

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 久保田 功（山形大学・理事・副学長）
研究分担者 渡辺 昌文（山形大学・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

心不全が新規に出現したり増悪したり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やmicroRNAの発現が変化していることに着目し、本研究では、心不全患者の心筋細胞でのDNA傷害、血中のmicroRNAの変化を観察し、心不全患者の臨床所見と対比して、心筋傷害との関連について検討を行う。

B. 研究方法

対象患者の臨床背景として拡張型心筋症、肥大型心筋症、他の心筋症患者の心筋生検組織の免疫染色法を行いDNA傷害を評価、血中からmicroRNAを抽出しその発現をPCRで評価を行い、臨床像と比較検討を行う。

（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で承認を受けている。

C. 研究結果

心不全患者では、いくつかのmicroRNAの発現は変化していると同時に、DNA修復に関与するHMGB1は核外に局在変化していることを明らかにした

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。GPCRを抑制した結果心機能が進行す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とそれに引き続くmicroRNAの発現が関与している。今後、DNA傷害の抑制とmicroRNAに関する検討を行い、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 -2HAX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

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, Watanabe K, Sugai T, Toshima T, Kinoshita D, Yokoyama M, Tamura H, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Watanabe T, Shibata Y, Konta T, Ueno Y, Kato 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;20:1319-1326.
3. Takahashi T, Shishido T, Watanabe K, Sugai T, Toshima T, Kinoshita D, Yokoyama M, Tamura H, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Watanabe T, Shibata Y, Konta T, Ueno Y, Kato 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.
4. 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

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. T.Takahashi,T.Shishido,J.Goto,K.Watanabe,T.Sugai,T.Toshima,T.Watanabe,M.Watanabe:Cardiac nuclear hight-mobility group box 1 attenuates angiotensin II-induced pathological cardiac hypertrophy by inh

ibitting DAN damage response pathway. ESC, M
unich ; 2018.8

H. 知的財産権の出願・登録状況

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