

# 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

—心内膜心筋生検を用いたたこつぼ心筋症発症機序の解明—

研究分担者：斎藤 能彦（奈良県立医科大学・第1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

たこつぼ心筋症(TTC)は身体的・精神的ストレスを背景として急性冠症候群に類似した胸痛などの症状を突然呈し、冠動脈の支配領域を超えて一過性に心尖部から心室中部にかけての無収縮と心基部の過収縮が出現し数週間の経過でほぼ正常化する疾患である。TTCの明確な発症機序については議論の余地があるが、入院時の血漿カテコラミン値が高値であること、心臓核医学検査で心筋血流シンチよりも<sup>123</sup>I-MIBGシンチの方が冠動脈支配領域に一致しない心尖部を中心とした集積低下もしくは欠損を強く認められることからカテコラミン毒性による心筋障害が関与していると推測されている。本研究では心内膜心筋生検を受けたTTC患者およびその心筋組織を用い、TTC発症機序を解明することを目的に研究を行った。

### B. 研究方法

当院で心機能低下のため急性期に心内膜心筋生検が施行されTTCと診断された20例(TTC群)と、不整脈(房室ブロックや洞不全症候群)の原疾患として一次性心筋症除外目的に左室心内膜心筋生検が施行され心筋症が否定された20例(non-TTC群)を対象に、臨床的特徴および病理学的特徴についての比較検討を行った。病理学的には一般染色および、カテコラミン過剰亢進時にβアドレナリン受容体(β-AR)のdesensitizationやdown-regulationに関与するG-protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2)やβarrestin2に対

する抗体を用いた蛍光免疫染色により評価した。

### (倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。

患者の診療記録や検査結果といった個人情報の保護には十分配慮する。この試験で得られた記録は各参加医師が保管する。研究の結果などを学会または誌上に発表する際には個人を特定できないように配慮する。

本研究の実施にあたり、下記の事項を原則として患者本人によく説明し、自由意思による同意を文書にて得る。

- 1) 本研究の内容・目的について
- 2) 研究への参加同意について
- 3) 同意の撤回について
- 4) 研究の方法について
- 5) 研究に参加することによって予想される利益と不利益について
- 6) 他の治療法とその内容について
- 7) 研究参加に関する費用について
- 8) 研究の倫理審査について
- 9) 人権・プライバシーの保護について
- 10) 質問の自由

なお、本研究は本学倫理委員会での審議、承認を得て行うものである。

## C. 研究結果

血液検査では TTC 群は non-TTC 群と比較して入院時補正 Ca 濃度が低値(9.0±0.4 mg/dl vs 9.3±0.4 mg/dl, p=0.0208)であった。一般染色において, TTC 群では non-TTC 群と比較して過収縮帯が多く認められ(p=0.0114), 間質線維化面積率も 有意に高値であった(12.2±7.5% vs 6.5±3.0%, p=0.0029)。蛍光免疫染色において, 心筋細胞における GRK2 陽性面積率は TTC 群において有意に高値(48.2±17.6% vs 15.2±10.2%, p<0.001)であり,  $\beta$ arrestin2 陽性面積率も TTC 群において有意に高値 (30.5±11.6% vs 8.8±5.8%, p<0.001)であった。

## D. 考察

急性期のたこつぼ心筋症の心筋組織では既知の報告通り過収縮帯が多く認められた。これは入院時 Ca 濃度低値と関連があると考えられた。免疫染色では TTC 群において GRK2 および  $\beta$ arrestin2 が有意に up-regulation されていた。このことから、カテコラミン過剰亢進により  $\beta$ -AR の desensitization や down-regulation が生じていることが示唆された。

## E. 結論

今回の検討により, たこつぼ心筋症ではカテコラミン毒性が発生機序の一因であることが病理学的に初めて示唆された。

研究協力者：

奈良県立医科大学 第1内科 尾上健児  
中野知哉

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

未発表

### 2. 学会発表

平成 27 年 11 月 米国フロリダ州オーランドで開催の American Heart Association Scientific Session 2015

平成 27 年 12 月 神戸市で開催の第 37 回心筋生

## 検研究会

平成 28 年 3 月 仙台市で開催の第 80 回日本循環器学会学術集会

上記で発表

## 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

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

—たこつぼ型心筋症における交感神経活動の異常亢進と心筋内酸化ストレス  
の関係に関する検討—

研究分担者：矢野 雅文（山口大学大学院医学系研究科・器管病態内科学）

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

たこつぼ型心筋症の発症の機序としては、カテコラミン心筋障害説が有力と考えられているが、その詳細な機序に関しては未だ、明らかではない。そこで、情動的ストレスにより発症したたこつぼ型心筋症（TC）患者において、情動的ストレスによる交感神経活動の異常亢進と心筋内酸化ストレスの関係を明らかにし、心筋内酸化ストレスが一過性左室機能障害の原因であるか否かについて、急性心筋梗塞（AMI）患者と比較検討した。

B. 研究方法

当院CCUに緊急入院となった10人のTC患者と、10人の左冠動脈前下行枝病変のAMI患者において、心電図検査、心エコー図検査、心臓カテーテル検査を行い、入院日から1週間、血清カテコラミン濃度とDNAの酸化障害のマーカーである尿中8-hydroxy-2'-deoxyguanosine（8OHdG）の測定を行った。

（倫理面への配慮）

患者の名前は匿名化され、そのデータは、名前や個人を特定できないように個人情報の秘密は厳重に守られ、第三者には絶対わからないように配慮してある。

C. 研究結果

TCの患者では、入院時、冠静脈洞から採血したノルエ

ピネフリン（NE）、8OHdGの濃度は、大動脈根部から採血したNE、8OHdG濃度より有意に高値であった。心筋逸脱酵素のピーク値は、TCの患者に比較してAMIの患者において有意に高値であったが、TCの患者の第一病日目の末梢血NEおよび尿中8OHdG濃度は、AMIの患者のNE、尿中8OHdG濃度に比較して有意に高値であった。TC、AMI患者の入院1週間のNE濃度、尿中8OHdG濃度のプロファイルは、TCの患者の方がAMIの患者より高い傾向にあった。また、初日の冠静脈洞と大動脈根部の間の血中8OHdG濃度差および尿中8OHdG濃度は左室心筋障害の程度をあらわすwall-motion scoreと有意な正相関を示した。冠静脈洞と大動脈根部で採血したNE濃度の差および末梢NE濃度とwall-motion scoreとの間には相関がみられなかった。

D. 考察

カテコラミンの過剰な上昇は細胞内からのCa過負荷を引き起こし、cyclic AMP（cyclic adenosine monophosphate-mediated protein kinase A）の活動を介して心筋組織の障害を引き起こす。カテコラミンが細胞内Ca過負荷を引き起こす一つのメカニズムとして、筋小胞体のリアノジン受容体チャンネルに作用し、拡張期にCa<sup>2+</sup>リークを引き起こしていることが挙げられる。過剰な細胞内Ca<sup>2+</sup>がミトコンドリア内nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidaseを活性化し、その結果、ミト

ミトコンドリア内に活性酸素種が過剰に産生されることが実験的に報告されている。過剰なカテコラミンの放出が活性酸素種の産生を促し、Na<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>トランスポーターに関与して、筋小胞体へのCa<sup>2+</sup>流入と放出を引き起こすことによって心筋細胞の機能不全を引き起こしていると考えられる。これらを併せて考えると、過剰なカテコラミンの分泌が、細胞内Ca<sup>2+</sup>過負荷と心筋内酸化ストレス亢進に多大に関与していることが示唆される。このように、カテコラミンの分泌が活性酸素種-Ca<sup>2+</sup>過負荷の相互関係を増悪させ一過性左室機能障害が生じると考えられる。

特になし

## 2. 実用新案登録

特になし

## 3. その他

特になし

## E. 結論

TCの患者において、交感神経活動の異常亢進により産生された心筋内酸化ストレスは一過性左室機能障害に強く関与していることが示唆された。

研究協力者：

小林茂樹

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Seiko Oda, Shigeki Kobayashi, Takuma Nanno, Hironori Ishiguchi, Takeki Myoren, Wakako Murakami, Mamoru Mochizuki, Tetsuro Oda, Shinichi Okuda, Jutarō Yamada, Takayuki Okamura, Masunori Matsuzaki, Masafumi Yano. Relationship between the myocardial oxidative stress and cardiac sympathetic hyperactivity in patients with takotsubo cardiomyopathy. Bulltin of the Yamaguchi Medical School, in press.

### 2. 学会発表

2015年11月14日 第3回「瀬戸内心臓討論会」山口市  
「たこつぼ型心筋症の分子学的機序解明  
: たこつぼ型心筋症の一過性の心筋障害には心筋内酸化ストレスが関与している」小田聖子、小林茂樹、南野巧真、石口智博、明連武樹、奥田真一、山田寿太郎、岡村誉之、矢野雅文

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

# 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

—二次元 HPLC を用いた心筋症患者の血中・尿中分岐鎖キラルアミノ酸含量解析—

研究分担者：井手 友美（九州大学大学院医学研究院循環器内科学）

### 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。

### A. 研究目的

慢性心不全は心臓に器質的・機能的異常が生じて心臓のポンプ機能が低下した病態である<sup>8)</sup>。2008年時点での日本における心不全推定患者は約5万人であり、患者数は今後ますます増加すると考えられている。慢性心不全患者では病状の悪化にともない筋力が低下する傾向がある<sup>8,10)</sup>。体重減少及び筋力低下が認められる症例は予後が不良であるが、筋力低下の詳しいメカニズムは明らかにされていない。また、慢性心不全治療の基本に食事療法があるが、現在具体的な介入法が示されているのは水分とナトリウムについてのみであり、筋力低下に対する具体的な栄養介入は確立していない。しかしながら筋力低下は活動量低下や食事摂取量減少に付随する低栄養によりさらなる筋力低下を引き起こし、慢性心不全の予後を大きく左右するため、メカニズムの解明及び具体的な介入方法の確立が望まれている。

疾患や生理状態を鋭敏に反映する試料として、血液及び尿が臨床現場で広く利用されている。慢性心不全患者における血中・尿中の分岐鎖アミノ酸含量測定は、筋力低下の診断指標となる可能性が指摘されているとともに、筋力低下のメカニズム解明、アミノ酸含量制御法の確立を通して治療への展開が期待される。分岐鎖アミノ酸を含むタンパク質構成アミノ酸のうち、Glyを除く全てのアミノ酸には鏡像異性体であるD体とL体が存在する。近年の分析技術の進歩に伴い哺乳類体内におけるD-アミノ酸について

の研究が進み、D-アミノ酸はL体とは異なる機能性分子であることが次々と示されている。したがって血液や尿を含めて生体試料中のアミノ酸分析はキラルを区別する必要がある。本研究では九州大学薬学部浜瀬健司准教授が開発した蛍光誘導体化試薬 4-Fluoro-7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole (NBD-F)と二次元 HPLC システムを組み合わせた高感度かつ高選択的な分岐鎖キラルアミノ酸分析法により、D体とL体を明確に区別した臨床試料分析を行うことにより、心不全の病態ならびに分岐鎖キラルアミノ酸の含量変動と筋力低下に関し新たな知見が得られると考えられる。

そこで本研究では高感度二次元 HPLC システムを用い、慢性心不全患者の血液及び尿試料に含まれる分岐鎖キラルアミノ酸含量を解析し、心不全との関連について考察した。

### B. 研究方法

#### 心不全患者血清および尿中のアミノ酸の蛍光誘導体化およびキラルアミノ酸の二次元 HPLC 分析

九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会にて承認（承認番号 27-124）を得、九州大学病院入院中の心筋症患者について血中および尿中のアミノ酸分析を行った。

血漿は水とメタノールを加えて遠心分離し上清を得た後、減圧乾固した残渣を水で再溶解した。尿は水で10倍に希釈して使用した。これらの試料及びアミノ酸標品水溶液に 400 mM ホウ酸塩緩衝液と 40 mM 4-Fluoro-7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole (NBD-F)アセトニトリル溶液を加え 60°C で2分間加熱した。反応液に 0.5%トリ

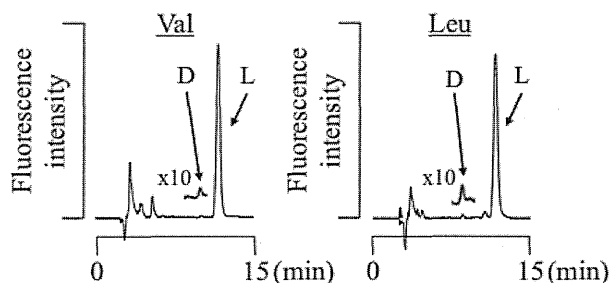
フルオロ酢酸水溶液を加えた後、下記の二次元 HPLC で分析した。

二次元 HPLC 装置の一次元目にはモノリス型マイクロ ODS カラム (内径 0.53 mm、全長 1000 mm) を用い、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 25%テトラヒドロフラン水溶液を移動相とした。各アミノ酸画分をオンラインで二次元目に導入し、パークル型セミマイクロキラルカラムである Sumichiral OA-3200S (内径 1.5 mm、全長 250 mm) を用いて光学分割を行った。移動相は 1%ギ酸を含有するメタノールとアセトニトリルの混合溶液 (1:1) とした。検出は励起波長 470 nm における 530 nm の蛍光発光により行った。

(倫理面への配慮)

全ての患者さんについて十分な説明と同意を取得した上で試験を実施した。また、個人情報にも配慮した。

### C. 研究結果



ークが認められたほか、D-Val 及び D-Leu の内在も確認された (Fig. 2)。本分析法を用い、心不全患者及び健常人における血中・尿中分岐鎖キラルアミノ酸含量を比較した。その結果、尿試料については L 体、D 体ともに二群間で有意な含量差は認められなかった。血液試料では、慢性心不全患者の L 体分岐鎖アミノ酸含量が健常人と比較し有意に低値であることが示された (Fig. 3)。以上の結果から慢性心不全患者において分岐鎖アミノ酸が不足している可能性が示され、積極的な摂取の必要性が示唆された。

#### 分岐鎖アミノ酸摂取後の血中・尿中含量変化

健常人7名に対して分岐鎖アミノ酸 (Val 0.3 g、Leu 1.2 g、Ile 0.3 g) を含有するサプリメントを空腹時摂取し、サプリメント摂取前及び摂取後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間における血中及び尿中分岐鎖キラルアミノ酸含量を測定した。血中では D 体含量に変化は認められなかったが、L 体含量は摂取後速やかに上昇し、約 30 分で最高値に達した。摂取前と比較し、L-Ile 及び L-Val については摂取から 1 時間、L-Leu については摂取から 2 時間は血中濃度が高値であったが、摂取から 3 時間後には全ての分岐鎖アミノ

酸の血中含量は摂取前と同程度まで低下した (Fig. 4)。

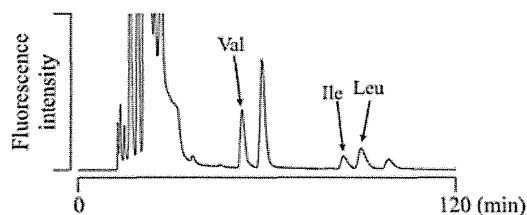


Fig. 1 Reversed-phase separation of NBD-amino acids in the human plasma

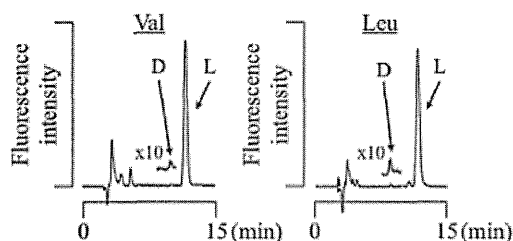


Fig. 2 Enantiomer separation of NBD-Val and Leu in the human urine

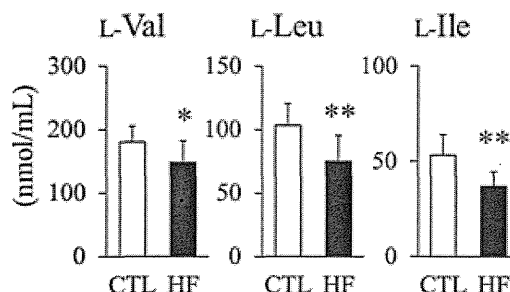


Fig. 3 Concentration of L-Val, L-Leu and L-Ile in the plasma of control and heart failure patients

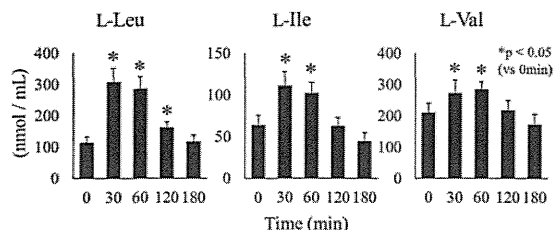


Fig. 4 Time course of L-BCAA in the plasma after taking BCAA containing supplement

## D. 考察

以上のもとに今後分岐鎖アミノ酸が筋力低下に対して最も効果を示す摂取タイミングを検討する予定である。現在、慢性心不全患者への経口摂取による分岐鎖アミノ酸の効果を検討中であり、心不全に付随した筋力低下治療につながることを期待される。

## E. 結論

心不全患者における分岐鎖アミノ酸の分析方法の開発を行った。心不全患者では分岐鎖アミノ酸の低下が示唆され、積極的補充の有用性が示唆される。

研究協力者：

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Fujino T, Higo T, Tanoue Y, Ide T. FDG-PET/CT for driveline infection in a patient with implantable left ventricular assist device. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*

### 2. 学会発表

高吉真弥、新井しのぶ、浜瀬健司、井手友美、  
心不全患者では血中分岐鎖アミノ酸濃度が低置である。  
(2015年7月) 第21回日本心臓リハビリテーション学会

藤野剛雄、肥後太基、坂本隆史、田ノ上禎久、井手友美「植え込み型補助人工心臓装着後の入院期間に影響する因子の検討」第53回日本人工臓器学会大会(2015年11月東京)、シンポジウム

藤野剛雄、肥後太基、坂本隆史、井手友美、牛島智基、田ノ上禎久、富永隆治、砂川賢二「LVAD装着後の患者管理」第36回日本循環制御医学会総会(2015年6月愛知)、シンポジウム

## 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

—心不全関連遺伝子の網羅的解析、IV 特に非翻訳領域の重要性—

研究協力者：豊岡 照彦（北里大学・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。

A. 研究目的

HCM、DCMやHDCM等の各種の心筋症は急性/慢性の重症心不全(HF)を合併する。一方、HFは虚血性、代謝性、感染性、家族性疾患に併発し、発症原因は多様で、その発症頻度も患者の高齢化と共に急増している。高血圧、動脈硬化やメタボ等のcommon diseaseと同様、多遺伝子性で(polygenic)、病態が大きく修飾される。また、治療も薬物/非薬物性から心移植まで、個人化医療が求められる。

更に、核遺伝子に加え、ミトコンドリア(mt)遺伝子変異がATP合成(Toyo-oka *et al.*, *Circulation*, 1992)と、apoptosisを介して心機能に影響する(Toyo-oka *et al.*, *PNAS*, 2004。特に邦人はhaplogroupが白人と異なり(Shin *et al.*, *Am J Hum Genet*, 2000)、顕著な民族差(ethnicity)を示すが、海外や市販のmicroarrayによる遺伝子解析は白人中心で日本人を含む東洋人の解析には厳密な予備検討を要する。

B. 研究方法

1. 解析試料

上記のDCMを含む種々の原因による心不全患者の末梢血とLVAD手術時、または心移植時の心筋組織を得た。また人種差を探る目的で、下記の海外の共同研究機関から分与頂いた冷凍保存の心筋から既報に従ってgenomic DNAを精製した(Kato *et al.*, *Lancet* 1995;Hori *et al.*, *Curr Pharm Biotechnol.* 2003)。

2. 遺伝子解析

ゲノムレベルの遺伝子解析には解析の信頼性確認のため、市販のmicroarrayとして過去の大規模GWASの世界標準と位置付けられる数社のplatformを用いて比較した。最終的にSanger法によるdirect sequencingで変異同定した。

(倫理面への配慮)

研究協力者全員が所属研究機関の倫理委員会の議を経て、学内承認を得た後に、ヘルシンキ宣言に準拠したヒト遺伝子解析に関する国内8学会の提言を遵守して解析した。下記の研究協力者がドイツ国内から供与された白人試料は全て心移植試料であり、事前に州政府の倫理委員会承認を得た。

C. 研究結果

1. 遺伝子解析の概要

我々は一昨年の本班会議で約70万のSNPによる大まかな結果を発表し、生理的意義の機能同定が容易なexon部分のmissense変異と挿入/欠失変異について討論した。本年はイントロン内の変異とORFの5'上流、または下流の3'非翻訳領域の変異を提示し、その病態生理学的意味を議論したい。

以前Nature誌とNature Genetics誌に記載された世界規模の10万人以上の大規模遺伝子解析に関する4論文で現在でも東洋人には皆無とされているが、我々は日本人の独立した6家系、11人に確認された実例を供覧する。逆に、下記論文1はHPVによるガンウイルスの発見は10年以上、ドイツ国外では受理されなかったが、最終的にノーベル賞に至った快挙



を紹介した。Top journalに掲載されても、海外の結果を鵜呑みにする危険性を明示している。

## 2. 配列変異以外の遺伝子要因

遺伝子配列自体に変化が無い場合でもコピー数変異、発現調節部位変異により転写産物(pro-mRNA)の長さが異なる結果、mRNAの生物学的半減期、転写効率や翻訳過程に影響して transgene の発現量が増減する。更に近年、注目されている miRNA や epigenetic な DNA のメチル化/脱メチル化も gene-silencing 効果により発現調節に関与する。

## D. 考察

注目すべき変異として多種の haplogroup により、一見無縁な遺伝子群の相互作用で、罹患頻度と重症度が変化した。特記すべき点として、従来、環境因子として解析から除外されていた高地や寒冷地の気候に耐えた住民の末裔が日本人の 10~20%を占め、低酸素負荷や発熱関連遺伝子を有する。その結果、スポーツや虚血性疾患との関わりが遺伝疫学的に解明されつつある。

更に、網羅的な解析により薬物代謝酵素の変異の有無を確認可能で、心不全の薬物治療/非薬物治療の選択、最適薬剤と、その至適投与量の決定など、患者の個別医療に繋がる。従来、遺伝子変異による DCM 末期の患者の治療は絶望視されていたが、適切な薬物選択により 80 代まで QOL を保って日常生活が可能だった具体例を提示する。

## E. 結論

遺伝子の多様性は人類分化の証左でもある。今後の遺伝子解析は網羅的配列決定に加え、学際的な考察が必要となり、多面的、かつ、総合的なアプローチが求められる。その結果、個別化医療(Tailored medicine)が既に始まりつつある事を強調したい。

研究協力者：

1. 阿古潤也、北里大・循環器内科
2. 小野 稔、東京大学・心臓外科教室
3. 許 俊鋭、東京都健康長寿医療センター
4. 豊岡理人、東京大学・人類遺伝学教室
5. 徳永勝士、東京大学・人類遺伝学教室
6. S.Kostin、Max-Planck Inst, Exp.Pathol.

7. J.Schaper、Max-Planck Inst, Exp.Pathol.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

豊岡照彦、Dr ツアハウゼンの研究軌跡、毎日メディカルジャーナル (MMJ) 11, 1, 2015.

豊岡照彦、循環器病の診断と治療の 10 年。MMJ 11, 162-163, 2015.

豊岡照彦、MMJ

### 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

—心筋症における心筋生検有用性の相違に関する検討—

研究協力者：竹石 恭知（福島県立医科大学 循環器血液内科学講座）

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

心筋生検は心筋症診断において重要であるが、侵襲を伴うため、適応は慎重に考慮されるべきである。一方、各種心筋症診断における心筋生検有用性の相違については明らかでない。

B. 研究方法

心筋生検前後の診断の相違について後向きに調査した。  
（倫理面への配慮）  
診療情報の後向き調査であり、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

拡張型心筋症疑い（D群143例）、肥大型心筋症疑い（H群75例）、その他心筋症疑い（C群160例）の合計378例（平均56歳、男性234例）を対象とした。各群における生検後の診断は以下の通りであった。D群：拡張型心筋症に矛盾せず（113例、79.0%）、サルコイドーシス（1例、0.7%）、非特異的所見（29例、20.3%）、H群：肥大型心筋症（29例、38.7%）、アミロイドーシス（3例、4.0%）、Fabry病（2例、2.7%）、非特異的所見（41例、54.7%）、C群：アミロイドーシス（3例、1.9%）、肥大型心筋症（2例、1.3%）、サルコイドーシス（2例、1.3%）、Fabry病（2例、1.3%）、非特異的所見（151例、94.4%）。生検前後の

臨床診断一致率はD群（79.0%）、H群（29.0%）、C群（0%）であった。

D. 考察

拡張型心筋症の診断における心筋生検の有用性は相対的に低い。一方、肥大型心筋症を疑う症例では心筋生検が特に有用である可能性が示唆された。

E. 結論

適応を慎重に考慮した心筋生検の実施は有用である。

研究協力者：

義久精臣、菅野優紀、鈴木聡、及川雅啓、小林淳

F. 研究発表

1. 論文発表

Miura S, Yoshihisa A, Suzuki S, Oikawa M, Takeishi Y. Association of hypocalcemia with mortality in hospitalized patients with heart failure and chronic kidney disease. J Card Fail. 21(8): 621-627, 2015

Yoshihisa A, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Takeishi Y. Beneficial effects of positive airway pressure therapy for sleep-disordered breathing in

heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. Clin Cardiol. 38(7): 413-421, 2015

Shimizu T, Yoshihisa A, Kanno Y, Oikawa M, Takeishi Y. Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 309(7): H1123-H1129, 2015

## 2. 学会発表

心筋症における心筋生検有用性の相違に関する検討. 第63回日本心臓病学会学術集会, 横浜, 2015年9月

心筋症における心筋生検有用性の相違に関する検討. 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7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

—不整脈源性右室心筋症の診断基準を用いた長期予後予測—

研究協力者：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。

（倫理面への配慮）

本研究については東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

A. 研究目的

不整脈源性右室心筋症（ARVC/D）は心室性不整脈と右室への脂肪浸潤を特徴とする心筋症であり、緩徐に進行し、右室、左室の機能障害を引き起こす。<sup>1)</sup>2010年に診断基準 Task Force Criteria (2010 TFC)が改訂された。<sup>2)</sup>この基準は6つのカテゴリ（右室の構造や機能・病理組織・心電図の脱分極・再分極・心室性不整脈・家族歴）からなり、本疾患の心血管死および突然死のリスク因子が含まれている。<sup>2,3)</sup>しかし、これら単一のリスク因子のみではARVC/D患者の予後予測としてその精度は低い。<sup>3)</sup>このため、リスク因子を加算化することで予後予測のリスク層別化を行うことができれば、ARVC/D患者の治療方針を判断する根拠および治療の個別化に役立つ可能性がある。本研究では、2010 TFCを用いたスコアリングがARVC/Dの予後予測に有用であるかを検討した。

B. 研究方法

1974年から2012年に当院でARVC/Dと診断した90人を後ろ向きに検討した。評価項目は主要血管イベント（心血管死、心不全入院、心室頻拍・細動）とし、2013年12月31日までのイベントについて調査した。2010 TFCは各々大項目と小項目から構成される6項目からなり、大項目を2点、小項目を1点とし、その合計をリスクスコアとした。スコアは4-12点となり、4-6点をA群、7-9点をB群、10-12点をC群と分け、比較した。

C. 研究結果

対象は90人、ARVC/D診断時の平均年齢は44±15歳で、71%に心室頻拍の既往があった。（表1）

表1. 患者背景

Variables	Total (n = 90)
Sex (Male)	69 (76%)
Age at diagnosis (years)	44±15
Family history of ARVC/D	9 (10%)
Previous sustained VT	64 (71%)
Previous VF/cardiac arrest	3 (3%)
Nonsustained or sustained VT of LBBB	74 (82%)
LVEF (%)	52±14
RVEF (%)	30±12
NYHA functional class at diagnosis	
I	74 (82%)
II	12 (13%)
III/IV	4 (4%)
ECG characteristics	
Inverted T wave in right precordial leads (V1-V3)	47 (52%)
Epsilon wave	39 (43%)
Signal-averaged ECG (n=85)	
Ventricular late potential	79 (92%)
Holter recording (n=79)	
VPB (>500/24hour)	63 (93%)
Right ventricular biopsy (n=81)	
Regional myocytes <60% with fibrous replacement	40 (49%)
Regional myocytes 60-75% with fibrous replacement	41 (51%)
ICD implantation	16 (18%)
Catheter ablation	31 (34%)
Medications	
Beta-blockers	22 (24%)
ACE inhibitors/ARBs	28 (31%)
Amiodarone	38 (42%)
Sotalol	2 (2%)
Other antiarrhythmics	17 (19%)
Digitalis	4 (4%)
Diuretics	13 (14%)
Anticoagulation	14 (16%)

Values are n (%) or mean±SD.

リスクスコアの平均は $8 \pm 2$ 点で、A群が25人、B群が49人、C群が16人であった。(図1)

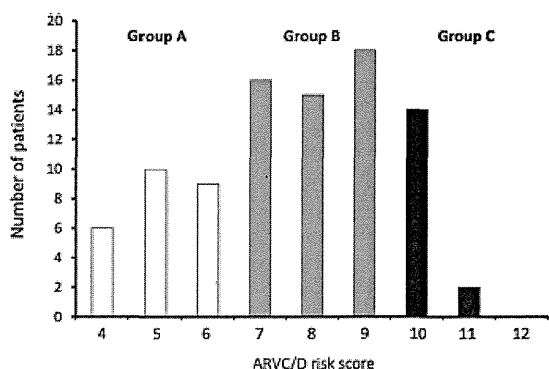


図1. ARVC/D リスクスコアの分布

平均観察期間  $10.2 \pm 7.1$  年で、19人に心血管死、28人に心不全入院、47人に心室頻拍・細動を認めた。(図2)

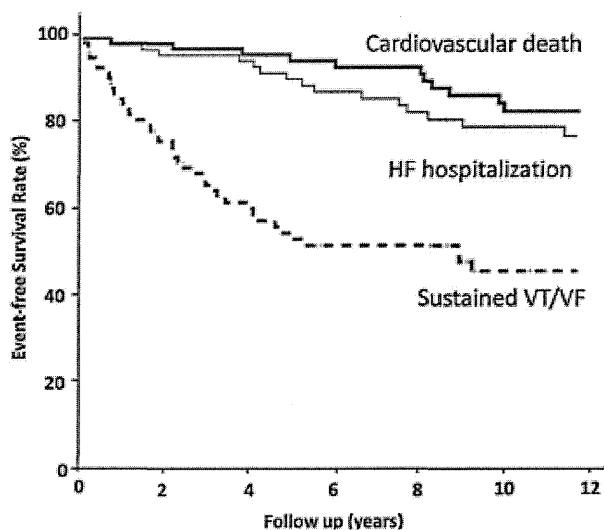


図2. ARVC/D 患者における診断後の心血管死、心不全入院、持続性心室頻拍/細動の累積発現率

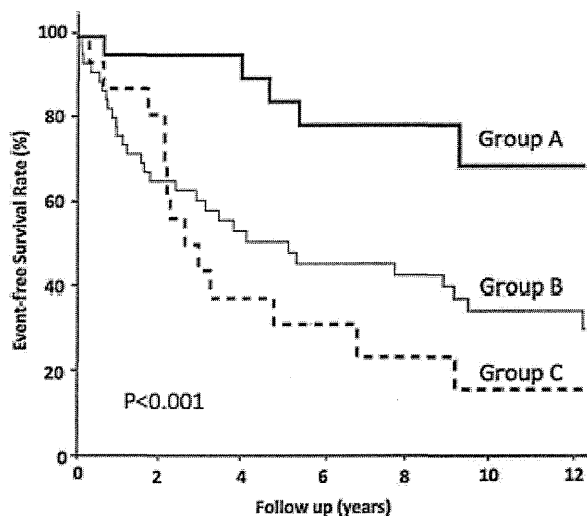


図3. ARVC/D 患者の各グループによる主要心血管イベントの累積発現率

B群とC群はA群に比し、主要血管イベントの発生リスクが有意に高かった (HR: 4.80; 95%CI: 1.87-12.33;  $P=0.001$ , HR: 6.15; 95%CI: 2.20-17.21;  $P=0.001$ )。 (図3)

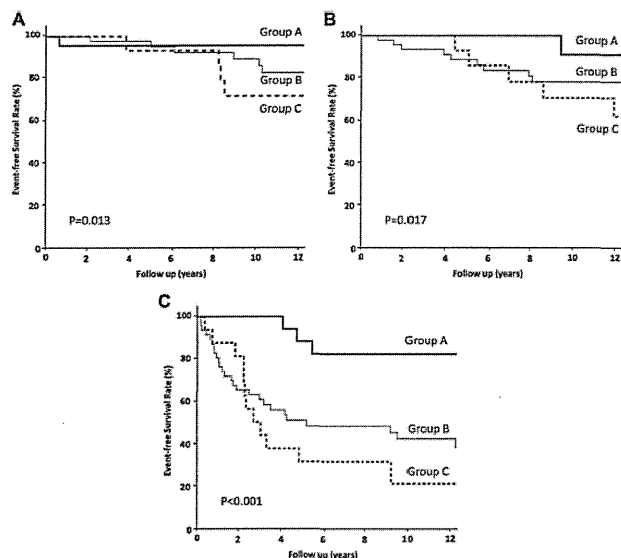


図4. ARVC/D 患者の各グループによる(A)心血管死、(B)心不全入院、(C)持続性心室頻拍/細動の累積発現率

またB群とC群はA群に比し、心室頻拍・細動の発症リスクが有意に高かった (HR: 6.64; 95% CI: 2.00-22.03;  $p=0.002$ , HR: 9.18; 95%CI: 2.60-32.40;  $p=0.001$ )。

#### D. 考察

今回の長期観察研究から、2010 TFC に基づいたリスクスコアが ARVC/D の主要血管イベントの発生予測に有用と考えられた。とくに心室頻拍・細動による突然死は ARVC/D で最も多い死因であり、そのリスク因子が 2010 TFC の 4 カテゴリに含まれている。ARVC/D は病態が長期にわたって進行するため、その予後予測は困難である。これまで ARVC/D の心血管イベントに関するリスク因子はいくつか報告されているが、単一因子のみでは精度が低くリスク層別化には限界があった。われわれが提唱したリスクスコアは 2010 TFC の項目を加算することでリスク層別化に応用できる可能性があり、臨床的意義が高いと考えられた。

#### E. 結論

今回の長期観察研究から ARVC/D の患者において、診断基準である 2010 TFC に基づいたリスクスコアが、主要血管イベント発現の予測に有用であることが示唆された。

(参考文献)

1. Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 2009; 373:1289-1300
2. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010; 121:1533-1541
3. Zorzi A and Corrado D. Risk stratification and prognosis. In: Brunckhorst C, Duru F, editors. *Current Concepts in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/ Dysplasia*. Minneapolis, MN: Cardiotext Publishing, 2014:105-116.

研究協力者：

菊池規子（東京女子医科大学循環器内科）  
弓野大（東京女子医科大学循環器内科）  
鈴木敦（東京女子医科大学循環器内科）  
萩原誠久（東京女子医科大学循環器内科）

F. 研究発表

1. 論文発表

Kikuchi N, Yumino D, Shiga T, Suzuki A, Hagiwara N. Long-Term Prognostic Role of the Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *J Am Coll Cardiol EP* 2015; 2:107-115

Kikuchi N, Nunoda S, Serizawa N, Suzuki A, Suzuki T, Fukushima K, Uto K, Shiga T, Shoda M, Hagiwara N. Combination therapy with corticosteroid and mycophenolate mofetil in a case of refractory cardiac sarcoidosis. *Journal of Cardiology, Cases* 2016;13:125-128.

2. 学会発表

菊池規子, 飛田尚重, 服部英敏, 芹澤直紀, 鈴木敦, 弓野大, 鈴木豪, 志賀剛, 庄田守男, 萩原誠久. Atrial arrhythmia is a marker of disease progression in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: Impact of Heart Rate on the Occurrence of Life-Threatening Arrhythmia in Heart Failure Patients with Cardiac Resynchronization Therapy. 第79回日本循環器学会学術集会 2015.04

菊池規子, 弓野大, 飛田尚重, 服部英敏, 芹澤直紀, 鈴木敦, 南雄一郎, 鈴木豪, 志賀剛, 庄田守男, 萩原誠久. Clinical Phases Vary with Disease Stage in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. 第79回日本循環器学会学術集会 2015.04

菊池規子, 弓野大, 鈴木敦, 志賀剛, 庄田守男, 萩原誠久. ARVC/D の臨床病期 -長期フォローアップからの検討- 第1回心筋症研究会 2015.07

Shiga T, Kikuchi N, Suzuki A, Hagiwara N. Pharmacological therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia. Symposium 14 Approach for ARVC (Genetic, Medical Therapy, Catheter ablation)—From Bench to Bedside—. 第30回日本不整脈学会学術大会／第32回日本心電学会学術集会合同学術大会 2015.07

菊池規子, 布田伸一, 岩朝薫, 芹澤直紀, 鈴木敦, 鈴木豪, 福島賢慈, 百瀬満, 志賀剛, 庄田守男, 萩原誠久. The combination therapy of corticosteroid and mycophenolate mofetil in a case of refractory cardiac sarcoidosis. 第19回日本心不全学会 2015.10

菊池規子, 志賀剛, 鈴木敦, 逸見隆太, 柴橋英次, 服部英敏, 柳下大悟, 芹澤直紀, 江島浩一郎, 弓野大, 庄田守男, 萩原誠久. Prognostic Role of Atrial Tachyarrhythmia in ARVC/D. 第80回日本循環器学会学術集会 2016.03

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

—特発性心筋症の原因遺伝子変異に関する研究—

研究協力者：木村 彰方（東京医科歯科大学・難治疾患研究所）

### 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

肥大型心筋症はサルコメア遺伝子やサルコメア関連遺伝子の変異に起因することが判明しており、我々の研究では家族歴がある症例では約半数、家族歴がない（もしくは不明）な症例でも約15%にサルコメア遺伝子の変異が見出される。一方、スポーツ選手などではスポーツ心臓と呼ばれる心肥大や心電図異常を生じることが知られているが、とりわけ若年者では肥大型心筋症との鑑別が困難なことがある。欧米における研究では、スポーツ心臓を呈する若年者でも家族歴調査、心電図検査、心エコー検査をすると肥大型心筋症とは区別可能であるとされているが、これまでにスポーツ心臓を呈するスポーツ選手を対象としたサルコメア遺伝子変異の検索を行った報告はない。そこで、スポーツ心臓と肥大型心筋症における遺伝子変異に関する相違を明確にすることを目的として、スポーツ心臓者におけるサルコメア遺伝子群の変異検索を行い、肥大型心筋症との相違について検討した。

### B. 研究方法

スポーツ競技者で、明らかな心筋症家族歴がなく、心電図異常所見（左室肥大、ST-T異常、房室ブロック）を示した102名（年齢18歳～28歳）を対象とした。102名の対象中で、心エコー検査で明らかな左室肥大所見を呈していた者は7名のみであった。これらについて、肥大型心筋症の主要な原因遺伝子である *MYH7* (exon 3-25), *MYBPC3*

(全 exon), *TNNT2* (全 exon) および *TNNI3* (全 exon) について、ダイレクトシーケンスによって変異を検索した。スポーツ心臓者に見出された変異については、公的塩基配列データベース (dbSNP, 1000 genomes, Human Genome Variation database, ClinVar database) に登録されているかどうかを検討するとともに、*in silico* 解析 (PolyPhen-2, Mutation Taster, PROVEAN) によって機能異常を予測した。また、対照として、肥大型心筋症患者で、明らかな華族歴を有する162例および孤発例100例の変異データを検討し、スポーツ心臓者に見出されたサルコメア変異 (*MYBPC3* Arg160Trp, *MYH7* Glu935Lys) と同一変異を有する家族性肥大型心筋症例のうち家系構成員のDN試料が収集できた2家系についても検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究に係るヒトゲノム遺伝子解析研究は、東京医科歯科大学難治疾患研究所倫理審査委員会による審査を受けて承認された研究計画（承認番号：2013-16、課題名：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）に従って実施した。

### C. 研究結果

スポーツ心臓者102名についてサルコメア遺伝子群の塩基配列を解析したところ、これまでに知られている同義置換10種以外に、非同義置換4種 (*MYH7* Glu935Lys, *MYBPC3* Arg160Trp, *MYBPC3* Thr1046Met, *TNNT2* Lys235Arg) を検出

した。非同義置換は疾患と関連する可能性があるが、これらのうち *TNNT2* Lys235Arg は遺伝的多型としてよく知られているものであった。他の3種については、*MYH7* 変異は1例、*MYBPC3* 変異はそれぞれ2例ずつに認められているが、いずれも肥大型心筋症の原因変異として報告されているものであった (表1)。

これらのミスセンス変異のうち *MYBPC3* Thr1046Met については、健常者データベースにも登録されていること、ClinVar データベースでは病原性が確実でないこと、また *in silico* 解析で機能障害が予測されないことから、遺伝的多型であると考えられた。

一方、*MYBPC* Arg160Trp については、健常者データベースには登録されていないこと、*in silico* 解析で機能障害が予測されたため、病因変異である可能性が考えられたが、ClinVar データベースでは病原性が確実でないことから、さらなる検討が必要であると考えられた。

これに対して、*MYH7* Glu935Lys 変異については、健常者データベースにないこと、ClinVar データベースで病因変異であるとされていること、*in silico* 解析で機能障害が予測されるため、病因変異であると推定された (表1)。

られた (図1)。

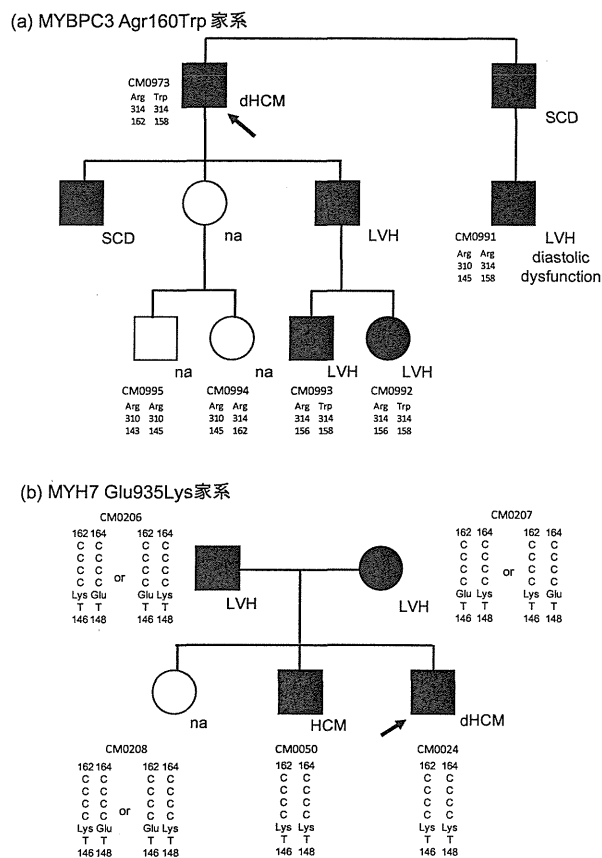


図1 肥大型心筋症家系におけるサルコメア変異と疾患との連鎖

表1 スポーツ心臓者に検出されたサルコメア遺伝子変異

gene	exon number	nucleotide change	amino acid change	PolyPhen-2	Mutation Taster	PROVEAN	dbSNP ID	ClinVar database description	1000 genomes database*	HGV database**
<i>MYH7</i>	23	c.2803G>A	Glu935Lys	Possibly damaging (score: 0.766)	Disease causing	Deleterious (score: -2.691)	rs121913639	pathogenic OMIM: 160760.0019	not found	not found
<i>MYBPC3</i>	4	c.478C>T	Arg160Trp	Probably damaging (score: 0.999)	Disease causing	Deleterious (score: -4.970)	rs193068692	conflicting interpretation of pathogenicity	GMAF: 0.0006 JPT: 0.0000	not found
<i>MYBPC3</i>	27	c.3137C>T	Thr1046Met	Benign (score: 0.007)	Polymorphism	Neutral (score: -1.416)	rs371061770	conflicting interpretation of pathogenicity	GMAF: 0.0004 JPT: 0.0048	0.0110
<i>TNNT2</i>	14	c.758A>G	Lys253Arg	Benign (score: 0.146)	Polymorphism	Neutral (score: -1.523)	rs3730238	benign	GMAF: 0.0974 JPT: 0.0721	0.0622

\*; frequency of minor allele (variant) in 1000 genomes, GMAF, global minor allele frequency, JPT: minor allele frequency in Japanese panels

\*\*; frequency of variant in Japanese subjects retrieved from human genetic variation database.

そこで、我々が有している変異検索が終了している肥大型心筋症パネルについて検討したところ、*MYBPC* Arg160Trp、*MYH7* Arg935Lys 変異を有する発端者がそれぞれ1例あり、また家系試料も存在することから、家系内での変異と肥大型心筋症との連鎖とハプロタイプ解析を実施したところ、*MYBPC* Arg160Trp は当該家系内で肥大型心筋症と連鎖しないことから、病因変異ではないと考えられた (図1)。これに対して、*MYH7* Glu935Lys は肥大型心筋症との連鎖が確認されたことから、病因変異であると考

#### D. 考察

本研究においてスポーツ心臓者102名中5名に肥大型心筋症の原因であると報告されている3種のサルコメア変異が検出された。しかしながら、このうち2種の変異 (*MYBPC3* Arg160Trp、*MYBPC3* Thr1046Met) は、本研究によって肥大型心筋症の病因ではないと考えられた。これら2種の *MYBPC3* 変異はいずれも本邦の肥大型心筋症患者に見出されたとして報告されているものであるが、いずれも家系解析が十分でないことから、頻度が低いバリエ



を病変変異であると推定したと思われる。

本研究では、健常者塩基配列データベースの検索、ClinVar データベースの検索、*in silico* 解析による機能障害予測を組み合わせて病変変異の可能性を検討したが、それでも *MYBPC3* Arg160Trp 変異は病変変異の可能性が排除できず、別の肥大型心筋症の家系解析から初めて病変変異の可能性を否定できたものである。このことは、肥大型心筋症における病変変異を検討する上で、家系解析が重要であることを示す。

一方、本研究において *MYH7* Arg935Lys 変異の病因としての意義が確認されたが、図 1 にある通り、*MYH7* Arg935Lys 変異はホモ接合において肥大型心筋症の病因となるが、ヘテロ接合の場合は高血圧などの誘因があつて初めて心肥大を発現するものであった。

*MYH7* Arg935Lys 変異を有するスポーツ心臓者は、心電図で左室肥大所見があるが、心エコー図では明らかな心肥大は観察されていない。このことから、本症例はスポーツという心負荷があることで心電図上の心肥大を生じていること、今後心負荷が継続すると心臓リモデリングが生じる可能性があることを示唆する。また、これまでも言われている通り、心肥大所見は心電図異常として初期に発現することが確認されたと言える所見である。

## E. 結論

スポーツ心臓者の一部（約 1%）には肥大型心筋症の病変変異であるサルコメア遺伝子変異が検出される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, Makita N. A novel mutation in  $\alpha$ -myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8(2): 400-408.

Kadota C, Arimura T, Hayashi T, Naruse TK, Kawai S, Kimura A. Screening of sarcomere gene mutations in young athletes with abnormal findings in electrocardiogram: identification of a

*MYH7* mutation and *MYBPC3* mutations. *J Hum Genet.* 2015; 60 (10): 641-645.

Kimura A. Molecular genetics and pathogenesis of cardiomyopathy. *J Hum Genet.* 2016; 61(1): 40-51.

Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N, Furukawa T. Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, *IRX3*, cause lethal cardiac arrhythmias. *Eur Heart J*, In Press

## 2. 学会発表

木村彰方. 肥大型心筋症の発症機序. 第 51 回日本小児循環器学会総会 2015.07.16 東京

林丈晴、谷本幸介、木村彰方. 若年及び小児の肥大型、拘束型心筋症の遺伝子変異解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.15 東京

稲垣夏子、林丈晴、武井康悦、近森大志郎、山科章、木村彰方. 心室中部閉塞型肥大型心筋症の病変変異探索. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.15

木村彰方. 心筋症の遺伝学. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.17 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

—心不全症例のインスリン抵抗性に対するナトリウム利尿ペプチドの潜在的な作用—

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

心不全と糖尿病は、その進展過程で互いが悪影響を及ぼしている。しかし、両者の同時期での関係についての報告は少ない。本研究では、ナトリウム利尿ペプチド（NP）とインスリン抵抗性（IR）の関連性を加味して心不全と糖尿病の関係を調べた。

B. 研究方法

心臓カテーテル検査を行った840症例を用いて解析した。血行動態の測定ならびに各種採血を行って検討した。（倫理面への配慮）

当該研究は後向き解析である。また、東京慈恵会医科大学の倫理委員会によって承認（24-355 [7121]）を受けている。

C. 研究結果

単回帰分析でHbA1cは心係数と負の相関関係にあったが、左心拡張末期圧（LVEDP）とは有意な関係を認めなかった。寧ろBNPと負の相関を示した。多変量解析では、HbA1cはLVEDPおよびBNPと有意な相関は示さなかった。HbA1cの上昇は、NPとIRの潜在的な負の関係で抑えられていると想定して次の多変量解析を行った。BNPは、年齢、クレアチニン、LVEDPと正の相関を示し、男性、BMIそしてHOMA-IR ( $P<0.001$ )と負の相関を示した。一方、HbA1cとは有意な関係は認めなかった。

D. 考察

糖尿病と心不全は、お互いの分子機序から考えると相互に悪循環すると思われるが、一方でその進行を抑制する因子も存在していると我々は想定している。おそらくNPの多彩な作用がIRを改善させている可能性が高い。このことが、横断的に見た場合の糖尿病と心不全の関係性の減弱に寄与していると思われる。NPのIR改善効果は、脂肪細胞の質の改善を介していると考えられる。

E. 結論

心不全および糖尿病は、長期間で見ると相互に悪化させる傾向にあると思われるが、NPのIR改善作用がその悪循環を部分的に弱めている可能性がある。

研究協力者：井上康憲、川井真、小川和男、南井孝介、小川崇之、名越智古

F. 研究発表

1. 論文発表

Inoue Y, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Nagoshi T, Ogawa T, Yoshimura M. The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure. *Metabolism*. 2016 March, 65(3), 38-47. doi: 10.1016/j.metabol.2015.09.019.

## 2. 学会発表

2015年7月4日第1回日本心筋症研究会、心不全症例のインスリン抵抗性に対するナトリウム利尿ペプチドの潜在的な作用

## 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

—拡張型心筋症患者の間質病変の診断:Native T1 マッピングによる

線維化の評価と病理組織学的評価の比較—

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病理学、  
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

心筋の構築変化をきたして心不全、心室拡張をきたす“心室リモデリング”は、拡張型患者の予後を規定する重要な因子である。心室リモデリングの組織学的特徴は心筋細胞肥大と間質の線維化とされている。本来、心臓の線維化は、失われた心筋細胞を膠原線維のかたまりである癒痕組織で置き換え組織構造を安定化させるための代償的な修復反応である。しかしながら、線維化では消失した心筋細胞の機能は果たせないだけでなく、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ち、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。心臓MRI、特に遅延造影MRIの臓線維化を定量評価法における有用性が議論され、予後に関する多施設研究が数多く報告されているが、間質のび慢性線維化の正確な評価は困難である。T1マッピングでは心筋の浮腫・間質増加を鋭敏に検出できるとされ、さらに、ガドリニウム造影前後のT1値から計算される間質のVolume(Extra Cellular Volume:ECV)が注目されている。さらに、造影剤投与前のT1(native T1)とECVの組み合わせで心筋性状をより詳細に評価することが試みられているが、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、拡張型心筋症患者の間質線維化の程度をT1マッピングにより評価して右室中隔

心筋生検より得られた心筋サンプルの組織学的解析結果と対比し、特に、native T1の有用性について検討することを目的とする。

B. 研究方法

拡張型心筋症患者36例(男性31例, 56±16才)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。ECVは心拍補正後の造影前後T1値、ヘマトクリット補正後の心筋と血液の造影濃度比より算出した。

心内膜心筋生検により右室中隔から採取した心筋組織を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、HE染色およびピクロシウスレッド染色を行い画像解析により全心筋組織に対する間質(心筋細胞以外)面積率(extra-cellular space:ECS)、膠原線維面積率(collagen volume fraction:CVF)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、ECVと組織学的解析によるECS、CFVwo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。