

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 小室 一成（東京大学医学部附属病院・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

本研究班が解析対象とする特発性心筋症は薬物不応性の難治性の病態をとることも多く、その場合には補助人工心臓、心臓移植の検討も必要となる。また本研究班が解析対象とする心筋症は遺伝子変異が主たる要因であると考えられているが、本邦における遺伝子変異の実態や変異遺伝子と臨床的表現型の関係性が明らかでない。臨床系では左室補助人工心臓使用を含め、どのように症例ごとに適切な治療法を分配するか、その戦略をより確立することが目的となる。また基礎系では既知遺伝子に変異を認めない患者の解析を通して新規の心筋症原因遺伝子を同定することを目的としたものである

B. 研究方法

当院で心筋症を中心とした重症心不全に対して補助人工心臓を装着した症例に関して、術前の栄養状態及びサルコペニアの存在が植込み後の予後にどのように影響を与えたかを、後ろ向きに解析した。基礎系では心筋症に関連する95遺伝子の全エクソン領域をカバーする包括的ゲノム解析を500以上の心筋症患者（肥大型心筋症[HCM]、拡張型心筋症[DCM]を含む）に対して実施した。

（倫理面への配慮）

研究解析することにおいて承諾を取得しすすめた。また侵襲的な介入については本研究では行っていない。

C. 研究結果

心筋症の予後評価に関わる因子としてサルコペニア・栄養状態に注目し、サルコペニアは術前に撮影した腹部CTにて腹部骨格筋を定量化した。また栄養状態においては総コレステロール、アルブミン、リンパ球などの値を総合して算出したCONUT scoreを用いた。その結果、サルコペニア群に関しては炎症状態の高値を認め、補助人工心臓後は脳血管障害などの合併症のリスクが高く、結果として生命予後が不良であることが確認された。またCONUT scoreから算出された低栄養状態においても補助人工心臓後の合併症リスクが高く、生命予後も不良であることが確認された。また栄養不良状態は心臓カテーテルによる右房圧上昇と関連があり、右心不全状態が強い場合に栄養不良が併存することが確認された。全体として42.1%の患者に既知遺伝子の既知変異を同定し、16.5%の患者に既知遺伝子の新規変異を同定した。41.4%の患者には心筋症原因遺伝子には変異を認めなかった。HCMはMYH7遺伝子（23%）・MYBPC3遺伝子（21%）の変異、DCMはTTN遺伝子（16%）・LMNA遺伝子（11%）の変異がその大半を占めることが明らかとなった。中でもDCMにおいては、TTN

変異と比較してLMNA変異は致死的不整脈・心臓移植・死亡などのイベント発生頻度が有意に高いことがわかった。

D. 考察

現在難治性心筋症の対応には左室補助人工心臓が有力な外科的治療法であるが、未だ不十分であり、合併症や右心不全など、人工心臓装着後も問題が残存する症例も少なからず存在する。今回サルコペニアや栄養不良が補助人工心臓後の予後不良に関与していることが確認されたが、一方で重症心不全状態におけるサルコペニアや栄養不良の対策の確立されたものはまだない。運動療法が一つ可能性ある治療法の一つであるも、依然として確立されたものではなく、今後の研究開発が必要と考えられる。基礎系ではTTN変異と比較してLMNA変異を有する患者が予後不良であるのは、TTN変異患者では生じやすい心筋リバーシブルモデリングが、LMNA変異患者では生じにくいためであると考えられた。また、MYL2リン酸化を制御する分子としてMYLK3遺伝子をヒトにおいて同定したことは、心筋症の原因遺伝子としてのみならず心不全の治療標的として極めて価値が高いと考えられた。

E. 結論

心筋症のうち難治性のもは補助人工心臓の対応が必要となるが、術前にサルコペニア及び栄養不良がある症例に関しては術後の予後が悪くなる傾向がある。基礎系においてはDCMにおいては、TTN変異と比較してLMNA変異は致死的不整脈・心臓移植・死亡などのイベント発生頻度が有意に高い。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

#1 Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. Tobita T, Nomura S, Fujita T, Morita H, Asano Y, Onoue K, Ito M, Imai Y, Suzuki A, Ko T, Satoh M, Fujita K, Naito AT, Furutani Y, Toko H, Harada M, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Shiga T, Nakaniishi T, Sakata Y, Ono M, Saito Y, Takashima S, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I. Sci Rep. 2018 Jan 3 1;8(1):1998.

#2 Identification of MYLK3 mutations in familial dilated cardiomyopathy.

Tobita T, Nomura S, Morita H, Ko T, Fujita T, Toko

H, Uto K, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I. Sci Rep. 2017 Dec 13;7(1):17495.

#3 Watanabe A, Amiya E, Hatano M, et al. Significant impact of left ventricular assist device models on the value of flow-mediated dilation: effects of LVAD on endothelial function. Heart Vessels. 2020;35(2):207-213.

#4 Tsuji M, Amiya E, Hatano M, et al. Abdominal skeletal muscle mass as a predictor of mortality in Japanese patients undergoing left ventricular assist device implantation. ESC Heart Fail. 2019;6(3):526-535.

#5 Saito A, Amiya E, Hatano M, et al. Controlling Nutritional Status Score As a Predictive Marker for Patients With Implantable Left Ventricular Assist Device. ASAIO J. 2020;66(2):166-172

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

#1 Heart Cell Atlas for dissecting Physiology and Pathology of the Heart, 口頭, 野村征太郎, 日本循環器学会基礎研究フォーラム, 2018/1/7, 国内.

3. その他

#2 代表理事講演, 口頭, 小室一成, 日本循環器学会学術集会, 2018/3/24, 国内.

#3 Development of a Novel Method to Analyze Molecular Pathogenesis for Each Patient, 口頭, 野村征太郎, 日本循環器学会学術集会, 2018/3/24, 国内.

#4 第23回日本心不全学会（広島 2019年10月6日）
網谷英介：低心拍出状態の早期の検出と遅滞の介入

#5 第83回日本循環器学会学術集会（横浜：2019年3月29日－31日）国内 口頭

小室一成：Task and Future Outlook of Cardiology -History of 30 Years as a Physician Scientist.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし