

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16588

研究課題名（和文）エピジェネティック修飾から見た慢性右心不全の重症度と可逆性の新たな指標

研究課題名（英文）Evaluation of severity and reversibility of chronic right heart failure by epigenetic gene regulation

研究代表者

杉本 愛 (Sugimoto, Ai)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：00723941

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、研究期間に予定心内修復術を施行した先天性心疾患患者のうち、右室心筋を切除した患者を対象とし、右室心筋の病理組織所見から算出したH-SCOREと術後経過や術前後心不全の指標との比較検討を行った。対象は52例で、年齢は多岐に渡り、主疾患の50%がファロー四徴症だった。H-SCOREは $164 \pm 44$ で正規分布した。全体の検討では、長期に及ぶ病悩期間とH-SCORE低値との関連が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先天性心疾患では、近年の周術期管理および外科治療の進歩により、大多数の疾患で成人に到達するようになり、術後遠隔期の残存病変・続発症や、慢性心不全、再治療介入のタイミングや内容が、新たな重要な分野となっている。

本研究結果が、この再治療介入を要する患者における、心機能の維持を念頭においた手術のタイミングを推定する新たな指標の模索につながり、最終的に、これら疾患群の予後改善に寄与することが、本研究の本質的な目的である。

研究成果の概要（英文）：Patients with congenital heart disease who underwent scheduled intra-cardiac procedure with right ventricular muscle resection during this study period were included. Immunostaining was performed, and histoscore (H-score) was calculated as perviously reported. A total number of patients was 52, composed of various ages. A half of them were diagnosed with tetralogy of Fallot; the rest of them had various diagnosis. H-score was  $164 \pm 44$ . H-scores and preoperative data were compared. Because of the small number of the patients with various backgrounds, it was difficult to detect specific preoperative hemodynamic factors related to H-scores. At least, very long diseased interval significantly related to low H-scores.

研究分野：先天性心疾患の外科治療

キーワード：エピジェネティック修飾 右室心筋 先天性心疾患

## 1. 研究開始当初の背景

ヒストンのエピジェネティック修飾が、核クロマチンの構造変化に関与し、これが遺伝子発現の制御機構として働くことが証明され、脚光を集めている。慢性心不全における病理学的ストレスに対する反応として生じる心筋リモデリングや心機能異常では、このヒストンエピジェネティック修飾が重要な役割をはたす(文献1, 2)。また、末期重症心不全に陥った非虚血性拡張型心筋症に対する僧帽弁手術においては、核クロマチン凝集、ヒストン修飾の程度と、術後心不全の改善との関連が研究され、治療反応性のある群では抑制型ヒストン修飾が増加し、核クロマチン凝集が保たれることが指摘されている(文献3)。

近年、幼少期の心臓手術に耐術した患者が、遺残病変や経年的変化により成人期に再手術介入を要する事例が増加した。後天性心疾患とは対照的に、右心系負荷、右心系病変が主体で、右室機能低下に至ると右心不全症状を呈し、また、心室性不整脈や突然死の原因となる(文献4)。病理学的には、慢性右心不全症状と右室心筋の線維化、拡大した右室と線維化マーカーの関連などが指摘されている(文献5,6,7)。しかし、これまでに右心系再手術介入に対する右心不全症状の反応性と連動する病理学的指標は明らかにされておらず、核クロマチン凝集、ヒストン修飾の程度は、この治療反応性を予測する新たな指標となる可能性がある。

## 2. 研究の目的

先天性心疾患のうち、主な疾患群であるファロー四徴症においては、右心機能の可逆性という観点から、心機能低下に至る前の段階での治療介入が推奨されている(文献8)。しかし実際は、フォロー中断などによりその時期を逃した患者も多く、筆者らはその群に対してもQOL改善を目的に積極的に手術介入を行っている。心不全症状の改善という点からは一定の効果が得られていると感じている。

本研究では、慢性右心不全を背景に持つ成人先天性心疾患患者において、右心系再手術介入時に採取した右室心筋の病理組織所見(核クロマチン凝集、ヒストンエピジェネティック修飾: 脱メチル・アセチル化、他)と術後経過や術前後心不全の指標から、慢性右心不全の重症度と可逆性を示す新たな指標を、ヒストンのエピジェネティック修飾をはじめとする病理学的観点から模索したいと考えた。

文献1: J Mol Cell Cardiol. 2014;0:98-102

文献2: Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:641979

文献3: 日本心臓血管外科学会雑誌 2016;45 Suppl.S181

文献4: J Am Coll Cardiol. 2009;54:1903-1910

文献5: Int J Card. 2015;189:204-210

文献6: Int J Card. 2013;167:2963-2968

文献7: Biochimica et Biophysica Acta 2015;1853:513-521

文献8: J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;151(3):623-625

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象

2017年4月～2020年8月に、新潟大学医歯学総合病院において、予定心内修復術を施行した先天性心疾患患者のうち、右室心筋を切除した患者を対象とした。事前に、新潟大学医歯学総合病院倫理委員会の承認を得た同意書を用いて、患者もしくは保護者(患者が未成年の場合)に、十分なインフォームドコンセントを行い、研究参加への同意が得られた患者を対象とした。

#### (2) 方法

術中切除した右室心筋の病理組織検査：ホルマリン固定、パラフィン包埋後、厚さ5 $\mu$ mの切片を作成し、H-E染色、Masson's trichrome染色、免疫組織染色を行った。免疫組織染色の結果は、0から300までの連続変数で評価した(H-SCORE)。

患者の術前後の心不全の指標となる病歴・内服歴、術前心エコー検査結果、術前心臓カテテル検査結果、血液検査結果、胸部レントゲン写真および心電図検査結果などを診療録から収集した。

の染色結果と、 の情報を比較検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 結果のまとめ

今回の研究期間における対象は52例で、主疾患の50%がファロー四徴症だった。乳児期早期を中心とした初回心内修復術施行群が31例、右室流出路に対する再介入を行なった学童～成人が21例と、患者背景は多岐に渡った。H-SCOREは164 $\pm$ 44で概ね正規分布した。全体での検討では、長期に及ぶ病悩期間とH-SCORE低値との関連が認められた。

#### (2) 研究の限界

- ・ 対照群が小さく、疾患群が多様であるため、患者背景を揃えての検討が困難だった。
- ・ 後方視的な検討である。
- ・ 同一患者でも、心筋採取部位によるH-SCOREに差が生じた可能性は否定できない。

#### (3) 今後の展望

対照群を増やし、疾患群ごとに検討を行うことで、研究開始時の目的に沿った検討が可能となるだろう。

(4) 本研究に関しては、現在、論文を作成・投稿中であるため、詳細はそちらを参照。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ai Sugimoto, Kiyohiro Takigiku, Shuichi Shiraishi, Masashi Takahashi, Masanori Tsuchida	4. 巻 13
2. 論文標題 Adverse impact of univentricular pacing with functional single ventricle: successful conversion to cardiac resynchronization therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 101
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40792-020-00863-4	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 杉本愛、白石修一、高橋昌、土田正則
2. 発表標題 小児胸骨正中切開後縦隔炎に対する治療戦略：洗浄ドレナージ＋一期的胸骨閉鎖
3. 学会等名 第50回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 杉本愛、白石修一、高橋昌、土田正則
2. 発表標題 Mid-term outcome after coronary artery bypass grafting for children
3. 学会等名 第73回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 杉本愛、白石修一、高橋昌、土田正則
2. 発表標題 二心室治療を目指した経過中、左上大静脈の経路変更を要した両側上大静脈を有する2症例
3. 学会等名 第56回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------