

201415078A

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

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 筒井 裕之

平成27(2015)年5月

**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

平成 26 年度 総括分担研究報告書

**研究代表者 筒井裕之
（国立大学法人北海道大学）**

平成 27（2015）年 5 月

目 次

・総括研究報告

特発性心筋症に関する調査研究	1
筒井 裕之	

・分担研究報告

心不全患者における脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor:BDNF) の意義	4
久保田 功	
我が国における特発性拡張型心筋症の診療実態の変遷・CHART 研究における知見	6
下川 宏明	
非 VAD 実施施設から紹介後、早期に VAD 装着を必要とする症例を予測する因子の解析	8
小室 一成	
実地臨床における心筋症の実態把握	10
永井 良三	
全ゲノム関連解析を用いた心肥大感受性遺伝子の同定	15
福田 恵一	
心サルコイドーシスの診断について	17
磯部 光章	
心筋症におけるミトコンドリア障害に関する臨床的研究	19
後藤 雄一	
拡張型心筋症における心筋 SPECT 位相解析エントロピーの有用性	21
室原 豊明	
肥大型心筋症における fragmented QRS と心イベント発症との関連に関する研究	23
山岸 正和	
慢性心不全の予後を関数式によって予測する他施設共同臨床研究	25
北風 政史	
ラミン A/C 遺伝子関連心筋症の解析	29
木村 剛	
特発性心筋症に対する機能代替法としての補助人工心臓・心臓移植に関する研究	31
中谷 武嗣	
アンドロゲン依存性拡張型心筋症に対するフルタミドの効果に関する臨床研究	33
斎藤 能彦	

FDG-PET陽性の心サルコイドーシス患者における尿中8-hydroxy-2'-deoxyguanosineの予後予測因子としての有効性に関する検討	35
矢野 雅文	
抗がん剤による心機能低下に関する後ろ向き検討	37
砂川 賢二	
心筋試料を用いた心不全関連遺伝子の網羅的GWAS解析(IV)	40
豊岡 照彦	
高感度トロポニンTは心不全症例の非心臓死の予測因子となる	42
竹石 恭知	
心臓再同期療法患者における突然死リスクに関する研究	44
志賀 剛	
小児心筋症における原因遺伝子変異の探索	47
木村 彰方	
心不全に陥る過程での基礎疾患と危険因子の関係について	50
吉村 道博	
拡張型心筋症の間質病変-T1マッピングによるびまん性心筋線維化の定量評価	52
今中 恭子	
FGF23/Klotho系と心臓拡張能の関連についての検討	54
石坂 信和	
慢性心不全における左室駆出率ごとの原因疾患調査	57
平山 篤志	
心サルコイドーシスの好発部位である房室接合部・刺激伝導系周囲のリンパ管分布の特徴	59
植田 初江	
研究成果の刊行に関する一覧表	62

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
総括研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

研究代表者：筒井 裕之（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）

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、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

A．研究目的

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。1980年にWHO/ISFC合同委員会が特発性心筋症の分類定義をし、1995年に改訂され、現在広く用いられている。分子生物学や遺伝子解析の進歩による特発性心筋症の病因・病態が明らかにされるにつれ、2000年にESCやAHAで新たな分類定義が提唱された。しかしながら、我が国独自の新たなエビデンスを収集、分析、評価し、診療に応用することが必要である。

現在までに、我々は心不全患者を対象とした全国規模のレジストリー研究（JCARE-CARD）を行い、心筋症患者の特徴、予後規定因子を明らかにした（Circ J 2012, 2011 など多数）。特に、拡張相肥大型心筋症の特徴や予後を明らかにした（J Cardiol 2013）。この様な状況で、本研究は心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とする。さらに、研究成果の社会への還元を行うことも本研究の重要な目的の一つである。

B．研究方法

これまで研究班で行ってきた研究の継続と新たなエビ

デンスを創出する新規の研究の2つを大きな柱とし、全体研究、サブグループ研究、個別研究の3層で研究を進め、最終的に日本循環器学会や日本心不全学会と連携し、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立・改訂を目指す。本年度は以下の研究に取り組んだ。

I. 全体研究

心筋症症例登録研究（CCMM研究）の継続、特定疾患登録システムを用いた調査研究システムの構築、JCARE-CARDデータベースを用いた長期予後調査に取り組んだ。

II. サブグループ研究

わが国における拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究、重症心不全患者の予後を推定する予測式の構築、心筋症患者を対象とした栄養状態・運動能力調査および栄養・運動の包括的な介入プログラムの開発の3テーマに取り組んだ。

III. 個別研究

各分担研究者が特発性心筋症の発症関連要因・予防要因や重症化の危険因子、予後関連因子を多面的に解明する研究に取り組んだ。

IV. 診療への普及と患者・社会への還元

特発性心筋症の診断、治療の現状および研究開発の状況を、患者およびその家族に広く伝えるため疾患概要等の詳細な情報を「難病情報センターのホームページ」などにおいて印刷可能な電子媒体として無料公開

する。さらに、双方向での情報提供のためセミナーを開催する。

（倫理面への配慮）

臨床研究に関しては、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針に準拠して行った。すべての被験者に研究の意義、必要性および危険性につき説明し、書面で同意を得た。研究計画は北海道大学病院の自主臨床試験審査委員会の審査を受け、承認を得た。

C . 研究結果

I. 全体研究

本年度はそれぞれの研究を継続、推進、準備した。指定難病の個人調査票を改訂し、心筋症調査研究システムの構築準備を行った。

II. サブグループ研究

わが国における拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究

多施設登録観察研究のプロトコールを作成し、北海道大学病院の自主臨床試験倫理審査委員会での承認後、登録を開始した。

重症心不全患者の予後を推定する予測式の構築

国立循環器病センターにおいてプロトコールを作成し、分担研究者各施設での倫理委員会承認後、web登録を開始した。現在、150症例の登録が進んでいる。

心筋症患者を対象とした栄養状態・運動能力調査および栄養・運動の包括的な介入プログラムの開発

多施設登録観察研究のプロトコールを作成し、北海道大学および各施設での倫理審査承認後、登録が進められ、156例が登録された。

III. 個別研究

各分担研究者が特発性心筋症の発症関連要因・予防要因や重症化の危険因子、予後関連因子を多面的に解明する研究を行い、進捗状況が班会議で報告された。詳細は分担研究者からの報告を参照。

IV. 診療への普及と患者・社会への還元

日本循環器学会および日本心不全学会と協力し、特発性心筋症の重症度分類を作成した。現在、特発性心筋症の認定基準として用いられている。さらに、難病情

報センターのホームページを改訂し、特発性心筋症の詳細な情報公開を行った。また、複数の市民公開講座（平成26年6月1日・奈良県立医科大学、同6月21日・東京医科歯科大学、同10月5日・秋田大学、平成27年1月18日・福島県立医科大学）を行った。

D . 考察

研究班全体で全体研究、サブグループ研究、個別研究の3層の研究に取り組んできた。全体研究では症例登録数の増加や解析システムの構築などが来年度の課題である。サブグループ研究は計画通り順調に進んでおり、患者登録数も伸びている。心筋症患者の栄養状態・運動能力の調査研究は156症例で登録を完了し、解析予定である。これらの研究を通して、最終的には本研究期間内に多くのガイドラインの改訂を目指す。

特発性心筋症を含む難病指定制度が変更されたが、それに併せて特発性心筋症の重症度を作成した(資料)。現在、難病認定に用いられており、診療への普及という点で役割を果たしていると考えられる。今後、今回作成した重症度分類の評価が必要である。

本年度は、難病情報センターのホームページ改訂を行った。さらに、複数の市民公開講座を行った。これらの取り組みを通して、今後も本研究班の研究結果を幅広く情報発信していくことが重要である。

E . 結論

全体研究、サブグループ研究、個別研究をそれぞれ推進した。また、研究結果を診療や社会へ普及させる取り組みを行った。

研究協力者：絹川真太郎、横田卓、松島将士

F . 健康危険情報

特になし

F . 研究発表

1 . 論文発表

Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto D, Tsutsui H: Weekend versus weekday hospital admission and

outcomes during hospitalization for patients due to worsening heart failure: a report from Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). Heart Vessels. 2014.29(3);328-335

Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Matsushima S, Sakakibara M, Ishimori N, Goto D, Tsutsui H: Hyponatremia is an independent predictor of adverse clinical outcomes in hospitalized patients due to worsening heart failure. J Cardiol. 2014.63(3);182-188

Hamaguchi S, Kinugawa S, Matsushima S, Fukushima A, Yokota T, Sakakibara M, Yokoshiki H, Tsuchihashi-Makaya M, Tsutsui H; JCARE-CARD Investigators: Clinical characteristics and CHADS2 score in patients with heart failure and atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2014.176(1):239-242

Hirabayashi K, Kinugawa S, Yokota T, Takada S, Fukushima A, Suga T, Takahashi M, Ono T, Morita N, Omokawa M, Harada K, Oyama-Manabe N, Shirato H, Matsushima S, Okita K, Tsutsui H: Intramyocellular lipid is increased in the skeletal muscle of patients with dilated cardiomyopathy with lowered exercise capacity. Int J Cardiol. 2014.176(3):1110-2

2 . 学会発表

(国内)

福島 新, 絹川真太郎, 横田 卓, 松島将士, 正木芳弘, 降旗高明, 高田真吾, 門口智泰, 堀 享一, 阿部隆弘, 小島尚子, 勝山亮一, 沖田孝一, 筒井裕之: 血中脳由来神経栄養因子 (BDNF) の低下は慢性心不全患者の独立した予後規定因子である. 第 20 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 2014.7.19

(海外)

Tsuchihashi-Makaya M, Matsuoka S, Kayane T, Koizumi M, Yamada M, Okada A, Yazawa M, Kinugawa S: Impact of health literacy on long-term outcomes in patients with heart failure. American Heart Association Scientific Session 2014. 2014. 11.16. (Chicago, USA)

Tsuchihashi-Makaya M, Fukushima A, Kinugawa S, Kinugasa Y, Ono T, Matsuo H, Okada A, Kato M, Yamamoto K, Tsutsui H: Influence of nutrition status on depressive symptom and quality of life in patients with heart failure. American Heart Association Scientific Session 2014. 2014. 11.16. (Chicago, USA)

Tsuda M, Kinugawa S, Fukushima A, Matsushima S, Furihata T, Takada S, Kadoguchi T, Kudo M, Matsumoto J, Yokota T, Okita K, Tsutsui H: Changes of metabolomic profiling are associated with reduced exercise capacity in patients with heart failure. American Heart Association Scientific Session 2014. 2014. 11.17. (Chicago, USA)

Saito A, Ishimori N, Nishikawa M, Kinugawa S, Tsutsui H: Circulating invariant natural killer T cells are decreased in patients with chronic heart failure. American Heart Association Scientific Session 2014. 2014. 11.17. (Chicago, USA)

G . 知的所有権の取得状況

1 . 特許取得

特になし

2 . 実用新案登録

特になし

3 . その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—心不全患者における脳由来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic factor:BDNF）の意義—

研究分担者：久保田 功

（山形大学医学部第一内科）

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、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

A. 研究目的

心不全の発症とその進展には、レニンアンジオテンシンシステム（RAS）、交感神経活性などさまざまな因子が関与していることが知られているが、 β ブロッカーの投与や、ACE 阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、抗アルドステロン薬などによる RAS 抑制を行っても拡張型心筋症をはじめとする心筋症の病態を十分に抑制することができていない。すなわち、受容体活性を薬剤で抑制しても、心筋症患者では胎児型遺伝子の発現や線維化をはじめとする変化がすすみ、緩徐に心機能障害が進行することが知られている。すなわち、慢性心不全は、種々の原因から生じる慢性の心筋障害により心機能が低下した状態であり、薬剤に抵抗性で生命予後がきわめて悪い、終末的な病態であるといえ、その詳細なメカニズムの解明が重要である。

以前から、精神的ストレスと心血管病の発症が着目されている。近年、うつ状態の評価に関して brain-derived neurotrophic factor (BDNF) が着目されているものの、心不全との関連に関しては十分に明らかとなっていない。そこで、本研究では、心不全患者の BDNF 値を測定し健常人との比較を行うとともに心不全の重症度との関連性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

当院にうつ血性心不全や不整脈の検査目的で入院した連続 134 例の患者を対象とした。また、心血管病をもつものの心不全を呈していない 23 例の患者をコントロールとして対象とした。臨床背景、心臓カテーテル検査や超音波心臓図、血液検査にて、III 度以上の弁膜症、3 か月以内の ACS の既往、血清クレアチニン値 2.0 mg/dl 以上の患者を除外した 134 例の心不全患者の検討を行った。また、うつ病を発症しているもしくは治療中である患者を除外した。心不全患者の臨床所見の重症度は NYHA 分類を用いて評価した。血中 BDNF 濃度は、ELISA 法を用いて検討を行った。

（倫理面への配慮）

超音波心臓図検査、血液生化学検査などは、一般診療範囲で行ない、患者負担の増加はない。また、使用済み検体は、施設の取り決めに従い、廃棄物の物理的封じ込めを徹底している。心不全患者の研究プロトコールは山形大学医学部倫理委員会で承認を受けて、患者からは文書で同意を得ている。

C. 研究結果

対象患者は、男性 80 名、女性 54 名であり、平均 71 才であった。NYHA 分類は 53%が Class II, 47%が Class III もしくは IV であった。臨床背景として高血圧合併もしくは既往患者は 57%、糖尿病合併は 34%、脂質異常症合併患

者は11%であった。コントロール患者の血清 BDNF 濃度は 25.8±8.4 ng/ml であったが、心不全患者では 14.7±8.4 ng/ml であり有意に心不全患者では低値を呈していた。また、NYHA の重症度にしたがって、血清 BDNF 値は低下していた。このことは、心不全の重症度にしたがって、BDNF が低値していくことが明らかとなった。

D. 考察

BDNF は neurotrophin ファミリーに属している増殖因子である。BDNF 受容体は様々な臓器に発現し、細胞増殖、生存に関与していることが知られている。BDNF 心臓特異的過剰発現マウスを用いた実験では、BDNF が心筋梗塞に対して心保護的に作用することが報告されており、ヒトにおいても循環 BDNF が心臓に作用し保護的に働いていることが示唆されている。心不全患者のうつ状態を評価することができなかったが、心不全患者では BDNF 値とうつ状態には関連がないとする報告もあり、引き続き BDNF の意義を検討していく必要があると考えられた。

E. 結論

心不全患者では、血中 BDNF 濃度が低下しており、心不全の臨床的な重症度と相関していることが明らかとなった。

研究協力者：宍戸 哲郎

F. 研究発表（本研究に関する発表を記載ください）

1. 論文発表

Narumi T, Shishido T, Kubota I et al.:

High-mobility group box 1-mediated heat shock protein beta 1 expression attenuates mitochondrial dysfunction and apoptosis. *J Mol Cell Cardiol.* 2015.82;1-12

Yashiro Y, Kubota I et al.: Predictors of left atrial coagulation activity among paroxysmal atrial fibrillation patients. *Circ J.* 2015.79;61-69

Otaki Y, Kubota I et al.: Association of renal tubular damage with cardio-renal anemia syndrome in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2014.173;222-228

2. 学会発表

Narumi T, Kubota I et al. Impact of serum omentin-1 levels on cardiac prognosis in patients with heart failure. ESC CONGRESS 2014. Barcelona, Spain; August-September 2014

Ishigaki D, Kubota I et al. The correlation between complex fractionated atrial electrogram and high sensitivity-C reactive protein. American Heart Association Scientific Sessions 2014, Chicago; November 2014

成味太郎, 久保田功: 栄養障害は心不全患者の予後不良因子である. 第 111 回日本内科学会総会・講演会, 東京; 2014 年 4 月

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）） 分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—我が国における特発性拡張型心筋症の診療実態の変遷・CHART 研究における知見—

研究分担者：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）

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、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

A. 研究目的

発性拡張型心筋症（DCM）は原因不明の心筋疾患であり、心筋収縮力低下と左室内腔拡張を特徴とする心疾患である。我々は、近年我が国の慢性心不全診療においてβ遮断薬およびレニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用率が増加する一方で、ループ利尿薬やジギタリスの使用率は低下し、それに伴い心不全患者の予後が大きく改善していることを明らかにした。また、海外では Merlo, M らによって DCM 患者の予後は EBM に基づいた治療によって近年改善していると報告された。しかし、わが国における DCM 患者の特徴や予後の時代的変遷に関する報告は 1990 年代や 2000 年代初頭になされたのみであり、レニンアンジオテンシン系（RAS）阻害薬やβ遮断薬治療登場後の知見は未だ十分ではない。

B. 研究方法

2000年～2005年に慢性心不全症例を登録した前向き研究観察 CHART (Chronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku distinct) -1 研究 (N=1,278) と 2006年から現在も進行中である CHART-2 研究 (N=10,219) に登録された DCM 症例 1,016 例 (CHART-1, N=306 vs. CHART-2, N=710) の臨床的特徴と予後を比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を

計画・実施するが、特に以下の倫理的配慮を行う。

（1）倫理委員会の審査：研究対象患者のプライバシー保護を確実にするために、倫理委員会において倫理面に対する配慮が十分に行われているか審査を受け承認を得た。

（2）対象患者からの同意取得：研究に際しては、あらかじめ研究内容や意義、危険性、およびプライバシー侵害の恐れがないこと、同意しなくても不利益は受けないこと、同意は随時撤回できること等を患者に説明し、文書で同意を得た。

（3）匿名性：症例の登録は、各施設における ID で行い、データがどの症例のものかは診療を担当した主治医のみが把握している。研究担当者は ID がどの患者のものか特定できないため、患者のプライバシーは確実に保護される。さらに、データベースには別の症例コードを入力するためデータベースから患者個人を特定することは困難である。

C. 研究結果

表に 2 群間の症例背景の比較を示す。2 群間において年齢、性別、収縮期血圧、心拍数、BNP 値に差はなく、高血圧、脂質異常症、糖尿病の合併頻度は CHART-2 で増加した。RAS 阻害薬、β遮断薬、抗アルドステロン薬は CHART-2 群において使用頻度が高い一方でループ利尿薬、ジギタリスの使用頻度は CHART-2 群で低かった。

表: 治療内容の変遷

	CHART-1 N=311	CHART-2 N=806	P 値
年齢 (years), mean ± SD	61.7 ± 14.0	62.8 ± 13.4	0.204
男性 (%)	72.3	73.8	0.65
EF ≤ 40 (%)	42.5	38.2	0.193
合併症 (%)			
高血圧	38.6	67.7	<0.001
脂質異常症	12.9	70.8	<0.001
糖尿病	14.1	21.5	0.005
心房細動	34.7	40.3	0.01
投薬			
RAS阻害薬	84.5	85.5	0.702
β遮断薬	48.2	80.3	<0.001
ループ利尿薬	74.3	62.8	<0.001
ジギタリス	55.2	35.5	<0.001
CRT/ICD埋込率 (%)	1	7.8	<0.001

3年死亡率はCHART-1で14%、CHART-2で9%と有意に改善が見られ、心血管死亡率、心不全入院率ともに改善した(図)。しかしながら背景因子で調整後は3年死亡率(調整HR 0.60, 95% CI 0.49-0.81; P<0.01)、心血管死亡率(調整HR 0.26; 95% CI: 0.14-0.50, P<0.001)は有意に減少したが、心不全入院に改善を認めなかった(調整HR, 0.90; 95% CI: 0.59-1.37, P=0.632)。部分集団解析の結果、LVEF>40%、β遮断薬使用群で特にCHART-1からCHART-2にかけての予後改善が見られた。

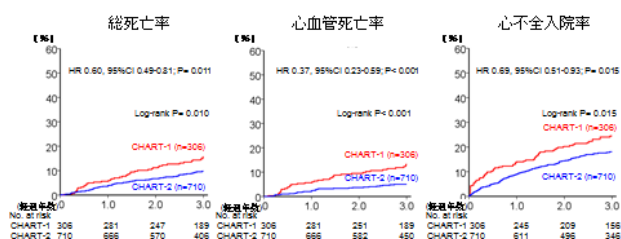


図: CHART-1からCHART-2にかけての心血管イベントの推移

D. 考察

CHART-1に比較してCHART-2ではエビデンスに基づく治療が浸透し、生命予後が改善したが、それは主にLVEF>40%、群とβ遮断薬使用群において認められた。CHART-1研究におけるβ遮断薬処方量の情報が無いため、推測であるがこの生命予後改善にはβ遮断薬の投与率のみならず処方量の増加が大きく関与していると考えられた。しかしながら逆にLVEF≤40%の群では生命予後の改善は

認めておらず、こうした低左心機能例における予後の改善が今後の課題と考えられた。

E. 結論

本研究より、近年我が国における拡張型心筋症における心不全標準治療薬の投与率は上昇しており、予後の改善を伴っていることが示された。

研究協力者: 牛込亮一、後岡広太郎、坂田泰彦

F. 研究発表

1. 論文発表

Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators: Improved long-term prognosis of dilated cardiomyopathy with implementation of evidenced-based medication - report from the CHART studies. Circ J. 2015. in press

Onose T, Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Tsuji K, Abe R, Miyata S, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators: Predictors and prognostic impact of post-traumatic stress disorder after the great East Japan earthquake in patients with cardiovascular disease. Circ J. 2015.79(3);664-7.

Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators: Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Circ J. 2015.79(3);574-82.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）） 分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—非 VAD 実施施設から紹介後、早期に VAD 装着を必要とする症例を予測する因子の解析—

研究分担者：小室 一成（東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学）

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、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約 40 年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

（倫理面への配慮）

後方視的な臨床データ解析に関して、当院の規則に基づき同意を得て施行した。

A. 研究目的

植込み型補助人工心臓 (ventricular assist device, VAD) は、重症心不全患者に対する重要な治療手段である。しかし臨床現場においては、非 VAD 実施施設から VAD 実施施設に適切なタイミングで患者を紹介することがしばしば困難である。このタイミングを計る指標として現在は主に INTERMACS Profile が用いられているが、この分類は主観的で主治医の方針により左右される難点がある。そこで今回、VAD 実施施設である当院に紹介となった症例の入院時の客観的かつ非侵襲的データから、その後早期に VAD が必要である事を予測する因子を解析した。

B. 研究方法

2011 年 1 月以降、当院に紹介となった心不全症例のうち、年齢 65 歳以下かつ当院に入院する前 1 ヶ月以内に心不全治療のため前医に入院していた症例を対象とした。機械的循環補助下に転院となった症例は除外した。紹介入院後 120 日以内に VAD 装着もしくは死亡した症例を早期 VAD 装着群と定義した。各種臨床パラメーターを用いた単変量および多変量解析を行い、早期 VAD 装着群を予測しうる入院時検査所見を抽出した。オッズ比、95%信頼区間、P 値は PASW Statistics 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)を用いて算出した。ROC 解析は JMP9 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)を用いて行った。

C. 研究結果

46 症例（男性 40 症例、39±13 歳）が対象となり、原疾患としては特発性拡張型心筋症が 72%を占めており、虚血性心疾患が原因であるものは 9%に留まっていた。全症例の生存率および VAD 回避生存率は図 1 の通りである。46 症例のうち、26 症例が入院後 120 日以内に VAD 装着術を施行もしくは死亡していた。早期 VAD 装着群入院時の各種データを用いて多変量解析を行ったところ、収縮期血圧 93mmHg 未満 (P=0.013、オッズ比 13.335)、ヘモグロビン値 12.7g/dl 未満 (P=0.013、オッズ比 12.175)、血清総コレステロール値 144mg/dl 未満 (P=0.031、オッズ比 8.096)が、早期の VAD 装着を予測する有意な因子であった。これらの 3 因子のうち 2 つを満たす場合、感度 0.81、特異度 0.85 で早期の VAD 装着を予測し得た。ROC 解析では、INTERMACS Profile や、心不全患者の予後予測に用いられる Seattle Heart Failure Model (SHFM)よりも精度よく早期 VAD の必要性を予測し得た (図 2)。さらに、これらの 3 因子のうち 2 つを満たす場合、当院入院後の VAD 回避入院率は入院早期より著しく低下していた (図 3)。

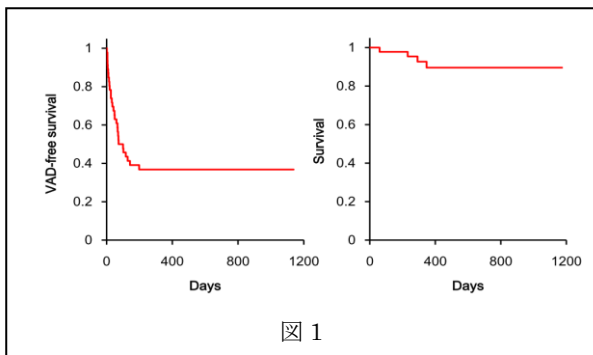


図 1

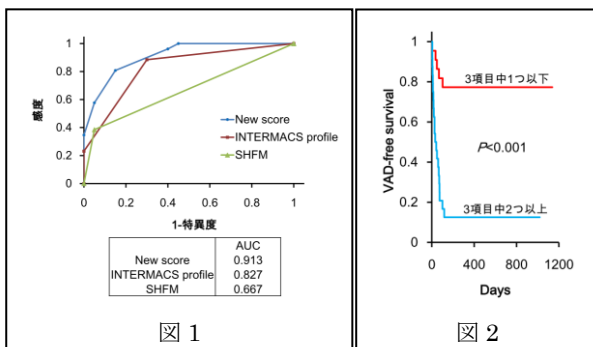


図 1

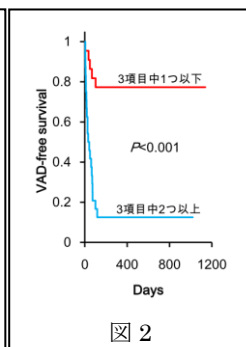


図 2

D. 考察

低血圧、血清総コレステロール低値、および貧血の3因子のうち2つを満たす症例は当院に転院後早期にVADを必要としており、このような症例はすぐにVAD実施施設への紹介を考慮するべきと考えられた。さらには、このような症例の転院後のVAD回避生存率は、当院のステータス1症例の移植登録後のVAD回避生存率とほぼ同等である。心臓移植登録の手続きには通常数カ月間を要する事を考えると、今回の3因子中2つを満たす時点での転院はすでに遅く、結果的にそれが早期VAD装着群のうち1名が死亡、7名が救命のために緊急で体外式VAD装着という結果につながっている可能性がある。より早期に紹介することがさらに望ましいと考えられた。

E. 結論

低血圧、血清総コレステロール低値、および貧血の存在は、非VAD実施施設から紹介となった心不全症例の早期VAD必要性を予測する因子であった。これらに当てはまる症例は早期にVAD実施施設への紹介、およびVAD装着が必要と考えられる。

研究協力者：藤野 剛雄、波多野 将

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujino T et al: Low blood pressure, low serum cholesterol and anemia predict early necessity of ventricular assist device implantation in patients with advanced heart failure at the time of referral from non-ventricular assist device institutes. *Circ J.* 2014.78(12);2882-9.

2. 学会発表

Fujino T et al: How to decide the timing of referral for ventricular assist device implantation in patients with stage D heart failure? 第78回日本循環器学会総会・学術集会, 2014.3.21, 東京

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
 分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—実地臨床における心筋症の実態把握—

研究分担者：永井 良三（自治医科大学）

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、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

A. 研究目的

心筋症は心不全の原因疾患として代表的な疾患であるが、その臨床現場における趨勢・傾向の把握および治療法に対する反応性については現在の治療手段でのデータの蓄積が大変重要である。自治医科大学附属病院は栃木県南部・茨城県西部を医療圏とし地域医療の要として機能する基幹病院であり、日本全体の人口の縮図を把握できると考え、実地臨床における実態を把握することとした。自治医科大学循環器内科の臨床規模については

一般病床（循環器センター） 68床

CCU 8床 post CCU 2床

年間入院患者数 1,767名（男性1,269名、女性498名）

緊急入院 828名（46.9%） 平均在院日数 9.2日

疾患内訳	心不全	415
	急性心筋梗塞	165
	狭心症	570
	心筋症 拡張型心筋症	37
	肥大型心筋症	23

これら入院症例を中心に、心筋症および関連する心疾患についての実態把握を行うことを目的とした。

B. 研究方法

過去29,863症例（1999-2014年）の入院台帳を調査し、心筋症（DCM, HCM）の病名にて抽出を行ったところ 824

名の入院（重複あり）があり、2009年以降の入院症例について担当医の協力により生存・死亡の確認、健康状態の調査を実施、97%の症例について追跡しえた。

（倫理面への配慮）

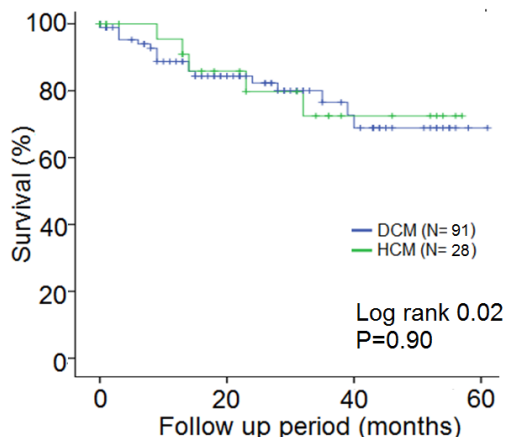
ガイドラインに基づき個人情報情報を完全に匿名化しプライバシーの保全に細心の注意を払い、評価を行った。

C. 研究結果

2009年-2013年入院症例における心臓血管イベントについて評価を行ったところ肥大型心筋症は94名（重複排除）あり、そのうち15例が死亡しており、その死因は心室頻拍・細動、心不全が大半であった。拡張型心筋症は160名存在し、そのうち26名が死亡した。心不全進行、不整脈によると考えられる突然死が占めた。

	DCM	HCM	sarcoidosis	OMI	合計
2006	4	3	1	8	16
2007	13	8	2	9	32
2008	9	2	3	7	21
2009	16	6	6	20	48
2010	10	6	8	12	36
2011	11	1	10	7	29
2012	11	3	5	13	32
合計	78	34	37	81	230

<表> 当院における ICD, CRTD 植込み症例
心機能低下、心筋症の症例で VT/VF のリスクが高い、あるいはその既往のある症例には植込み型除細動器(ICD)が行われるが当院での実施実績は添付の表の通りとなる。日本循環器学会の調査結果などと矛盾しない頻度で、虚血性心疾患に比較して心筋症での実施が多いことが確認できる。ICD, CRTD での予後について生存曲線を以下に示すが、



5年生存率が70%程度であり、欧米の主な大規模試験の population に比して良好な経過と考えられるが、3割程度の症例を失っており、今後これらの予後不良例に対する検討が必要と考えられる。心筋症については地域的に家族がその出身地でまとまって生活していることが多く、家族的集積、家族性心筋症が比較的多く認められており、現在、遺伝子検体を含めて調査を進めており、今後の課題とした。

心筋症および類縁疾患について、その心筋の性状評価に心臓 MRI は強力なツールと考えられる。当院においては心筋症および心サルコイドーシスが想定される患者において心臓 MRI 検査を積極的に実施しており、その病理像、および MRI 画像からの予後予測などを行っている。特に本邦では心サルコイドーシスの頻度が高く、栃木県においてもその例外ではない。2006年3月-2013年1月の期間中 ICD および CRT-D 植え込み術を施行した心臓サルコイドーシス患者の中で、術前に心臓 MRI 検査を行った患者における MRI 画像の所見と ICD の作動について検討を行った。平均観察期間は 37±22 ヶ月間であった。

そうするとショック治療は 19 例中 5 例 年率 8.5%
抗頻拍ペーシング+ショック 8 例で年率 13.7%であった。
連続 18 例を対象 対象 平均年齢 61±12 歳

男性 33%

この症例の中でエコー所見において中隔壁の菲薄化を伴う症例では ICD の適切作動の頻度が高く、エコーにおける中隔菲薄化はサルコイドーシスの心筋傷害・心室性不整脈のマーカーになることが示された。

Variable	Appropriate therapy group (n = 8)	Therapy free group (n = 10)	p value
Basal IVS thickness (mm)	6.2±3.1	8.0±2.0	0.159
IVS ratio (%)	62.0±25.8	83.4±24.4	0.091
IVS ratio below 60 % (%)	63.0	30.0	0.188
IVS thinning	75.0	20.0	0.018

(IVS 菲薄化は 60%以下の厚さになるか 4mm 以下になるものと定義した。典型例は以下の図)。



MRI 検査の所見で見た場合に、LGE が陽性であることが適切作動に関連する結果であった。

Variable	Appropriate therapy group (n = 8)	Therapy free group (n = 10)	p value
LGE (%) (N)	100 (8/8)	70 (7/10)	0.038
Ga scintigraphy (%)	25.0	0	0.260
LV dysfunction as LVEF under 50% (%)	88.0	60.0	0.200
ECG abnormality (%)	75.0	70.0	0.827
CRT-D (%)	50.0	40.0	0.693
Secondary Prevention (%)	88.0	20.0	0.002

今後、現在、ICD, CRT-D も MRI 撮影可能なデバイスが登場しており、今後も心筋症全体を対象を広げ、MRI 画像による心筋症のリスク層別化を実施する予定である。

循環器内科診療の電子カルテ、カテーテル・エコーなどの検査データを網羅する包括的にデータベース構築を行うフローについても整備を行いつつあり、今後心不全・心筋症の診療についても活用を目指している。また基礎部門と連携し、心不全および心臓血管の病態に関わる新規分子の機能解析・新規心臓血管バイオマーカーの探索を継続する予定である。

D. 考察

急性心不全、および慢性化した心不全について予後調査を含めてデータベース化を行っており、リアルワールドにおける心不全・心筋症の実態が把握でき、そこから得られた課題について、より広く多施設調査・全国調査の実施、介入試験へ導くことが可能と考えられる。今後、データベースシステムの網羅化・改良とともに、近隣医療機関を包含する網羅的な臨床データベースを拡大することで地域全体の心疾患の実態調査を可能に出来ると考える。

また当院においては高血圧、血管特性についての臨床・研究基盤があり、とくに 24 時間血圧測定、血圧日内変動などの実績がある。その点から心不全患者・心筋症症例の血圧・脈拍の詳細なデータ取得を行い、心筋症、心不全の予後との関連性についても今後検討を行うべきと考える。また植込み型左室補助装置(LVAD)植込みが当施設においても開始された経緯から重症心不全症例の入院が増加しており今後それらの病態についても評価が必要と考えられる。

E. 結論

心不全について自治医科大学の今までの集積症例の心筋症について予後調査を実施した。さらに施設を拡大し、より大規模なデータベースを構築することで心不全、心筋症についての治療実態、予後が把握できるとともに予防策・治療介入策の探索が可能になると考えられる。

研究協力者：内科学講座循環器内科学部門准教授 今井靖

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujino T, Yao A, Hatano M, Inaba T, Muraoka H, Minatsuki S, Imamura T, Maki H, Kinugawa K, Ono M, Nagai R, Komuro I: Targeted therapy is required for management of pulmonary arterial hypertension after defect closure in adult patients with atrial septal defect and associated pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J*.2015 Epub

Ueno M, Maeno T, Nishimura S, Ogata F, Masubuchi H, Hara K, Yamaguchi K, Aoki F, Suga T, Nagai R, Kurabayashi M:

Alendronate inhalation ameliorates elastase-induced pulmonary emphysema in mice by induction of apoptosis of alveolar macrophages. *Nat Commun*. 2015 in press

Minatsuki S, Miura I, Yao A, Abe H, Muraoka H, Tanaka M, Imamura T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinugawa K, Yao T, Fukayama M, Nagai R, Komuro I: Platelet-derived growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, Imatinib, Is effective for treating pulmonary hypertension induced by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Int Heart J*. 2015 in press

Satonaka H, Nagata D, Takahashi M, Kiyosue A, Myojo M, Fujita D, Ishimitsu T, Nagano T, Nagai R, Hirata Y: Involvement of P2Y12 receptor in vascular smooth muscle inflammatory changes via MCP-1 upregulation and monocyte adhesion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 epub

Noda S, Asano Y, Nishimura S, Taniguchi T, Fujiu K, Manabe I, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa R, Akamata K, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tsuruta D, Trojanowska M, Nagai R, Sato S: Simultaneous downregulation of KLF5 and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis. *Nat Commun*. 2014 epub

Watanabe S, Amiya E, Watanabe M, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Hosoya Y, Nagata K, Nagai R, Komuro I: Elevated C-reactive protein levels and enhanced high frequency vasomotion in patients with ischemic heart disease during brachial flow-mediated dilation. *PLoS One*. 2014.9(10);e110013

Kuga K, Yamasaki H, Hattori A, Xu DZ, Watanabe S, Arimoto T, Aonuma K, Kohro T, Yamazaki T, Nagai R: Prognosis of myocardial infarction with left ventricular dysfunction in the coronary revascularization era. Subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Circ J*. 2014.78(10);2483-91

Ozeki A, Amiya E, Watanabe M, Hosoya Y, Takata M, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Watanabe S, Omori K,

- Yamada N, Tahara Y, Hirata Y, Nagai R: Effect of add-on aliskiren to type 1 angiotensin receptor blocker therapy on endothelial function and autonomic nervous system in hypertensive patients with ischemic heart disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014.16(8);591-8
- Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Uehara M, Ando J, Nagai R, Komuro I: Association between serum IgG4 concentrations and the morphology of the aorta in patients who undergo cardiac computed tomography. *J Cardiol*. 2015.65(2);150-6
- Nishimura S, Nagasaki M, Okudaira S, Aoki J, Ohmori T, Ohkawa R, Nakamura K, Igarashi K, Yamashita H, Eto K, Uno K, Hayashi N, Kadowaki T, Komuro I, Yatomi Y, Nagai R: ENPP2 contributes to adipose tissue expansion and insulin resistance in diet-induced obesity. *Diabetes*. 2014.63(12);4154-64
- Hirokawa M, Morita H, Tajima T, Takahashi A, Ashikawa K, Miya F, Shigemizu D, Ozaki K, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Imai Y, Tanaka T, Tsunoda T, Matsuda K, Kadowaki T, Nakamura Y, Nagai R, Komuro I, Kubo M: A genome-wide association study identifies PLCL2 and AP3D1-DOT1L-SF3A2 as new susceptibility loci for myocardial infarction in Japanese. *Eur J Hum Genet*. 2015.23(3);374-80
- Myojo M, Nagata D, Fujita D, Kiyosue A, Takahashi M, Satonaka H, Morishita Y, Akimoto T, Nagai R, Komuro I, Hirata Y: Telmisartan activates endothelial nitric oxide synthase via Ser1177 phosphorylation in vascular endothelial cells. *PLoS One*. 2014.9(5);e96948.
- Wang JH, Eguchi K, Matsumoto S, Fujiu K, Komuro I, Nagai R, Manabe I: The ω -3polyunsaturated fatty acid, eicosapentaenoic acid, attenuates abdominal aortic aneurysm development via suppression of tissue remodeling. *PLoS One*. 2014.9(5);e96286.
- Suzuki J, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y: Periodontitis in cardiovascular disease patients with or without Marfan syndrome--a possible role of Prevotella intermedia. *PLoS One*. 2014.9(4);e95521.
- Hirsch E, Nagai R, Thum T: Heterocellular signalling and crosstalk in the heart in ischaemia and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2014. 102(2);191-3.
- Fujiu K, Wang J, Nagai R: Cardioprotective function of cardiac macrophages. *Cardiovasc Res*. 2014.102(2);232-9.
- Kinugawa K, Nagai R, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, Shimizu W, Aiba T, Kitakaze M, Sakamoto A, Ikeda T, Imai Y, Daimon T, Fujino K, Nagano T, Okamura T, Hori M; J-Land Investigators: Impacts of patient characteristics on the effectiveness of landiolol in AF/AFL patients complicated with LV dysfunction: Subgroup analysis of the J-Land study. *Adv Ther*. 2014.31(4);426-39.
- Takata M, Amiya E, Watanabe M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Hosoya Y, Uno K, Saito A, Murasawa T, Ono M, Nagai R, Komuro I: Brachial artery diameter has a predictive value in the improvement of flow-mediated dilation after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Heart Vessels*. 2015.30(2);218-26
- Fujiu K, Nagai R: Fibroblast-mediated pathways in cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2014.70;64-73.
- Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Ando J, Nagai R, Komuro I: Association of serum IgG4 and soluble interleukin-2 receptor levels with epicardial adipose tissue and coronary artery calcification. *Clin Chim Acta*. 2014.428;63-9.
- Amiya E, Watanabe M, Takata M, Nakao T, Hosoya Y, Watanabe S, Nagai R, Komuro I: Diurnal body temperature rise is reduced in diabetes with autonomic neuropathy. *Clin Auton Res*. 2014.24(2);95-7.

(和文業績)

永井良三 臨床病理 (印刷中)

循環器研究における要素研究とシステム研究

心不全のすべて 今井靖編集 診断と治療社 2015年3月
月刊行

2. 学会発表

永井良三：総合科学としての動脈硬化研究. 第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会 会長講演, 2014.7.11

永井良三：これからの臨床医学研究. 第21回日本排尿機能学会 特別講演, 2014.9.19

今井 靖：不整脈臨床におけるβ遮断薬：ランジオロールの有用性・可能性. 第23回日本心血管インターベンション治療学会学術集会, 2014.7.25

今井 靖：LVAD治療の患者選択と患者紹介のタイミング. 日本不整脈学, 2014.7.24.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）） 分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—全ゲノム関連解析を用いた心肥大感受性遺伝子の同定—

研究分担者：福田 恵一（慶應義塾大学医学部・循環器内科）

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、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

A. 研究目的

父親からの30億個のゲノム配列と母親からの30億個のゲノム配列の重なりによって個人の設計図はつくられている。ゲノムはA,T,G,Cの4つのコードの配列からなるが、ひとりひとりのゲノム配列は数百万個も違う。これが個人個人の多様性を生んでいる。GWASとは、ゲノム上に1000万箇所程度ある一塩基多型（SNP）に注目し、SNPの遺伝子型を決定し、形質の違いによって遺伝子型の頻度が異なるSNPを明らかにするというものである。SV₁、RV₅が心肥大の指標として同様に妥当かを検討した上で、それぞれの心電図形質に関連する遺伝子をGWASで探索することを目的とする。

B. 研究方法

日本人健常人3000人のデータベース(JPDSC)を使用してRV₅とSV₁に影響を及ぼす遺伝子以外に要因（年齢、身長、体重、血圧）について検討を行った。これらの交絡因子による影響を除外した値を用いて、遺伝的要因をGWASで探索した。

（倫理面への配慮）

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会によって承認されている。

C. 研究結果

RV₅とSV₁の相関は乏しいことから、それぞれの心電図形質に関連する遺伝子をGWASで探索した。その結果、低いp値が得られたSNPの遺伝子型については、別のコホート研究のデータを用いて再現性を確認した。

D. 考察

心肥大は、心不全に至る最終共通経路であり、心血管イベントを予測する因子であることが疫学研究から明らかになっている。本研究で、日本人における心肥大感受性遺伝子が明らかになれば個別医療、あるいは、心肥大の分子機序に直接介入できる新規治療法の開発につながる可能性がある。

E. 結論

日本の心肥大を規定する遺伝子の同定に成功した。

研究協力者：佐野 元昭

F. 研究発表

1. 論文発表

Sano M, Kamitsuji S, Kamatani N, Hong KW, Han BG, Kim Y, Kim JW, Aizawa Y, Fukuda K; Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium

(JPDSC). Genome-wide association study of electrocardiographic parameters identifies a new association for PR interval and confirms previously reported associations. Hum Mol Genet. 2014.23(24);6668-76.

2. 学会発表
未発表。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし