

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 坂田 泰史（大阪大学大学院医学系研究科・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

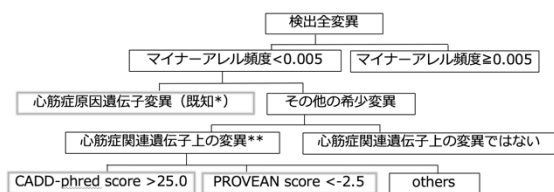
心筋症患者は、心筋傷害の進行により左室リモデリングおよび収縮機能低下をきたし予後が不良となる症例から、β遮断薬を中心とする心筋保護薬により心機能の改善（リバース・リモデリング）を認めて予後が比較的良好となる症例まで多様性を示す。しかし、予後と関連する心筋可塑性の規定因子については不明な点が多い。血中トロポニンT（TnT）値が持続高値を示す拡張型心筋症患者は、左室のリモデリングが進行し、予後不良であることが報告されている（Sato Y, et al. Circulation 2001;103:369-374）。心筋からのトロポニン（Tn）の逸脱には、心筋にかかるwall stressなど血行動態との関連については報告があるが、基礎疾患および背景遺伝子変異の関与については不明である。

そこで、心筋症患者における血中TnT値と心筋症の臨床背景および遺伝的素因変との関係性について検討した。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院にて2009年1月から2018年12月の間に、全エクソーム解析およびTnT測定を行った、左室駆出率（EF）50%未満の非虚血性心筋症245例のうち、TnT測定前に、心肺停止、致死的不整脈、虚血の関与が認められた症例、Cre 3.0mg/dLの症例を除外した233例を対象に、TNNC1、TNNI3、TNNT2における既報告の心筋症原因遺伝子変異をTn遺伝子変異、Tn遺伝子変異とACTC1、ACTN2、ANKRD1、CSRFP3、MYBPC3、MYH6、MYH7、MYPN、TCAP、TPM1、MYL2、MYL3、TTNにおける既報告の心筋症原因遺伝子変異をサルコメア関連遺伝子変異と定義し、臨床情報とあわせて、TnT値との関連性について検討した。

心筋症原因遺伝子検出変異の分別アルゴリズム



*ACMGガイドラインにおいて、pathogenic, likely pathogenicであるものと定義した。

**HGMDにおいてCardiomyopathy関連とされる257遺伝子を心筋症関連遺伝子と定義した。

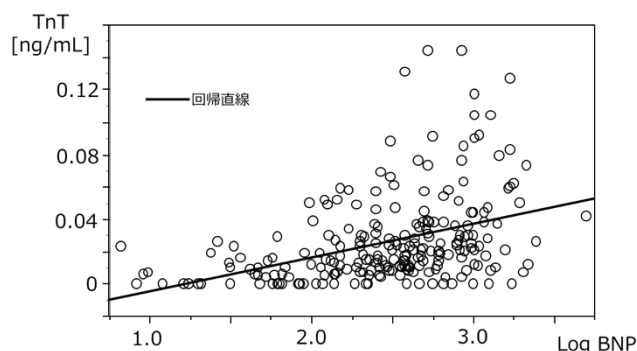
ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics, HGMD: Human Gene Mutation Database

（倫理面への配慮）

大阪大学医学部附属病院循環器内科に入院した心筋症患者からは、本学の倫理委員会での審査を受け、承認を得た。臨床情報および患者由来の検体を用いた心筋症の病因に関する研究に対する同意書を文書で取得している。研究協力の任意性と撤回の自由、予想される利益と生じうる不利益、個人情報保護（試料および診療情報の匿名化）、研究計画・方法・結果の患者本人への開示、研究成果の公表、研究から生じる知的財産権の帰属などを記した説明書を渡し、データは匿名化を含め十分に配慮し管理した。

C. 研究結果

解析対象の臨床背景は、年齢 51[41-62]歳（中央値[第1四分位-第3四分位]）で、男性71%、EF 25[17-34]%、左室拡張末期径 64[57-75]mmであり、基礎疾患は、拡張型心筋症70%、拡張相肥大型心筋症14%、心サルコイドーシス3%、薬剤性心筋症2%、周産期心筋症2%、その他9%であった。血中TnT値は0.018[0.008-0.036]ng/mLであり、一部で上昇している症例を認めた。また、血中BNP値（logBNP）と正の相関（ $R^2=0.15$, $p<0.001$ ）を認め、BNP高値でTnT値の高値例を多く認めた。



TnT値は、logBNPの他に血清クレアチニン値、左房径と単変量および多変量解析にても有意な正の相関を認めたが、Tn遺伝子変異の有無およびサルコメア関連遺伝子変異の有無とは関連性を認めなかった（ $p=0.56$, $p=0.43$ ）。LogBNPは、Tn遺伝子変異の有無およびサルコメア関連遺伝子変異の有無では差を認めず、TnT値をBNP値で補正したTnT/logBNPにおいてもこれらの遺伝子変異の有無では差を認めなかった（下図）。

冠微小血管障害による心筋虚血が関与した可能性などが推察された。

今回の検討からは、心筋症関連遺伝子変異と心筋の脆弱性を反映する可能性があるTnT値との間に特異的な関係性は認めなかったが、BNP値が同じように高値であっても心筋からの逸脱であるTn値には症例ごとに差異を認めており、今後、炎症などの関与についての検討などが必要と考えられ、それらの検討により心筋傷害の層別化による新たな治療へつながることが期待される。

E . 結論

非虚血性心筋症において、心筋Tn逸脱の程度とBNPに正の相関関係を認めたが、心筋構造タンパク遺伝子変異の有無との関連は認めなかった。拡張相肥大型心筋症は、拡張型心筋症や他の心筋症と比べ、TnT値は高値であり、今後、冠微小血管障害による心筋虚血などの検討も必要と考えられた。

F . 健康危険情報

なし

G . 学会発表

1 . 論文発表

彦惣俊吾, 坂田泰史. 重症心不全治療. 日本内科学会雑誌2020, 109(2) 232-239

Tsutsui H, Sakata Y(14), et al. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure- Digest Version. Circ J. 2019;83:2084-2184.

2 . 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

非虚血性心筋症患者における血中トロポニン値と心筋症関連遺伝子変異との関連性の検討

宮脇 大、大谷 朋仁、宮下 洋平、木岡 秀隆、朝野 仁裕、坂田 泰史. 第5回日本心筋症研究会, 2019/7/13

マウスにおける TLR9 阻害薬による無菌性炎症性心筋症の発症・進展抑制. 上田 宏達、種池 学、坂田 泰史. 第5回日本心筋症研究会, 2019/7/13

デュシェンヌ型筋ジストロフィー心筋症 (DMD) の発症における YAP シグナルの関与. 安武 秀記、李 鐘國、日高 京子、坂田 泰史. 第5回日本心筋症研究会, 2019/7/13

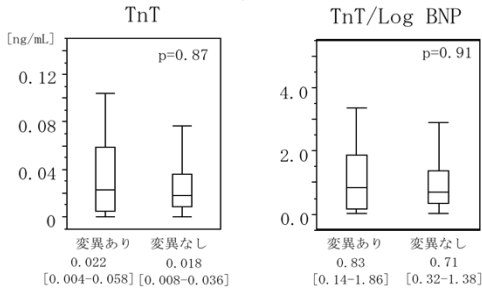
LVAD治療に難渋する重症心不全の臨床的特徴と治療戦略, 世良英子, 中本敬, 大谷朋仁, 坂田泰史, 第67回日本心臓病学会学術集会, Page S6-2, 2019/9/13

Acute Heart Failure - Contemporary Prevention and Management, 坂田泰史, 第67回日本心臓病学会, 2019/9/13

心筋症の遺伝子診断における問題点と解決策. 朝野仁裕、宮下洋平、山本泰士、永田美保、宮脇大、木岡秀隆、大谷朋仁、坂田泰史. 第23回日本心不全学会学術集会, 2019/10/

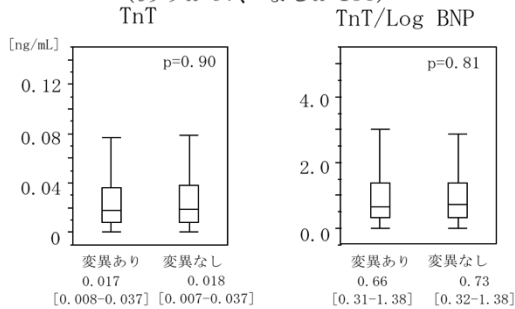
Tn遺伝子変異の有無

(あり n=15, なし n=218)

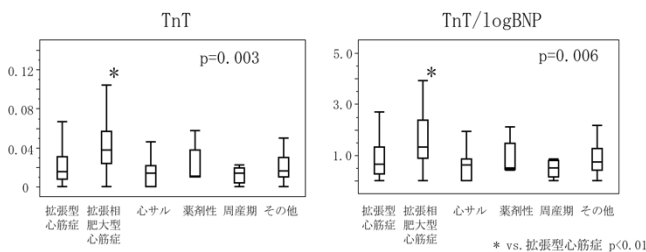


サルコメア関連遺伝子変異の有無

(あり n=97, なし n=136)



一方、疾患別の検討では、拡張相肥大型心筋症が、拡張型心筋症に比して、TnT値およびTnT/logBNPは有意に高かった。(中央値 0.016 vs. 0.038 ng/ml, $p < 0.01$, 0.66 vs. 1.30. $p < 0.01$)



D . 考察

非虚血性心筋症において、心筋Tnの逸脱の程度とBNP値に正の相関関係を認めたが、心筋構造タンパクであるサルコメア関連遺伝子変異の有無やトロポニン遺伝子の変異の有無との関連は認めなかった。拡張型心筋症においてTitinの遺伝子変異を認める症例はリパーシリモデリングをきたし、Laminの遺伝子変異の症例は進行する可能性が報告されている (Tobita T, et al. Sci Rep. 2018, 8(1):1998)。本検討では、Laminの遺伝子変異症例数が少なく検討できなかったが、サルコメア関連遺伝子変異の中で65%と約2/3を占めたtitinの変異を認める症例ではTnT値の有意な変化は認めず、これらのリモデリングと関連しうる可能性のある遺伝子変異とTnT値とは特別な関係性を見出すには至らなかった。

一方、拡張相肥大型心筋症は、拡張型心筋症と比べてTnT値は有意に高値であった。wall stressを反映することが報告されているBNP値で補正しても有意に高値であることから、肥大型心筋症に特徴的とされる

Association Between Malnutrition and Exercise Intolerance in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Seo M, Yamada T, Tamaki S, Kawai T, Fukunami M, Otani T, Nakamoto K, Konishi S, Sakata Y. American Heart Association Scientific Sessions 2019. November 16, 2019. Circulation. 2019;140:A10344

健康・寿命を科学する、とは、坂田泰史. 第54回日本成人病学会学術集会, 2020/1/11

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

3 . その他

なし