

201128101B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

中性脂肪蓄積心筋血管症の発見

— その疾患概念の確立、診断法、治療法の開発

平成 22-23 年度総合研究報告書

研究代表者 平野 賢一

平成 24 年 (2012 年) 3 月

目 次

1. 平成 22～23 年度 研究班員名簿	3
2. 総合研究報告書	7
3. 資料	
(1) 質量顕微鏡を用いた TGCV 症例の冠動脈における 中性脂肪とコレステロールの空間分布	19
(2) 多核白血球における TG 蓄積のスクリーニング法	20
(3) 中性脂肪蓄積心筋血管症の疾患概念および、その診断基準	21
(4) 原発性 TGCV の診断フローチャート 続発性 TGCV の診断フローチャート	28
(5) 第 5 回班会議プログラム	30
(6) 第 1 回 TGCV 国際シンポジウム プログラム	33
(7) これまでの原発性 TGCV(ATGL 欠損症)の報告例一覧表	50
(8) 小児循環器学会で配布したパンフレット	52
(9) Hirano K, et al. Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. N Eng J Med. 359: 2396-2398, 2008	54
(10) Hirano K. A novel clinical entity : Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. — Implications and perspectives from “Obesity of the heart”. J. Atheroscler Thromb. 16: 702-705, 2009	57
4. 研究成果の刊行に関する一覧表	61

1. 平成 22～23 年度 研究班員名簿

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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主任研究者	平野 賢一	大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学	助教
研究分担者	植田 初江	独立行政法人国立循環器病研究センター 臨床検査部病理	部長
	池田 善彦	同上	医長
	裏出 良博	(財)大阪バイオサイエンス研究所 第2研究部門	研究部長
	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
	小谷 順一	独立行政法人国立循環器病研究センター 心臓血管内科	医長
	小林 邦久	福岡大学筑紫病院 内分泌・糖尿病内科	教授
	財満 信宏	近畿大学農学部 応用生命化学科 応用細胞生物学研究室	講師
	隅 寿恵	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座神経内科学	助教
	瀬藤 光利	浜松医科大学 分子解剖学	教授
	千葉 仁志	北海道大学大学院保健科学研究院 病態解析学講座	教授
	戸田 達史	神戸大学大学院 医学研究科 神経内科学/分子脳科学	教授
	内藤 博昭	独立行政法人国立循環器病研究センター	病院長
	長澤 康行	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科	助教
	中村 浩士	山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学	助教
	橋本 守	大阪大学 大学院基礎工学研究科	准教授
	廣江 道昭	国立国際医療研究センター病院 循環器内科学	医師
	福寫 教偉	大阪大学大学院医学系研究科 重症臓器不全治療学	教授
花田 裕典	国立循環器病研究センター研究所 分子生理学	室員	
安井 洋子	大阪大学医学部附属病院 栄養管理室	室長	
研究協力者	石田 良雄	関西労災病院 核医学診断部・循環器内科(兼)	部長
	和泉 徹	北里大学医学部 循環器内科学	教授
	井田 博幸	東京慈恵会医科大学 小児科学講座	主任教授
	市田 蒔子	富山大学・医学薬学研究部小児科	准教授
	今泉 勉	久留米大学医学部 内科学講座心臓血管内科部門	主任教授

今中 恭子	三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学	准教授
大熊 彩	埼玉医科大学 神経内科・脳卒中内科	助教
大塚 哲生	国保 脇野澤診療所	所長
奥村 謙	弘前大学 循環器・呼吸器・腎臓内科	教授
小川 雅也	盛岡友愛病院神経内科	部長
北風 政史	独立行政法人国立循環器病研究センター	部長
木原 章雄	北海道大学大学院薬学研究院 生化学研究室	教授
木村 正	大阪大学大学院医学系研究 産科学婦人科学講座	教授
小室 一成	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学	教授
斎藤 能彦	奈良県立医科大学 第一内科	教授
澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科学	教授
澤井 高志	岩手医科大学 医学部 病理学 先進機能病理学分野	教授
島本 和明	札幌医科大学	学長
鈴木 朗	大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学	研究員
砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院 循環器内科	教授
竹中 優	神戸女子大学管理栄養士養成課程	教授
千葉 俊明	琉球大学大学院医学研究科 細胞病理学講座	准教授
筒井 裕之	北海道大学大学院医学系研究科 循環病態内科学	教授
寺崎 文生	大阪医科大学医学部 内科学III	診療准教授
朝長 毅	独立行政法人医薬基盤研究所 プロテオームリサーチセンター	プロジェクトリーダー
土井 健史	大阪大学大学院薬学系研究科	教授
土居 義典	高知大学教育研究部医療学系医学部門 老年病・循環器・神経内科学	教授
道勇 学	愛知医科大学 神経内科学	教授
富山 憲幸	大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学	教授
中谷 大作	大阪大学医学部附属病院 ハートセンター	特任助教（常任）
永井 良三	東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 循環器内科	教授
長坂 博範	市立宝塚病院 小児科	部長
西野 一三	国立精神・神経センター神経研究所、疾病研究第一部	部長

	<p>布田 伸一 橋本千佳子 濱田 星紀 早坂 光司 東 将浩 堀 正二 前村 浩二 間賀田泰寛 松野 一彦 松崎 益徳 宮田 茂樹 村上千恵子 室原 豊明 山岸 正和 山口 知是 山田 直明 善積 透 渡辺 達夫 和田 孝男</p>	<p>東京女子医科大学東医療センター 内科 彩都友誼会病院 健診センター 仁泉会 MI クリニック 北海道大学病院 検査・輸血部 独立行政法人国立循環器病研究センター 放射線診療部 大阪府立成人病センター 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 循環病態制御内科学 浜松医科大学 光量子医学研究センター 北海道大学病院 検査・輸血部 山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学 国立循環器病研究センター 輸血部 青森県立中央病院 神経内科 名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 金沢大学医薬保健研究域医学系循環医科学専攻・臓器機能制御学 大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学 国立循環器病研究センター 放射線診療部 川崎病院 診療部 循環器科 静岡県立大学 食品栄養科学部 大阪大学医学部附属病院 栄養管理室</p>	<p>准教授 看護師長 院長 主任 医長 総長 教授 教授 部長 教授 医長 副部長 教授 教授 研究員 医長 技師長 教授 料理長</p>
事務局	野村 千秋	<p>大阪大学バイオ関連多目的研究施設 平野研究室 〒565-0874 大阪府吹田市古江台6-2-3 TEL 06-6872-8215 FAX 06-6872-8219 e-mail office@cnt-osaka.com</p>	秘書
経理事務担当者	周防 孝	<p>大阪大学大学院医学系研究科 TEL 06-6879-3075 FAX 06-6879-3070 e-mail ikenkyurenkei@ns.jim.osaka-u.ac.jp</p>	

2. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症の発見 ―その疾患概念の確立、診断法、治療法の開発

研究代表者 平野 賢一 大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学 助教

研究要旨

中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCV) は、2008年、我が国の心臓移植待機症例から見出された新規疾患単位であり、心筋及び冠状動脈に中性脂肪が蓄積することによって、重度の心不全、不整脈、虚血性心疾患などを呈する難病である (Hirano K, et al. N Engl J Med. 2008)。今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分子である Adipose triglyceride lipase (ATGL) の遺伝的欠損である。本研究では、TGCV の病態を解析し、診断法の開発、診断基準の作成、治療方法の開発を行った。診断法の開発は、CT、MRI を用いた画像診断法、質量顕微鏡、ラマン顕微鏡、末梢血簡易スクリーニング、ゲノム解析による方法を開発した。これらの結果に基づいて診断基準を作成し、原発性 TGCV 症例の情報収集を広く行ったところ、国内外で 25 例を把握した。さらに、既知の遺伝子変異を持たない TGCV 疑い家系も見出した。研究班で開発した中鎖脂肪酸 (MCFA) を用いた栄養療法の効果を、ATGL ノックアウトマウスを用いて検討し、有効であったので、今後は臨床試験への実施を目指して検討を進めていく。

また、剖検例やモデル動物の解析から、糖尿病に関連した続発性 TGCV の存在を明らかにしたので、今後はさらに解析を進め、診断基準の作成、検査法や治療法の開発を目指す。

国内外からの情報を収集するため、本症に関する第 1 回の国際シンポジウムを開催し、国際研究協力体制を構築した。

研究分担者

植田 初江	独立行政法人国立循環器病研究センター	臨床検査部病理	部長
池田 善彦	同上		医長
裏出 良博	(財)大阪バイオサイエンス研究所	第 2 研究部門	研究部長
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
小谷 順一	独立行政法人国立循環器病研究センター	心臓血管内科	医長
小林 邦久	福岡大学筑紫病院	内分泌・糖尿病内科	教授
財満 信宏	近畿大学農学部	応用生命化学科 応用細胞生物学研究室	講師
隅 寿恵	大阪大学大学院医学系研究科	情報統合医学講座神経内科学	助教

瀬藤 光利	浜松医科大学 分子解剖学	教授
千葉 仁志	北海道大学大学院保健科学研究所 病態解析学講座	教授
戸田 達史	神戸大学大学院 医学研究科 神経内科学／分子脳科学	教授
内藤 博昭	独立行政法人国立循環器病研究センター	病院長
長澤 康行	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科	助教
中村 浩士	山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学	助教
橋本 守	大阪大学 大学院基礎工学研究科	准教授
廣江 道昭	国立国際医療研究センター病院 循環器内科学	医師
福嶋 教偉	大阪大学大学院医学系研究科 重症臓器不全治療学	教授
花田 裕典	国立循環器病研究センター研究所 分子生理部	室員
安井 洋子	大阪大学医学部附属病院 栄養管理室	室長

A. 研究目的

未曾有の高齢化社会を迎えている我が国において、重症心不全に悩む患者は増えている。ベータ遮断剤など内科的治療法により、その予後は改善したものの、最終的に心臓移植に頼らざるを得ない患者も多い。深刻な心臓移植ドナー不足に悩む我が国では、原因が多様である重症心不全の成因を解明し、それに基づき内科的治療法の開発を行う必要性は極めて高い。中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCV) は、本研究班長らが発見 (Hirano K, et al. N Engl J Med. 2008) した新規疾患単位であり、中性脂肪が心筋、冠状動脈硬化巣などに蓄積する結果、重症心不全、不整脈、虚血性心疾患などを来す難病である。ATGL 遺伝子の変異を有する原発性の他、糖尿病に関連する続発性 TGCV の存在を明らかにした。本研究は TGCV の病態の解析、疾患概念の確立、診断法、治療法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

1. TGCV症例の探索、集積

1) 心臓移植の摘出心、剖検心、心筋生検、筋生検サンプルからTGCVを探索 (平野、福嶋、池田、植田、加藤、隅、財満、中村) し、心臓移植例 (数例)、剖検心サンプル (100例)、筋生検 (10例) をオイルレッドO染色などの脂質染色、電子顕微鏡による解析、組織からの抽出脂質を用いたTGの生化学的定量などを行った。特に進行糖尿病例の中にTGCVが存在するのではないかという仮説を構築して重点的に検討した。また、原発性TGCVに認められる冠状動脈硬化について、その病理学的特徴について検討した。

2) 動物モデルによるTGCVの探索 (小林、平野)

糖尿病症例において、心筋の中性脂肪含量が増加していることが報告されていることから、糖尿病モデル動物 (マウス) を用いて、ATGL遺伝子の発現や血管への脂質蓄積について検討した。

2. TGCVの診断法・スクリーニング方法の 開発

本症の特徴の一つである、組織における中性脂肪蓄積の証明は、これまで、組織片から脂質を抽出し、生化学的に同定することでなされているが、TGCVの実態把握には、簡易スクリーニング法の開発は必須であり、以下のアプローチを用いた

1) 免疫組織学的、脂質染色法による中性脂肪蓄積の検出法 (平野、植田、福嶋、加藤)

心筋生検標本や病理標本を各種の脂質染色法、原発性 TGCV の責任遺伝子である ATGL の抗体を用いて免疫組織学的に検討した

2) 質量顕微鏡を用いた心臓および血管組織における中性脂肪蓄積の検出法 (瀬藤、財満)

瀬藤らの開発した質量顕微鏡において、心血管における TG の蓄積の同定及び空間分布について検討する。

3) ラマン散乱顕微鏡 (橋本)

ラマン散乱分光は、全ての分子が持つ分子振動により分子種を見分けることが可能な分析手法である。組織上の脂質の局在を明らかにし、TGCV が診断し得るか否かを検討した。

4) 統合的アプローチによる心筋・血管壁脂質沈着疾患の画像診断法の開発 (内藤)

CT (マルチスライス)、MRI 法などを用いて心筋、冠動脈における中性脂肪蓄積を検討した。

5) 拡張型心筋症と TGCV の鑑別診断法の開発 (植田)

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の遅延造影を撮像してその画像診断上の特徴を明らかにした。

6) 末梢血白血球における中性脂肪蓄積の検出 (千葉)

自動血球分析装置 (シスメックス社 XE-5000) を用いて、各チャンネルで得られる血球スキングラムを用いて、患者および保因者を日常診療の中で簡便にスクリーニングする方法の開発を試みた。

3. 続発性 TGCV の原因、病態の解明

剖検心を分担研究者各々が持つ技術で詳細に解析、病態の解明、診断法の開発を行った。

4. 原発性 TGCV ・続発性 TGCV の診断基準の作成

各分担研究者による病態の解析を総合し、診断基準を作成する。それを基準として循環器内科、心臓血管外科、内分泌代謝内科、神経内科、腎臓内科などの分担研究者 (奨励研究分野、重点研究分野の分担研究者) がそれぞれの立場から症例を探索し、その結果など検討して診断基準作成にフィードバックする。

5. DM-TGCV 治療法の開発

原発性 TGCV のため開発した Medium chain triglyceride (MCT) を用いた食事療法を、DM-TGCV に応用するため、診断しえた症例を対象とした自主研究を行う。また、糖尿病モデルマウスに投与し、その効果を検討する。

6. TGCV 国際シンポジウムの開催

2009 年からの研究班の活動をまとめ、希少難病である TGCV の国内外の状況を把握するとともに、国内外の研究者との間で国際的コンソーシアムを形成するため、国際シンポジウムの開催を企画する。

(倫理面の配慮)

本研究は、大阪大学ヒトゲノム委員会、大阪大学医学部附属病院倫理委員会、大阪大学動物実験委員会はじめ、各分担研究者所属機関の倫理委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果

1. 中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) の疾患概念と分類

本症は、2008 年我が国の心臓移植待機症例から見出した新規疾患単位であり、心筋、冠状動脈に中性脂肪が蓄積することによって、重度の心不全、不整脈、虚血性心疾患などを呈する難病である。心臓外症状として骨格筋ミオパチーを来す症例もある。本症においては、正常心ではエネルギー源であるべき長鎖脂肪酸が利用できずに中性脂肪として蓄積され、臓器障害が生じる、いわば“心臓の肥満 (Obesity of the Heart)”である (Hirano K. J Atheroscler Thromb. 2009)。

原発性 TGCV の原因の一つは、細胞内中性脂肪分解の必須分子である Adipose triglyceride lipase (ATGL) の遺伝的欠損

である。ATGL 欠損症では、組織における中性脂肪蓄積にもかかわらず、血清 TG 値は上昇していない。血管病変は求心性狭窄を持つ動脈硬化となり、コレステロール性動脈硬化とは異なった病態であることを明らかにした。

2. TGCV 症例の探索と集積

病理標本の探索、ゲノム解析から以下のごとく TGCV 症例の情報を集積した。

1) 原発性 TGCV の国内外の情報収集

原発性 TGCV を文献的考察および H21 年度の研究班の活動、開催した国際シンポジウムにより、国内外で 25 例を把握した。男性は、11 例、全例で重症心血管疾患を有しており、若年で突然死する症例が多い。女性は、約 3 割で心病変が把握されており、本症の心血管病変の発症、進展には性差が存在することが示唆された。

2) 新たに見出した長崎県在住の 1 家系

発端者は、心不全と腎不全をもつ 50 才台女性。兄は、20 才台で、心臓死している。末梢血の多核白血球に空胞化を認めた。しかしながら、ATGL 遺伝子と、その補酵素である CGI-58 をコードする遺伝子の全エクソン、エクソン・イントロン境界には、明らかな変異を見出せなかった。ATGL 遺伝子以外に原因を持つ新たな TGCV である可能性が示唆される。

3) 続発性 TGCV の発見

財満、池田らは国立循環器病研究センターにおいて、明らかな腎症を持つ 2 型糖尿

病患者の中から、既存の治療法に抵抗性で、心臓死した症例の剖検心を解析し、この病態を見出した。2型糖尿病の発症から3～数十年で、心筋障害、冠動脈硬化に起因する症状を呈する。心筋は、肥大し（心筋梗塞を伴う症例では壊死、線維化が認められる）、冠動脈は多枝にわたり、起始部から末梢にかけて求心性の狭窄病変を認める。一部、偏心性の狭窄病変を伴うことも多い。瀬藤らが開発した質量顕微鏡による解析の結果、心筋細胞と血管平滑筋細胞に中性脂肪が蓄積している（投稿中）。

また、加藤らは、琉球大学の剖検例 連続 53 例の心筋の脂肪蓄積を検討し、3 例において心筋及び冠動脈に中性脂肪が蓄積している症例を見出したがいずれも糖尿病例であった（投稿準備中）。廣江らも同様な症例を検討中である。

3. 診断法・簡易スクリーニング法の開発

1) 病理学的探索

剖検心、心筋生検標本をオイルレッドO染色、ナイルブルー染色、中性脂肪染色、電子顕微鏡による解析、抗 ATGL 抗体を用いた免疫組織学的解析などを行った。

原発性 TGCV の形態学的特徴は、部分的に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) と類似しており、鑑別すべき疾患として挙げられる。

ATGL 染色は、ATGL 欠損症の検索しえた全例において、心筋細胞及び間質のすべての細胞で陰性であった。

また、原発性 TGCV に認められる冠動脈硬化症において、内膜に存在する泡沫細胞の起源は主として血管平滑筋細胞であることが明らかとなった。

2) 質量顕微鏡を用いた組織イメージング

剖検心、心筋生検標本を用いて、心筋、冠動脈における中性脂肪蓄積が確認し得た。また、TGCV における TG 蓄積は、心筋細胞及び冠動脈血管平滑筋細胞に主として生じることが明らかとなった。特に、続発性 TGCV では、TG とコレステロールの空間分布の違いが明瞭に可視化でき、本法の有用性が示唆された（資料 1）。

3) ラマン散乱顕微鏡を用いた TGCV の診断

オイルレッドO染色を用いた病理像とラマン散乱スペクトル画像並びにその主成分分析を行い、コレステロールエステルと中性脂肪を分離することが可能であることが明らかになった。

4) 統合的アプローチによる心筋・血管壁脂質沈着疾患の画像診断法

原発性 TGCV 3 例を対象に、MRI による心筋脂肪蓄積評価の可能性を、CT と対比して検討した。CT では単純像で全例に淡い低濃度を認め、脂肪の存在が強く示唆されたが、T1 強調 MR 撮像での左室壁の高信号描出は明瞭ではなく、MRI による脂肪蓄積の確認には、撮像と評価法の工夫が必要と思われた。

5) 拡張型心筋症の二次性心筋症鑑別法の開発

1.5 テスラ臨床汎用 MRI 装置を用いて検

討したところ遅延造影 MRI にて、拡張型心筋症例に特徴的なパターンを得た。本法は、TGCV との鑑別に有用な可能性がある。

6) ゲノム DNA を用いた簡易診断法

ATGL 欠損症疑い例について、ATGL 遺伝子の c. 475_478dupCTCC (p. Gln160ProfsX19) 変異を検出した。この変異の周辺は、CG に富む塩基配列となっており、PCR の際には ①denature 温度を 98 度にする。② DMSO を添加する ③7-deaza dGTP を添加するなどの工夫が必要であることが明らかとなった。

7) 公的データベースを利用して、TGCV の原因となる候補遺伝子群として、ATGL ファミリーの 3 遺伝子、ABHD ファミリーの 1 遺伝子などを選択し得た。

7) 末梢血白血球における中性脂肪蓄積の検出 (スクリーニング法)

WBC/BASO スキャットグラム上に脂肪滴を含む好中球が出現している可能性が示唆された。BASO-WX と BASO-WY の増大が観察され、これを指標にすることで本症を日常診療の中でのスクリーニングできる可能性が示された (資料 2)。

末梢血塗抹標本において検出される Jordans' 奇形は、原発性 TGCV の特徴であると考えられる。これまで同様の所見が見られる疾患としては、Dorfman-Chanarin syndrome、カルニチンパルミトイルアシルトランスフェラーゼ欠損症、くる病などの報告がある。

4. 診断基準の作成と診断フローチャートの作成

上記の研究結果を受け、診断基準 (案) (資料 3) を改訂するとともに、診断フローチャート (資料 4) を作成した。今後はこれらに基づき広く情報の収集を行い。また続発性 TGCV の存在が明らかとなったので、糖尿病関連 TGCV の診断基準の確立を急ぎたい。

5. 続発性 TGCV 治療法の開発

原発性 TGCV のために開発した食事療法を続発性 TGCV に応用にするための検討を行った。続発性 TGCV では、ATGL が存在していることから (池田ら)、安井、平野らは、本症に対しては、1 日 6-7.5g の MCT 投与で十分であると考え、MCT 2.5g を含むクッキーを開発した (市販品は、0.2g 含有)。食品分析も行い含量なども確認した。これを活用して、臨床試験を実施したいと考えている。一方、小林らが、糖尿病モデル動物である db/db マウスが本症のモデルとなることを見出したので、本モデルを用いた Proof of concept のための動物実験を行った。現在、得られたデータを解析中である。(平野ら)

6. TGCV 国際シンポジウムの開催

本症に関する第 1 回目の国際シンポジウムを開催した (50 名参加) (資料 6)。TGCV 研究会を立ち上げ、TGCV 研究班と共催の形で実施した。今年度のテーマは、「希少難病としての TGCV の克服」。ATGL 欠損症の報告

をしている国内外の5研究者、ATGLを発見した Zimmermann 教授らを招聘した。平野、加藤、小林、池田、橋本、千葉俊、川崎（朝長）、財満、井上（小林）、安井、鈴木、中村らが発表した。本症の制圧のための国際協力体制、国際的登録システム構築の必要性に関してコンセンサスを得た。（震災、原発の風評被害で1名（Judith Fischer 先生）、来日せず）第2回を、H24.12.1-2 大阪で開催する予定。

D. 考察

1. 新たに見出した TGCV 疑い例について

長崎県在住の症例は、ATGL 遺伝子に変異を認め得なかった。兄が20才台で心臓死しており、本症の病態、原因の解明は極めて重要である。

2. 続発性 TGCV について

我が国だけでなく、世界各国で糖尿病患者やその予備軍の急激な増加が危惧されている。進行した糖尿病患者は動脈硬化症を合併することが多いが、その中に続発性 TGCV を見出したことの意義は大きい。本症を持つ患者は、わが国で推定2-3万人存在し、それらの多くは臓器移植、透析など高額な医療の対象となっていると考えられ、病態の解明、原因遺伝子を探索するとともに、原発性 TGCV 同様、簡易スクリーニング法、バイオマーカーの探索、診断基準の確立に努めていく。また、原発性 TGCV の治療法として開発した MCFA を用いた治療法を、続発性 TGCV の治療に応用す

べく、さらに改良していく。

E. 結論

原発性 TGCV に加え、糖尿病に関連した続発性 TGCV を発見し病態を解析した。

原発性、続発性 TGCV の診断基準を作成した。また、既存の遺伝子変異を持たない新たな原発性 TGCV の家系も見出した。TGCV の一日でも早い克服のため、本症の病態解明、診断法、治療法の開発に努めていく。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

平野賢一、長坂博範

脂質異常症と脂質蓄積症

SURGERY FRONTIER.

19(1); 23-28, 2012

平野賢一

中性脂肪蓄積心筋血管症

呼吸と循環. 29(10); 1115-1119, 2011

平野賢一

中性脂肪蓄積心筋血管症

Current Therapy. 59(11); 78, 2011

平野 賢一

Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy.

The Lipid. 22; 94-97, 2011

平野賢一

中性脂肪蓄積心筋血管症

病理と臨床 2011, 29: 254-256

平野賢一

中性脂肪蓄積心筋血管症

総合臨床 2010, 59: 1729-1732.

Naganuma, T., Sato, Y., Sassa, T., Ohno, Y.,
and Kihara, A.

Biochemical characterization of the very
long-chain fatty acid elongase ELOVL7.

FEBS Lett., 585; 3337-41, 2011

Yamagata, M., Obara, K., and Kihara, A.

Sphingolipid synthesis is involved in
autophagy in *Saccharomyces cerevisiae*.

Biochem. Biophys.

Res. Commun. 410; 786-91, 2011

大野祐介, 木原章雄

極長鎖脂肪酸伸長とセラミド合成「ここまで
きたセラミド研究最前線 セラミド-基礎と
応用-」

(セラミド研究会編, 食品化学新聞社) 43-49,
2011

2. 学会発表

第32回心筋生検研究会 2010.11

平野賢一

中性脂肪蓄積心筋血管症の発見とその病態

仲西貴也, 松本裕文, 千葉俊明, 平野賢一,
池田善彦, 植田初江, 加藤誠也:

重症糖尿病を呈し心筋細胞質内に著明な中性
脂肪の沈着を認めた高齢女性の一部検例

第58回日本心臓病学会 心筋生検研究会ジョ
イントシンポジウム 2010.9

平野賢一

中性脂肪蓄積心筋血管症の発見とその病態

XXth World Congress of the International
Society for Heart Research 2010 Kyoto 2010.5
Yoshihiko Ikeda, et al.

Morphological characteristics in the
working myocardium in TGCV mimicking HCM and
ARVC

Ken-ichi Hirano, et al.

A mechanism of lipotoxicity in triglyceride
deposit cardiomyovasculopathy

Yoko Yasui, et al.

A dietary therapy with medium chain
triglyceride (MCT) for triglyceride deposit
cardiomyovasculopathy

Yoshihiko Ikeda, et al.

A novel type of atherosclerosis in
triglyceride deposit cardiomyovasculopathy

Nobuhiro Zaima, et al.

Imaging of human vascular diseases by
matrix-assisted laser desorption-
ionization imaging mass spectrometry

Ken-ichi Hirano, et al.

A novel clinical entity: triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, “obesity of the heart”

Kunihisa Kobayashi, Tomoaki Inoue, Toyoshi Inoguchi, Ryoichi Takayanagi
Endocrinological Features of Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy

第 108 回日本内科学会講演会 2011. 4

東京国際フォーラム

平野賢一

「中性脂肪蓄積心筋血管症の臨床的特徴」

第 15 回日本心不全学会 2011. 10

かごしま県民交流センター

平野賢一

シンポジウム 10「二次性心筋症による心不全」

第 20 回日本小児心筋疾患学会 2011. 11

笹川記念会館（東京都）

平野賢一

「中性脂肪蓄積心筋血管症調査：日本小児心筋疾患学会の先生方へのお願い」

第 33 回心筋生検研究会 2011. 11

京都大学百周年時計台記念館

仲西貴也、松本裕文、池田善彦、植田初江、平野賢一、○加藤誠也

ワークショップ「剖検心組織における ATGL (adipose tissue triglyceride lipase) の発現について」

○小出優史、河野浩章、阿部邦子、津田暢夫、前村浩二、平野賢一

ワークショップ「心筋細胞内脂肪蓄積の家族内発症例」

平野賢一

特別講演 (Keynote Lecture) 「History of Human Heart and Triglycerides」

The first international symposium on triglyceride deposit cardiomyovasculopathy and neutral lipid storage disease

2011. 11

京都大学百周年時計台記念館

Ken-ichi Hirano 「Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy-A novel clinical entity」

K. Kobayashi, T. Inoue, T. Inoguchi, K. Hirano, R. Takayanagi

「RNA Interference-directed Knockdown of Adipose Triglyceride Lipase Enhanced TNF- α induced ICAM-1 Expression in Human Aortic Endothelial Cells via PKC-dependent activation of NF- κ B」

Y. Koide, H. Kawano, M. Takeno, K. Abe, N. Tsuda, K. Hirano, K. Maemura

「Siblings with Lipid Deposition in Cardiomyocytes」

Y. Ikeda, K. Hirano, N. Zaima, N. Imai, T. Matsuyama, M. Setou, I. Komuro, Y. Sawa, Japan TGCV Study Group, H. Ueda

「Characteristic feature with infiltration

of less intimal macrophage foam cells of arterio-sclerotic lesions in triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV)」

S.Chiba, K.Hirano, S.Kato

「Establishment of the Induction of Vascular Smooth Muscle Cells from the Patient-specific iPS Cells and the fibroblasts」

N.Kawasaki, K.Hirano, Y.Hara, J.Adachi, T.Shiromizu, T.Tomonaga

「Biomarker Discovery for Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy using Proteome and Transcriptome analysis」

N.Zaima, Y.Ikeda, M.mano, H.Ueda, M.Setou, K.Hirano

「Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy Associated with Type 2 Diabetes Mellitus」

T.Nakanishi, H.Matsumoto, S.Chiba, Y.Ikeda, H.Ueda, N.Zaima, K.Hirano, S.Kato

「Relationship between lipid deposition and ATGL expression in human myocardial tissue: A study with autopsy cases」

Tomoaki Inoue, Kuniyoshi Kobayashi, Toyoshi Inoguchi, Ryoichi Takayanagi

Adipose triglyceride lipase and comparative gene identification-58 are downregulated in the heart of diabetic fatty db/db mice

Y.Yasui, K.Hirano, Y.Ikeda, N.Zaima,

Y.Konishi, I.Komuro, N.Fukushima, M.Setou, M.Hori

「A Dietary Therapy with Medium Chain Triglyceride for Triglyceride Deposit Cardiomyo-vasculopathy」

A.Suzuki, S.Yamaguchi, Y.Ikeda, H.Nakamura, N.Zaima, T.Kimura, U.Urade, K.Hirano

「Effect of Medium Chain Triglyceride on Adipose Triglyceride Lipase Knockout Mice」

第9回日本機能性食品医用学会 2011.12

大阪大学コンベンションセンター

平野賢一、財満信宏、池田善彦、眞能正幸、瀬藤光利

「糖尿病性心血管病の新たな病態-中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy)」

International Society for Heart Research 2010.5

Zaima, N., Ken-ichi, H., Ikeda, Y., Ishibashi-Ueda, H., Setou, M

Imaging of human vascular diseases by matrix-assisted laser desorption-ionization imaging mass spectrometry

第100回日本病理学会総会 2011.4

仲西貴也、松本裕文、千葉俊明、池田善彦、植田初江、平野賢一、加藤誠也:

剖検症例における中性脂肪蓄積心筋血管症の検索と培養心筋細胞における ATGL の機能解析.

第72回応用物理学会学術講演会 2011.8

松村直和, 新岡宏彦, 池田善彦, 平野賢一, 荒木勉, 橋本守

“ラマン散乱顕微鏡による中性脂肪蓄積心筋血管症診断の試み”

Optics & Photonics Japan 2011 2011.11

松村 直和, 新岡 宏彦, 池田 善彦, 平野 賢一, 荒木 勉, 橋本 守

“中性脂肪蓄積心筋血管症組織のラマン散乱顕微鏡観察と多変量解析”

平成 23 年度日本分光学会年次講演会 2011. 11

松村 直和, 新岡 宏彦, 池田 善彦, 平野 賢一, 荒木 勉, 橋本 守

ラマン顕微鏡による中性脂肪蓄積心筋血管症診断への応用

第 2 回福岡県医学会総会 2010. 1

小林邦久

全身性中性脂肪蓄積症における脂肪滴関連リパーゼ Adipose triglyceride lipase 遺伝子異常の発見とその機能解析

第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会 2010. 5

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

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

第 42 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2010. 7

KUNIHISA KOBAYASHI, TOMOAKI INOUE, TOYOSHI INOBUCHI, RYOICHI TAKAYANAGI

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

第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 2011. 8

井上智彰, 小林邦久, 園田紀之, 藤井雅一, 前田泰孝, 平田英一, 井手 誠, 横溝 久, 井口登與志, 高柳涼一

ヒト大動脈血管内皮細胞において ATGL の Knockdown は TNF α による ICAM-1 の発現を増強させる

第 49 回日本糖尿病学会九州地方会 2011. 10

井上智彰, 小林邦久, 園田紀之, 藤井雅一, 前田泰孝, 平田英一, 井手 誠, 横溝 久, 佐藤美紀子, 井口登與志, 高柳涼一

ヒト大動脈血管内皮細胞において ATGL の knockdown は TNF α による ICAM-1 の発現を増強させる

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:

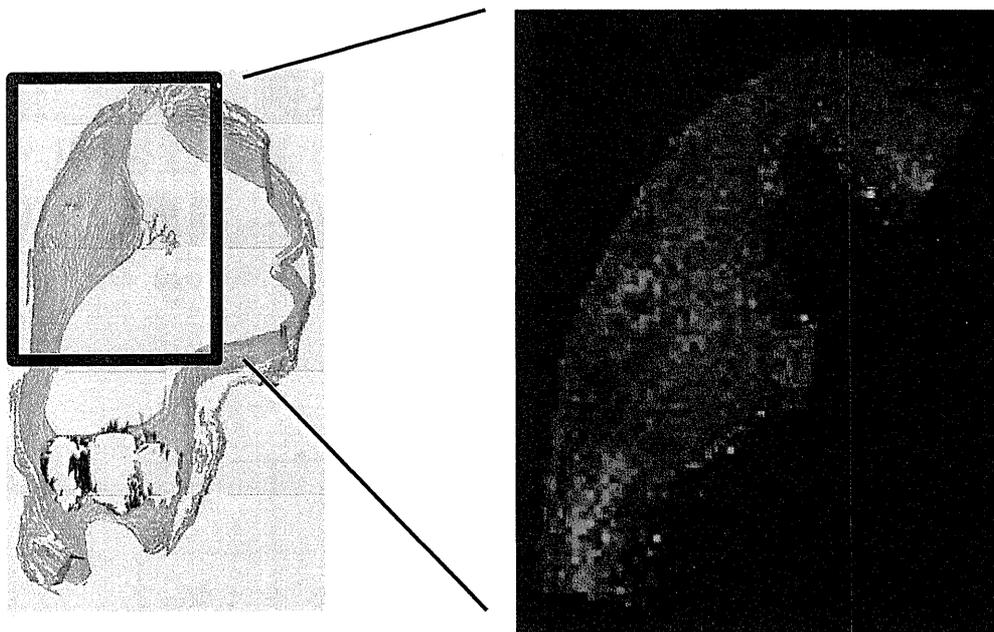
H23/8.26 以下、出願した。

発明の名称: 糖尿病性心血管合併症の予防・治療剤 (特願 2011-184318)

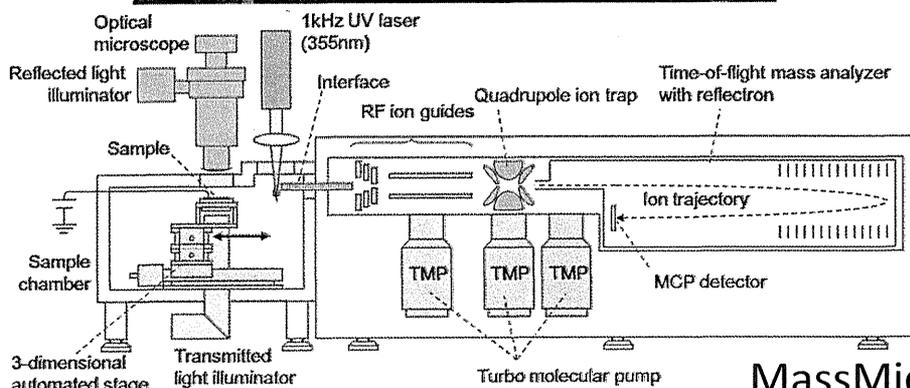
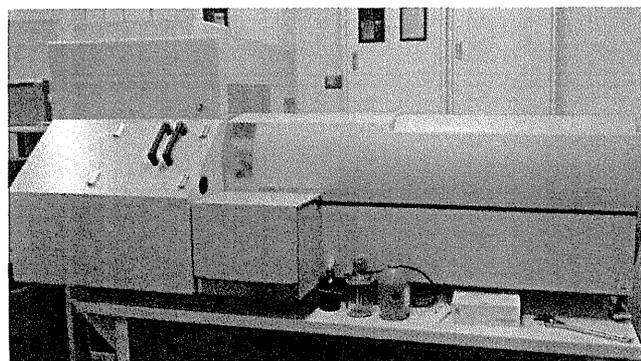
出願人: 大阪大学、国立循環器病研究センター、浜松医科大学

3. 資料

質量顕微鏡を用いたTGCV症例の冠動脈における中性脂肪とコレステロールの空間分布



中性脂肪(赤)がコレステロール(緑)と明瞭に区別される。



MassMicroscope
(島津製作所)