

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

これまで拡張型心筋症(DCM)患者の心不全の予後には年齢や来院時の血液マーカー（腎機能やBNP など）、心臓超音波検査指標（左室拡張末期径など）などが関係していると言われてきたが、これらのマーカーでは精度良く患者の予後予測を行うことはできず、実際の医療現場で患者の層別化に用いられていない。我々は過去の一連の基礎的研究成果（Nomura, Ko, Komuro et al. Nat Commun 2018）により DNA 損傷応答が心不全における本質的な分子病態の一つであることを明らかにしており、本研究では心不全患者の治療開始前段階の心筋生検検体組織を用いて DNA 損傷応答に関連するマーカータンパクの免疫染色評価を行うことにより、その結果によって心不全の予後層別化が可能であるか否かを検討した。

B. 研究方法

過去に東京大学医学部附属病院循環器内科にて新規に DCM と診断されて薬物治療が開始された 58 例の心不全患者を対象とする単施設後向き臨床試験を企画した。治療開始前に得られた心筋生検検体の残検体を用いて組織標本を作成し、DNA 障害関連マーカーである Poly ADP-Ribose (PAR) 及び γ H2A.X の免疫染色を行った。染色された検体を蛍光顕微鏡で撮影後、イメージ解析ソフトを用いて染色性を自動定量解析した。具体的には、全ての細胞の核と DNA 障害マーカーが染まっている核をそれぞれカウントし、その比率 (%) を計算することで、染色率を算出した。この染色率とカルテレビューによって収集した患者の臨床情報を用いて統計解析を行い、各 DNA 障害染色率が予後予測に有用か否かを検証した。

（倫理面への配慮）

本試験ではカルテレビューの他、患者の心筋生検検体の残検体を用いており、新たな介入や侵襲性処置は発生していない。試験対象患者についてはオプトアウト方式で包括同意を得ている。

C. 研究結果

PAR, γ H2A.X のいずれもが薬物治療応答性を意味する左室逆リモデリングを起こさなかった予後不良患者群で有意に多く染まり、その染色性は左室逆リモデリングの有意な予測因子であることが分かった。なお、PAR, γ H2A.X は共に主に心筋細胞で染まり、その染色性は概ね一致していた。ROC 解析では特に PAR 染色率は左室逆リモデリングを予測する上で感度・特異度共に良好であり、PAR 陽性率 5.74% を閾値とすると、感度 81.5%・特異度 87.1% で患者の薬物治療応答性を予測できることが分かった。また、多変量解析の結果、PAR 染色陽性率は薬物治療応答性を意味する左室逆リモデリングのみならず、心不全の予後（死亡、左室補助人工心臓装着術、心移植）の有意な予測因子であることも分かった。

D. 考察

動物実験等の基礎研究のレベルではDNA障害応答は心不全の病態進展に重要であることは既に多く報告されているが、それを臨床応用した研究はまだ存在しない。本研究はヒトの検体を用いてDNA障害バイオマーカーを定量評価することで、DCM患者の予後予測に有用であることを示した初の研究報告である。DCM患者の一部は治療応答性がよく、左室逆リモデリングを起こすことで良好な予後が得られるが、それ以外の患者は予後が悪く、特に移植ドナーが不足する本邦においては心移植まで待てずに死亡するケースが多い。

本研究ではこれまで通常の病理染色（HE染色等）しかなされて来なかった心筋生検検体の新たな活用法を示すと共に、早期から予後を予測する可能性を見出したことで、今後は早期移植登録/左室補助人工心臓装着を判断する上での一指標となりうる可能性がある。本研究の最大のLimitationとして、単施設後向き試験であり、登録症例数も少ないことが挙げられる。そのため、今後多施設前向き試験を企画しており、改めてDNA障害マーカー染色の有用性を検討すると共に、より画一的で簡易なDNA障害検査方法の開発も行っていく予定である。

E. 結論

DCM患者の心筋生検検体のDNA障害マーカーの染色解析を行うことで、薬物治療予後層別化に

有用であることを見出した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

2019年5月現在、JACC Basic to Translational Science誌に投稿中であり、体裁等のMinor revisionのみで刊行手続きを進めている最中である。

2. 学会発表

2018年10月 第26回 International Society for Mechanical Circulatory Support (ISMCS)
2019年3月 第83回 日本循環器学会

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