

令和 5 年 6 月 29 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09256

研究課題名（和文）心臓移植後の冠動脈病変の進行を低侵襲的に予測する方法の検討

研究課題名（英文）Study of the development of low invasive predictors for the progression of coronary artery diseases in patients with heart transplantation

研究代表者

渡邊 琢也（Watanabe, Takuya）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：20627509

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）：本研究の研究項目は、心臓移植後の遠隔予後に影響する合併症である移植心冠動脈硬化症の進行を低侵襲的に予測する新しい手法を構築することであり、(1) 心筋生検による微小血管の変化、及び(2) 移植心筋組織内の冠動脈血管壁へのレシピエント細胞の迷入の解析、並びに(3) レシピエントの上腕動脈の血流依存性血管拡張反応検査で評価される末梢血管内皮機能検査、について検討を行った。主目的(3)について、心臓移植後患者における上腕動脈における血流依存性血管拡張反応検査による血管内皮機能の評価は、心臓移植後患者の冠動脈病変の進行を予測し得ることを見出し、論文投稿の準備を整えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題を通して、幅広く心臓移植後患者及び心臓移植を要する重症心不全患者の予後予測やリスク因子に関する臨床研究を行い、種々の研究論文の発表を行った。本研究成果を通じて、心臓移植後患者、心臓移植を要し植込み型補助人工心臓を装着するような重症心不全患者の予後を予測し、個別化医療を実践するための礎となる知見が得られた。心臓移植、重症心不全は本邦においては依然として確立した治療方針が明らかではない領域であり、本研究成果が確立した重症心不全治療の促進につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：The research questions of this study were to establish a new minimally invasive method to predict the progression of cardiac allograft vasculopathy which is a complication that affects the long-term prognosis after heart transplantation: (1) microvascular changes by myocardial biopsy, and (2) analysis of recipient cell straying into the coronary artery vessel wall within transplant myocardial tissue, and (3) Peripheral vascular endothelial function testing as assessed by flow-mediated vasodilation response testing of the recipient's brachial artery. Regarding the main objective (3), we found that the evaluation of endothelial function by flow-mediated vasodilatation test in the brachial artery in post-heart transplant patients can predict the progression of cardiac allograft vasculopathy in post-heart transplant patients, and we are ready for submission for publication.

研究分野：心不全

キーワード：心臓移植 重症心不全 移植心冠動脈病変 植込み型補助人工心臓

1. 研究開始当初の背景

心臓移植は末期的心不全の外科的治療として確立され、国内での10年生存率は90%と良好である。移植後の移植心に生じる冠動脈病変(移植心冠動脈病変)は移植後年数に応じて発症率は上昇し、心臓移植後死亡原因の7.2%を占めると報告されている(J Heart Lung Transplant 2015;10:1244-1254)。本邦でも、心臓移植施行408例中の死亡例30例のうち2例が移植心冠動脈病変の進行が死亡原因であった。移植心冠動脈病変進行の病因はドナー心に起因する因子、移植手術等に伴う虚血再灌流傷害、レシピエントに由来する動脈硬化リスク因子、拒絶反応、免疫抑制薬の副作用、ウイルスなどの感染症など、多岐に渡るためにその進行を予測することは困難である。移植心冠動脈病変の進行を予測するための検討は国際的にこれまでも行われてきたが、依然として確立したものはない。ガイドラインでも心臓移植直後から少なくとも3~5年目までは移植心冠動脈病変の進行を評価するために、侵襲的な冠動脈造影及び冠動脈血管内超音波検査の定期的な実施が推奨されている(J Heart Lung Transplant 2010;29:914-956)。本邦の心臓移植例は、ドナー因子、レシピエント因子、治療経過、長期予後において欧米のそれとは大きく異なっており(Circ J 2017;3:298-303)、本邦独自のエビデンス構築が必要である。

2. 研究の目的

本研究の研究項目は、心臓移植後の遠隔予後に影響する合併症である移植心冠動脈病変の進行を低侵襲的に予測する新しい手法を構築することであり、(1)心筋生検による微小血管の変化、及び(2)移植心筋組織内の冠動脈血管壁へのレシピエント細胞の迷入の解析、並びに(3)レシピエントの上腕動脈の血流依存性血管拡張反応検査で評価される末梢血管内皮機能検査、の3項目について検討を行った。

3. 研究の方法

(1)心筋生検による微小血管の変化について

光学顕微鏡($\times 200$)で観察される10~20 μm の微小血管を対象に微小血管の経年的な変化を評価する。微小血管の病変評価指標のとおり、内皮層(血管壁の内側の単細胞の層)と中膜(壁)層(内皮隣接している多細胞の層)の観察所見から重症度を定量化していく。

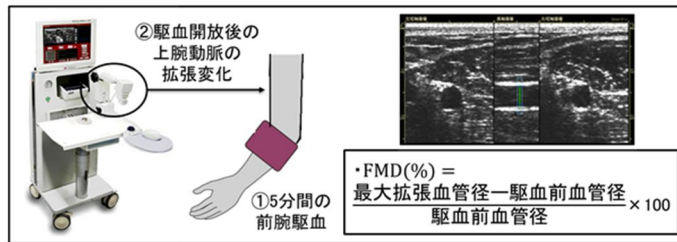
(2)移植心筋組織内の冠動脈血管壁へのレシピエント細胞の迷入の解析

レシピエント由来の細胞の移植心への迷入については、女性ドナーから男性レシピエントへの性ミスマッチの心臓移植が行われた移植心の心筋生検の病理検体に対して性染色体の蛍光染色を行うことで評価する。移植心の病理検体において、女性ドナーからの移植心の細胞のX染色体に対して男性レシピエントY染色体が迷入していることを確認する。具体的には、X及びY染色体の検出は、特異的なDNA probeを用いたFluorescence in situ hybridization(FISH)法で蛍光染色することで行う。

(3) レシピエントの上腕動脈の血管内皮機能について

血管内皮機能の評価として上腕動脈の血流依存性血管拡張反応の測定に着目した。

図⑥ 上腕動脈のFMD測定



4. 研究成果

2022年度の研究成果としては、本研究課題の主目的(3)について、心臓移植後患者における上腕動脈における血流依存性血管拡張反応検査による血管内皮機能の評価は、心臓移植後患者の冠動脈病変の進行を予測し得ることを見出し、論文投稿の準備を整えた。(1)(2)の研究テーマについては、当科病理部(分担研究者)との連携不足により思うような成果を上げることができなかった。

その他、本研究課題を通して、幅広く心臓移植後患者及び心臓移植を要する重症心不全患者の予後予測やリスク因子に関する臨床研究を行い、下記の研究論文の発表を行った。心臓移植後患者の予後に関連する因子であるサイトメガロウイルス感染症と好中球減少との関連性の検討(Biological & pharmaceutical bulletin 45(4) 452-459 2022年)、心臓移植における免疫抑制薬導入療法の総説(Intechopen.103746. April 2nd, 2022.)、心臓移植を要する植込型補助人工心臓患者の心室性不整脈に対するアブレーション後の治療に難渋した症例(Eur Heart J Case Rep. 2022 Jul 22;6(7):ytac 277)を論文として発表した。また、2022年度の日本循環器病学会のシンポジウムでは急性心原性ショックに対する機械的循環補助装置の治療戦略の総説、2022年度第60回日本人工臓器学会学術集会のシンポジウムでは、機械的循環補助デバイスを用いた急性心不全治療戦略の現状と課題、日本人工臓器学会教育セミナーでは急性循環不全に対する機械的循環補助を用いた治療戦略の発表と総説執筆、日本臨床補助人工心臓研究会学術集会シンポジウムではBridge to bridgeにおけるBiofloat VADの有用性、人工心臓と補助循環懇話会学術集会シンポジウムではDestination therapy時代の補助人工心臓を用いたbridge to decision治療戦略、アメリカ心臓病学会(AHA) Annual meeting 2022においても心原性ショックに対する機械的循環補助装置を使用した本邦に特有な短期から中期的な循環補助が可能な体外設置型補助人工心臓の有用性に関する学会発表を行った。心臓移植を要する重症心不全における遺伝子関連情報(DNA、RNA、たんぱく)の予後予測における重要性を検討し、重症心不全特有の特徴があることを見出し、2022年度日本心不全学会学術集会シンポジウムで発表(植込型左室補助人工心臓装着患者の長期予後を予測するための遺伝子変異同定の臨床的意義についての検討)し、2023年度以降の科研費獲得の基盤となる研究に着手した。

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 6件）

1. 著者名 Nobuichiro Yagi, Takuya Watanabe	4. 巻 6
2. 論文標題 Successful bridge to recovery in a patient with fulminant giant cell myocarditis that developed from multiple autoimmune disorders including myasthenia gravis: a case report.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur Heart J Case Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjcr/ytac046	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 Yasumori Sujino, Takuya Watanabe	4. 巻 85
2. 論文標題 The preventive value of changes in body mass index for the incidence of device specific infections in patients with implantable left ventricular assist devices.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 1460-1468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-1197	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 Eiji Anegawa, Takuya Watanabe	4. 巻 24
2. 論文標題 Reversible left ventricular dysfunction due to severe stenosis of the elephant trunk graft: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cardiol Cases	6. 最初と最後の頁 173-176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2021.03.010	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 Takuya Watanabe	4. 巻 -
2. 論文標題 Induction therapy in the current immunosuppressive Therapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Intech open.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Takuya Watanabe	4. 巻 84
2. 論文標題 Influence of induction therapy using basiliximab with delayed tacrolimus administration in heart transplant recipients- comparison with standard tacrolimus-based triple immunosuppression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 2212-2223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0164	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 Yasumori Sujino	4. 巻 -
2. 論文標題 The predictive value of changes in body mass index for the incidence of device-specific infections in patients with implantable left ventricular assist devices	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-1197	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13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 渡邊 琢也
2. 発表標題 心臓移植後の抗体関連拒絶反応とその治療及びドナー特異的抗HLA抗体との関連性の検討
3. 学会等名 日本移植学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊 琢也
2. 発表標題 DT-LVAD治療の課題と取り組み
3. 学会等名 日本人工臓器学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuya Watanabe
2. 発表標題 Management of Non-cardiac Comorbidities in Patients with Implantable Left Ventricular Assist Device
3. 学会等名 Annual meeting, The Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takuya Watanabe
2. 発表標題 Is exercise rehabilitation indicated for advanced heart failure patients receiving an intravenous inotropic agent
3. 学会等名 JCS annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 Takuya Watanabe
2. 発表標題 Donor-transmitted atherosclerosis and the occurrence of cardiac antibody-mediated rejection influenced on the development of cardiac allograft vasculopathy
3. 学会等名 ISHLT annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 Satoshi Takeuchi
2. 発表標題 The development of cardiac allograft vasculopathy occurs in early intimal thickening and constrictive remodeling in long-term period
3. 学会等名 ISHLT annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 Nobuichiro Yagi
2. 発表標題 External validation of current international short- and long-term prognosis model for survival in heart transplant recipients using marginal donor hearts at single japanese center
3. 学会等名 TTS annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Takuya Watanabe
2. 発表標題 The Era of Destination Therapy is Coming to Japan — Are We ready for It?
3. 学会等名 JCS annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 渡邊 琢也
2. 発表標題 国立循環器病研究センターにおける移植心冠動脈病変の現状
3. 学会等名 日本移植学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊 琢也
2. 発表標題 心臓移植における抗体関連型拒絶反応を抑制するための国立循環器病研究センターの診断・治療戦略について
3. 学会等名 日本移植学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takuya Watanabe
2. 発表標題 A comparison of novel developed centrifugal-flow and conventional pulsatile-flow extracorporeal left ventricular assist devices in patients with cardiogenic shocks as bridge to candidacy for heart transplantation
3. 学会等名 International society of mechanical circulatory support conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内 智 / 渡邊 琢也
2. 発表標題 The development of cardiac allograft vasculopathy occurs in early intimal thickening and constrictive remodeling in long-term period; Long-term serial intravascular ultrasound study
3. 学会等名 International society of heart and lung transplantation; Annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊 琢也
2. 発表標題 Donor-transmitted atherosclerosis and the occurrence of cardiac antibody-mediated rejection influenced on the development of cardiac allograft vasculopathy.
3. 学会等名 International society of heart and lung transplantation; Annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takuya Watanabe	4. 発行年 2020年
2. 出版社 IntechOpen	5. 総ページ数 92
3. 書名 Novel Diagnosis and Therapeutic Approach to Antibody-Mediated Rejection in Heart transplantation.	

〔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	松本 学 (Manabu Matsumoto) (30408827)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師 (84404)	

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