triglyceride lipase (ATGL) 欠損患者の、遠隔地での在宅および基幹病院入院中の食事について介入し、MCT食を実施した。在宅においては電話介入することで摂取エネルギー、MCT食の有無を確認しながらQOL向上につなげた。また、基幹病院との連携によりMCT食継続および必要エネルギーを確保することで体重増加につなげた。

A. 研究目的

原発性TGCV (ATGL欠損症) でミオパチーにてQOL・ADLが著しく低下し、調理担当が患者本人である在宅患者に対するMCT食の継続および基幹病院入院中のMCT食の継続を実施する。

B. 研究方法

遠隔地における在宅は、患者本人に対し、当院入院中にMCT食の必要性と作り方を指導していたため、MCT食の実施状況、食事内容、体重計測を電話にて確認。同時に悩み事も聞き取るようにした。また、当院独自で考案したMCT（中鎖脂肪酸）含有おやつを送付した。基幹病院への入院中のMCT食実施については、栄養部および調理担当者に対し、実地研修することで、MCT食の必要性および献立、調理方法について理解、納得してもらい協力を得ることとした。

摂取エネルギー、MCT食の有無、MCT

摂取量および体重を記録し、在宅時のQOLについては、本人の同意のもとSTAI状態不安質問を実施し評価した。

C. 研究結果

在宅中は送付したおやつを食べるなどMCT食を継続していたが、摂取エネルギー量が少なく体重減少となった。STAI状態不安尺度においては電話することで不安度低下を示した。基幹病院入院中は、MCT食を継続し必要エネルギーを確保することで、体重増加となった。

D. 考察

在宅においては、ADL低下に伴う制限のある活動量に対し、家族への家事手伝いを優先し自分に対する調理作業を減少させたことで、摂取エネルギーが減少し体重の減少へつながった。また、不安度低下については電話で悩み事を聞き取ることが間接的に影響を与えたと考える。

E. 結論

ATGL欠損症のため調理困難である在宅患者には、MCT含有食品の提供によりMCT食の導入が可能となる。また、基幹病院入院中の食事に、MCT食を導入するには地域連携が必須である。また、患者QOL向上には電話など継続的な介入が必要である。

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

『A Dietary Therapy with Medium
Chain Triglyceride(MCT)for
Triglyceride Deposit
Cardiomyovasculopathy』
International Society for Heart
Research
第27回 ISHR 日本部会総会
(2010.5.16)

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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
平野賢一	中性脂肪蓄積心筋血管症	病理と臨床	29(3)	254-256	2011
平野賢一	中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy; TGCV)	The Lipid	22(2)	94-97	2011
平野賢一	中性脂肪蓄積心筋血管症	総合臨床	59(8)	1729-1732	2010

循環器病理Ⅱ

3. 循環器疾患をめぐるカレントトピックス 中性脂肪蓄積心筋血管症

平野賢一

病理と臨床・別刷

2011 vol. 29 no. 3

東京／文光堂／本郷

3. 循環器疾患をめぐるカレントトピックス 中性脂肪蓄積心筋血管症

平野賢一*

はじめに

中性脂肪蓄積心筋血管症 triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV) は、2008年、我が国の心臓移植症例より見出された新規疾患単位であり、心筋細胞、冠動脈硬化巣に中性脂肪が蓄積する結果、重症心不全、不整脈をきたす難病である^{1,2)}。これまでのところ明らかな原発性 TGCV の原因は、細胞内中性脂肪分解の必須酵素である adipose triglyceride lipase (ATGL) の遺伝的欠損である^{3,4)}。2009年より、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、TGCV 研究班が立ち上がり、本症の1日も早い克服を目指して、その疾患概念の確立、診断法、治療法の開発が進められている。

I. 中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) の発見

我が国では、心臓移植のドナーは、絶対的に不足している。そのため、拡張型心筋症など原因不明の疾患の病態を解明し、それに対する内科的治療法を開発することは急務である。我々は、最近、心臓移植待機患者の中から特異な2症例を経験した。いずれも30~40歳代の男性。心不全の発症後、わずか数年で心臓移植が必要となった。検査所見としては、末梢血多核白血球の空胞化 (Jordans' anomaly の所見) が、特徴的であった (図1a)。血清脂質やカルニチンレベルは、正常値を示した。臨床的には、心陰影の拡大、両心腔の拡大と両室の収縮不全など拡張型心筋症様であった。心内膜心筋生検では、心筋細胞の脱落と置換性線維化、残存心筋細胞内の空胞は、Oil red O 陽性であった。

心臓移植の際に、摘出した心臓は、脂肪蓄積のため、

*大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学

全体に白色調であった。心筋生検の結果と一致して、心筋細胞は減少し、脂質蓄積により空胞化していた (図1b)。冠動脈には求心性の動脈硬化性病変がびまん性に認められ、内皮細胞、内膜、中膜、外膜と血管壁の全層にわたり脂質の蓄積を伴った細胞が観察された (図2)。冠動脈動脈硬化巣に蓄積している脂質の分析では、コレステロールではなく、トリグリセリドの蓄積であった (図3)。この病態の分子機構を解明する目的で、細胞内中性脂肪分解の必須酵素である adipose triglyceride lipase (ATGL) 遺伝子の塩基配列を検討したところ、本遺伝子の loss of function mutation のホモ接合体であった。

II. 本症の病態

本症の病態をまとめると以下のごとくなる。正常な心筋細胞では、長鎖脂肪酸を取り込んで、ミトコンドリアに運びβ酸化する。多量に生合成した ATP を利用することによって、心臓は活発に拍動する。本症例では、細胞内中性脂肪分解酵素である ATGL が欠損することによって、あたかも脂肪細胞のごとく、取り込まれた長鎖脂肪酸が中性脂肪に合成、蓄積されるいわば“心臓の肥満 obesity of the heart”であると考えられる (図4)。

これまで動脈硬化発症進展に関与する脂質として、コレステロールの重要性が研究されてきた。そのモデル疾患として家族性高コレステロール血症 familial hypercholesterolemia (FH) は有名である。FH では、低比重リポ蛋白 (LDL) 受容体が遺伝的に欠損する結果、血中にコレステロールが蓄積する。そして、酸化変性を受けたコレステロールが、マクロファージのスカベンジャー受容体から取り込まれる結果 (酸化 LDL 仮説)、動脈硬化が発症する。

一方、本症で観察された動脈硬化は、以下の点で、極めて特異であった。

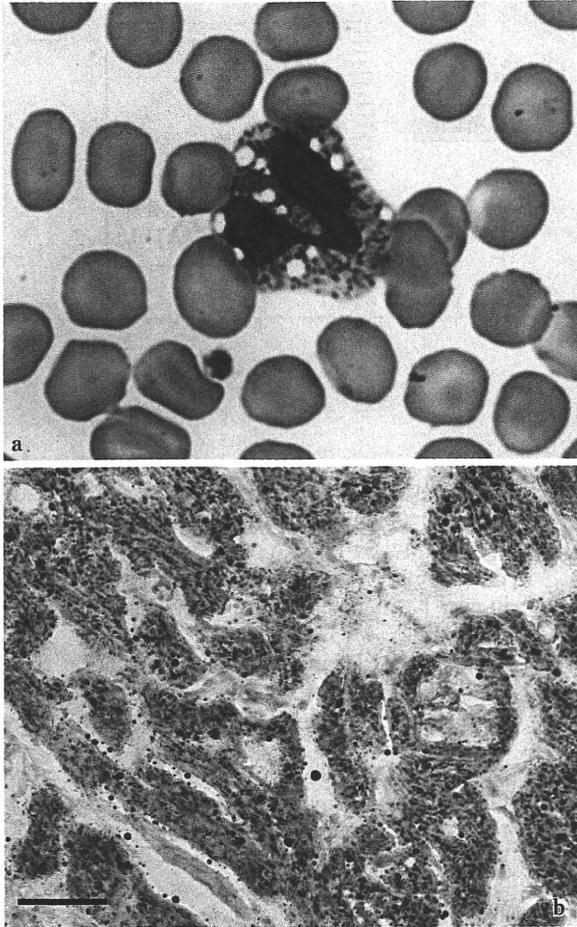


図1 a : 末梢血多核白血球の空胞化 (Jordans' anomaly) (May-Giemsa 染色) (Oshima, Y. et al : Circulation 2002 より). b : 心筋, 多数の油滴を認める (Oil red O 染色, bar=50 μ m) (Hirano, K. et al : N Engl J Med 2008¹⁾より).

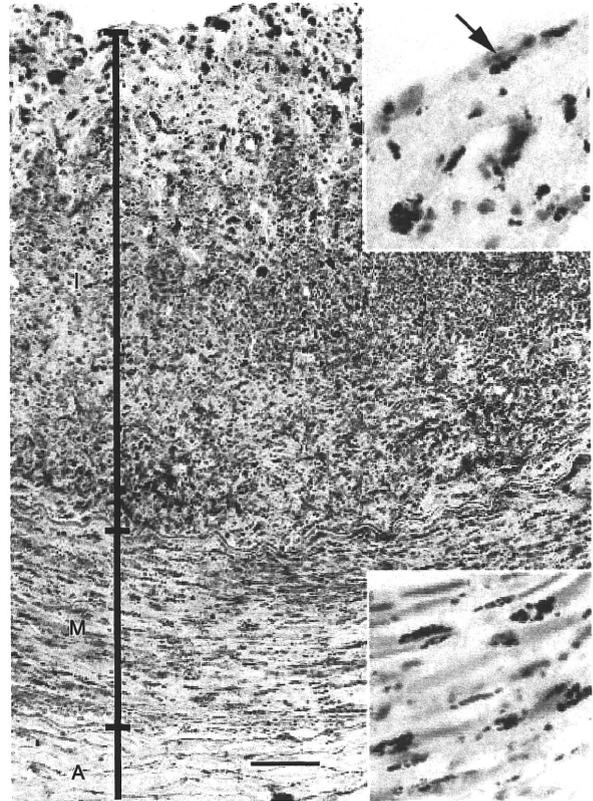


図2 冠動脈 (Oil red O 染色) I : 内膜, M : 中膜, A : 外膜. 右上 inset : 内皮細胞の泡沫化 (矢印). 右下 inset : 中膜平滑筋の泡沫化. bar=50 μ m. (Hirano, K. et al : N Engl J Med 2008¹⁾より)

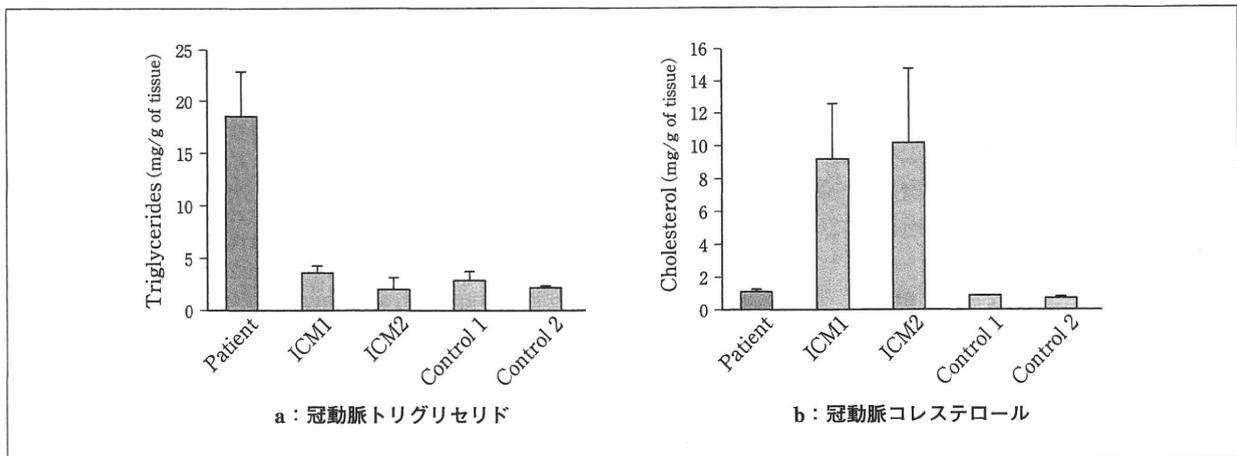


図3 動脈硬化巣の脂質分析 ICM : 虚血性心筋症, Control : 非心臓した動脈硬化のない症例. (Hirano, K. et al : N Engl J Med 2008¹⁾より改変)

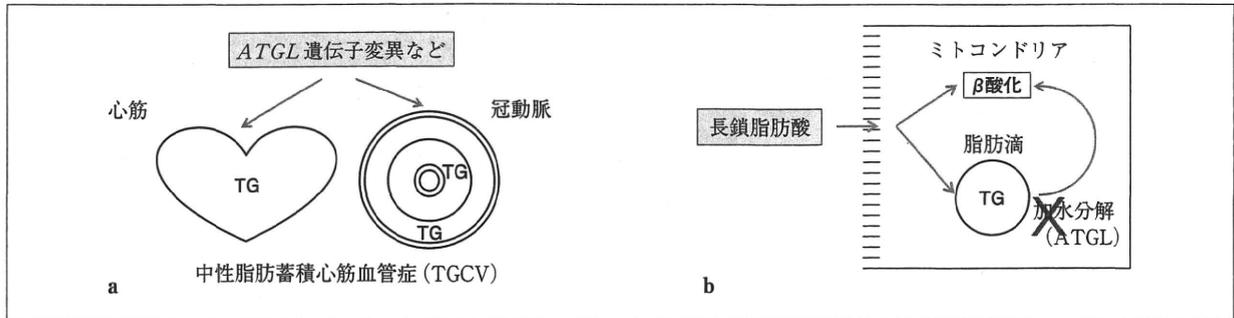


図4 TGCVの病態

- ①コレステロールではなく中性脂肪が蓄積していた。
- ②内膜だけでなく血管壁の全層に、泡沫細胞が観察された。
- ③患者の血清中性脂肪値は、全く正常であった。
- ④原因は、細胞内中性脂肪分解酵素の遺伝的欠損であった。

以上より、新規疾患単位と考え、中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) と命名し、報告した。

Ⅲ. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 中性脂肪蓄積心筋血管症研究班の活動

この発見をきっかけとして、2009年、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、TGCV研究班が立ち上がった (<http://www.nanbyou.or.jp/>)。研究班による情報収集の結果、原発性 TGCV である ATGL 欠損症は、我が国で7例^{1,5-8)} (1例は未発表)、海外で7例が確認された^{9,10)}。我が国の症例では、心症状が重く、突然死する症例が多い。研究班では、診断基準(案)を作成し、全国調査を行う予定である。また、大阪大学医学部附属病院において、患者さんに今すぐ適応できる治療法として、中鎖脂肪酸療法を開発し、倫理委員会の承認を得て、自主研究を行っている。

文 献

- 1) Hirano, K., Ikeda, Y., Zaima, N. et al.: Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. *N Engl J Med* 2008, **359**: 2396-2398
- 2) Hirano, K.: A novel clinical entity: triglyceride

- deposit cardiomyovasculopathy. *J Atheroscler Thromb* 2009, **16**: 702-705
- 3) Haemmerle, G., Lass, A., Zimmermann, R. et al.: Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science* 2006, **312**: 734-737
- 4) Zechner, R., Kiegesberger, P.C., Haemmerle, G. et al.: Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J Lipid Res* 2008, **50**: 3-21
- 5) Ohkuma, A., Nonaka, I., Malicdan, M.C. et al.: Distal lipid storage myopathy due to PNPLA2 mutation. *Neuromuscul Disord* 2008, **18**: 671-674
- 6) Kobayashi, K., Inoguchi, T., Maeda, Y. et al.: The lack of the C-terminal domain of adipose triglyceride lipase causes neutral lipid storage disease through impaired interactions with lipid droplets. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93**: 2877-2884
- 7) Akiyama, M., Sakai, K., Ogawa, M. et al.: 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
- 8) Ando, S., Usui, M., Matsumoto, T. et al.: Vasospastic angina in patients with systemic triglyceride storage disease with Jordans' anomaly and cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1996, **60**: 124-129
- 9) 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
- 10) Campagna, F., Nanni, L., Quagliariini, F. et al.: Novel mutations in the adipose triglyceride lipase gene causing neutral lipid storage disease with myopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2008, **377**: 843-846

〈連載〉 症例検討

脂質代謝異常症
への
多角的アプローチ
98

中性脂肪蓄積心筋血管症 (triglyceride deposit cardiomyovascu- lopathy; TGCV)

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 助教 平野 賢一

はじめに

中性脂肪蓄積心筋血管症(triglyceride deposit cardiomyovascu-
lopathy; TGCV)は、2008年、わが国の
心臓移植待機症例より見出された新規
疾患単位であり、心筋細胞、冠状動脈
硬化巣に中性脂肪が蓄積する結果、重症
心不全、不整脈をきたす難病である^{1,2)}。
これまでのところ明らかなTGCVの原
因遺伝子は、細胞内中性脂肪分解の必
須酵素である adipose triglyceride
lipase(ATGL)である^{3,4)}。2009年より、
厚生労働省難治性疾患克服研究事業と
して、TGCV研究班が立ち上がり、本
症の1日も早い克服を目指して、その疾
患概念の確立、診断法、治療法の開発
が進められている。

症例報告

わが国では、心臓移植のドナーは、
絶対的に不足し、多くの患者が待機中

に重篤な合併症をきたしたり、死亡し
たりしている。そのため、拡張型心筋
症など原因不明の疾患の原因を解明し、
それに対する治療法を開発することの
重要性はいうまでもない。われわれは、
最近、心臓移植待機患者の中から特異
な2症例を経験した。

いずれも30~40歳台の中年男性。心
不全の発症後、わずか数年で心臓移植が
必要となった。検査所見としては、末
梢血多核白血球の空胞化(Jordans'

anomaly)が、特徴的であった(図1A)。
血清脂質やカルニチンレベルは、正常
値を示した。臨床的には、心陰影の拡大、
両心腔の拡大と両室の収縮不全など拡
張型心筋症様であった。心筋生検では、
心筋の脱落、線維化と残存心筋細胞内
には、オイルレッドO陽性の空胞を多数
認めた。

心臓移植の際に、摘出した心臓は、脂
肪蓄積のため、全体に白色調であった。
心筋生検の結果と一致して、心筋細胞

A 末梢血多核白血球(メイギムザ染色)

B 心筋(オイルレッドO染色)

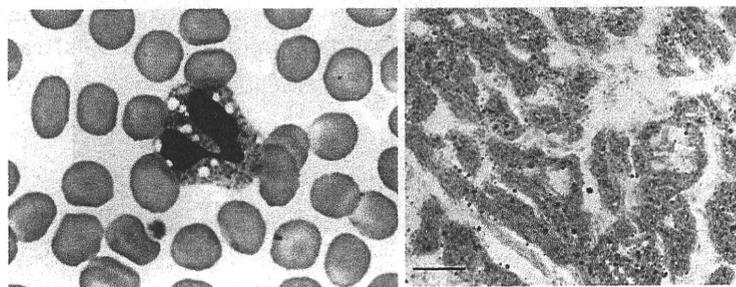


図1 末梢血多核白血球および心筋細胞における脂肪蓄積

Bar=50 μm

(A:文献13より引用, B:文献1より引用)

は減少し、脂質蓄積により空胞化していた(図1B)。冠動脈には求心性の動脈硬化性病変がびまん性に認められ、内皮細胞、内膜、中膜、外膜と血管壁の全層にわたり脂質の蓄積を伴った細胞が観察された(図2)。動脈硬化巣に蓄積している脂質を分析したところ、コレステロールではなく、トリグリセライドの蓄積であった(図3)。この病態の分子機構を解明する目的で、細胞内中性脂肪分解の必須酵素であるATGL遺伝子の塩基配列を検討したところ、本遺伝子のloss of function mutationのホモ接合体であった¹⁾。

ATGL ノックアウトマウスの表現型

ATGLは、オーストリア グラーツ大学のZechnerらによって発見された細胞内中性脂肪分解酵素である。マウスにおいては、心筋、脂肪組織、骨格筋、精巣などに高発現している⁴⁾。彼らは、ATGL KOマウスを開発し、その表現型を解析した³⁾。図4に示すごとく、マウス心臓には、中性脂肪が著しく蓄積し、このマウスは、生後18~20週齢でその約半数が心不全死すると報告されている。

本症の病態

本症の病態をまとめると以下のごとくなる。正常な心筋細胞では、長鎖脂

肪酸を取り込んで、ミトコンドリアに運びβ酸化する。多量に生成したATPを利用してことによって、心臓は活発に拍動する。本症例では、細胞内中性脂肪分解酵素であるATGLが欠損することによって、細胞内に中性脂肪が蓄積したと考えられる(図5)。

これまで動脈硬化発症進展に関与する脂質として、コレステロールの重要性が研究されてきた。そのモデル疾患として家族性高コレステロール血症(FH)は有名である。FHでは、低比重リポ蛋白(LDL)受容体が遺伝的に欠損する結果、血中にコレステロールが蓄積する。そして、酸化変性を受けたコレステロールが、マクロファージのスカベンジャー受容体から取り込まれる結果(酸化LDL仮説)、動脈硬化が発症する。一方、本症で観察された動脈硬化は、以下の点で、きわめて特異であった。①コレス

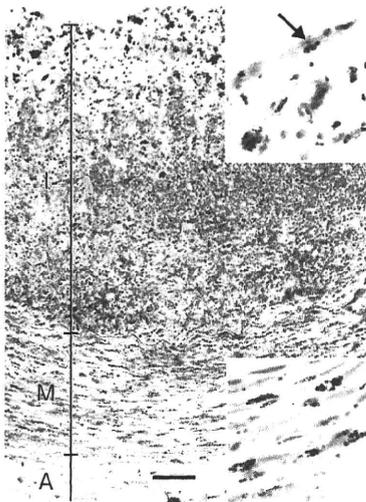


図2 症例の冠動脈(オイルレッドO染色)

I: 内膜, M: 中膜, A: 外膜
 右上挿入図: 内皮細胞の泡沫化
 右下挿入図: 中膜血管平滑筋細胞の泡沫化
 Bar=50 μm

(文献1より改変引用)

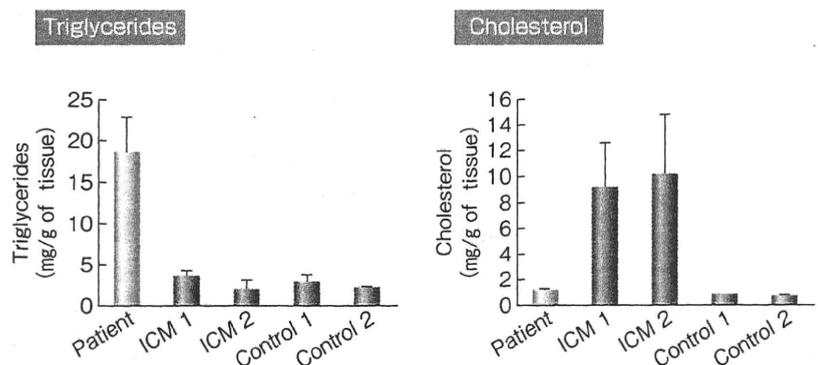


図3 冠動脈における中性脂肪(トリグリセライド)含量とコレステロール含量

ICM: Ischemic cardiomyopathy (虚血性心筋症) 症例の摘出心
 Control: 非心臓死した症例の摘出心

(文献1より改変引用)

テロールではなく中性脂肪が蓄積していた。②血管壁の全層に、泡沫細胞が観察された。③患者の血清中性脂肪値は、正常であった。④原因は、細胞内中性脂肪分解酵素の遺伝的欠損であった。以上より、新規疾患単位、中性脂肪蓄積心筋血管症と命名して報告した。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業
中性脂肪蓄積心筋血管症研究班の活動

この発見をきっかけとして、2009年、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、中性脂肪蓄積心筋血管症研究班

が立ち上がった(<http://www.nanbyou.or.jp/>)。班による情報収集の結果、原発性 TGCV である ATGL 欠損症は、疑診例を含めわが国で9例^{1, 5-8)}、海外で8例⁹⁻¹²⁾、見出された。わが国の症例では、心症状が重く、突然死する症例が多い。研究班では、診断基準(案)を作成し、全国調査を行う予定である。また、大阪大学医学部附属病院において、患者に今すぐに適応できる治療法として、中鎖脂肪酸療法を開発し、倫理委員会の承認を得て、自主研究を行っている。

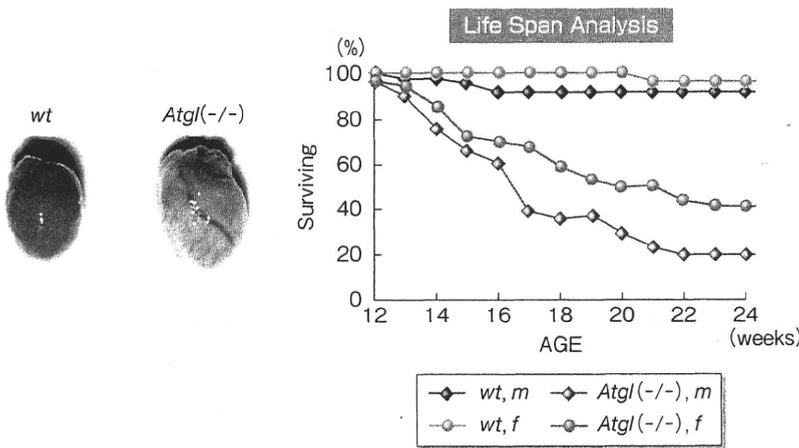


図4 ATGLノックアウトマウスの心臓と生存曲線 (文献3より改変引用)

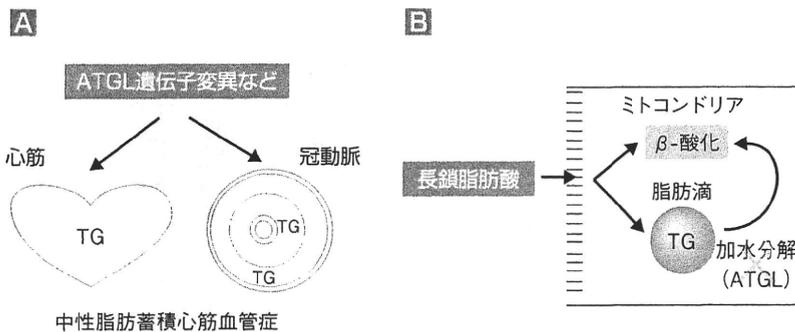


図5 中性脂肪蓄積心筋血管症の病態(仮説) (文献2より改変引用)

■文献

- 1) Hirano K, Ikeda Y, Zaima N et al: Triglyceride deposit cardiomyo-vasculopathy. *N Engl J Med* **359** (22): 2396-2398, 2008
- 2) Hirano K: A novel clinical entity: triglyceride deposit cardiomyo-vasculopathy. *J Atheroscler Thromb* **16** (5): 702-705, 2009
- 3) Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R et al: Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science* **312** (5774): 734-737, 2006
- 4) Zechner R, Kienesberger PC, Haemmerle G et al: Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J Lipid Res* **50** (1): 3-21, 2009
- 5) Ohkuma A, Nonaka I, Malicdan MC et al: Distal lipid storage myopathy due to PNPLA2 mutation. *Neuromuscul Disord* **18** (8): 671-674, 2008

- 6) Kobayashi K, Inoguchi T, Maeda Y et al: The lack of the C-terminal domain of adipose triglyceride lipase causes neutral lipid storage disease through impaired interactions with lipid droplets. *J Clin Endocrinol Metab* **93** (7): 2877-2884, 2008
- 7) Akiyama M, Sakai K, Ogawa M et al: Novel duplication mutation in the patatin domain of adipose triglyceride lipase (PNPLA2) in neutral lipid storage disease with severe myopathy. *Muscle Nerve* **36** (6): 856-859, 2007
- 8) Ando S, Usui M, Matsumoto T et al: Vasospastic angina in patients with systemic triglyceride storage disease with Jordans' anomaly and cardiomyopathy. *Jpn Circ J* **60** (2): 124-129, 1996
- 9) 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* **39** (1): 28-30, 2007
- 10) Campagna F, Nanni L, Quagliarini F et al: Novel mutations in the adipose triglyceride lipase gene causing neutral lipid storage disease with myopathy. *Biochem Biophys Res Commun* **377** (3): 843-846, 2008
- 11) Akman HO, Davidzon G, Tanji K et al: Neutral lipid storage disease with subclinical myopathy due to a retrotransposal insertion in the PNPLA2 gene. *Neuromuscul Disord* **20** (6): 397-402, 2010
- 12) Coassin S, Schweiger M, Kloss-Brandstätter A et al: Investigation and functional characterization of rare genetic variants in the adipose triglyceride lipase in a large healthy working population. *PLoS Genet* **6** (12), 2010
- 13) Oshima Y, Hirota H, Nagai H et al: Images in cardiovascular medicine. Specific cardiomyopathy caused by multisystemic lipid storage in Jordan's anomaly. *Circulation* **106** (2): 280-281, 2002

綜合臨牀 第59卷第8号
(平成22年8月1日発行 別刷)

中性脂肪蓄積心筋血管症

Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy, TGCV

平野 賢一
HIRANO Ken-ichi

永 井 書 店

中性脂肪蓄積心筋血管症

Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy, TGCV

特集

平野 賢一
HIRANO Ken-ichi

心筋症・心筋炎—基礎と臨床の最前線2010

Key words 中性脂肪蓄積心筋血管症 心臓移植 心不全 中性脂肪

中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy, TGCV) は、2008年、わが国の心臓移植待機症例より見出された新規疾患単位であり、心筋細胞、冠状動脈硬化巣に中性脂肪が蓄積する結果、重症心不全、不整脈をきたす難病である¹⁾²⁾。これまでのところ明らかな TGCV の原因遺伝子は、細胞内中性脂肪分解の必須酵素である Adipose triglyceride lipase (ATGL) である³⁾⁴⁾。2009年より、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、TGCV 研究班が立ち上がり、本症の1日も早い克服を目指して、その疾患概念の確立、診断法、治療法の開発が進められている。

症例報告

わが国では、心臓移植のドナーは、絶対的に不足し、多くの患者が待機中に重篤な合併症をきたしたり、死亡している。そのため、拡張型心筋症など原因不明の疾患の原因を解明し、それに対する治療法を開発することの重要性はいうまでもない。われわれは、最近、心臓移植待機患者のなかから特異な2症例を経験した。

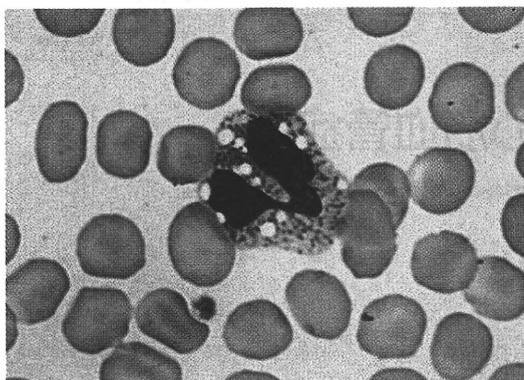
いずれも30~40歳代の中年男性。心不全の発症後、わずか数年で心臓移植が必要となった。検査所見としては、末梢血多核白血球の空胞化 (Jordans' anomaly と呼ぶ) が、特徴的であった (図1a)。血清脂質やカルニチンレベルは、正常値を示した。臨床的には、心陰影の拡大、両心腔

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学

の拡大と両室の収縮不全など拡張型心筋症様であった。心筋生検では、心筋の脱落、線維化と残存心筋細胞内には、オイルレッドO陽性の空胞を多数認めた。

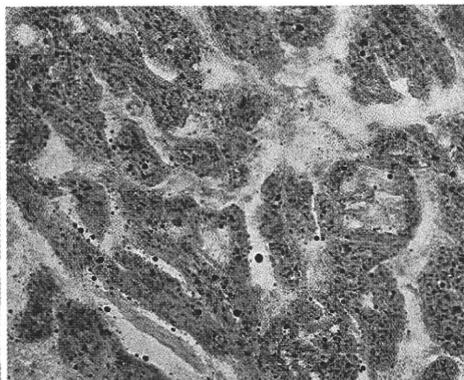
心臓移植の際に、摘出した心臓は、脂肪蓄積のため、全体に白色調であった。心筋生検の結果と一致して、心筋細胞は減少し、脂質蓄積により空胞化していた (図1b)。冠動脈には求心性の動脈硬化性病変がびまん性に認められ、内皮細胞、内膜、中膜、外膜と血管壁の全層にわたり脂質の蓄積を伴った細胞が観察された (図2)。動脈硬化巣に蓄積している脂質を分析したところ、コレステロールではなく、トリグリセリドの蓄積であった (図3)。この病態の分子機構を解明する目的で、細胞内中性脂肪分解の必須酵素である Adipose triglyceride lipase 遺伝子 (ATGL) の塩基配列を検討したところ、本遺伝子の loss of function

a. 末梢血多核白血球(メイギムザ染色)



(Oshima Y, et al : Circulation 2002)

b. 心筋(オイルレッドO染色)



Bar 50μm (Hirano K, et al : N Engl J Med 2008)

図 1

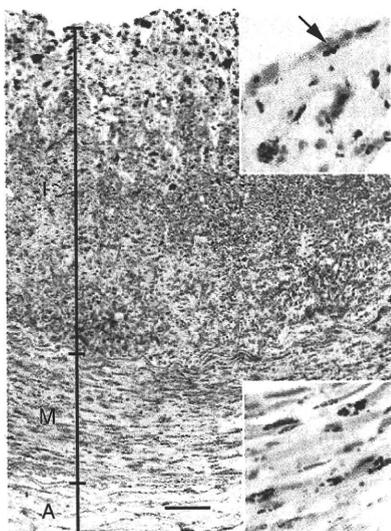


図2 冠動脈(オイルレッドO染色)
 右上挿入図：内皮細胞の泡沫化(矢印)
 右下挿入図：中膜平滑筋の泡沫化
 I：内膜 M：中膜 A：外膜 Bar 50μm
 (Hirano K, et al : N Engl J Med 2008より改変引用)

mutation のホモ接合体であった。

本症の病態

本症の病態をまとめると以下のごとくなる。正常な心筋細胞では、長鎖脂肪酸を取り込んで、ミトコンドリアに運びβ酸化する。多量に生合成したATPを利用することによって、心臓は活発に拍動する。本症例では、細胞内中性脂肪分解酵

素であるATGLが欠損することによって、細胞内に中性脂肪が蓄積したと考えられる(図4)。

これまで動脈硬化発症進展に関与する脂質として、コレステロールの重要性が研究されてきた。そのモデル疾患として家族性高コレステロール血症(FH)は有名である。FHでは、低比重リポ蛋白(LDL)受容体が遺伝的に欠損する結果、血中にコレステロールが蓄積する。そして、酸化変性を受けたコレステロールが、マクロファージのスカベンジャー受容体から取り込まれる結果(酸化LDL仮説)、動脈硬化が発症する。

一方、本症で観察された動脈硬化は、以下の点で、きわめて特異であった。①コレステロールではなく中性脂肪が蓄積していた。②血管壁の全層に、泡沫細胞が観察された。③患者の血清中性脂肪値は、まったく正常であった。④原因は、細胞内中性脂肪分解酵素の遺伝的欠損であった。以上より、新規疾患単位、中性脂肪蓄積心筋血管症と命名して報告した。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業 中性脂肪蓄積心筋血管症研究班の活動

この発見をきっかけとして、2009年、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、中性脂肪蓄積

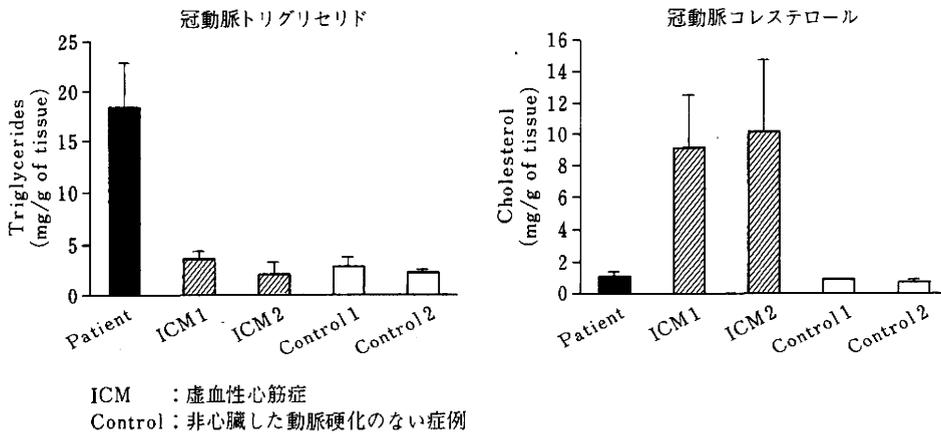


図 3 (Hirano K, et al : N Engl J Med 2008より改変引用)

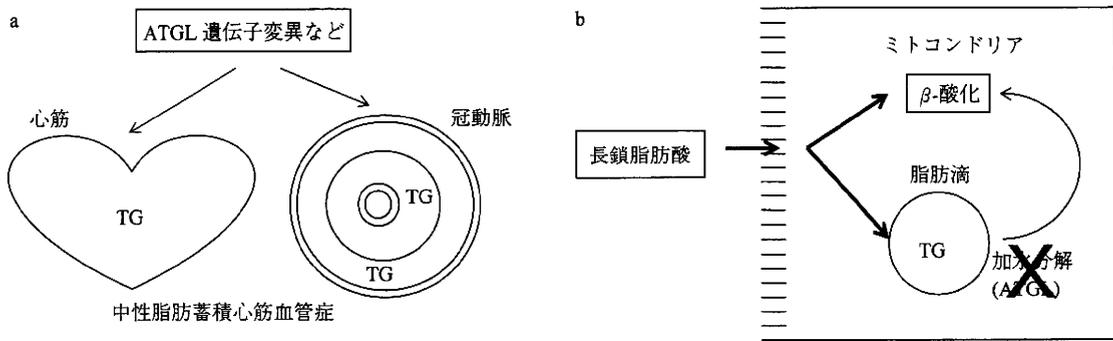


図 4 (Hirano K : J Atheroscler Thromb 2009より改変引用)

心筋血管症研究班が立ち上がった (<http://www.nanbyou.or.jp/>)。班による情報収集の結果、原発性 TGCV である ATGL 欠損症は、わが国で 6 例^{1)5)~8)} (1 例は、投稿中)、海外で 6 例が確認された⁹⁾¹⁰⁾。わが国の症例では、心症状が重く、突然死する症例が多い。研究班では、診断基準(案)を作

成し、全国調査を行う予定である。また、大阪大学医学部附属病院において、患者さんに今すぐに適応できる治療法として、中鎖脂肪酸療法を開発し、倫理委員会の承認を得て、自主研究を行っている。

文 献

- 1) Hirano K, Ikeda Y, Zaima N, et al : Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. N Engl J Med 359 (22) : 2396-2398, 2008.
- 2) Hirano K : A novel clinical entity : triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. J Atheroscler Thromb 16(5) : 702-705, 2009.
- 3) Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, et al : Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. Science 312(5774) : 734-737, 2006.
- 4) Zechner R, Kiegesberger PC, Haemmerle G, et al : Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. J Lipid Res 50 : 3-21, 2008.
- 5) Ohkuma A, Nonaka I, Malicdan MC, et al : Distal lipid storage myopathy due to PNPLA2 mutation. Neuromuscul Disord 18(8) : 671-674, 2008.
- 6) Kobayashi K, Inoguchi T, Maeda Y, et al : The lack of the C-terminal domain of adipose triglyceride lipase causes neutral lipid storage disease through impaired interactions with lipid dro-

- plets. J Clin Endocrinol Metab 93 (7) : 2877-2884, 2008.
- 7) Akiyama M, Sakai K, Ogawa M, et al : Novel duplication mutation in the patatin domain of adipose triglyceride lipase (PNPLA2) in neutral lipid storage disease with severe myopathy. Muscle Nerve 36 (6) : 856-859, 2007.
 - 8) Ando S, Usui M, Matsumoto T, et al : Vasospastic angina in patients with systemic triglyceride storage disease With Jordans' anomaly and cardiomyopathy. Jpn Circ J 60 : 124-129, 1996.
 - 9) 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 39 : 28-30, 2007.
 - 10) Campagna F, Nanni L, Quagliarini F, et al : Novel mutations in the adipose triglyceride lipase gene causing neutral lipid storage disease with myopathy. Biochem Biophys Res Commun 377 (3) : 843-846, 2008.

□ お知らせ □

千里ライフサイエンス技術講習会 G52

プロテオミクス技術講習会「MALDI, ESI, MS/MS, ナノ LC, データ解析」

会 期・会 場

技術解説 平成22年9月2日(木)13:00~17:00 千里ライフサイエンスセンタービル6階(603-604号室)

実 習 平成22年9月3日(金)10:00~16:00 大阪大学蛋白質研究所

プログラム

技術解説 蛋白質の質量分析とプロテオミクス/ナノ LC/ESI-MS/ナノ LC/MALDI-MS/データの実際と読み方

実 習 MS測定のための試料前処理/MALDI-MS, ESI-MS/ナノ LC/データ解析, データベース検索

講 師

高尾 敏文(大阪大学蛋白質研究所 教授)

奥村 宣明(大阪大学蛋白質研究所 准教授)

福田 宏之(セラバリュース株式会社 プロテオミクス解析センター長)

定 員 50名(但し, 実習参加者は10名)

参加費 技術解説のみ: 3,000円, 技術解説と実習: 5,000円

お問い合わせ先

福原 法夫 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル20階

(TEL.06-6873-2001 FAX.06-6873-2002)

E-mail : sng@senri-life.or.jp http://www.senri-life.or.jp

厚生労働省 科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) 研究班
第3回 班会議プログラム

平成22年5月15日(土)
大阪大学バイオ関連多目的研究施設

受付開始 (12:00)、事務連絡

司会進行 平野 賢一

昨年度の回顧と今年度の目標について (12:30~)

班長

一般演題1 (12:45~)

- 1、山口大学と広島大学間での新しい心臓病理遠隔カンファレンスの取り組み
中村浩士
山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学
- 2、ラマン散乱顕微鏡による生体組織、細胞の観測
橋本 守
大阪大学大学院基礎工学研究科
- 3、Taqman 解析を用いた ATGL 遺伝子変異の同定
花田裕典
国立循環器病研究センター研究所 分子生理部
- 4、A dietary therapy with medium chain triglyceride for TGCV
安井洋子
大阪大学医学部附属病院 栄養管理室
- 5、ATGL ノックアウトマウスについて
鈴木 朗、山口知是、池上千秋、平野賢一
大阪大学バイオ関連多目的研究施設 平野研究室

一般演題2 (13:30~)

- 6、病理検体における脂質沈着および ATGL 発現
松本裕文、仲西貴也、加藤誠也
琉球大学大学院医学系研究科細胞病理学講座
- 7、中性脂肪蓄積心筋血管症における冠動脈硬化の特徴
池田善彦
国立循環器病研究センター 臨床病理科
- 8、TGCVの末梢血の脂質解析および血球CD36発現の検討
千葉仁志
北海道大学大学院保健学科研究院 病態解析学講座
- 9、CT と MRI による心筋と冠動脈壁の脂肪蓄積の診断—統合的アプローチの有用性—
内藤博昭、東 将浩、池田善彦*、富山憲幸**
国立循環器病研究センター放射線診療部、同病理部*、大阪大学放射線医学教室**

休憩

10、質量顕微鏡による動脈硬化性血管の観察

財満信宏

浜松医科大学 分子解剖学研究部門

11、糖尿病モデル動物心筋における脂質代謝関連遺伝子発現の検討

小林邦久

九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科

セミナー (15:00-)

“循環器病学における科学的エビデンスとは -その考え方、作り方、使い方-”

国立循環器病研究センター 心臓血管内科部長

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業

特発性心筋症研究班 班長 北風政史先生

写真撮影

全体討議 (16:00~)

診断のフローチャート

心筋生検サンプルから研究班として何ができるか

注意事項

- 1、各演題の発表時間は、3分～10分以内でお願いいたします。
ディスカッション5分。
尚、演題番号4、7、10は、学会発表および論文投稿直前のデータを含んでおり、重点的に時間をとって、ディスカッションしたいと考えております。
先生方の活発なご意見をお願い申し上げます。
- 2、簡単ですが昼食として、受付時にお弁当を配布させていただきます。
- 3、セミナー終了後に、参加者全員で写真撮影を予定しております。
- 4、道案内の矢印とスタッフを配置致しますが、スタッフの人数が限られていますこと、ご理解をお願い申し上げます。
- 5、当日の緊急連絡は、以下の平野の携帯にお願い致します。
090-8656-5518