

令和 6 年 5 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16049

研究課題名（和文）心移植後冠動脈病変に対するウイルス感染の関与と至適薬物療法の研究

研究課題名（英文）Association of Viral Infection and Optimal Medical Therapy for Coronary Allograft Vasculopathy

研究代表者

辻 正樹 (Tsuji, Masaki)

東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究者番号：90880873

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,300,000円

研究成果の概要（和文）：心臓移植後の重大な合併症である心移植後冠動脈病変に関する包括的なウイルス感染、至適な薬物療法（免疫抑制薬、スタチン製剤）について調査・検討した。また、移植後冠動脈病変における、心外膜病変と心内膜病変との違いを明らかにした。今後は心外膜病変だけでなく心内膜病変（微小循環障害）に対する適切な診断・治療法の検討を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症心不全患者において、心臓移植は治療オプションである。移植後冠動脈病変は移植後の合併症の一つであり、重症な冠動脈病変においては再移植のみが治療方法となるが、本邦はドナー不足から再移植を受けることは非常に困難であり、いかに移植後冠動脈病変を管理・治療するかは重要である。本研究では移植後冠動脈病変に関する至適な管理・治療について検討した。

研究成果の概要（英文）：We investigated and examined the comprehensive involvement of viral infections, as well as optimal pharmacotherapy (immunosuppressants, statins) in patients with coronary allograft vasculopathy (CAV). Additionally, we clarified the differences between epicardial and endocardial lesions in CAV. Moving forward, we plan to explore appropriate diagnostic and therapeutic methods not only for epicardial lesions but also for endocardial lesions (microcirculatory dysfunction).

研究分野：心臓移植

キーワード：心臓移植 移植後冠動脈病変

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

治療抵抗性の重症心不全患者に対する有効な治療法である心臓移植については、本邦での実施数は著増している。本邦の心臓移植の長期成績はまだ不明であり、長期管理の方法論の確立が急務である。心臓移植後の治療として最も重要なのはグラフト不全や移植後冠動脈病変といった拒絶反応を予防する免疫抑制療法であるが、免疫抑制療法には感染症、悪性腫瘍、腎機能障害などの合併症があり、免疫抑制剤の副作用をいかに減らしながら十分に拒絶反応をコントロールするか、という事が最も肝要な点である。それを果たすには免疫抑制剤以外で拒絶反応を抑える治療戦略の開発と、一方で免疫抑制剤の弊害の早期の検知を行い、過剰な免疫抑制を抑える調整が必要と考えられる。本研究は心臓移植後の合併症である移植後冠動脈病変に着目し治療の確立を目的とするものである。

2. 研究の目的

心臓移植後の治療として最も重要なのはグラフト不全や移植後冠動脈病変といった拒絶反応を予防する免疫抑制療法であるが、免疫抑制療法には感染症、悪性腫瘍、腎機能障害などの合併症があり、免疫抑制剤の副作用をいかに減らしながら十分に拒絶反応をコントロールするか、という事が最も肝要な点である。それを果たすには免疫抑制剤以外で拒絶反応を抑える治療戦略の開発と、一方で免疫抑制剤の弊害の早期の検知を行い、過剰な免疫抑制を抑える調整が必要と考えられる。本研究は心臓移植後の合併症である移植後冠動脈病変に着目し治療の確立を目的とするものである。

3. 研究の方法

心臓移植後は免疫抑制剤による免疫不全状態であり、日和見感染症のリスクが高い。13種類のウイルス(HBV, HSV1, HSV2, BKV, HHV6, HHV7, HHV8, EBV, VZV, JCV, ADV, HPVB19, CMV)DNAを同時に増幅できるmultiplex real-time PCR法(日和見感染症ウイルス検出キット、241-15200-91、島津製作所)による網羅的なウイルス検査を実施する。また、ウイルス感染の有無とその後の免疫抑制剤の種類や強度、或いは多面的作用を要するHMG-CoA還元酵素阻害薬と移植後冠動脈病変との関連について検討した。移植後冠動脈病変についてはカテーテル検査によりその詳細を分析した。

4. 研究成果

心臓移植後患者に対して網羅的なウイルス検査を定期的実施した。サイトメガロウイルス(CMV)に関しては、移植後冠動脈病変との関連が知られているもの、今回実施したウイルス検査により明らかになった特定のウイルス感染と移植後冠動脈病変との明確な関連は示されなかった。

また、移植後冠動脈病変を予防しうるHMG-CoA還元酵素阻害薬による目標LDL-C値について検討した。HMG-CoA還元酵素阻害薬を内服している心臓移植後患者を対象に、心臓移植後1年時点でのLDL-C <70mg/dLとLDL-C ≥70mg/dLの2群でその後の心血管イベントを比較したが、両群間にイベントの差は見られなかった。心臓移植後の目標LDL-C値については更なる検討が必要である。

これまで多くの研究が移植後冠動脈病変の心外膜病変に着目している一方で、心内膜病変に

関しては十分に研究されていないことが分かった。また心内膜病変を有する患者の予後は心外膜病変を主体とする患者と比較して予後が悪いことが推察され、今後は心内膜病変(微小循環障害)を有する移植後冠動脈病変に関する研究も必要である。

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 Tsuji Masaki, Kakuda Nobutaka, Bujo Chie, Ishida Junichi, Amiya Eisuke, Hatano Masaru, Shimada Asako, Imai Hiroko, Shimada Shogo, Kinoshita Osamu, Yamauchi Haruo, Ono Minoru, Komuro Issei	4. 巻 9
2. 論文標題 Sarcopenia and risk of infection in adult heart transplant recipients in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 1413 ~ 1423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13835	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 2件）

1. 発表者名 Masaki Tsuji, Yoshitaka Isotani, Nobutaka Kakuda, Chie Bujo, Junichi Ishida, Eisuke Amiya, Masaru Hatano, Issei Komuro, Minoru Ono.
2. 発表標題 Low-density lipoprotein concentration and cardiovascular event after heart transplantation
3. 学会等名 Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tsuji Masaki, Kakuda Nobutaka, Bujo Chie, Ishida Junichi, Amiya Eisuke, Hatano Masaru, Shimada Asako, Imai Hiroko, Shimada Shogo, Kinoshita Osamu, Yamauchi Haruo, Ono Minoru, Komuro Issei.
2. 発表標題 Sarcopenia and risk of infection in adult heart transplant recipients in Japan
3. 学会等名 第25回心不全学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaki Tsuji, Jignesh Patel, Michelle Kittleson, David Chang, Evan Kransdorf, Andriana Nikolova, Lily Stern, Nayana Bhatnagar, Jon Kobashigawa.
2. 発表標題 Restrictive Cardiac Allograft Physiology Following Heart Transplantation.
3. 学会等名 HFSA Annual Scientific Meeting 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024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
---------	---------