

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

心筋症の鑑別と治療のための臨床フローの確立に関する研究

研究分担者 奥村 貴裕 国立大学法人東海国立大学機構
名古屋大学医学部附属病院（病院講師）

研究要旨

原発性中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)は、ときに著しい心機能障害を伴い、左室駆出率の低下した心不全(HFrEF)を呈する。HFrEFに先行してタンパク尿を呈した原発性TGCVの兄弟2症例を対象に腎生検電子顕微鏡所見を精査し、本疾患に特徴的な所見を観察した。糸球体足細胞の足突起異常(podocytopathy)として、不均一な扁平化および凝集所見がともに認められ、過去に報告されているATGLノックアウトマウスでの所見と一致していた。また、既知の遺伝性podocytopathy疾患と異なり、本疾患初期のタンパク尿は軽度であることから、このメカニズムを裏づける構造的所見となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

原発性中性脂肪蓄積性心筋血管症(TGCV)は、脂肪トリグリセリドリパーゼ(ATGL)をコードするPNPLA2の遺伝子変異を原因とし、高度に左室駆出率の低下した心不全(HFrEF)を呈する希少疾患である。糸球体足細胞の足突起は腎臓における重要な濾過障壁であり、この障害(podocytopathy)はタンパク尿と関連する。TGCV症例は、早期からタンパク尿を伴うことがあるが、その機序は解明されていない。本研究では、原発性TGCV症例におけるpodocytopathyを観察した。

B. 研究方法

HFrEFに先行してタンパク尿を呈した1

家系から原発性TGCVの兄弟2症例を対象とした。2症例ともに20歳時に腎生検が施行されており、同病理所見を後向きに観察した。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあたっては、本学の生命倫理委員会の決定に従い、臨床研究倫理指針を遵守した。研究担当医師は、患者代諾者に十分に説明したうえで文書による承諾を得た。診療情報を含めた個人情報には匿名化を施し、直接的に個人情報にアクセスできないよう配慮した。

C. 研究結果

兄弟それぞれ9歳と14歳の健康診断にて、0.8~1.0g/日のタンパク尿が検出さ

れた。このとき、クレアチニンは基準範囲内であった。IgA 腎症を含む原発性糸球体腎炎が疑われ、20歳で腎生検が施行された。電子顕微鏡による観察により、特徴的な podocytopathy が観察された。両症例とも、足突起の大部分は正常であったが、一部の足突起は不均一に扁平化し、凝集していた。既知の遺伝性 podocytopathy 疾患では、ほぼすべて出生時からネフローゼレベルのタンパク尿を伴うが、本2症例では認められなかった。

D. 考察

本研究における原発性 TGC2 症例で観察された新しい podocytopathy 所見は、糸球体足細胞足突起の不均一な扁平化および凝集である。

ATGL ノックアウトマウスを用いた研究では、酸化ストレスとアポトーシスに関連する足細胞足突起の不均一性と扁平化および凝集、近位尿細管の空胞化が報告されている。さらに podocytopathy に続き、近位尿細管病変と慢性腎臓病 (CKD) 発症を認める。ATGL 欠損によって誘発されるトリグリセリド代謝障害が、糸球体足突起を維持するのに十分なエネルギーを妨げ、完全な糸球体濾過バリアを破壊する機序が考えられる。

糸球体の細動脈圧は、輸入細動脈の長さに応じて低下する。足細胞足突起の維持には、細動脈圧が低い場合よりも高い場合の方が多くのエネルギーを必要とする。これらの違いが本所見を引き起こす可能性がある。これらの所見はまた、軽度のタンパク尿所見を説明しうるかもしれない。

E. 結論

腎生検における足細胞足突起の不均一な扁平化と凝集は、TGC2 における軽度のタンパク尿を反映し、本疾患の臨床診断に寄与する可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagasawa Y, Okumura T, Hara Y, Kondo T, Hasegawa M, Ikeda Y, Murohara T, Hirano KI. Genetic Deficiency of Adipose Triglyceride Lipase Is Associated With a Novel Type of Podocytopathy. *Kidney Int Rep.* 2021, 6(10), 2722-25, doi: 10.1016/j.ekir.2021.07.013.

2. 奥村 貴裕. 原発性 TGC2. *Coronary Intervention.* 2021, 17(5), 17-22.

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし