

図8 肺 a: 肺断面肉眼像、全体的に大小嚢胞を形成し肺気腫の像である。b: 肺胞構造が破壊され嚢胞様を呈している。気管支も拡張している。c: 肺門部リンパ節は腫大していたが、組織学的には肉芽腫の形成や線維瘢痕はみられなかった。

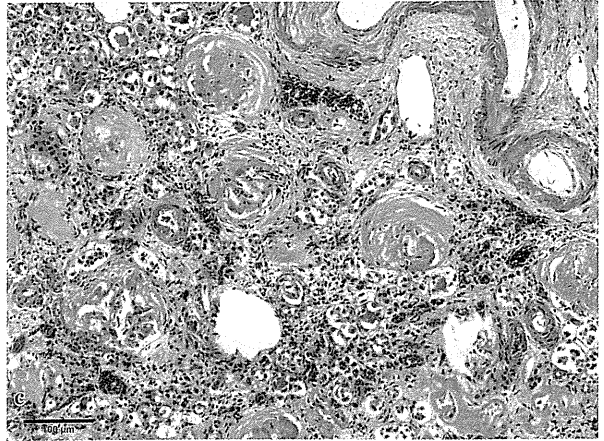
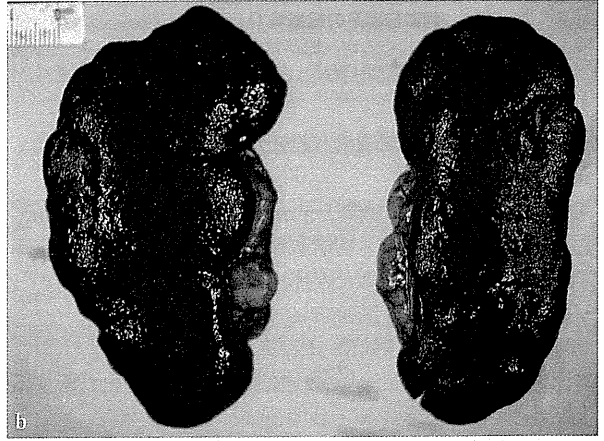
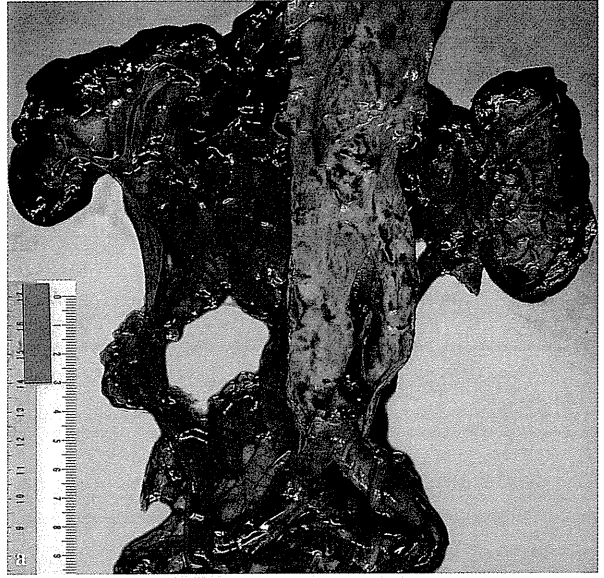
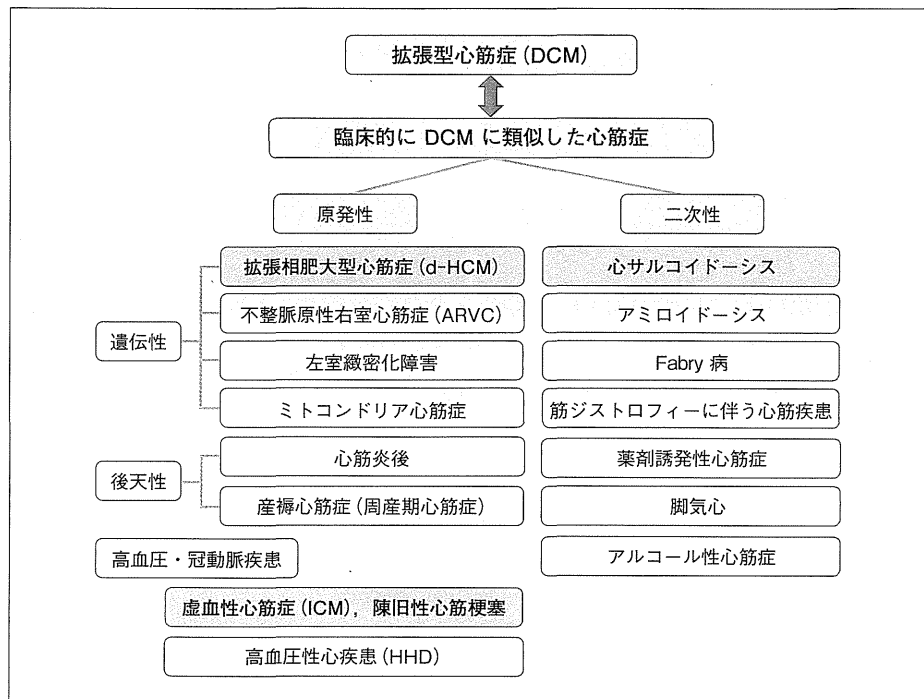


図9 腎臓と腹部大動脈 a: 腎臓は両側ともに萎縮がみられる。b: 腎表面は細顆粒状で、左下極には嚢胞がみられる。c: 糸球体は全硬化に陥ったものが多く、小動脈の硝子化による硬化像や非特異的なリンパ球の浸潤がみられる。

図10 拡張型心筋症とそれに類似する心筋症 (文献1より改変)



患を図10に示した<sup>1)</sup>。DCMは組織学的には心筋細胞間にびまん性に広がる間質線維化が典型的であり、区域性に心筋が脱落して置換性に線維に置き換わり、部分的に著明な壁菲薄化を呈することは少ない<sup>2)</sup>。しかし、本例は病理解剖で特異な広範囲の置換性線維化をきたしていた。このような置換性の線維化をみた場合は図10の緑色で示した、①虚血性心筋症(陳旧性心筋梗塞)、②心サルコイドーシスと③d-HCMの鑑別が特に重要となる。

①虚血性心筋症(陳旧性心筋梗塞)

虚血性心筋症 ischemic cardiomyopathyはBurchら<sup>3)</sup>により提唱された名称で、高度の冠動脈狭窄病変(閉塞している必要はない)を有し、広範囲に虚血による線維化が広がり心腔が拡張した病変を示す総称であり、現在は臨床医の間で高度の冠動脈病変とともにびまん性の心室壁運動の低下をきたしている状態に用いられ、病理学的には冠動脈を検索して、閉塞病変とそれに一致する区域性の大きな線維化病変を認めた場合は、心腔が拡張していたとしても陳旧性心筋梗塞と記載するのが望ましい。心内膜を主体にする線維化の範囲と、冠動脈の狭窄所見と併せて評価する。図11aの両心室横断面はBurchらの提唱した古典的な虚血性心筋症といえる一例で、左冠動脈に90%以上の狭窄、右冠動脈に75%以上の狭窄を認めたものの、それぞれの冠動脈の支配領域に一致する区域性の大きな線維化病変は認めず、心内膜下に全周性の虚血性線維化が広がっている。一方、図11bは生前に冠動脈造影が行えず、DCMと診断されていた症例で、左室腔は拡大しているが、右冠動脈に完全閉塞があり、その支配領域に一致して後壁に貫壁

性の区域性線維化があるため、病理学的診断は陳旧性心筋梗塞とするのが適当であった。

今回の症例は冠動脈病変がなく、線維化領域は冠動脈支配に一致せず、心外膜側を主体に広がっていることから虚血性心筋症とはパターンが異なっていた。

②心サルコイドーシス

サルコイドーシスは原因不明の肉芽腫性病変による疾患で、心サルコイドーシスは房室ブロック、心室性不整脈などの致死性不整脈による突然死や炎症の繰り返しによる広範囲の線維化による心不全が問題となる。サルコイドーシスは巨細胞を含む肉芽腫性病変を認めれば診断は容易であるが、先述のとおりカテーテルによる心筋生検では病変部を選択的に採取できないため、心サルコイドーシスの疑いのある症例で実際に生検により確定診断に至る割合は我々の経験では30%にも満たない。また、炎症をとらえる核医学検査のFDG-PET/CTや線維化をとらえるMRIの遅延造影などの画像検査も進歩してきてはいるが<sup>4)</sup>、依然としてサルコイドーシスの診断が正しくなされないままDCMとして扱われている症例も多く存在する。サルコイドーシスの心室病変は多様性に富むが、図11cに示すように線維化病変は後部両室接合部から中隔方向に置換性に広がる傾向があり、心室中隔頂上部に達すれば房室ブロックや脚ブロックなどの伝導障害を生じるものと考えられる。このパターンは今回の症例の線維化のパターンと類似しているが、本例では他臓器を含め明らかな肉芽腫性病変は認めずサルコイドーシス是否定的であった。また、サルコイドーシスは炎症の再燃と消退を繰り返し緩徐に進行するた

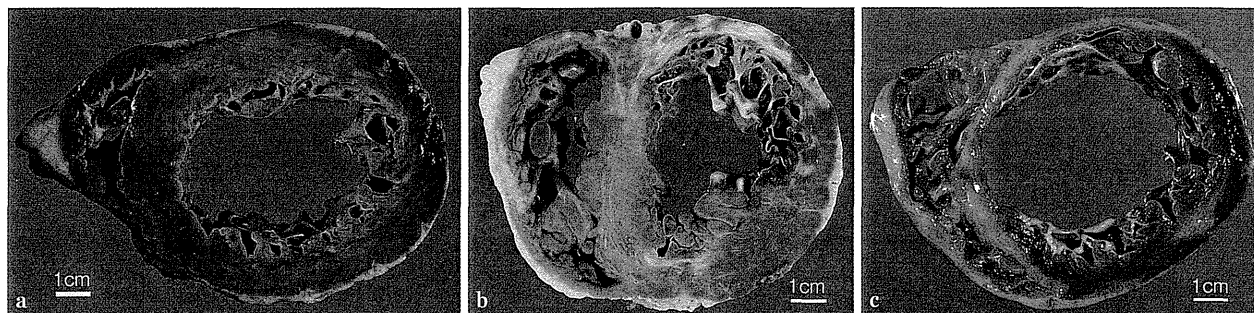


図11 本例と鑑別を要する疾患 a: 冠動脈に完全閉塞病変を有さない虚血性心筋症の両心室横断面。b: 冠動脈造影ができず、拡張型心筋症と診断されていた症例。右冠動脈に完全閉塞があり、その支配領域に一致して左室後壁に区域性的貫壁性の線維化がみられ、陳旧性心筋梗塞と診断した。c: サルコイドーシスによる心不全症例。中隔には高度の線維化病変がみられ、菲薄化している。

め、炎症の消退期や自然寛解した症例では組織学的に線維化のみを認め、活動性を示す肉芽腫病変を幾ら検索しても見出せないこともあるので、肺門部リンパ節や他の臓器の所見、臨床経過などとの照らし合わせも重要である。

### ③ 拡張相肥大型心筋症 (d-HCM)

d-HCMの線維化の分布もサルコイドーシスと同様に多様性に富むが、終末像では本例のような貫壁性で区域性的著しい線維化をきたすことも多い。この線維化は冠動脈の支配域と一致せず、心外膜側を主体に広がることから、虚血性変化とは鑑別される。この疾患も重度の心不全に至るため、当センターではDCMに次いで2番目に多く心臓移植の対象になっている<sup>5)</sup>。この広範な置換性線維化の成因は明らかにされていないが、線維化病変中の心筋間小動脈は壁が著しく肥厚し、内腔が狭窄したものが目立つためこの小動脈レベルの虚血が関与しているとする考え方があり、この病変はsmall intramural coronary artery dysplasia (SICAD) と称されている<sup>6)</sup>。本例でも図6dに示すようにこの所見がみられた。中隔壁の菲薄化は著しく、一見肥厚した部分がなくHCMを想像するのは困難な肉眼像ではあったが、組織学的には線維化部分周辺で錯綜配列が顕著であり、d-HCMの診断に至った。また、詳細は不明であるが、突然死の家族歴は特発性心筋症であるHCMであった可能性を支持する情報である。

### おわりに

waste basket様の病名であるDCMは、今後も遺伝子解析などのmolecular pathologyも駆使して病因を解明して治療につなげていく必要がある。病理解剖はその病態を明らかにするための基本的な手法として依然として重要である。また、近年は本邦でも心臓移植の件数が増加し、レシピエント心が外科病理検体として検索される機会も増え、その詳細な解析により中性脂肪蓄積心筋血管症など全く異

なる疾患概念の疾患も見出されており、伝統的な病理形態学的検索はこれからも重要である<sup>7)</sup>。

### 文 献

- 1) 拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン。循環器病の診断と治療に関するガイドライン。2009-2010年度合同研究班報告
- 2) Roberts, W.C., Siegel, R.J., McManus, B.M.: Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987, 60: 1340-1355
- 3) Burch, G.E., Tsui, C.Y., Harb, J.M. et al.: Ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1972, 83: 340-350
- 4) Ohira, H., Tsujino, I., Ishimaru, S. et al.: Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Imaging* 2008, 35: 933-941
- 5) 植田初江, 池田善彦, 松山高明 他: 心臓移植の病理—50例の経験—. *日病会誌* 2012, 101: 27
- 6) Kwon, D.H., Smedira, N.G., Rodriguez, E.R. et al.: Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54: 242-249
- 7) Hirano, K., Ikeda, Y., Zaima, N. et al.: Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. *N Engl J Med* 2008, 359: 2396-2398

松山高明 Matsuyama Taka-aki

\*国立循環器病研究センター臨床検査部 臨床病理科



## Incretin Therapy and Heart Failure

Jun-ichi Oyama, MD, PhD; Koichi Node, MD, PhD

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is widely prevalent and a critical risk factor for cardiovascular disease that increases both morbidity and mortality. Recently, new therapies based on the actions of the incretin hormones have become widely used, offering advantages over conventional treatments by limiting hypoglycemia and achieving glycemic control. Moreover, many experimental studies have suggested that GLP-1 and related drugs exert cardioprotective effects on atherosclerosis and cardiac dysfunction both *in vitro* and *in vivo*. However, there is thus far little clinical evidence supporting the efficacy of incretin therapy in patients with cardiovascular disease. This review focuses on the effects of GLP-1-related therapy on cardiac function from the bench to the bed, with a discussion of possible underlying mechanisms.

**Key Words:** DPP-4 inhibitor; GLP-1; Heart failure; Incretin; Type 2 diabetes mellitus (T2DM)

**T**ype 2 diabetes (T2DM) is one of the most important risk factors for the development of cardiovascular disease, as it promotes both systemic atherosclerosis and lifestyle-associated diseases. Incretin-based therapies, including treatment with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor (GLP-1R) agonists and dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitors, have become widely used as a new class of antidiabetic drugs that exhibit different mechanisms of action from those of conventional antidiabetic agents. Incretin hormones depend on blood glucose to stimulate insulin. Because the use of DPP-4 inhibitors is associated with a lower incidence of hypoglycemia than is observed with conventional hypoglycemic drugs, they potentially improve the mortality rate of patients with T2DM by achieving strict glycemic control without causing fatal hypoglycemia. The GLP-1R has been detected in coronary endothelial cells, coronary smooth muscle cells, cardiomyocytes and human umbilical vein endothelial cells, as well as monocytes and macrophages.<sup>1-4</sup> Interestingly, GLP-1 acts on multiple organs, not simply the pancreas, including the heart and vasculature (Figure 1). Therefore, GLP-1-related therapy exerts effects on the cardiovascular system, and recent evidence suggests that GLP-1-related treatment has potent pleiotropic beneficial effects on cardiovascular risk factors, beyond its effects on glycemic control. This review focuses on the theoretical and practical effects of incretin-related therapy on cardiac function, with a description of possible mechanism(s) of action.

### Biology of Incretins

Incretin hormones are secreted from the gastrointestinal tract in response to food intake and have several systemic effects, including glucose-dependent stimulation of insulin secretion by pancreatic beta cells. Two incretins have been identified: GLP-1, which is derived from the L cells of the distal small intestine and

large bowel, and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), which is derived from the K cells of the proximal small intestine. GLP-1 and GIP are glucose-lowering agents that can interfere with postprandial hyperglycemia, which has been demonstrated as associated with cardiovascular complications. The biologically active forms of GLP-1 include GLP-1(7-37) and GLP-1(7-36)amide. These peptides arise from the selective cleavage of the proglucagon molecule. GLP-1(7-36)amide is abundant in the circulation after meals and stimulates insulin secretion by interacting with the GLP-1 receptors on pancreatic beta cells. DPP-4 degrades GLP-1(7-36)amide to inactive GLP-1(9-36)amide, and DPP-4 inhibitors bind to DPP-4 to prevent the breakdown of GLP-1 and GIP,<sup>5</sup> thereby increasing the half-life and bioavailability of active incretins, ultimately enhancing their physiological effects. GLP-1(7-36)amide has been widely studied for its role as an active incretin and is referred to as GLP-1, unless otherwise specified. GLP-1(9-36)amide is thought to be an inactive metabolite because of its 1,000-fold lower affinity for GLP-1R and action as a weak competitive antagonist without incretin activity at pharmacological doses. However, GLP-1(9-36)amide may have potent effects on the cardiovascular system, similar to GLP-1(7-36)amide. Although it remains controversial, GLP-1 may undergo multiple cycles of enzymatic degradation by DPP-4 and neprilysin. Therefore, the precise biological pathways of GLP-1 and related enzymes and the roles of metabolites in each step of the process *in vivo* need to be elucidated in the near future.

### Effects of Incretins on Cardiac Function

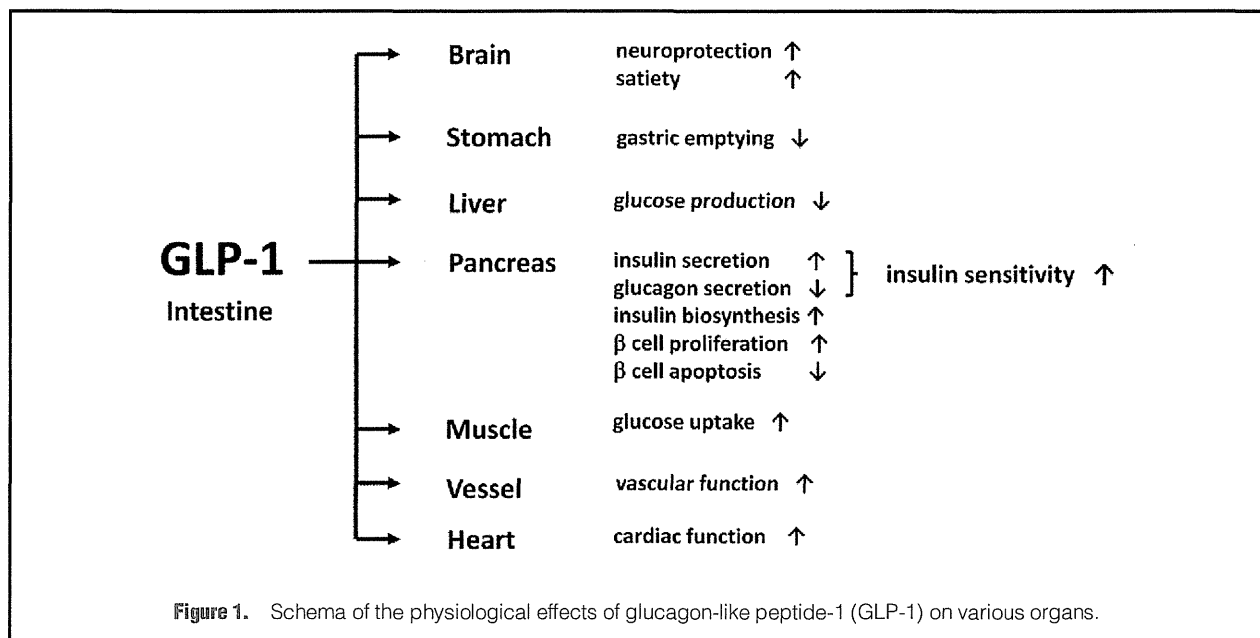
#### Cardiomyocytes *In Vitro*

GLP-1 rapidly increases the 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels in adult rat ventricular cardiac myocytes, consistent with its effect on pancreatic beta cells, in a manner

Received December 24, 2013; revised manuscript received February 3, 2014; accepted February 5, 2014; released online March 7, 2014  
 Departments of Advanced Cardiology (J.O.), Cardiovascular Medicine (K.N.), Saga University Faculty of Medicine, Saga, Japan  
 Mailing address: Jun-ichi Oyama, Department of Advanced Cardiology, Saga University, 5-1-1 Nabeshima, Saga 849-8501, Japan. E-mail: junoyama@cc.saga-u.ac.jp

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-13-1561

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: [cj@j-circ.or.jp](mailto:cj@j-circ.or.jp)



that is not coupled with an increase in the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration or subsequent cardiomyocyte contractility, as would be expected for cAMP-generating agents in the heart.<sup>6</sup> Liraglutide increases cAMP formation and reduces caspase-3 activation in murine cardiomyocytes in a GLP-1R-dependent manner *in vitro*.<sup>7</sup> Therefore, GLP-1R activation in primary cultures of cardiomyocytes increases the cAMP content in association with anti-apoptotic properties.

#### In Vivo and ex Vivo Experimental Data

GLP-1R knockout mice exhibit a reduced resting heart rate (HR), elevated left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) and increased LV thickness because of impaired LV contractility and diastolic dysfunction, as compared with wild-type mice.<sup>8</sup> Conversely, GLP-1R preserves the HR and LV thickness and normally lowers the LVEDP.

#### Model of Myocardial Ischemia-Reperfusion (IR) and Infarction (MI)

GLP-1 and its related therapy have been demonstrated to inhibit the activation of cell death mechanisms in several experimental models of myocardial IR and MI.

GLP-1 has also been demonstrated to exert beneficial effects on cardiac function via downregulation of inflammatory cells activated by MI.<sup>9,10</sup> In addition, GLP-1 enhances LV function by myocardial glucose uptake in the posts ischemic myocardium through an increase in the expression of glucose transporter (GLUT)-1 and -4 in the myocardium in association with increased p38  $\alpha$  MAP kinase activity, eNOS expression and myocardial NO uptake, although GLP-1 changes neither the myocardium adenylyl cyclase activity nor the level of Akt phosphorylation, known insulin-dependent signaling pathways for glucose uptake.<sup>7,11,12</sup>

GLP-1 and the GLP-1(9-36) metabolite also improve myocardial contractility and coronary blood flow following ischemia in a mouse perfused heart model.<sup>4</sup> GLP-1 directly protects the heart against myocardial IR injury and reduces the activation of the pro-apoptotic protein, Bad, as well as the infarct size in isolated perfused rat hearts and animal models of IR; these

effects are abolished in the hearts *in vitro* by GLP-1R antagonists, cAMP inhibitors, phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitors and p42/44 mitogen-activated protein kinase inhibitors.<sup>13</sup> DPP-4-resistant GLP-1 analogs fused to non-glycosylated human transferrin possess anti-apoptotic properties accompanied by a reduction in the infarct size and improvements in wall motion abnormalities and the ejection fraction (EF) in a model of myocardial IR in rabbits.<sup>14</sup> The infusion of GLP-1 or the exenatide analog at 2 weeks after coronary ligation significantly increases the LVEF, while also reducing the incidence of adverse LV remodeling and improving survival.<sup>15</sup> Exenatide reduces the infarct size and reactive oxygen species (ROS) production and inhibits caspase-3 expression and DNA fragmentation in a porcine model of myocardial IR injury.<sup>16</sup> Similarly, treatment with liraglutide for 1 week prior to coronary ligation in mice reduces both the frequency of cardiac rupture and the infarct size, and increases the cardiac output (CO) and survival rate via the inhibition of caspase-3 activation in cardiomyocytes.<sup>7</sup> Furthermore, albiglutide therapy preserves myocardial viability and reduces the production of lactate after IR injury in the rat heart.<sup>17</sup>

The genetic deletion or chemical inhibition of DPP-4 in mice improves their cardiac function after MI by activating cell survival signaling, including that of phosphorylated Akt and pGSK3 $\beta$ .<sup>18</sup> Combined treatment of mice with granulocyte colony-stimulating factor and a DPP-4 inhibitor preserves cardiac function via enhanced stem cell mobilization and cardiomyocyte regeneration after MI.<sup>19</sup>

In summary, a number of findings suggest that the cardioprotective effects of incretins in IR models are mediated by: (1) reductions in the number of inflammatory cells,<sup>9,10</sup> (2) improvements in myocardial circulation,<sup>10</sup> (3) increases in the level of myocardial glucose uptake in order to stimulate more efficient ATP production,<sup>7,11,12,17</sup> and (4) activation of reperfusion injury signaling kinase (RISK) pathway kinases, such as PI3K, ERK1/2, cAMP, PKA, Akt and P70S6K,<sup>7,18,20-26</sup> as PI3K activation results in myocardial protection in the setting of IR injury.<sup>27</sup>

Table. Clinical Studies of Cardiac Function in Patients Treated With GLP-1 and GLP-1-Related Therapies			
Author	Pathology	Therapy	Results
Nikokaidis et al <sup>28</sup>	AMI with PCI vs. healthy subjects	GLP-1	EF ↑
Lønborg et al <sup>34</sup>	AMI with PCI	Exenatide	Myocardial salvage index ↑
Sokos GG et al <sup>35</sup>	CAD with CABG	GLP-1	EF → Arrhythmia ↓
Read et al <sup>36</sup>	CAD	Sitagliptin vs. placebo	Myocardial stunning ↓ EF ↑
Sokos et al <sup>37</sup>	Heart failure	GLP-1	EF ↑
Halbirk et al <sup>38</sup>	Heart failure	GLP-1	HR ↑, DBP ↑ EF, BNP →
Trainsdottir et al <sup>39</sup>	T2DM with heart failure	Recombinant GLP-1	Trend in cardiac function ↑
Gutzwiller et al <sup>42</sup>	Obese vs. healthy subjects	GLP-1	Natriuresis ↑

AMI, acute myocardial infarction; BNP, B-type natriuretic peptide; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; DBP, diastolic blood pressure; EF, ejection fraction; GLP-1; glucagon-like peptide-1; HF, heart failure; PCI, percutaneous coronary intervention.

### Model of HF

Studies using animal models have demonstrated that GLP-1R activation-independent actions via the effects of GLP-1R may have a beneficial impact on the failing heart. In dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy (DCM), the infusion of recombinant GLP-1, GLP-1 (7-36) and GLP-1 (9-36) increases the myocardial glucose uptake and insulin sensitivity, improves LV function, stroke volume (SV) and CO, enhances cardiac insulin sensitivity and the LV dp/dt values and decreases the LVEDP, HR and systemic vascular resistance.<sup>28,29</sup> Moreover, GLP-1 decreases the HR and increases LV systolic function, in addition to reducing the plasma levels of norepinephrine and glucagon. In spontaneously hypertensive and HF-prone rats, GLP-1 treatment for 3 months improves the survival rate and preserves LV contractility in association with reduced cardiomyocyte apoptosis.<sup>30</sup> The administration of sitagliptin for 3 weeks to nondiabetic pigs with pacing-induced DCM results in a reduced HR, increased SV and preserved renal function.<sup>31</sup> However, the administration of vildagliptin to nondiabetic rats before or after coronary ligation has no beneficial effects on either LV function or cardiac gene expression.<sup>32</sup> Sitagliptin therapy in db/db mice reduces AMPK and acetyl CoA carboxylase phosphorylation, as well as CD36 expression in the sarcolemmal membrane of the myocardium, suggesting that DPP-4 inhibition reduces myocardial fatty acid (FA) uptake and subsequent metabolism.<sup>33</sup> However, treatment with sitagliptin does not improve systolic function in db/db mice, although it reduces the degree of myocardial fibrosis and improves the LV relaxation constant in association with improved diastolic function, in addition to reducing myocardial p53 expression and apoptosis of cardiomyocytes.

### Clinical Investigation of Human Cardiac Function (Table)

GLP-1 has been cited as improving myocardial function in T2DM patients with MI and/or HF. In patients with a low level of LV dysfunction after MI or PCI, infusion of GLP-1 results in an improvement of both the LVEF and wall motion.<sup>28,34</sup> A randomized study assessing the effect of continuous GLP-1 infusion in 20 patients undergoing coronary artery bypass grafting documented improved glycemic control, reduced frequency of inotropic and vasoactive infusions, and a lower incidence of arrhythmias in the GLP-1-treated patients.<sup>35</sup> Treatment with

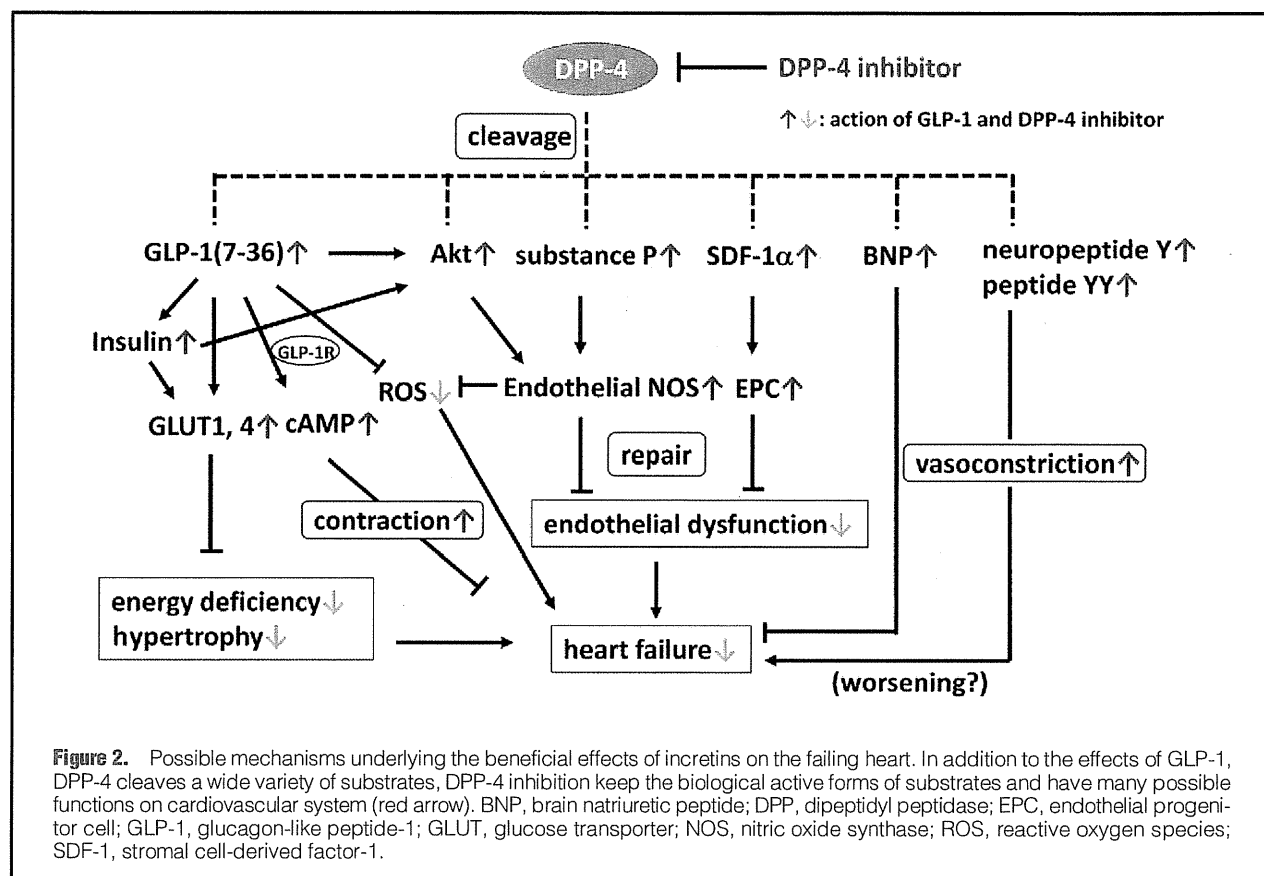
sitagliptin was found to improve dobutamine-induced regional wall motion abnormalities in ischemic segments on stress echocardiography and attenuate postischemic stunning in 14 patients with coronary artery disease (CAD) and preserved global LV function.<sup>36</sup> Sokos et al demonstrated in a single-center nonrandomized trial that a continuous infusion of GLP-1 for 5 weeks in 12 patients with HF (New York Heart Association (NYHA) class III/IV) with or without T2DM improved the LVEF, oxygen consumption, 6-min walk test scores and quality of life, even in the nondiabetic patients.<sup>37</sup> However, Halbirk et al reported that infusion of GLP-1 for 48 h in 15 nondiabetic patients with stable CHF (LVEF <40% and NYHA class II–III) and HF reduced the blood glucose levels and increased the plasma insulin levels, although it had no significant effect on LV function, with only modest increases in HR and diastolic blood pressure (BP), in a double-blind placebo-controlled crossover design.<sup>38</sup> Trainsdottir et al demonstrated a beneficial trend in cardiac function in patients with T2DM and HF after infusion of recombinant GLP-1.<sup>39</sup> A short duration of infusion of GLP-1 may be insufficient to treat a decompensated failing heart.

### Other Possible Effects of Incretins on Cardiovascular Risk Factors

#### Lowering BP and Improving Endothelial Function

In recent studies, DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogs have been recognized as lowering systemic BP.<sup>40,41</sup> A possible mechanism underlying this effect is the extraction of Na<sup>+</sup>, as GLP-1 induces natriuresis in humans.<sup>42</sup>

For diabetic vascular and endothelial injury,<sup>43</sup> substantial data exist regarding the beneficial effects of GLP-1 and related drugs on endothelial function and the incidence of atherosclerosis, including (1) increasing the eNOS expression,<sup>44,45</sup> (2) increasing the number of endothelial progenitor cells (EPCs),<sup>46</sup> (3) decreasing the number of inflammatory cells and ROS production,<sup>47</sup> and (4) reducing the adhesion and activation of macrophages,<sup>1,48</sup> although these mechanisms cannot be described in detail in this review. Nevertheless, improved myocardial perfusion following the recovery of endothelial function may contribute to myocardial contractility. In addition, the incremental activity of eNOS may reduce BP, as increased BP is recognized by genetic deletion or pharmacological inhibition of NOS in vivo.<sup>49,50</sup> Indeed,



sitagliptin improves endothelial function and reduces inflammation in patients with T2DM and CAD.<sup>51</sup>

### Shift of Cardiac Metabolism in the Failing Heart

Alterations in myocardial substrate preference from FA to glucose are recognized in the failing heart. It may be substitutional. Therefore, insulin resistance with reduced GLUT-4 expression and increased levels of insulin are recognized in patients with HF.<sup>52</sup> Although it is controversial whether myocardial glucose uptake is increased or not in the failing heart, DPP-4 inhibition or GLP-1 upregulate GLUT4 expression, and regulation of cardiac metabolism can be a therapeutic target for incretin therapy.<sup>53,54</sup>

### Possible Original Effects of DPP-4 Inhibitors

In contrast to GLP-1 and GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors inhibit DPP-4 throughout the body. As DPP-4 cleaves a wide variety of substrates, including stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) alpha, which stimulates the bone marrow mobilization of EPCs and B-type natriuretic peptide (BNP) (1–32), the active form of BNP,<sup>55</sup> DPP-4 inhibition repairs endothelial cells and improves cardiac function, thus resulting in an indirect improvement in endothelial function. Neuropeptide Y (NPY) and peptide YY (PYY) are also targets for cleavage by DPP-4. As both these peptides induce vasoconstriction through Y(1) receptors, inhibition of DPP-4 may result in vasoconstriction.<sup>56</sup> Although it remains uncertain, NPY and its substrates appear to influence the cardiovascular system. These findings are promising, and the precise biological role of DPP-4 in the cardiovascular system requires further investigation. Figure 2 summa-

ri- zed the possible mechanisms underlying GLP-1 and DPP-4 inhibition in the failing heart.

### Incretins and Cardiovascular Outcomes

#### Do Incretins Really Improve Mortality From Cardiovascular Disease?

Recently, the results of cardiovascular safety trials T2DM drugs (EXAMINE trial with alogliptin<sup>57</sup> and SAVOR-TIMI 53 trial with saxagliptin<sup>58</sup>) were reported. These studies found no effect on the risk of fatal or nonfatal cardiac events and no increases in the risk of pancreatitis or pancreatic cancer. Although this is good news for users of these drugs, the results were disappointing because the studies did not demonstrate any cardiovascular protective benefits of DPP-4 inhibitors. On the other hand, the follow-up period was too short to evaluate the incidence of cardiovascular events, as the effects of drugs in combating pro-atherosclerotic processes in patients with diabetes mellitus usually requires more than 10 years. In the SAVOR-TIMI 53 trial, more patients were hospitalized for HF in the saxagliptin group than in the placebo group. These results are unexpected and should be considered within the context of multiple testing, which may have produced false-positive findings. The results of further subanalyses and other ongoing trials are awaited. The relatively small HbA<sub>1c</sub>-lowering effects of saxagliptin and alogliptin observed in the SAVOR and EXAMINE trials, averaging only 0.3–0.4 percentage points, must be also discussed. However, the effect of adequate glycemic control without severe hypoglycemia is irreplaceable for those with T2DM. Currently, new, safe tools are available for the treatment of T2DM. How-

ever, new drugs require outrageous costs nowadays and both doctors and patients expect excessive benefits beyond conventional ones. Further studies must be conducted dispassionately as to whether incretin-related drugs have beneficial effects on prognosis, including the incidence of cardiovascular events, in humans.

### Conclusions

Atherosclerosis and subsequent cardiovascular disease are often fatal, and providing early preventive care for cardiovascular complications by ensuring strict glucose control is essential for patients with T2DM.<sup>59</sup> Although the final answer remains uncertain, the current findings add to a growing body of evidence suggesting that we may be entering a new era of cardiovascular diabetology with the development of new drugs. Ongoing randomized prospective clinical studies will provide more solid evidence regarding the long-term clinical effects of GLP-1-related therapies in patients with T2DM with a high risk of cardiovascular disease.

### Conflict of Interest Statement

J.O. belongs to the endowed department by Fukuda Denshi Co, Ltd. K.N. received remuneration including lecture fees from AstraZeneca, Astellas Pharma Inc, Nippon Boehringer Ingelheim Co, Ltd, Pfizer Inc, MSD K.K., Daiichi Sankyo Company, Ltd, Kowa Pharmaceutical Co, Ltd, Takeda Pharmaceutical Co, Ltd, Novartis Pharmaceuticals Japan, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, and Dainippon Sumitomo Pharma Co, Ltd. K.N. also received scholarship funds or donations granted by Astellas Pharma Inc, Nippon Boehringer Ingelheim Co, Ltd, Daiichi Sankyo Company, Ltd, Takeda Pharmaceutical Co, Ltd, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, and MSD K.K.

### References

- Arakawa M, Mita T, Azuma K, Ebato C, Goto H, Nomiya T, et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. *Diabetes* 2010; **59**: 1030–1037.
- Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Åhrén B, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; **287**: E1209–E1215.
- Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; **391**: 1405–1408.
- Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008; **117**: 2340–2350.
- Gallwitz B. Review of sitagliptin phosphate: A novel treatment for type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2007; **3**: 203–210.
- Vila Petroff MG, Egan JM, Wang X, Sollott SJ. Glucagon-like peptide-1 increases cAMP but fails to augment contraction in adult rat cardiac myocytes. *Circ Res* 2011; **89**: 445–452.
- Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009; **58**: 975–983.
- Gros R, You X, Baggio LL, Kabir MG, Sadi AM, Mungro IN, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 2003; **144**: 2242–2252.
- Dokken BB, La Bonte LR, Davis-Gorman G, Teachey MK, Seaver N, McDonagh PF. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), immediately prior to reperfusion, decreases neutrophil activation and reduces myocardial infarct size in rodents. *Horm Metab Res* 2011; **43**: 300–305.
- Dokken BB, Hilwig WR, Teachey MK, Panchal RA, Hubner K, Allen D, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) attenuates post-resuscitation myocardial microcirculatory dysfunction. *Resuscitation* 2010; **81**: 755–760.
- Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, Bolukoglu H, Poornima I, Shen YT, et al. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and posts ischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; **317**: 1106–1113.
- Bhashyam S, Fields AV, Patterson B, Testani JM, Chen L, Shen YT, et al. Glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake via p38alpha MAP kinase-mediated, nitric oxide-dependent mechanisms in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010; **3**: 512–521.
- Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; **54**: 146–151.
- Matsubara M, Kanemoto S, Leshnower BG, Albone EF, Hinmon R, Plappert T, et al. Single dose GLP-1-Tf ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 2011; **165**: 38–45.
- Liu Q, Anderson C, Broyde A, Polizzi C, Fernandez R, Baron A, et al. Glucagon-like peptide-1 and the exenatide analogue AC3174 improve cardiac function, cardiac remodeling, and survival in rats with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol* 2010; **9**: 76.
- Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, Devries JH, Kemperman H, Steendijk P, et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**: 501–510.
- Bao W, Aravindhan K, Alsaïd H, Chendrimada T, Szapacs M, Citerone DR, et al. Albiglutide, a long lasting glucagon-like peptide-1 analog, protects the rat heart against ischemia/reperfusion injury: Evidence for improving cardiac metabolic efficiency. *PLoS One* 2011; **6**: e23570, doi:10.1371/journal.pone.0023570.
- Sauve M, Ban K, Momen MA, Zhou YQ, Henkelman RM, Husain M, et al. Genetic deletion or pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase-4 improves cardiovascular outcomes after myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2010; **59**: 1063–1073.
- Zaruba MM, Zhu W, Soonpaa MH, Reuter S, Franz WM, Field LJ. Granulocyte colony-stimulating factor treatment plus dipeptidyl-peptidase-IV inhibition augments myocardial regeneration in mice expressing cyclin D2 in adult cardiomyocytes. *Eur Heart J* 2012; **33**: 129–137.
- Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; **54**: 146–151.
- Ku HC, Chen WP, Su MJ. DPP4 deficiency preserves cardiac function via GLP-1 signaling in rats subjected to myocardial ischemia/reperfusion. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2011; **384**: 197–207.
- Iwasa M, Yamada Y, Kobayashi H, Yasuda S, Kawamura I, Sumi S, et al. Both stimulation of GLP-1 receptors and inhibition of glycogenolysis additively contribute to a protective effect of oral miglitol against ischaemia-reperfusion injury in rabbits. *Br J Pharmacol* 2011; **164**: 119–131.
- Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM. Myocardial ischaemia-reperfusion injury is attenuated by intact glucagon like peptide-1 (GLP-1) in the in vitro rat heart and may involve the p70s6K pathway. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; **21**: 253–256.
- Ye Y, Keyes KT, Zhang C, Perez-Polo JR, Lin Y, Birnbaum Y. The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; **298**: H1454–H1465.
- Huisamen B, Genade S, Lochner A. Signalling pathways activated by glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in the rat heart and their role in protection against ischaemia. *Cardiovasc J Afr* 2008; **19**: 77–83.
- Huisamen B, Genis A, Marais E, Lochner A. Pre-treatment with a DPP-4 inhibitor is infarct sparing in hearts from obese, pre-diabetic rats. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; **25**: 13–20.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: Targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res* 2004; **61**: 448–460.
- Nikolaïdis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelis L, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004; **110**: 955–961.
- Nikolaïdis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; **298**: H2401–H2408.
- Poornima I, Brown SB, Bhashyam S, Parikh P, Bolukoglu H, Shannon RP. Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive, heart failure-prone rat. *Circ Heart Fail* 2008; **1**: 153–160.
- Gomez N, Touihri K, Matheussen V, Mendes Da Costa A, Mahmoudabady M, Mathieu M, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition improves cardiorenal function in overpacing-induced heart fail-



- ure. *Eur J Heart Fail* 2012; **14**: 14–21.
32. Yin M, Silljé HH, Meissner M, van Gilst WH, de Boer RA. Early and late effects of the DPP-4 inhibitor vildagliptin in a rat model of post-myocardial infarction heart failure. *Cardiovasc Diabetol* 2011; **10**: 85.
  33. Lenski M, Kazakov A, Marx N, Böhm M, Laufs U. Effects of DPP-4 inhibition on cardiac metabolism and function in mice. *J Mol Cell Cardiol* 2011; **51**: 906–918.
  34. Lønborg J, Vejstrup N, Kelbæk H, Bøtker HE, Kim WY, Mathiasen AB, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; **33**: 1491–1499.
  35. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, Hentosz T, Magovern GJ Jr, Maher TD, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycaemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; **100**: 824–829.
  36. Read PA, Khan FZ, Heck PM, Hoole SP, Dutka DP. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; **3**: 195–201.
  37. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; **12**: 694–699.
  38. Halbirk M, Nørrelund H, Møller N, Holst JJ, Schmitz O, Nielsen R, et al. Cardiovascular and metabolic effects of 48-h glucagon-like peptide-1 infusion in compensated chronic patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; **298**: H1096–H1102.
  39. Thrainsdottir I, Malmberg K, Olsson A, Gutniak M, Rydén L. Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Diab Vasc Dis Res* 2004; **1**: 40–43.
  40. Sakamoto Y, Oyama J, Ikeda H, Kuroki S, Gondo S, Iwamoto T, et al; S-DOG investigators. Effects of sitagliptin beyond glycaemic control: Focus on quality of life. *Cardiovasc Diabetol* 2013; **12**: 35.
  41. Scheen AJ. Cardiovascular effects of gliptins. *Nat Rev Cardiol* 2013; **10**: 73–84.
  42. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 3055–3061.
  43. Gilbert RE. Endothelial loss and repair in the vascular complications of diabetes. *Circ J* 2013; **77**: 849–856.
  44. Ding L, Zhang J. Glucagon-like peptide-1 activates endothelial nitric oxide synthase in human umbilical vein endothelial cells. *Acta Pharmacol Sin* 2012; **33**: 75–81.
  45. Erdogdu O, Nathanson D, Sjöholm A, Nyström T, Zhang Q. Exendin-4 stimulates proliferation of human coronary artery endothelial cells through eNOS-, PKA- and PI3K/Akt-dependent pathways and requires GLP-1 receptor. *Mol Cell Endocrinol* 2010; **325**: 26–35.
  46. Xiao-Yun X, Zhao-Hui M, Ke C, Hong-Hui H, Yan-Hong X. Glucagon-like peptide-1 improves proliferation and differentiation of endothelial progenitor cells via upregulating VEGF generation. *Med Sci Monit* 2011; **17**: BR35–BR41.
  47. Shiraki A, Oyama J, Komoda H, Asaka M, Komatsu A, Sakuma M, et al. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- $\alpha$ -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. *Atherosclerosis* 2012; **221**: 375–382.
  48. Gaspari T, Liu H, Welungoda I, Hu Y, Widdop RE, Knudsen LB, et al. A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE<sup>-/-</sup> mouse model. *Diab Vasc Dis Res* 2011; **8**: 117–124.
  49. Huang PL, Huang Z, Mashimo H, Block KD, Moskowitz MA, Bevan JA, et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 1995; **377**: 239–242.
  50. Rees DD, Palmer RM, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; **86**: 3375–3378.
  51. Matsubara J, Sugiyama S, Akiyama E, Iwashita S, Kurokawa H, Ohba K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. *Circ J* 2013; **77**: 1337–1344.
  52. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; **85**: 1093–1129.
  53. Green CJ, Henriksen TI, Pedersen BK, Solomon TP. Glucagon like peptide-1-induced glucose metabolism in differentiated human muscle satellite cells is attenuated by hyperglycemia. *PLoS One* 2012; **7**: e44284, doi:10.1371/journal.pone.0044284.
  54. Giannocco G, Oliveira KC, Crajoinas RO, Venturini G, Salles TA, Fonseca-Alaniz MH, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition upregulates GLUT4 translocation and expression in heart and skeletal muscle of spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 2013; **698**: 74–86.
  55. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M, Verstreken S, Lambeir AM, De Meester I, et al. Dipeptidyl-peptidase IV and B-type natriuretic peptide. From bench to bedside. *Clin Chem Lab Med* 2009; **47**: 248–252.
  56. Jackson EK, Zhang M, Liu W, Mi Z. Inhibition of renal dipeptidyl peptidase IV enhances peptide YY-1-36-induced potentiation of angiotensin II-mediated renal vasoconstriction in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; **323**: 431–437.
  57. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1327–1335.
  58. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1317–1326.
  59. Koshizaka M, Green JB, Alexander JH. Glycemic Management in Glycemic management in diabetes and the associated cardiovascular risk: Are we helping or hurting our patients? *Circ J* 2012; **76**: 1572–1580.

平成 25 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 31 日 (木) 10:30~15:30

場所: 国立循環器病研究センター

平成25年度第1回北風班・研究報告会

日時：2013年10月31日（木）10:30～15:30予定

場所：国立循環器病研究センター 新館講堂

		10:30	開会のご挨拶		北風政史(5分)	
セッション	座長	時間	班員名	ご所属	タイトル	No.
1	国立循環器病研究センター 植田 初江	10:35	山岸 正和	金沢大学医薬保健研究域医学系	ゼブラフィッシュモデルを用いたMYBPC3遺伝子変異による肥大型心筋症の発症機序解明	1-1
		10:43	中谷 武嗣	国立循環器病研究センター	補助人工心臓による長期補助の現状	1-2
		10:51	志賀 剛	東京女子医科大学 循環器内科	Effect of intravenous amiodarone on QT and T peak-T end dispersions in non-ischemic heart failure patients with cardiac resynchronization and defibrillator therapy and electrical storm	1-3
		10:59	平山 篤志	日本大学 医学部	透過型電子顕微鏡を用いたヒト心筋細胞間隙開大の臨床的意義に関する研究	1-4
		11:07	吉村 道博	東京慈恵会医科大学 循環器内科	ヒト心筋組織におけるトロンビンの発現	1-5
		11:15	竹石 恭知	福島県立医科大学 医学部	睡眠呼吸障害を合併した左室駆出率の保持された心不全に対する陽圧換気療法	1-6
		11:23～11:33	休憩			
2	福島県立医科大学 竹石 恭知	11:33	植田 初江	国立循環器病研究センター	右室内膜心筋生検標本は拡張型心筋症の左室病変を反映しているか	2-7
		11:41	福田 恵一	慶應義塾大学 医学部	代謝調節薬による抗心肥大、抗線維化機構の解明	2-8
		11:49	今中 燕子	三重大学大学院 医学系研究科	心臓線維化を制御する分子メカニズム	2-9
		11:57	矢野 雅文	山口大学 医学部	心筋酸化ストレスからみたたこぼ型心筋症の病態解明 -急性心筋梗塞とたこぼ型心筋症の違いに関する検討-	2-10
		12:05	筒井 裕之	北海道大学大学院 医学研究科	慢性心不全における心腎連関の発症機序の解明-(プロ)レニン受容体の役割-	2-11
		12:13	久保田 功	山形大学 医学部	尿細管障害と糸球体障害の合併は慢性心不全患者の予後不良因子である	2-12
		12:21～13:10	総会・昼食			
3	大阪医科大学 石坂 信和	13:10	磯部 光章	東京医科歯科大学大学院 歯学系総合研究科	日本人のゲノムワイド関連研究 (GWAS) で同定された心房細動関連遺伝子の研究～ 遺伝リスクスコアによる発症予測の可能性と限界 ～	3-13
		13:18	木村 彰方	東京医科歯科大学 難治疾患研究所	拡張型心筋症の新規原因遺伝子の同定:PHOD3変異は拡張型心筋症の原因となる	3-14
		13:26	豊岡 照彦	北里大学 医療系大学院	ミトコンドリアアプロポトーシスB5b1a2はメタボリック症候群関連の核遺伝子変異を凌駕して重症心不全と突然死を来す	3-15
		13:34	後藤 雄一	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所	ミトコンドリア病患者における核遺伝子病因変異の探索	3-16
		13:42	砂川 賢二	九州大学大学院 医学研究院	新規細胞内カルシウム調節因子の機能解析	3-17
		13:50	永井 良三	自治医科大学/東京大学	心臓マクロファージによる心臓恒常性維持機構	3-18
		13:58	室原 豊明	名古屋大学大学院 医学系研究科	生理的ベisingにおけるForce・Frequency Relationパターンは肥大型心筋症の予後を予測しうる	3-19
		14:06-14:25	休憩			
4	名古屋大学 室原 豊明	14:25	石坂 信和	大阪医科大学 内科学Ⅲ	心機能・心筋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探索	4-20
		14:33	小室 一成	東京大学大学院 医学系研究科	次世代シーケンサーおよび疾患特異的iPS細胞を用いた心筋症研究	4-21
		14:41	北風 政史	国立循環器病研究センター	Fibroblast growth factor 23の心不全患者における新たな心不全マーカーとしての可能性	4-22
		14:49	木村 剛	京都大学大学院 医学研究科	分枝鎖アミノ酸はラット心不全モデルの予後を改善する	4-23
		14:57	下川 宏明	東北大学大学院 医学系研究科	慢性心不全症例の基礎疾患と予後-CHART-2研究からの報告-	4-24
		15:05	斎藤 能彦	奈良県立医科大学 第一内科	Proton MR spectroscopy による心筋内脂肪蓄積の評価	4-25
		15:15	開会のご挨拶		北風政史	
抄録提出			野出 幸一	佐賀大学 医学部	慢性心不全におけるスタチンの効果と高感度トロポニンTの関係	末頁

(敬称略)

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

2013年度 第1回総会・研究報告会 抄録

タイトル：ゼブラフィッシュモデルを用いた MYBPC3 遺伝子変異による  
肥大型心筋症の発症機序解明

お名前・ご施設名：永田庸二・宝達明彦・今野哲雄・山岸正和

金沢大学 医薬保健研究域医学系

臓器機能制御学・循環器内科

【背景】心筋ミオシン結合蛋白 C はサルコメア蛋白の一つであり、その遺伝子 (*MYBPC3*) 変異は肥大型心筋症 (HCM) を引き起こす。我々は以前、HCM の大家系において *MYBPC3* 遺伝子 Int21DSG+1A 変異を同定し、本変異が心筋ミオシン結合蛋白 C のトランケーションを来すことにより左室肥大に関与することを報告した。しかしながら、*MYBPC3* 遺伝子変異が HCM を引き起こす機序は依然として不明な点が多く、その一因として既存の動物モデル (マウスモデル) は HCM 発症までに約 1 年と長期間を要し、機能発現実験において低効率であることが挙げられる。一方、小型魚であるゼブラフィッシュは、受精卵への遺伝子導入後 72 時間以内に心臓の表現型を直接顕微鏡下に観察し得るという利点を有する。

【目的】本研究の目的は、*MYBPC3* 遺伝子トランケーション変異を導入した HCM ゼブラフィッシュモデルを作成し、HCM の新しい発症進展機序を解明することである。

【方法と結果】マイクロインジェクション法により、*MYBPC3* に対するアンチセンス・モルフォリーノオリゴをゼブラフィッシュ受精卵に導入した。その後、ゼブラフィッシュから mRNA を抽出し、RT-PCR 法により *MYBPC3* のエクソンスキップを確認した。アンチセンス・モルフォリーノオリゴ導入後 72 時間の時点において、顕微鏡下で心形態および機能の観察を行ったが、コントロール群と比較して有意な心肥大や心機能低下は認められなかった。

【結語】*MYBPC3* 遺伝子変異による HCM の表現型は、疾患浸透率が低く左室肥大の程度が軽度であるとの報告が存在する。実際、今回の検討においても *MYBPC3* トランケーションによる心形態の明らかな異常は確認されなかった。一方で、*MYBPC3* 変異に更にサルコメア変異や修飾遺伝子多型が加わることで左室肥大が増強することが報告されている。したがって、今回作成した *MYBPC3* トランケーション変異モデルは、HCM 発症におけるセカンド・ヒットを解明する上での基礎モデルになり得ると考えられる。また、我々はミオシン調節軽鎖変異を導入したゼブラフィッシュモデルも作成している。異なる 2 つのサルコメア遺伝子変異により共通して、あるいは別々に引き起こされる細胞内伝達系異常を同定するアプローチからも、HCM 発症機序の解明を目指したい。

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）

北風班 特発性心筋症に関する調査研究

2013年度 第1回総会・研究報告会 抄録

タイトル：補助人工心臓による長期補助の現状

お名前・ご施設名：中谷武嗣・諏訪秀明・瀬口 理・佐藤琢真・角南春樹

村田欣洋・築瀬正伸・秦 広樹・藤田知之

国立循環器病研究センター

1. 目的：当院において無拍動流植込型補助人工心臓（VAS）が保険償還下に使用可能となった2011年5月以降にVAS装着を行った重症心不全症例を対象とし、体外設置型VAS装着症例と植込型VAS装着症例の背景、経過を比較検討し、植込型VAS時代における体外設置型VASの使用法を検討した。
2. 対象：2011年5月から2012年12月までの期間に心臓移植へのブリッジ目的でVAS装着を行った27例（植込型12例、体外設置型15例）。
3. 方法：VAD装着術前患者背景、VAS装着後の経過の情報をカルテより収集し、植込型および体外設置型において後方視的に比較検討を行った。なお、植込型はDuraHeartとEVAHEARTを、体外設置型としては、Nipro-Toyobo型)を使用した。
4. 結果：装着患者の術前背景としては、体外設置型には術前の機械的補助循環とともに高容量の強心剤を必要とする重症例（INTERMACS Level 1 - 2）が多く、bridge to candidacyが15例中10例であった。また、女性など体格の小さな症例（BSA<1.4 m<sup>2</sup>）が多かった。死亡に関しては、植込型1例、体外設置型2例で、体外設置型は植込時重症例が多いにも関わらず、比較的良好な結果であった。脳出血及び感染に関しては、両者に明らかな差を認めなかった。
5. 考察ならびに結語：植込型VAS時代においても体格や右心不全合併、移植適応の有無など体外設置型VASを装着せざる得ない状況は今後も起こりうる。よりよいVAS医療の提供のためには患者に合わせた適切な機器の選択や装着タイミングが重要であり体外設置型も一つの選択枝として装着、管理する手段を持ち合わせる事が肝要である。  
当院における体外設置型VAS症例は、INTERMACS Level 1-2と重篤で、bridge to candidacyを中心に、体格の小さな症例（BSA<1.4m<sup>2</sup>）や両心補助例に使用されていたが、その治療成績は良好であった。

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

2013 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タイトル: Effect of intravenous amiodarone on QT and T peak-T end dispersions in non-ischemi heart failure patients with cardiac resynchronization and defibrillator therapy and electrical storm

お名前・ご施設名: 鈴木 敦・東京女子医科大学 循環器内科

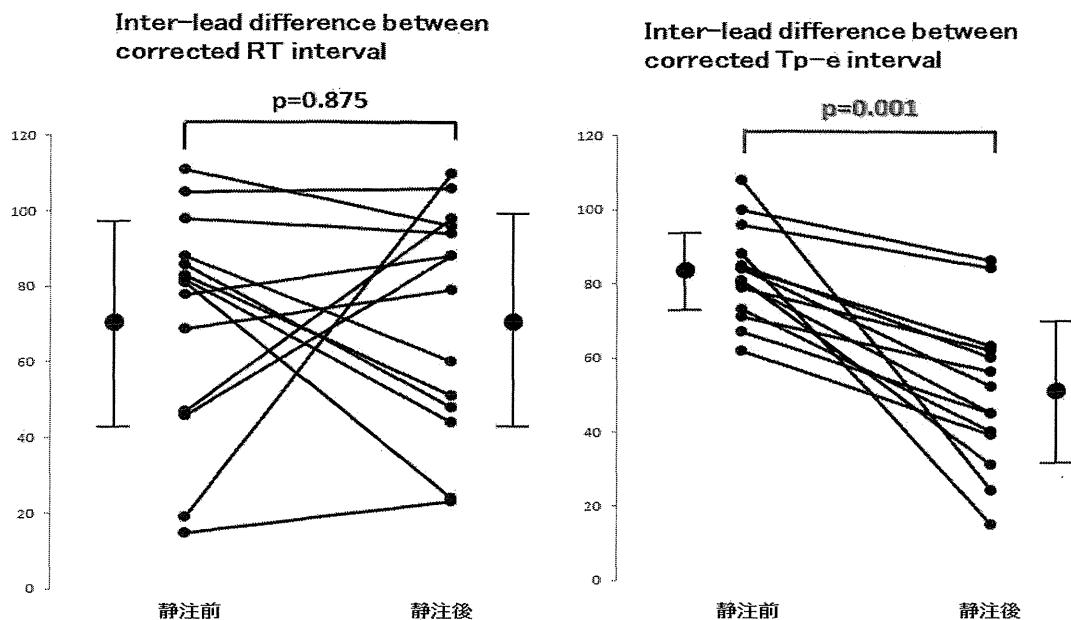
志賀 剛・東京女子医科大学 循環器内科

中居賢司・岩手医科大学 歯科内科学分野

萩原誠久・東京女子医科大学 循環器内科

We evaluated the effect of intravenous amiodarone on the electrocardiographic parameters of left ventricular (LV) dispersion of repolarization in 14 non-ischemic heart failure patients with cardiac resynchronization and defibrillator therapy (CRT-D) and electrical storm. In 2 patients, recurrence of ventricular tachyarrhythmia was observed in the early period of intravenous amiodarone therapy. Intravenous amiodarone decreased corrected QT dispersion, Tp-e dispersion and inter-lead differences between corrected Tp-e (using 187-channel repolarization interval-difference mapping electrocardiograph). Intravenous amiodarone may suppress electrical storm through LV spatial and transmural dispersion of repolarization in patients with CRT-D.

### QT and Tp-e Dispersions before and after intravenous amiodarone



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

2013年度 第1回総会・研究報告会 抄録

タイトル：透過型電子顕微鏡を用いたヒト心筋細胞間隙開大の臨床的意義  
に関する研究

お名前・ご施設名：大矢俊之・平山篤志・加藤真帆人

日本大学医学部内科学系循環器内科部門

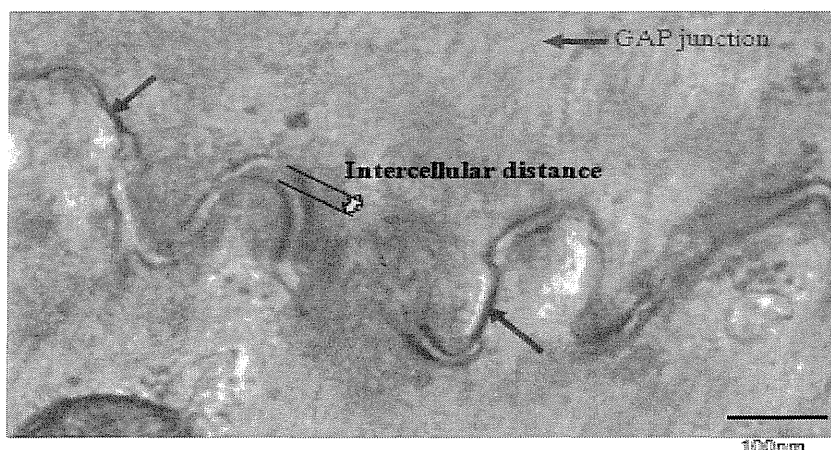
背景：心筋症患者における心筋生検において、電子顕微鏡観察上、細胞間隙の開大する所見がしばしば散見され、長期的な持続性の圧負荷による変化とされている。しかし、細胞間隙と圧負荷との関連についての研究は少ない。

目的：心筋症心筋細胞間隙の開大現象と臨床的圧負荷所見の関連を明らかにする。

方法と対象：日本大学医学部附属板橋病院において平成23年3月1日より平成24年4月31日までに急性心不全・慢性心不全急性増悪の診断で入院し、経皮的心内膜下心筋生検を施行された成人患者40名を対象とした。採取された心筋は速やかにグルタルアルデヒド固定、四酸化オスミウム処理、エポン樹脂包埋後、薄切、電子染色を行い透過型電子顕微鏡JEM 1200 ExII(JOEL)にて観察を行った。細胞間隙はGap junctionを含まない細胞間距離を3か所計測しその平均値を用いた。また、同時に作成された光学顕微鏡標本における病理情報、血液検査（非代償時・代償時）、心臓超音波検査、高血圧既往などの臨床情報を用いて解析を行った。

結果：心不全患者心筋生検における細胞間隙の平均距離は53.0nmであった。細胞間隙開大と高血圧既往、心内膜肥厚に対して強い関連性を認めた。 $(P<0.01, P<0.01)$ 。NT-ProBNPと細胞間隙、非代償期には相関を認めないものの代償期の値には軽度の相関を認めた。 $(P=0.03)$

Figure.1



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

2013 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タ イ ト ル： ヒト心筋組織におけるトロンビンの発現

お名前・ご施設名： 本郷賢一・伊藤敬一・吉村道博

東京慈恵会医科大学 循環器内科

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 **protease activated receptor-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。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 **Masson trichrome** 染色にて評価した。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。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。



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

2013年度 第1回総会・研究報告会 抄録

タイトル: 睡眠呼吸障害を合併した左室駆出率の保持された心不全  
に対する陽圧換気療法

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】

左室駆出率の保持された心不全（HFPEF）に対する有効な薬物療法は十分に確立されていない。HEPEFにも睡眠呼吸障害（SDB）の合併は多い。本研究では SDB を合併した HEPEF に対する adaptive servo ventilation (ASV) の効果を検討した。

#### 【方法】

慢性心不全で左室駆出率が 50% 以上、中等度 (apnea-hypopnea index > 15 /h)以上の SDB を合併する 36 名を対象とした。対象例を薬物療法と ASV 治療を行う ASV 群と薬物療法のみを行う非 ASV 群の 2 群に無作為に割り付けた。治療開始前と治療 6 か月後に心エコー検査、血管機能検査 (cardio-ankle vascular index, CAVI; flow-mediated dilatation, FMD) を行い、BNP 値、トロポニン値を測定した。また、心不全増悪による再入院、心臓死の有無について追跡調査を行った。

#### 【結果】

6 か月後、ASV 群では左室拡張機能が改善し、CAVI、BNP 値は低下したが、左室駆出率、FMD、トロポニン値には変化を認めなかった。一方、非 ASV 群ではいずれの指標にも変化は認めなかった。また、心不全増悪による再入院と心臓死の回避率は ASV 群で非 ASV 群よりも高かった。

#### 【結論】

ASV は SDB 合併 HEPEF 症例の左室拡張機能、血管 stiffness、予後を改善す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

2013年度 第1回総会・研究報告会 抄録

タイトル：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

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

[背景] 右室からの心内膜心筋生検標本は右室側の中隔領域から採取されれば、その標本には左室の所見も反映されていると思われるが、どの程度相関するものか明らかではない。

[目的] 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。

[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拡張型心筋症(DCM)と診断され、その後病理解剖または心臓移植を受けた18例(男性15例、女性3例、平均年齢 $48.3 \pm 18.3$ 才。右室心筋生検および左室の乳頭筋レベルでの短軸両心室断面のマッソン染色標本を用い、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、線維化率を求め比較した。

[結果] 右室生検標本は平均2.3片(1~5片)の採取で、線維化率は平均 $11.5 \pm 4.8\%$ であった。両心室短軸断面標本では左室全体の線維化率は平均 $20.2 \pm 7.4\%$ 、右室全体の線維化率は $14.6 \pm 8.2\%$ であった。統計学的には生検標本と両心室断面標本の線維化率の相関性は明らかではなかったが、生検標本の線維化率が左室の線維化率を上回る症例は2例のみで、生検の線維化が左室病変を過大評価する可能性は低いと思われた。また、生検の線維化率が左室の線維化率を大きく下回る症例が散見されたが、多くは生検が1片しか採取されていない症例であった。

[結語] 右室生検で定性的に線維化が目立つ症例は左室内の線維化も予測できる所見と思われた。手技的に可能であれば複数の検体を採取することがより正確な情報を得るためには望ましいと思われる。

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

2013年度 第1回総会・研究報告会 抄録

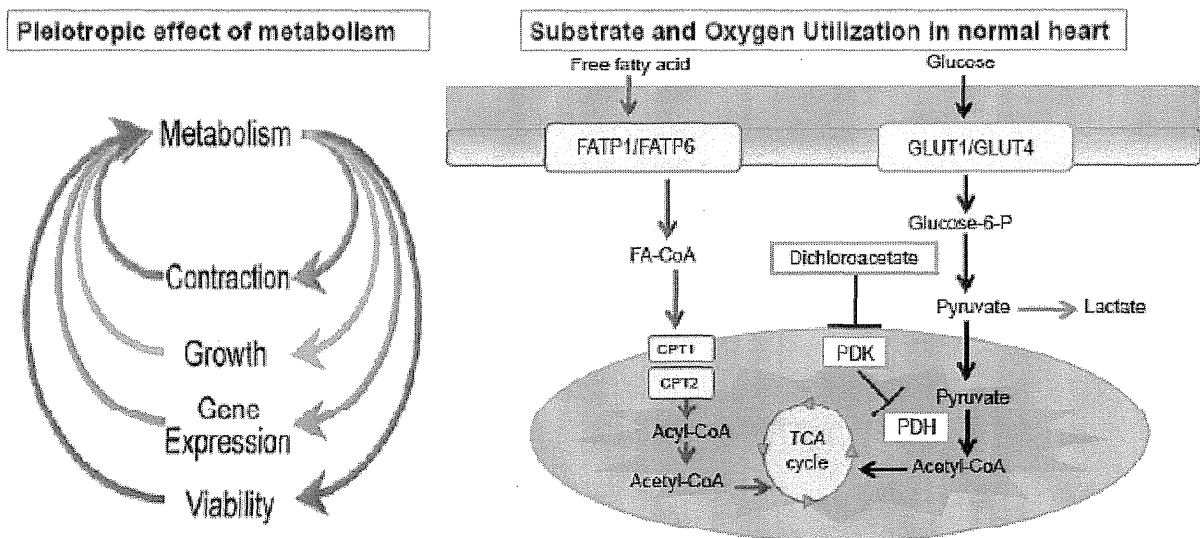
タイトル： 代謝調節薬による抗心肥大、抗線維化機構の解明

お名前・ご施設名： 佐野元昭・福田恵一

慶應義塾大学 循環器内科

代謝調節薬 Dichloro Acetate (DCA)は、ピルビン酸脱水素酵素を活性化して、細胞質の解糖系代謝産物ピルビン酸をミトコンドリア内へいれて、アセチル CoA への変換を促進する薬理効果を持つ。DCA は、齧歯類における急性および慢性圧負荷心肥大モデルにおいて抗肥大、抗線維化、心機能維持効果が確認されている。DCA は肺動脈性肺高血圧患者に対する臨床研究が進行中である。我々は、マウス大動脈縮窄圧負荷モデルにおいて、DCA が抗肥大、抗線維化、心機能維持効果を持つことを確認し、現在、代謝転写連関の角度からその分子機序に関して検討を進めている。

### 圧負荷肥大心において、DCAはどんな役割を果たすか？



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

2013年度 第1回総会・研究報告会 抄録

タイトル：心臓線維化を制御する分子メカニズムお名前・ご施設名：下條尚志<sup>1),2)</sup>・西岡朋弘<sup>1)</sup>・吉田利通<sup>1),2)</sup>・今中恭子<sup>1),2)</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

細胞外マトリックスタンパクのひとつテネイシン C(TnC)は、炎症に伴って高発現し、その血中濃度は拡張型心筋症の心室リモデリングマーカーになることが明らかになっている。リモデリンをおこした心筋の病理組織は心筋細胞肥大と間質の線維化を特徴とし、線維化の進展には renin-Angiotensin II(Ang II)-aldosterin 系(RAAS)を介した炎症が関与する。我々は TnC が炎症・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。【方法】8週令 Balb/c 系マウス野生型 (WT 群) と TnC ノックアウトマウス (TNKO 群) にアンジオテンシン II (AgII) を持続投与して心臓線維化モデル (WT/AgII 群、TNKO/AgII 群) を作製した。犠牲剖検後、シリウスレッド染色による線維化定量、Mac-3 に対する免疫染色を行い、real-time PCR 法によりサイトカインの mRNA 発現量を測定した。また *in vitro* で腹腔内マクロファージに精製 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。

【結果】WT/AgII 群の血管周囲の線維化率、Mac3 陽性細胞数、IL-6 の mRNA 発現量の増加は、TNKO/AgII 群と比較して有意に高かった。*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、FAK、SRC、NF- $\kappa$ B を急速にリン酸化し、FAK、SRC は細胞辺縁部、NF- $\kappa$ B が核に局在させた。また、TnC は NF- $\kappa$ B 依存性に、IL-6 の mRNA 発現量を増加させこれらの変化は、インテグリン  $\alpha v \beta 3$  アンタゴニスト、P11 で有意に抑制された。さらに、IL6 は心臓線維芽細胞に作用して、collagen mRNA の発現を増加させた。【結語】TnC は integrin  $\alpha v \beta 3$ /FAK/ SRC/ NF- $\kappa$ B axis を介してマクロファージを活性化し、その結果産生された IL-6 は、線維芽細胞の collagen 産生を促進することにより、心臓線維化を促進することが示唆された。