

令和 5 年 10 月 28 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09507

研究課題名(和文)肥大型心筋症の心不全発症メカニズム-トランスクリプトーム網羅解析からの検討-

研究課題名(英文)Mechanism of heart failure development in hypertrophic cardiomyopathy

研究代表者

池田 俊太郎 (Ikeda, Shuntaro)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60778116

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)：肥大型心筋症患者30と正常対象者10名を対象とした。対象者に対して血液検査)、自律神経機能検査(ホルター心電図)、心エコー検査、心臓MRI検査で評価し、フォロー開始時の基本情報を取得した。血液からmiRNAを抽出しillumina社製次世代シーケンサーMiSeqを用い網羅的Seq解析を施行した。結果、肥大型心筋症患者と正常患者で有意に異なるmiRNAは認めなかった。加えて肥大型心筋症の各病型(閉塞性肥大型心筋症、非閉塞性肥大型心筋症、拡張相肥大型心筋症)間でも有意なmiRNA発現の差異は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥大型心筋症患者30と正常対象者10名を対象とし、病型毎のマイクロRNA発現の差異を検討した。結果、肥大型心筋症患者と正常患者で有意に異なるmiRNAは認めず、また肥大型心筋症の各病型(閉塞性肥大型心筋症、非閉塞性肥大型心筋症、拡張相肥大型心筋症)間でも有意なmiRNA発現の差異は認めなかった。肥大型心筋症においてmiRNAの病態への関与は少ないことが示唆される。

研究成果の概要(英文)：Thirty hypertrophic cardiomyopathy patients and 10 normal subjects were included. . Blood test), autonomic nerve function test (Holter electrocardiogram), echocardiography, and cardiac MRI were used to obtain basic information at the start of follow-up. RNA Seq analysis was performed by extracting miRNA from blood and using the next-generation sequencer MiSeq manufactured by Illumina. As a result, no miRNA significantly different between hypertrophic cardiomyopathy patients and normal patients was observed. In addition, no significant difference in miRNA expression was observed between each type of hypertrophic cardiomyopathy (obstructive hypertrophic cardiomyopathy, non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy, diastolic phase hypertrophic cardiomyopathy).

研究分野：循環器内科

キーワード：心筋症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

科学研究費助成事業研究成果報告書

令和5年10月26日現在

1. 研究開始当初の背景

肥大型心筋症は500人に1人に発症する頻度の高い疾患である。肥大型心筋症(hypertrophic cardiomyopathy: HCM)は著しい心肥大と狭小化した左室内径と左室拡張障害による低心拍出量を特徴とする疾患である。心室内の圧較差の有無により閉塞型(hypertrophic obstructive cardiomyopathy: HOCM)と非閉塞型(HNCM)に分類されている。

HCM に対する薬剤治療として、左室過収縮の抑制、徐拍化による心室への血液充満、拡張機能改善をうながす 遮断薬やシベンゾリンがその中心となっている。我々は抗不整脈薬であるシベンゾリンが閉塞性肥大型心筋症で著しい圧較差抑制効果を報告し (Hamada M, Ikeda S et al Circulation. 1997;96(5):1520-4) 以来シベンゾリンが 左室拡張障害の改善、 左室内圧較差の軽減、 心肥大の軽減を有することを報告してきた (Hamada M, Ikeda S J Cardiol. 2015; Hamada M, Aono J, Ikeda S et al Circ J. 2007; 71(10):1540-4. Hamada M, Ikeda S, Circ J. 2005;69(8):940-5)。

現在シベンゾリンは日本循環器学会のガイドラインで使用が推奨されている薬剤であり、強い左室内圧較差の軽減作用に加えて左室拡張障害の改善効果が強い。内科治療で十分な圧較差の軽減が出来ないときには経皮的な中隔焼灼術や DDD ペースメーカー治療、外科的筋切除術が必要であるが、その予後は極めて不良であり、平成 21 年 10 月 1 日、HCM は特定疾患治療研究事業の対象疾患(いわゆる難病)に追加された。肥大型心筋症は左室壁の著明な肥厚を特徴とするが、多くは発症後 20 年前後で左室拡大を呈しやがては末期心不全を発症する極めて予後不良な疾患である。心不全への移行過程において心筋細胞脱落や著しい線維化が認められるものの、その細胞生物学的メカニズムは現時点で全く不明である。

2. 研究の目的

マイクロ RNA(miRNA)は低分子のノンコーディング RNA であり、主に翻訳を阻害することにより遺伝子の発現制御を行っており近年注目されている。本研究では持続性心筋障害の新しい機序として、トランスクリプトーム解析を含めた臨床検体の miRNA 網羅的解析とイメージングモダリティを検討し、miRNA が心不全を伴う肥大型心筋症の病態に関与する新規メカニズムを明らかにし、心筋障害(心筋繊維化⇨心不全)の予防法ならびに標的分子を探索し、生命予後改善につながる治療戦略を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

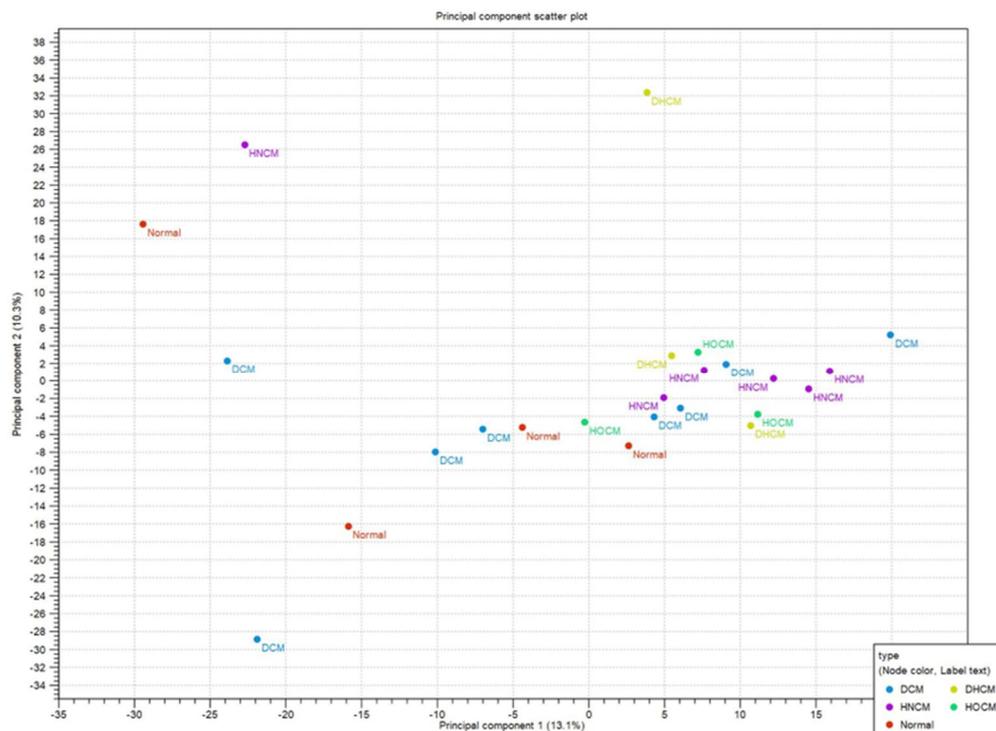
肥大型心筋症患者に対して、心臓カテーテル検査による心筋生検、血液検査（神経体液性因子を含む）心エコー検査、心臓 MRI 検査で評価した。血液サンプルより RNA を抽出し、愛媛大学 ADRES と協力し次世代シーケンサーMiSeq(illumina 社)を用いて、網羅的 Seq 解析を施行した。また拡張相肥大型心筋症患者と非拡張相肥大型心筋症患者のサンプルより miRNA を同シーケンサーで解析し遺伝子発現メカニズムについても検討した。

4. 研究成果

血液から miRNA を抽出し illumina 社製次世代シーケンサーMiSeq を用いて網羅的 Seq 解析を施行した（下図）肥大型心筋症患者と正常患者で有意に異なる miRNA は認めなかった。

加えて肥大型心筋症の各病型（閉塞性肥大型心筋症、非閉塞性肥大型心筋症、拡張相肥大型心筋症）間でも有意な miRNA 発現の差異は認めなかった。

結果として、肥大型心筋症患者と正常患者で有意に異なる miRNA は認めず、また肥大型心筋症の各病型（閉塞性肥大型心筋症、非閉塞性肥大型心筋症、拡張相肥大型心筋症）間でも有意な miRNA 発現の差異は認めなかった。肥大型心筋症において miRNA の病態への関与は少ないことが示唆され、肥大型心筋症の各病態においては miRNA 以外の関与が大であることが示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Nakao Y, Aono J, Hamaguchi M, Takahashi K, Sakaue T, Inoue K, Ikeda S, Yamaguchi O	4. 巻 12
2. 論文標題 O-ring-induced transverse aortic constriction (OTAC) is a new simple method to develop cardiac hypertrophy and heart failure in mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-04096-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hamada M, Shigematsu Y, Ikeda S, Ohshima K, Ogimoto A	4. 巻 8
2. 論文標題 Impact of cibenzoline treatment on left ventricular remodelling and prognosis in hypertrophic obstructive cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail	6. 最初と最後の頁 4832-4842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13672	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hamada M, Shigematsu Y, Nakata S, Kuwahara T, Ikeda S, Ohshima K, Ogimoto A	4. 巻 8
2. 論文標題 Predicting the clinical course in hypertrophic cardiomyopathy using thallium-201 myocardial scintigraphy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail	6. 最初と最後の頁 1378-1387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13218	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Masaki, Inoue Katsuji, Higashi Haruhiko, Akazawa Yusuke, Sasaki Yasuhiro, Fujii Akira, Uetani Teruyoshi, Inaba Shinji, Aono Jun, Nagai Takayuki, Nishimura Kazuhisa, Ikeda Shuntaro, Yamaguchi Osamu	4. 巻 7
2. 論文標題 Impact of right ventricular contractile reserve during low load exercise on exercise intolerance in heart failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 3810 ~ 3820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12968	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sueda Shozo, Shinohara Tetsuji, Takahashi Naohiko, Iwasaki Yoshihiro, Yoshida Ritsu, Ohtani Hayato, Maekawa Yuichirou, Ikeda Shuntarou, Yamaguchi Osamu, Kakutani Akiyoshi, Imanaka Takahiro, Ishihara Masaharu, Ishii Masanobu, Kaikita Koichi, Tsujita Kenichi	4. 巻 35
2. 論文標題 Questionnaire in patients with aborted sudden cardiac death due to coronary spasm in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1640 ~ 1649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01644-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higashi Haruhiko, Inaba Shinji, Iio Chiharuko, Inoue Katsuji, Ogimoto Akiyoshi, Miyagawa Masao, Mochizuki Teruhito, Ikeda Shuntaro, Yamaguchi Osamu	4. 巻 30
2. 論文標題 Features and clinical impact of extra-cardiac lesions with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected cardiac sarcoidosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IJC Heart & Vasculature	6. 最初と最後の頁 100587 ~ 100587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2020.100587	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	青野 潤 (AONO JJUN) (70512169)	愛媛大学・医学部附属病院・講師 (病院教員) (16301)	
研究分担者	東 晴彦 (HIGASHI HARUHIKO) (10598634)	愛媛大学・医学部附属病院・講師 (特定教員) (16301)	
研究分担者	徳永 順士 (TOKUNAGA NAOHITO) (30596151)	愛媛大学・学術支援センター・技術専門職員 (16301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------