

201128178A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性心筋症に関する調査研究

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 北風 政史

(国立循環器病研究センター)

平成 24(2012)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性心筋症に関する調査研究

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 北風 政史

(国立循環器病研究センター)

平成 24(2012)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

特発性心筋症に関する調査研究	1
北風 政史	

II. 分担研究報告

心筋梗塞後心不全のインスリン抵抗性および骨格筋インスリンシグナル障害 におけるプロレニン受容体の役割	3
筒井 裕之	
心臓における核内 High Mobility Group Box 1 は心肥大および心不全の進行を防ぐ	6
久保田 功	
心筋の線維化が心不全患者の予後に与える影響	8
下川 宏明	
心不全における心腎連関の新規分子メカニズムの同定	10
永井 良三	
リプログラミング技術による心筋細胞の再生と新しい心臓病治療法の開発	12
福田 恵一	
ステロイド療中の心臓サルコイドーシスにおける心外 Ga-67 再集積の臨床的意義	15
和泉 徹	
心臓移植後の急性および慢性拒絶に対して薬理的な plasminogen activator inhibitor-1 の抑制効果について	17
磯部 光章	
ミトコンドリア病における心筋症の研究	19
後藤 雄一	
糖尿病性心筋症におけるセリンプロテアーゼ Dipeptidylpeptidase4 の役割	21
室原 豊明	
肥大型心筋症の心筋線維化検出における心臓MRI と心筋生検の診断精度比較に関する研究	24
山岸 正和	
代謝異常に着目した新しい特発性心筋症の診断・治療法の開発	26
木村 剛	
拡張不全 (HFpEF) の病因・病態と治療法に関する研究 ; HFpEF におけるカルニチンの役割	28
小室 一成	
特発性心筋症に対する機能代替法としての補助人工心臓・心臓移植に関する研究	30
中谷 武嗣	
奈良医大でのたこつぼ心筋症のまとめ	32
斎藤 能彦	

Ryanodine Receptor Defects in Failing Hearts	34
矢野 雅文	
駆出率の保たれた心不全における圧反射異常の役割に関する検討	36
砂川 賢二	
心筋虚血再灌流傷害における SOCS3 の役割について	38
今泉 勉	
高血圧性左室肥大パターンによる心機能障害の比較:心エコーを用いた心時相解析による検討	40
鄭 忠和	
心不全の関連遺伝子と修飾遺伝子の GWAS 解析	42
豊岡 照彦	
加齢と心不全:Senescence marker protein 30 の機能解析	44
竹石 恭知	
非虚血性拡張型心筋症を有する植込み型除細動器患者での腎機能障害が適切作動に及ぼす影響…	46
川名 正敏・志賀 剛	
拡張型心筋症の病因 BAG3 変異は心筋サルコメアの整合性異常とアポトーシス亢進を来す	48
木村 彰方	
モデルマウスを用いた拡張型心筋症病態形成における RAA 系の意義の検討	52
吉村 道博	
霊長類モデルを用いた拡張型心筋症のリスク層別化システム開発	54
今中 恭子	
心サ症, 非心サ症における心エコー所見の推移	57
石坂 信和	
潜在的左室流出路狭窄が確認された肥大型心筋症の予後調査研究	60
平山 篤志	
炎症マーカーと慢性心不全	62
野出 孝一	
心室頻拍に関連する病理学的所見の特徴・特発性心筋症と二次性心筋症での比較	64
植田 初江	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	67
IV. 附録	
研究成果の刊行物・別刷	79
研究班総会・研究報告会資料	261
市民講座案内	324

I. 総括研究報告およびII. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

研究代表者：北風 政史（国立循環器病研究センター 臨床研究部・心臓血管内科部門）

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として設立されて以来、疫学的・基礎的・臨床的研究を継続して行ってきた。分子生物学や遺伝学の進歩のもと、特発性心筋症に関する新たなエビデンスが蓄積されてきた一方、これらのエビデンスを臨床に還元できていないのが現状である。本研究班では、蓄積されたエビデンスを分析し、診療技術に還元することを大目標とする。従来個別研究に加え、サブグループ研究班の設立に向けて、計画を進めた。具体的には、心臓MRI検査の心筋症診断への有用性、サルコイドーシスの診断、肥大型心筋症の我が国全体の遺伝子変異の状況などを検討する予定である。また、研究成果の社会への還元として、心筋症患者及び家族に対するセミナーを開催した。

A. 研究目的

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として設立され、その後三十年以上、特発性心筋症の疫学・病因・病態・診断・治療を明らかにするため、基礎的見地および臨床的見地から、継続して研究が進められてきた。1995年のWHO/ISFC合同委員会による特発性心筋症の分類定義が、現在広く用いられている。最近になり、特発性心筋症に対する分子生物学および遺伝学による解析が着実に進み、特発性心筋症の病因・病態が徐々に明らかになり、アメリカ心臓病学会やヨーロッパ心臓病学会で新たな特発性心筋症の分類定義が提唱された。

我が国においても、特発性心筋症に関する蓄積された新しいエビデンスを分析評価し、必要なエビデンスを診療に応用することが必要な時期に来ていると思われる。

いままでの本研究班の様々な特発性心筋症に関する研究から、遺伝子異常に関する研究が明らかにされてきた。また、Caハンドリング、p53シグナリング、増殖因子などが重要な役割を演じていることを明らかにされてきた。またiPS細胞の登場で、拡張型心筋症に対する診断や細胞治療の可能性も注目されている。

また、心疾患に対するMRIを中心とした画像診断技術が急速に進んできた。本研究班では、MRIなどの画像診断を駆使し、従来の心筋生検と比較し、MRIの有用性を明らかにしてきた。これらの研究結果を臨床に還元するべ

く、展開していくことを目的とする。

本研究班のもう一つの重要な使命は、研究成果の社会への還元である。特発性心筋症に関する最新の情報を患者および家族を中心とした国民に積極的に発信していくことを努力する。

B. 研究方法

特発性心筋症の病因・病態解明および新たな診断・治療法の確立を目指すべく、①特発性心筋症患者の診療実態の把握、②基礎的検討および臨床的検討の両側面から検討を行う。かかる成果を創出するために、本研究班を3層（全体研究、サブグループ研究、個別研究）に分けて研究を進めることを継続して行った。

(I) 全体研究

前班に引き続き特発性心筋症に対する前向き登録研究を継続的に行うこととした。

(II) サブグループ研究

本研究班では、昨年度に引き続き、サブグループ研究に注力して研究を行う予定である。前研究班により問題提起されていた課題に関して、サブグループを形成して解決を試みていく予定である。

(III) 個別研究

従来から継続的に行われてきた特発性心筋症における病態の解明を目指して、各分担研究者により、臨床研究およ

び基礎研究を用いた解析を行うこととした。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関しては、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針などに準拠して行うようにした。動物実験に関しても、各施設の倫理委員会の承認のもとに進めることを基本とした。

C. 研究結果

本研究班は、全体研究、サブグループ研究、個別研究の3層に分かれて行ってきた。

(I) 全体研究

前向き登録研究を継続的に進めた。

(II) サブグループ研究

特発性心筋症に関する課題を解決するべく、サブグループ課題の検討がなされた。その結果、下記のサブグループ研究に関して、次年度以降で検討することが確認された。

- ①肥大型心筋症における遺伝子異常の頻度に関する検討とその予後の全国調査
- ②心不全患者の再入院を推定する数式化に関する研究
- ③特発性心筋症の診断に関する画像診断（特にMRI）の有用性の検討
- ④心臓サルコイドーシスに関する新たな診断基準策定に向けた検討
- ⑤肥大型心筋症から拡張相に向けたデータベース構築
- ⑥特発性心筋症の診断の手引きの改訂に向けて
- ⑦コホート形成に向けた準備

(III) 個別研究

特発性心筋症とそれに引き続き生じる重症心不全における病因・病態の解明や新たな診断・治療法の模索に関する研究が各分担研究者により行われた。詳細は、各班員の項に譲るが、基礎的研究～臨床的研究までさまざまなレベルでの研究が多角的に本年度も施行された。

(IV) 患者に関する還元

特発性心筋症における患者向けの市民公開講座を大阪で施行した。

D. 考察

特発性心筋症に関して、全体研究、サブグループ研究、

個別研究の3グループに分類して研究を進めてきた。全体研究に関しては、症例数の集積の増加に向けて、新たな枠組みの検討が次年度以降、望まれる。新たなコホート形成に向けて、金沢大学と共同して進めていくことを検討する。また、上記した6課題に関して、研究責任者を決定し、サブグループ研究を進める方向とする。個別研究に関しては、従来通り進める予定である。また、特発性心筋症の市民公開講座として、次年度に1～2回開催することにより、患者への最新の知識提供を試みる。

E. 結論

特発性心筋症に関する病因・病態の解明および診断・治療法の開発に向けて、研究が企画立案・実行されてきた。サブグループ研究の課題も決定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

研究班全体としては特になし。

2. 学会発表

研究班全体としては特になし。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

研究班全体としては特になし。

2. 実用新案登録

研究班全体としては特になし。

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

特発性心筋症に関する調査研究

一心筋梗塞後心不全のインスリン抵抗性および骨格筋インスリンシグナル障害
におけるプロレニン受容体の役割—

研究分担者：筒井 裕之（北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学）

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として設立されて以来、疫学的・基礎的・臨床的研究を継続して行ってきた。分子生物学や遺伝学の進歩のもと、特発性心筋症に関する新たなエビデンスが蓄積されてきた一方、これらのエビデンスを臨床に還元できていないのが現状である。本研究班では、蓄積されたエビデンスを分析し、診療技術に還元することを大目標とする。従来個別研究に加え、サブグループ研究班の設立に向けて、計画を進めた。具体的には、心臓MRI検査の心筋症診断への有用性、サルコイドーシスの診断、肥大型心筋症の我が国全体の遺伝子変異の状況などを検討する予定である。また、研究成果の社会への還元として、心筋症患者及び家族に対するセミナーを開催した。

A. 研究目的

心不全患者ではインスリン抵抗性を発症することが知られている。以前、我々は心筋梗塞（MI）後心不全モデルマウスを用いて、心不全の発症とともにインスリン抵抗性が出現し、骨格筋インスリンシグナルが障害されると報告した。また、このことにはNAD(P)H oxidaseの活性化による骨格筋酸化ストレスが重要な働きをしていた。本研究では、この心不全後インスリン抵抗性発症の機序に（プロ）レニン・プロレニン受容体シグナルが関与しているのではないかと仮説を立て、検証した。

B. 研究方法

C57BL/J マウスに心筋梗塞（MI）あるいは偽手術（sham）を行った。それぞれのマウスを無作為に2群に分け、直接的レニン阻害薬であるアリスキレンあるいはプロレニン受容体活性を抑制するHRP(Handle Region Peptide)を投与した。4週間飼育し、心機能および組織学的解析を行った。さらに、糖およびインスリン負荷テスト、骨格筋インスリンシグナル解析およびレニン・アンジオテンシン系の測定をおこなった。

（倫理面への配慮）

本研究は北海道大学動物実験に関する規定にし

たがって、実施した。

C. 研究結果

MI後4週間飼育したマウスは左室・心筋細胞リモデリングの増悪および心不全を呈した。アリスキレンおよびHRPはこれらに影響しなかった。また、MIマウスでは空腹時インスリンの上昇およびインスリン負荷に対する血糖低下反応が減弱し、インスリン抵抗性を示した。同時に、骨格筋インスリンシグナルはAktのリン酸化およびGLUT4の細胞質から細胞膜への移行が障害された。骨格筋局所における古典的なレニン・アンジオテンシン系の亢進はなかったが、プロレニン受容体の増加および細胞内アンジオテンシンIIの上昇があった。心臓に影響を与えない量のアリスキレンおよびHRPはMIマウスのインスリン抵抗性、骨格筋インスリンシグナル障害を完全に改善した。

D. 考察

今回の研究で、MI後マウスのインスリン抵抗性および骨格筋インスリンシグナル障害には（プロ）レニン・プロレニン受容体シグナルが重要な働きをしていることが明らかとなった。アリスキレンは血中のレニン活性だけでなく、プロレニン受容体に結合したプロレニンを抑制するこ

とも知られている。我々の HRP の結果は、MI 後インスリン抵抗性の形成には骨格筋プロレニン-プロレニン受容体を介した、骨格筋細胞内アンジオテンシン II の上昇が関わっていることを示している。

E. 結論

心不全におけるインスリン抵抗性の進展には骨格筋でプロレニン-プロレニン受容体シグナルが重要な役割を果たしていた。

本研究の協力者: 高橋将成、福島新、絹川真太郎、石森直樹

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, Goto K, Goto D, Furumoto T, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, **Tsutsui H**: Sex differences with respect to clinical characteristics, treatment, and long-term outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 15(3):338-339, 2011
2. Matsui Y, Ikesue M, Danzaki K, Morimoto J, Sato M, Tanaka S, Kojima T, **Tsutsui H**, Uede T: Syndecan-4 prevents cardiac rupture and dysfunction after myocardial infarction. *Circ. Res* 108(11):1328-1339, 2011
3. Ohta Y, Kinugawa S, Matsushima S, Ono T, Sobirin MA, Inoue N, Yokota T, Hirabayashi K, **Tsutsui H**: Oxidative stress impairs insulin signal in skeletal muscle and causes insulin resistance in postinfarct heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 300 (5): H1637-1644, 2011
4. Ikesue M, Matsui Y, Ohta D, Danzaki K, Ito K, Kanayama M, Kurotaki D, Morimoto J, Kojima T, **Tsutsui H**, Uede T: Syndecan-4 deficiency limits neointimal formation after vascular injury by regulating vascular smooth muscle cell proliferation and vascular progenitor cell mobilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31(5):1066-1074, 2011
5. Tsuchihashi-Makaya M, Matsuo H, Kakinoki S, Takechi S, **Tsutsui H**; for the J-HOMECARE Investigators. Rationale and design of the Japanese heart failure outpatients disease management and cardiac evaluation (J-HOMECARE). *J Cardiol.* 58(2):165-172, 2011
6. **Tsutsui H**, Kinugawa S, Matsushima S: Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301 (6): H2181-90, 2011
7. Hamaguchi S, Kinugawa S, Goto D, Tsuchihashi-Makaya M, Yokota T, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, **Tsutsui H**; JCARE-CARD Investigators. Predictors of long-term adverse outcomes in elderly patients over 80 years hospitalized with heart failure. - A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)-. *Circ J* 75(10):2403-10, 2011
8. Iwano H, Yamada S, Watanabe M, Mitsuyama H, Nishino H, Yokoyama S, Kaga S, Nishida M, Yokoshiki H, Onozuka H, Mikami T, **Tsutsui H**: Novel strain rate index of contractility loss caused by mechanical dyssynchrony. - A predictor of response to cardiac resynchronization therapy-. *Circ J* 75(9): 2167-75, 2011
9. Okada K, Mikami T, Kaga S, Onozuka H, Inoue M, Yokoyama S, Nishino H, Nishida M, Matsuno K, Iwano H, Yamada S, **Tsutsui H**: Early diastolic mitral annular velocity at the interventricular septal annulus correctly reflects left ventricular longitudinal myocardial relaxation. *Eur J Echocardiogr* 12(12):917-23, 2011
10. Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, Goto K, Goto D, Yokota T, Kinugawa S, Yokoshiki H, Takeshita A, **Tsutsui H**; for the JCARE-CARD Investigators: Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 151:143-147, 2011
11. Satoh M, Andoh Y, Clingan CS, Ogura H, Fujii S,

Eshima K, Nakayama T, Taniguchi M, Hirata N, Ishimori N, Tsutsui H, Onoé K, Iwabuchi K: Type II NKT cells stimulate diet-induced obesity by mediating adipose tissue inflammation, steatohepatitis and insulin resistance. *PLoS ONE* 7(2):e30568, 2012

12. Satoh H, Ishimori N, Sakakibara M, Yamada S, Kawashima N, Urasawa K, Fujii S, Tsutsui H: Decreased glomerular filtration rate is a significant and independent risk for in-hospital mortality in Japanese patients with acute myocardial infarction: report from the Hokkaido acute myocardial infarction registry. *Hypertens Res* 35(4):463-469, 2012
13. Inoue N, Kinugawa S, Suga T, Yokota T, Hirabayashi K, Kuroda S, Okita K, Tsutsui H: Angiotensin II-induced reduction in exercise capacity is associated with increased oxidative stress in skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302(5):H1202-10, 2012

2. 学会発表

1. 福島新, 絹川真太郎, 横田 卓, 小野太祐, アリ ソビリン, 高橋将成, 菅 唯志, 本間恒章, 高田真吾, 正木芳宏, 門口智泰, 沖田孝一, 筒井裕之: 心筋梗塞後心不全における骨格筋インスリンシグナルに及ぼす直接的レニン阻害薬の効果の検討 第15回日本心不全学会学術集会, 2011年10月15日, 鹿児島県民交流センター
2. Fukushima A, Kinugawa S, Yokota T, Sobirin AM, Takahashi M, Homma T, Suga T, Takada S, Masaki Y, Kadoguchi T, Okita K, Tsutsui H: Direct renin inhibitor and anigiotensin receptor blocker improve insulin resistance and impaired insulin signal in post-infarct heart failure. 第84回米国心臓協会学術集会, 2011年11月15日, Orange County Convention Center

G. 知的所有権の取得状況

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

特発性心筋症に関する調査研究

—心臓における核内 High Mobility Group Box 1 は心肥大および心不全の進行を防ぐ—

研究分担者：久保田 功（山形大学医学部 内科学第一講座）

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として設立されて以来、疫学的・基礎的・臨床的研究を継続して行ってきた。分子生物学や遺伝学の進歩のもと、特発性心筋症に関する新たなエビデンスが蓄積されてきた一方、これらのエビデンスを臨床に還元できていないのが現状である。本研究班では、蓄積されたエビデンスを分析し、診療技術に還元することを大目標とする。従来個別研究に加え、サブグループ研究班の設立に向けて、計画を進めた。具体的には、心臓MRI検査の心筋症診断への有用性、サルコイドーシスの診断、肥大型心筋症の我が国全体の遺伝子変異の状況などを検討する予定である。また、研究成果の社会への還元として、心筋症患者及び家族に対するセミナーを開催した。

A. 研究目的

ACE阻害薬やβブロッカー、抗アルドステロン薬の使用により、肥大型心筋症、拡張型心筋症に伴う心不全患者の予後は改善されつつある。しかしながら、一度発症した心不全は、上記の薬剤により受容体活性を抑制によっても、胎児型遺伝子の発現をはじめ、緩徐に心機能障害が進行することが知られており、その詳細なメカニズムの解明が重要である。

High mobility group box 1 (HMGB1) は、様々な細胞に豊富に存在する非ヒストン核蛋白であり、細胞外に分泌されサイトカイン様の作用した場合には、ショックに伴う敗血症の増悪や血管新生を介した心筋保護作用などを発揮する。しかしながら、心筋細胞核内でのHMGB1によるヌクレオソームの構造の調節、転写因子活性の調節機構は明らかとなっていなかった。そこで、心筋細胞核内でのHMGB1が心不全進行時に認められる胎児型遺伝子発現を調節し、心不全の進展を抑制しているという仮説を立て、検討を行った。

B. 研究方法

当院にうっ血性心不全や不整脈の検査目的で入院した患者を対象とした。心臓カテーテル検査や超音波心臓図、血液検査にて拡張型心筋症と比較的心機能が保たれた心臓長患者の心筋から生検を行い、組織学的検討を行った。

8-12週齢のC57BL/6の野生型マウスと心臓特異的HMGB1過剰発現マウスを用いて大動脈縮窄術(TAC)を行い、超音波心臓図、組織学的検討により心臓リモデリングの評価を行った。TAC後の心臓からmRNAを採取し定量PCR法を用いて胎児型遺伝子発現の検討を行った。また、HMGB1の心不全時の局在や作用を明らかにするためにウエスタンブロッティング法により検討を行った。

SD ratの新生仔心筋細胞を培養し、エンドセリン1刺激による心筋細胞内HMGB1の局在に与える効果の検討と引き続き胎児型遺伝子発現の検討を定量PCR法とluciferase assayを用いて行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子導入や遺伝子改変マウスの輸送、飼育・管理は、山形大学組み換えDNA実験安全管理規則に従い、許可を取得後に行なっている。また実験は施設の取り決めに従い、廃棄物の物理的封じ込めを徹底している。心不全患者の研究プロトコールは山形大学医学部倫理委員会で承認を受けて、患者からは文書で同意を得ている。

C. 研究結果

ヒト心筋生検サンプルでHMGB1の局在について検討

を行なったところ、心機能を保持した心筋では HMGB1 が核内で染色される一方で、心不全に陥った心筋では HMGB1 が核内で染色されないことを見出した。TAC 手術後のマウス心臓においても同様に核内の HMGB1 が細胞質へ局在変化していた。心臓特異的 HMGB1 過剰発現マウスでは、野生型マウスに比べ TAC 後の心機能の低下が抑制されており、心臓リモデリングが抑制されていることを明らかにした。培養心筋細胞において、エンドセリン1 刺激により同様に HMGB1 は核内から核外へ局在変化を呈しており、胎児型遺伝子の発現が亢進していた。これらの変化は、マウスモデルと同様に HMGB1 の transfection により抑制されていた。

D. 考察

これまで、我々は、梗塞心筋細胞から遊離した HMGB1 が心保護作用を有することを報告したが、核内における HMGB1 の役割は明らかとなっていなかった。今回の検討では、圧負荷やエンドセリン1 刺激によって、核内の HMGB1 が核外へ局在変化をきたし、その結果ヌクレオソームの構造や転写因子活性に関与する結果胎児型遺伝子発現が亢進し心機能の低下が進展する可能性を明らかにした。これらのことは、レニンアンジオテンシンアルドステロンの抑制や交感神経活性の抑制による心不全進展予防とは異なった新しい治療法の開発の基盤研究となると考えられ、引き続きその詳細なメカニズムの解明が必要である。

E. 結論

不全心では、HMGB1 の核内から核外への局在変化が起きており、胎児型遺伝子の発現を介して心機能の低下を進展している可能性があることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tamura H, Watanabe T, Nishiyama S, Sasaki S, Arimoto T, Takahashi H, Shishido T, Miyashita T, Miyamoto T, Nitobe J, Hirono O, Kubota I. Increased left atrial volume index predicts a poor prognosis in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2011; 17: 210-6. Funayama A, Shishido T, Netsu S, Ishino M, Sasaki T,

Katoh S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Nitobe J, Watanabe T, Kubota I. Serum pregnancy-associated plasma protein a in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2011 ; 17: 819-26.

Mashima Y, Konta T, Kudo K, Takasaki S, Ichikawa K, Suzuki K, Shibata Y, Watanabe T, Kato T, Kawata S, Kubota I. Increases in urinary albumin and beta2-microglobulin are independently associated with blood pressure in the Japanese general population: the Takahata Study. *Hypertens Res.* 2011; 34: 831-5.

2. 学会発表

Netsu S, Kubota I et al. Midkine Exacerbates Cardiac Hypertrophy and Remodeling in Response to Pressure Overload AHA Scientific Sessions 2011, (12-16 Nov 2011) Orange County Convention Center, *Circulation.* 2011; 124: A11729

Funayama A, Kubota I et al. Cardiac-Specific Overexpression of High Mobility Group Box 1 (HMGB1) Attenuates Cardiac Dysfunction Induced By Pressure Overload. AHA Scientific Sessions 2011, (12-16 Nov 2011), Orange County Convention Center, *Circulation.* 2011; 124: A10520

Tamura H, Kubota I et al. Left Atrial Appendage Wall Velocity Measured by Transthoracic Echocardiography is a Feasible Marker for Predicting Poor Prognosis in Patients with Cardioembolic Stroke. AHA Scientific Sessions 2011, (12-16 Nov 2011), Orange County Convention Center, *Circulation.* 2011; 124: A12289

G. 知的所有権の取得状況

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

特発性心筋症に関する調査研究

——心筋の線維化が心不全患者の予後に与える影響——

研究分担者：下川 宏明（東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野）

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として設立されて以来、疫学的・基礎的・臨床的研究を継続して行ってきた。分子生物学や遺伝学の進歩のもと、特発性心筋症に関する新たなエビデンスが蓄積されてきた一方、これらのエビデンスを臨床に還元できていないのが現状である。本研究班では、蓄積されたエビデンスを分析し、診療技術に還元することを大目標とする。従来個別研究に加え、サブグループ研究班の設立に向けて、計画を進めた。具体的には、心臓MRI検査の心筋症診断への有用性、サルコイドーシスの診断、肥大型心筋症の我が国全体の遺伝子変異の状況などを検討する予定である。また、研究成果の社会への還元として、心筋症患者及び家族に対するセミナーを開催した。

A. 研究目的

心不全の進行に伴い、心筋間質の線維化が進行する事が明らかにされているが、その予後との関係は明らかでない。本研究は心不全患者において心筋の線維化が予後に与える影響について検討したものである。

B. 研究方法

東北大学病院循環器内科に2001年1月から2008年8月までに心不全の診断で入院し、心不全の原因検索のため心筋生検を行った172例を対象とし、左室駆出率が50%以上のものをHFPEF (heart failure with preserved ejection fraction) 群(81例)、左室駆出率が50%未満のものをHFREF (heart failure with reduced ejection fraction) 群(91例)とした。心筋生検は経静脈的に右室の心室中隔から施行した。collagen volume fraction (CVF, %)は、1視野に占める線維化部分の割合を表すもので、エラスティカ・マッソン染色の標本を用いて算出した。さらに、HFPEF群、HFREF群それぞれにおいて、CVFの中央値を用いて、軽度線維化群と高度線維化群に群別した。予後に関しては、当科のデータベースを用い、全死亡と心イベント(心臓死、突然死、心不全による入院)について調査を行った。

(倫理面への配慮)

本学倫理委員会の承認を得た上で、対象患者から書面にて承諾を得た。

C. 研究結果

平均追跡期間は両群ともに41ヶ月であった。CVFはHFPEF群で $1.83 \pm 1.54\%$ 、HFREF群で $2.07 \pm 2.35\%$ で有意差を認めなかった。HFPEF群で、軽度線維化群と高度線維化群の5年間のイベント回避率に有意差がなかったのに対し(軽度線維化群 vs. 高度線維化群; 93.8% vs. 89.8% , $P=0.645$)、HFREF群では生存率(95.0% vs. 71.2% , $P=0.004$)、イベント回避率(90.5% vs. 58.6% , $P=0.003$)ともに高度線維化群で優位に低値であり、これは多変量解析により背景因子を調整した後も同様の結果であった。

D. 考察

本研究では、CVFが高い患者において、低い患者と比較し予後が悪いという結果が示された。心筋の線維化を評価する方法としては、心臓MRI、血中のコラーゲン合成マーカー等の方法がある。しかし、MRIの場合、びまん性の心筋線維化の評価が困難であるという欠点があり、また、コラーゲン合成マーカーに関しては、心臓以外の線維化の影響を受けるという短所がある。それに対し、心筋生検のサンプルを用いた線維化の評価では、心筋局所の線維

化を評価できるという長所があると考えられる。

また、CVF の値は LVEDP とも有意な相関関係を有していた。この事は、心筋の線維化が拡張障害を惹起することで心不全の予後悪化に寄与している可能性を示唆している。

E. 結論

これらの結果より、心筋の線維化は、特に HFREF 群において予後の推定に有用であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Satoh K, Nakano M, Nakayama M, Shimokawa H.

Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. *Circ J.* 2011; 75:2605-13.

2. 学会発表

青木竜男, 下川宏明ほか, Prognostic impact of myocardial fibrosis in systolic heart failure - New aspect of usefulness of myocardial biopsy -, 2009 年日本循環器学会総会, 2009 年 3 月 20-22 日、大阪

青木竜男, 下川宏明ほか, Prognostic impact of myocardial fibrosis in heart failure patients -Usefulness of myocardial biopsy-, 2010 年日本循環器学会総会, 2010 年 3 月 5-7 日、京都

青木竜男, 下川宏明ほか, Gender difference in prognostic impact of myocardial fibrosis in heart failure patients, 2011 年日本循環器学会総会, 2011 年 8 月 3-4 日、横浜

青木竜男, 下川宏明ほか, Myocardial interstitial fibrosis as a prognostic factor in non-ischemic heart failure - Usefulness of myocardial biopsy -, 2011 年日本心不全学会総会, 2011 年 10 月 13-15 日、鹿児島

青木竜男, 下川宏明ほか, Prognostic impact of myocardial fibrosis in patients with heart failure -Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure-, 2011 年アメリカ心臓協会学術集会, 2011 年 11

月 12-16 日、フロリダ州オーランド、米国

G. 知的所有権の取得状況

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

特発性心筋症に関する調査研究

—心不全における心腎連関の新規分子メカニズムの同定—

研究分担者：永井 良三（東京大学医学部附属病院 循環器内科）

研究要旨 心不全において、腎機能低下は重要な予後規定因子である。また、この機序として心腎連関の存在は臨床知見から明らかであるが、心腎連関の機序は現在明らかとはなっていない。我々は、レニンアンギオテンシン系とは別に、心不全時に腎臓集合管上皮細胞の活性化を介して分泌される GM-CSF が血中に増加することにより心臓マクロファージを活性化し、心不全に対して保護的に働くとする新たな心腎連関の機序をマウスにおいて同定した。この経路の活性化は集合管上皮細胞内で転写因子 KLF5 の活性化を介しており、集合管上皮細胞特異的 KLF5 ノックアウトマウスにおいて、心不全モデルを作成すると、GM-CSF の分泌が野生型に対して低下しており、心臓マクロファージの活性化が生じず、心不全が重症化し、死亡が増加した。このマウスに GM-CSF を投与したところ、心機能は改善し、心不全死が減少した。さらに、野生型マウスの心不全モデルに抗 GM-CSF 中和抗体を投与したところ心不全は悪化し、死亡が増加した。腎臓由来の GM-CSF による心臓マクロファージの活性化は心腎連関の中心的経路であると考えられた。人においても心不全時にその重症度の増加に伴い血中 GM-CSF 濃度の上昇が報告されており、GM-CSF は新規心不全のマーカーまたは治療薬となり得る可能性が考察された

A. 研究目的

心不全の予後規定因子とし、腎機能低下が上げられ、近年心腎連関 (cardiorenal syndrome) という概念が登場した。しかし、そのメカニズムは、現在のところ不明である。

転写因子 KLF5 は血管平滑筋細胞、心臓線維芽細胞に発現しており、それぞれの細胞で疾患の発症に関わるが、腎臓にも発現しており、本研究計画では、腎臓における KLF5 の働きを検討すること、および心臓・腎臓の両者に KLF5 が発現していることから、心腎連関に KLF5 が何らかの関与をしていないかどうか検討し、新規治療標的の探索を行う事を目的とする。

B. 研究方法

細胞培養—ヒト腎臓尿細管上皮細胞、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVECs、4~6 継代目を使用)は三光純薬より購入し、EGM-2 培養液にて 5% CO₂、37 ° C インキュベータ内で維持した。

蛍光免疫染色—標準的プロトコールにて 1 次抗体、2 次抗体反応。Alexa Fluor 488 green および Alexa Fluor 635 red (Life Technologies)にて発色。共焦点レーザー顕微鏡 (Carl Zeiss LSM510)(Carl Zeiss, Jena, Germany)にて観

察した。

RNA 干渉—Small interference RNA (siRNA) コンストラクトは siGENOME SMARTpool (Dharmacon)を使用 (100 pmol)。細胞へのトランスフェクションは Lipofectamine 2000 (Invitrogen)を使用。6-well ディッシュにて、80% コンフルエントの腎臓尿細管細胞、マウス由来の集合管上皮細胞、HUVECs 細胞 (3 x10⁵ cells/well) に導入した。

動物実験—腎臓集合管特異的 KLF5 ノックアウトマウス (*Klf5^{Fl/Fl}; Aqp2Cre*) は Jackson Laboratories より購入した *Aqp2-Cre* マウス 10 週齢の SPF 雄を使用、当研究室で作出した *Klf5^{fl/fl}* マウスと交配し作出した。腎疾患モデルは、一側尿管結紮モデルを使用した。心不全モデルは、横行大動脈を縮搾するモデルを用いて、圧負荷心不全モデルを使用した。

フローサイトメーター—腎臓または心臓をコラゲナーゼまたはエラスターゼを用いてシングルセルにした後、FACS ariaIII を用いて、細胞表マーカーによる細胞の同定およびセルソーティングを行い、回収した細胞をサイトスピンを用いて観察または、RNA を回収して、遺伝子発現を評価した。

クロマチン免疫沈降-KLF5 抗体を用いて、標準的プロトコールにてクロマチン免疫沈降を行い、高速シーケンサー（イルミナ GAIIX）を用いて、転写因子 KLF5 の結合サイトを同定した。

（倫理面への配慮）

本研究計画では人を対象とする研究を行わなかった。また、動物実験については、大学等における動物実験について（文部省学術国際局長通知、昭和 62 年 5 月 25 日）、東京大学の動物実験利用規則およびトランスジェニック動物の利用指針に沿って、実験動物の利用は厳密に、human care に留意して行われた。また培養細胞で可能な実験に関しては積極的に培養細胞を用いる。遺伝子組み換え実験については「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 16 年 2 月 19 日）」を遵守し、平成 16 年 9 月 10 日の東京大学医学部組み換え DNA 実験安全委員会において承認を受けており、適切な拡散防止措置がとられた。

C. 研究結果

腎臓において、KLF5 は集合管上皮細胞に特異的に発現しており、腎臓集合管特異的 KLF5 ノックアウトマウスに腎障害モデルを作成すると、野生型マウスに比較して、疾患の程度が軽度であった。以上から KLF5 は腎疾患の発症に関与することが明らかとなった。そのメカニズムは、集合管上皮細胞の KLF5 は腎ストレスが加わると標的遺伝子を S100A8, S100A9 に変更し、これら二つの因子が分泌される。S100A8/S100A9 はヘテロダイマーを形成し、M1 マクロファージを腎臓に誘導し、腎尿細管のアポトーシスを誘導し、腎障害を起こすという機序であった。

次に、腎臓特異的 KLF5 ノックアウトマウスに、心不全モデルを作成すると、野生型マウスに比較して、明らかに心機能の悪化が強く、早期に心不全を発症することが明らかとなった。この結果から、腎臓の KLF5 が心腎連関に関与することが明らかとなった。そのメカニズムは、心臓ストレスがかかると交感神経を介して腎臓にシグナルが入り、集合管上皮細胞の KLF5 が誘導され、GM-CSF が誘導される。血中に増加した GM-CSF は心臓のマクロファージを増加させ、心臓のマクロファージの増加が心不全に対して、心保護的に働くためと考えられた。

D. 考察

転写因子 KLF5 は腎疾患の発症に関わっているのみならず、血中の GM-CSF を介して、心不全の発症にも関わっていた。

E. 結論

GM-CSF は心腎連関の治療標的として今後期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujiu, K, Manabe I, Nagai, R, Renal collecting duct epithelial cells regulate inflammation in tubulointerstitial damage in mice, *J Clin Invest* 121, 3425-41, 2011

2. 学会発表

1. 藤生克仁, 心腎連関の機序に関する研究と新規治療標的分子の検索, CKD Award 2011, 2011/11/19, 東京
2. Fujiu K, Manabe I, Nagai R, Renal Collecting Duct Epithelial Cells Regulate Inflammation in Cardio-Vascular-Renal Interactions, 第 75 回日本循環器学会学術集会 シンポジウム, 2012/3/16-18, 福岡
3. Fujiu K, Manabe I, Nagai R, Renal Collecting Duct Epithelial Cells Regulate Inflammation in Chronic Kidney Disease and Cardiorenal Interactions, Annual Scientific Session of American Heart Association, 2011/11/12-16, Orlando, USA
4. Fujiu K, Manabe I, Nagai R, Renal Collecting Duct Epithelial Cells Regulate Inflammation in Cardio-Vascular-Renal Interactions, The 28th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section, 2012/3/12-22, Tokyo, Japan

G. 知的所有権の取得状況

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

特発性心筋症に関する調査研究

—リプログラミング技術による心筋細胞の再生と新しい心臓病治療法の開発—
研究分担者：家田 真樹・福田 恵一（慶應義塾大学医学部 循環器内科）

研究要旨

心筋は終末分化細胞で再生能力がないため、心臓障害後は心臓内の線維芽細胞が増殖・癒痕化し心機能は低下する。我々はマウス心臓線維芽細胞に心筋細胞特異的な 3 つの転写因子を導入することで、iPS 細胞のような幹細胞を経ることなく直接心筋様細胞（誘導心筋細胞：induced cardiomyocyte）を作成することに成功した (Ieda M., Cell, 2010)。この方法は (1) 線維芽細胞から直接心筋細胞のみを作成できる (2) 線維芽細胞から心筋細胞作成までの時間が短縮する (3) 細胞移植の必要がなくなるなど大きな利点があり、これまでの幹細胞を用いた再生医療の課題を一気に解決できることが期待される。本研究ではヒトの心臓線維芽細胞から直接心筋細胞を作成することを目標とする。これまでの検討でヒト心臓線維芽細胞の適切な培養条件や遺伝子導入法の確立に成功した。また preliminary ではあるが線維芽細胞に複数の遺伝子を導入したところ心筋遺伝子の発現や心筋蛋白発現が上昇することがわかった。今後本研究の成功のためにはさらに詳細な研究・検討を要する。本研究実現により心臓再生医療実現を大きく加速させることが期待される。

A. 研究目的

心臓病、心筋梗塞は死亡原因の常に上位を占め、生活習慣病の合併症の中で新しい治療の開発が望まれている。心臓病治療が難しい理由としては心筋細胞が終末分化細胞であることが挙げられる。心筋梗塞などの心臓障害後、心筋細胞は再生できず、梗塞巣は心臓内の線維芽細胞の増殖により線維癒痕化し心機能は低下する。iPS 細胞（人工多能性細胞）を初めとした幹細胞は心臓再生医療の細胞源として期待されるが、その使用には分化誘導効率、腫瘍形成の可能性、移植後の細胞生着など様々な問題点が指摘されている。もし心臓内にもともと多数存在する心臓内在性の線維芽細胞を直接心筋細胞に生体内で高率に転換できればこれらの問題を解決できる。我々はマウス心臓線維芽細胞に心筋細胞特異的な 3 つの因子を導入することで、ES 細胞（胚性細胞）や iPS 細胞のような多能性幹細胞を経ることなく直接心筋細胞を作成することに成功した (Ieda M et al., Cell, 2010)。我々はこの細胞を誘導心筋細胞（induced cardiomyocyte）と名付けた。この誘導心筋細胞は機能的にも心筋細胞と非常に近い働きをもっており、心筋梗塞などの心臓疾患を対象とした再生医療のリソースとして活用できることが期待される。

B. 研究方法

1. ヒト心臓線維芽細胞から直接リプログラミングによる心筋細胞誘導の系を確立する。

(1) ヒト心臓線維芽細胞から心筋細胞を誘導するスクリーニングの系を確立する

(2) 14 遺伝子から心筋リプログラミングに必須の因子を同定する

2. ヒト誘導心筋細胞と心筋細胞の相違を明らかにする。

(1) ヒト誘導心筋細胞の詳細な遺伝子プロファイル、生理的機能を検討する

(2) ヒト線維芽細胞から誘導心筋細胞への直接リプログラミングの過程を解析する

（倫理面への配慮）

研究対象となる心筋組織および心臓線維芽細胞は心臓病治療のために心臓外科手術を施行する患者より採取する。心筋組織は外科手術に必要な脱血のためのカニューレション挿入および心筋切除術の際に採取されるものであり通常の医療行為に付随して得られるものである。新たな操作を行うものではないため対象者に新たな負担を強いことは無く、また危険性も増大することはない。ヒト細

胞を用いた実験はすべて大学の倫理委員会に申請書を提出し、認可を得ている。

遺伝子組み換え実験はすべて大学の遺伝子組換え実験に関する監査委員会に申請書を提出し、認可を得た後に実験を行う。

動物実験は大学の動物実験委員会に申請し、同規則およびNIHのガイドラインに従うものとする。

本申請時点において、本研究に関する倫理申請、遺伝子組換え、動物実験はすべて承認を得ておりすべて認可されている。

C. 研究結果

1. ヒト心臓線維芽細胞から直接リプログラミングによる心筋細胞誘導の系を確立する。

1) ヒト心臓線維芽細胞の培養法、最適な遺伝子導入法の確立

これまでの実験でヒト心臓線維芽細胞の培養法、高率な遺伝子導入法の確立に取り組んだ。ヒト心臓線維芽細胞の培養はマウス同様にexplant culture法を用いた。その結果、約10日間で実験に必要な十分量のヒト心臓線維芽細胞の培養することに成功した。またできた線維芽細胞のcharacterizatioを行い、線維芽細胞マーカーのvimentinを100%発現しており、心筋マーカーのアクチニンを全く発現していないことを免疫染色で確認した。

次に様々な遺伝子導入法を試してみた。その結果レトロウイルスを用いることで85%以上の遺伝子導入効率を確立することに成功した。

2)心筋リプログラミング因子の同定

上記の方法を用いてヒト心筋リプログラミング因子の探索を行った。現在 preliminary ではあるが、複数の因子をコンビネーションで遺伝子導入することで心筋トロポニンT, サルコメアアクチニン、ANPなどの心筋特異的タンパク質の発現を確認できた。また心筋特異的遺伝子の発現もQRT-PCRで確認した。

D. 考察

本研究ではヒトの心臓線維芽細胞から直接心筋細胞を作成することを目標とする。これまでマウスで培った細胞培養技術、心筋細胞と心臓線維芽細胞の遺伝子発現の相違、マウス心筋誘導法などを応用し実験を進めてきた。これまで

の検討でヒト心臓線維芽細胞の適切な培養条件や遺伝子導入法の確立に成功した。また preliminary ではあるが線維芽細胞に複数の遺伝子を導入したところ心筋遺伝子の発現や心筋蛋白の発現が上昇した。今後本研究の成功のためにはさらに残りの検討課題の詳細な解析が必要である。

E. 結論

これまでの検討でヒト心臓線維芽細胞の適切な培養条件や遺伝子導入法の確立に成功した。また preliminary ではあるが線維芽細胞に複数の遺伝子を導入したところ心筋遺伝子の発現や心筋蛋白の発現が上昇した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tamura Y, Matsumura K, Sano M, Tabata H, Kimura K, Ieda M, Arai T, Ohno Y, Kanazawa H, Yuasa S, Kaneda R, Makino S, Nakajima K, Okano H, **Fukuda K**. 2011. Neural crest-derived stem cells migrate and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:582-589.
2. Onizuka T, Yuasa S, Kusumoto D, Shimoji K, Egashira T, Ohno Y, Kageyama T, Tanaka T, Hattori F, Fujita J, Ieda M, Kimura K, Makino S, Sano M, Kudo A, **Fukuda K**. *J Mol Cell Cardiol*. 2012. Wnt2 accelerates cardiac myocyte differentiation from ES-cell derived mesodermal cells via non-canonical pathway. *Mar*;52(3):650-9. Epub 2011 Nov 29.
3. Kimura, K., Ieda, M., and **Fukuda, K**. 2012. Development, maturation, and transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves. *Circ Res* 110:325-336.

2. 学会発表

1. Kouhei Inagawa, Rie Wada, Naoto Muraoka, Hiroyuki Yamakawa, Kazutaka Miyamoto, Tomohiko Umei, **Keiichi Fukuda, Masaki Ieda** . American Heart Association Scientific Sessions 2011, "Direct Conversion of Cardiac Fibroblasts into Cardiomyocyte-like Cells in Vivo" _Orlando, Florida, USA, 2011.11.15
2. 村岡直人、山川裕之、稲川浩平、宮本和享、和田りえ、梅井智彦、**福田恵一、家田真樹** . *Molecular*

Cardiovascular Conference II

心筋直接リプログラミングを改善するマイクロRNAの
同定 北海道キロロ 2011.9.3

3. Kouhei Inagawa, Rie Wada, Naoto Muraoka, Hiroyuki
Yamakawa, Kazutaka Miyamoto, Taketaro Sadahiro,
Tomohiko Umei, Keiichi Fukuda, Masaki Ieda
第 76 回日本循環器学会 “In Vivo Reprogramming of
Fibroblasts into Cardiomyocytes by Defined Factors”
福岡, 2012.3.18

G. 知的所有権の取得状況

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

特発性心筋症に関する調査研究

—ステロイド療法中の心臓サルコイドーシスにおける心外 Ga-67 再集積の臨床的意義—

研究分担者：和泉 徹（北里大学医学部 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

サルコイドーシスの死因の3分の2以上は、サルコイドーシスの心病変であり、心臓サルコイドーシス（心サ症）の治療が予後を左右する。すなわち、心サ症におけるステロイド療法は予後を改善し、心機能を温存する。一方、ステロイド療法中に心イベントを起こした場合、それが心サ症の炎症再燃によるのか、元来の心機能低下などによるのかの判断が、ときに難しい。ところで、ステロイド療法の開始により一度消失した Ga-67 の集積が、心臓では消失したままであっても、胸郭内リンパ節にのみ再集積を認めることがある。その臨床的意義を明らかにすべく、心サ症におけるステロイド療法中の胸郭内リンパ節への Ga-67 集積の動向と臨床指標の比較検討を行った。

B. 研究方法

2002-10年に、当院にて診断の手引きを用いて心サ症と診断された23症例のうち、治療前に胸郭内へ Ga-67 の集積を認め、ステロイド治療が開始された連続18症例を対象とした。ステロイド治療は、プレドニゾロン（PSL）を初期投与として1日30mgを4週間行い、その後2~4週間ごとに5mgずつ減量し、維持期には5mgで継続投与された。ステロイド導入前、初期投与終了後、維持期に各種検査を行った。Ga-67 シンチグラムは、ステロイド導入前と初期投与終了後に行い、維持期には約1年ごとに行った。Ga-67 シンチグラム所見の推移の臨床的意義を導くため、

まず心イベントの発症と各種検査所見との関連を検討した。次いで、ステロイド治療中の Ga-67 の縦隔への再集積と各種検査所見の関連を検討した。

C. 研究結果

心サ症と診断され治療前に胸郭内リンパ節に Ga-67 の集積を認めた18例のうち、維持期に6例の心イベントを認めた。心イベントとして、突然死が2例、心不全入院が4例であった。ステロイド導入前の臨床背景には、各種バイオマーカーや心エコー図所見を含め、イベント有無による両群間で有意差は認めなかった。ステロイド治療前に認められていた Ga-67 の集積は、ステロイド治療にて全症例でいったん消失した。維持期の臨床指標をみると、心イベント発生群では左室駆出率が有意に低値であり（ 44 ± 9 vs $58\pm 7\%$, $P<0.01$ ）、左室拡張末期径は有意に拡大し（ 61 ± 12 vs 49 ± 5 mm, $P<0.01$ ）、BNPも有意に高値であった（ 352 ± 232 vs 72 ± 45 pg/ml, $P<0.01$ ）。また、維持期の胸郭内リンパ節への Ga-67 の再集積は、9症例で認められ、心イベント発症群で有意に高率であった（71 vs 27%, $P<0.05$ ）。次いで、維持期の胸郭内リンパ節への Ga-67 の再集積の有無で2群に分け検討を行うと、ステロイド導入前の患者背景では、左室駆出率などのエコー図指標に両群間で有意差はなかったが、Ga-67 が再集積した群では初期投与終了後から維持期にかけて有意に心機能が低下し（ -8 ± 8 vs $-1\pm 2\%$, $P<0.05$ ）、心イベントの発症も有意に多か