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　室原豊明（名古屋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

オートタキシン(autotaxin, ATX)は、リゾホスファチジン酸(LPA)の産生を介して、心筋の炎症、線維化およびそれに続く心臓のリモデリングを促進する。非虚血性拡張型心筋症における血清ATXと予後との関連は検討されていない。本研究では、NIDCM患者における血清ATX値と心イベントとの関連を検討した。

B．研究方法

本研究では、NIDCM患者104名(年齢49.8±13.4歳、男性76例)を対象とした。ATX値には性差が報じられていることから、男女それぞれの血清ATX中央値を用いて、ATX高値群とATX低値群に分類した。心イベントは、心臓死と心不全入院の複合エンドポイントとして定義した。

（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承認を得たうえ、臨床研究倫理指針を遵守した。患者とは個別に書面で示した研究説明書を明示し、研究担当医師が十分に説明したうえで、文書による承諾が得られた症例を対象とした。診療情報を含めた個人情報は、連結可能匿名化を行い、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

全患者におけるATX値の中央値は、男性で203.5 ng/mL、女性で257.0 ng/mLであった。脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値は、ATX高値群の方がATX低値群よりも高値であったのに対し(それぞれ224.0［59.6-689.5］pg/mL, 96.5[40.8-191.5] pg/mL、p=0.010)、高感度C反応性タンパク値(hsCRP)および心筋生検検体における線維化率は、両群間に有意差を認めなかった。

Kaplan-Meier生存分析では、イベント発生率がATX低値群よりもATX高値群で有意に高いことが判明した(Log-rank: p=0.007)。COX比例ハザード分析では、ATX高値が複合心イベントの独立した決定因子であることが明らかになった。バイオマーカー間の関連に関する検討では、男女ともに血清ATX値はhsCRP値および心筋線維化率と相関していなかったが、BNP値とは弱い相関が認められた(男性, rs(Spearman)=0.274, p=0.017;女性,rs(Spearman)=0.378, p=0.048)。

D．考察

ATXは主に脂肪組織で生成され、血管内皮機能の維持や血管透過性の増加、血管緊張の維持に関与するLPAを介して炎症を誘発する。さらに、ATXは炎症と線維症を促進し、臓器のリモデリングをもたらす機序が知られている。

本結果は、血清ATX値がNIDCM患者の有用な予後決定因子である可能性を示唆する。ATX高値群と低値群では、既存の予後予測因子である年齢、使用薬剤、併存疾患、ヘモグロビン、hsCRP、肝腎機能、血行動態指標や心筋線維化率に有意差は認められなかったものの、心イベント発生はATX高値群でより高率であった。これは、本研究の対象のほとんどがNYHA心機能分類I度またはII度に分類される軽症であったことに起因する可能性がある。しかしながら本成果は、NIDCMによる軽症心不全患者においても、将来的な心イベントリスク層別化に立つ可能性を示唆している。また、NIDCM患者の心臓予後を改善するための新しいターゲットとなる可能性がある。

実際マウスを用いた研究では、ATX阻害剤(PF8380)がATX活性と血清LPA、IL-6およびTNFαを低下させ、構造的リモデリングおよび心機能障害を抑制することが示されている。LPA3はラットの心筋肥大および障害に関与している可能性があり、LPA3を分解するLPP3の欠乏が心筋障害をひき起こす可能性がある。さらに、LPA3の抑制が心筋線維化を軽減したとの報告もある。

ATX阻害薬は間質性肺炎の新しい治療ターゲットとして研究されてきた。既にATX阻害薬は、間質性肺炎患者の第II相試験で良好な結果を示しており、現在第III相試験が進行中である。ATX/LPA系は、NIDCMの将来的な治療ターゲットとなる可能性がある。

E．結論

血清ATX高値は、NIDCM患者の不良な臨床予後と関連することが示された。本結果は、血清ATX値がNIDCMの新規バイオマーカーまたは治療標的となる可能性があることを示唆している。

F．健康危険情報

特記事項なし

G．学会発表

１．論文発表

1) Araki T, Okumura T, Hiraiwa H, Mizutani T, Kimura Y, Kazama S, Shibata N, Oishi H, Kuwayama T, Kondo T, Morimoto R, Takefuji M, Murohara T. Serum autotaxin as a novel prognostic marker in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. ***ESC Heart Fail***. 2022;9(2):1304-1313. PMID: 35112500

2) Ishihama S, Yoshida S, Yoshida T, Mori Y, Ouchi N, Eguchi S, Sakaguchi T, Tsuda T, Kato K, Shimizu Y, Ohashi K, Okumura T, Bando YK, Yagyu H, Wettschureck N, Kubota N, Offermanns S, Kadowaki T, Murohara T, Takefuji M. LPL/AQP7/GPD2 promotes glycerol metabolism under hypoxia and prevents cardiac dysfunction during ischemia. ***FASEB J***. 2021;35(12):e22048. PMID: 34807469

3) 奥村貴裕, 木村祐樹, 室原豊明. 拡張型心筋症を臨床的予測スコアで層別化する. ***心臓*** 2021;53(8):772-776.

２．学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

1) 木村祐樹, 奥村貴裕, 森本竜太, 風間信吾, 柴田直紀, 大石英生, 荒木孝, 水谷崇, 栗山輔, 平岩宏章, 近藤徹, 室原豊明. 拡張型心筋症患者におけるリバースリモデリング予測スコア 第7回日本心筋症研究会. 福島 (WEB). 2021 年 4 月 [Abstract No. P-3-01]

2) Takashi Araki, Takahiro Okumura, Takashi Mizutani, Yuki Kimura, Shingo Kazama, Naoki Shibata, Hideo Oishi, Tasuku Kuwayama, Hiroaki Hiraiwa, Toru Kondo, Ryota Morimoto, Mikito Takefuji, Toyoaki Murohara. Serum autotaxin level predicts future cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy. ESC Congress 2021 The digital experience (WEB). 2021年8月

3) Takashi Mizutani, Ryota Morimoto, Takahiro Okumura, Shingo Kazama, Yuki Kimura, Takashi Araki, Hideo Oishi, Tasuku Kuwayama, Hiroaki Hiraiwa, Toyoaki Murohara. Prognostic Value of ^{123}I-Metaiodobenzylguanide Scintigraphy in Patients with Non Ischemic Dilated Cardiomyopathy 第86回日本循環器学会学術集会. 横浜 (WEB). 2022年3月 [Abstract No. PJ07-5]

H．知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

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