

度はトロポニンTが最も高く、胸痛発症4時間以内ではH-FABPの感度が上昇していた。

Schaubらの報告では救急受診した胸痛患者連続398症例を、不安定プラークバイオマーカー(CRP, MRP-8/14, MPO, PAPP-A)と高感度トロポニンTで急性心筋梗塞診断精度を比

較した<sup>20)</sup>。不安定プラークバイオマーカーは急性心筋梗塞症例で有意に高かったが、ROC曲線から得られたAUCによる診断精度は(MPO:0.63, MRP-8/14:0.65, PAPP-A:0.62, CRP:0.59)であり、高感度トロポニンT(0.96;p<0.001)より有意に劣っていた。

わが国ではInoueらの報告では救急

受診した胸痛患者432症例を3つの不安定プラークバイオマーカー(CRP, MPO, PTX3)と高感度トロポニンTおよびH-FABPで急性冠症候群診断精度を比較した(表2)<sup>21)</sup>。ROC曲線から得られたAUCによる診断精度は高感度トロポニンT:0.82, H-FABP:0.83, hsCRP:0.62, MPO:0.75, PTX3:

表1 ROC曲線から得られたarea under the receiver operating curve(AUC)による診断精度(文献19より引用)

バイオマーカー	AUC	95% CI	p値	AUC	95% CI	p値
Initial cTnT (μg/L)	0.88	0.83-0.92	<0.001	0.78	0.70-0.87	<0.001
H-FABP (ng/mL)	0.74	0.69-0.80	<0.001	0.77	0.68-0.86	<0.001
GP-IB (ng/mL)	0.61	0.55-0.67	0.003	0.63	0.53-0.73	0.012
NT-proBNP (ng/L)	0.69	0.62-0.74	<0.001	0.57	0.46-0.67	0.159
Dダイマー (μg/mL)	0.62	0.55-0.68	<0.001	0.64	0.54-0.74	0.007
hsCRP (mg/L)	0.58	0.51-0.64	0.018	0.56	0.46-0.66	0.052
MPO (ng/mL)	0.55	0.49-0.61	0.018	0.52	0.41-0.62	0.054
MMP-9 (ng/mL)	0.56	0.50-0.62	0.080	0.57	0.47-0.67	0.052
PAPP-A (ng/mL)	0.56	0.50-0.62	0.072	0.59	0.50-0.70	0.051
sCD40L (pg/mL)	0.48	0.42-0.54	0.554	0.55	0.46-0.66	0.052

トロポニンTが最も高く、胸痛発症4時間以内ではH-FABPの感度が上昇していた。

表2 胸痛発症2時間および3時間経過時点でのMPOにおけるAUCによる診断精度(文献21より引用)

バイオマーカー	2時間	3時間	193	262	432
hsTnT	0.67	0.67	0.72	0.72	0.82
95% CI	0.54-0.86	0.55-0.78	0.62-0.82	0.63-0.80	0.78-0.87
H-FABP	0.77	0.69	0.73	0.74	0.83
95% CI	0.56-0.85	0.58-0.81	0.63-0.83	0.67-0.82	0.78-0.87
hsCRP	0.71	0.58	0.57	0.57	0.62
95% CI	0.59-0.83	0.47-0.69	0.47-0.68	0.49-0.66	0.55-0.68
MPO	0.82	0.74	0.73	0.71	0.75
95% CI	0.69-0.94	0.64-0.84	0.64-0.83	0.62-0.79	0.70-0.81
PTX3	0.58	0.63	0.67	0.66	0.72
95% CI	0.44-0.71	0.53-0.74	0.57-0.76	0.57-0.74	0.66-0.77

高感度トロポニンTやH-FABPより高く、各ポイントにおいて0.7以上を認めた。

0.72であった。しかし胸痛発症2時間および3時間経過時点でのMPOにおけるAUCによる診断精度は高感度トロポニンTやH-FABPより高く、各ポイントにおいて0.7以上を認めており、不安定プラークバイオマーカーとしてのMPOの可能性が示唆された。

## わりに

これらバイオマーカーが実臨床で使用可能になるためには、H-FABPやトロポニンI/Tなど既存のバイオマーカーより優れた感度、特異度が必要であり、かつ心筋壊死前段階を診断できることが求められる。現時点では冠動脈CTなど、

冠動脈プラークのイメージングデバイスとの併用によるプラーク性状の補助診断や、高感度トロポニンTやH-FABPと併用することによる感度、特異度への相乗効果が期待される。今後もこの分野の研究の発展に期待したい。

## 文献

- 1) Narula J, Strauss HW: The popcorn plaques. *Nat Med* 13: 532-534, 2007.
- 2) Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al: A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 364: 226-235, 2011.
- 3) Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V: Acute coronary events. *Circulation* 125: 1147-1156, 2012.
- 4) Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al: Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 361: 858-867, 2009.
- 5) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al: Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 33: 2551-2567, 2012.
- 6) Inoue T, Kato T, Uchida T, et al: Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol* 46: 239-245, 2005.
- 7) Bouki KP, Katsafados MG, Chatzopoulos DN, et al: Inflammatory markers and plaque morphology: an optical coherence tomography study. *Int J Cardiol* 154: 287-292, 2010.
- 8) Rovere P, Peri G, Fazzini F, et al: The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells. *Blood* 96: 4300-4306, 2000.
- 9) Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, et al: Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 161-167, 2007.
- 10) Savchenko A, Imamura M, Ohashi R, et al: Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions. *J Pathol* 215: 48-55, 2008.
- 11) Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD, et al: Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events. *Circulation* 113: 2278-2284, 2006.
- 12) Altwegg LA, Neidhart M, Hersberger M, et al: Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 28: 941-948, 2007.
- 13) Naruko T, Ueda M, Haze K, et al: Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 106: 2894-2900, 2002.
- 14) Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, et al: Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 349: 1595-1604, 2003.
- 15) Schönbeck U, Libby P: CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 89: 1092-1103, 2001.
- 16) Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al: Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 345: 1022-1029, 2001.
- 17) Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, et al: Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 32: 368-372, 1998.
- 18) Kobayashi N, Hata N, Kume N, et al: Matrix metalloproteinase-9 for the earliest stage acute coronary syndrome. *Circ J* 75: 2853-2861, 2011.
- 19) McCann CJ, Glover BM, Menown IB, et al: Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J* 29: 2843-2850, 2008.
- 20) Schaub N, Reichlin T, Meune C, et al: Markers of plaque instability in the early diagnosis and risk stratification of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 58: 246-256, 2012.
- 21) Inoue K, Suwa S, Ohta H, et al: Heart fatty acid-binding protein offers similar diagnostic performance to high-sensitivity troponin T in emergency room patients presenting with chest pain. *Circ J* 75: 2813-2820, 2011.
- 22) Koenig W, Khuseynova N: Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 15-26, 2007.
- 23) Vasan RS: Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 113: 2335-2362, 2006.

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(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

第 1 回北風班 総会・研究報告会

日時: 10 月 18 日(木)10:30~15:45

場所: 千里ライフサイエンスセンター

		10:30	開会のご挨拶	北風政史		
セッション	座長	時間	班員名	ご所属	タイトル	No.
1	福島県立医科大学 竹石 恭知	10:35	山岸 正和	金沢大学医薬保健研究域医学系	肥大型心筋症の心筋線維化検出におけるFragmented QRSの診断精度	1-1
		10:43	志賀 剛	東京女子医科大学 循環器内科	非虚血性心筋症と心臓再同期治療：催不整脈という観点から	1-2
		10:51	下川 宏明	東北大学大学院医学系研究科	特発性心筋症症例における心拍数および血圧管理	1-3
		10:59	石坂 信和	大阪医科大学 内科学Ⅲ	拡張型心筋症の病態に関する研究	1-4
		11:07	久保田 功	山形大学医学部	心不全でのミッドカインの発現臓器と循環ミッドカインが心筋細胞に与える効果の検討	1-5
		11:15	北風 政史	国立循環器病研究センター	マウス心不全モデルマウスにおけるDPP-IV阻害薬の効果	1-6
		11:23～11:33	休憩			
2	金沢大学 山岸 正和	11:33	植田 初江	国立循環器病研究センター	拡張型心筋症の線維化病変の分布の特徴 -両心室短軸断面組織標本による解析-	2-7
		11:41	吉村 道博	東京慈恵会医科大学 循環器内科	選択的筋小胞体Ca取り込み能修飾の筋小胞体Caリークへの影響	2-8
		11:49	竹石 恭知	福島県立医科大学医学部	Senescence marker protein 30はangiotensin IIによる心臓リモデリングを抑制する	2-9
		11:57	永井 良三	東京大学大学院/自治医科大学	新たな心不全治療標的としての心臓マクロファージ	2-10
		12:05	後藤 雄一	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所	ミトコンドリア病における複合体V活性測定の意味	2-11
		12:13	豊岡 照彦	北里大学	A Proposal of BWAS (Bigenome-Wide Association Study) for Heart Failure Based on Various Etiology, Ethnicity and Multidisciplinary Approaches	2-12
		12:21～13:20	総会・昼食			
3	名古屋大学 室原 豊明	13:20	小室 一成	大阪大学大学院医学系研究科	心筋インスリンシグナルによる心機能調節	3-13
		13:28	筒井 裕之	北海道大学大学院医学研究科	慢性心不全の憎悪のため入院治療を要する患者を対象とした調査研究 (JCARE-CARD)	3-14
		13:36	中谷 武嗣	国立循環器病研究センター	左心補助人工心臓長期補助における脳血管イベントに関する検討	3-15
		13:44	今泉 勉	久留米大学医学部	腎交感神経を介した臓器連関による心筋保護機構	3-16
		13:52	平山 篤志	日本大学医学部	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	3-17
		14:00	砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院	心不全患者における心筋生検サンプルを用いた新たな診断マーカー開発のための取り組み	3-18
		14:08	今中 恭子	三重大学大学院医学系研究科	生体吸収性パッチimplantationは、虚血イベント後の左室リモデリングを抑制する	3-19
		14:20～14:35	休憩			
4	三重大学 今中 恭子	14:35	木村 彰方	東京医科歯科大学 難治疾患研究所	性ホルモンによる拡張型心筋症の病態修飾機構	4-20
		14:43	矢野 雅文	山口大学医学部	心サルコイドーシスの活動性を評価する新しい心筋酸化ストレスマーカーに関する検討	4-21
		14:51	磯部 光章	東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科	重症急性心不全入院患者における血清ナトリウム値と予後の検討	4-22
		14:59	木村 剛	京都大学大学院医学研究科	解糖系酵素ホスホグリセリン酸ムターゼの強発現が心臓の代謝プロファイルに与える影響	4-23
		15:07	室原 豊明	名古屋大学大学院医学系研究科	糖尿病に伴う心機能低下について	4-24
		15:15	福田 恵一	慶應義塾大学医学部	ヒトiPS細胞を用いた疾患モデルの構築	4-25
		15:23	斎藤 能彦	奈良県立医科大学 第一内科	肺高血圧・右心不全に関係する新しい遺伝子の探索	4-26
		15:35	閉会のご挨拶	北風政史		

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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  
平成 24 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タイトル： 肥大型心筋症の心筋線維化検出における  
Fragmented QRS の診断精度

お名前・ご施設名： 今野哲雄、宝達明彦、山岸正和  
金沢大学循環器内科

【背景】12 誘導心電図で認められる異常 Q 波は、冠動脈疾患における梗塞部位の診断に広く用いられているが、肥大型心筋症の心筋線維化検出においてはその診断精度が低いことが知られている。一方、Fragmented QRS (fQRS) は心筋内の伝導遅延を反映し、冠動脈疾患においては梗塞部位の診断に際して異常 Q 波よりも精度が高いことが報告されている。しかしながら、肥大型心筋症 (HCM) の心筋線維化検出における fQRS の精度に関しては不明な点が多い。

【目的】HCM における fQRS の心筋線維化検出精度を異常 Q 波と比較して検討すること

【対象と方法】12 誘導心電図とガドリニウム遅延造影心臓 MRI (LGE-CMR) を施行し得た 48 例の HCM 患者を対象とした。LGE 陽性部位を心筋線維化の Reference として、fQRS と異常 Q 波の診断精度（感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率）を検討した。心筋線維化面積（LGE 陽性面積）の独立した予測因子は、単回帰および重回帰分析を用いて検討した。

【結果】異常 Q 波の LGE 陽性診断精度は感度 7%/特異度 92%/陽性的中率 36%/陰性的中率 59%であった。一方、fQRS の LGE 陽性診断精度は感度 43%/特異度 72%/陽性的中率 51%/陰性的中率 65%であった。異常 Q 波は前壁・側壁・下壁いずれの領域においても低い感度（0%～10%）および高い特異度（94%～97%）を示した。一方、fQRS の感度は領域間に差違が認められ、前壁で最も高く（50%）、側壁で最も低かった（9%）。また、fQRS の特異度は側壁で最も高く（86%）、下壁で最も低かった（72%）。異常 Q 波を有する誘導数は LGE 陽性面積と有意な相関が認められなかったが、fQRS を有する誘導数は LGE 陽性面積の独立した予測因子であった ( $\beta=0.267, p=0.0441$ )。

【結語】

HCM における心筋線維化の検出において、fQRS は異常 Q 波と比較して高い感度および低い特異度を示した。また、fQRS を有する誘導数は心筋線維化面積の独立した予測因子であった。心筋線維化は HCM における心不全や致死性不整脈の発症に関与することから、その検出における fQRS の特性を知ることは重要であると考えられる。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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  
平成 24 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タ イ ト ル： 非虚血性心筋症患者と心臓再同期治療：  
Tp<sub>peak</sub>-Tend と催不整脈

お名前・ご施設名： 鈴木 敦、志賀 剛、萩原 誠久  
東京女子医科大学 循環器内科

【目的】除細動器付き両心室ペーシング(CRT-D)植込み術を行った心不全患者における Tp<sub>peak</sub>-Tend(Tp-e)のばらつきと植込み型除細動器(ICD)の適切作動との関連性を検討した。

【方法】対象は、持続性心室頻拍/心室細動既往がなく、2007 年から 2011 年までに CRT-D 植込み術を施行した 97 人の心不全患者（年齢 58±15 歳、男性 67 人）。12 誘導心電図及び 187-ch repolarization interval-difference mapping ECG (187-ch RIDM-ECG)を CRT-D 植込み前と植込み 7 日目に施行し、12 誘導心電図での Tp-e dispersion と、187-ch RIDM-ECG での inter-lead difference between corrected Tp-e intervals を計測した。

【成績】20±12 ヶ月のフォローアップ中に 25 人(26%)で ICD 適切作動を認めた。ICD 適切作動を認めた群で、Tp-e dispersion (89±26 vs. 68±35ms, p<0.05) と inter-lead difference between Tp-e intervals (82±30 vs. 63±30msec, p<0.05)が適切作動を認めなかった群に比較して有意に大きいことが分かった。

【結論】CRT-D 植込み患者のおよそ 20%で ICD の適切作動を認めた。CRT-D 植込み後の Tp-e のばらつき増大は、CRT-D 植込み後の ICD 適切作動と関連していることが示唆された。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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

平成 24 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タイトル： 特発性心筋症症例における心拍数および血圧管理

お名前・ご施設名： 下川宏明・坂田泰彦

東北大学大学院医学系研究科 循環器病態分野

東北大学大学院循環器内科では関連 24 施設の協力を得て、2006 年より心血管疾患の進行や心不全の発症予防を目的とした大規模前向き登録観察研究 CHART-2 (The Chronic Heart Failure Analysis and Registry in Tohoku District-2) 研究を立案し、最終的に 10,219 例の心血管疾患症例を登録して追跡調査を行っている。今回、これらにうち、症状を有する StageC/D の症例における心拍数・血圧管理と生命予後に関する関係を検討した。その結果、心拍数と血圧に関しては CART 解析の結果、まずは心拍数 70 未満の症例の予後が良好であり、心拍数 70 以上の場合には収縮期血圧が 115 mmHg 未満であれば更に予後が不良であることが示された。ただしこの管理目標は症例背景により変動することも明らかとなっており、現在特発性心筋症に於いてこの管理目標が適切であるかの検証を行っている。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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  
平成 24 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タイトル： 拡張型心筋症の病態に関する研究

お名前・ご施設名： 寺本邦洋<sup>1)</sup>、寺崎文生<sup>1)</sup>、磯村 正<sup>2)</sup>、石坂信和<sup>1)</sup>

1) 大阪医科大学循環器内科

2) 葉山ハートセンター心臓外科

心外膜脂肪組織における炎症が冠動脈疾患と関連するとの報告がなされ、心血管病における心外膜病変に興味もたれている。一方、免疫グロブリン G4 (IgG4) が大動脈周囲炎、冠動脈周囲炎、心膜炎、あるいは突然死に関与するとの報告があり、心血管病の病因・病態と IgG4 との関連性が注目されている。我々は、本研究班においてサルコイドーシス患者における IgG4 の発現について検討し、一部の心臓サルコイドーシス症例の心筋に IgG4 陽性細胞が少数認められることを報告した。

拡張型心筋症の心筋において間質の線維化と炎症性細胞浸潤（慢性心筋炎）が稀ならず認められ、その病態に免疫・炎症機転が関与することが示唆されている。しかし、現在まで拡張型心筋症の心外膜組織に関する検討はされていない。また、拡張型心筋症の病態における IgG4 の関与についても検討されていない。今回、拡張型心筋症患者の心筋（左室形成術施行時の切除心筋）について、CD45、CD68、IgG4 の免疫染色を行い、同症の心筋組織とくに心外膜におけるリンパ球、マクロファージ、および IgG4 陽性細胞の存在について検索した。一部の症例の心外膜に炎症性細胞浸潤が認められその結果を報告する。



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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  
平成 24 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タイトル：心不全でのミッドカインの発現臓器と循環ミッド  
カインインが心筋細胞に与える効果の検討

お名前・ご施設名：宍戸 哲郎、久保田 功  
山形大学医学部内科学第一講座

ミッドカインは分子量 13 k·Da のヘパリン結合性増殖因子の 1 つである。中期胚 (midgestation) に発現する遺伝子発現することからミッドカインと命名されたが、成人での発現は減少すると報告されています。しかし、分化初期の胎児性癌に発現し、血中ミッドカイン濃度の上昇が癌の組織の血管新生や転移の有無と関連しており、予後規定因子であることが知られています。循環器領域では、ミッドカインが血管傷害後の新生内膜形成を増悪する一方で、虚血再灌流においては血管新生を促すことで臓器保護に働くと報告がなされています。これまで、心臓病の進展に与えるミッドカインの役割は明らかではありませんでしたが、我々は慢性心不全患者の血中ミッドカイン上昇が心不全急性増悪に関する予後規定因子であることを見出しました。そこで、心不全モデルでのミッドカインの発現臓器と、ミッドカインの心筋細胞に与える効果を検討しました。心不全モデルは、8-12 週齢の C57/BL6 マウスに大動脈縮窄術 (TAC) を行い作成しました。TAC 後、腎臓、肺ではタンパクレベルで、心臓では mRNA レベルでのミッドカインの発現が時間依存性に亢進しており、心不全患者では、腎臓、肺での発現亢進が主体となって血中ミッドカイン濃度が亢進していることが示唆されました。ミッドカインの心臓へ与える役割を明らかにするために、培養心筋細胞にミッドカイン刺激を行い、細胞内シグナルの検討を行った。MDK 単独刺激で、いくつかのチロシンキナーゼリン酸化が亢進していた。また、ミッドカイン刺激群では、Endothelin-1 (ET-1) 刺激による ERK1/2, AKT のリン酸化がさらに亢進していた。これらのことから、心不全患者では腎臓や肺で発現したミッドカインが、心臓に作用し、心肥大や心機能低下に関与している可能性があることが示唆されました。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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  
平成 24 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タ イ ト ル： マウス心不全モデルにおける DPP-IV 阻害薬の  
有効性の検討

お名前・ご施設名：高橋彩子、伊藤 慎、関 庚徳、進藤一紘、  
朝倉正紀、北風政史  
国立循環器病研究センター

【背景】 糖尿病治療で注目されているインクレチンのうち glucagon-like peptide-1 (GLP-1)は心保護効果を有することが報告されている。我々は dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV)阻害剤が GLP-1 の分解を抑制することから、DPP-IV 阻害剤がマウス心不全モデルに有効かどうか検討した。

【方法と結果】 C57BL6 マウスで圧負荷モデル群、また偽手術群を作成し、それぞれを DPP-IV 阻害剤である vildagliptin と placebo を投与する群に分け、4 週間観察した。耐糖能異常は心不全マウスで認めたが DPP-IV 阻害剤によって改善した。Vildagliptin は不全心のアポトーシス、線維化も改善した。心エコーでも収縮能の改善を認めており、最終的に生存率の改善を認めた。

【結語】 耐糖能異常を認めない動物モデルでも心不全により耐糖能異常をきたした。Vildagliptin によって心不全マウスの耐糖能異常、心筋アポトーシス、心筋線維化が改善され、左室収縮能、そして最終的には生存率が改善された。DPP-IV 阻害剤は心不全病態を改善させており、ヒトにおいても心不全症例に有用であることが示唆される結果であった。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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

平成 24 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タイトル：拡張型心筋症の線維化病変の分布の特徴  
-両心室短軸断面組織標本による解析-

お名前・ご施設名：松山高明、橋村宏美、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

【背景】心臓 MRI 検査ではガドリニウムによる遅延造影により、心室の線維化病巣を明瞭に見出すことが可能となり、心筋症の形態診断において重要な役割を果たすようになった。しかし、各心筋症において病理学的にどのような線維化病変が心室全面に広がっているか、未だまとまった報告は少ない。移植摘出心および剖検心の両心室短軸断面の大組織切片を作製評価し、拡張型心筋症(DCM) 症例の線維化のパターンを解析した。

【対象・方法】1998 年から 2012 年までに当センターで心移植または病理解剖を施行し DCM と病理学的に診断した 39 症例。ホルマリン固定後の乳頭筋レベルの両心室短軸断面をそのままパラフィン包埋して薄切し、H&E および Masson 染色を施行して、左室の心筋線維化の分布を観察した。

【結果】典型的な DCM の病変である左室壁の全層に広がる、びまん性間質線維化 (diffuse interstitial fibrosis) とともに均一な壁の菲薄化を示す群(A 群)が 16 例みられ、心室中層から心外膜側に置換性の線維化(replacement fibrosis)を伴う群(B 群) が 23 例みられた。この 2 群間で心不全発症年齢、心不全発症から移植または死亡に至る期間に有意な差はなかった。B 群の置換性線維化の分布は特に両心室接合部に病変を含む症例が多く(20/23 例, 87%,  $p<0.0001$ )、この部位を中心にして輪状に線維化病変が広がっている傾向があった。

【結語】DCM と診断される症例には置換性の線維化を認める症例も多く、その場合は組織構造的に特殊な両心室接合部周囲に線維化を来しやすいと考えられる。DCM における病変の多様性を理解することは MRI などで線維化の所見を評価する上でも重要と思われる。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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  
平成 24 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タイトル： 選択的筋小胞体 Ca 取り込み能修飾の  
筋小胞体 Ca リークへの影響

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

心筋収縮に重要な細胞内 Ca 濃度調節に、細胞内 Ca 貯蔵所である筋小胞体からの Ca 放出が重要な役割を果たしている。筋小胞体内の Ca 貯蔵量の調節は、筋小胞体への Ca 取り込みと筋小胞体からの Ca 放出またはリークとのバランスにより成り立っている。Ca 取り込みには Ca 取り込みポンプである SERCA の活性が、Ca リークには Ca 放出チャネルであるリアノジン受容体 (RyR) の機能が重要であるが、両者の直接的な影響については不明な点が多い。本研究では、界面活性剤であるサポニンを用いた左心室多細胞標本に適用したスキンド標本による筋小胞体機能測定法と、遺伝子改変により選択的に SERCA 機能を修飾したトランスジェニックマウスを用いて、SERCA 機能修飾の Ca リークへの直接的な影響につき検討を行った。SERCA 機能を選択的に亢進するモデルとして心臓特異的 SERCA 過剰発現マウス (SERCA-TG) を、選択的に減弱するモデルとして心臓特異的 SERCA 機能抑制蛋白サルコリピン (SLN) 過剰発現マウス (SLN-TG) を用いて実験を行った。SERCA-TG マウス心筋では、筋小胞体への Ca 取り込みの亢進が確認され、左室乳頭筋標本における細胞内 Ca 濃度変化と収縮張力に有意な増大と時間経過の短縮が認められた。しかし、筋小胞体からの Ca リークについては、SERCA-TG とコントロールマウスとの間で有意な差は認められなかった。一方、SLN-TG マウス心筋では、筋小胞体への Ca 取り込み低下、細胞内 Ca 濃度変化と張力の有意な減少及び時間経過の延長が認められた。Ca リークについては、SLN-TG でもコントロールとの間に有意な差は認めなかった。以上の結果より、選択的 SERCA 機能修飾による細胞内 Ca 濃度変化には、筋小胞体からの Ca リークは関与していないことが明らかとなった。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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  
平成 24 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タイトル：Senescence marker protein 30 は angiotensin II に  
よる心臓リモデリングを抑制する

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 は抗加齢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 ノックアウト(KO)マウスではアンジオテンシンⅡによる心臓リモデリングが増悪することを前回、報告した。本研究では、SMP30 を心臓に選択的に発現したトランスジェニックマウス(SMP30-TG) マウスを用いて、SMP30 がアンジオテンシンⅡによる心臓リモデリングを抑制するかを検討した。【方法と結果】  $\alpha$ -MHC プロモータを用いて、SMP30-TG マウスを作成した。12週齢の野生型(WT)マウスと SMP30-TG マウスの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を持続投与した。アンジオテンシンⅡ投与 2 週間後、SMP30-TG 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小さく、また線維化の抑制を認めた。心エコー検査では、SMP30-TG マウスは、WT マウスと比べて左室拡張能の低下が抑制された。SMP30-TG マウスでは老化遺伝子の一つである p21 遺伝子の発現が低下していた。また、SMP30-TG マウスでは WT マウスよりアンジオテンシンⅡによる活性酸素種産生が抑制された。【結論】 SMP30 はアンジオテンシンⅡによる心臓リモデリングを抑制した。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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  
平成 24 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タイトル：新たな心不全治療標的としての心臓マクロファージ

お名前・ご施設名：藤生克仁<sup>1)</sup>、永井良三<sup>2)</sup>

1) 東京大学医学部附属病院 循環器内科

2) 自治医科大学、併任東京大学

我々はマウスモデルを用いて心負荷に対する心臓の恒常性維持機構に心臓マクロファージが重要な働きをすることを発見した。心負荷に対して心臓マクロファージが増加し、心臓に保護的な働きをするが、そのメカニズムとして、心臓内に心臓マクロファージ前駆細胞が存在し、心臓または腎臓が交感神経 $\beta$  2シグナルを介して分泌する GM-CSF により心臓マクロファージが増加することを明らかにした。心臓マクロファージの増加には $\beta$  2 刺激が重要であり、 $\beta$  2 ブロッカーの投与は心臓マクロファージが全く増加せず、心負荷時に心機能低下を発症し、心不全に至った。逆に臨床的に心不全治療薬として使用されている $\beta$  1 ブロッカーの投与は心臓マクロファージを増加させており、この点からも $\beta$  1 ブロッカーの新たな心保護作用メカニズムを発見したと考えている。

さらに、臨床的にも、ヒト心不全症例において、重症度に応じて血中 GM-CSF は増加しており、また、病理学的に心臓マクロファージの増加が認められることを明らかとした。心臓マクロファージ、交感神経 $\beta$  2シグナルは今後新たな心不全治療の標的となり得ると思われた。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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  
平成 24 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タイトル： ミトコンドリア病における複合体 V 活性測定の意義

お名前・ご施設名： 坂井千香、後藤雄一

国立精神・神経医療研究センター

ミトコンドリア病診断のための生化学検査では一般にミトコンドリア呼吸鎖複合体の活性測定が行われる。呼吸鎖複合体はミトコンドリア内膜に存在する複合体 I-V の 5 つの酵素から構成されている。複合体 I-IV は電子伝達系と呼ばれ、内膜における電子の授受を介して、水素イオン (H<sup>+</sup>) を膜間スペースに輸送する。複合体 V は電子伝達系によって生じた膜内外の H<sup>+</sup>濃度勾配（電位差、pH 差）を用いて ATP 合成を行う。複合体 I-IV の酵素活性は各々の酵素の基質を添加した反応系において比色定量する方法が広く用いられている。一方、複合体 V の ATP 合成反応は膜内外の H<sup>+</sup>濃度勾配を必要とし、定量的な活性測定には測定に用いるミトコンドリア内膜の均一性を考慮する必要がある。実際には信頼性のある測定が非常に困難であるため、多くのミトコンドリア病の生化学検査では複合体 V の活性測定が行われていないのが現状である。しかし、ミトコンドリア心筋症においても複合体 V の異常は報告されており (\*)、正確な診断を行うために測定系の確立が必須であると考えられる。

そこで我々は、以前報告のあった複合体 V 反応の可逆的な性質を利用した酵素活性測定法に着目した。複合体 V の逆反応である ATP 分解反応を利用した方法であり、それを基にミトコンドリア病患者検体を用いた生化学検査としての複合体 V 活性測定法を確立した。実際に患者検体を用いて検査を行うと、複合体 V の障害は別の呼吸鎖複合体に大きく影響を与える場合があることが明らかになった。以上より、生化学検査における複合体 V の活性測定はミトコンドリア心筋症をはじめとするミトコンドリア病の診断において非常に重要な意義を持つと考えられる。

\*Ware, SM. et al.,2009, Infantile cardiomyopathy caused by a mutation in the overlapping region of mitochondrial ATPase 6 and 8 genes. *J. Med. Genet.* 46, 308-14

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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  
 平成 24 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タ イ ト ル: A Proposal of BWAS (Bigenome-Wide Association Study) for Heart Failure Based on Various Etiology, Ethnicity and Multidisciplinary Approaches

お名前・ご施設名: Licht Toyo-oka<sup>1</sup>, Toshihiro Tanaka<sup>2</sup>, Sawa Kostin<sup>3</sup>, Toru Izumi<sup>4</sup>, Jutta Schaper<sup>3</sup>, Katsushi Tokunaga<sup>1</sup>, Teruhiko Toyo-oka<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Dept. Human Genetics, Post-grad. Sch. Med., Univ. Tokyo,  
<sup>2</sup>Gene Res. Cardiol. Team, RIKEN, Tsurumi, Japan,  
<sup>3</sup>Dep. Exp. Cardiol., Max-Planck Inst., Bad Nauheim, Germany,  
<sup>4</sup>Dept. Cardiol., Post-grad. Sch. Med., Kitasato University, Japan.

[Background] Worldwide, HF is one of the leading causes of death with the ethnic and etiological divergence. A part is heritable, though the genetic aspect still remains elusive. Both genome-wide association study (GWAS) for identifying the causative gene (Kato *et al.*, *Lancet* 1995; Sakamoto *et al.*, *PNAS*, 1997) and whole mitochondrial (mt) gene sequence (Shin *et al.*, *Am J Hum Genet*, 2000) are promising without missing the modifier genes to aggravate or ameliorate the phenotype. A new strategy to combine nuclear and mt-genomes may solve the genetic complexities progressing to the advanced heart failure (Toyo-oka *et al.*, *PNAS*, 2004), because the less pathogenic mt-DNA and ROS-mediated mutants may be accumulated synergistically and age-dependently.

[Objectives] We intentionally mixed HF carrying various etiologies (congenital, rheumatic, infectious, ischemic or degenerative *etc*) to cover the whole spectrum and to examine the genetic prevalence in different ethnicity. This study also aimed personalized medicine to reach the favorable therapeutics among various options.

[Methods and Results] Our institute prohibits disclosure of methods and results before publication. We started genotyping of SNP/SNV/CNV in DNA isolated from peripheral blood (n=200) or cardiac specimens (n=19) in heart transplantation in Germany. In total, ~200 SNPs were related to HF, when p values <10<sup>-4</sup> and <10<sup>-8</sup> was defined significant after  $\chi^2$  test and Fisher's test, respectively, in dominant or recessive manner. Full-length DNA sequence of mt-genome precisely showed Caucasian and East Asian-specific haplogroups and determined the ethnicity. Point, in/del mutants and non-synonymous mutation suggested the potential pathogenicity. Manhattan plot indicated the specific gene loci of SNP. Mt-ultrastructure of cardiac biopsy or autopsy were compatible with the disrupted 3D-structure of transgenes of mt-gene and provided the evidence for pathological deterioration. Some patients with mt-gene mutation showed a remarkable benefit of  $\beta$ -adrenoreceptor blockers among therapeutics.

[Conclusion] Previous SNP studies consisted of variable mutations with biologically relevant HF only in part. However, the current combination of high-throughput microarray and enormous processor for GWAS is presenting us an incomparable strategy to develop clinical science, when sufficient bioinformatics on both nuclear and mt-genomes approach to multidisciplinary collaboration. Here, we propose a notion of "Bigenome (nuclear plus mt-genome)-Wide Association Study (BWAS)" as the second generation GWAS.

The current study was presented in Albrecht Fleckenstein Award to us on the 17<sup>th</sup> International Congress of Heart Disease, Toronto, Canada on August 22, 2012.



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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

平成 24 年度 第 1 回総会・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。またインスリン下流のシグナルのうち、mTOR 経路の活性が顕著に低下していた。

【目的】分岐鎖アミノ酸を投与して mTOR を直接活性化することにより、心筋特異的インスリン受容体ノックアウトマウスでみられる心重量減少・心機能低下が改善されるかについて検討した。

【結果】分岐アミノ酸の投与により心筋特異的インスリン受容体ノックアウトマウスでみられる心重量減少および心機能低下は改善された。分岐鎖アミノ酸と同時に mTOR 阻害薬であるラパマイシンを投与したところ、分岐鎖アミノ酸の心重量低下抑制作用は消失したが、心機能改善効果には変化がみられなかった。すなわち、分岐鎖アミノ酸による心重量低下抑制作用は mTOR 依存性であるが、分岐鎖アミノ酸による心機能改善効果は mTOR 非依存性であることが明らかになった。

【結論】心筋インスリンシグナルは心重量および心機能を維持する作用を有するが、前者は mTOR 依存性の経路、後者は mTOR 非依存性の経路を介したものである可能性が考えられた。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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  
平成 24 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タイトル：慢性心不全の増悪のため入院治療を要する患者を対象とした  
調査研究  
Japanese Cardiac REgistry in CHF-CARDiology  
(JCARE-CARD) 研究

お名前・ご施設名：筒井裕之  
北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学

人口の高齢化・高血圧や糖尿病など生活習慣病の増加・急性冠症候群に対する急性期治療の普及・成績の向上により心不全患者は増加の一途を辿っている。このような患者に対して、より効果的な予防・治療法を確立するためには、患者の実態をあきらかにする登録観察研究が必要である。欧米では、いち早くからこのような取り組みがなされていたが、欧米の研究結果を人種や年齢構成、医療制度が異なる日本人の患者にそのままあてはめることができないのは言うまでもなく、わが国独自の研究が必要である。

我々が取り組んできた JCARE-CARD 研究は、2004 年 1 月から 2005 年 6 月に全国の日本循環器学会認定研修施設に慢性心不全の増悪により入院した患者 2675 例を登録し、患者背景、基礎疾患、合併疾患、心臓超音波検査、血液検査、退院時処方を含む治療内容とともに、退院後平均 2.2 年で予後（死亡および再入院）を調査したものである。現在まで 1）重要な病態として駆出率が保持された心不全（HFPEF）、拡張相肥大型心筋症（D-HCM）の臨床像の解析、2）長期予後の規定因子として慢性腎臓病、高尿酸血症、貧血、低体重、心房細動、年齢の意義の解析、3）レジストリーデータを用いた薬物治療（ACE 阻害薬、ARB、 $\beta$  遮断薬、スピロラクトン、ループ利尿薬）の有効性の検証などを行ってきた。大規模臨床試験により得られたエビデンスにより心不全治療は大きな進歩を遂げてきたが、その反面、エビデンスの根拠となった臨床試験の対象患者は、実際の患者を一部しか反映していないという限界も指摘されている。今後、全国レベルで登録観察研究を継続的に実施するとともに、海外との研究とも情報を共有することによって、わが国の心不全患者の実態を明らかにし、さらに効果的かつ効率的治療法を確立していくことが必要である。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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  
平成 24 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タ イ ト ル： 左心補助人工心臓長期補助における脳血管イベント  
に関する検討

お名前・ご施設名： 稗田道成 築瀬正伸 瀬口理 村田欣洋 角南春樹  
佐藤琢真 渡邊琢也 宮田茂樹 秦広樹 藤田知之  
中谷武嗣  
国立循環器病研究センター  
移植部 心臓外科 輸血部

【目的】左心補助人工心臓（LVAS）は、心移植への Bridge to Transplant として有用であり、2011 年 4 月からは、在宅療法が行える植込型 LVAS 2 種が保険償還された。臓器提供の少ない本邦においては、心臓移植待機期間は 2-3 年と長く、LVAS による長期補助を行わざるを得ない。このため LVAS の予後規定因子である感染症及び脳梗塞/脳出血による脳血管イベントに対する管理が重要となる。今回、各種 LVAS における脳血管イベントについて検討を行った。

【方法】2011 年 4 月から 2012 年 7 月までに、当院で新規に LVAS 装着を行った重症心不全 27 症例（植込型；EVAHEART11 例/DuraHeart4 例、体外設置型；Nipro-TOYOBO 型 LVAS12 例、平均年齢；35.8±11.5 歳、男女比：22:5、平均観察期間；203±167 日）において、生存、及び、脳血管イベントについて検討した。

【結果】植込型および体外設置型において、生存率、脳血管イベント発生率に明らかな差を認めなかった。

【結論】LVAS による長期補助において、脳血管イベントの発生を含めた LVAS の合併症管理は、良好な QOL を維持するために重要であり、機種に応じた対応など今後さらに検討を進める必要がある。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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

平成 24 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タ イ ト ル： 腎交感神経を介した臓器連関による心筋保護機構

お名前・ご施設名： 安川秀雄<sup>1)</sup>、大場豊治<sup>1)</sup>、永田隆信<sup>1)</sup>、京極 幸子<sup>1)</sup>、

大島英樹<sup>1)</sup>、南 知子<sup>1)</sup>、青木 浩樹<sup>2)</sup>、今泉 勉<sup>1)、2)</sup>

<sup>1)</sup> 久留米大学医学部心臓・血管内科

<sup>2)</sup> 久留米大学循環器病研究所

短時間の四肢虚血により、虚血に対する心臓や脳などの臓器障害が抑制されることが知られている。このような、遠隔臓器の一過性虚血により標的臓器である心臓などの障害が抑制される現象を **remote ischemic preconditioning** という。**Remote ischemic preconditioning** の機序として、神経経路やある種の液性因子の関与が報告されている。しかしながら、遠隔臓器の一過性虚血が心筋障害を抑制する一連の経路については不明な点が多い。我々は、短時間の四肢虚血によりヒトとマウスの血清中にある液性因子が増加すること、マウス心筋梗塞モデルにこの液性因子の中和抗体を投与すると短時間の四肢虚血による心筋障害抑制効果が消失すること、また、この液性因子の産生が腎交感神経によって調節されることなどを見いだした。さらに、腎交感神経を遮断することにより、短時間の四肢虚血によるこの液性因子の増加や心筋梗塞抑制効果などが消失することを明らかにしている。今回、**remote ischemic preconditioning** の機序に関わるこれらの一連の経路と、虚血に対する臓器連関による心筋保護機構について報告する予定である。