

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： 心筋酸化ストレスからみたたこつぼ型心筋症の病態解明

-急性心筋梗塞とたこつぼ型心筋症の違いに関する検討-

お名前・ご施設名： 小林茂樹・矢野雅文

山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学

【背景】たこつぼ型心筋症は、カテコラミンによる心筋傷害の関与が注目されているが、その病態に関しては不明な部分が多い。

【目的】たこつぼ型心筋症において、心筋酸化ストレスがどのように経時的に病態に関与しているか、また、心筋傷害との関係について急性心筋梗塞と比較検討した。

【方法】当院にCCUに入院となったKillip 3の17症例の急性心不全患者(たこつぼ型心筋症(n=10)左冠動脈前下行枝に対し冠動脈インターベンションを施行し、再灌流に成功した急性心筋梗塞症(n=7))において、DNAの酸化的障害のマーカーである尿8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)濃度、血中カテコラミン、CPK、心電図、心エコーにて経時的に2週間フォローアップした。たこつぼ型心筋症の4症例においては冠静脈洞と大動脈から血液サンプリングを行い、血清8-OHdG濃度を測定した。

【結果】たこつぼ型心筋症群では、冠静脈洞の血清8-OHdG濃度は大動脈に比較して有意に高く、たこつぼ型心筋症の心筋組織では、酸化ストレスが亢進していることが示唆された。たこつぼ型心筋症群と急性心筋梗塞群を比較すると 1)急性心筋梗塞の方が、peak CPKは有意に高かったが、たこつぼ型心筋症の方が血中アドレナリン、ノルアドレナリン濃度は高かった。2)たこつぼ型心筋症の方が尿中8-OHdG濃度は有意に高く、尿中8-OHdG濃度の上昇は急性心筋梗塞よりも遷延した。3)たこつぼ型心筋症の左室壁運動異常は、発症から約2週間で尿中8-OHdG濃度の低下とともに改善傾向を示した。4)MIBG/Tlによる2核種同時心筋シンチでは、たこつぼ型心筋症の全例においてMIBGとTlのミスマッチがあり、MIBGの心筋取り込みが有意に低下していた。

【結語】たこつぼ型心筋症においては、急性心筋梗塞の再灌流障害よりもカテコラミン心筋傷害や心筋酸化ストレスが病態に大きく関与しており、酸化ストレスマーカーである尿中8-OHdGは、その病態把握に有用であると考えられた。

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

2013 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タイトル：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－

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

背景：腎機能障害は慢性心不全において高頻度に合併し、心不全の強力な予後規定因子であることが複数の疫学研究で報告されている。しかしながら、心腎連関として知られる本病態の分子機序はまだ明らかではない。

近年、レニンやその非活性前駆体であるプロレニンと結合して酵素活性を発揮させる(プロ)レニン受容体(以下(P)RR)が組織レニン・アンジオテンシン系の調節因子として同定され高血圧、糖尿病、心血管疾患の病態に重要な役割を果たしている可能性が報告された。さらに(P)RRは膜蛋白として機能する全長型だけでなく、蛋白分解酵素によって細胞外ドメインからなる可溶型(P)RRとして血中に分泌される。アンジオテンシンII持続投与ラットを用いた動物研究では可溶型(P)RRは全長型(P)RRと同様にプロレニンの活性化作用を有し、組織レニン・アンジオテンシン系を活性化することが示唆された。また近年、妊婦を対象とした前向きコホート研究では、血中可溶型(P)RRは妊娠高血圧腎症の独立した予測因子であり、さらに慢性腎臓病患者では血中可溶型(P)RRは腎臓病の重症度と有意に相関した。

これらの研究結果から、我々は慢性心不全患者に合併する腎機能障害と血中可溶型(P)RRとの関連について検討した。

方法・結果：慢性心不全患者 44 名(平均年齢 58 歳, NYHA I-III 度)、対照群として健常ボランティア 28 名(平均年齢 52 歳)を対象とした。心不全群では健常群と比較し血中可溶型(P)RRが高値であった(14.1±4.6 vs. 9.1±2.3 ng/mL, P<0.001)。さらに血中可溶型(P)RRは推定糸球体濾過量(eGFR)と有意な負の相関を示した(相関係数 -0.62, P<0.001)。一方、血中レニン活性、アンジオテンシンIIはeGFRと有意な相関はなかった。多変量解析ではeGFRが血中可溶型(P)RRの独立した予測因子であった(標準偏回帰係数 -5.58, 95%信頼区間 (-10.2~-0.95), P=0.019)。

結論：血中可溶型(P)RRは慢性心不全に合併する腎機能障害における新規のサロゲートマーカーになり得る可能性が示唆された。

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：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

お名前・ご施設名：宍戸哲郎・門脇心平・大瀧陽一郎・渡辺 哲・久保田功

山形大学医学部 内科学第一講座

Chronic kidney disease(CKD)や Acute kidney injury(AKI)を含めた腎機能障害は慢性心不全患者の予後不良因子であると報告されています。これまで、心不全患者の腎機能障害の評価法として、糸球体濾過量や尿中アルブミンに着目されてきました。しかし、一般住民における検討では、尿細管障害の存在がその後の腎機能障害の進展に關与する重要な因子であることを当科では明らかにしております。そこで、腎機能障害の指標として、これまで報告されている尿中アルブミンに加え尿細管障害の存在が心不全患者の予後予測因子となり得るかについて検討を行いました。急性冠症候群、悪性腫瘍の存在、酸性尿の患者などを除外した 2008 年 5 月から当院に入院した連続した心不全患者を対象としました。尿中 β -2 ミクログロブリン/Cr 比 (UBCR)、尿中アルブミン/Cr 比(UACR)を入院時に測定し、その後の心臓死、心不全増悪による再入院を心イベントとして、その他の因子との關連を調査しました(観察期間中央値 905 日)。309 名の患者のうち、141 名 (45%) が UACR 高値、116 名(37%) が UBCR 高値でした。UBCR, UACR の双方が高値を示した患者は 77 名 (25%) 存在しました。心血管イベントをきたした患者は 88 名存在し、優位に高齢であり NYHA 心機能分類は重症を呈していました。また、ループ系利尿薬の使用頻度も多く、BNP, hs-CRP は高値で eGFR, 左室駆出率は低値でした。単変量解析では、年齢、NYHA 心機能分類、BNP, eGFR, hs-CRP, LVEF, UBCR, UACR が心イベント予測因子でした。多変量 Cox ハザード解析では、UBCR、eGFR、UACR 上昇が独立した危険因子でした。そこで、UBCR > 300 μ g/g creatinine, UACR 30 mg/g creatinine を cut off 値として Kaplan-Meier 解析を行ったところ、尿細管障害の存在、アルブミン尿の存在の累積により、心イベント回避率が優位に低下していることが明らかとなりました。以上から、腎尿細管障害の存在は腎機能障害の存在を反映し、心不全患者の心機能の低下や予後低下に關与し、心不全に対する新しい治療ターゲットとなり得る可能性が示唆されました。

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
 2013年度 第1回総会・研究報告会 抄録

タイトル：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～

お名前・ご施設名：磯部光章・東京医科歯科大学循環制御内科学

江花有亮・東京医科歯科大学難治疾患研究所生体情報薬理学

古川哲史・東京医科歯科大学難治疾患研究所生体情報薬理学

心房細動（AF）は日常診療において最も高頻度に遭遇する不整脈である。近年の報告ではAFの発症に遺伝的な関与が示唆されている。メタ解析では *PITX2* 領域、*ZFHX3* 領域などの10遺伝子座が同定されているが、これら遺伝子座のAF発症への機序の解明、および臨床応用は進んでいない。これら10遺伝子のうち、日本人データでも相関が確認された6 SNPを用いて以下の数式による遺伝リスクスコアを作成した。血縁関係のない症例2252人（心房細動例1643人、対照例609人）について算出した。

$$\text{遺伝リスクスコア} = N_{SNP1} \cdot \text{Log}(OR_{SNP1}) + N_{SNP2} \cdot \text{Log}(OR_{SNP2}) + \dots + N_{SNP6} \cdot \text{Log}(OR_{SNP6})$$

その結果、心房細動例は 0.981 ± 0.007 、対照例は 0.848 ± 0.011 となった（ $P = 3.22 \times 10^{-22}$ ）。ROC 曲線から得られた感度および特異度は0.951をカットオフ値としたとき、それぞれ60.9%、60.9%であった。

次にAFのカテーテル治療である肺静脈（PV）隔離術の治療効果の予測への応用について考察した。168人のPV隔離術を受けた患者のAFの再発を、個々のSNPについて調べたところ、*PITX2* 領域のSNPのリスクを持たない群は持つ群に比べ20%近く再発率が低いことが Kaplan-Meier 解析によって示された。ところが作成した遺伝リスクスコアを用いた解析では二群に差はなかった。これまでの報告から *PITX2* は心臓発生の際のPVスリーブの発生に寄与することが示唆されていることから、*PITX2* 発現量によってAFの原因となるPVスリーブ由来の異所性興奮の発生が異なると考えられる。カテーテル治療の予測にはPVや上大静脈、冠静脈洞などの興奮発生部位に応じて結果が異なると考えられた。

AF 関連 SNP から作成した遺伝リスクスコアはAFの発症予測の可能性を示唆しているものの、感度・特異度ともに高いとは言えなかった。現在のゲノムワイド関連研究は第一の過誤を抑えているため、多くのAF関連遺伝子を取りこぼされていると考えられており、これらによって補完することで更に精度の高いリスクスコアを作成することが出来ると考えられる。一方、カテーテル治療の予測には個々の遺伝子、あるいはAFの原因に応じて使用する遺伝子を選択する必要があると考えられる。

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

2013年度 第1回総会・研究報告会 抄録

タイトル：拡張型心筋症の新規原因遺伝子の同定：FHOD3 変異は拡張型
心筋症の原因となる

お名前・ご施設名：木村彰方¹，有村卓朗¹，武谷立²，石川泰輔¹，
山野哲弘³，松尾あき子⁴，辰巳哲也⁵，野村哲矢⁵，
住本英樹²

¹東京医歯大・難治研・分子病態，²九大・医学研究院・
生化学，³京都府立医大・循内，⁴京都第二赤十字・循内，
⁵公立南丹病院・循内

拡張型心筋症（DCM）患者の 20-30%に家族歴を認めることから、DCM の原因の一部は遺伝子変異であると考えられる。これまでの研究により約 30 種類の原因遺伝子が明らかになっているが、それらのいずれかに病因変異が見いだされる家族性 DCM 症例は 30%に満たないため、未知の原因遺伝子が存在すると考えられる。そこで我々は、既知の原因遺伝子に変異が見いだされない日本人家族性 DCM 患者 48 名を対象とし、サルコメア整合性に関与する FHOD3 遺伝子の変異を検索したところ、1 名の患者にミスセンス変異（Tyr1249Asn）が検出された。この変異は FHOD3 の進化上よく保存されたアミノ酸の置換をもたらすこと、日本人一般健常者集団 400 名および dbSNP や 1,000 ゲノムデータベースには認められないこと、3D モデルで大きな構造変化をもたらすと推定されること、PolyPhen-2 スコアが 0.998 であったことから、病因変異であることが示唆された。そこで、ラット初代心筋培養細胞を用いて検討したが、変異 FHOD3 の導入によるサルコメア構造異常は生じなかった。一方、FHOD3 はアクチン動態依存性の SRF 活性化に関わることが知られているため、レポーターアッセイを用いて SRF 活性化能の変化を検討したところ、当該変異によって約 20%程度の活性化能減少を認めた。また、この効果は正常 FHOD3 存在下でも観察された。以上より、FHOD3 は dominant-negative にアクチン動態依存性の SRF 活性化能の低下をもたらすことで DCM の原因となると考えられた。

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

2013年度 第1回総会・研究報告会 抄録

タイトル: ミトコンドリアハプログループ B5b1a2 はメタ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

お名前・ご施設名: 豊岡照彦¹・豊岡理人²・小林槇雄³・Manfred Richter⁴・

田中敏博⁵・許俊鋭⁶・中島敏明⁷・Sawa Kostin⁵・

馬淵昭彦²・和泉徹¹・小野稔⁶・Jutta Schaper⁵・

徳永勝士²

¹北里大学、循環器内科・²東京大学、人類遺伝学、⁶同、心臓外科学・

³東京女子医大、第2病理・⁵東京医科歯科大学、遺伝学・

⁷東京大学、虚血生理学研究講座・⁴Dept.Cardiac Surgery・

⁶Dept. Exp. Cardiol., Max-Planck Inst. Heart and Lung Res, Bad

Nauheim.

Heart failure (HF) and metabolic syndrome (MeS) show symptomatic overlaps and ethnic prevalence, leaving the pathogenesis, prognosis and treatment ambiguous. These complexities might be solved by combining nuclear and mitochondrial (mt) genomics to associate pathological features with each patient's haplogroup. We focused on 14 patients in 4 independent pedigrees with maternally inherited HF or sudden death, with mitochondriosis as revealed by cardiac electron microscopy. Full-length mtDNA sequences of all probands revealed a G12192A mutation in tRNA^{His} gene specific to haplogroup B5b1a2 but not in control Japanese or Caucasians. Interestingly, a search of nuclear genes for common SNPs in these pedigrees and a genome-wide association study on 3 MeS-subsets (blood pressure, BMI, and dyslipidemia) identified rs13107325 in *SNC39A8/ZIP8* (non-sense Ala391Thr mutation) of Zn²⁺/HCO₃⁻ cotransporter 8 which was common to 3 MeS-subsets (blood pressure, BMI and dyslipidemia). HapMap view and LD plots exhibited Caucasian specificity (MAF 0.034~0.076), but there are no such reports in East-Asians, except for the present pedigrees. Comprehensive bioinformatics on *SNC39A8/ZIP8* and mt-tRNA^{His} suggested “exclusive selection” to eliminate symbiosis of Caucasian-primary SNP with East-Asian specific mt-haplogroup. The HF aggravation of these pedigrees was preventable with multipotent therapeutics based on the underlying molecular pathology. Intriguingly, these patients completely lacked MeS-related symptoms even after long-term treatment. We believe this is the first report that identifies “mt-transgenome hierarchy” over nuclear SNPs and provides a rationale for personalized medicine to treat HF at-risk.

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：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

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神経研究所

ミトコンドリア病の病因遺伝子はミトコンドリア DNA (mtDNA)と核 DNA コードの遺伝子に大別されるが、従来の分子遺伝学的診断のほとんどが mtDNA を対象としてきた。そのため現在ミトコンドリア病患者の約 60%において病因となっている遺伝子変異が特定されておらず、そのほとんどが核遺伝子変異であると予想されている。そして、これまでに同定されている核 DNA にコードされた 1500 個余りのミトコンドリア関連タンパク質の中で、病的遺伝子変異が報告されているのはわずか 200 個程度にとどまる。以上よりミトコンドリア病患者の核遺伝子病因変異を網羅的に探索することは臨床的、研究的に意義が大きいと考えられる。

近年様々な遺伝性疾患の病因変異探索において次世代シーケンサーを用いたエクソーム配列解析が行われているが、コストが高く得られる情報量が膨大である。見つかった数多くの塩基配列変化から病因変異を絞り込むのは困難で、時間と労力を要する。よって本研究では、次世代ゲノムシーケンスを効率的かつ低コストで行うために、シーケンスキャプチャー技術によって全ゲノム中で対象領域を選択的に抽出する方法を用いた。具体的には約 800 のミトコンドリア関連タンパク質をコードする遺伝子配列を調べるために、7368 箇所のエクソン領域をキャプチャーする Haloplex ターゲットエンリッチシステムを用いて解析を行った。さらに、病因変異の絞り込みを迅速かつ合理的に行うために、解析に用いる検体をミトコンドリア呼吸鎖酵素の生化学的解析の結果によって選定した。

本発表では mtDNA 翻訳異常を呈し、複数のミトコンドリア呼吸鎖酵素活性の低下が認められた 2 検体について、一連の解析を行った結果を報告する。それぞれに病因の可能性の高い遺伝子変異が見いだされ、病因確定のために表現系回復実験を行っている。今後はこの方法でさらにミトコンドリア機能異常が確定している検体について解析を行い、病因変異の特定を進める。

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： 新規細胞内カルシウム調節因子の機能解析

お名前・ご施設名： 井手友美・砂川賢二

九州大学

我々は、新たな観点から心不全・心筋症の進展に関与する因子を探索する目的で、当院心筋症患者 36 名から採取した心筋生検サンプルを用いて、遺伝子発現解析を行った。その結果、Dehydrogenase/reductase (SDR family) member 7C (DHRS7C) が、左室駆出率と極めて高い負の相関 ($r=-0.70$, $p<0.001$) を有することを明らかにした。

DHRS7C は、心筋および骨格筋にのみ特異的に発現し、主に筋小胞体に局在する約 34kDa の分子である。脱水素酵素活性を有する本分子の活性中心部位の 2 種の変異体遺伝子の過剰発現により、C₂C₁₂ 細胞において、NADH/NAD⁺比の上昇とともに、NFAT (Nuclear factor of activated T-cells) の活性化ならびに細胞肥大化を認めた。さらに、細胞外からのカルシウム流入および筋小胞体からのカルシウム放出に関与することで、細胞内にカルシウム過負荷が生じることが明らかとなり、新規の細胞内カルシウム調節因子であ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： 心臓マクロファージによる心臓恒常性維持機構

お名前・ご施設名： 藤生克仁・永井良三

東京大学・自治医科大学

心臓は、心筋細胞、心筋繊維芽細胞で95%以上構成される臓器であるが、その間質に心臓のマクロファージが存在している。通常1%程度の存在であるが、心臓負荷時には5%程度まで増加する。今回の心臓マクロファージが心臓の恒常性維持にどのように関わっている検討した。

まず、マウスモデルにおいて、心臓の左心室、右心室にそれぞれ圧負荷を加えると、左心負荷では左心室に、右心負荷では右心室に限局してマクロファージが増加した。これらのモデルでは、それぞれ、代償機構として左室肥大、右室肥大が生じ、すべてのマウスが生存可能であった。しかし、クロドロネートリポソームを用いて、マクロファージに障害を加えると、左心負荷では心不全を発症し多くのマウスが死亡し、右心負荷では完全房室ブロックで多くのマウスが死亡し、完全房室ブロックで死亡しなかった右心負荷マウスでも右心不全で死亡した。このことは、心臓マクロファージが圧負荷時の心臓の代償機構による恒常性維持に必須であること、さらに、右心系においては、刺激伝導系のストレス応答に必須であることが示唆された。また、左心負荷および右心負荷時にT細胞もマクロファージに次いで増加する炎症細胞であるが、CD4ノックアウトマウス、CD8ノックアウトマウスでは、このような表現系は認められず、T細胞を介さなくても心臓マクロファージの心臓恒常性維持機構は働くことが判明した。

心臓マクロファージは心筋細胞との何らかの相互作用を介して、心筋に対して保護的に働いていると考えられるが、その候補遺伝子として、EGFファミリーの分泌蛋白であるアンフィレギュリンに着目した。アンフィレギュリンはマクロファージの中で、心臓マクロファージ特異的に発現し、心筋細胞の代謝を調節していることを見出した。特に、心不全心においては、心筋細胞は脂肪酸代謝中心のエネルギー産生から糖代謝にシフトすることが有名であるが、このグルコース代謝に重要なピルビン酸脱水素酵素の活性を高い状態に保ち、心筋のエネルギー代謝を調節し、ATPの産生を補助し、心臓ストレスに対して、保護的に働いていると考えられた。

以上から、心臓マクロファージは心筋細胞との相互作用を介して、心筋細胞の代謝調節を行っており、今後、治療標的となり得ると考えられた。

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

2013年度 第1回総会・研究報告会 抄録

タイトル：生理的ペーシングにおける Force - Frequency Relation

パターンは肥大型心筋症の予後を予測しうる

お名前・ご施設名：奥村貴裕・坂東泰子・室原豊明

名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科学

【背景および目的】肥大型心筋症(HCM)は、運動中の突然死の原因疾患として重要である。しかしながら、脈拍上昇に伴う左室収縮応答と長期予後との関係はいまだ十分に明らかでない。そこで我々は、収縮能の保たれた HCM 患者における、収縮頻度連関(force-frequency relation: FFR)と予後との関連について検討した。

【方法】対象は、当院における 2004 年 4 月～2012 年 4 月の左室駆出率が 50%以上保たれた HCM 患者 79 例。左室内に 6Fr マイクロマノメータ付きピッグテールカテーテルを留置し、心房ペーシング下に、左室収縮力および弛緩能の指標として LVdP/dtmax, T1/2 を測定した。刺激頻度に対する左室応答パターンにより、Normal pattern (N 群：57 例)と Biphasic pattern (B 群：22 例)に分類し、予後追跡調査を行った(平均追跡期間 4.2 年)。【結果】平均年齢は 57.8 歳、BNP 値は 133pg/mL、左室駆出率は 71%であった。家族歴および NYHA 分類において、両群間に有意な差を認めなかった。BNP 値は、B 群で有意に高く(44.0 vs 129.9 pg/mL, $p=0.01$)、T1/2 は長かった(37.0 vs 44.3 ms, $p=0.001$)。予後解析においては、心血管イベント(心臓突然死、致死性不整脈、心不全増悪による入院)は B 群で有意に多く、Cox 比例ハザード解析では、FFR における Biphasic pattern は独立した予後予測因子であった(HR=8.50, $p=0.009$)。

【結論】収縮能が保たれた HCM 患者において、心房ペーシングによる左室収縮応答の評価は、予後予測に有用であ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：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

お名前・ご施設名：柴田兼作・藤田修一・寺崎文生・石坂信和

大阪医科大学 循環器内科

カルシウム・リン代謝に関連した因子と心筋リモデリング、心不全の関連については、以前からいくつかの報告がある。その中では、ことに、parathyroid ホルモン(PTH)や25-hydroxyvitamin D との関連について注目されているようである。Kestenbaumらは高齢者において intact PTH の高値が心不全のリスクを上昇していたこと van Ballegooijenらは、高齢者において、PTH 値は左室肥大や駆出率低下と関連していたことを報告している。また、Terrovitis 心不全症例のなかでは、PTH 高値の症例で心不全の程度が重症であることを示すとともに、カルシウム・リン代謝の modulation が心機能改善につながる可能性を示唆している。Vermaらは低カルシウム血症を伴う栄養障害性くる病で生じた拡張型心筋症様の病態が、カルシウムとビタミンDの supplementationにより、すみやかに改善したことを報告している。

一方、心筋症の症例における、カルシウム・リン代謝関連因子についての知見は多くなく、この関連について明らかにすることは、将来的に治療介入可能なパラメータの同定につながる可能性があると考えた。そこで、今回われわれは、循環器内科入院症例を対象として、心エコーから得られるパラメータとカルシウム・リン代謝関連因子の関連を検討した。また臨床情報から、年齢、性別、腎機能など、影響を与える可能性のある因子をピックアップし、多変量解析をおこなうことで、心臓リモデリングと関連のつよいパラメータの検索をめざした。

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

2013年度 第1回総会・研究報告会 抄録

タイトル：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

お名前・ご施設名：内藤篤彦・東京大学医学部附属病院循環器内科

/大阪大学医学部心血管再生医学

小室一成・東京大学医学部附属病院循環器内科

/大阪大学未来戦略機構

心筋症は遺伝子変異が原因で心筋細胞に起こる異常のために発症することが推測されるが、発症メカニズムについて不明な部分も多く、病態に根ざした治療法の開発も進んでいない。心筋症の病態解明と治療法開発を妨げる最大の因子として、患者の心臓から十分な量・質の心筋細胞を採取できず、遺伝子変異がヒト心筋細胞でどのような異常をもたらしているかが解析できない点が挙げられる。心筋症患者のゲノム解析を通じて変異遺伝子を同定するとともに体細胞から iPS 細胞を樹立し、そこから分化させた心筋細胞の表現型を解析することで遺伝子変異と患者の表現型をつなぐ心筋細胞の異常が明らかになり、その異常を是正する化合物をスクリーニングすることで新しい治療薬が開発可能になると考えている。

昨年度の研究報告会で報告したように、我々は厚生労働省「次世代遺伝性解析装置を用いた難病の原因究明、治療法開発プロジェクト」および文部科学省「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究プロジェクト」に採択されており、心筋症症例のゲノム解析と iPS 細胞樹立を進めている。現在のところ遺伝子変異が同定されている拡張型心筋症症例3名、肥大型心筋症症例2名から iPS 細胞を樹立し、分化誘導した心筋細胞の解析を進めている。昨年度の研究報告会において本研究班からの心筋症症例募集を行い、北海道大学、奈良県立医科大学、福島医科大学から症例の紹介をいただいたが、iPS 細胞プロジェクトの内容に関して文部科学省や製薬企業との調整が長引いており、9月によりやく大阪大学の倫理委員会に多施設臨床研究を申請した。本日は倫理委員会に提出した多施設臨床研究のプロトコルを紹介し、共同研究を進める上で検討すべき事項について研究班の皆様とディスカッションを行うことができると考えている。

謝辞：昨年度の研究報告会后、症例の御紹介をいただきました筒井教授、齋藤教授、木村教授、竹石教授に深謝いたします。

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：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

お名前・ご施設名：北風政史・朝倉正紀・今津美樹

国立循環器病研究センター

Fibroblast growth factor 23 (FGF23)はリンの調整因子の一つである。近年、腎不全患者の予後や死亡の予測因子として報告されている。心腎連関の重要性が高まっている中、FGF23 と心疾患の関連については明らかでない。我々は心不全患者群における FGF23 の役割を臨床的・基礎的に検討した。2012年に国立循環器病研究センターに心不全のため入院し、eGFR 40 ml/min/1.73 m²以上の腎機能を有する男女 181名を前向きに登録した。参照群として、有田町疫学研究における心疾患、腎疾患を指摘されていない935名の男女から、eGFR と性別でマッチングを行い、181名を抽出した。心不全患者群には、安定期に心臓超音波検査(181名)および心臓カテーテル検査(154名)を行った。また、登録180日間の心血管疾患による複合エンドポイント(心不全による再入院または心臓死)の評価を行った。心不全患者群では、参照群と比較して、血中 FGF23 レベルが有意に高値であった。心臓超音波検査による左室駆出率は、血中 FGF23 レベルと負の相関を認めた($r=-0.30$, $p<0.001$)。また血中 FGF23 レベルは、心係数および混合静脈血酸素飽和度と、それぞれ負の相関を示した($r=-0.32$, $p<0.001$, $r=-0.38$, $p<0.001$)。さらに、FGF23 高値群では、FGF23 低値群と比較し有意に180日後の心血管イベントが多かった。これらの結果から、比較的腎機能が保たれている心不全患者においても、血中 FGF23 レベルは上昇し、予後と関連することが示唆された。血中 FGF23 レベルは心機能低下、組織還流量の低下と関連しており、心不全時の病態生理を評価する新たなマーカーとなりうることが推察される。

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：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

お名前・ご施設名：塩井哲雄・棚田洋平・木村 剛

京都大学大学院医学研究科循環器内科学

【背景】心不全は、心臓および骨格筋などの非心臓組織においてミトコンドリア異常などのエネルギー代謝異常を伴う。一方、正常マウスにおいて分子鎖アミノ酸(BCAA)が心臓と骨格筋のミトコンドリア機能を活性化し、平均寿命を延長したとの報告がある。

【方法】Dahl 食塩感受性ラットに 6 週齢より高塩食(8%NaCl)を摂取させ、心不全モデルを作成し、コントロールとして低塩食(0.3%NaCl)を摂取した Dahl ラットを用いた。また、BCAA は 1.5mg/g 体重/日を飲水に溶解して投与した。低塩食のみ(LS-C, n=8)、低塩食と BCAA (LS-BCAA, n=8)、高塩食のみ(HS-C, n=30)、高塩食と BCAA(HS-BCAA, n=30)を摂取する 4 群に分けて、各々の生存率および心機能を評価した。21 週齢にて屠殺を行い、心臓および骨格筋の解析を行った。

【結果】BCAA は心不全ラットモデルの生存率を有意に改善(HS-BCAA 57% vs HS-C 37%, $p=0.030$)し、BCAA の投与により心駆出率(%FS)も改善した(HS-BCAA $45 \pm 3\%$ vs HS-C $35 \pm 4\%$, $p=0.033$)。また、HS-C 群は LS-C 群に比べ有意に体重減少を示した(HS-C 364 ± 11 g vs LS-C 448 ± 6 g, $p<0.001$)が、BCAA 投与により体重減少は抑制された(HS-BCAA 393 ± 6 g and HS-C 364 ± 11 g, $p=0.037$)。ミトコンドリア機能関連遺伝子の Proliferator-activated receptor- γ coactivator (PGC)-1 α の発現量を調べたところ、心臓においては HS-C 群では LS-C 群に比べ有意に低下していた。HS-BCAA 群と HS-C 群の比較では、心臓における PGC-1 α の発現量は変化がなかったが、骨格筋では BCAA 投与により有意に増加していた。

【結論】BCAA はラット心不全モデルの予後を改善し、体重減少、心機能の低下を抑制した。

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
2013年度 第1回総会・研究報告会 抄録

タイトル：慢性心不全症例の基礎疾患と予後—CHART-2 研究からの報告—

お名前・ご施設名：坂田泰彦・宮田敏・後岡幸太郎・三浦正暢・高田剛史・
但木壮一郎・牛込亮一・山内 毅・高橋 潤・下川宏明
東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野

心不全はあらゆる心疾患の終末像とされ、高齢化に伴い世界中でその罹患率が増加しており、日本でもその対策が急務となっている。東北大学循環器内科では関連 24 施設の協力を得て、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) 研究を行い、2006 年から 2010 年の間に 10,219 例の心血管疾患症例を登録して現在も追跡調査を行っている。2000 年から 2004 年に登録を行った CHART-1 研究との比較の結果、我々はこれまでに日本の心不全症例の背景において虚血性心疾患の増加を明らかにした。今回我々は本邦の心不全症例における基礎疾患毎の背景および予後について検討を行った。その結果、虚血性心筋症および心臓弁膜症を基礎疾患として有する心不全例において他の基礎疾患と比較して死亡率および心不全再入院率が高いなど基礎疾患により予後が異なることが明らかとなった。現在治療内容を含めた症例背景と関連も含めて、基礎疾患による予後の違いに関する詳細な検討を行っている。

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
2013 年度 第 1 回総会・研究報告会 抄録

タイトル：Proton MR spectroscopy による心筋内脂肪蓄積の評価

お名前・ご施設名：岡山 悟志・齋藤能彦

奈良県立医科大学 第 1 内科

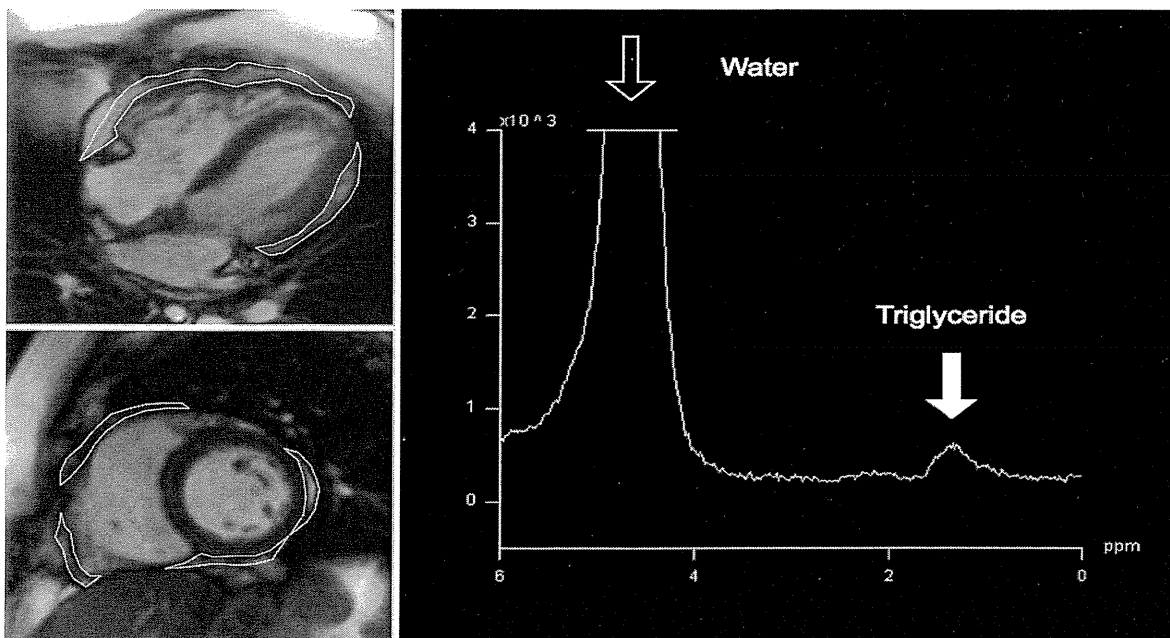
背景) Proton MR spectroscopy (MRS) を用いて、心筋内脂肪蓄積を非侵襲的に評価することが、近年、可能になった。海外では心筋内脂肪蓄積が糖尿病患者において多く認められ糖尿病性心筋症の拡張能障害と密接に関係していることが報告されているが、本邦ではほとんど報告されていない。

目的) 心筋内脂肪蓄積を MRS により評価し、患者背景との関連を検討する。

対象と方法) 患者 23 例 (65.3 ± 11.6 歳, 男性 10 例, 女性 13 例) である。撮影装置は 1.5T MR スキャナー (Siemens Avanto) であり、シネ画像と遅延造影画像から構成されるルーチン検査に MRS を追加した。心筋内脂肪は、過去の報告から (脂肪の振幅) / (水の振幅) × 100 (%) により表した。

結果) 心筋内脂肪は 1.61 ± 2.05% であった。心筋内脂肪は、糖尿病非合併例に比して合併例で高い傾向が認められ (1.13 vs 3.19, p = 0.20), さらに BMI (r = 0.57, p < 0.005), 空腹時血糖 (r = 0.51, p < 0.05), および HbA1c (r = 0.48, p < 0.05) と相関した。また、心筋内脂肪は左室駆出率, 拡張末期容量, 左室重量, および BNP とは関連しなかった。

結語) 心筋内脂肪蓄積の臨床的意義については不明な点が多く、今後、さらなる検討を要する。



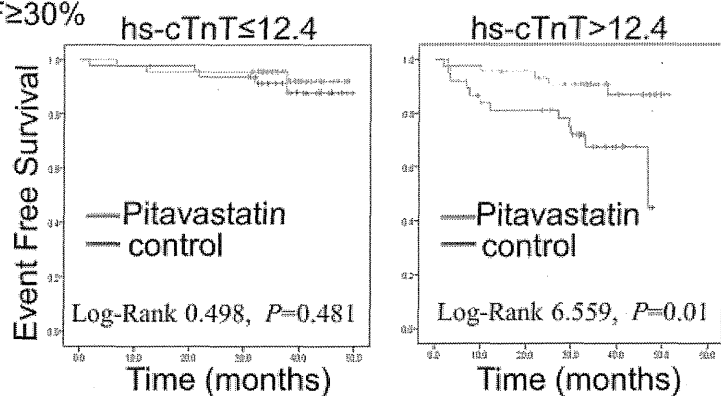
タイトル: 慢性心不全におけるスタチンの効果と高感度トロポニン

T の関係

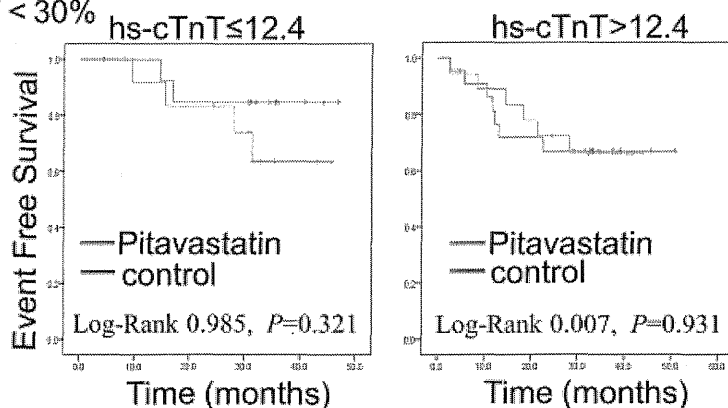
お名前・ご施設名: 野出孝一・佐賀大学

PEARL 研究は慢性心不全患者におけるピタバスタチンの有効性を検討した前向き介入研究である。574 例の日本人の収縮不全を対象に、ピタバスタチンと非スタチン群の 2 群に割り付け、4 年間追跡した結果、心血管死と心不全による入院の一次エンドポイントは有意差がなかったが、左室駆出率(LVEF)が 30%以上の症例群ではピタバスタチン群で、一次エンドポイントに有意差が認められた。今回 PEARL 研究の血液バイオマーカーによるサブ解析を 242 例に対して実施した。研究開始時の高感度トロポニン値が 12.4ng/l(中央値)以上の症例は LVEF が 30%以上で有意に一次エンドポイントが多かったが、LVEF が 30%以下の症例では高感度トロポニン値はイベント発症に対して予知因子とならなかった。又、LVEF が 30%以上でかつ高感度トロポニン値が 12.4ng/ml 以上の群で、ピタバスタチンが有意に一次エンドポイントを低下させた。又、その対象群では 3 ヶ月後に高感度トロポニン値が低下する傾向にあった。慢性心不全におけるスタチンの心血管死と心不全入院のイベント抑制効果は、左室駆出率が 30%以上で、かつ高感度トロポニン値が高値の症例で、より有効であることが示唆された。

(a) LVEF ≥ 30%



(b) LVEF < 30%



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 2 回北風班 総会・研究報告会

日時: 3 月 10 日(月)10:30~15:30

場所: 国立循環器病研究センター

平成25年度第2回北風班・研究報告会

日時：2014年3月10日（月）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(6分) | | | |
|-------|--------------------|-------------|-----------------|-----------------------|---|-------|
| セッション | 座長 | 時間 | 班員名 | ご所属 | タイトル | 抄録No. |
| 1 | 東京女子医科大学 志賀 剛 | 10:35 | 山岸 正和 | 金沢大学医薬保健研究域医学系 | MYBPC3遺伝子変異による肥大型心筋症ゼブラフィッシュモデルの確立—心肥大発症における新規分子USMG5の機能的意義解明を目指して— | 1-1 |
| | | 10:43 | 下川 宏明 | 東北大学大学院医学系研究科 | 本邦の慢性心不全症例における性差—CHART-2研究からの報告— | 1-2 |
| | | 10:51 | 竹石 恭知 | 福島県立医科大学医学部 | PDE3が持つ心筋保護効果について | 1-3 |
| | | 10:59 | 植田 初江 | 国立循環器病研究センター | 国立循環器病研究センターで経験した50例の心臓移植症例の病理学的検討 | 1-4 |
| | | 11:07 | 吉村 道博 | 東京慈恵会医科大学 循環器内科 | 心不全におけるアルドステロン作用の二面性について | 1-5 |
| | | 11:15 | 中谷 武嗣 | 国立循環器病研究センター | 植込型LVASによる心臓移植へのブリッジ | 1-6 |
| | | 11:23～11:33 | 休憩 | | | |
| 2 | 東京慈恵会医科大学 吉村 道博 | 11:33 | 志賀 剛 | 東京女子医科大学 循環器内科 | 肥大型心筋症の突然死リスク—次予防ICD植込み例からの検討— | 2-7 |
| | | 11:41 | 砂川 賢二 | 九州大学大学院医学研究院 | 迷走神経による心不全治療の現状 | 2-8 |
| | | 11:49 | 今中 恭子 | 三重大学大学院医学系研究科 | テネシニンCによる心筋炎の制御 | 2-9 |
| | | 11:57 | 久保田 功 | 山形大学医学部 | 熱ショック蛋白の発現制御を介したHMGB1の心筋細胞障害抑制機序の解明 | 2-10 |
| | | 12:05 | 磯部 光章 | 東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 | 自己免疫性心筋炎におけるNF-κBの役割 | 2-11 |
| | | 12:13 | 斎藤 能彦 | 奈良県立医科大学 第一内科 | 肥大型心筋症における冠動脈病変の評価—心臓CTを用いた検討— | 2-12 |
| | | 12:21～13:10 | 総会・昼食 | | | |
| 3 | 北海道大学 筒井 裕之 | 13:10 | 福田 恵一 | 慶應義塾大学医学部 | 直接リプログラミングによる心臓再生法の開発 | 3-13 |
| | | 13:18 | 豊岡 照彦 | 北里大学 医療系大学院 | 心不全関連遺伝子の網羅的解析(TID) BWAS (Bigenome Wide Association Study)の重要性 | 3-14 |
| | | 13:26 | 木村 彩方 | 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 | 肥大型心筋症の病因となるANKRD1遺伝子変異による心筋収縮機能への影響 | 3-15 |
| | | 13:34 | 永井 良三 | 自治医科大学/東京大学 | 心不全モデルにおけるマクロファージの関与と炎症をコントロールする長鎖ノココーディングRNAの検討 | 3-16 |
| | | 13:42 | 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細胞を用いた難治性循環器疾患研究 update | 3-17 |
| | | 13:50 | 矢野 雅文 | 山口大学医学部 | ダントロンによるリアノジン受容体を分子標的とした新しい心不全・不整脈治療 | 3-18 |
| | | 13:58 | 室原 豊明 | 名古屋大学大学院医学系研究科 | 肥大型心筋症におけるForce-Frequency Relation評価の意義 | 3-19 |
| | | 14:06～14:25 | 休憩 | | | |
| 4 | 三重大学 今中 恭子 | 14:25 | 筒井 裕之 | 北海道大学大学院医学研究科 | 心不全における脳由来神経成長因子(BDNF)の役割 | 4-20 |
| | | 14:33 | 石坂 信和 | 大阪医科大学 内科学Ⅲ | 尿酸値と心肥大との関連—副甲状腺ホルモン、FGF23との関連から | 4-21 |
| | | 14:41 | 北風 政史 | 国立循環器病研究センター | 次世代シーケンサーを用いた新規心不全関連遺伝子の探索 | 4-22 |
| | | 14:49 | 平山 篤志 | 日本大学医学部 | 心室頻拍とCMRによるDelayed Enhancementの関連についての研究 | 4-23 |
| | | 14:57 | 木村 剛 | 京都大学大学院医学研究科 | 心不全モデルの代謝プロファイル | 4-24 |
| | | 15:05 | 野出 孝一 | 佐賀大学医学部 | 慢性心不全治療におけるバイオマーカー | 4-25 |
| | | 15:15 | 閉会のご挨拶 北風政史 | | | |
| 抄録提出 | | | 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変検索—その2 | 末頁 |

(お名前敬称略)

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2回総会・研究報告会 抄録

タイトル：MYBPC3遺伝子変異による肥大型心筋症ゼブラフィッシュモデルの確立
— 心肥大発症における新規分子USMG5の機能的意義解明を目指して —

お名前・ご施設名：宝達明彦・永田庸二・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、北陸地方の HCM 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、顕微鏡下に心形態および機能の観察を行ったところ、コントロール群と比較してモルフォリーノオリゴ導入群において心嚢液貯留・心房拡大を呈するゼブラフィッシュが多く認められた。*MYBPC3* 変異 HCM ゼブラフィッシュを確立したことから、本モデルを用いて HCM 発症の新しい機序解明を目指した。以前、我々はマウス HCM 心で行った DSAGE 解析において、新規の分子 (USMG5: Up-regulated during Skeletal Muscle Growth 5 homolog) の発現が HCM 心筋において亢進していることを明らかにした。USMG5 は心臓を含む全身に広く発現するがその機能は未知であり、また HCM 発症におけるその関与も不明である。現在、*MYBPC3* 変異 HCM ゼブラフィッシュにおいて、アンチセンス・モルフォリーノオリゴを用いて USMG5 をノックダウンし、その心臓表現型を解析中である。

【結語】本研究において確立した HCM ゼブラフィッシュモデルは、遺伝子操作後に短時間で心臓表現型の確認が可能なることから、心肥大発症における未知の分子 (例: USMG5) の機能を解析する上で最適なモデルであると考えられる。今後、ゼブラフィッシュ心における USMG5 の経時的発現変化も併せて解析を予定している。