

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

—抗がん剤による心機能低下に関する後ろ向き検討—

研究分担者：砂川 賢二（九州大学・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。

(図2)

A. 研究目的

多彩な分子標的薬による癌治療の開発とともに、心筋障害を有する薬剤が広く使用されるようになった。これらの薬剤に対する心筋障害の臨床的特徴とその予防、治療に関して、十分な理解が得られていない。本研究では、九州大学病院での抗癌剤誘発性心筋症の発症率、予後、死因を調査し、発症起因因子、予後予測因子を検証した。

B. 研究方法

九州大学病院にて2007年度から2014年度に心機能に影響をおよぼす可能性のある化学療法を施行し、心エコー検査を施行した550名の患者について解析可能な436名についてその化学療法の薬剤、治療法、予後について解析を行った。(図1)

(倫理面への配慮)

九州大学倫理委員会の承認を得た上で実施した。

C. 研究結果

1. 使用薬剤の内訳

436名の対象患者において、45種類の悪性腫瘍に心毒性を有する抗がん剤が使用され、アントラサイクリン系薬剤の使用がもっとも高頻度であった(68%)。また、チロシンキナーゼ阻害剤に分子標的薬の併用も約1/4で認められた。

薬剤性心筋症(chemotherapy-induced cardiomyopathy :

CCMP)の定義として、The Cardiac Review and Evaluation Committee (CRCE) criteriaに従い、下記のいずれかを満たすものを抽出した。

- 1) LVEFが5%以上低下し、55%以下となり、症状を伴うもの
- 2) LVEFが10%以上低下し、55%以下となるが、症状を伴わないもの

2. 薬剤性心筋症発症の危険因子

薬剤性心筋症発症の危険因子として多変量解析を行った。男性(OR 2.21 (1.23-4.00))、心疾患の既往があること(OR 3.26(1.39-7.50))、アントラサイクリン系薬剤の使用(OR 2.40 (1.23-5.34))、があげられた。(表1)

また、薬剤性心筋症患者の転帰として、78名に心イベントが発生したが、心不全による入院が12名(15%)、全死亡17名(22%)のうち、心臓死は2名(2.6%)であった。薬剤性心筋症は、抗がん剤治療直後および1ヶ月後のトロポニンTの測定が、予後指標となることが知られている(Cardinale, A. et al. *J Am Coll Cardiol* 2000, *Circulation* 2004)が、今回の調査で抗がん剤治療後にトロポニンTの測定が行われている症例は、0/78症例であった。

また、抗癌剤治療による利益と心毒性の危険性のバランスをとるため、癌専門医と循環器内科医の連携は不可欠であ

るが、癌専門医から循環器内科にコンサルトのあった抗癌剤心筋症の症例は、**48/78 症例 (61.5%)**であった。さらに、薬剤性心筋症症例で心機能改善を認めた因子について単変量解析を行ったところ、ACE 阻害剤の使用の有無が有意に改善効果について影響を及ぼすことが明らかとなった。

(表 3 および図 3)

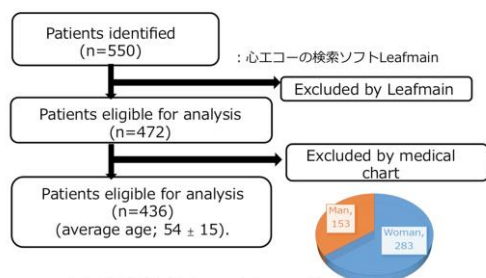


図1. 薬剤性心筋症のスクリーニング

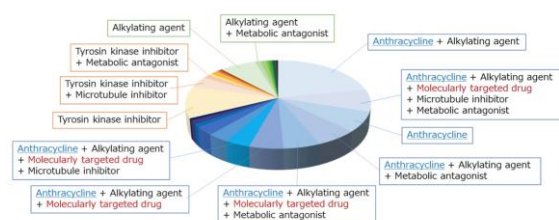


図2. 使用された抗がん剤

表1. 薬剤性心筋症発症の危険因子

Predictor	Odds ratio (95% CI)	P value
Male sex	2.21 (1.23-4.00)	0.0079
Age>65	0.69 (0.34-1.35)	0.29
Cardiac disease	3.26 (1.39-7.50)	0.0074
Hypertension	0.87 (0.43-1.69)	0.69
Diabetes	0.97 (0.39-2.20)	0.94
Anthracycline	2.49 (1.23-5.34)	0.0103
Alkylating agent	1.01 (0.53-1.98)	0.97
Molecularly targeted drug	1.29 (0.68-2.43)	0.42
Microtubule inhibitor	1.26 (0.60-2.60)	0.53
Metabolic antagonist	0.63 (0.33- 1.15)	0.13
Mediastinal radiotherapy	1.20 (0.64-2.17)	0.57
Statin	0.58 (0.17-1.60)	0.31

表2. 薬剤性心筋症発症の予後

Cardiac Events	Total (n=78)
Sudden death	0 (0%)
Cardiac death	2 (2.6%)
Heart failure requiring hospitalization	12 (15.4%)
Arrhythmias (ablation)	6 (7.7%) ((3), 3.8%)
Acute coronary syndrome	1 (1.3%)
Cumulative events	21
Death	17 (21.8%)

表3. 薬剤性心筋症の心機能改善に關与する因子

Variable	P
Age	1
Male sex	0.784
Hypertension	0.059
Diabetes	0.228
Radiation therapy	0.37
Cardiology consultation	1
Anthracycline	0.768
Alkylating agent	0.776
Molecularly targeted drug	1
ACE inhibitor	0.035
Beta blocker	0.174
Statin	1

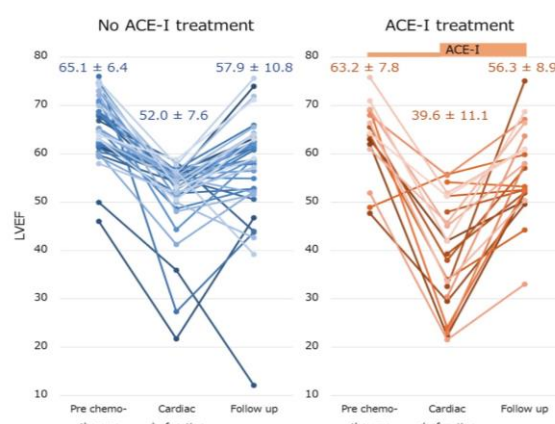


図3. ACE阻害剤有無による心機能変化の比較

D. 考察

抗癌剤による心毒性は、特に癌再発の際に治療選択を制限している。そのため、早期の抗癌剤心筋症患者の同定、治療介入が必要である。患者の利益のためには、癌専門医と循環器医師の連携が不可欠で、陰性的中率の高いトロポニンの測定により、心筋障害の程度の階層化を行う必要がある。特に、無症候性患者が多いため、意義は大きい。

E. 結論

心毒性を有する分子標的薬の開発と使用増加に伴い、薬剤性心筋症の発症には注意が必要である。今後、薬剤性心筋症の診断ならびに治療、予防に関する指針の策定が望まれる。

研究協力者：大谷規彰、肥後太基

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Ohtani K, Ide T, Sunagawa K, et al. Current Status of Chemotherapy -induced Cardiomyopathy. 日本循環器学会学術集会, 2015.4.11

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

al., Circulation (CV genetics), 2010)では検定閾値が $p < 5 \times 10^{-7}$ ではヨーロッパ系の米国人の 1-SNP と、アフリカ系米国人 1 locus が共に日本人の HF-SNP と共通し、 $p < 10^{-6}$ では、3 loci が共通して認められた。

各々の locus 変異の医学、生物学的意義を現在、解析中であるが、これは ORF 内で個々のアミノ酸変異に留まらず、LD plot による連鎖不平衡現象、遺伝子全体の発現量を制御する promoter 解析、antisense DNA、microRNA(miR)の重要性と、点変異から演繹されるタンパク複合体の高次構造の検討を進めている。その結果、心不全では特に臨床的に意義の深い CREB 依存性発現誘導や各種の心筋細胞内代謝に関わる興味深い遺伝子変異が同定された。

D. 考察

上記の SNP は種々の遺伝子上に位置し、アミノ酸変異を伴う exon 変異に加え、従来無視されてきた gSNP や iSNP にも高頻度に認められた。遺伝学的には明瞭な有意差を呈した(上記 AHA 論文では $p = 1.41 \sim 6.70 \times 10^{-8}$)。この点は、①今回、筆者らが用いた解析法の妥当性と、②SNP 変異解析に際して従来の exom 解析のみでは説明が不十分で(Yang et al., NEJM, 2013)、病態を増悪/または逆に改善する複数遺伝子間の干渉などが、ル間の相互作用も俯瞰する新たな algorism の展開が必要なことを示唆している。

E. 結論

これらの結果は、我々が見出した HF 関連 SNP 群は、アフリカ系関連 SNP 群も共有し、人種的にはヨーロッパ系とアフリカ系の双方に認められ、臨床的にも人類学的にも興味深い。更に、上記の網羅的解析により SNP 変異の全体像が把握可能で、一部の SNP は既存の市販薬の薬理作用、CYP 代謝酵素など、遺伝薬理学(Pharmacogenetics)的な解析で治療薬選択や適切な処方量の設定などに応用して HF の重症化予防、生命予後の改善と QOL が改善している。

研究協力者：中島敏明 東大・心筋虚血治療部門、木下 修、小野 稔、許 俊鋭、東大、心臓外科、M. Richter, S. Kostin, J. Schaper Dept.Exp.Cardiol.,Max-Planck Inst, 豊岡理人・徳永勝士 東大、人類遺伝学教室。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

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

—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—

研究分担者：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

血中トロポニン値は心不全症例において心臓死の独立した危険因子である。しかし、感染症、脳血管疾患といった非心疾患でもトロポニンが上昇することが報告されている。そこで、心不全症例において高感度トロポニンT (hs-TnT) と非心臓死、全死亡との関連を検討した。

B. 研究方法

非代償性心不全の治療のために入院した連続444例を対象とした。入院時のhs-TnTの中央値により、group L (< 0.028 ng/mL, N = 220) と group H (≥ 0.028 ng/mL, N = 224) の2群に分類した。心エコー所見、心臓死、非心臓死、総死亡について2群間で比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は福島県立医科大学倫理委員会の承認を受け行われた。

C. 研究結果

Group H では group L に比し、左室壁厚が高値、左室駆出率が低値であった。観察期間中に計77例の死亡（心臓死49、非心臓死28）を認めた。Group H では心臓死、非心臓死、総死亡のいずれも group L よりも多かった。多変量解析では他の危険因子で調整後、hs-TnT は心臓死、

非心臓死、総死亡の独立した危険因子であった。

D. 考察

虚血、炎症、低酸素、カテコラミン濃度の上昇などにより、心筋細胞が障害され、血中トロポニン濃度の上昇を来した可能性が考えられた。

E. 結論

高感度トロポニンTは心不全症例の心臓死のみならず非心臓死の予測因子となる。

研究協力者：中村裕一、義久精臣

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakamura Y, Takeishi Y, et al: High-sensitivity cardiac troponin T predicts non-cardiac mortality in heart failure. *Circ J*. 2014.78;890-5

Abe S, Takeishi Y, et al: Liver dysfunction assessed by model for end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) scoring system predicts adverse prognosis in heart failure. *PLoS One*. 2014.9:e100618

Tagiguchi M, Takeishi Y, et al: Impact of body mass index on mortality in heart failure patients. *Eur J Clin Invest*. 2014.44;

2. 学会発表

Nakamura Y, Takeishi Y, et al: High-sensitivity cardiac troponin T predicts non-cardiac mortality in heart failure. Congress of the European Society of Cardiology, 2014.

Shimizu T, Takeishi Y, et al: Impact of chronic obstructive pulmonary disease on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients. Scientific Sessions of American Heart Association 2014.

Nakamura Y, Takeishi Y, et al: Impact of peripheral artery disease on prognosis in heart failure patients. Scientific Sessions of American Heart Association 2014.

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

—心臓再同期療法患者における突然死リスクに関する研究—

研究分担者：志賀 剛（東京女子医科大学・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。

た。生存曲線を図1に示す。

A. 研究目的

心不全患者の死因の40~50%は突然死といわれている。また、突然死の90%は心室頻拍(VT)・心室細動(VF)であることから心不全治療を行う上で致死性不整脈に対する予知と対策が必要である。心臓再同期療法(Cardiac resynchronization therapy; CRT)を行った心不全患者における突然死は少ないことが報告されているが、そのリスク因子に関する検討は少ない。今回、CRTを行っている非虚血性心不全患者を対象に、植え込み後の突然死を来すリスク因子について検討した。

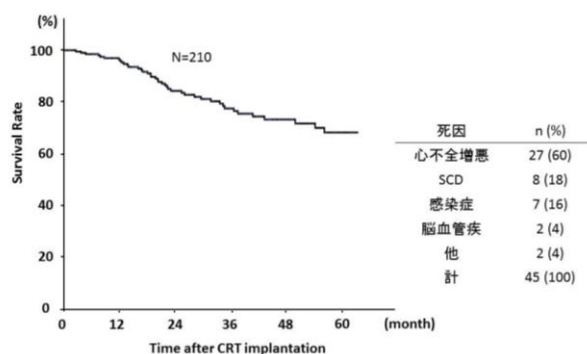


図1 CRT 施行後の生存曲線と死因

突然死例と非突然死例の臨床背景には有意な差は認めなかった。(表1)

B. 研究方法

2000年から2013年までに、東京女子医科大学病院でCRTを施行した非虚血性拡張型心筋症患者連続211例を対象とし、後ろ向きに検討を行った。評価項目は、VT/VFを含めた突然死の有無とした。

表1 突然死(SCD)と臨床背景

	SCD- (n=202)	SCD+ (n=8)	p
Men	141 (70)	5 (63)	0.660
Age (year)	60 ± 13	53 ± 12	0.095
QRS幅(msec)	164 ± 39	154 ± 43	0.667
LVEF (%)	25 ± 10	24 ± 10	0.995
sustained VT/VF	60 (30)	3 (38)	0.637
BNP (pg/mL)	373 [185-735]	325 [156-787]	0.844
NYHA functional class			
II / III / IV	88/93/21 (44/42/10)	4/3/1 (50/38/13)	0.892
eGFR (mL/min/1.73m ²)	72 ± 40	68 ± 30	0.948
upgrade (n)	86 (43)	3 (38)	0.776
Heart Disease			0.959
Dilated cardiomyopathy	94 (47)	3 (38)	
Dilated phase hypertrophic cardiomyopathy	35 (17)	2 (25)	
Valvular	26 (13)	1 (13)	
Sarcoidosis	16 (8)	1 (13)	
Others	31 (15)	1 (13)	
Medications			
Beta-blockers	176 (87)	7 (88)	0.975
ACE inhibitors/ARB	185 (92)	7 (88)	0.686
Amiodarone	92 (46)	3 (38)	0.654

(倫理面への配慮)

東京女子医科大学倫理委員会承認済（承認番号：3116-R）

C. 研究結果

平均観察期間 33±27 か月間で、死亡に至った症例 39 例 (18%)のうち、突然死と判断された症例は 9 例(4%)であつ

突然死を来した症例では、non-Responder の割合が高い傾向があり(83% vs. 46%, p<0.10)、CRT 植え込み後の filtered

QRS 幅 (fQRS) が有意に長かった(218±50ms vs. 188±30ms, p<0.05)。

多変量解析において、filtered QRS 幅(HR1.02, 95% CI 1.01-2.04, p<0.05)および Responder の有無(HR28.63, 95% CI 1.52-538.07, p<0.05)は植え込み後の突然死に対する有意な独立因子であった。

ROC 解析から求めた fQRS 値 194.5msec (AUC=0.769、感度 87.5%、特異度 68.3%) で分けてみると、fQRS>194.5msec の例が fQRS<194.5msec に比し、有意に突然死が多かった。(図 2)

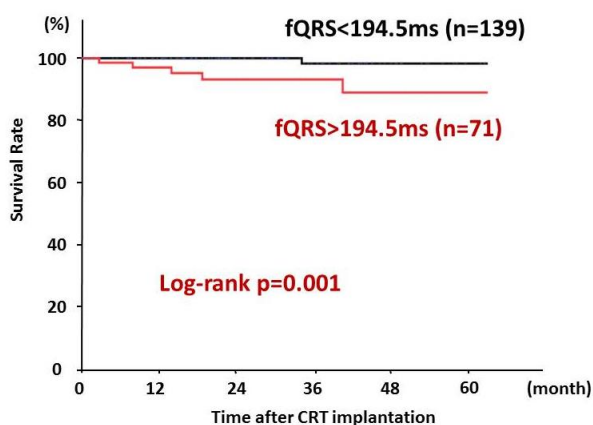


図 2 fQRS による突然死回避率の比較 (Kaplan-Meier 解析)

D. 考察

今回の検討から、CRT 施行後の加算平均心電図での fQRS と CRT 施行後の突然死との関連性が示唆された。QRS 幅と心不全患者の生命予後との関連性は指摘されている。しかし、QRS 幅と心不全患者の突然死との関連性を明確に示した報告はなく、さらに高リスクである両室ペーシング治療を行っている心不全患者で検討した報告はない。CRT の大規模臨床試験からは、CRT の有効性は QRS 幅が重要であることが示されている。今回の検討から、fQRS が Responder の有無とも独立した因子であったことから、CRT 後にも QRS 幅が広く、心室の伝導障害が高度であるほど、心臓突然死に結びつく可能性が示唆された。

これまでに我々は CRT 患者における Tpeak-Tend dispersion と心室性不整脈発現との関連性を示した¹⁾。CRT 施行後の突然死の中には、心室性不整脈による突然死も含まれており、不整脈リスク評価が重要であることが示唆される。CRT 施行後の患者においては、再分極指標のみでな

く、脱分極指標としての fQRS 幅もリスク評価として有用であることが示唆された。

E. 結論

CRT を施行した非虚血性心不全患者において、fQRS および Responder の有無は突然死の危険因子として重要であることが示唆された。

参考文献：

- 1) Suzuki A, Shiga T, Nakai K, Futagawa K, Matsuyama Y, Shoda M, Kasanuki H, Hagiwara N. Interlead difference between T-peak to T-end intervals in resynchronization patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *J Electrocardiol* 2010; 43: 706-712

研究協力者：

- 鈴木敦 (東京女子医科大学循環器内科)
鈴木豪 (東京女子医科大学循環器内科)
江島浩一郎 (東京女子医科大学循環器内科)
庄田守男 (東京女子医科大学循環器内科)

F. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki T, Shiga T, Kuwahara K, Kobayashi S, Suzuki S, Nishimura K, Suzuki A, Minami Y, Ishigooka J, Kasanuki H, Hagiwara N: Impact of clustered depression and anxiety on mortality and rehospitalization in patients with heart failure. *J Cardiol*. 2014.64;456-462

Ogiso M, Suzuki A, Shiga T, Nakai K, Shoda M, Hagiwara N: Effect of intravenous amiodarone on QT and T peak-T end dispersions in patients with nonischemic heart failure treated with cardiac resynchronization-defibrillator therapy and electrical storm Original Research Article. *J Arrhythmia*. 2015.31;1-5

2. 学会発表

Suzuki A, Shiga T, Tobita T, Kato Y, Tsukamoto K, Ejima K, Suzuki T, Manaka T, Shoda M, Hagiwara N: Association

between heart and ventricular arrhythmias in non-ischemic heartfailure patients receiving implantable cardioverter defibrillators. ESC Congress 2014, 2014.05.17 (Athens, Greece)

Suzuki A, Shiga T, Tobita T, Kato Y, Tsukamoto K, Ejima K, Suzuki T, ManakaT, Shoda M, Hagiwara N: Association between heart rate and ventricular arrhythmias in non-ischemic heart failure patients receiving implantable cardioverter defibrillator. ESC Congress 2014, 2014.05.17 (Athens, Greece)

志賀剛：心房細動患者への治療アプローチ：マスから個への視点. 第31回日本TDM学会, 2014.05.31, 東京

志賀剛：抗不整脈薬と催不整脈作用—Safety first へのTDMの役割. 第31回日本TDM学会, 2014.06.01, 東京

鈴木敦, 志賀剛, 吉田健太郎, 貫敏章, 芹澤直紀, 江島浩一郎, 鈴木豪, 眞中哲之, 庄田守男, 萩原誠久：Predictive value of QRS duration and renal dysfunction for mortality in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. 第31回日本心電学会学術集会, 2014.07.22, 東京

Suzuki A, Shiga T, Yoshida K, Suzuki T, ManakaT, Shoda M, Nakai K, Kasanuki H, Hagiwara N: Proarrhythmic effect of cardiac resynchronization therapyand transmural dipersion in patients with nonischemic heart failure. ESC Congress 2014, 2014.08.31 (Barcelona,Spain)

Nakai K, Itoh M, Suzuki A, Shiga T, Shoda M, Hagiwara N: Significance of interlead difference of tpeak-end intervals and t-wave current density alternans in long QT syndrome with icd implantation. ESC Congress 2014, 2014.09.01 (Barcelona,Spain)

鈴木敦, 志賀剛, 鈴木豪, 吉田健太郎, 江島浩一郎, 眞中哲之, 庄田守男, 萩原誠久：両室ペーシング治療を行った心不全患者における Filtered QRS と予後との関連性. 第62回日本心臓病学会学術集会, 2014.09.26, 仙台.

鈴木敦, 志賀剛, 吉田健太郎, 芹澤直紀, 加藤賢, 江島浩一郎, 鈴木豪, 眞中哲之, 庄田守男, 萩原誠久：CRT を施行した心不全患者における肺動脈喫入圧と心不全増悪入院の関連性. 第18回日本心不全学会学術集会, 2014.10.12, 大阪.

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））
研究協力報告書

特発性心筋症に関する調査研究
—小児心筋症における原因遺伝子変異の探索—

研究協力者：木村 彰方（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授）

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、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

肥大型心筋症（HCM）、拘束型心筋症（RCM）、拡張型心筋症（DCM）は遺伝子変異が原因となることが知られており、我々も原因遺伝子探索を行い、これまでに多くの原因遺伝子変異を同定して来た。ことにHCMについては、成人症例を中心に実施した変異検索により、明らかな家族歴を有する家族性HCM（n=282）の46.8%、家族歴がないもしくは明らかでない孤発性HCM（n=100）の14.0%に、ミオシン重鎖（MYH7）、ミオシン結合蛋白C（MYBPC3）、トロポニンT（TNNT2）などのサルコメア収縮要素遺伝子に変異があること、2つ以上の変異を有する重複変異例が家族性HCMの2.7%であることを報告している。しかしながら、小児症例についての遺伝子変異パターンは不明であった。そこで、小児心筋症患者を対象として病因変異を探索することを目的とした。

B. 研究方法

15歳未満で発症した小児心筋症発端患者として、HCM患者（n=30、うち孤発性18例）、RCM患者（n=5、うち孤発性4例）、DCM患者（n=5、うち孤発性2例）を対象とした。変異検索対象遺伝子は、サルコメア収縮要素遺伝子を中心としたが、一部の症例については、体系的解析として、心筋症関連遺伝子として報告されている67種類の遺伝子の全エクソンについて次世代シーケンサーを用いて

変異を検索した。検出された変異は、サンガー法で確認した後、病因となる可能性について、以下の検討を行った。まず、①当該変異が健常者集団にも認められる遺伝子多型でないことをdbSNPデータベース、1000ゲノムデータベース、HGVデータベースで確認する。②当該変異が心筋症関連変異データベースに登録されているかどうかを検討する、③これまでに報告されていない新規変異の場合には、*in silico*解析としてPolyPhen-2、SIFT、Mutation Tasterの3種のプログラムを用いて機能変化を予測する。④可能な限り両親についても変異の有無を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究には、心筋症患者およびその血縁者を対象とした遺伝子解析研究が含まれるが、それらはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って遂行することとして、東京医科歯科大学難治疾患研究所倫理審査委員会に研究計画を提出し、その承認を受けている（「肥大型心筋症の病因と病態形成機構の究明に関わる研究（研究代表者：木村彰方）」（平成26年3月24日付承認）、「拡張型心筋症の病因と病態形成機構の究明に関わる研究（研究代表者：木村彰方）」（平成26年3月24日付承認）および「難治性不整脈の病因と病態形成機構の究明に関わる研究（研究代表者：木村彰方）」（平成26年3月24日付承認））。また、本研究に関連する組換えDNA実験「難治性疾患の病因と

病態形成機構の解明に関する研究(研究代表者:木村彰方、承認番号 2013-070C、平成 26 年 6 月 12 日付承認)」および動物実験「難治性疾患の病因と病態形成機構の解明に関する研究(研究代表者:木村彰方、承認番号 0150233A、平成 26 年 3 月 26 日付承認)」についても、それぞれ学内委員会による承認を受けている。

C. 研究結果

多数の原因遺伝子について変異検索を行うために、次世代シーケンサーを用いたスクリーニングシステムを構築した。変異検索の対象とした遺伝子はこれまでに心筋症関連遺伝子として報告されている 67 種類とした(表 1)。

No	遺伝子名	exon数	アンプリコン	No	遺伝子名	exon数	アンプリコン	No	遺伝子名	exon数	アンプリコン
1	ABCC9	39	51	24	ILK	12	12	47	PRDM16	18	38
2	ACTC1	6	10	25	ISL1	6	9	48	PRKAG2	18	18
3	ACTN2	21	27	26	JPH2	6	13	49	PSEN1	11	13
4	ANKRD1	9	10	27	JUP	13	22	50	PSEN2	11	15
5	BAG3	4	10	28	LAMA4	40	50	51	RBM20	14	25
6	CALR3	9	13	29	LAMP2	11	15	52	SCN5A	30	56
7	CAV3	2	5	30	LDB3	16	27	53	SDHA	15	22
8	CRYAB	3	5	31	LMNA	13	18	54	SGCD	9	9
9	CSR3P	5	5	32	MTO1	14	22	55	TAZ	11	14
10	DES	9	13	33	MURC	2	6	56	TCAP	2	5
11	DOLK	1	9	34	MYBPC3	32	49	57	TGFB3	7	11
12	DSG2	15	29	35	MYH6	37	59	58	TIEG1	5	13
13	DSP	25	60	36	MYH7	38	53	59	TMEM43	12	16
14	DTNA	28	28	37	MYL2	7	8	60	TMPO	10	19
15	EMD	6	8	38	MYL3	6	10	61	TNNC1	6	8
16	EYA4	20	23	39	MYLK2	12	21	62	TNNT3	7	9
17	FHL1	10	12	40	MYOZ2	5	6	63	TNNT2	21	17
18	FHL2	5	7	41	MYPN	19	34	64	TPM1	16	17
19	FHOD3	25	36	42	NEBL	33	39	65	TTN	315	737
20	FKTN	11	15	43	NEXN	12	17	66	TTR	4	4
21	GAA	19	31	44	OBSN	106	212	67	VCL	22	32
22	GATAD1	5	7	45	PKP2	14	24				
23	GLA	7	11	46	PLN	1	1				

表 1 心筋症関連遺伝子リスト

15 歳以下で発症した小児心筋症例について変異検索を実施したところ、個々の症例で多数の変異候補が同定された。ことに次世代シーケンサーを用いたスクリーニングでは多数の候補が検出されたため、まずサンガー法による確認を行った。サンガー法で確認された変異については、健康人遺伝子多型データベース (dbSNP、1000 ゲノム、HGVD) に登録されていないことを確認した。また、心筋症関連変異データベースへの登録の有無や、我々がこれまでに報告した心筋症病因変異との一致を検討した。さらに、これまでに報告のない新規の変異については、PolyPhen-2、SIFT、Mutation Taster の 3 種のプログラムを用いて機能変化を予測し、いずれのプログラムとも大きな機能変化 (damaging, disease-causing など) があるとした変異を病因変異であるとした。

その結果、家族性 HCM の 83.3%、孤発性 HCM の 72.2%、孤発性 RCM の 100%、家族性 DCM の 66.7%、孤発性 DCM

の 50%に、主にサルコメア収縮要素遺伝子に病因変異が見出された。また、家系解析を行ったところ、孤発性 HCM の 16.7%が重複変異、33.3%が患者に初めて生じた新生変異、孤発性 RCM の 66.7%が新生変異と考えられた。また、両親のいずれかに変異があるものの発症していない見かけ上の孤発例は、孤発性 HCM の 22.2%、孤発性 RCM の 33.3%、孤発性 DCM の 50%であった。(図 1)

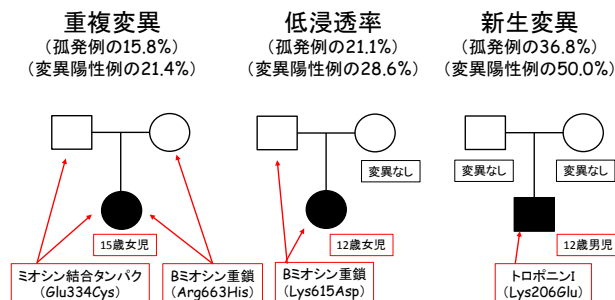


図 1 孤発性 HCM 症例の家系解析例

D. 考察

本研究ではこれまでに体系的な遺伝子解析がなされていなかった小児心筋症例についての病因変異検索を実施した。その結果、病因変異の内訳はサルコメア収縮要素遺伝子群の変異が中心であり、成人発症例と大きな違いはなかったが、成人発症例に比較して、小児発症例ではより高頻度に病因変異が検出されることが判明した。また、重複変異例が多いこと、孤発例には新生変異が高頻度に認められることが成人発症例と大きく異なる点であった。

欧米でも同様の検討が行われており、変異遺伝子の分布はわが国での解析結果と大きな違いはないが、変異が見出される頻度はわが国の症例の法が高い傾向にあった。今後さらに症例を増やして検討することが必要である。

E. 結論

小児心筋症では家族性、孤発性に関わらず変異陽性率が高く、重複変異や新生変異が多いことから、遺伝子変異検索の有用性が示された。

研究協力者: 林丈晴 (東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授)

F. 研究発表

1. 論文発表

Pinós T, Fuku N, Cámara Y, Arai Y, Abe Y, Rodríguez-Romo G, Garatachea N, Santos-Lozano A, Miro-Casas E, Ruiz-Meana M, Otaegui I, Murakami H, Miyachi M, Garcia-Dorado D, Hinohara K, Andreu AL, Kimura A, Hirose N, Lucia A: The rs1333049 polymorphism on locus 9p21.3 and extreme longevity in Spanish and Japanese cohorts. *Age*. 2014.36(2);933-43.

Okada S, Suzuki Y, Arimura T, Kimura A, Narumi H, Hasegawa S: A novel de novo mutation of beta-cardiac myosin heavy chain gene found in a 12-year-old boy with hypertrophic cardiomyopathy. *J Genet*. 2014.93(2);557-560.

Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckmann BM, Roh MS, Shigemizu D, Lichtner P, Ishikawa T, Aiba T, Homfray T, Behr ER, Klug D, Denjoy I, Mastantuono E, Theisen D, Tsunoda T, Satake W, Toda T, Nakagawa H, Tsuji Y, Tsuchiya T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Endo N, Kimura A, Ozaki K, Motomura H, Suda K, Tanaka T, Schwartz PJ, Meitinger T, Käåb S, Guichney P, Bhuiyan ZA, Shimizu W, Watanabe H, Chazin WJ, George AL: Novel calmodulin (CALM2) mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014.7(4);466-474.

Tanaka A, Yuasa S, Mearini G, Egashira T, Seki T, Kodaira M, Kusumoto D, Kuroda Y, Okata S, Suzuki T, Arimura T, Makino S, Kimura K, Kimura A, Furukawa T, Carrier L, Nobe K, Fukuda K: ET-1 induces myofibrillar disarray and contractile vector in hypertrophic cardiomyopathy-iPS cell-derived cardiomyocytes. *J Am Heart Assoc*. 2014.3(6);e001263.

2. 学会発表

稲垣夏子, 林丈晴, 武井康悦, 近森大志郎, 谷本幸介, 山科章, 木村彰方: 心室中部閉塞型肥大型心筋症の病因変異探索. 日本人類遺伝学会第59回大会, 2014.11.20, 東京
林丈晴, 谷本幸介, 木村彰方: 遺伝性心筋症変異スクリーニングシステムの構築. 日本人類遺伝学会 59 回大会, 2014.11.20, 東京

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

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

—心不全に陥る過程での基礎疾患と危険因子の関係について—

研究協力者：吉村道博（東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科）

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

心不全の基礎心疾患は様々である。ただし、その基礎疾患から重症化して心不全に至るには何らかの要因の関与が想定される。複数の疾患を比べることでその特徴が浮き出てくる可能性がある。本研究においては、心不全にて入院になった症例群を対象に非虚血性心疾患と虚血性心疾患に分けて、心不全に至った要因の差を検討した。

B. 研究方法

当科に入院した連続155例を検討した。虚血群59例、非虚血群96例である。倫理面への配慮：当院の倫理委員会の許可を得ている。

C. 研究結果

虚血群は非虚血群よりも年齢が高かった。糖尿病、脂質異常症の発症率は虚血群で高かった。心房細動は非虚血群で多い傾向にあった。Hb値は虚血群で低い傾向にあった。多変量解析の結果、糖尿病 (odds ratio 3.517, 95% CI 1.601-7.727)のみが虚血群で多いことが示された。

D. 考察

心不全で入院した症例の中で、その基礎疾患が虚血と非虚血で比べることで、その危険因子の差が明確になった。一般的には虚血性心疾患の発症要因として、糖尿病の他に

も高脂血症、高血圧、肥満、喫煙など種々の危険因子が存在するが、それにもかかわらず心不全に至るには糖尿病が大きな危険因子であることが浮き彫りになった。なぜ、糖尿病だけが虚血を基盤とする心不全に強く絡んでくるのかは未だ不明である。少なくとも心不全で入院して来た場合、その基礎疾患を推定するのに糖尿病の存在が虚血の一つの判断材料になることは興味深い。多変量解析では有意差は認めなかったが、心房細動は逆に非虚血群にかなり多く認められた。症例数を増やして今後検討する必要がある。

E. 結論

心不全に至るには、その基礎疾患と危険因子の組み合わせが重要な意味を持つ可能性がある。今回は虚血・糖尿病・心不全の関係が強調されたが、今後、例えば心筋症で心不全に至った症例を多数例で解析して、他の疾患と比較し、その特徴を検討する必要がある。

研究協力者：小武海公明、小菅玄晴

F. 研究発表

1. 論文発表

Kosuga T, Komukai K, Miyanaga S, Kubota T, Nakata K, Suzuki K, Yamada T, Yoshida J, Kimura H, Yoshimura M: Diabetes is a predictor of coronary artery stenosis in patients hospitalized with heart failure. Heart Vessels. 2015. in press

2. 学会発表

小菅玄晴, 小武海公明, 吉村道博 他: 心不全入院症例の基礎疾患に関する検討: 冠動脈疾患の予測因子. 第62回日本心臓病学会学術集会, 2014.9.27, 仙台

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

—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—

研究協力者：今中恭子

（三重大学大学院医学系研究科修復再生生理学・三重大学マトリックスバイオロジー研究センター）

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

拡張型心筋症患者で、心不全に伴って心筋の構築変化をきたして心室拡大をきたす心室リモデリングは、その予後を規定する重要な因子として、その分子機構の解明と進行を防ぐ治療法の研究が続けられてきた。実質細胞である心筋細胞の再性能に乏しい心臓では、傷害を受けた組織は膠原線維によって置き換えられ、すなわち線維化によって組織構造を安定化させる。従って線維化は心筋組織修復にとって必須の反応であるが、不適切で過剰な反応は心機能を損ない、心室リモデリングを促進すると考えられる。従って、線維化の程度は心機能に影響する重要な因子として関心をもたれ、現在、その程度を評価する方法の確立が精力的にすすめられている。中でも、遅延造影MRIによるびまん性心筋線維化の定量評価法は拡張型心筋症患者において将来の心事故リスク判定に有用であることが示唆されているが、より正確な診断法の開発がのぞまれる。最近、新たな撮像法であるT1マッピングによる細胞外分画定量評価が注目されている。しかし、実際の病理組織学的評価との比較検討は十分なされていない。本研究では、拡張型心筋症患者においてModified look-locker Inversion

Recovery (MOLLI)法によるT1マッピングで計測した造影前後のT1緩和時間、細胞外分画と右室中隔心筋生検より得

られた病理組織標本による線維化面積率を比較することを目的とする。

B. 研究方法

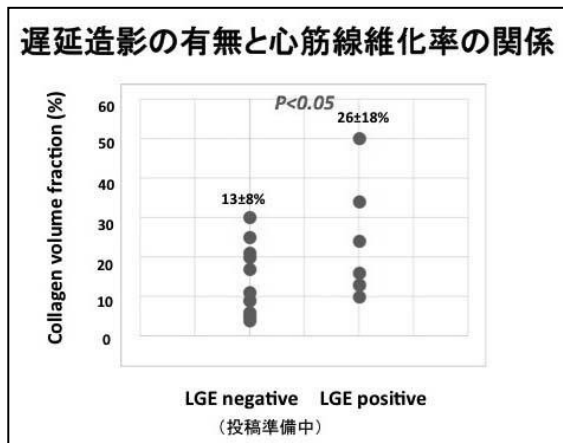
拡張型心筋症患者20名を対象に、3テスラMRI装置を用いて、シネMRI、遅延造影MRI、造影前後T1マッピングを撮像した。T1マッピングは、3-3-5 MOLLI法を用いて、11（3+3+5）の異なるTIの画像を17心拍で撮像し、T1回復曲線を得てT1値を計算。心拍補正後の造影前後T1値、心筋と血液の造影濃度比より細胞外分画を算出した。心内膜心筋生検により右室心室中隔の心筋組織を10%ホルマリン溶液で24時間固定してパラフィン切片を作成し、ピクロシリウスレッド染色を行いコンピューター解析法により心筋間質線維化を定量評価した。短軸スライス(中央部)心室中隔での造影前T1値、細胞外分画とシリウスレッド染色像での心筋線維化率を比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」および「臨床研究に関する倫理指針—厚生労働省告示」の精神に基づき、被験者の人権および福祉を守り、試験の科学的な質と信頼性および安全性を確保するためにGCP基準を遵守のうえ実施した。

C. 研究結果

病理組織学的心筋線維化率、造影前T1値、T1マッピングから算出された細胞外分画は、 $16.4 \pm 11.5\%$ (4%-50%)、 $1398.0 \pm 55.1\text{ms}$ (1249.9 ms-1491.8 ms)、 $32.6 \pm 7.2\%$ (22.7%-58.7%)であった。非虚血性遅延造影は5名に認められた。非虚血性遅延造影を認める症例では、認めない症例15例と比較して有意に心筋線維化率が高値 ($26 \pm 18\%$ vs. $13 \pm 8\%$, $p < 0.05$)であったが、両群間での心筋線維化率には大幅な重なり合いを認めた(下図)。



造影前後T1値より算出された細胞外分画、造影前T1値ともに病理組織学的心筋線維化率と中等度以上の良好な相関を認めた($r^2=0.51, 0.46, p < 0.05$)。さらに、検者間、検者内信頼性は、いずれも0.9以上と良好であった。

D. 考察

造影前T1緩和時間は、病理組織学的心筋線維化率と有意な相関を認め、ガドリニウム造影剤を使用することなく心筋組織の膠原線維の増加を評価する指標となると考えられた。しかしながら、本研究で比較対象とした、心内膜心筋生検で鉗子が到達し得る心内膜下数ミリ以内の心室中隔右室心筋の組織小片が、心臓全体の線維化をどの程度正確に反映し得るかという問題が残る。今後、T1マッピングから算出された理論的な“細胞外分画”が、実際に心筋細胞の外にある膠原線維量を評価しているのか、より大きなヒト切除心筋や剖検心を用いて、あるいは動物モデルを用いて、詳細に比較検討する必要があると考えられる。

E. 結論

拡張型心筋症において、造影前T1マッピングによりガドリニウム造影剤を使用することなくびまん性心筋線維化の定量評価できる可能性が示唆された。

研究協力者：

中森史朗, 土肥薫, 伊藤正明

(三重大学大学院医学系研究科循環器腎臓内科学)

石田正樹, 後藤義崇, 佐久間肇

(同放射線医学)

F. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中

2. 学会発表

第79日本循環器学会 (2015年4月大阪) 発表予定

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

—FGF23/Klotho系と心臓拡張能の関連についての検討—

研究分担者：石坂 信和（大阪医科大学・内科学Ⅲ）

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

FGF23は骨から分泌されるホルモンであり、尿細管からのリンの再吸収抑制により、血中リン濃度の恒常性維持にはたっている。腎機能低下症例ではFGF23が高値であることが知られているが、これは、リン排泄低下および、血清のリン上昇に反応した現象であると理解されている。また、FGF23は腎臓における作用発現のためには、抗加齢タンパクとして同定された α -KlothoのFGFRへの結合が必要であるとされている。一方、疫学的な検討からFGF23は、心肥大や冠動脈硬化などと関連していることが示されている。これらのことから、FGF23は慢性腎臓病例において認められる心血管イベントリスク亢進の背景因子である可能性が示唆されている。われわれは、循環器内科症例を対象にした研究で、FGF23が高値であるほど心肥大が強く、また、左室駆出率が低いことを報告した。今回は、左室駆出率が保たれた症例を対象として、血清FGF23および α -Klothoと左室拡張能の関連について検討した。

B. 研究方法

経胸壁心エコーにより、Simpson法で、左室駆出率が50%以上と保たれている症例のうち、洞調律の症例を対象とした。FGF23および α -KlothoはELISA法にて測定。拡張障害の有無は、E/A、E/e'、血漿BNP値、左室肥大の有無を加味して、総合的に判定した。

最終的には269症例が検討対象となった。

（倫理面への配慮）

本研究は、大阪医科大学の倫理委員会にて承認されてい

る。また、循環器内科に入院となった患者のうち、臨床研究に対して書面で同意をいただいた症例を対象とした。

C. 研究結果

30症例が、拡張機能障害あり、と判定された。拡張障害を有する症例では、認めない症例に比較して女性の頻度が高く、高齢であった。検査データでは、拡張機能障害を認める症例で血中ヘモグロビン値、血清アルブミン値が低かった。拡張機能障害を従属変数としたロジスティック回帰分析では、 $\log(\text{FGF23})$ は有意な関連因子としては選択されなかったが、 $\log(\alpha\text{Klotho})$ は、オッズ比0.53(1標準偏差あたり)で有意な負の関連を示した。また、性別、年齢、腎機能、血中ヘモグロビン値、血清アルブミン値を共変量とした多変量モデルにおいても、同様に $\log(\alpha\text{-Klotho})$ は有意な独立した拡張機能障害の関連因子であることが示された(図1)。

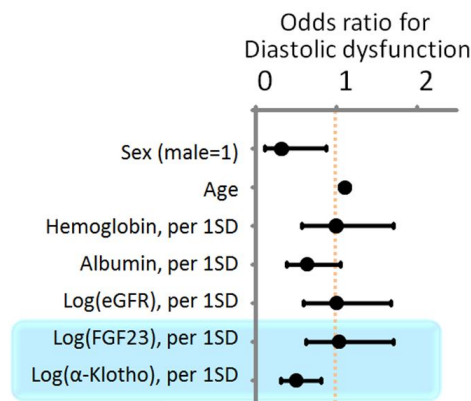


図1. 拡張機能障害を従属変数としたロジスティック回帰分析

男女別の検討においても、 $\log(\alpha\text{-Klotho})$ は有意な独立した拡張機能障害の関連因子であることが示されたが、対象症例数が少ないため、女性においては、この関連は有意なレベルに達しなかった(図2)。

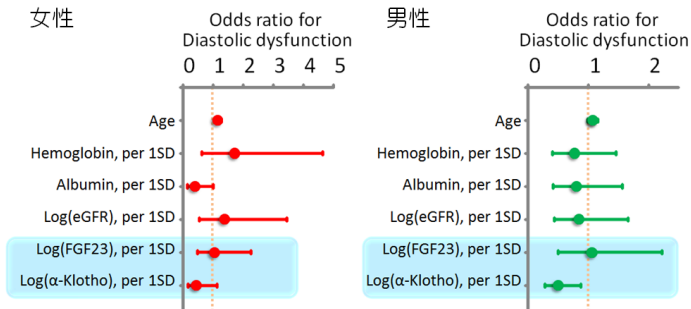


図2. 拡張機能障害を従属変数としたロジスティック回帰分析(男女別)

D. 考察

本研究では、FGF23 および $\alpha\text{-Klotho}$ と心臓拡張機能障害の関連について、心収縮能が保たれた症例を対象に検討した。その結果、 $\alpha\text{-Klotho}$ が低い症例において、拡張機能障害の頻度が高く、 $\log(\alpha\text{-Klotho})$ の1SDの低下ごとにリスクが倍増していることが明らかになった。また、以前の検討で、心収縮能障害と関連を認めた FGF23 は、拡張機能障害との間には有意な関連を認めないことが明らかになった。

拡張障害を有する群では、女性の頻度が多く、また、より高齢であったが、これらの結果は、従来の知見と合致するものである。また、今回の検討で、ヘモグロビン低下や血清アルブミン低値の存在も、拡張障害のリスクとなることが認められた。なお、 $\alpha\text{-Klotho}$ と拡張機能障害の関連は、これらの因子、すなわち性別、年齢、ヘモグロビンや血清アルブミンとは独立した関係である。

E. 結論

循環器内科入院症例を対象にした検討では、以前、FGF23 が高値であるほど、心収縮能は低値であり、心重量が大きいこと、また、 $\alpha\text{-Klotho}$ はこれらのパラメータとの関連は弱いことを示した。今回の検討では、逆に $\alpha\text{-Klotho}$ の低値は、拡張障害のリスク増加と関連し、FGF23 とはこのような関連を認めなかった。

FGF23 や $\alpha\text{-Klotho}$ をターゲットとした治療により、心筋症・非心筋症例の心臓収縮能・拡張能が改善するかどう

かについては、今後の検討を要する。

研究協力者：石坂信和、岡本祐典

F. 研究発表

1. 論文発表

Okamoto Y, Fujita SI, Morita H, Kizawa S, Ito T, Sakane K, Sohmiya K, Hoshiga M, Ishizaka N: Association between circulating FGF23, $\alpha\text{-Klotho}$, and left ventricular diastolic dysfunction among patients with preserved ejection fraction. Heart and Vessels 2015. in press

Ozeki M, Fujita S, Kizawa S, Morita H, Sohmiya K, Hoshiga M, Ishizaka N: Association of serum levels of FGF23 and $\alpha\text{-Klotho}$ with glomerular filtration rate and proteinuria among cardiac patients. BMC Nephrol. 2014.15;147

2. 学会発表

森田英晃, 星賀正明, 宗宮浩一, 伊藤隆英, 藤田修一, 石坂信和: 血中 $\alpha\text{-Klotho}$ /FGF23 比と左室機能・左室肥大の関連についての検討. 第 111 回日本内科学会講演会, 2014.4, 東京

星賀正明, 柴田兼作, 藤田修一, 森田英晃, 岡本祐典, 宗宮浩一, 花房俊昭, 石坂信和: 糖尿病加療中の循環器疾患症例における血清 FGF23 と心臓リモデリング. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2014.5, 大阪

石坂信和: 駆出率の保たれた心不全における IgG4 関連自己免疫の関与についての検討. 第 56 回日本老年医学会学術集会, 2014.6, 福岡

大関道薫, 森田英晃, 藤田修一, 武田義弘, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和: 血中 $\alpha\text{-Klotho}$ 濃度の低値は冠動脈病変の独立した危険因子の可能性がある. 第 62 回日本心臓病学会学術集会, 2014.9, 宮城

藤田修一, 森田英晃, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和: アルブミン尿および糸球体濾過率と血中 $\alpha\text{-Klotho}$ 値の関連

についての検討. 第 62 回日本心臓病学会学術集会, 2014.9, 宮城

森田英晃, 藤田修一, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和: 血清 FGF23 値と心臓リモデリングの関連は慢性腎臓病の有無に関わらず存在する. 第 62 回日本心臓病学会学術集会, 2014.9, 宮城

森田英晃, 藤田修一, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和: 慢性腎臓病症例において血中 α -Klotho 低値は左室拡張能障害のリスクを増大する. 第 62 回日本心臓病学会学術集会, 2014.9, 宮城

坂根和志, 藤田修一, 森田英晃, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和: 循環器症例における推定右室圧と血清尿酸値および FGF23 の関連. 第 18 回日本心不全学会学術集会, 2014.10, 大阪

坂根和志, 大関道薫, 森田英晃, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和: 血清 Fbrioblast growth factor-23 高値は非 CKD 症例において拡張不全のリスク因子となる. 第 18 回日本心不全学会学術集会, 2014.10, 大阪

Hoshiga M, Morita H, Sohmiya K, Ito T, Okamoto Y, Ishizaka N: An increased level of serum FGF23 is independently associated with lower ankle-brachial index in cardiac patients. The 18th International Vascular Biology Meeting, 2014.4, Kyoto

Morita H, Fujita S, Ito T, Sohmiya K, Hoshiga M, Ishizaka N: Serum FGF23 concentration is associated with cardiac hypertrophy and decreased systolic function among both CKD and non-CKD cardiac patients. American Heart Association Scientific Session 2014. 2014. 11.16. (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