

# 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）） 分担研究報告書

## 特発性心筋症に関する調査研究

—ヒト心筋組織におけるトロンビンの発現—

研究協力者：吉村 道博（東京慈恵会医科大学内科学講座 循環器内科 教授）

### 研究要旨

これまでヒト心筋組織におけるトロンビン及び関連因子の発現や分布に関しての報告は殆ど無い。本研究では、ヒト剖検心を用いて、左心房及び左心室におけるトロンビンを初めとする凝固関連蛋白の発現の検討を行った。結果、ヒト剖検心において、トロンビンは内皮、内皮下組織及び心筋細胞において発現が認められた。いずれの症例においてもトロンビン発現は左心房でより顕著に認められた。また、プロトロンビン、PAR-1 がともにトロンビンと同様の分布で発現していた。さらにトロンビン発現部位の一部にマクロファージのマーカーである CD68 陽性細胞の発現が認められ、一部のトロンビンはマクロファージ由来である可能性が示唆された。

### A. 研究目的

血液凝固カスケードの最終段階で重要な役割を果たすトロンビンは、血液凝固のみならず、その受容体である proteaseactivatedreceptor-1(PAR・1)を介して線維化など様々な生理的作用を発揮することが報告されている。近年、心筋組織における局所凝固系が心筋線維化や心房細動の発生に関与する可能性が報告されているが、これまでヒト心筋組織におけるトロンビン及び関連因子の発現や分布に関しての報告はなされていない。本研究では、ヒト剖検心を用いて、左心房及び左心室におけるトロンビンを初めとする凝固関連蛋白の発現及び組織線維化との関係につき検討を行った。

### B. 研究方法

種々の病因で死亡した7例の剖検心を用いて、心臓におけるトロンビン及び関連蛋白の発現を免疫組織化学的手法により検討した。組織線維化は Massontrichrome 染色にて評価した。

### （倫理面への配慮）

本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認の上に行った。

### C. 研究結果

検討した全ての症例において、トロンビンは内皮、内皮下組織及び心筋細胞において発現が認められた。左心房と左心室での比較では、いずれの症例においてもトロンビン発現は左心房でより顕著に認められた。関連因子の検討では、プロトロンビン、PAR-1ともにトロンビンと同様の分布で発現していることが明らかとなり、また、内皮下のトロンビン発現部位の一部にマクロファージのマーカーである CD68 陽性細胞の発現が認められ、一部のトロンビンはマクロファージ由来である可能性が示唆された。線維化の検討では、内皮下及び間質の線維化は左心室に比し左心房において強く、また線維化部位に一致してトロンビンの発現が認められた。

### D. 考察

本研究はヒトの心房における著明なトロンビンの発現を証明した最初の報告である。この組織トロンビンは一部の CD68 の発現および線維化と関係していた。近年、凝固系が肺の線維化などの種々の病態と関係している事が報告されている。凝固系活性化の過程はトロンビンの働きによって決定される。トロンビン受容体は PAR-1、PAR-2、PAR-3そして PAR-4 の4種類存在する。我々は PAR-1と PAR-4 が心房組織に存在する事を証明し、心房でのトロンビンの役割の重要性を示した。本研究においては PAR-1

と PAR-4 が線維化マーカーである  $\alpha$ SMA に一致して発現していたため、両者とも線維化に関与している可能性があった。しかし、我々は新生児仔ラットを用いた心房線維芽細胞培養実験において PAR-1 agonist は心房線維芽細胞増殖作用を示し、 $\alpha$ SMA の発現を上昇させたが、PAR-4 agonist は増殖作用を示さず、 $\alpha$ SMA の発現にも変化を与えない事を確認した。心室では過去に Sabri.A らが報告しており、我々は心房においても PAR-4 ではなく、PAR-1 が心房線維化に関与する事を確認出来ている。

## E. 結論

以上の結果より、ヒト剖検心、特に心房組織にてトロンビンが強く発現していることが明らかとなった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Ito K, Date T, Ikegami M, Hongo K, Fujisaki M, Katoh D, Yoshino T, Anzawa R, Nagoshi T, Yamashita S, Inada K, Matsuo S, Yamane T, Yoshimura M. An immunohistochemical analysis of tissue thrombin expression in the human atria. PLoS One 8(6):e65817 open access 2013

Ito K, Date T, Hongo K, Fujisaki M, Katoh D, Yoshino T, Kawai M, Nagoshi T, Yamashita S, Inada K, Matsuo S, Yamane T, Yoshimura M. Protease activated receptor-1, but not -2, -3 and -4 is the player in the pathogenesis of atrial fibrosis; The experiment by neonatal rat atrial fibroblasts. IJC Heart and Vessels 2:21-23 2014

Fujisaki M, Nagoshi T, Nishikawa T, Date T, Yoshimura M. Rapid induction of aldosterone synthesis in cultured neonatal rat cardiomyocytes under high glucose conditions. Biomed Res Int 2013:161396 open access 2013

### 2. 学会発表

Ito K, Date T, Hongo K, Fujisaki M, Katoh D, Nagoshi T, Kawai M, Anzawa R, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Tokuda M, Inada K, Matsuo S, Yamane T, Yoshimura M. Anti-fibrotic effects of the direct thrombin inhibitor, dabigatran, in cultured atrial fibroblasts. 第77回日本循環器学会学術集会 poster. 2013.3.15-17. パシフィコ横浜.

Ito K, Date T, Yoshino T, Fujisaki M, Nagoshi T, Hongo K, Kawai M, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Tokuda M, Yamashita S, Inada K, Matsuo S, Yamane T, Yoshimura M. Overexpressions of plasminogen activator inhibitor-1 in atrial endocardium of hyperthyroid rat; a role in embolic stroke during hyperthyroid state? 第77回日本循環器学会学術集会 poster. 2013.3.15-17. パシフィコ横浜.

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

無し

### 2. 実用新案登録

無し

### 3. その他

無し

<共同研究者>伊藤敬一、本郷賢一

# 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）） 分担研究報告書

## 特発性心筋症に関する調査研究

—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—

研究協力者：平山 篤志（日本大学医学部 内科学系循環器内科学分野 教授）

### 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。引き続き、特発性心筋症における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目的とした。各分担研究者および研究協力者において、特発性心筋症およびかかる疾患によって惹起される心不全を中心とした課題に対して、臨床研究および基礎研究の様々なアプローチから解明を進めた。また、心臓サルコイドーシスの診断基準の改訂や肥大型心筋症における遺伝子変異の解析等をサブグループ研究として進めた。さらに、研究成果の社会への還元として、心筋症患者における大きな課題である突然死をテーマにした市民公開講座を開催した。

### A. 研究目的

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に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る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。

### B. 研究方法

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する。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 を施行する。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する。

統計学的解析方法は、登録された患者の基本情報、診断、背景、現症および検査をもとに記述統計量を算出する。連続データは正規性を仮定できる場合には平均値（標準偏差）で、正規性を仮定できない場合には中央値（四分位範囲）で要約する。非連続データは頻度で要約する。また、母平均、母中央値、母比率の区間推定（95%）を行う。

また、患者情報は匿名化し個人の特特定につながらないように配慮する。

### C. 研究結果

2013年3月31日までに103名の登録を行った。うち非閉塞性肥大型心筋症69名中39名(56.5%)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 Gadolinium による造影の遅延相(LGE)を認め、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全体で25名おり、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は13名認めた。予後については2014年3月1日現在、死亡7名、心不全による再入院を12名認めている。イベント数が少なく統計学的な差は認められなかったが、心不全による再入院は心臓MR検査にてLGE陽性患者に多く見られる傾向にあった。今後2016年3月

31日までの経過を観察する予定である。

#### D. 考察

これまで肥大型心筋症においては左室流出路狭窄が予後不良因子とされており、逆に非閉塞性肥大型心筋症の予後は比較的良好であると考えられてきた。しかし、そのような症例の中には負荷をかけてはじめて左室流出路に狭窄を認める潜在性左室流出路狭窄を呈する肥大型心筋症が少なからず存在することが判明した。これらの症例は何らかの症状を訴える頻度が高く、その予後についても閉塞性肥大型心筋症と同等である可能性がある。

また、一方で、顕在性もしくは潜在性の左室流出路狭窄を認めない症例の中に、Gadolinium 造影心臓 MRI により肥大型心筋症の拡張相に移行しつつある症例が混在していることが判明した。つまり、肥大型心筋症の予後は、顕在性もしくは潜在性の流出路狭窄がなくとも、心筋の線維化による拡張相への移行期である場合には不良である可能性がある。

2013年3月31日で登録期間が終了したため、今後はこれらのコホートにつき、その予後調査を行う。

#### E. 結論

非閉塞性肥大型心筋症の約60%で潜在性左室流出路狭窄が観察された。また、心臓MRIにより拡張相への移行期である症例も見つかり、これらは流出路狭窄がなくともその予後は不良であると推測される。今後は、このコホートを追跡調査し、心臓の形態的特徴および心筋の性状などと、予後の関連について調査していく。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

現時点で報告はしていない。

##### 2. 学会発表

第61回日本心臓病学会

演題番号：0-112；一般演題 口演「心筋・心膜疾患-肥大型心筋症」

演題名：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

日時：2013年9月20日（金） 16:30～17:30

会場：第8会場（鶴屋ホール 7F カーネーションサロン）

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

特許の申請はしていない。

##### 2. 実用新案登録

実用新案登録はしていない。

##### 3. その他

特記事項はない。

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））  
分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—心室リモデリングにおいて炎症と線維化を制御する分子機構の解明—

研究協力者：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・三重大学マトリックスバイオロジー研究センター センター長）

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。引き続き、特発性心筋症における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目的とした。各分担研究者および研究協力者において、特発性心筋症およびかかる疾患によって惹起される心不全を中心とした課題に対して、臨床研究および基礎研究の様々なアプローチから解明を進めた。また、心臓サルコイドーシスの診断基準の改訂や肥大型心筋症における遺伝子変異の解析等をサブグループ研究として進めた。さらに、研究成果の社会への還元として、心筋症患者における大きな課題である突然死をテーマにした市民公開講座を開催した。

A. 研究目的

細胞-マトリックス相互作用のメディエーターとして機能する特別な細胞外マトリックス分子として、matricellular 蛋白が注目されている。テネイシン C (TnC) は、典型的な matricellular 蛋白で、心臓では活動性炎症に伴って一過性に発現する。多くの機能を持つが、特に炎症・線維化促進作用をもつと考えられている。拡張型心筋症患者では血中 TnC はリモデリングの程度を反映して上昇するだけでなく、TnC が高い患者はリモデリングが進行して予後が悪いことが明らかになっている。従って、TnC がリモデリングの進行に重要な役割を演じることが示唆されるが、詳しい分子機能は不明である。リモデリングをおこした心筋の病理組織の特徴は心筋細胞肥大と間質の線維化である。我々は TnC が線維化の制御に関わると予想し、その分子機序について検討した。

B. 研究方法

① *in vivo* 実験

8週令 Balb/c 系マウス野生型 (WT 群、n=18) と TnC ノックアウトマウス (TNKO 群、n=18) に、浸透圧ミニポンプによりアンジオテンシン II (AgII) 560 ng/kg body weight/min を4週間持続投与して、心臓線維化モデル (WT/AgII 群、n=9、TNKO/AgII 群、n=9) を作製した。犠牲剖検後、心臓を摘出してパラフィン標本を作成し、シ

リウスレッド染色による線維化定量、TnC、Mac-3 に対する免疫染色を行った。また RNA を抽出して、real-time PCR 法によりサイトカインの mRNA 発現量を測定した。

② *in vitro* 実験

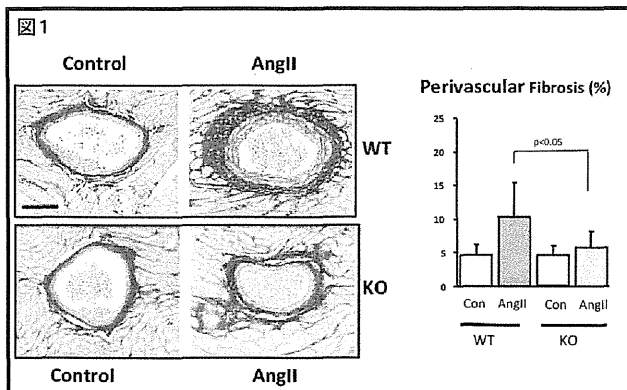
マウ腹腔マクロファージを培養して *in vitro* で人グリオーマ培養上清から精製した TnC を作用させ、細胞の遊走能、Western blot (WB) 法、免疫蛍光染色により FAK、SRC、NF- $\kappa$ B のリン酸化、細胞内局在について検討した。

(倫理面への配慮)

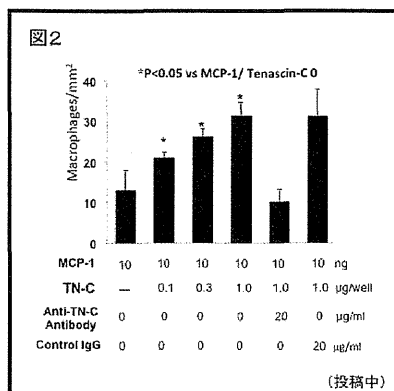
本研究の実験計画書は三重大学動物実験審査等委員会に提出し承認を得た。

C. 研究結果

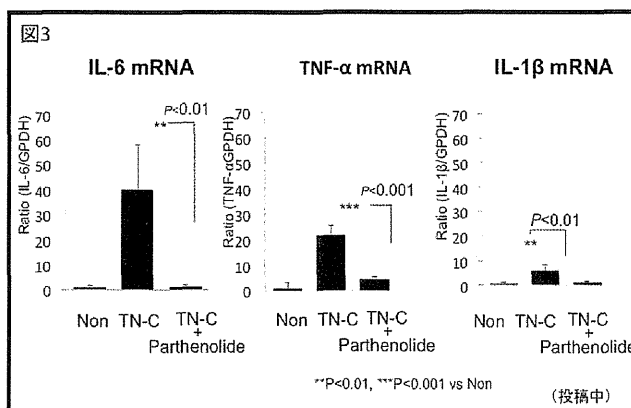
WT/AgII 群では WT コントロール群に比べて血圧が上昇し、心筋細胞径、BNP の mRNA が上昇した。血管周囲の線維化率、Mac3 陽性細胞数、MCP-1、IL-6 の mRNA 発現量も有意に上昇した。また、TnC の mRNA レベルも著しく上昇し、免疫組織染色で血管周囲の Mac3 陽性マクロファージの周囲に沈着がみられた。TNKO/AgII 群では、血圧上昇、心筋肥大の程度に WT/AgII 群と差はみられなかったが、血管周囲の線維化は TNKO で有意に少なく (図 1) Mac3 陽性細胞数、IL-6 の mRNA 発現量上昇も WT/AgII に比較して有意に抑制された。



in vitro で、TnC はマクロファージの MCP-1 に対する遊走を濃度依存的に促進した( 図 2)。



また、TnC は NF-κB のリン酸化、核移行を促進し、IL-6、TNFα、IL-1β の mRNA 発現量を増加させ、NF-κB 阻害剤の parthenolide は、TnC によるこれらの発現上昇を抑制した(図 3)。さらに IL6 は培養心臓線維芽細胞の collagen mRNA の発現を増加させた。



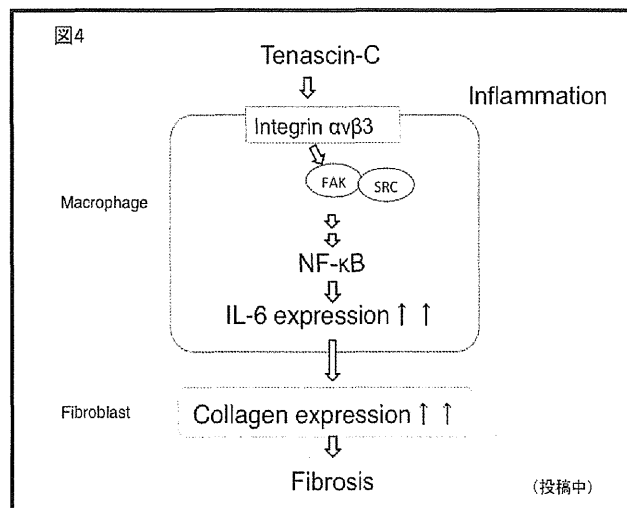
TnC に接着したマクロファージの focal contact には integrin αβ3 の集積がみられ、TnC は integrin αβ3 依存的に、FAK(Y925)と Src(Y416)のリン酸化を増加した。integrin αβ3 のアンタゴニストにより NF-κB のリン酸化、IL-6 の発現が抑制された。

さらに、in vivo で WT/AgII 群の心臓血管周囲に集積した

マクロファージに integrin αβ3 の発現と NF-κB の活性化を確認した。

#### D. 考察

心臓線維化の進行に renin-AngiotensinII(Ang II)-aldosterone系(RAAS)を介した炎症が重要な役割を演じることが知られ、Ang II あるいは aldosterone 投与モデルマウスの心臓の血管周囲にはマクロファージの集簇、proinflammatory サイトカイン・ケモカインの発現上昇をともなって膠原線維増生がみられる。TnC は、この線維化・炎症部位に発現し、TnC ノックアウトマウスでは、炎症病変が明らかに源弱するから、炎症・線維化促進作用があることが明らかになった。TnC は培養系でマクロファージを活性化し、integrin αβ3、FAK/Src/NF-κB を介して炎症性サイトカイン産生をあげる事が知ら下になった Ang II は、炎症性サイトカイン、PDGF などの成長因子、メカニカルストレスなどのリモデリング因子とともに、線維芽細胞に作用して TnC 産生を誘導する。したがって、AngII およびそれによって惹起された炎症により TnC の産生が誘導され、TnC はパラクリン的にマクロファージを integrin αβ3/FAK/Src /NF-κB を介して活性化するというポジティブフィードバックループを形成して炎症を促進する。その結果、線維化促進性サイトカインのひとつ IL6 の産生が増加し、線維芽細胞に作用してコラーゲン産生を増加させると考えられる( 図 4)。



#### E. 結論

心室リモデリングにおいて、TnC はマクロファージに作用して炎症を増強し、線維化を亢進する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kimura T, Furusho A, Ito S, Hirakata S, Nishida N, Shiraiishi K, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Ikeda Y, Miyamoto T, Ueno T, Hamano K, Hiroe M, Aonuma K, Matsuzaki M, Imaizumu T and Aoki H. *Tenascin C protects aorta from acute dissection in mice. Sci Rep* 2014 Feb 11;4:4051. doi: 10.1038/srep04051.
2. Imanaka-Yoshida K, Yoshida T and Miyagawa-Tomita S. *Tenascin-C in development and disease of blood vessels. Anat Rec* (in press)
3. Nozato T, Sato A, Hirose S, Hikita H, Takahashi A, Endo H, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Aonuma K and Hiroe M. *Preliminary study of serum tenascin-C levels as a diagnostic or prognostic biomarker of type B acute aortic dissection. Int J Cardiol.* 2013
4. Nakajima Y and Imanaka-Yoshida K. *New insights into the developmental mechanisms of coronary vessels and epicardium. Int Rev Cell Mol Biol.* 303: 263-317, 2013
5. Katoh D, Nagaharu K, Shimojo N, Hanamura N, Yamashita M, Kozuka Y, Imanaka-Yoshida K and Yoshida T. *Binding of  $\alpha$ v $\beta$ 1 and  $\alpha$ v $\beta$ 6 integrins to tenascin-C induces epithelial-mesenchymal transition-like change of breast cancer cells. Oncogenesis.* 2: e65, 2013
5. Fujita S, Shimojo N, Terasaki F, Otsuka K, Hosotani N, Kohda Y, Tanaka T, Nishioka T, Yoshida T, Hiroe M, Kitaura Y, Ishizaka N and Imanaka-Yoshida K. *Atrial natriuretic peptide exerts protective action against angiotensin II-induced cardiac remodeling by attenuating inflammation via endothelin-1/endothelin receptor A cascade. Heart Vessels.* 28: 646-57, 2013

### 2. 学会発表

1. Shimojo N, Hashizume R, Suzuki Y, Hara M, Nishioka T, Yoshida T, Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C worsens myocardial inflammation and fibrosis by enhancing macrophage activation via NF- $\kappa$ B in mouse hypertensive heart. High Blood Pressure Research 2013 Scientific Session. 2013年9月 11-14日, New Orleans, U.S.A

2. Shimojo N, Kanayama K, Yoshida T, Imanaka-Yoshida K. A role of tenascin-C in hypertensive cardiac fibrosis. 2013 American Society for Cell Biology Annual Meeting. 2013年12月 14-18日, New Orleans, U.S.A
3. Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C in cardiovascular tissue injury and repair. *FASEB science research conference: "Matricellular proteins in development, health, and disease."* 2013年7月29日-8月3日 Saxton River, Vermont, U.S.A
4. Imanaka-Yoshida K. Significant roles of matricellular protein in tissue reorganization. 第65回日本細胞生物学会大会 Symposium "Molecular mechanism of cell migration and extracellular reorganization in disease and tissue regeneration." 2013年6月 19-21日 名古屋
5. 今中恭子. 心筋組織構築改変における matricellular タンパクの役割とその臨床応用. 第102回日本病理学会総会シンポジウム 炎症・免疫機構の新機軸と疾病の病理, 2013年6月8日、札幌

## 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（難治性疾患等克服研究事業（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

—血清 FGF23 値と心臓リモデリングの関連の検討—

研究協力者：石坂 信和（大阪医科大学 循環器内科 教授）

### 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。引き続き、特発性心筋症における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目的とした。各分担研究者および研究協力者において、特発性心筋症およびかかる疾患によって惹起される心不全を中心とした課題に対して、臨床研究および基礎研究の様々なアプローチから解明を進めた。また、心臓サルコイドーシスの診断基準の改訂や肥大型心筋症における遺伝子変異の解析等をサブグループ研究として進めた。さらに、研究成果の社会への還元として、心筋症患者における大きな課題である突然死をテーマにした市民公開講座を開催した。

### A. 研究目的

肥大型心筋症は、左室駆出率が比較的保たれているケースが多いが、心腔内容積の減少による一回心拍出量の低下、左室の拡張機能障害などのメカニズムでうっ血性心不全を惹起しうる病態である。心筋肥大の背景には、さまざまなサルコメア遺伝子の異常が存在することが知られている。一方、レニン-アンジオテンシン系や TGF- $\beta$ 1 などの成長因子が肥大型心筋症やその他の心筋肥大発症に関与する可能性も指摘されており、心肥大発症は genetic な要素のみでは決定されないと考えられる。

Fibroblast growth factor-23 (FGF23) は最後に同定された FGF ファミリーメンバーである。FGF23 は腎の近位尿細管におけるリンの再吸収抑制から、血清リンの減少させる方向に働くが、FGF23 異常による活性状態の持続は、常染色体優性低リン性くる病の原因となる。尿細管における FGF23 の作用発現には FGF 受容体に、抗老化タンパクとして同定された Klotho が共受容体として存在することが必用である。また、腎機能障害が存在する症例では、血清リン値の上昇に反応して、血清 FGF23 量が増加している、とされている。

興味深いことに慢性腎臓病を有する症例を対象にした検討において、Faul らは、FGF23 の血中濃度に応じて、心肥大を有する症例の割合は増加している、と報告している。今回、われわれは、以下のアプローチにより、FGF23 の dysregulation が、肥大型心筋症を含む心肥大の背景に存在する可能性について検討することを計画した。

(1) 循環器内科入院症例においても、FGF23 は心肥大・心機能低下と関連しているか。

(2) FGF23 と心肥大の関連が存在するとすれば、それは腎機能障害の存否にかかわらず認められるか。

(3) 肥大型心筋症において、極端に血清 FGF23 値が高値を取っている症例は存在するか。

### B. 研究方法

対象：

2012年1月から12月に、大阪医科大学附属病院循環器内科に入院した症例のうち、本研究にたいして、書面で同意をいただいた症例のうち、本検討に十分な臨床・検査データを有している100例の非慢性透析症例を対象とした。方法：

血中の FGF23 濃度は、ELISA 法にて測定。心筋重量は、心エコーの測定データから、Devereux らの方法をモディファイした式

$(0.8 \times 1.04 \times [(LVDd + IVST + PWT)^3 - LVDd^3] + 0.6)$ にて求め、体表面積で除することで、心筋重量係数(left ventricular mass index, LVMI)を求めた。FGF23 は(カルシウム)リン代謝と関連していること、既知のカルシウム・リン代謝関連因子の中に、心肥大・心機能低下との関連が報告されているものが存在するため、以下のカルシウム・リン代謝関連因子を計測し、多変量解析を行うことで、FGF23 の独立した影響を検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究は大阪医科大学の倫理委員会の審査を経て承認されている。患者の個人情報保護される。問題となる利益相反は存在しない。

### C. 研究結果

100例の対象症例の平均年齢は、64.5歳で、女性が27%であった。また NYHA3 以上の心不全



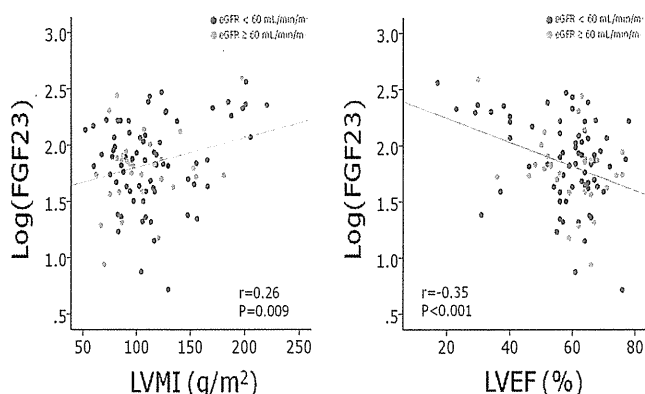
は、12%の症例に認めた。対象症例の心血管疾患では、虚血性心疾患が59例と最も多く、ついで、不整脈・伝導障害の22例であった。

3) FGF23と他のカルシウム・リン代謝関連因子の相関  
血清の補正カルシウム、インタクトPTH、25(OH)ビタミンD、1,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンDは、いずれもFGF23と有意な相関を有していなかった。一方、FGF23は、無機リン( $r=0.19$ ,  $P=0.056$ )および、推定糸球体濾過率( $r=-0.18$ ,  $P=0.079$ )との間に相関の傾向を認めた。

### 2) FGF23と心肥大、心機能低下との関連

血清FGF23濃度は、心筋重量係数(図1左)と正の相関を、また、左室駆出率との間に負の相関を有していた(図1右)。また、この関連は、CKDの有無にかかわらず認められたが、症例数が少ないため、今回の検討では、CKDの有無別の統計的検討は行わなかった。

【図1】



### 3) 線形回帰分析：左室重量係数とFGF23

FGF23を含めたカルシウム・リン代謝関連因子は正規に分布していないため、ログ変換して検討を行った。また、抗老化タンパクとして同定されたKlothoが、FGF23に対して共受容体として働いている可能性が示されているため、説明変数に血清の $\alpha$ -Klothoを加えた。

【図2】

被説明変数	単変量回帰分析		ステップワイズ回帰分析		
	標準化係数 (β)	P値	Selected predictors	P値	
<b>被説明変数：左室重量係数</b>					
年齢, 歳	0.28	<0.01	年齢, 歳	0.29	<0.01
男性	0.02	ns			
収縮期血圧	0.14	ns			
eGFR	-0.21	<0.05			
Log(FGF23)	0.26	<0.01	Log(FGF23)	0.25	<0.01
Log( $\alpha$ -Klotho)	-0.11	ns			
Log(cCa)	0.12	ns			
Log(iP)	-0.03	ns			
Log(iPTH)	0.25	<0.05	Log(iPTH)	0.22	<0.05
Log(25(OH)D)	0.05	ns			
Log(1,25(OH) <sub>2</sub> D)	-0.01	ns			
<b>被説明変数：左室駆出率</b>					
年齢, 歳	-0.01	ns			
男性	-0.16	ns			
収縮期血圧	0.07	ns			
eGFR	0.16	ns			
Log(FGF23)	-0.35	<0.001	Log(FGF23)	-0.34	<0.001
Log( $\alpha$ -Klotho)	0.15	ns			
Log(cCa)	-0.06	ns			
Log(iP)	0.04	ns			
Log(iPTH)	-0.23	<0.05			
Log(25(OH)D)	0.24	<0.05	Log(25(OH)D)	0.22	<0.05
Log(1,25(OH) <sub>2</sub> D)	0.17	ns			

単変量分析では、左室重量係数と有意な関連を認めたのは、年齢、eGFR、log(FGF23)、Log(iPTH)であり、ステップワイズ多変量分析では、年齢、log(FGF23)とLog(iPTH)が有意な説明変数として選択された(図2)。

### 4) 線形回帰分析：左室駆出率とFGF23

同様に左室駆出率とFGF23の関連を検討した。単変量分析では、左室駆出率と有意な関連を認めたのは、log(FGF23)、Log(iPTH)、Log(25(OH)D)であり、ステップワイズ多変量分析では、log(FGF23)とLog(25(OH)D)が有意な説明変数として選択された。

## D. 考察およびE. 結論

FGF23は2000年にFGF15に対するホモロジーによりcloningされた比較的新しいタンパクである。Klothoを共受容体として、腎尿細管からリン再吸収の抑制にはたらく物質である一方、腎機能障害を有する症例で、心肥大との関連が、すでにいくつかの論文で報告されていた。

本研究においても、FGF23と、心肥大、および、心機能低下との関連を示したが、今回の対象症例の中で、慢性腎臓病を有していたのは、7割の症例であること、FGF23と左室重量係数あるいは左室駆出率との関連は、慢性腎臓病の有無にかかわらず観察される。このことから、少なくとも、循環器疾患を有する症例では、FGF23と心肥大の関連は腎障害の存在を前提としないことが推察される。ただし、対象症例数が100例と少ないため、腎機能障害の程度による層別化については、今後の課題であると考ええる。

本研究では、また、心肥大と強い関連が以前から指摘されているインタクトPTHを共変量として扱っていることにも特徴がある。副甲状腺摘除術前後の検討などから、副甲状腺機能は、FGF23値との関連が報告されていることから、FGF23の心臓への作用がインタクトPTHを介したものでないことが確認されたことには意義があると考えている。

一方、本研究の対象のうち、「心筋症」の診断を有している症例は、10例と少なかったことから、心筋症、特に肥大型心筋症症例のなかに、FGF23のdysregulationを疑わせる症例が存在するかどうかについては、十分な検討に至らなかった。今回の検討の結果をもとに、今後、心筋症と、非心筋症における血清FGF23レベルの差異などについて知見を深めていきたいと考えている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Jun Tanigawa, Nobukazu Ishizaka. Optical coherence tomography in IgG4-related coronary periarteritis. *Intern Med. (Clinical pictures)* 52(2):289; 2013
- 2) Yumiko Kanzaki, Masako Yuki, Nobukazu Ishizaka. Inhomogeneously low T2\* signal intensity in atrial myxoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 21(6):749; 2013
- 3) Koichi Sohmiya, Yuka Naitoh, Fumio Terasaki, Motomu Tsuji, Nobukazu Ishizaka. Diabetic Nephrotic Syndrome 25 Years after Tumor-Forming Pancreatitis Surgery. *Hum Pathol.* 44(2):299-300 (Letter) 2013
- 4) Tomohiro Fujisaka Masaaki Hoshiga, Junko Hotchi, Yoshihiro Takeda, Denan Jin, Shinji Takai, Toshiaki Hanafusa, Nobukazu Ishizaka. Angiotensin II promotes aortic valve thickening independent of elevated blood pressure I apolipoprotein-E deficient mice. *Atherosclerosis.* 226(1):82-7; 2013
- 5) Kunihiro Teramoto, Fumio Terasaki, Tadashi Isomura, Nobukazu Ishizaka. Assessment of IgG4-positive cell infiltration in myopathic heart tissue from patients with severe heart failure. *Hum Pathol.* 44(4):676-8 (Letter) 2013
- 6) Fumio Terasaki, Hideaki Morita, Mariko Harada-Shiba, Naotaka Ohta, Kaoru Otsuka, Shinpei Nogi, Masatoshi Miyamura, Shuji Suzuki, Takahide Ito, Hiroaki Shimomura, Takahiro Katsumata, Yoshihiro Miyamoto, Nobukazu Ishizaka. A Case of Familial Hypercholesterolemia with Multiple Huge Tendinous Xanthomas and Advanced Coronary Artery Atherosclerosis. *Intern Med.* 52(5):577-81; 2013
- 7) Shuichi Fujita, Naoshi Shimojo, Fumio Terasaki, Kaoru Otsuka, Noriko Hosotani, Yuka Kohda, Takao Tanaka, Tomohiro Nishioka, Toshimichi Yoshida, Michiaki Hiroe, Yasushi Kitaura, Nobukazu Ishizaka, Kyoko Imanaka-Yoshida. Atrial natriuretic peptide exerts protective effect action against angiotensin II-induced cardiac remodeling by attenuating inflammation via endothelin-1/ endothelin receptor A cascade. *Heart Vessels.* 28(5):646-57; 2013
- 8) Kensaku Shibata, Shu-ichi Fujita, Hideaki Morita, Yusuke Okamoto, Koichi Sohmiya, Masaaki Hoshiga, Nobukazu Ishizaka. Association between circulating fibroblast growth factor 23, alpha-Klotho, and the left ventricular ejection fraction and left ventricular mass in cardiology inpatients. *PLoS One.* 9;8(9):e73184; 2013
- 9) Yohei Yamauchi, Yumiko Kanzaki, Kaoru Otsuka, Masuo Hayashi, Mami Okada, Shimpei Nogi, Hideaki Morita, Tsuyoshi Komori, Nobukazu Ishizaka. Novel attenuation correction of SPECT images using scatter photo-peak window data for the detection of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 21(1):109-17; 2014
- 10) 159. Shu-ichi Fujita, Yusuke Okamoto, Kensaku Shibata, Hideaki Morita, Takahide Ito, Koichi Sohmiya, Masaaki Hoshiga, Nobukazu Ishizaka. Serum uric acid is associated with left ventricular hypertrophy independent of serum parathyroid hormone in male cardiac patients. *PLoS One.* 10;8(12):e82735; 2013
- 11) Takahide Ito, Shun Kizawa, Shinsaku Shimamoto,

- Kaori Yokoyama, Nobukazu Ishizaka. Association between Presystolic Ventricular Flash and Left Ventricular Functional Recovery After Cardiac Resynchronization Therapy. *Echocardiography.* 31(2):149-54; 2014
- 12) Shinsaku Shimamoto, Takahide Ito, Shimpei Nogi, Shun Kizawa, Nobukazu Ishizaka. Left Ventricular Mechanical Discoordination in Nonischemic Hearts: Relationship with Left Ventricular Function, Geometry, and Electrical Dyssynchrony. *Echocardiography,* 2014 in press
  - 13) Suguru Tanaka, Jun Tanigawa, Hideaki Morita, Nobukazu Ishizaka. Spontaneous Coronary Artery Dissection and Fibromuscular Dysplasia. *Canadian Journal of Cardiology* 2014 (in press)
  - 14) Yuki Wada, Hideaki Morita, Nobukazu Ishizaka. 18F-FDG uptake in subclavian artery and aorta in aortitis syndrome. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 2014 (in press)
  - 15) Natsuko Yoshimizu, TomoTominaga, Takahide Ito, Yusuke Nishida, Yuki Wada, Koichi Sohmiya, Kensaku Shibata, Yumiko Kanzaki, Akira Ukimura, Hideaki Morita, Masaaki Hoshiga, Nobukazu Ishizaka. A case of repetitive fulminant influenza myocarditis requiring circulatory assist devices. *Intern Med.* 53(2):109-14; 2014
  - 16) Michishige Ohzeki, Shu-ichi Fujita, Hirota Miyazaki, Hideaki Morita, Sachiko Kanki, Hideki Ozawa, Takahiro Katsumata, Yoshitaka Kurisu, Motomu Tsuji, Jun Tanigawa, Koichi Sohmiya, Masaaki Hoshiga, Nobukazu Ishizaka. A patient with primary pericardial synovial sarcoma who presented with cardiac tamponade: case report and review of the literature. *Internal Medicine,* 2014 in press
  - 17) Kazushi Sakane, Kensaku Shibata, Shu-ichi Fujita, Shinsaku Shimamoto, Takahide Ito, Shun Kizawa, Hideaki Morita, Koichi Sohmiya, Masaaki Hoshiga, Nobukazu Ishizaka. Association between serum immunoglobulin G4 concentration and cardiac function among elderly cardiology inpatients. *Gerontology Gerontology Int,* 2014 in press

### 2. 学会発表

- 1) 武田義弘 IgG4関連冠動脈周囲炎の一例 第38回東京循環器病研究会, 2013年1月12日, 東京
- 2) 大関道薫, 寺本邦洋, 寺崎文生, 石坂信和 心サ症、非心サ症における心エコー所見の推移 (第3報) 厚生労働省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2回北風班 総会, 研究報告会 2013年2月18日, 東京
- 3) 藤田修一 家族歴が糸口となった心ファブリー病の1例 第2回大阪ファブリー病セミナー, 2013年2月20日, 大阪
- 4) Yuki M, Kanzaki Y, Ishizaka N, Narumi Y. Cardiac T2-star magnetic resonance assessment of myocardial iron overload 欧州放射線学会 2013年3月オーストリア
- 5) Kunihiro Teramoto, Fumio Terasaki, Tadashi Isomura, Nobukazu Ishizaka. Epicardial and Myocardial Immuno-inflammatory Infiltrations and Their IgG4-positivity in the Left Ventriculoplasty Samples from Patients with Dilated Cardiomyopathy

- 第77回日本循環器学会学術集会,2013年3月15日~17日,横浜
- 6)Kunihiro Teramoto, Shinsaku Shimamoto, Fumio Terasaki, Yumiko Kanzaki, Manabu Tamaya, Isao Goto, Nobukazu Ishizaka. Temporal Changes in Echocardiographic Findings in Cardiac and Non-Cardiac Sarcoidosis Patients. 第77回日本循環器学会学術集会,2013年3月15日~17日,横浜
- 7)Shimpei Nogi, Takahide Ito, Shinsaku Shimamoto, Kaori Yokoyama, Taichi Okabe, Koichi Sohmiya, Nobukazu Ishizaka. Left Ventricular Post-systolic Shortening and Central Blood Pressure in Patients with Treated Hypertension. 第77回日本循環器学会学術集会,2013年3月15日~17日,横浜
- 8)Shinsaku Shimamoto, Takahide Ito, Shun Kizawa, Shimpei Nogi, Kaori Yokoyama, Taichi Okabe, Nobukazu Ishizaka. Synergistic Contribution of Electrical Dyssynchrony and Ventricular Dilatation to Development of Septal Discoordination in Nonischemic Hearts. 第77回日本循環器学会学術集会, 2013年3月15日~17日,横浜
- 9)寺本邦洋, 嶋本新作, 寺崎文生, 神崎裕美子, 石坂信和 サルコイドーシス患者における心エコー検査所見の推移 第8回大阪弁膜症, 心筋症研究会, 2013年3月30日, 大阪
- 10)Yamauchi Y, Kanzaki Y, Ozeki M, Otsuka K, Ishizaka N. Novel scatter photo-peak window attenuation correction (SSPAC) of myocardial perfusion SPECT for the assessment of coronary artery disease 米国核医学学会 SNMMI June 8-12, 2013年 Vancouver, BC, Canada
- 11)大関道薫, 寺本邦洋, 藤田修一, 寺崎文生, 石坂信和 心臓病変のないサルコイドーシス症例で比較的心機能が低いものの特徴 第115回日本循環器学会近畿地方会, 2013年6月15日, 京都
- 12)嶋本新作, 藤田修一, 柴田兼作, 森田英晃, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和 循環器症例における血清IgG4値高値と腎機能の関連について 第115回日本循環器学会近畿地方会, 2013年6月15日, 京都
- 13)木澤 隼, 藤田修一, 柴田兼作, 森田英晃, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和 循環器入院症例における血清リン値とBNPの関連について 第115回日本循環器学会近畿地方会, 2013年6月15日, 京都
- 14)岡本祐典, 藤田修一, 柴田兼作, 森田英晃, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和 抗老化遺伝子 klotho の血中濃度と循環器疾患の関連について 第115回日本循環器学会近畿地方会, 2013年6月15日, 京都
- 15)木澤隼, 伊藤隆英, 嶋本新作, 横山芳, 岡部太一, 石坂信和 心エコーで観察される Septal Flash の出現範囲とCRT施行後の左室機能改善効果について 第115回日本循環器学会近畿地方会, 2013年6月15日, 京都
- 16)藤田修一, 西田裕介, 伊藤隆英, 森田英晃, 宗宮浩一, 星賀正明, 寺崎文生, 石坂信和 家族歴が糸口となった心ファブリー病の1例 第115回日本循環器学会近畿地方会, 2013年6月15日, 京都
- 17)岡本祐典, 武田義弘, 谷川淳, 森田英晃, 鈴木秀治, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和 冠動脈, 大動脈の拡張性病変と血清IgG4値の関連 第115回日本循環器学会近畿地方会, 2013年6月15日, 京都
- 18)西岡伸, 藤田修一, 垣田謙, 伊藤隆英, 森田英晃, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和, 小澤英樹, 勝間田敬弘, 辻求 血清IgG4濃度の上昇, IgG4陽性細胞の浸潤が認められた感染性動脈瘤の1例 第115回日本循環器学会近畿地方会, 2013年6月15日, 京都
- 19)吉水夏子, 西田裕介, 和田有希, 富永智, 森田英晃, 伊藤隆英, 宗宮浩一, 石坂信和, 浮村聡 インフルエンザ感染が原因と思われる反復性急性心筋炎の1例 第115回日本循環器学会近畿地方会, 2013年6月15日, 京都
- 20)津田浩佑, 垣田謙, 和田有希, 岡本祐典, 大関道薫, 寺本邦洋, 宮村昌利, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和 不整脈源性右室心筋症に合併した心室細動の起源, 基質に対するカテーテルアブレーションが奏功した1例 第115回日本循環器学会近畿地方会, 2013年6月15日, 京都
- 21)田中克 繰り返すインフルエンザ心筋炎の一例 第39回東京循環器病研究会, 2013年7月6日, 東京
- 22)寺崎文生, 神崎裕美子, 植田初江, 石坂信和 心臓血管病画像診断の進歩: 心サルコイドーシス診断の最前線 第61回日本心臓病学会学術集会, 2013年9月19日~22日, 熊本
- 23)森田英晃, 柴田兼作, 藤田修一, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和 血清 FGF23 高値は心機能低下のプレディクターである 第61回日本心臓病学会学術集会, 2013年9月19日~22日, 熊本
- 24) 山内洋平, 神崎裕美子, 大関道薫, 大塚薫, 石坂信和 冠動脈疾患における SSPAC 法を用いた心筋負荷 SPECT の有用性 第61回日本心臓病学会学術集会, 2013年9月19日~22日, 熊本
- 25)藤田修一, 伊藤隆英, 森田英晃, 宗宮浩一, 星賀正明, 寺崎文生, 石坂信和 家族歴が糸口となった心ファブリー病の1例 第61回日本心臓病学会学術集会, 2013年9月19日~22日, 熊本
- 26) 田中克, 谷川淳, 田崎龍之介, 藤阪智弘, 柴田兼作, 武田義弘, 森田英晃, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和 特発性冠動脈解離による急性心筋梗塞で診断に至った線維筋性異形成の一例 第61回日本心臓病学会学術集会, 2013年9月19日~22日, 熊本
- 27) 伊藤隆英, 木澤隼, 岡本祐典, 柴田兼作, 宗宮浩一, 藤田修一, 星賀正明, 石坂信和 循環器症例における血清IgG4と超音波による心機能との関連について 第61回日本心臓病学会学術集会, 2013年9月19日~22日, 熊本
- 28) 岡本祐典, 藤田修一, 柴田兼作, 森田英晃, 伊藤隆英, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和 冠動脈の拡張性病変, 動脈硬化性大動脈瘤と血清IgG4値の関連について 第61回日本心臓病学会学術集会, 2013年9月19日~22日, 熊本
- 29) 柴田兼作, 藤田修一, 森田英晃, 星賀正明, 石坂信和 血清副甲状腺ホルモン値は独立した心機能低下の予測因子である 第61回日本心臓病学会学術集会, 2013年9月19日~22日, 熊本
- 30) 藤田修一, 岡本祐典, 柴田兼作, 森田英晃, 伊藤隆英, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和 循環器症例における血清尿酸値と心機能および左室重量の関連について 第61回日本心臓病学会学術集会, 2013年9月19日~22日, 熊本
- 31) 嶋本新作, 伊藤隆英, 横山芳, 石坂信和 左脚ブロック心における左室の非調和運動と左室諸機能との関連: ストレインレート法による検討 第61回日本心臓病学会学術集会, 2013年9月19日~22日, 熊本
- 32) 石坂信和 心機能, 心筋リモデリングと関連のあるカルシウム, リン代謝関連因子の検索 厚生労働省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25年度第1回北風班 総会, 研究報告会 2013年10月31日, 大阪
- 33)Kensaku Shibata, Hideaki Morita, Shuichi Fujita,

Koichi Sohmiya, Masaaki Hoshiga, Nobukazu Ishizaka  
FGF23 concentration is associated with left ventricular  
hypertrophy and reduced left ventricular ejection  
fraction in cardiology inpatients AHA2013 2013年11  
月16~20日 ダラス

34)坂根和志,柴田兼作,藤田修一,嶋本新作,伊藤隆英,木澤  
隼,森田英晃,宗宮浩一,星賀正明,石坂信和 Relationship  
between serum IgG4 levels, left ventricular mass and  
function, and brain natriuretic peptide 平成25年11月  
23日 第17回日本心血管内分泌代謝学会,大阪

35)李剛至,平井佳宏,田中克,木澤隼,藤田修一,谷川淳,森田  
英晃,宗宮浩一,星賀正明,石坂信和 右室流出路狭窄を伴う  
非閉塞性肥大型心筋症の一例 平成25年11月30日 第  
116回日本循環器学会近畿地方会,大阪

36)石井壘,藤田修一,柴田兼作,森田英晃,森龍彦,宗宮浩一,  
星賀正明,石坂信和 循環器症例におけるCKDと血清  
FGF23/ $\alpha$ -Klotho濃度の関連 平成25年11月30日 第  
116回日本循環器学会近畿地方会,大阪

37)木澤隼,岡本祐典,藤田修一,柴田兼作,森田英晃,伊藤隆  
英,宗宮浩一,星賀正明,石坂信和 血中ヘモグロビン値低下  
はCKDにおける拡張能障害を介在する因子か。平成25  
年11月30日 第116回日本循環器学会近畿地方会,大阪  
38)神崎裕美子,結城雅子,坂根和志,森田英晃,谷川淳,宗宮  
浩一,星賀正明,石坂信和 MRIのT2スター(T2\*)強調画  
像が二次性ヘモジデローシスの診断に有効であった1症  
例 平成25年11月30日 第116回日本循環器学会近畿  
地方会,大阪

39)武田義弘,谷川淳,宗宮浩一,星賀正明,石坂信和 心臓CT  
のデータの解析による心肥大と血清FGF23の関連 平成  
25年11月30日 第116回日本循環器学会近畿地方会,  
大阪

40)寺崎文生,中沢啓,前田大智,木澤隼,垣田謙,谷川淳,宗宮  
浩一,星賀正明,森田英晃,石坂信和,栗栖義賢,辻求,伊藤裕子,  
大槻勝紀 サルコイド肉芽腫における多核巨細胞の観察  
平成25年11月30日 第116回日本循環器学会近畿地方  
会,大阪

41)木澤隼 副甲状腺ホルモン高値は心肥大の危険因子で  
ある 第17回日本心不全学会学術集会,2013年11月28~  
30日,埼玉,大宮

## 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（難治性疾患等克服研究事業（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

—右室心筋生検標本は拡張型心筋症の左室線維化病変を反映しているか—

研究協力者：植田初江（国立循環器病研究センター 病理部 部長）

### 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。引き続き、特発性心筋症における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目的とした。各分担研究者および研究協力者において、特発性心筋症およびかかる疾患によって惹起される心不全を中心とした課題に対して、臨床研究および基礎研究の様々なアプローチから解明を進めた。また、心臓サルコイドーシスの診断基準の改訂や肥大型心筋症における遺伝子変異の解析等をサブグループ研究として進めた。さらに、研究成果の社会への還元として、心筋症患者における大きな課題である突然死をテーマにした市民公開講座を開催した。

### A. 研究目的

心内膜心筋生検は心筋症の重要な診断モダリティとして臨床的に広く行われているが、他臓器の生検と異なりカテーテル検査時に盲目的に検体を採取するためサンプリングエラーの頻度も高い。しかし、拡張型心筋症(DCM)などの比較的慢性の病変を示す疾患に対しては信頼性が期待できると考えられるが、生検と心臓全体の病変を比較した検討は乏しく、どの程度の相関があるかは明らかでない。また、右室中隔領域からの採取が一般的で、その標本内には左室の所見も反映されていると仮定できるものの、実際にどの程度相関するものか明らかではない。DCM症例において右室からの心筋生検標本の線維化病変の程度と左室の全周性の線維化の程度が相関しているか検討することが目的である。

### B. 研究方法

2000~2012年までに当センターで心筋生検を施行された症例でDCMと診断され、その後病理解剖または心臓移植を受けた24例（男性20例、女性4例、平均年齢44.1±18.8才。右室心筋生検およびその症例の病理解剖または移植時の摘出心の短軸両心室断面(左室の乳頭筋レベル)のマッソン三重染色標本を用い、画像解析装置により各標本中の心筋の占める面積と線維化の占める面積を計測し、生検検体と実際の左室病変の線維化の程度がどの程度一致するか比較した。

### (倫理面への配慮)

倫理面に関しては病理解剖依頼時に疾病原因究明のため、また医学研究のための解剖であるとの同意書を患者家族より得ている。

### C. 研究結果

1. 右室生検標本は各例 平均  $2.3 \pm 1.1$  片(1~5片)の採取で、線維化率は平均  $13.9 \pm 8.7\%$ であった。
2. 病理解剖・移植心の両心室短軸断面標本では左室全体の線維化率は平均  $20.2 \pm 8.2\%$  右室全体の線維化率は平均  $14.1 \pm 9.5\%$ であった。
3. 生検から病理解剖または移植までの間隔は平均  $4.6 \pm 4.5$  年(1~20年)であった。
4. 生検標本の線維化率と病理解剖・移植の右室または左室の線維化率はいずれも統計学的に有意な相関性はみられなかったが、左室においては生検標本の線維化率が大幅に(20%以上)病理解剖・移植標本の線維化率を上回る「過大評価」を示す結果となったものは24例中1例のみであった。

### D. 考察

以上の結果から、生検から病理解剖・移植まで平均4.5年経過している limitation を考慮に加えても、線維化の目立つ生検検体が実際には目立った線維化を来たしていない可能性は少なく、生検の結果によって過剰な診療がな

される危険性は低いと考えられた。また、生検の線維化率が左室の線維化率を過少評価する症例は散見されたが、この傾向は生検が 1 片しか採取されていない症例でやや多く手技的に可能であれば複数片の採取により、さらに正確な情報を得られる可能性も示唆された。

## E. 結論

1. 右室生検で線維化が目立つ症例の多くは左室内の線維化も比較的高度であると思われた。
2. 生検が実際の線維化を過少評価してしまうことがあるが、手技的に可能であれば複数の検体を採取することで、より正確な情報を得られる可能性が高くなると思われた。

研究協力者 松山高明

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 松山高明, 植田初江. 拡張型心筋症として診断, 治療されていた一剖検例 病理と臨床 32(2),179-86, 2014
2. Abe T, Tsuda E, Miyazaki A, Ishibashi-Ueda H, Yamada O. Clinical characteristics and long-term outcome of acute myocarditis in children. Heart Vessels 28(5),632-8,2013
3. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, Amaki M, Asakura M, Kitakaze M. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 15(2),166-75, 2013
4. Takahashi A, Asakura M, Ito S, Min KD, Shindo K, Yan Y, Liao Y, Yamazaki S, Sanada S, Asano Y, Ishibashi-Ueda H, Takashima S, Minamino T, Asanuma H, Mochizuki N, Kitakaze M. Dipeptidyl-peptidase IV inhibition improves pathophysiology of heart failure and increases survival rate in pressure-overloaded mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 304(10),H1361-9, 2013

### 2. 学会発表

1. Ishibashi-Ueda H, Ohta-Ogo K, Matsuyama TA, Ikeda Y, Ogino H. Takayasu arteritis and aortic valve

regurgitation: The histology of aortic valve of Takayasu arteritis at the time of valve replacement. 25<sup>th</sup> European Congress of Pathology 2013, Lisbon  
Virchow Arch 463;200, 2013

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

特記事項なし

### 2. 実用新案登録

特記事項なし

### 3. その他

特記事項なし

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））  
分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—慢性心不全治療におけるバイオマーカー—

研究協力者：野出 孝一（佐賀大学医学部 循環器内科学 教授）

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。引き続き、特発性心筋症における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目的とした。各分担研究者および研究協力者において、特発性心筋症およびかかる疾患によって惹起される心不全を中心とした課題に対して、臨床研究および基礎研究の様々なアプローチから解明を進めた。また、心臓サルコイドーシスの診断基準の改訂や肥大型心筋症における遺伝子変異の解析等をサブグループ研究として進めた。さらに、研究成果の社会への還元として、心筋症患者における大きな課題である突然死をテーマにした市民公開講座を開催した。

A. 研究目的

慢性心不全におけるスタチンの介入研究である PEARL 試験の症例において、心筋障害のマーカーである高感度トロポニン T 値によるスタチンの治療効果の検証を行った。

B. 研究方法

主解析で登録された NYHA II か III の左室駆出率(LVEF)が 40%以下の慢性心不全患者 574 例のうち高感度トロポニン T を測定した 242 例において、試験開始時に LVEF が 30%以上か未満、高感度トロポニン T が中央値の 12.4ng/L 以上か未満の 4 群に分類し、一次エンドポイントである心血管死と心不全による入院のイベント発症に対するピタバスタチンの効果を比較検証した。

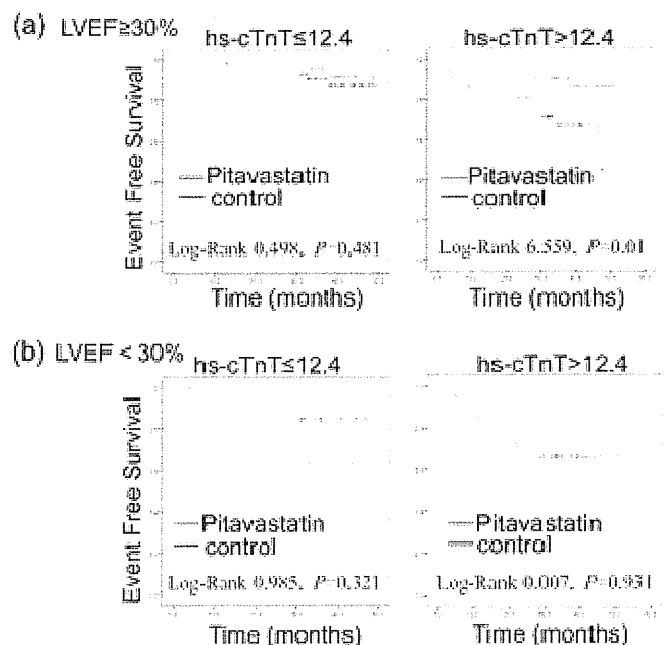
(倫理面への配慮)

対象患者に研究内容の説明をし、同意を得た。

C. 研究結果

対象群とピタバスタチン群では、ベースラインの心不全重症度、年齢、性別、内服薬等は差がなかった。PEARL 研究の主解析と同様、LVEF が 30%以上の症例では、ピタバスタチン群が対象群に比較して、心イベントを有意に低下させた。ベースラインの高感度トロポニン T が 12.4ng/L 以上の症例はそれ未満の症例に比較すると心イベント発症が有意に多かったが、LVEF が 30%未満では

高感度トロポニン値による差はなかった。LVEF が 30%以上で、かつ高感度トロポニン T 値が 12.4ng/L 以上の症例で、スタチンの心血管死と心不全入院抑制効果が認められた。3 か月間のスタチン投与で高感度トロポニン T が低下する傾向が認められた。



D. 考察

心収縮機能が比較的保たれている心不全で、高感度トロポニン T が高値の心筋障害がある群ではスタチンが心不全の進展を抑制している可能性がある。心筋リモデリングが進行した重症心不全ではスタチンが無効であることが考えられる。

## E. 結論

慢性心不全におけるスタチンの心イベント抑制作用を  
予知する指標として、LVEF とともに、高感度トロポニン  
T が有用であることが示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Oyama JI, Node K. Incretin Therapy and Heart Failure.  
Circ J. 2014 【Epub ahead of print】

### 2. 学会発表

Asaka M, Kotooka N, Hizuma H, Sato Y, Fujimatsu D,  
Kuwabara Y, takano H, Inoue T, Komuro I, Node K.  
High-sensitivity assay of plasma cardiac troponin T  
predicts the effects of pitavastatin I patients with  
chronic heart failure: a sub-group analysis from the  
pitavastatin heart failure study (PEARL). European  
Society of Cardiology:205, 2013

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

特記事項なし

### 2. 実用新案登録

特記事項なし

### 3. その他

特記事項なし



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

1) 書籍

班員	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
北風政史	北風政史	拘束型心筋症、不整脈原生(催不整脈性)右室心筋症	福井次矢 高木誠 小室一成	今日の治療指針—私はこう治療してしる— TODAY'S THERAPY 2014	医学書院	2014	402-403
筒井裕之	筒井裕之	心不全診断・治療の変遷	井上博 許俊鋭 檜垣實男 代田浩之 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針第3版	医学書院	2013	277-283
	筒井裕之 絹川真太郎	心筋疾患診断の進め方	井上博 許俊鋭 檜垣實男 代田浩之 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針第3版	医学書院	2013	599-605
	筒井裕之	心不全	小川聡 伊藤裕 井廻道夫 大田健 小澤敬也 後藤元 祖父江元 千葉勉 花房俊昭 伴信太郎 藤田敏郎 三嶋理晃 三森経世 山本和利	内科学書	中山書店	2013	93-104
久保田功	今田恒夫	Q6 CKDにおいて尿蛋白はどのように評価するのでしょうか？	今井圓裕	CKD診療ガイド2012 Q&A	診断と治療社	2013	12-13
	今田恒夫	1.急性腎障害(AKI) 2.AKI/ARFの原因と病態生理	安田隆 平和伸仁 小山雄太	臨床腎臓内科学	南山堂	2013	9-14
	宮本卓也	第2章 循環器疾患各論 3.弁膜疾患と先天性疾患 1.弁膜症	上月正博	心臓リハビリテーション	医歯薬出版株式会社	2013	72-81
	坂田泰彦 下川宏明	わが国における心不全の疫学。—どのような患者がどのくらい外来を訪れるか		Medical Practice	文光堂	2014	377-382

下川 宏明	柴信行 下川宏明	心不全の実態(疫学)を知る.	服部隆一	心不全をマスターする一病態を理解して治療できる医師になるうー	文光堂	2013	12-24
	坂田泰彦 下川宏明	循環器病学		臨床医学の展望2014.	日本医事新報社	2014	:28-34
永井 良三	江口航生 真鍋一郎 永井良三	膵β細胞における炎症とインスリン分泌	門脇孝	糖尿病学2013	診断と治療社	2013	11-17
福田 恵一	Masaki Ieda	:Direct reprogramming for cardiac regeneration	Fukuda K Yuasa S	Cardiac Regeneration Using Stem Cells	CRC Press	2013	p258-275
磯部 光章	手塚大介 磯部光章	心筋症についてQ12. 心サルコイドーシス症におけるFDG-PETの有用性について教えてください.	北風政史	心不全診療Q&A エキスパート106人からの回答	中外医学社	2012	395-396
	手塚大介 磯部光章	心筋症についてQ11. HCMやDCMの鑑別疾患と必要な検査について教えてください.	北風政史	心不全診療Q&A エキスパート106人からの回答	中外医学社	2012	391-394
後藤 雄一	後藤雄一	ミトコンドリア脳筋症	矢崎義雄	疾患・症状別 今日の看護	南江堂	2013	771-773
	後藤雄一	ミトコンドリア病	永井良三 太田健	内科学	朝倉書店	2013	2339-2342
室原 豊明	Takahiro Okumura, Toyoaki Murohara	Contractile Reserve in Dilated Cardiomyopathy	José Milei, Giuseppe Ambrosio	CARDIOMYOPATHIE S	InTech Books and Journals	2013	47-59
山岸 正和	川尻剛照 多田隼人 山岸正和	LDL アフェレーシス	代田浩之	medicina	医学書院	2013	1072-1075
矢野 雅文	小林茂樹 矢野雅文	β遮断薬が収縮不全に効く機序	伊藤浩	β遮断薬を臨床で活かす	南江堂	2013	49-52
豊岡 照彦	豊岡照彦	疾患遺伝子の探索解析は王道を行くしかない。		毎日メディカルジャーナル12月号	毎日新聞	2013	

竹石恭和	Takeishi Y	Role of resistine in heart failure in the elderly	Jugdutt B	AGING AND HEART FAILURE. MECHANISMS AND MANAGEMENT	Springer Science + Bussiness Media, Inc.	2014	(in press)
	Suzuki S, Takeishi Y	SMP-30 and aging related cardiac remodeling and heart failure	Jugdutt B	AGING AND HEART FAILURE. MECHANISMS AND MANAGEMENT	Springer Science + Bussiness Media, Inc.	2014	(in press)
	竹石恭知	再灌流障害	堀正二 永井良三	循環器疾患最新の治療 2014-2015	南江堂	2014	119-120
石坂信和	寺崎文生 石坂信和	今日の循環器疾患治療指針	井上博 許俊鋭 檜垣實男 代田浩之 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針 第3版	医学書院	2013	613-18
野出孝一	加藤徹 野出孝一	スタチン	臨床研修 プラクティス 常任編集 委員会 宮地良樹 上田裕一 郡義明 服部隆一	基本薬の選び方と使い方のコツ	文光堂	2013	212-225