

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

TGCV 患者に対する中鎖脂肪酸食事療法に関する研究

研究分担者 安井洋子

大阪市立大学大学院 生活科学研究科 食・健康科学専攻 准教授

研究要旨

遠隔地における中性脂肪蓄積心筋血管症（triglyceride deposit cardiomyovascuopathy: TGCV）患者に食事療法を継続させることを目的とし介入方法を検討した。症例 2 例のうち、症例 1 は 40 歳代女性。要介護認定により介護施設、訪問ヘルパーを利用した食事環境のため、保健師、ヘルパー責任者、介護に関する行政責任者による支援者と研究班によるチームを組み、情報共有を開始することで、中断していた食事療法を再開することができた。症例 2 は、60 歳代男性。研究グループから供与したタブレット型端末（iPad）の利用によりコミュニケーションがとれ、中鎖脂肪酸含有食品の宅配提供の継続および、食事療法を継続することができた。その結果、右上肢の挙上範囲が広範囲へ改善した。

A. 研究目的

中鎖脂肪酸食事療法の TGCV 患者への効果を最終目的とする。この目的には食事療法の継続が必要となる。食事療法の継続は中鎖脂肪酸含有食品の入手、特殊な食品摂取のため自己啓発が必須であり、精神的サポートが必要となる。遠隔地においては近隣と比較し介入が困難な状況となるため、遠隔地への食事療法継続の介入方法について平成 25 年度の目的とする。

B. 研究方法

症例 1（40 歳代女性）は、ADL 低下のため要介護認定により介護施設、訪問ヘルパーを利用した食事環境である。そ

のため、保健師、ヘルパー責任者、介護に関する行政責任者による支援者と研究班によりチームを組み、メーリングリストを作成し情報を共有した。メーリングリストの管理は本研究班の事務局とした。メーリングリストを活用して、専属管理栄養士、調理師と支援者との情報交換会を遠隔地より実施。また症例と更なるコミュニケーションを図るため訪問面談や指導を複数回行った。

症例 2 は、家族による食支援があるため家族と電話による状況確認、iPad により本人とコミュニケーションをとりながら中鎖脂肪酸含有食品摂取状況の確認と食品補充を実施した。

(倫理面の配慮)

専門・専属の管理栄養士が食事療法について説明し患者の同意を得ている。食事療法介入時は患者の意見を尊重しつつ、受入れ状況や気持ちにも配慮し、介入継続としている。

C. 研究結果

症例1について：メーリングリストによる正確な情報が把握できるまでは食事療法を中断していた。結果3年前と比較し握力（右：15⇒5、左：15⇒9）、腸腰筋（右：4⇒2、左：4⇒2）、大腿四頭筋（右：3⇒2、左：4⇒3）、前脛骨筋（右：1⇒0、左：2⇒0）は低下を示した。その後、メーリングリストによる正確な情報を把握することで、施設での入浴、食事療法の啓発などより適切な介入方法を検討することが可能となった。症例本人から食事療法再開の意思表示があった。

症例2について：症例と研究者とのコミュニケーションツールであるiPadは顔が見えるため本人の身体状況が確認できた。また、支援する家族とコミュニケーションを取ることは、信頼関係を築き食事療法継続につなげている。結果、右上肢の挙上範囲が広がった。

D. 考察

遠隔地での家族以外の支援による食事療法の継続には、定期的に現状を正確に把握し情報共有することが必要とされる。そのため、近隣に情報共有できる支援者を募り、コミュニケーションを取ることが必須である。また、遠隔地への訪問は患者背景の環境を把握することができ、

近隣支援者との信頼関係を結ぶためにも意義のある行動と思われる。

今後、顔・身体状況、食事摂取量が正確に把握できるiPadやパソコン管理など更なる検討が必要と思われる。

E. 結論

遠隔地での家族以外の支援による食事療法の継続は、近隣の支援者を募り情報共有することで適切な介入ができた。また、家族による支援は患者のみならず家族とコミュニケーションをとることで食事療法の継続ができ、身体状況に好変化をもたらした。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

iPS 細胞を用いた中性脂肪蓄積心筋血管症に関する研究

研究分担者 千葉俊明 琉球大学 細胞病理学 准教授
研究代表者 平野賢一 大阪大学 循環器内科 助教

研究要旨：

中性脂肪蓄積心筋血管症（TGCV）症例由来、皮膚線維芽細胞から iPS 細胞を作成、NOD-SCID マウスに移植、奇形腫中の心筋細胞、血管平滑筋細胞の表現型を検討した。また、iPS 細胞移植 NOD-SCID マウスを糖尿病化し得るか否かについて検討した。

A. 研究目的

Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV)は、心筋細胞、血管平滑筋細胞に中性脂肪が蓄積する結果、重症心血管を呈する難病である。本研究は、TGCV 症例由来 iPS 細胞を用いた TGCV の病態解明を目的とする。

B. 研究方法

TGCV 症例 1 例（Hirano K, et al. N Engl J Med. 2008）の皮膚線維芽細胞より、iPS 細胞を作成、NOD-SCID マウスに移植、形成される奇形腫を病理学的に解析した。また、糖尿病に続発する TGCV 病態解明のため、NOD-SCID マウスの糖尿病化が可能か否かについて検討した。

C. 研究結果

1. TGCV 症例由来奇形腫中の心筋細胞及び血管平滑筋細胞に、中性脂肪の蓄積を観察した。
2. 奇形腫移植後の NOD-SCID マウスは、ストレプトゾシンを用いることにより、既報（Kim et al. PLoS ONE 7: e41105, 2012）の如く、糖尿病化しえた。

D. 考察

これまでのところ明らかな TGCV の原因は、細胞内 TG 分解の必須酵素である Adipose

triglyceride lipase (ATGL)の遺伝的欠損である。当研究班では、これまで8例の ATGL 欠損症を把握している。その一例より、皮膚線維芽細胞を得て（Hirano K, et al. Biochem Biophys Res Commun. 443: 574-579, 2014）、iPS 細胞を作成した。その *in vitro*, *in vivo* における分化には、大きな異常は認められなかった。分化の早期の段階から奇形腫中の心筋細胞、血管平滑筋細胞には、TG 蓄積が観察しえた。最近、心症状、ミオパチー症状を未だ呈していない若年例でも、MR spectrometry など詳細を検討すると心臓、骨格筋に TG 蓄積が観察、報告されている。以上から本症においては、ATGL 遺伝子欠損により、若年時から潜在的に TG 蓄積が発症、進行していると考えられ、本症における早期診断、治療の必要性が示唆される。

E. 結論

iPS 細胞は、TGCV の病態解明に有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

第2回中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) 国際
シンポジウム 2013年4月19日(金)～20日(土)
大阪大学中之島センター

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
予定無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
特記すべき事項なし。

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

中性脂肪蓄積心筋血管症に対する中鎖脂肪酸を含有する医薬品開発のプランニング

研究分担者 田嶋祥子 興和株式会社 製品戦略部

研究分担者 橋本 彰 興和株式会社 製品戦略部

研究要旨

中性脂肪蓄積心筋血管症に対する治療薬の開発を進めていく過程において、医薬品医療機器総合機構(PMDA)にて事前面談を実施し、予備毒性試験、GLP毒性試験、GMP製造に向けた計画を作成した。

A. 研究目的

中性脂肪蓄積心筋血管症に対する治療薬の開発を進めていく過程において、医薬品医療機器総合機構(PMDA)にて事前面談を実施し、今後、追加実施する予備毒性試験（げっ歯類）及びGLP毒性試験（げっ歯類、非げっ歯類）、治験薬GMP製造に向けた計画を作成する。

また、その過程において各機関との試験計画の作成、GLP試験実施施設及びGMP製造施設の選定を行う。

B. 研究方法

医薬品医療機器総合機構(PMDA)にて事前面談を実施し、事前面談の結果をもとに、今後実施する各種試験、製造に関してプランニングを行った。

また、研究機関、製造機関との研究会議において会議記録の作成、情報の共有を行い、試験体制を整えた。

（倫理面の配慮）

審査委員会の承認をうけ、規定に従い研究を実施した。

C. 研究結果

予備毒性試験（げっ歯類）及びGLP毒性試験（げっ歯類、非げっ歯類）、治験薬GMP製造の計画を作成した。

また、試験実施機関の選定を行い、必要経費について算出を行った。

D. 考察

GLP毒性試験において実施可能な体制が整っており、予備毒性試験が終了後、結果をみて実施する。

GMP製造に関しては製造技術の技術移転に関して検討する必要がある。

E. 結論

次年度においてGLP毒性試験が終了し、PMDAにおいて対面助言を行う事が可能である。

また、GMP 製造の技術移転に関して製造機
関との調整を行う。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[IV]

研究成果の刊行一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki A, Nagasaka H, Ochi Y, <u>Kobayashi K</u> , <u>Nakamura H</u> , Nakatani D, Yamaguchi S, Yamaki S, Wada A, Shirata Y, Hui SP, Toda T, Kuroda H, Chiba H, <u>Hirano K</u>	Peripheral leucocytes' anomaly detected with routine automated hematology analyzer sensitive to adipose triglyceride lipase deficiency manifesting neutral lipid storage disease with myopathy/triglyceride deposit cardiomyovasculopathy	Mol Genet Metab Rep.	in press		2014
Kaneko K, Kuroda H, Izumi R, Tateyama M, Kato M, <u>Sugimura K</u> , Sakata Y, Ikeda Y, <u>Hirano K</u> , Aoki M	A novel mutation of PNPLA2 causes neutral lipid storage disease with myopathy and triglyceride deposit cardiomyovasculopathy	Neuromuscul Disord	in press		2014
Yamaguchi S, <u>Zhang B</u> , Tomonaga T, Seino U, Kanagawa A, Nagasaka H, Suzuki A, Miida T, <u>Yamada S</u> , Sasaguri Y, Doi T, Saku K, Okazaki M, Tochino Y, <u>Hirano K</u>	Selective evaluation of high density lipoprotein from mouse small intestines by an in situ perfusion technique	J Lipid Res.	55(5)	905-918	2014
Shimizu K, Ogura H, Wasa M, Hirose T, Shimazu T, Nagasaka H, <u>Hirano K</u>	Refractory hypoglycemia and subsequent cardiogenic shock in starvation and refeeding: report of three cases	Nutrition.	in press		2014

Hara Y, Kawasaki N, <u>Hirano K</u> , Hashimoto Y, Adachi J, Watanabe S, Tomonaga T	Quantitative proteomic analysis of cultured skin fibroblast cells derived from patients with triglyceride deposit cardiomyovasculopathy	Orphanet J Rare Dis.	8(1)	197	2013
<u>Hirano K</u> , Tanaka T, Ikeda Y, Yamaguchi S, <u>Zaima N</u> , Kobayashi K, Suzuki A, Sakata Y, Sakata Y, <u>Kobayashi K</u> , Toda T, Fukushima N, Ishibashi-Ueda H, Tavian D, Nagasaka H, Hui SP, Chiba H, Sawa Y, Hori M	Genetic mutations in the adipose triglyceride lipase and myocardial up-regulation of peroxisome proliferated activated receptor-gamma in patients with triglyceride deposit cardiomyovasculopathy	Biochem Biophys Res Commun.	443(2)	574-579	2014
Ikeda Y, <u>Hirano K</u> (equal contribution), Fukushima N, Sawa Y	A novel type of human spontaneous coronary atherosclerosis with triglyceride deposition	Eur Heart J.	35(13)	875	2014
Inoue T, <u>Kobayashi K</u> , Inoguchi T, Sonoda N, Maeda Y, Hirata E, Fujimura Y, Miura D, <u>Hirano K</u> , Takayanagi R	Down regulation of adipose triglyceride lipase in the heart aggravates diabetic cardiomyopathy in db/db mice	Biochem Biophys Res Commun.	438(1)	224-229	2013
Lin Y, Chiba S, Suzuki A, Yamaguchi S, Nakanishi T, Matsumoto H, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, <u>Hirano K</u> , Kato S	Vascular smooth muscle cells isolated from adipose triglyceride lipase-deficient mice exhibit distinct phenotype and phenotypic plasticity	Biochem Biophys Res Commun.	434(3)	534-540	2013

Nakamura K, <u>Hirano K</u> , Wu SM	iPS Cell Modeling of Cardiometabolic Diseases	J Cardiovasc Trans Res.	6(1)	46-53	2013
Fukuda T, Matuda H, Doi S, Sugiyama M, Morita Y, Yamada M, Yokoyama H, Minatoya K, Kobayashi J, <u>Naito H</u> .	Evaluation of automated 2D-3D image overlay system utilizing subtraction of bone narrow image for EVAR: feasibility study.	European Journal of Vascular and Endovascular Surgery	46(1)	75-81	2013
Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, <u>Naito H</u> , <u>Sugimura K</u> .	Prevalence of dural ectasia in Loews-Dietz syndrome: comparison with Marfan syndrome and normal controls.	PloS One	8(9)	e75264	2013
Hashimura H, Kiso K, Yamada N, Kono A, Morita Y, Fukushima K, Higashi M, Noguchi T, Ishibashi-Ueda H, <u>Naito H</u> , <u>Sugimura K</u> .	Myocardial impairment detected by late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy: comparison with 99mTc-MIBI/tetrofosmin and 123I-BMIPP SPECT.	Kobe J Med Sci.	59(3)	E81-92	2013
Inoue T, <u>Kobayashi K</u> , Inoguchi T, Sonoda N, Maeda Y, Hirata E, Fujimura Y, Miura D, <u>Hirano K</u> , Takayanagi R.	Downregulation of adipose triglyceride lipase in the heart aggravates diabetic cardiomyopathy in db/db mice.	Biochem Biophys Res Commun.	438(1)	224-229	2013

橋本 守、Harsono Cahyadi、新岡 宏彦、 荒木 勉	高速広帯域波長走査レーザーを光源とした多焦点 CARS顕微鏡	光アライアンス	25(3)	16-20	2014
Fujii K, <u>Hao H</u> , Imanaka T, Kawano T, Takayama T, Hirayama A, Yamada T, Ishibashi-Ueda H, Hirota S, Masuyama T	In-stent Thin-cap Fibroatheroma After Drug- eluting Stent Implantation: Ex Vivo Evaluation of Optical Coherence Tomography and Intracoronary Angioscopy	JACC Cardiovasc Interv.	7(4)	446-447	2014
<u>Hao H</u> , Fujii K, et al	Different Findings in a Calcified Nodule between Histology and Intravascular Imaging Such as Intravascular Ultrasound, Optical Coherence Tomography and Coronary Angioscopy	JACC Cardiovasc Interv.	in press		2014
<u>Zhang B</u> , Kawachi E, Matsunaga A, Imaizumi S, Noda K, Uehara Y, Miura S, Yoshinaga K, Kuroki M, Saku K	Reactivity of direct assays for low-density lipoprotein (LDL) cholesterol toward charge- modified LDL in hypercholesterolemia	Circ J	76(9)	2241-2248	2012
Noda K, <u>Zhang B</u> , Iwata A, Nishikawa H, Ogawa M, Nomiya T, Miura S, Sako H, Matsuo K, Yahiro E, Yanase T, Saku K, Investigators SS	Lifestyle changes through the use of delivered meals and dietary counseling in a single-blind study. The STYLIST study	Circ J	76(6)	1335-1344	2012

Morii J, Miura S, Shiga Y, Sugihara M, Arimura T, Sako H, <u>Zhang B</u> , Uehara Y, Saku K	Comparison of the efficacy and safety of irbesartan and olmesartan in patients with hypertension (EARTH study)	Clin Exp Hypertens	34(5)	342-349	2012
Saku K, <u>Zhang B</u> , Noda K, Tsukahara H	The cutting-edge of medicine; smoking and coronary artery disease	Nihon Naika Gakkai Zasshi	101(3)	779-786	2012
Saku K, Noda K, <u>Zhang B</u> , Yanase T	Series: Clinical study from Japan and its reflections: lifestyle changes through the use of delivered meals and dietary counseling in a single-blind study--the STYLIST study--	Nihon Naika Gakkai Zasshi	101(7)	2096-2102	2012
Ike A, Shirai K, Nishikawa H, <u>Zhang B</u> , Kawamura A, Iwata A, Mori K, Ogawa M, Miura S, Noda K, Saku K	Series: clinical study from Japan and its reflections; impact of glycemic control on the clinical outcome in diabetic patients with percutaneous coronary intervention:--from the FU-registry--	Nihon Naika Gakkai Zasshi	101(2)	504-511	2012
<u>Zhang B</u> , Kawachi E, Miura S, Uehara Y, Matsunaga A, Kuroki M, Saku K	Therapeutic approaches to the regulation of metabolism of high-density lipoprotein. Novel HDL-directed pharmacological intervention and exercise	Circ J	77(11)	2651-2663	2013

Uehara Y, Ando S, Yahiro E, Oniki K, Ayaori M, Abe S, Kawachi E, <u>Zhang B</u> , Shioi S, Tanigawa H, Imaizumi S, Miura S, Saku K	FAMP, a novel apoA-I mimetic peptide, suppresses aortic plaque formation through promotion of biological HDL function in ApoE-deficient mice	J Am Heart Assoc	2(3)	e000048	2013
Inoue T, Ihara Y, Tomonoh Y, Nakamura N, Ninomiya S, Fujita T, Ideguchi H, Yasumoto S, <u>Zhang B</u> , Hirose S	Early onset and focal spike discharges as indicators of poor prognosis for myoclonic-astatic epilepsy	Brain Dev	in press		2013
Higurashi N, Uchida T, Lossin C, Misumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Imaizumi Y, <u>Zhang B</u> , Nabeshima K, Mori MX, Katsurabayashi S, Shirasaka Y, Okano H, Hirose S	A human Dravet syndrome model from patient induced pluripotent stem cells	Mol Brain	6	19	2013
Noda K, Takahira M, <u>Zhang B</u> , Saku K	Series: Clinical study from Japan and its reflections; introduction of a randomized, double-blind, controlled, comparative trial of formula food in visceral fat obesity: FLAVO study	Nihon Naika Gakkai Zasshi	102(8)	2087-2092	2013

Hirano K, Tanaka T, Ikeda Y, Yamaguchi S, Zaima N, Kobayashi K, Suzuki A, Sakata Y, Sakata Y, Toda T, Fukushima N, Ishibashi-Ueda H, Tavian D, Nagasaka H, Hui SP, Chiba H, Sawa Y, Hori M	Genetic Mutations in Adipose Triglyceride Lipase and Myocardial Up-regulation of Peroxisome Proliferated Activated Receptor- γ in Patients with Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy	Biochem. Biophys. Res. Commun.	443(2)	574-579	2013
中村浩士	野本論文に対するEditorial Comment	心臓	in press		2014
中村浩士	膠原病における心血管合併症	月刊循環器 CIRCULATION	in press		2014
Oda S, Fujii Y, Takemoto H, Nomura S, Nakayama H, Toyota Y, Nakamura H, Teragawa H	Heart failure in which coronary spasms played an important role.	Intern Med.	53(3)	227-232	2014
佐野元昭、勝俣良紀、伊藤秀之、中村浩士	心臓・腎臓疾患病態形成とプロスタグランジン	血栓と循環	21	172-177	2013
中村浩士	中島論文に対するEditorial Comment	心臓	43	161-162	2013
Nakamura H, Kunitsugu I, Matsuzaki M, Fukuda K, Sano M	Diverse stage-dependent effects of glucocorticoids in a murine model of viral myocarditis.	Journal of Cardiology	61(3)	237-242	2013

<p>Otsuka H, Arimura T, Abe T, Kawai H, Aizawa Y, Kubo T, Kitaoka H, <u>Nakamura H</u>, Nakamura K, Okamoto H, Ichida F, Ayusawa M, Nunota S, Isobe M, Matsuzaki M, Doi YL, Fukuda K, Sasaoka T, Izumi T, Ashizawa N, Kimura A</p>	<p>Prevalence and distribution of sarcomeric gene mutations in Japanese patients with familial hypertrophic cardiomyopathy</p>	<p>Circulation Journal</p>	<p>76(2)</p>	<p>453-461</p>	<p>2012</p>
<p>杉山英太郎、竹中孝、加藤瑞季、簗島暁帆、武藤晴達、乗安和将、藤田雅章、佐藤実、別役徹生、井上仁貴、寺西純一、岡本洋、菊地健、植村一仁、<u>中村浩士</u>、長谷部直幸</p>	<p>完全房室ブロックで発症し、腹腔鏡下肝生検にて確定診断しえた、サルコイドーシスの1例</p>	<p>日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会雑誌</p>	<p>32</p>	<p>119-126</p>	<p>2012</p>

