

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: わが国の家族性肥大型心筋症におけるサルコメア変異  
の頻度と地域分布に関する体系的解析

お名前・ご施設名: 木村彰方、大塚春奈、門田千佳、有村卓朗  
(東京医科歯科大学・難治疾患研究所)・  
特発性心筋症調査研究班共同研究

【目的】肥大型心筋症(HCM)は家族性に発症し、常染色体優性遺伝形式に従う遺伝性を示し、サルコメア関連遺伝子群などに病因変異が見出されるが、変異の頻度や地域分布に関する検討は少ない。本研究では、わが国における家族性 HCM の病因変異としてのサルコメア変異を体系的に検討した。

【対象と方法】全国各地の医療機関から遺伝子解析に関する同意のもとに収集された HCM 症例のうち、明らかな家族歴を有する連続 139 例を対象とし、MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNT3 の変異をダイレクトシーケンス法で探索した。また、これらのうち 112 例については、TPM1, MYL2, MYL3 および ACTC 遺伝子についても変異を検索した。さらに、変異が見出された症例で家系試料が得られているものについては、家系内での変異と HCM との共分離を検討する一方、新規変異については、一般健常者中における同一変異を探索することで遺伝的多型でないことを確認した。

【結果と考察】連続 139 名の家族性 HCM 症例のうち 65 名(46.8%)に、新規変異 16 種類を含む合計 49 種類のサルコメア変異を見出した。変異頻度の内訳は、MYBPC3(27 例、19.4%)、MYH7(18 例、12.9%)、TNNT2(12 例、8.6%)、TNNT3(4 例、2.9%)、TPM1(4 例、2.9%)であり、MYL2, MYL3, ACTC 変異症例はいなかった。変異の地域差を検討するために、歴史的な交流関係を勘案して、北海道(9 例)、本州東部(東北、関東、東方中部)(51 例)、本州西部(西方中部、関西、中国)(49 例)、四国(14 例)、九州(16 例)の 5 地区に分けたところ、サルコメア変異の頻度は 36.7% (本州西部) ~ 55.6% (北海道) と概ね同程度であったが、MYBPC 変異が北海道や本州東部に多いのに対して、MYH7 は九州、TNNT2 変異は九州や本州西部に多い傾向にあった。

【結論】わが国における家族性 HCM の約半数はサルコメア変異に起因するが、変異の分布には地域差がある。

## 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：非虚血性拡張型心筋症を有する植込み型除細動器患者に

において腎機能障害が適切作動に及ぼす影響に関する研究

お名前・ご施設名：鈴木 敦、志賀 剛、庄田 守男、川名 正敏、

萩原 誠久

東京女子医科大学 循環器内科

【目的】心不全患者の死因の 40～50%は突然死といわれている。また、突然死の 90%は心室頻拍(VT)・心室細動(VF)であることから心不全治療を行う上で致死性不整脈に対する予知と対策が必要である。非虚血性心不全患者における不整脈事故や突然死と腎機能障害の関係を検討した報告はない。今回、植込み型除細動器(Implantable Cardioverter Defibrillator; ICD)を植え込まれた非虚血性心不全患者を対象に、腎機能障害の存在が致死性不整脈イベントあるいは生命予後に関係するか否かについて検討した。

【対象および方法】1990年から2008年までに、東京女子医科大学病院でICDを植え込まれた非虚血性拡張型心筋症患者連続274例を対象とし、後ろ向きに検討を行った。評価項目は、VT/VFに対する適切作動、頻回作動及び死亡の有無とした。eGFRはModification of Diet in Renal Disease Studyの推算式から算出し、植込み時のeGFRが60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満を腎機能障害とした。

【結果】274例のうち96人(35%)が腎機能障害を有していた。腎機能障害群では腎機能正常群に比し年齢が高く(62±11歳 vs. 49±17歳, P<0.01)、BNP値が高く(387±379pg/mL vs. 246±302pg/mL, P<0.01)、ヘモグロビン値も低かった(12.5±2.1g/dl vs. 13.6±1.6g/dl, P<0.01)。平均観察期間27ヶ月間に、39例(14%)が死亡し、腎機能障害群で有意に生存率は低かった(P<0.01)。適切作動及び頻回作動についても、腎機能障害群で有意に作動率が高かった(いずれもP<0.01)。多変量解析において、腎機能障害は適切ショック作動に対する有意な独立因子(HR1.85, 95% CI 1.24-2.77, p<0.05)であった。

【結論】非虚血性心不全患者において、腎機能障害は致死性心室性不整脈の新しい危険因子として重要であ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：霊長類モデルを用いた拡張型心筋症のリスク層別化と  
個別最適化治療選択システムの試み

お名前・ご施設名：今中恭子<sup>1)2)</sup>、吉田利通<sup>1)2)</sup>、藤本央介<sup>3)</sup>、黒澤裕之<sup>3)</sup>、  
揚山直英<sup>4)</sup>、保富康宏<sup>4)</sup>、荒野泰<sup>5)</sup>、廣江道昭<sup>6)</sup>

1)三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学

2)三重大学マトリックスバイオロジー研究センター

3)富士フィルム RI ファーマ研究部

4)医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター

5)千葉大学大学院薬学研究院分子画像薬品学

6)国立国際医療研究センター

最近、心不全の病態における慢性炎症の関与が注目され、難治性心不全を示す拡張型心筋症患者には高頻度でいわゆる慢性心筋炎が含まれると考えられるが、正確に診断する方法は確立されていない。我々は、これまでに、活動性炎症部位に特異的に発現する細胞外マトリックス分子、テネイシン C (TN-C) に注目し、血中 TN-C が病変局所での発現を反映して上昇し、血中 TN-C の高い拡張型心筋症患者の長期予後が悪いことを明らかにした。さらに、TN-C は心臓に特異的な分子ではないため、アイソトープ標識抗 TN-C 抗体を用いて動物モデルで心筋内炎症性病変の画像化に成功した。これらの知見に基づき、心不全患者の血中 TN-C を測定し、TN-C の高いグループを高リスク群として画像診断を行い心筋内に TN-C 陽性病変を認めた症例は、活動性炎症を伴う進行性の心筋疾患として免疫抑制療法など積極的治療の対象とするという診断システムが、適切な治療法を選択するために有効であると考えた。そこで、基盤研霊長類センターで飼育されている自然発症心筋症家系を含むカニクイザルコロニーの 110 頭を用いて診断システムのシミュレーション実験を行った。すなわち、心機能評価と血中 TN-C 濃度の測定を行い、TN-C 値が高い、高リスク個体に対してインジウム標識抗テネイシン C 抗体 Fab' を用いた SPECT による抗体イメージングを行った後、犠牲剖検し、剖検所見、および臨床データを対比した。今回は、その結果を報告し、テネイシン C を指標とした心不全の診断と治療方針決定システムの有用性と実現可能性を検証する。

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: ダールラット心不全モデルにおける分子鎖アミノ酸  
投与の効果

お名前・ご施設名: 棚田洋平、塩井哲雄、木村剛

京都大学大学院医学部医学科 循環器内科学

背景; 分子鎖アミノ酸 (BCAA) を投与した野生型マウスでは平均寿命が延長し、*in vitro* においては心筋細胞のミトコンドリア機能が亢進することが報告されている (D'Antona G et al. *Cell Metab.* 2010)。一方で、メタボローム解析において、ダールラットの心不全期において、心筋組織中の BCAA (ロイシン、イソロイシン、バリン) の上昇が認められた。

方法; 11 週齢のダールラットに BCAA を投与開始し、①低塩食のみ、②低塩食+BCAA、③高塩食のみ、④高高塩食+BCAA の 4 群に分けた。各群の 20 週齢における体重、心拍数、血圧、心臓超音波による心機能、各臓器重量を計測した。また、心筋のミトコンドリア機能に關与する遺伝子の発現量を測定した。

結果; 高塩食群への BCAA 投与は体重の減少は有意に抑制した。また心エコー上では駆出率 (%FS) の低下も有意に抑制され、各臓器において、横隔膜重量の減少および、腎重量の増加が有意に抑制された。一方で、心筋組織のミトコンドリア機能に関する mRNA の発現量は、高塩食群では低塩食群に比べ、有意に減少していた。しかし、高塩食群に BCAA を投与した群ではその低下が防がれた。

結論; 心不全モデルであるダールラットにおいて、BCAA は体重減少、心機能悪化を抑制した。また、心筋ミトコンドリア機能の悪化を予防す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：心不全関連遺伝子の網羅的解析(GWAS、II)

ミトコンドリア重鎖遺伝子を含む 14 番染色体の解析を一例として

お名前・ご施設名：豊岡照彦<sup>1</sup>、田中敏博<sup>2</sup>、中島敏明<sup>3</sup>、S. Kostin<sup>4</sup>、和泉 徹<sup>1</sup>、

J. Schaper<sup>4</sup>、豊岡理人<sup>5</sup>、徳永勝士<sup>5</sup>

<sup>1</sup>北里大学・循環器内科、<sup>2</sup>理研・循環器研究グループ、<sup>3</sup>Max-Planck

Inst., Exp. Cardiol., <sup>4</sup>東京大学・人類遺伝学

[背景と目的] 最近の遺伝子解析の対象は障害性の大きい monogenic 変異による稀な疾患から polygenic 変異の遺伝子間作用を考慮した普遍的な疾患の遺伝子解明に向けられ、大容量遺伝子チップによるゲム全体の網羅的な変異解析(GWAS)に移行しつつある。昨年達成された世界規模の高血圧 GWAS の報告は多因子性疾患の病態解明に遺伝子重積効果(Gene dosing)の重要性を改めて認識させた。今回は高血圧と同様に多因子性疾患の心不全について核内とミトコンドリア遺伝子の解析結果を踏まえ、全遺伝子解析の前段階として大容量 microarray 解析の結果の進捗状況と新たな問題点を供覧する。

[方法と結果] 現在購入可能なジーンチップで最大規模の Affymetrix 社製 SNP Array 6.0 は 90 万以上の変異を搭載しているが、予想約 300 万の SNP の 1/3 に過ぎないが、新たに報告される SNP 数の増加は近年緩徐化し、現法の限界を示している。同社製 Array は最近注目されているコピー数の変異(CNV)の識別能力に劣り、これを補う目的で CNV に関する多数の論文を検索した。当グループは日本人 6 名(この中の 3 名は親子例)と Caucasian、2 人の DCM 患者について SNP 解析の結果、公表通りの SNP を同定し、call rate は高かった。変異は染色体間で大きく異なり、所謂 hot spot に偏在していた。その変異部位も日本人と白人の患者間に大差を認め、同じ DCM でも遺伝子的な背景は人種間で異なり、ミトコンドリアゲムの全配列から日本人固有の配列と判断した。

なお、先入観による誤解を防ぐ意味で、既に我々が Sanger 方で変異同定していた  $\beta$  ミトコンドリア重鎖遺伝子(MYH7)変異を有する試料を解析者に伏せて検討したが、同定には至らなかった。また、親子の遺伝子を詳細に検討した結果、明らかに de novo の変異を相当数認め、突然変異によることも示唆された。SNP 部位と染色体地図上の物理的位置を逐一検討した結果、アミノ酸をコードする筈の SNP が orf から遠い intron に存在する場合や、14 番染色体上に tandem に位置する MYH6 の近傍に認める例も散見された。検査結果について、cDNA と genomic 配列の綿密な検討が必要である。

[結語]①上記 14 番染色体以外の膨大な解析結果は所属機関と共同研究者の承認を得て別の機会に公表する。②海外製 array の変異同定率は低く、日本人の解析に一部不適切だった。しかし、③本格的な全ゲム配列の決定が次世代 sequencer で可能になるまで、SNP/SNV/CNV の解析は網羅的な変異解析として有力である。現在、症例数を 50 以上に増加させ、解析を進行中であるが、前回報告の心不全の Case-control study に匹敵する危険率( $p < 10^{-4}$ ) の有意差検定と比較するには 100 例以上の症例が必要である。遺伝学的背景に即した病態解析、tailored medicine の確立と、次世代医療の実用化に必須の患者の遺伝子背景を探る本研究に班員各位の参画を歓迎する。

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：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

お名前・ご施設名：絹川真太郎・筒井裕之  
北海道海道大学大学院医学研究科・循環病態内科学

心不全自体がインスリン抵抗性を引き起こすことが知られている。我々は、心筋梗塞後心不全モデルマウスにおいて、骨格筋における NAD(P)H oxidase の活性化を介した酸化ストレスが、インスリンシグナルを障害し、インスリン抵抗性の発生に関与することを報告した (Ohta Y, et al. AJP 2011)。さらに、アンジオテンシン受容体拮抗薬やレニン阻害薬を用いた実験により、骨格筋における NAD(P)H oxidase 活性化にはレニン・アンジオテンシン系が関与することが明らかとなった (未発表データ)。今回、このモデルにおけるプロレニン (受容体) の関与について検討した。プロレニンの活性化を抑制する handle-region peptide (HRP) を心筋梗塞マウスに投与した。HRP は体重、梗塞サイズ、心臓の形態・機能に影響を与えなかった。一方、HRP は心筋梗塞後のインスリン抵抗性と骨格筋インスリンシグナル (Akt のリン酸化および Glut4 の膜分画移行) 障害を改善した。同時に、HRP は骨格筋細胞内アンジオテンシン II 濃度、スーパーオキシド産生、NAD(P)H oxidase 活性を抑制した。したがって、心筋梗塞後心不全のインスリン抵抗性発症において、プロレニンの活性化が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

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：心筋インスリンシグナルによる心機能調節

お名前・ご施設名：小室一成・大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

背景： 成人期の心臓におけるインスリンシグナルの役割を検討するため、成人期において心筋特異的にインスリン受容体がノックアウトされるマウスモデルを作成し、その表現型について検討した。生後 12 週の時点から心筋特異的にインスリン受容体をノックアウトすると、心重量が次第に減少し、収縮能も低下した。組織学的には心筋細胞の萎縮と間質の線維化がみられた。このマウスモデルにおいて、臓器サイズおよび心機能調節におけるオートファジーの役割を検討した。

結果： インスリン受容体のノックアウトにより、LC3-II 蛋白量の増加およびオートファゴソームの増加が認められ、オートファジーが亢進しているものと考えられた。バフィロマイシン A を投与してオートファジーを阻害すると、心重量の減少は抑制されるものの、心機能はさらに悪化した。

結論： 心筋内のインスリンシグナルが低下するとオートファジーが亢進し、このマウスモデルにおける心重量の減少にはオートファジーによる蛋白分解が関与するものと考えられる。一方で、オートファジーは心機能を維持する作用も有していることから、心筋インスリンシグナルの低下による心機能低下は心重量の減少にともなう二次的なものではなく、インスリンシグナルが心重量調節とは別のメカニズムで心機能を調節しているものと思われる。

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: 奈良医大でのたこつぼ心筋症のまとめ(2)お名前・ご施設名: 斎藤能彦奈良県立医科大学 第一内科

たこつぼ型心筋症は、突然発症する左心室心尖部の一過性収縮低下をきたす心疾患であり、ストレスが誘因となって発症すると考えられているが、その病態は未だ不明な点が多い。今回我々は、たこつぼ心筋症の臨床学的特徴および心筋の病理学的特徴について解析する。対象は当科でたこつぼ型心筋症と診断された18例で、8例に心筋生検が実施し検討した。受診時の血清BNP値は $538 \pm 145$  pg/mlと上昇していた。たこつぼ心筋症例では、全例でストレスの誘因となる契機が確認され、血清カテコールアミン値の有意な上昇と、血清ノルアドレナリン値と心機能との間に有意な負の相関関係( $r = -0.84$ ,  $p = 0.036$ )が認められた。また、血清 $Ca^{2+}$ 濃度の一過性の低下を来していた。心筋生検の病理学所見は、contraction bandsが4例(50%)に認められたが、心筋の大小不同、心筋の変性、配列の乱れは軽度であった。contraction bandsを認めた心筋炎症例と比較しても炎症細胞浸潤や間質の線維化の程度は非常に軽度であり、可逆的な組織学的変化であると考えられた。たこつぼ型心筋症の予後は一般に良好とされているが、今回の心筋生検の病理組織学的所見からも、不可逆的な線維化や心筋の変性などの所見が乏しく、たこつぼ型心筋症は予後が良好な疾患であることを裏付けるものとする。



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」班

市民公開講座  
—心筋症について知ろう—

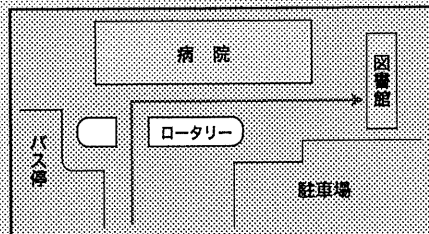
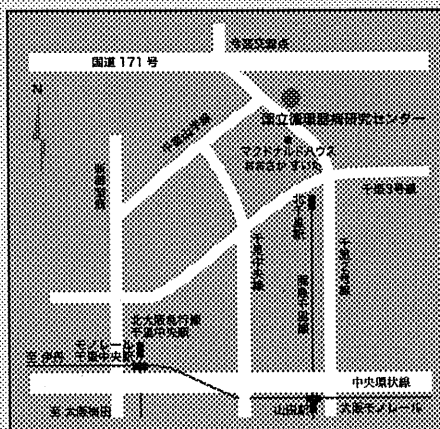
日 時：平成24年3月8日(木)15:00~17:30  
場 所：国立循環器病研究センター 図書館講堂  
大阪府吹田市藤白台5-7-1  
参加費：無 料

プログラム

- 15:00~15:10 開催ご挨拶
- 15:10~15:40 「心筋症とは」 寺崎 文生 (大阪医科大学)
- 15:40~16:10 「心筋症の診断」 安斉 俊久 (国立循環器病研究センター)
- 16:10~16:20 休 憩
- 16:20~16:50 「心筋症の治療」 小室 一成 (大阪大学)
- 16:50~17:20 「心筋症患者の生活で注意すること」  
北風 政史 (国立循環器病研究センター)
- 心筋症に関する質疑応答
- 17:20~17:30 閉会ご挨拶  
司会進行 朝倉 正紀 (国立循環器病研究センター)

\*お問合せ 国立循環器病研究センター 北風部長室  
TEL:06-6833-5012 (代表)

\*ご案内



- ① 地下鉄御堂筋線千里中央駅から  
阪急バス粟生団地行 循環器病センター前下車 (15分)  
タクシー (3.4km、10分)
- ② 阪急電鉄千里線北千里駅から  
阪急バス粟生団地行 循環器病センター前下車 (15分)  
タクシー (1.3km、5分)

