

特発性心筋症に関する調査研究

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

心不全が新規に出現したり増悪するような状況下では心筋細胞のDNA障害が出現していることが知られている。非ヒストン核蛋白であるHigh mobility group box 1 (HMGB1)は、DNA傷害に対する修復機構に関与する。我々は核内に存在するHMGB1が心筋障害の抑制やHSP27の発現、抗アポトーシス作用があることを動物モデルで報告した。そこで、本研究では、心不全患者の心筋細胞でのHMGB1の局在を明らかにするとともに、心不全患者の心筋生検サンプルを用いて、HMGB1 とDNA傷害の検討を行う。

B. 研究方法

対象患者の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。免疫染色法を用いて、心筋症患者の心筋組織ではHMGB1は核内ではなく核外に局在変化していることを確認するとともに、DNA 傷害マーカーとの関連性を検討する。

（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承認を受けている。

C. 研究結果

同意を得られている27例の心筋症患者から得られた生検サンプルの解析を行い、対象として当初心筋症が疑われたもの否定的であった症例から得られた生検サンプルを用いて検討を行った。心筋症患者から得られた心筋では、HMGB1は核内ではなく核外に局在変化していることを確認した。DNA傷害の指標として、様々な指標が知られているが、免疫染色法で γ -H2AX の発現の変化との関連性を見出した。

D. 考察

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。

しかしながら、RAS阻害薬、拮抗薬や β ブロッカーなどによって心不全の進行が抑制される患者がいる一方で、進行性に心不全が進行する患者も多数存在する。その要因として、受容体下流の細胞内シグナル伝達系に生じた修飾が受容体拮抗薬の治療後も残存している可能性がある。その証拠のひとつとしてHMGB1の翻訳後修飾が受容体抑制後も持続するため、DNA傷害の修復機構が抑制された状態で維持されている可能性がある。今後、HMGB1の翻訳後修飾に関する検討を行っていき、調節因子や調節機構の解明を行う必要がある。

E. 結論

HMGB1の発現とDNA傷害マーカー γ -H2AXの検討を行った。心筋症では、核内 HMGB1が減少する結果、DNA 修復機構が障害を受け、心不全の進展に寄与する可能性があることが示唆された。今後この調節に関与する因子の検討を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

Takahashi T, Shishido T, Watanabe K, Sugai T, T oshima T, Kinoshita D, Yokoyama M, Tamura H, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Watanabe T, Shibata Y, Konta T, Ueno Y, Kat o T, Kayama T, Kubota I, Watanabe M. Ventricular wall stress and silent myocardial damage are associated with pulse pressure in the general population. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018 Sep;20(9):1319-1326.

Honda Y, Watanabe T, Otaki Y, Tamura H, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Shibata Y, Kubota I. Impact of reduced forced expiratory volume on cardiac prognosis in patients with chronic heart failure. Heart Vessels. 2018 Sep;33(9):1037-1045.

2. 学会発表

Takahashi T, Shishido T, Goto J, Watanabe K, Sugai T, T oshima T, Watanabe T, Watanabe M. Cardiac nuclear high-mobility group box 1 attenuates angiotensin II induced pathological cardiac hypertrophy by inhibiting DNA damage response pathway. ESC, Munich ;

2018.8

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

特になし