

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

研究分担者 吉村道博（東京慈恵会医科大学・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。急性・慢性心不全診療ガイドラインフォーカスアップデート版を作成した。また、全国規模での心筋症データベースの構築および解析を準備した。さらに、小児心筋症のデータベースおよび周産期心筋症のデータベース構築・整備を進めた。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

現在、心不全への酸化ストレスの関与が様々な基礎研究や臨床研究で示されている。酸化ストレスに関与する様々な物質の中で、脂質酸化は様々な心血管疾患と関連しており、これまでに数多くの報告がなされている。しかし、脂質酸化を心不全の観点から検討した報告は限られている。本研究では脂質酸化と心不全の関係を解明するため、脂質酸化の指標としてマロンジアルデヒド修飾低比重リポ蛋白（MDA-LDL）を用いて、左室駆出率（LVEF）及び、B型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）との関係を検討した。

B. 研究方法

東京慈恵会医科大学附属病院循環器内科に入院し、心臓カテーテル検査を施行された連続2976症例を解析対象とした。症例をLVEF、血漿BNP濃度に応じて4群に分類し、各群におけるMDA-LDL値をノンパラメトリック解析にて検討した。さらに、MDA-LDLに対するLVEFとBNPの影響を同時に検証するため、共分散構造分析とベイズ推定を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

研究対象は、通常の入院で検査を受けた症例であり、データを横断的に解析したものである。東京慈恵会医科大学倫理委員会にて実施許可を取得して行われた研究である。

C. 研究結果

MDA-LDLはLVEF群の4群間で有意差を認めないものの、BNP群の4群間では有意差を認め、BNP高値の群の方がMDA-LDLは低値であった。各種交絡因子を可能な限り除外するため、共分散構造分析による解析を行なった。その結果、LVEFとBNPは負の関係性を示した（相関係数：-0.436、 $P<0.001$ ）。そして、LVEF低下ではMDA-LDLは上昇するが（標準化推定値：-0.107、 $P<0.001$ ）、BNP上昇ではMDA-LDLは低下した（標準化推定値：-0.114、 $P<0.001$ ）。つまり、先の4群間比較での検討においては、LVEFの低下によるMDA-LDLの上昇はBNPによってマスクされていることが示唆された。一方、この関係性は、LVEFの保持された症例群のみを対象に行なった解析でも同様に認められた。さらに、ベイズ構造方程式モデリングによる分析で同様の関係性を示すことが出来た。

D. 考察

心不全には種々の酸化ストレスが関与していると考えられているが、脂質酸化に関してはあまり明確な

知見が得られていなかった。しかしながら、本研究により心収縮能が低下すると脂質酸化が亢進することが統計学を駆使した解析で明確になった。また、この現象は収縮能が比較的保たれた症例群のサブ解析でも同様の結果であった。

血漿BNP濃度は心負荷とともに上昇することが知られているが、作用としてはナトリウム利尿作用、血管拡張作用、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の抑制作用がある。また、他にも多彩な作用を有すると考えられているが、昨今はその抗酸化作用にも注目が集まっている。つまり、心不全における酸化ストレスの亢進を軽減する方向にBNPが働く可能性がある。本研究では、脂質酸化という観点からもそれが確認された。BNPの抗酸化作用はその僅かな血中濃度の増加でも認められることは特筆すべきである。今後、ナトリウムペプチドと脂質代謝の関係の詳細な分子機序の解明は重要な研究課題になるであろう。

E. 結論

心血管疾患症例群において酸化ストレスは亢進していることが脂質酸化の観点からも示された。一方、ナトリウム利尿ペプチドは代償的に脂質酸化を抑制していると思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. Hasegawa J, Ogawa K, Kawai M, Tanaka TD, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, Yoshimura M. Evaluation of Enhanced Lipid Oxidation and Compensatory Suppression using Natriuretic Peptide in Patients with Cardiovascular Diseases. *Peptide* s.;135:170421,2021 Jan.doi: 10.1016/j.peptides.2020.170421. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33058960.

2. 学会発表

なし

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