

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

研究分担者 久保田 功（山形大学医学部内科学第一）

特発性心筋症患者の臨床像に関する研究

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めざし、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)、交感神経活性の亢進、多臓器連関、遺伝子異常など様々な要因が関与していることが知られている。現在の予後を改善する慢性心不全の治療薬としては、 β ブロッカー、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が用いられている一方で、拡張型心筋症をはじめとする心筋症の進行を抑制することが困難な症例が多く存在している。すなわち、 β 受容体や RAS 関連シグナルを薬剤で抑制しても、心筋症患者では胎児型遺伝子発現のような遺伝子的変化、線維化や心筋細胞アポトーシスや心筋細胞肥大をはじめとする形態的变化、不整脈出現といった電気生理学的変化が十分には抑制できていない患者が多数存在している状況である。

左室駆出率の低下した心不全に対する治療薬に関しては、上記のRAS抑制薬、 β ブロッカーが奏功する患者がいることが明らかである一方で、左室駆出が保たれた心不全（拡張障害が主として存在する心不全）に対する治療法が皆無であることが着目されている。また、左室駆出率の低下した心不全患者のなかでも拡張障害を合併した患者が少なくないことから、従来の治療薬が奏功しない患者では左室拡張障害の重症度が高い可能性があると思定した。

我々は以前から、High mobility group box 1 (HMGB1)は、非ヒストン核蛋白であるが、DNA傷害に対する修復機構に関与することが知られているが、我々はストレス下では核内から核外に局在変化をきたすことを明らかにしている。また、核内HMGB1がHSP27の発現を調節している可能性を報告している。HSP27は左室拡張能に最も影響を与える骨格タンパク Titin の機能を調節していることから、HMGB1が左室拡張障害に関与している可能性があると考えた。本年度では、心不全患者の心筋細胞でのHMGB1の局在を明らかにし心筋傷害の程度や心不全の重症度との関連のみならず左室拡張障

害との関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

心臓超音波にて拡張型心筋症および肥大型心筋症が疑われ、心筋生検を施行した連続 27 例の慢性心不全患者 (CHF, Chronic heart failure)を対象とした。臨床背景調査、心臓カテーテル検査、超音波心臓図、血液検査を行い、III 度以上の弁膜症、虚血性心臓病が疑われる症例、3 か月以内の ACS の既往を除外した症例の検討を行った。心筋症が疑われたが、最終的に心筋症が否定された 5 症例の生検サンプルをコントロールとした。

生検サンプルは、HE 染色で心筋細胞面積、Elastica-Masson 染色法で心筋サンプルの線維化の評価を行った。また、生検サンプルを免疫染色法で HMGB1 の染色を行い、各症例少なくとも 500 個以上の心筋細胞数の核数 (ND) と、核内 HMGB1 陽性核数 (NH) を計測した。

(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 20 名、女性 7 名であり、平均 55 才であった。臨床背景として拡張型心筋症は 20 例、肥大型心筋症は 3 例、他の心筋症患者は 4 名であった。NYHA分類の内訳は Class I 33%, Class II 33%, Class III 30%, IV 4%53%が Class II, 47%が Class III もしくは IV であった。コントロール患者と比較すると、心筋症患者では有意に心筋細胞周囲線維化を認め、核内 HMGB1 陽性細胞の割合 (以

下、NH/ND) が低値であった。心不全患者で比較すると、NH/ND は NYHA の重症度、左室重量係数、血中逆相関しており、これらのことから、心不全の進展に HMGB1 の局在変化が関与していることが明らかとなった。今回の検討では拡張指標との関連をさらに検討を行った。さらに、超音波心臓図の所見との関連をみると、左室駆出率と NH/ND は相関を認めなかったものの、拡張指標である僧帽弁流入血流の減速時間や E 波と A 波の比との関連を認めた。

D. 考察

本研究では、ヒト不全心で HMGB1 が核内から局在変化し重症度に関連するのみならず、特に拡張能と関連があることを明らかにした。これまで我々は、酸化ストレス、肥大刺激により HMGB1 が細胞質へ局在変化をきたし、その結果心筋細胞障害が出現することを *in vivo*, *in vitro* で明らかにしている。さらに、HMGB1 が拡張能に影響を与える HSP27 や Titin の機能調節を担っている可能性を考慮すると、RAS や交感神経などの神経体液性因子の抑制は、収縮能の低下に関しては有効に作用するが、拡張障害を伴っている心筋障害の改善には十分に寄与しない一つの要因として考えることができる。すなわち、核内 HMGB1 の細胞質への移行を抑制したり、核内 HMGB1 を増加させたりするような治療法が新規治療戦略になる可能性があることを示唆していると考えられる。

E. 結論

核内 HMGB1 の低下は、心筋症患者の心機能や重症度のみならず、左室拡張障害の程度と関連がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

Kadowaki S, Shishido T, Honda Y, Narumi T, Otaki Y, Kinoshita D, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Watanabe T, Kubota I: Additive clinical value of serum brain-derived neurotrophic factor for prediction of chronic heart failure outcome. *Heart Vessels*.2016; 31(4): 535-544

Otaki Y, Watanabe T, Takahashi H, Funayama A, Kinoshita D, Yokoyama M, Takahashi T, Nishiyama S, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Konta T, Kubota I: Comorbid renal tubular damage and hypoalbuminemia exacerbate cardiac prognosis in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(2): 162-171

2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等

も記入)

Shishido T, Cardiac nuclear High Mobility Group Box 1 in regulating cardiac remodeling, *Cardiovascular and Metabolic Week 2016*,2016; 68, 東京; 2016年12月

成味太郎, 渡邊哲, 久保田功: シンポジウム 9 高齢者 frailty をどう評価し, 実臨床で生かすか「除脂肪体組織指数を除いたサルコペニア評価と慢性心不全患者の予後予測」. 第 64 回日本心臓病学会学術集会, 東京; 2016 年 9 月

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

久保田功: 見つけてなおそう, 隠れ心不全! 健康生活を守るために. 日本心不全学会主催市民公開講座. 山形; 2016年7月