

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル: 3243 変異を有するミトコンドリア病の心筋障害

お名前・ご施設名: 後藤雄一

国立精神・神経医療研究センター

ミトコンドリア病のなかで最も頻度の高い変異は m. 3243A>G 変異であり、脳卒中様の症状を伴う MELAS の臨床病型以外に、重篤な場合は Leigh 脳症、比較的臓器症状が限定されている糖尿病／難聴など様々な表現型がある。これらの表現型の違いは、3243 変異が各種臓器、組織にどのように存在しているかに依存すると考えられ、たとえば個々の病型での心筋病変の頻度や重症度に一定の傾向があるかどうかは不明である。

国立精神・神経医療研究センターには、ミトコンドリア病の診断目的で送付されてきた骨格筋（もしくは血液）で同定された 3243 変異をもつ例が 200 例を超えている。臨床経過の中での心筋障害の有病率やその特徴を把握するためには継時的な観察研究を行う必要があるが、まずは診断時における心症状の有無をまとめることで、3243 変異を有するミトコンドリア病における心筋障害の頻度を概観する。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル: 加齢と心不全: Senescence marker protein 30 の
機能解析

お名前・ご施設名: 竹石恭知
福島県立医科大学医学部循環器・血液内科学講座

【目的】 Senescence marker protein 30 (SMP30)は加齢に伴い減少する分子量 34 kDa のタンパク質として同定された。その後の解析により SMP30 は抗老化蛋白として機能していることが示唆されている。我々は SMP30 の心臓リモデリングにおける役割について検討した。【方法と結果】 野生型(WT)マウスでは加齢に伴い左室心筋での SMP30 の発現低下を認めた。WT マウスに大動脈狭窄手術を行い、圧負荷肥大心を作成した。また、冠動脈左前行枝を結紮し、心筋梗塞を作成した。左室心筋での SMP30 発現レベルはシャム手術を行ったコントロール群と比較し、圧負荷肥大心、心筋梗塞後ともに著明に低下していた。10 週齢の WT マウスと SMP30 ノックアウト(KO)マウスに心エコー検査を行ったところ、心機能は両群間で差を認めなかった。次いでマウス皮下にインフュージョンポンプを植込み、アンジオテンシン II (AII)を持続投与した。AII 投与により心筋での SMP30 の発現低下を認めた。AII 投与 2 週間後、SMP30 KO マウスでは、WT マウスと比べて心重量および心筋細胞の横断面積は大きく、また心筋組織の線維化の進行を認めた。心エコー検査では、SMP30 KO マウスは、WT マウスと比べて左室収縮能および拡張能の低下と左室拡張末期径の増大を認めた。老化の生化学マーカーである senescence associated- β -gal 染色では、陽性心筋細胞数は WT マウスと比べて SMP30 KO マウスで有意な増加を認めた。SMP30 KO マウスでは老化遺伝子の一つである p21 遺伝子の発現が増加していた。また、SMP30 KO マウスでは WT マウスより AII による活性酸素種産生の増加、c-Jun-N-terminal kinase のリン酸化活性の上昇、Bax/Bcl 比の上昇、Tunnel 陽性細胞数の増加を認めた。【結論】 SMP30 は抗酸化作用、抗アポトーシス作用を介して心臓リモデリングを抑制することが示唆された。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル: 変異トロポニンT導入拡張型心筋症マウスにおける
アリスキレンの予後改善効果の検討

お名前・ご施設名: 本郷 賢一、吉村 道博
東京慈恵会医科大学循環器内科

前回の報告で、直接レニン阻害薬アリスキレンが、遺伝性拡張型心筋症の原因遺伝子の一つであるトロポニン T 欠失変異 ($\Delta K210$) を導入したノックインマウス (DCM マウス) に対して予後改善効果を認め、心機能の改善及び心筋線維化の抑制効果も認めることを報告した。また、細胞内 Ca 動態についての検討より、DCM マウスで生じていた細胞内 Ca 濃度変化の増大と収縮張力の低下が、アリスキレンにより一部改善することも明らかになった。今回、アリスキレン効果の細胞内メカニズムを解明する目的で、細胞内 Ca 動態関連蛋白及び線維化に関連する因子につき、RT-PCR により mRNA レベルで検討した。筋小胞体 Ca 放出チャンネル (RyR)、筋小胞体 Ca 取り込みポンプ (SERCA) 及び SERCA 機能調節蛋白 (PLN) の mRNA 発現は、DCM マウスで低下しており、特に SERCA 発現低下が顕著であった。上記 RyR、SERCA、PLN の mRNA レベルは、アリスキレン投与によりコントロールマウスと同程度にまで改善していた。また、線維化マーカーの一つである CTGF の mRNA 発現は、DCM マウスで著明に上昇しており、アリスキレン投与により抑制されることが明らかとなった。炎症性サイトカインでは、IL-6 が DCM マウスで上昇傾向にあり、アリスキレン投与により IL-6 発現は著明に抑制されていた。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

北風班 特発性心筋症に関する調査研究

研究報告会 抄録

タイトル: 心不全患者における心イベント発生を予測する

関数の導出

お名前・ご施設名: 国立循環器病研究センター

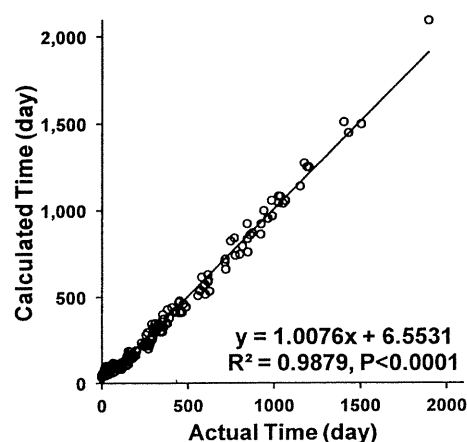
吉田朱美 朝倉正紀 北風政史

【背景】現在実臨床において、患者の予後は臨床試験の結果から予測するのみであり、それは平均値にすぎない。我々は $\tau = f(x_1, \dots, x_p)$ 、 x_1, \dots, x_p は各臨床パラメータ、 τ は心不全再入院あるいは心死亡までの日数と仮定した。これにより、我々は、心不全患者の予後を、全ての臨床パラメータを使用することにより、数式で導出することを試みた。

【方法】当院心不全科に2006年5月から2009年12月に、急性非代償性心不全 (ADHF) の診断にて入院し、退院後再びADHFの診断にて入院となった連続151名 (平均年齢: 68.6 ± 14.6 歳、男性61.6%) を対象とした。ADHFによる再入院確率は、ポアソン分布に従うと仮定し、臨床パラメータとADHF退院後再入院までの日数との関係を線形方程式で近似した。前者の仮定は、統計学的手法により証明し、各臨床パラメータの寄与率は、線形方程式の係数から評価を行った。

【結果】ADHFによる再入院の確率は、ポアソン分布に従うことが証明された。また、402因子のうち、正則化手法にて、再入院までの日数に大きな影響を及ぼしたのは、252因子であった。再入院までの実日数 (X ; 388 ± 377 days) 及びポアソン分布に基づく確率モデルの推定値 (X ; 388 ± 377 days) は、非常に強い相関を示した ($Y = 1.0076X + 6.5531$, $R^2 = 0.9879$, $p < 0.0001$)。

【結論】我々は、ADHFにて入院し、最適な治療後、退院となった患者の予後を推定する数式を求めることが可能であり、またその相関は非常に良好であった。



厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル： 直接リプログラミングによる心筋作製

お名前・ご施設名： 家田真樹・慶應義塾大学医学部

臨床分子循環器病学講座・循環器内科

福田恵一・慶應義塾大学医学部 循環器内科

4 因子導入による線維芽細胞から多能性幹細胞 (iPS 細胞) の樹立は、体細胞を多能性細胞に戻さず直接他の細胞系列に転換することが可能であることを示唆している。心臓内には多数の心線維芽細胞が存在するが、これまで体細胞を心筋に直接転換できる心筋マスター遺伝子は発見されていない。そこで私は単数ではなく複数の心臓形成因子を同時に導入することで、心線維芽細胞を直接心筋細胞にリプログラミングできるのではないかという仮説を立てた。

心筋リプログラミング因子の探索には胎児心筋細胞で特異的に発現する遺伝子をマイクロアレイで確認し (Ieda M et al, Dev Cell, 2009)、その中から 14 の候補因子を選択しスクリーニングを開始した。その結果、心臓発生に重要な 3 つの転写因子の導入により心線維芽細胞から心筋様細胞への分化転換を確認できた。誘導された心筋細胞では心筋特異的マーカーの発現、心筋細胞に類似したグローバルな遺伝子発現パターン、自律的な細胞の拍動が認められた。3 因子を導入した心線維芽細胞をマウス心臓内に移植したところ心筋様細胞への分化転換も観察された (Ieda M et al, Cell, 2010)。これらの結果から体細胞から心筋細胞への直接リプログラミングは可能と考えられる。心臓に多数内在する線維芽細胞を直接心筋細胞に転換する本技術は心臓再生医療の実現に向け大きなパラダイムシフトを起こすことが期待される

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル: 左心系心疾患を有する患者に合併する
反応性後毛細血管性肺高血圧症の臨床的重要性
お名前・ご施設名: 東北大学大学院 循環器内科学 下川宏明

【背景】

左心系心疾患において、後毛細血管性肺高血圧症の合併はその予後不良因子であるが、受動性後毛細血管性肺高血圧症と、更に肺動脈の収縮が加わった反応性後毛細血管性肺高血圧症の2種類に分類される。しかしながら、この後毛細血管性肺高血圧症の2つのタイプにおける臨床的重要性は不明である。

【目的】

左心系心疾患を有する安定慢性心不全患者に合併する後毛細血管性肺高血圧症、特に受動性と反応性後毛細血管性肺高血圧症の臨床的差異および生命予後に与える影響について検討した。

【方法】

2000～2010年、東北大学病院循環器内科で右心カテーテルにて血行動態評価を行った1685例の内、左心系心疾患を有しNYHA \geq IIである安定慢性心不全患者676例を解析対象とし、臨床的特徴、血行動態、生命予後について比較検討した。

【結果】

676名の内、158名に後毛細血管性肺高血圧症（平均肺動脈圧 \geq 25mmHgかつ平均肺動脈楔入圧 $>$ 15mmHg）を認め、58名が反応性後毛細血管性肺高血圧症（肺血管抵抗 $>$ 2.5 Wood単位）、残り100名が受動性後毛細血管性肺高血圧症（肺血管抵抗 \leq 2.5 Wood単位）であった。単変量ロジスティック回帰では、4つの因子が反応性後毛細血管性肺高血圧症と関連したが、多変量解析では女性（オッズ比2.12, 95%信頼区間1.05-4.30, $P=0.03$ ）が唯一の独立した規定因子であった。平均2.6年のフォローアップ期間中、125名（18%）が死亡し、その内訳は、22名が反応性後毛細血管性肺高血圧症、24名が受動性後毛細血管性肺高血圧症であった。多変量COX比例ハザードモデルでは肺血管抵抗の上昇が死亡の独立した予後規定因子であった（ハザード比1.18, 95%信頼区間1.03-1.35, $P=0.02$ ）。Kaplan-Meier解析では反応性後毛細血管性肺高血圧症患者は、受動性後毛細血管性肺高血圧症患者あるいは後毛細血管性肺高血圧合併のない患者と比較して、有意に予後不良であった。また反応性後毛細血管性肺高血圧症の存在は、虚血性心疾患の有無や左室駆出率によらず、有意な予後不良因子であった。

【結論】

これらの結果から、反応性後毛細血管性肺高血圧症は女性に多く、左心系心疾患による肺高血圧症の重要な独立した予後予測因子であることが示された。従って、反応性後毛細血管性肺高血圧症は左心系心疾患による肺高血圧症の重要な治療標的になりうることを示唆された。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル： 心サ症，非心サ症における心エコー所見の推移（第2報）

お名前・ご施設名： 寺崎文生，嶋本新作，神崎裕美子，石坂信和
大阪医科大学循環器内科

【目的】前回，サルコイドーシス（サ症）症例の心エコー所見の推移を検討し中間報告を行った。今回，さらに症例を増やして検討を行いその結果を報告する。

【方法】2002年から2011年の10年間に大阪医科大学循環器内科または葉山ハートセンターを受診したサ症患者79例の，心エコー所見を後ろ向きに検討した。このうち，心サ症は18例，平均年齢 57 ± 14 歳，非心サ症は61例，年齢 56 ± 16 歳。

【結果】前回、上記79例において，初回検査時、左室拡張末期径および左房径が非心サ症群に比較して心サ症群で有意に高値であり，左室駆出率（EF）は心サ症群で有意に低値であること，29例の心エコー所見の推移を検討した結果，非心サ症群においても経過中にEFの低下が見られる症例があることを報告した，今回，2回以上検査が施行され，心エコー所見の推移が観察されたサ症54例（心サ症14例，平均追跡期間：61月，非心サ症40例，平均追跡期間：60月）について検討結果をまとめる。さらに，初回、非心サ症と診断された症例の中に，観察期間中心機能が低下して心サ症と判明した症例が2例あり，その経過を報告する。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル: ステロイド療法中の心臓サルコイドーシス例に
おける心外への ^{67}Ga 再集積の臨床的意義

お名前・ご施設名: 石井俊輔・猪又孝元・和泉 徹

北里大学医学部循環器内科学

【背景】 ステロイド導入は、心臓サルコイドーシスの長期予後を改善する。しかし、ステロイドの適正使用に関する明確な臨床指標はなく、増量や中止の判断に苦慮することがある。

【方法と結果】 2002年から2010年に当科にて、心臓サルコイドーシスと診断され、心外にGa集積がみられ、ステロイド治療が開始された心臓サルコイドーシス18名を対象とした。観察期間 3.3 ± 2.1 年中に、6症例に心イベント(突然死2例、心不全入院4例)がみられた。遠隔期での心イベント発症の有無で2群に分けたが、ステロイド開始前の臨床背景には両群間で有意差は認めなかった。ステロイド開始にて、全症例で ^{67}Ga 集積が消失した。しかし、ステロイド減量中に一部の症例で縦隔への ^{67}Ga 再集積がみられた。 ^{67}Ga 再集積は、心イベント発症群で有意に高かった(83 vs 33%, $P < 0.05$)。また、経過観察期の左室駆出率が有意に低値(44 ± 9 vs $58 \pm 7\%$, $P < 0.01$)であり、BNPも有意に高値(325 ± 232 vs 72 ± 45 pg/ml, $P < 0.01$)であった。一方、心外への ^{67}Ga 再集積の有無で2群に分けたところ、再集積群では心機能低下が有意に進行した($-(8 \pm 8)$ vs $-(1 \pm 2)\%$, $P < 0.05$)。

【結語】 サルコイドーシスにおける心臓局所での炎症診断として、感度・特異度とも高い診断ツールは乏しい。全身性炎症疾患としてサルコイドーシスでは、心外、とくに縦隔での ^{67}Ga 集積は心病変での再燃をも示唆し、ステロイド量をはじめとする免疫調整療法のガイド指標となりうる。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

北風班 特発性心筋症に関する調査研究

研究報告会 抄録

タイトル： 心臓に限局するサルコイドーシス：診断基準の問題点お名前・ご施設名： 磯部光章東京医科歯科大学循環制御内科学

心サルコイドーシス症（心サ症）の診断は心筋生検での組織学的診断や他臓器での所見がある場合になされるが、組織診断には侵襲性、感度の点で問題がある。一方臨床的に病変が心臓に限局する症例があり、その診断・治療は現状の課題である。2001年から臨床的に心サ症の評価をした連続51症例を、他臓器所見もしくは心臓組織学的所見のある確診例（N=20）、心臓徴候が基準を満たすが心組織所見が無く他臓器のサ症所見もない疑診例（N=12例）、他臓器にサ症を認めるが心所見を満たさない非心サ症例（N=19）に分類し臨床的背景を比較した。高度房室ブロック、心室中隔基部の菲薄化、左室駆出率、心室頻拍、壁運動異常、心室瘤の6項目で確診例と疑診例で有意差がなかった。非心サ症例では心室頻拍、心室瘤、Gaシンチ（心臓）陽性所見は得られなかった。心筋生検2例の肉芽腫検出例では他臓器所見を認めず心臓限局心サ症であった。MRIで疑診例2例中2例に、非心サ症4例中3例で遅延造影所見を認めた。FDG-PET/CTでは確診例と疑診例はGradient SUVでは差がなく健常例と鑑別できる可能性がある。植込 device の使用率は確診例で73.7%、疑診例で63.6%であり非心サ症より有意に高率であった。疑診例でステロイドは8割に奏功した。以上より他臓器所見や組織学的に診断された心サ症と心臓限局心サ症疑診例の臨床的背景に差はなく、ステロイドやデバイス治療の必要性が認められた。組織診断を中心とした現在の診断基準の再検討が必要である。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル: 心肥大症例における Fabry 病スクリーニング

お名前・ご施設名: 安川秀雄、馬渡一寿、今泉 勉

久留米大学 医学部

Fabry 病は、ライソゾームの加水分解酵素である α ガラクトシダーゼ活性の低下により、本酵素で分解されるべきグロボトリアオシルセラミド (Gb-3) などの糖脂質が組織に蓄積し、多彩な臨床症状を示す遺伝病である。特に腎不全、心筋症や脳梗塞などは重大な合併症である。これまでに、心肥大症例に対する Fabry 病のスクリーニングが報告されているが、その有病率は 0%~12% と、報告によって有病率が大きく異なる。また、日常診療においては、心肥大症例に Fabry 病を見いだすことは極めて希である。 α ガラクトシダーゼ遺伝子には非常に多くの変異や多型が報告されている。最近、E66Q のような、以前は Fabry 病の原因と考えられていた変異が、実際には機能的な変異 (functional mutation) であることも明らかになりつつある。したがって、Fabry 病症例をスクリーニングする際、 α ガラクトシダーゼの酵素活性の測定と遺伝子解析を併せて行い症例を同定することが重要と考えられる。今回、われわれは、心エコーで左室壁厚が 13mm 以上の心肥大を有する男性症例 (n=725) において Fabry 病のスクリーニングを行った。一次検査では、血清中の α ガラクトシダーゼ活性を蛍光発色法にて測定。一次検査の酵素活性低下例には白血球の α ガラクトシダーゼ活性を蛍光発色法にて測定し、遺伝子解析を併せて行った。今回、本研究の結果を報告する予定である。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル: 心不全における心腎連関の新規分子メカニズムの同定

お名前・ご施設名: 藤生克仁、真鍋一郎、永井良三

東京大学医学部附属病院循環器内科

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。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

北風班 特発性心筋症に関する調査研究

研究報告会 抄録

タイトル：収縮期圧負荷刺激と拡張期伸展刺激による心筋の
応答性の差異に関する検討

お名前・ご施設名：井手友美 鬼塚 健 砂川賢二

九州大学大学院医学研究院 循環器内科

(背景) 心筋は、様々な機械的負荷により、いわゆる”remodeling”を行うことで、それぞれの環境に適応していることが示唆されている。圧負荷により肥大が、容量負荷により拡大が生じることはすでに知られているが、その具体的な心筋への刺激とその遺伝子発現制御と応答メカニズムについては不明である。今回われわれは、ランゲンドルフ灌流心において、高機能サーボポンプを用いて左室内の圧及び容量をコントロールすることで、収縮末期の圧負荷(SPO)、拡張末期の進展負荷(DPO)を独立して制御し、その後の心筋の応答の差異を mRNA および蛋白リン酸化を比較検討した。

(方法および結果) SPO および DPO の条件で 3 時間灌流した心筋から mRNA を抽出し、マイクロアレイによる網羅的解析を行った。SPO, DPO ともに変動している遺伝子には特有の機能はなく、一方で SPO で変動する遺伝子はその機能において主に心肥大に関連した遺伝子を認めた。DPO で変動する遺伝子はその機能において間質繊維化に関連した遺伝子の変動が有意であった。

(考察) 完全に収縮末期および拡張末期の負荷が制御された環境においては、心筋はそれぞれ全く異なる遺伝子応答を示すことが明らかとなった。これらの心筋の基本応答が様々な刺激においてそれぞれのリモデリングを生じている可能性が示唆される。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル: 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抑制する

お名前・ご施設名: 宍戸 哲郎 渡辺 哲 久保田 功

山形大学医学部内科学第一講座

High Mobility Group Box 1 (HMGB1) は生体内の細胞に豊富に存在する非ヒストン核蛋白の主要成分です。核内において DNA と結合し、ヌクレオソーム構造を弛緩させ転写因子の活性を間接的に調節したり、損傷 DNA に結合し DNA 損傷を修復するタンパクとして機能しています。しかし、心筋細胞における HMGB1 の動態やその機能はあきらかではありません。本研究の目的は、圧負荷による心臓リモデリングの過程における核内 HMGB1 の動態とその意義を明らかにすることです。培養心筋細胞では、Endohtelin-1 (ET-1) 刺激によって核内 HMGB1 がアセチル化を受け、時間依存性に核内から核外へ移行しました。また、SiRNA-HMGB1 により細胞内 HMGB1 を knockdown すると、ET-1 刺激による ANP mRNA の発現、BNP, ANP のリポーター活性が亢進しました。逆に、ET-1 で亢進した ANP mRNA 発現やリポーター活性の亢進は、HMGB1 の transfection によって抑制されました。これらことから、核内 HMGB1 の減少が心肥大や心不全の進展に関与していることが示唆されました。そこで、生体での HMGB1 の機能を明らかにするために、心臓特異的 HMGB1 過剰発現マウスに大動脈縮窄術 (TAC) を行い、野生型マウスと心機能の比較検討を行いました。TAC 手術による心肥大と心機能低下は HMGB1-TG マウスで有意に抑制されており、ANP や BNP などの胎児型遺伝子発現も抑制されていました。以上をまとめると、核内 HMGB1 の核外流出を抑制する機構の開発が新しい心不全治療のターゲットとなる可能性が示唆されました。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル：心不全・致死的不整脈の共通発症要因としてのリアノジン
受容体機能異常

お名前・ご施設名：山口大学医学部附属病院第二内科 矢野雅文

カテコラミン誘発性心室頻拍 (CPVT) でみられる RyR2 内点突然変異領域 {N 末端ドメイン(1-600)および中央ドメイン(2000-2500)} 間のドメイン連関障害が異常な Ca^{2+} 漏出を生じ、心不全や致死的不整脈の発症に関わる。今回、CPVT 患者で報告された RyR2 点突然変異を内在するノックインマウス(RyR2 S2246L : KI) を用いて、点突然変異の RyR2 内構造連関および局所的 Ca^{2+} 放出に及ぼす影響について検討した。

KI 単離心筋細胞では、SR Ca^{2+} 貯蔵量が WT より有意に少ないにも関わらず、cyclic AMP 投与による Ca^{2+} Spark 頻度の増加が WT より著明であった。点突然変異部位を内在するペプチド(DP2246 : RyR2 の 2232-2266 領域に対応) が相互作用しているドメインは心保護薬 K201 (JTV519) の結合部位(2114-2149)に近接しており、このペプチドの 2246 番 Serine を Leucine に置き換えたペプチド(DP2246mut : S2246L)は同部位への結合親和性が有意に高かった。

蛍光消退実験により、点突然変異に伴う 2246 ドメイン/K201 結合ドメイン間の強固な連関が、対となる形で N 末端/中央ドメイン間の unzipping をもたらしていることが明らかとなった。

特定の RyR2 点突然変異 (S2246L) においては、中央ドメイン内にあるサブドメイン間に異常に強固な連関が生じ、その結果、異常な Ca^{2+} 漏出が引き起こされ、致死的不整脈を発症することが示唆された。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル： 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-

お名前・ご施設名： 松山高明，植田初江
国立循環器病研究センター
臨床検査部 臨床病理科

不整脈の非薬物療法として高周波カテーテル心筋焼灼術（以下 RFCA）が普及し、器質的心疾患に伴う心室頻拍（VT）に対しても積極的に行われている。RFCA では不整脈源となる病変を選択的に治療するため、治療した周囲を病理学的に検索することは、不整脈源となる場所の特徴を知る上で意義深い。しかし、RFCA 後の症例の病理解剖の機会は少なく症例の蓄積が重要である。今回は二次性心筋症（Becker 型筋ジストロフィによる心筋症、多発筋炎による心筋症）に伴う VT に対する RFCA 治療後の剖検例を検索し、その組織学的特徴を特発性心筋症例の病変と比較して検討した。症例 1: 34 才男性。22 才時から心不全症状が出現し、Becker 型筋ジストロフィと診断。3 年前に VT に対し RFCA 治療をされたが、責任病変部位は同定困難で十分な治療効果が得られなかった。その後心不全の増悪で死亡。病理解剖では心室は拡張型心筋症様に拡大し、高度のびまん性間質線維化が心室壁中層に分布していたが、RFCA の瘢痕はわずかに線維化の高度な部分に接する程度であった。症例 2: 57 才代女性。45 才時に多発筋炎と診断されステロイドの投与を開始。2 年前より心不全症状とともに VT が頻回に出現。RFCA が施行され VT の頻度は著減した。2 年後に肺塞栓症により死亡。病理解剖では左室前側壁基部に局在性の高度の壁菲薄化がみられた。ここの線維化は心内膜側に強く、残存心筋はわずかであった。RFCA の瘢痕はむしろ中隔の残存心筋の多い散在性の線維化部位で、ほぼ完全に心筋が脱落した置換性線維化部位ではなく、残存心筋を有するまばらな線維化部位が不整脈源となった可能性も考えられた。非虚血性心筋症では心筋中層から心外膜側の線維化が主体で、この部位が不整脈源になりやすいとされるが、二次性心筋症では疾患ごとに異なるパターンをとりその組織学的特徴を把握することも重要である。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル：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

名前・施設名：高崎州亜、宮田昌明、鄭 忠和
鹿児島県鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
循環器・呼吸器・代謝内科学

【背景および目的】高血圧症例において、左室肥大は独立した予後規定因子である。一方、左室肥大パターンにより予後が異なり、求心性肥大で最も予後不良であると報告されている。しかしながら、肥大パターンと左室機能障害との関係について未だ十分に検討されていない。本研究の目的は、Tei index を含めた心エコー指標を用いて高血圧性左室肥大パターンと左室機能障害の関係を検討することである。

【方法】対象は、未治療の本態性高血圧症連続 60 症例（男性 30 例、女性 30 例、平均年齢 50 ± 14 歳）。心エコー法を用いて、左室心筋重量係数および左室相対壁厚を算出し、①正常型②求心性リモデリング③遠心性肥大型④求心性肥大型の 4 つの肥大パターン群に分類した。また、左室駆出率、僧帽弁 E/A 比、左室 Tei index、駆出時間、等容収縮時間、等容拡張時間をそれぞれ求めた。

【結果】1) 正常型 22 例、求心性リモデリング 9 例、遠心性左室肥大型 12 例、求心性左室肥大型 17 例であった。2) 左室心筋重量係数は、収縮期血圧 ($p < 0.01$)・左室駆出率 ($p < 0.05$)・僧帽弁 E/A 比 ($p < 0.05$)・左室 Tei index ($p < 0.0001$)とそれぞれ有意な相関を認めた。多変量解析では、左室 Tei index のみが左室心筋重量係数の独立した規定因子であった ($p < 0.01$)。3) 左室 Tei index および等容収縮時間は、求心性肥大型が他 3 群全てと比較し有意に増大していた ($p < 0.05$)。等容拡張時間は、求心性肥大型において正常型およびリモデリングと比較し有意に延長していた ($p < 0.01$)。駆出時間は、4 群間に有意差を認めなかった。

【総括】高血圧性肥大に伴う心機能障害の評価において、左室 Tei index は従来の心機能指標と比べより良い指標と考えられた。未治療の本態性高血圧症例において、4 つの肥大パターンのなかで求心性左室肥大型が最も心機能障害が強いことが示唆された。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル：糖尿病性拡張不全心におけるセリンプロテアーゼ
Dipeptidylpeptidase4 の役割

お名前・ご施設名：名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学
坂東泰子 重田寿正 室原豊明

【背景】セリンプロテアーゼの一つである dipeptidyl peptidase (DPP4)阻害剤が急性心筋梗塞後の予後・心リモデリング改善作用を有することが報告されているが、慢性心不全における病態意義は不明である。

【目的】糖尿病誘発性拡張不全心における DPP4 の役割をモデル動物を用いて解析し、心不全患者検体におけるそのバイオマーカーとしての意義を明らかにする。

【方法】雄 10 週令 Wistar ラットをストレプトゾトシン誘発により 9 週間高血糖暴露した群 (DM-vehicle) および DPP4 阻害剤ビルダグリプチンを投与した群 (DM-Vilda) 同一週令の非糖尿病化コントロール群 (ctl) の計 3 群を作成し、各心筋組織標本に対して、①抗 CD31 抗体及び抗 dystrophin 抗体を用いた免疫二重染色による心筋毛細血管密度・心筋細胞サイズ変化、②in situ および in vitro での心筋 DPP4 活性の検出③免疫蛍光染色による心筋 DPP4 の局所発現の共焦点顕微鏡による観察④左心臓カテーテル及び心エコーによる心機能解析、さらに、⑤当施設の心不全患者データベースより、拡張不全を呈する患者計 30 例において、冠静脈洞血 (CS)・末梢静脈血 (PV)・冠動脈血 (CA) における DPP4 活性変化を測定するとともに、各種心不全指標との相関を解析した。

【結果】DM-vehicle 群は心筋毛細血管密度低下・心筋細胞サイズの低下、心筋間質線維化及び組織低酸素の増強を認めた。DM-Vilda 群ではこれら心筋毛細血管密度低下・心筋細胞サイズの低下を認めなかった。DM-vehicle 群では in situ および in vitro とともに心筋 DPP4 活性亢進を認めた。免疫蛍光染色により心筋組織における DPP4 発現は心筋毛細血管内皮に局在した。DM-vehicle 群心筋では、ctl 群と比し、心筋 SDF-1 α 含有量が有意に低下していたが、DM-Vilda 群では心筋 SDF-1 α 含有量には差はなかった。左心臓カテーテル及び心エコーによる心機能解析により、DM-vehicle 群で認められた拡張機能障害は、DM-Vilda 群において改善していた。拡張不全患者の CS 血 DPP4 活性は PV 血 DPP4 活性と強い相関を有した[R=0.532 (P=0.003)]。一方 CA 血における DPP4 活性には相関は認められなかった。糖尿病の合併は、CS 血 PV 血中の DPP4 活性を増加し、これら指標は、心拡張能の指標である E/e' と正の相関を示した[R=0.386 (P=0.04)]。【結論】本研究から、高血糖状態は DPP4 活性を亢進させ、心臓での SDF-1 α 分解を介して毛細血管新生低下させる結果、心リモデリングを惹起する可能性が示唆され、末梢静脈血 DPP4 は拡張機能障害のマーカーとなりうる可能性が示唆された。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル: 心移植後の LOS の危険因子

お名前・ご施設名: 中谷武嗣、藤田知之、戸田宏一、小林順二郎、

築瀬正伸、瀬口理、村田欣洋、植田初江

国立循環器病研究センター

移植部、心臓血管外科、病理

Primary graft dysfunction (PGD)は、心臓移植後における早期死亡の主原因とされ、国際レジストリーでは移植後 30 日以内の死亡原因の第一位で、20%以上にみられると報告されている。しかし、我が国ではドナー不足が顕著であり、マージナルドナーを受け入れることが必要な状態である。ドナー選択基準を拡大することによる臨床成績への影響について、必ずしも臨床成績を悪化させないとの報告もあり、移植後の PGD に関するドナー関連の危険因子は未だ明確ではない。

そこで、移植術後の心拍出症候群 (LOS) と長期生存に関連するドナー関連因子に関して、当センターでの心臓移植 36 例 (平均 38 歳、男性 75%、原病の 89%が DCM) で検討した。なお、36 例全例が Status 1 での待機で、平均待機期間 30 ヶ月、30 例が補助人工心臓装着例であった。ドナーは男女同数、平均 39 歳、強心薬平均 8 ヶ月、平均虚血時間 209 分であった。心筋保護液は、後半 30 例では Celsior 液を用いた。免疫抑制療法は、サイクロスポリン/タクロリムス、セルセプト、ステロイドの三者併用療法を基本とした。長期予後に関しては、36 例中 1 例が 4 年後に感染症にて死亡したのみで、最長 12 年を超え、10 年生存率は 95%であった。36 例中 7 例に PGD を認め、内 2 例では補助循環を必要とした。しかし、1 週間後、および 1 ヶ月後における心機能には差を認めなかった。PGD に関係するドナー因子を検討すると、高濃度の強心剤投与、LVEF<55%以下、LVDd<36mm が関係していた。これらより、ドナー心が小さい場合、収縮力が低下している場合および高濃度の強心剤を必要とする場合には、ドナーの選択を慎重に行う必要がある。しかし、慎重な選択に加え、適切な治療を行うことで、良好な長期予後が期待できる。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

北風班 特発性心筋症に関する調査研究

研究報告会 抄録

タイトル：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

お名前・ご施設名：加藤真帆人、中井俊子、田野絢子、笠巻祐二、相澤芳裕、
小橋船達也、國本 聡、渡邊一郎、廣 高史、平山篤志
日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

肥大型心筋症の中には、労作あるいは左室容量が減少するような条件が加わったときのみ左室流出路狭窄を呈する症例があることが知られている。この潜在性左室流出路狭窄を呈する肥大型心筋症は、常時狭窄が認められる閉塞性肥大型心筋症と同様に、薬物治療もしくは経皮的心室中隔焼灼術などの非薬物治療により積極的に左室流出路の圧較差を軽減すべきかどうか十分なエビデンスはなく、いまだ議論がなされているところである。また、潜在性左室流出路狭窄を呈する肥大型心筋症の予後について、閉塞性もしくは非閉塞性肥大型心筋症と比較したデータは少なく、治療方針の統一化がなされていない一因となっている。

本研究はドブタミン負荷心臓超音波検査にて潜在性左室流出路狭窄が確認できた肥大型心筋症について、その心臓の構造と心筋の性状を観察し、閉塞性肥大型心筋症および非閉塞性肥大型心筋症と比較し、それぞれの予後調査を行うことである。

2010年4月1日以降、当科を受診した肥大型心筋症患者で、本研究の趣旨に賛同され、同意書が取得できた全患者を登録した。登録後、経胸壁心臓超音波検査、ドブタミン負荷心臓超音波検査、および Gadolinium 造影心臓 MRI を施行した。心臓超音波検査は左室収縮機能、拡張機能、不均等な心筋肥大の評価、僧帽弁機構の収縮期前方運動 (SAM)、左室流出路における左室駆出血流速波形を記録し、最大血流速度、最大圧較差を計測した。心臓 MRI では Gadolinium により心筋の造影を行い、特に遅延相における心筋組織の線維化を評価した。

2011年12月31日までに登録を行った非閉塞性肥大型心筋症 15 名中 9 名で潜在的左室流出路狭窄が確認された。負荷試験による左室流出路の圧較差増大を既定する予測因子は、安静時における胸部圧迫感の出現、意識消失の既往、および形態的には不完全な SAM であった。また、心臓 MRI 検査では、負荷をかけても左室流出路狭窄が誘発されない症例の中に、Gadolinium による造影の遅延相で、心筋の線維化が示唆され、肥大型心筋症の拡張相への移行期と判断される症例が 1 例認められた。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
北風班 特発性心筋症に関する調査研究
研究報告会 抄録

タイトル： 肥大型心筋症患者における死因と遺伝学的予後規定因子

お名前・ご施設名： 藤野 陽、今野 哲雄、山岸 正和

金沢大学循環器内科

目的：肥大型心筋症は、サルコメア遺伝子変異を原因とする特発性心疾患である。肥大型心筋症患者の管理においては、若年者の突然死と中年期以降の心不全が問題となる。肥大型心筋症の遺伝子検索が可能となった現在、原因遺伝子の同定により予後予測が可能となることが理想的である。しかしながら、現時点では肥大型心筋症の原因遺伝子と死亡要因との関連を示したデータは、あまり報告されていない。そこで今回我々は、遺伝子変異が検出された肥大型心筋症患者において、原因遺伝子と、心エコー図指標および死亡要因との関連を比較した。

方法：対象は、遺伝子変異が確定した肥大型心筋症 119 例（心筋ベータミオシン重鎖：16 名、心筋ミオシン結合蛋白 C：40 例、心筋トロポニン T：14 例、心筋トロポニン I：49 例）である。これら 119 例を、非トロポニン群（心筋ベータミオシン重鎖+心筋ミオシン結合蛋白 C：56 例）とトロポニン群（心筋トロポニン T+I：63 例）に分けて比較した。

結果：観察開始時には、両群間で心室中隔厚（15.7、14.2mm）、左室拡張末期径（44.7、44.4mm）、左室駆出率（68.3、65.1%）に有意差は認められなかった。 Kaplan-Meier 法を用いてその後の経過を比較した所、全死亡、左室駆出率>50%症例における突然死、癌死などの心臓死以外の死亡に関しては、両群間で差は認められなかった。興味深いことに、左室収縮不全（左室駆出率 50%以下）関連死については、両群間で有意差が認められた（ $P=0.009$ ）。

総括：トロポニン群においては、左室収縮不全を呈する症例について、より慎重な観察と加療が求められることが示唆された。