

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：32644

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15864

研究課題名(和文)男女差から検討するたこつぼ型心筋症の病態解明

研究課題名(英文)Revealing the pathogenesis of Takotsubo cardiomyopathy by gender differences

研究代表者

村上 力(MURAKAMI, Tsutomu)

東海大学・医学部・助教

研究者番号：60631843

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)：たこつぼ型心筋症の急性期に壁運動低下している心尖部より心筋生検を行い、そのサンプルを用い、病理学的検討、DNA遺伝子発現解析を行い、男女差の検討を行った。HE染色を用いた病理学的検討では、男性の検体において、心筋障害を示唆する収縮帯壊死を認めたが、女性の検体では認められなかった。また、DNA遺伝子発現解析において、男性では、代謝経路、細胞膜が女性の検体に比べてより影響を受けていることが示された。これらの結果を踏まえ、重症化しやすい男性のたこつぼ型心筋症の治療の探索に将来繋がる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

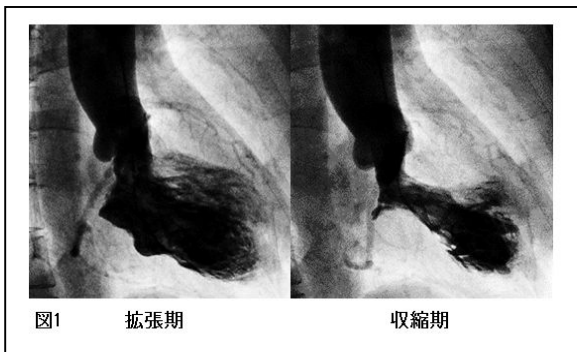
ストレスを契機に発症するたこつぼ型心筋症は、急性冠症候群の2-3%程度と比較的稀な疾患とされている。しかしながら、日本では震災後の発症数が増えることが知られており、東日本大震災時は日本循環器学会、日本心臓病学会から胸の痛み、胸に強い圧迫感、呼吸困難が出たら相談してくださいという内容のLetterが被災者向けに出ている。急性期に新合併症を認め、死亡する可能性すらある疾患であるが、治療法が確立されていないのが現状である。男性の症例が女性より重症化することに着目し、なぜ重症化するのかを検討することで、病態解明ならび、重症化予防法の確立を目指す。

研究成果の概要(英文)：It is important to note that the sample used was from the apex tissue of the left ventricle in the acute phase of takotsubo syndrome. Using pathological examination and DNA analyses, we observed possible differences between the male and female patients. Pathological examination by H&E staining showed contraction band necrosis more frequently in the male patient, which suggested cardiac injury, and we observed increased lymphocyte levels instead of eosinophil levels. In the female patient, contraction band necrosis was not observed. Then, we also performed DNA microarray analysis of the left ventricle tissue of the male and female subjects. Metabolic pathways and plasma membranes were affected in the male subject. The results of our research contribute to new developments in future studies and may help treat acute severity in males.

研究分野：たこつぼ型心筋症

キーワード：たこつぼ型心筋症 男女差 ストレス応答

1. 研究開始当初の背景



ストレスを契機に発症する、たこつぼ型症は、1990年に日本人医師により世界で初めて発表され、収縮期に心尖部の壁運動が無収縮、心基部が過収縮となり、その形がまるで「たこつぼ」の様な形状を示すことから命名され(図1)現在は Takotsubo Cardiomyopathy あるいは Takotsubo Syndrome として、全世界的

にも知られている疾患である (N Engl J Med 2015;373:929-938.)。発症から2週間程度で、壁運動が自然に改善を認めるため、予後良好とされていた経緯があり病態解明の研究が進んでいなかったのが現状である。しかしながら、急性期の入院中に心不全、心原性ショック、不整脈など死に至る可能性があるとし、入院中の心臓関連死が3.7%、心不全においては35%程度認められ、決して急性期の予後は良好ではないとされている (J Cardiol 2014;63:269-273.)。それにも関わらず、発症メカニズムは未だ不明な点が多く、特異的な治療法、予防法がないことが問題となっている。たこつぼ型心筋症はストレスにより引き起こされることから、カテコラミンの過剰分泌の関与、並びに閉経後の女性の割合が90%程度である事からエストロゲン低下も関与しているとされているが、全身、心臓にどのように作用しているか不明であり、病態解明には至らず、新たな視点からのアプローチが望まれていた。

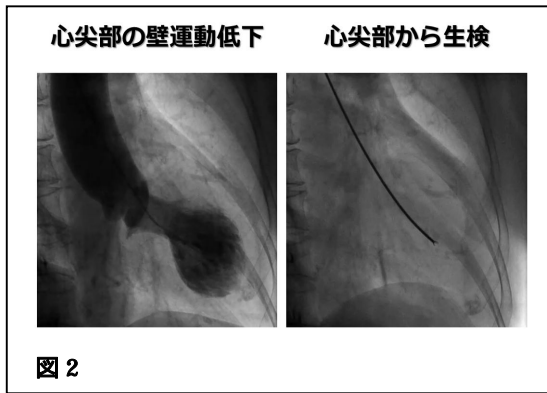
女性の割合が圧倒的に多い疾患にも関わらず、急性期の心合併症において、男性が女性より重症度が高いとされており (PLoS One 2015;10:e0136655.)、男女間でストレス応答による差があると考察している。たこつぼ型心筋症患者の男女間での類似点、相違点を比較することで、なぜ女性に圧倒的に多い疾患であるのか、なぜ男性が重症化するのを見出すことで、病態解明に繋げられる可能性があると考えた。

2. 研究の目的

女性の割合が圧倒的に多い疾患にも関わらず、急性期の心合併症において、男性が女性より重症度が高いとされており (PLoS One 2015;10:e0136655.)、男女間でストレス応答による差があると考察している。たこつぼ型心筋症患者の男女間での類似点、相違点を比較することで、なぜ女性に圧倒的に多い疾患であるのか、なぜ男性が重症化するのを見出すことで、病態解明に繋げられる可能性があると考えた。心筋局所で起こっている事象を評価する心筋での遺伝子発現量について検討を行い、臨床経過とともに男女差を比較することで病態解明に繋げることを目的とする。

3. 研究の方法

循環動態が安定している急性期のたこつぼ型心筋症患者の壁運動低下している左室心尖部より、心筋生検を行い(図2)得られた心筋組織から発現している遺伝子の探索とその遺伝子変異の抽出を行う先に実験でエクソンのみを網羅的にキャプチャーし、選択されてきた分子のみを対象とし、以下の流れで解析を行う。



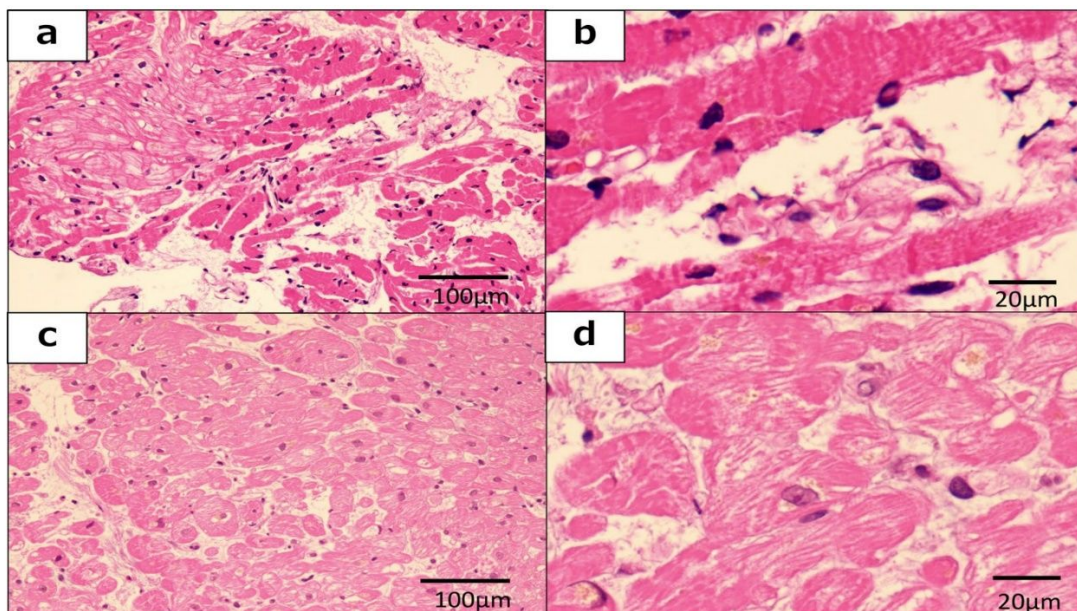
たこつぼ特異的遺伝子の変異の確認
 アミノ酸変異の抽出
 遺伝子オントロジー解析
 パスウェイ解析を実施

RNA シーケンス解析は、転写産物の発現定量化だけでなく、配列から新規転写産物や新規スプライスジャンクションを網羅的に探索することや、微量転写産物を検知することも可能である。男性がより重症化する原因を突き詰めることが出来れば、急性期の治療に繋がる可能性があると考えた。また hematoxylin-eosin 染色を行い病理学検討も追加することとした。

4. 研究成果

男性 1 例、女性 1 例のたこつぼ型心筋症の急性期、心尖部壁運動低下部位から心筋生検を行い検討した。臨床経過においても、男性の症例で心不全兆候を示唆するのに対し、女性では心不全兆候を示唆しない所見であった。

病理学的検討において、男性の症例では収縮帯壊死、リンパ球浸潤を認めるのに対し、女性の症例において、収縮帯は認めず、リンパ球浸潤も男性より少ない所見であり、男性の方がより心筋障害が強い所見であった（下図 J Med Case Rep. 2021 May 21;15(1):281. ）。



- a 男性検体 リンパ球浸潤が目立つ
- b 男性検体 拡大 収縮帯壊死を認める
- c 女性検体 リンパ球浸潤が男性検体より少ない
- d 女性検体 拡大 収縮帯壊死を認めない

遺伝子オントロジー解析では、hemoglobin complex、extracellular space、mitochondrion genes が男性の症例でより多く認められた。これは、ミトコンドリア代謝機能に關与する酵素の発現が変化していることを示唆しており、臨的に重症化する要因となっていると考えられる。

今後、症例数を増やし、たこつぼ型心筋症が重症化するメカニズムを探求することで、重症例の治療、並びに重症化しない予防法を確立していきたいと考える。

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 Murakami, T. Komiyama, T. Matsumoto, S. Kajiwara, H. Kobayashi, H. Ikari, Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 Examination of gender differences in patients with takotsubo syndrome according to left ventricular biopsy: two case reports	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 281
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13256-021-02856-9	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 村上力
2. 発表標題 たこつぼ症候群の性差について
3. 学会等名 第13回日本性差医学・医療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsutomu Murakami
2. 発表標題 The clinical characteristics of mortality in patients with Takotsubo Syndrome during hospitalization -A Multicenter Registry in Eight-University Hospitals in East Japan
3. 学会等名 ヨーロッパ心臓病学会（ESC）（国際学会）
4. 発表年 2018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
---------	---------