

乳児特発性僧帽弁腱索断裂の多彩な病因に基づいた治療法の確立に向けた研究

研究分担者 白井 学 国立循環器病研究センター・
創薬オミックス解析センター・室長

研究要旨：

課題：腱索組織からのトランスクリプトーム解析

「乳児特発性僧帽弁腱索断裂」の病因解明を行うために、原因として予想される細菌、あるいはウイルス感染の可能性を次世代シーケンサーを用いた網羅的解析により明らかにする。

A .研究目的:数日の感冒様症状に引き続き突然生じる、乳児の僧帽弁腱索断裂の病因として、細菌やウイルス感染の可能性が考えられている。分担者は、断裂した僧帽弁腱索からゲノミック DNA、トータル RNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いた網羅的解析により、感染の有無、感染源の特定を行う。(倫理面への配慮)

B .研究方法:手術による弁置換が必要で僧帽弁及び腱索組織が摂取できた症例において、得られた僧帽弁、腱索は PAXgene 固定を行い、ゲノミック DNA、トータル RNA の抽出を行った。得られた DNA、RNA を用いて cDNA ライブラリーを作成し、大阪大学微生物病研究所で次世代シーケンサーによりメタゲノム解析を行った。

C .研究結果:平成 27 年度は、新たに発症した 1 例において PaxGene 固定を行った僧帽弁、腱索からゲノミック DNA 及びトータル RNA を抽出し、メタゲノム解析を行った。今回の解析のリード数(約 500 万リード/検体)では、本疾患の原因と考え得るウイルスの検出はなされなかった。

D .考察:今回は約 500 万リード/検体の解析を行った。メタゲノム解析手法は網羅的な病原体探索法として有効であるが、感度の面で特定の病原体に対する PCR 法に

劣る。今後、新たに発症した例において同様のメタゲノム解析を行ってデータを蓄積するとともに、想定される病原体に対する PCR も行う必要がある。また、得られた RNA を基に、トランスクリプトーム解析を行い、僧帽弁、腱索に置ける遺伝子発現の変化も解析する必要がある。ただし、そのためには比較対象となる同組織が必要である。

E .結論:本年度得られた 1 例だけでは本疾患の原因と考え得るウイルスの検出はなされなかった。より多くの症例を積み重ねることにより、原因の究明が進むと考えられる。

F . 研究発表

1. 論文発表

平成 28 年度に該当する項目なし

2. 学会発表

平成 28 年度に該当する項目なし

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

平成 28 年度に該当する項目なし

2. 実用新案登録

平成 28 年度に該当する項目なし

3. その他

特記すべき項目なし

乳児特発性僧帽弁腱索断裂の多彩な病因に基づいた治療法の確立に向けた研究

乳児特発性僧帽弁腱索断裂の症例の臨床情報の収集と解析およびガイドライン作成

分担研究者 檜垣 高史 愛媛大学大学院医学系研究科 地域小児・周産期学 教授

A. 研究目的

乳児特発性僧帽弁腱索断裂の症例の臨床情報を収集し解析する。

乳児特発性僧帽弁腱索断裂の症例の心機能障害および、その他の合併症や、続発症に対する長期的経過の解析が重要である。

B. 研究方法

乳児特発性僧帽弁腱索断裂の症例の臨床経過を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は病理組織学的解析であり、遺伝子解析は施行していない。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

C. 研究結果

乳児特発性僧帽弁腱索断裂を発症した乳児期発症症例に対して、僧帽弁形成術後、人工弁置換術を余儀なくされた。経過観察機関において、成長に伴う相対的狭窄のため、再弁置換を計画している。患児の精神運動発達は、ボーダーラインであり、引き続き経過観察を行う

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

D. 考察

乳児特発性僧帽弁腱索断裂は、まれな疾患であり、その臨床経過については、不明な点が多い。このため、症例の蓄積や情報の共有が、重要であり、それぞれ症例の臨床経過の解析が必要である。乳児期早期に治療を余儀なくされる症例が多く、長期的な経過観察が重要である。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

E. 結論

乳児特発性僧帽弁腱索断裂 9 例の免疫組織化学的研究

研究分担者 池田 善彦 国立循環器病研究センター臨床病理科

研究要旨

外科的切除が施行された乳児特発性僧帽弁腱索断裂 9 例を用いて、免疫組織科学的検討を行った。抗体は CD68、CD163 を用いた。全例において、CD68 陽性マクロファージの浸潤を認め陽性像を示した。また、CD163 陽性マクロファージは 7 例で浸潤が認められたことから炎症巣には M1 と M2 両者のマクロファージの関与が示唆された。

E. 研究目的

乳児特発性僧帽弁腱索断裂は生来健康である生後 2 ヶ月から 6 ヶ月の乳児に突然の僧帽弁の腱索断裂が発症し、重度な僧帽弁閉鎖不全により急速に呼吸循環不全に陥る疾患が存在する病態である。今回、外科的切除された 9 例の免疫組織化学的特徴を明らかにする。

F. 研究方法

乳児特発性僧帽弁腱索断裂と診断された 9 例について、それらの心筋組織を 10% 中性緩衝ホルマリンにて固定後、パラフィン切片標本を作製し、CD68、CD163 に対する一次抗体を用いて、免疫染色を施行して評価した。

（倫理面への配慮）

本研究は病理組織学的解析であり、遺伝子解析は施行していない。

G. 研究結果

乳児特発性僧帽弁腱索断裂と診断された 9 例の免疫組織化学的解析の結果、全例において、CD68 陽性マクロファージの浸潤が認められ、また、CD163 陽性マクロファージは 7 例で浸潤が認められた。

H. 考察

乳児特発性僧帽弁腱索断裂と診断された 9 例について免疫組織化学的検討を行った。

これまで検討してきたリンパ球浸潤に加えて、pro-inflammatory profile に属する M1 マクロファージの浸潤は全例、pro-resolution profile M2 マクロファージ

の浸潤も 7 例と高率に認められたことから、炎症の進行と治癒機転の両者が併存している可能性が示唆された。

結論

乳児特発性僧帽弁腱索断裂症例の組織中にはリンパ球に加え、M1、M2 マクロファージが認められる症例が高率に存在した。

研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし