

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08065

研究課題名(和文)肥大型心筋症の病因解明と新規薬物療法の開発に向けた研究

研究課題名(英文) Research to clarify the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy and to develop novel drugs

研究代表者

前川 裕一郎 (MAEKAWA, YUICHIRO)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：90296575

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：心筋生検検体を質量分析装置を用いて分子組成の違いを解析する事で、臨床的背景による心筋代謝の違いを比較検討した。

9症例の心筋生検検体より質量分析装置を用いて分子組成を取得し、心筋生検検体に共通する分子群を得た。次に、臨床的重症度を侵襲的治療や植え込み型除細動器植込みの有無と定義し、心筋生検検体を2グループに分け、2グループ間で信号強度に有意な差を持つ物質を複数同定し、候補物質とした。7症例の心筋生検検体について上記基準で2グループに分け、各候補物質に2グループ間で信号強度に差を認めるかどうかを検証した。結果、臨床的重症群においてドコサヘキサエン酸の強い集積を認める事を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、肥大型心筋症の心不全重症症例の心筋にドコサヘキサエン酸の集積をより多く認める可能性を示した点は学術的意義があると考えられる。本研究の結果は、肥大型心筋症の心不全治療において心筋脂質代謝に介入する事により病状改善を図ることが可能である事を示した。

研究成果の概要(英文)：In patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), we compared the differences in myocardial lipid metabolism in different clinical settings by analyzing the molecules in myocardial biopsy specimens using mass spectrometry.

Molecular compositions were obtained from myocardial biopsy specimens from 16 patients using mass spectrometry. The clinical severity of heart failure was defined as the presence or absence of invasive treatment or implantable cardioverter-defibrillator implantation, and the myocardial biopsy specimens were divided into two groups. We revealed that the myocardium in the clinically severe HCM group had significantly higher levels of docosahexaenoic acid.

研究分野：循環器内科学

キーワード：肥大型心筋症 脂質代謝

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肥大型心筋症(HCM)は、遺伝性心疾患の代表的疾患であり、約50%の症例でサルコメア関連蛋白の遺伝子異常を認めるが、残りの症例については、病因として遺伝子異常以外の要因の関与が考えられている。また、同一家系内で同じ遺伝子異常を有していても表現型が異なる症例が報告されており、本疾患の病因が一元的ではなく多岐にわたる事を示唆している。本研究においては、代謝という側面から未解明の病因を明らかにするという、学術的「問い」を明らかにするべく研究をデザインし、新規薬剤の発見に導くことを目的としている。より多くの症候性の症例の症状改善を図るためには、誰でも行えるという点で薬剤による介入が理想的であり、その薬剤は、既存薬剤を上回る効果を有する薬剤であるべきであると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究の当初の目的は、症候性および無症候性のHCM症例の心筋生検検体を用い、細胞レベルでの代謝の違いを明らかにするとともに、生検検体に過去の動物実験より肥大大心筋に保護的効果を有することが明らかにされているメトホルミンおよびレスベラトロールを添加する事による心筋代謝の変化および肥大型心筋症の心不全発症抑制に対する薬剤としての可能性につき検討する事であったが、解析方法を変更した事に伴い、最終的にはイメージング質量分析(IMS)を用いて、HCMの心筋脂質代謝と心不全の臨床的重症度との関連を評価する事を本研究の目的とした。

### 3. 研究の方法

2018年12月から2020年6月にかけてHCM症例計16名を対象とし、各症例から心筋生検検体を採取した。心筋生検検体は、右心室中隔から最低3個以上の検体が採取された。

植え込み型除細動器や中隔縮小療法を含む侵襲的治療の必要性に応じて、臨床的重症群(8例)と臨床的軽症群(8例)に分けた。植え込み型除細動器の適応は、HCM-突然死リスクカリキュレーターを用いた5年以内の心臓突然死リスクにより決定した。中隔縮小療法の適応は、ACC/AHAおよびESCガイドラインに基づいて決定された。最初のコホート解析は、重症(4例)および軽症(5例)の各グループのサンプルについて実施された。各サンプルのIMS画像上のサンプル領域からの信号強度を選択し、2群間のマススペクトルの差についてボルケーノプロットを用いて分析した。得られた信号の妥当性を2つ目のコホート解析により確認した。コホート2の7検体を重症群(4例)と軽症群(3例)に分けた。コホート1で同定された候補のシグナル強度と分布をコホート2の検体で検討した。

### 4. 研究成果

重症群は軽症群と比較して、NYHAクラスが高く、原因不明の失神の既往があり、HCM-突然死リスクカリキュレーターによる5年後の心臓突然死のリスクが高く、心臓MRIにおける左室重量が大きいことが示された。コホート1のボルケーノプロットから、9つのシグナルが同定された。その中で、ドコサヘキサエン酸(DHA)、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトールおよびホスファチジン酸の4つを候補物質と同定した。コホート2では、これら4

つの候補物質のシグナルを確認し、重症群と軽症群の候補分子のシグナル強度を比較した。コホート 1、2 ともに、重症群の DHA の強度は軽症群に比べ有意に高かった。他の 3 つの物質については、両群間に有意な差は認められなかった。DHA の強度に性差は認められなかった。

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 Keitaro Akita, Kenji Kikushima, Takenori Ikoma, Ariful Islam, Tomohito Sato, Taisei Yamamoto, Tomoaki Kahyo, Mitsutoshi Setou, Yuichiro Maekawa	4. 巻 15
2. 論文標題 The Association between the Clinical Severity of Heart Failure and Docosaheptaenoic Acid Accumulation in Hypertrophic Cardiomyopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Res Notes .	6. 最初と最後の頁 139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13104-022-06023-1	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2件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 前川 裕一郎
2. 発表標題 肥大型心筋症治療の最前線 突然死と心不全について
3. 学会等名 日本心臓病学会 【教育セミナー/第43回 アドバンス・コース】（招待講演）
4. 発表年 2020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
研究分担者	瀬藤 光利 (SETOU MITSUTOSHI) (20302664)	浜松医科大学・国際マスメージングセンター・センター長  (13802)	
研究分担者	秋田 敬太郎 (AKITA KEITARO) (70645762)	浜松医科大学・医学部附属病院・医員  (13802)	
研究分担者	堀川 誠 (HORIKAWA MAKOTO) (50775997)	浜松医科大学・医学部・特任助教  (13802)	2020年5月14日削除

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