

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括分担研究報告書

研究分担者 渡辺 昌文（山形大学医学部・教授）

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

高血圧、弁膜症、虚血、先天性要因などいくつかの因子が複合的に関与し心不全を発症することが知られているが、その進展メカニズムはまだ不明な点が多い。また、特発性拡張型心筋症患者においても、薬剤抵抗性患者が多く存在し、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、カテコラミンなどのような神経体液性因子以外の因子の同定が期待されている。近年、microRNAの関与が各疾患で着目されていることから、本研究では、心不全進展に関与するmicroRNAの検討を行うことを目的としている。

B. 研究方法

正常コントロール患者は10例、心不全患者は10例の血中からmicroRNAを抽出し、心機能や組織サンプルと比較検討を行った。

（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いる。

C. 研究結果

これまで、我々がマウスを用いた肥大心モデルにおいて、いくつかのmicroRNAの発現の変化を確認していることから、これらのmicroRNAの検討を行った。いくつかのmiRは健常人に比較して上昇を認め、逆にいくつかのmiRは低下を認めた。そこで、心筋生検サンプルを用いて検討すると、線維化の程度に応じて上昇しているmiR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・アルドステロン系、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。一度心不全を発症すると、GPCRに依存しない持続的なmiR発現亢進が起り、引き続く心筋障害

の進行に関与している可能性がある。今後、miR発現のメカニズムとmiRアプタマーを用いた検討を行っていく必要がある。

E. 結論

我々は、心不全患者においていくつかのmiR発現が心筋組織で変化し、心筋傷害の程度と関連を認めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

① Watanabe K, Watanabe T, Otaki Y, Shishido T, Kato S, Tamura H, S. Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Watanabe M: The association between microRNA-21 and hypertension-induced cardiac remodeling. PLoS One. 2020;15: e0226053

② Takahashi T, Shishido T, Kinoshita D, Watanabe K, Toshima T, Sugai T, Narumi T, Otaki Y, Tamura H, Nishiyama S, Arimoto T, Takahashi H, Miyamoto T, Watanabe T, Woo CH, Abe JI, Takeishi Y, Kubota I, Watanabe M. Cardiac Nuclear High-Mobility Group Box 1 Ameliorates Pathological Cardiac Hypertrophy by Inhibiting DNA Damage Response. JACC Basic Transl Sci. 2019;4:234-247

③ Narumi T, Watanabe T, Kato S, Tamura H, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Watanabe M: Impact of Impaired Pancreatic β-Cell Function on Cardiovascular Prognosis in Heart Failure Patients Without Diabetes Mellitus. Circulation Reports. 2019 ; 1 : 255-260

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

① Watanabe K, Watanabe T, Otaki Y, Shishido T, Kato S, Tamura H, S. Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Watanabe M: Elevated plasma xanthine oxidoreductase activity predicts cardiovascular events in patients with heart failure with preserved ejection fraction. ESC, Paris; 2019.8

② Sugai T, Watanabe T, Otaki Y, Aono T, Goto J, Watanabe K, Toshima T, Katou S, Tamura H, Nishiyama S, Arimoto T, Takahashi H, Shishido T, Watanabe M: Impact of decreased albumin to globulin ratio on poor outcomes in patients with peripheral artery disease. 第51回日本動脈硬化学会総会 学術集会. 京都; 2019.7

③ Kato S, Watanabe T, Arimoto T, Narumi T**, Aono T, Goto J, Sugai T, Takahashi T, Tamura H, Nishiyama S, Takahashi H, Shishido T, Watanabe M : Stress-induced left ventricular dyssynchrony

predicts future cardiac events in patients with known or suspected coronary artery disease. ESC, Paris; 2019.8

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