

令和元年6月20日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09415

研究課題名(和文)腎移植後心機能改善の機序解明と尿毒症性心筋症治療への応用

研究課題名(英文) Underlying mechanisms of reverse cardiac remodeling after renal transplantation

研究代表者

渡邊 博之(watanabe, hiroyuki)

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80323145

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：腎移植術は心リバースリモデリング効果を持つ。本研究ではその影響因子抽出を試みた。生体腎移植術を受けた65例を対象とし、術後1年での心筋重量係数20%以上改善例をResponder群(28例)、それ以外をNon-responder群(37例)とし2群間の患者背景、心形態、心機能を比較した。Responder群では術前の心筋重量係数が高値、EFの低値、血液透析導入率の低値、短期透析期間、術後の家庭血圧管理率高値という特性が見られ、MIBG心筋シンチグラフィから交感神経機能の改善も示唆された。これら抽出されたResponder特性は、尿毒症性心筋症予防戦略開発の糸口になると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では腎移植後心リバースリモデリング群に術前の心筋重量係数が高値、EFの低値、血液透析導入率の低値、短期透析期間、術後の家庭血圧管理率良好という特性が示された。この結果は末期腎不全患者の心筋症に可逆性のステージがあることを証明し、今後これら腎移植後心機能回復の影響因子に着目することで、腎移植の早期対象化、究極的に慢性腎不全患者の生命予後改善につながるものと考えられる。さらにuremic cardiomyopathyの新規治療法開発・発展にも寄与する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Renal transplantation (RT) causes LV reverse remodeling. We aimed to identify the contributor associated with LV reverse remodeling after RT. Methods: Sixty-two end-stage renal disease patients with LVH who underwent RT were enrolled. Echocardiographic data were obtained before RT, at 1-, 6-, and 12-month after RT. Results: Forty-six patients (74%) were classified into responders characterized by a decrease in LVMI. LV ejection fraction (EF) time-dependently increased from  $59 \pm 11\%$  to  $69 \pm 3\%$  in responders, but not obvious in non-responders. Of note, RT had strong negative correlation with basal EF value. Although most non-responders received RT after the dialysis therapy, 61% of responders have not received dialysis therapy. Responders had a good control of the home BP after RT. Conclusion: RT cardiac responders are characterized by low EF, low prevalence rate of maintenance dialysis at baseline and maintained good home BP control after RT.

研究分野：循環器内科

キーワード：心血管機能 末期腎不全 心筋リモデリング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

慢性腎不全患者の増加に伴い、透析療法など腎臓代行治療の導入例も増加の一途をたどっている。透析技術の進歩や心不全の薬物/デバイス治療の発達にもかかわらず、いぜん心不全合併末期腎不全患者の生命予後は悪い。このことは、血液透析のみでは心不全増悪のリスクは回避されず、心臓への圧負荷、容量負荷、尿毒症に伴う電解質・内分泌異常は残存し、心機能障害が進行していくことを示唆している。しかし、現在その打開策は無く、末期腎不全患者の心機能障害に新たな心不全治療の開発が望まれるが、そのためには、末期腎不全患者の心筋障害 (uremic cardiomyopathy; UC) を、これまでと違った視点でとらえ、その発症・進展に関わる新たな治療標的因子を見つけ出すことが肝要である。

これまでの心腎連関研究は、心血管病のリスク因子として CKD を捉える事に主眼が置かれ、末期腎不全に合併する心筋障害の治療研究は、ほとんど注目されていなかった。

### 2. 研究の目的

腎移植後心機能改善例の特性を分析することから末期腎不全に合併する心筋障害のメカニズムや治療標的をあきらかにすること

### 3. 研究の方法

本研究へのエントリー期間を平成 28 年～平成 29 年度とし、当院で生体腎移植術を受けた 65 例を対象とした。術後左室心筋重量係数 (LVMI) が 20%以上改善した例を Responder 群 (28 例)、改善率が 20%未満の例を Non-responder 群 (37 例) と定義した。

腎移植前、腎移植後 1、3、6、12 か月の時点で心機能、種々の影響因子の評価を行った。評価項目は以下の通りである。2 群間の患者背景、心形態、心機能を比較した。

#### 【評価項目】

##### (A) 患者特性

患者背景：性別、年齢、BMI、透析歴を含めた既往歴、合併症、生活習慣、NYHA 心機能分類

##### (B) 影響因子評価

容量負荷指標：下大静脈径 (週内平均値)

血圧：24hr 血圧計、日内・週内変動など

自律神経活性：心拍変動パラメータ、MIBG 心筋シンチ

血液学的検査：腎性貧血

内分泌・生化学的検査：PTH、renin、aldosterone、Ca/P、BNP、CNP

血管動脈硬化指標：PWV 測定、AI 測定、IMT 測定

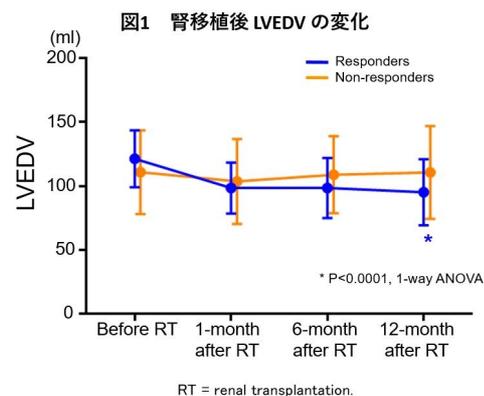
##### (C) 心機能評価

心収縮能/拡張能：UCG (EF, E/e', e', LVEDV, LVESV, global longitudinal strain など)

大動脈弁機能：UCG (弁口面積、大動脈弁通過血流速度)

### 4. 研究成果

1) Responder 群において、術前に比して、術後、LVMI ( $150 \pm 32$  vs.  $105 \pm 22$  g/m<sup>2</sup>,  $p < 0.0001$ ) のみならず、左室拡張末期容積 ( $121 \pm 22$  vs.  $95 \pm 26$  ml,  $p < 0.0001$ )、左室駆出率が改善した (図 1)。Non-responder 群では、フォローアップ期間を通じて LVMI、左室拡張末期容積、左室駆出率に有意な変化はなかった。

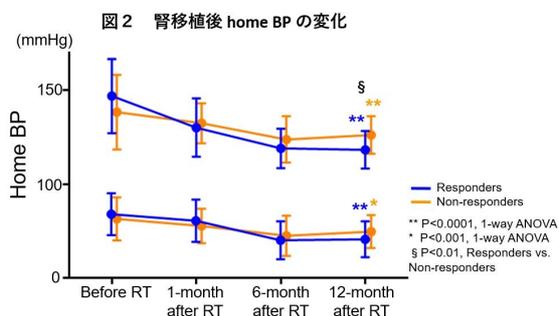


2) Responder 群において、有意に術前の LVMI が高値 ( $150 \pm 32$  vs.  $127 \pm 24$  g/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ) であったが、術前の血液透析導入率は低く (53 vs. 73%)、透析期間は短い傾向があった (表 1)。

表 1 腎移植後 responder の影響因子

Characteristics	All Patients (N = 65)	Responders (N = 28)	Non-responders (N = 37)	P value
Transplant age, y	53 ± 12	53 ± 11	53 ± 12	0.938
Male sex	40 (62%)	18 (64%)	22 (59%)	0.799
Renal condition*				
Diabetes	18 (28%)	9 (32%)	9 (24%)	0.579
Hypertension	5 (7.7%)	2 (7.1%)	3 (8.1%)	1.00
Glomerulonephritis	17 (26%)	9 (32%)	8 (22%)	0.400
Polycystic kidney disease	4 (6.2%)	2 (7.1%)	2 (5.4%)	1.00
Pre-emptive transplantation	23 (35%)	13 (46%)	10 (27%)	0.123
Median dialysis duration, months	57 (0.5-600)	37 (0.5-102)	75 (0.5-600)	0.243
Comorbidities				
Diabetes	18 (28%)	9 (32%)	9 (24%)	0.579
Hypertension	44 (68%)	20 (71%)	24 (64%)	0.789
Systolic BP, mmHg	142 ± 20	147 ± 20	138 ± 20	0.092
Heart rate, beats/min	74 ± 13	70 ± 15	78 ± 11	<0.05
Hemoglobin, g/dl	10.5 ± 1.4	10.3 ± 1.3	10.6 ± 1.4	0.312
Phosphorus, mg/dl	5.0 ± 1.5	5.1 ± 1.4	4.8 ± 1.6	0.499
LVEF, %	65.6 ± 6.5	64.7 ± 5.5	66.3 ± 7.2	0.339
LVEDV, ml	115 ± 29	121 ± 22	111 ± 33	0.150
LVESV, ml	40 ± 17	43 ± 12	38 ± 20	0.266
LVMI, mg/m <sup>2</sup>	137 ± 30	151 ± 32	128 ± 24	<0.01
E', cm/s	7.2 ± 2.1	7.1 ± 2.1	7.3 ± 2.2	0.778

3) さらに、Responder 群において、術後の家庭血圧が Non-responder 群に比して低値であった ( $118 \pm 24$  vs.  $126 \pm 10$  mmHg、術後 12 ヶ月、 $p < 0.01$ 、図 2)。さらに、移植後血圧変動の改善も認められた。(図 3、4)



Systolic and diastolic BPs were significantly decreased after RT in both groups ( $P < 0.0001$ , 1-way ANOVA). Systolic home BP at 12-month after RT was significantly higher in responders than that in non-responders ( $P < 0.01$ ). RT = renal transplantation.

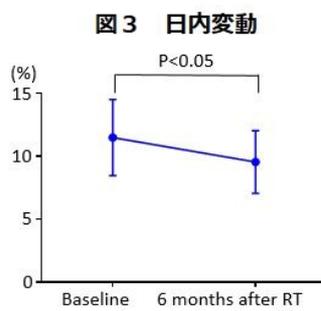
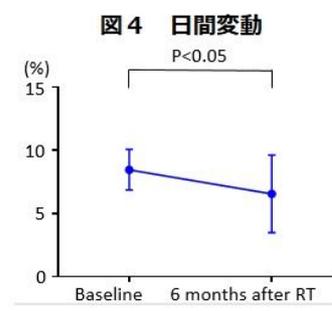
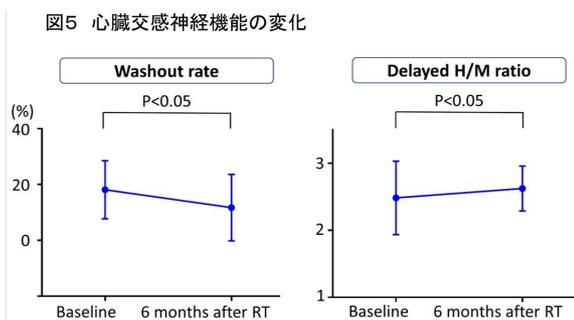


Figure 3. Changes in diurnal variability



4) MIBG 心筋シンチグラフィの結果、腎移植後心臓交感神経機能の改善が示され、腎移植後新機能改善のメカニズムの一つと考えられる(図 5)。



5) 尿毒素と心機能障害の関連については、当初想定していた indoxyl sulphate などの測定が困難なことから明確な関連データを出すことができなかった。そのためその代わりとして尿中 D-セリン濃度に着目し研究を進め、動脈硬化患者では尿中 D-セリン濃度が腎機能悪化の予後規定因子となることを明らかにした。

文献; Iwakawa H et al., Urinary D-serine level as a predictive biomarker for deterioration of renal function in patients with atherosclerotic risk factors. Biomarkers, 2019.

結語; Responder 群では術前の心筋重量係数が高値、EF の低値、血液透析導入率の低値、短期透析期間、術後の家庭血圧管理率高値という特性が見られた。とくに注目すべきは、左室リモデリングが進行しているレシピエントにおいても、術後の血圧管理を厳格に行うことでリバースリモデリングが得られることが示唆された点である。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 5 件)以下の論文は全て査読有

Iwakawa H, Makabe S, Ito T, Yoshimura T, Watanabe H. Urinary D-serine level as a predictive biomarker for deterioration of renal function in patients with atherosclerotic risk factors. Biomarkers. 2019 Mar;24(2):159-165.

DOI: 10.1080/1354750X.2018.1528632

Nara I, Iino T, Watanabe H, Sato W, Watanabe K, Shimbo M, Umata Y, Ito H. Morphological determinants of obstructive hypertrophic cardiomyopathy obtained using echocardiography. Int Heart J. 2018;59(2)339-346.

DOI: 10.1536/ihj.17-072

Watanabe H, Shimbo M, Ito H. Cardiac calcified amorphous tumor associated with end-stage renal diseases: an emerging disease concept. Intern Med. 2017;56(22)2967-2968.

DOI: 10.2169/internalmedicine.9348-17

Sato T, Sato C, Kadowaki A, Watanabe H, Lena Ho, Ishida J, Yamaguchi T, Kimura A, Fukamizu A, Josef M. Penninger, Bruno Reversade, Ito H, Imai Y, Kuba K. ELABERA - APJ axis protects from pressure overload heart failure and Angiotensin - induced cardiac damage. Cardiovasc Res. 2017;113(7)760-769.

DOI: 10.1093/cvr/cvx061

Watanabe H, Shimbo M, Terada M, Kiso H, Shimizu S, Oguma Y, Iino K, Ito H. Tricuspid Valve Chordae Tendineae as Protective Filter to Prevent Massive Pulmonary Embolism. J Thorac Dis. 2016;8(3)E225-8.

DOI: 10.21037/jtd.2016.02.18

〔学会発表〕(計 20 件)

第 83 回日本循環器学会学術集会 (2019 年 3 月 横浜)

Iino T, Tamura Y, Sato W, Sato T, Seki K, Iino K, Watanabe H: Validating Utility of Wave Intensity Analysis in the Assessment of Left Ventricular Systolic Function.

第 83 回日本循環器学会学術集会 (2019 年 3 月 横浜)

Iino T, Kobukai Y, Sato W, Sato T, Seki K, Iino K, Watanabe H: Clinical Characteristics of Cardiac Responders to Renal Transplantation.

第 83 回日本循環器学会学術集会 (2019 年 3 月 横浜)

Sato T, Watanabe H, Kuba K: Loss of Endogenous Apelin Augments Angiotensin II-mediated Cardiac Remodeling.

第 83 回日本循環器学会学術集会 (2019 年 3 月 横浜)

Umeta Y, Watanabe H: Diagnostic Ability of 3-D Speckle Tracking Imaging in the Detection of Regional Right Ventricular Damages in Patients with RCA Occlusion.

第 83 回日本循環器学会学術集会 (2019 年 3 月 横浜)

Iwakawa H, Seki K, Iino K, Watanabe H: Urinary D-serine Level as a Predictive Biomarker for Deterioration of Renal Function in Patients with Atherosclerotic Risk Factors.

第 83 回日本循環器学会学術集会 (2019 年 3 月 横浜)

Suto Y, Sato W, Seki K, Kobukai Y, Sato T, Iino T, Suzuki T, Iino K, Watanabe H: Assessment of Foot Perfusion by Using Superb Microvascular Imaging in Patients with Critical Limb Ischemia.

第 28 回日本循環薬理学会 (2018 年 12 月 東京)

佐藤 輝紀、久場 敬司: 微生物由来のアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) 様酵素の心臓リモデリングならびに 心機能不全に対する改善作用

第 69 回薬理学会北部会 (2018 年 9 月 富山)

佐藤 輝紀、渡邊 博之、久場 敬司: 新規心血管病治療標的としての Apelin/ELABELA-APJ 受容体システム

第 82 回日本循環器学会学術集会 (2018 年 3 月 大阪)

Sato T, Watanabe H: A Novel APJ Ligand, ELABELA, Protects from Pathological Cardiac Remodeling Induced by Pressure Overload and Angiotensin II.

第 82 回日本循環器学会学術集会 (2018 年 3 月 大阪)

Iino T, Watanabe H: Impact of the Renal Transplantation on Cardiovascular Sympathetic Nerve Activity.

第 1 回日本循環器学会基礎研究フォーラム (2018 年 1 月 東京)

Sato T, Watanabe H, Yamaguchi T, Ito H, Kuba K: ELABELA, a novel APJ ligand, protects against pressure overload or Angiotensin II-induced cardiac remodeling.

第 21 回日本心不全学会学術集会 (2017 年 10 月 秋田)

飯野 貴子、渡邊 博之: 腎移植術による尿毒性心筋症の改善効果

第 21 回日本心不全学会学術集会 (2017 年 10 月 秋田)

佐藤 輝紀、渡邊 博之: 新規心不全治療標的としての Apelin/ELABELA -APJ 受容体システム

第 21 回日本心不全学会学術集会 (2017 年 10 月 秋田)

佐藤 輝紀、渡邊 博之: 新規 APJ リガンド, ELABELA は圧負荷やアンジオテンシン II による心臓リモデリングを抑制する

第 40 回日本高血圧学会総会 (2017 年 10 月 松山)

飯野 貴子、渡邊 博之、佐藤 和奏、伊藤 宏: 腎移植術後の血圧特性: 血液透析患者との比較

第 81 回日本循環器学会学術集会 (2017 年 3 月 金沢)

Iino T, Watanabe H, Iino K, Ito H. The Difference of Blood Pressure Profile between Renal Transplantation Recipients and Hemodialysis Patients.

European Society of Cardiology Congress 2017 (August Barcelona)

Iino T, Watanabe H, Sato W, Iino K, Ito H: Impact of renal transplantation on left ventricular remodeling in patients with end-stage renal disease.

European Society of Cardiology Congress 2017 (August Barcelona)

Sato T, Sato C, Kadowaki A, Watanabe H, Ho L, Ishida J, Yamaguchi T, Kimura A, Fukamizu A, Penninger J, Reversade B, Ito H, Imai Y, Kuba K: A novel APJ ligand, ELABELA/Apela/Toddler, protects from pressure overload- and Angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis.

第 26 回日本循環薬理学会 (2016 年 12 月 長野)

佐藤 輝紀、山口 智和、渡邊 博之、門脇 歩美、佐藤 チトセ、伊藤 宏、今井 由美子、久場 敬司: 心不全病態における新規 APJ リガンド ELABELA の機能的意義の解明

日本超音波医学会第 89 回学術集会 (2016 年 5 月 京都)

飯野 貴子、渡邊 博之、新保 麻衣、佐藤 和奏、伊藤 宏: 腎移植術後の心リモデリング改善例の臨床的特徴

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.akita-u.ac.jp/~naika2/>

## 6 . 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：伊藤 宏  
ローマ字氏名：ITO, hiroshi  
所属研究機関名：秋田大学  
部局名：その他部局  
職名：特任教授  
研究者番号（8桁）：10232464

研究分担者氏名：飯野 健二  
ローマ字氏名：IINO, kenji  
所属研究機関名：秋田大学  
部局名：医学部附属病院  
職名：講師  
研究者番号（8桁）：30400485

研究分担者氏名：飯野 貴子  
ローマ字氏名：IINO, takako  
所属研究機関名：秋田大学  
部局名：医学部附属病院  
職名：助教  
研究者番号（8桁）：70620871

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。