

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591066

研究課題名(和文) 心臓リハビリテーション療法へのマイオカインおよび心血管機能による多面的アプローチ

研究課題名(英文) The effect of cardiac rehabilitation on the myokines in patients with heart failure

研究代表者

葭山 稔 (YOSHIYAMA, Minoru)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30240956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：マイオカインは、筋性由来の分泌蛋白質の総称であり、新しく提唱された概念である。マイオカインについては、慢性心不全への心臓リハビリテーション療法との関連性については知られていない。今回の研究では、心臓リハビリテーション療法において、優位にマイオカインであるBDNF、irisinの上昇が認められ、それらの値が高いグループでは優位に主要有害心イベント発生が低かった。マイオカインは、今後、本治療法の効果指標や予後規定の指標として臨床応用できる可能性があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Exercise tolerance, not left ventricular ejection fraction, was important prognostic indicator for patients with chronic heart failure. Cardiac rehabilitation can prevent major cardiac adverse events. However, this mechanism is still unknown. Skeletal muscle has recently been identified as an organ that produces and releases cytokines, named "myokines." We investigated whether serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) level or irisin, which is one of myokines, level at discharge could predict the prognosis in patients with heart failure (HF). This study consisted of patients who were hospitalized for worsening heart failure and had cardiac rehabilitation at least 1 week. We measured serum BDNF, and irisin. One-year follow-up was completed in all of the patients. Kaplan-Meier analysis demonstrated that the event free rate was decreased in the low BDNF or irisin group. Myokines level at discharge may be a useful biomarker for the prognosis in patients with HF.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心臓リハビリテーション マイオカイン 心血管保護効果 運動耐容能

1. 研究開始当初の背景

近年、脂肪細胞が内分泌組織として受け入れられているが、筋肉も内分泌組織としての側面を有することが注目されている。骨格筋など筋肉線維から生成、発現し、放出されるサイトカインやその他のペプチドで分泌効果を発揮するものは、マイオカインと呼ばれている。マイオカインの分泌機能は、単なる筋肉収縮では刺激されず、心血管イベントのリスクなどの全身の器官や組織の機能異常によって引き起こされる。IL-6 は代表的なマイオカインであるが、運動により反応性に血液循環に分泌され、末梢の主要な代謝組織の機能調節をつかさどるとされる。また、肥満やインスリン作用の低下にも関与することが報告されている。今日、その他にも骨格筋から分泌されるいくつかのマイオカインが報告されており、IL-8、IL-15、BDNF、LIF、FGF21、Follistatin-like-1、irisin などがあげられる。これらのマイオカインは、心臓ポンプ作用や筋肉代謝作用、メタボリック症候群に関与すると考えられるが、慢性心不全の心臓リハビリテーション療法にも大きな影響を与えていると推察される。

近年、冠インターベンションなどの心臓カテーテル治療、冠動脈バイパス術や弁膜症、先天性心疾患などに対する心血管外科手術治療、心筋アブレーションや植え込み型除細動器などの不整脈治療などの発達により、多くの重症心疾患例を救命できるようになった。しかしながらその一方で、救命には至っても、心機能低下が改善せずに慢性心不全状態である症例が急激に増加し、これらの慢性心不全の増悪による再入院や心不全死の増加が、我が国においても大きな社会問題となっている。これらの病態において、ACE 阻害薬、遮断薬などの薬物療法の予後改善へのエビデンスが確立し、さらには最近、心筋梗塞後や心血管外科術後の慢性心不全の治療として、運動療法および睡眠呼吸障害に対す

る積極的な呼吸管理療法などの心臓リハビリテーション療法により、運動耐容能や予後の改善を認めることが報告されている。しかしながら、これらの心臓リハビリテーション療法の普及は十分ではなく、またその導入および治療指標や、その効果や予後改善の詳細なメカニズムについては明らかにはなっていない。

2. 研究の目的

慢性心不全に対する治療は、薬物療法の確立に加え、運動療法、呼吸管理療法などの心臓リハビリテーションが導入され、予後を大きく改善させつつある。しかしながら、心臓リハビリテーション療法の予後改善のメカニズムや、骨格筋などの筋肉線維から生成、発現し、放出されるサイトカインであるマイオカインの心血管機能への影響については明らかにはなっていない。本研究では、慢性心不全の心臓リハビリテーション療法の影響を血中マイオカインおよび心血管画像診断法による心血管機能の多面的アプローチ、主要有害イベントより検討し、その予後改善のメカニズムを解明することである。

3. 研究の方法

当院に入院中で、慢性心不全に対して心臓リハビリテーション療法を施行予定の症例を対象とし、運動療法および呼吸管理療法を施行前、退院時、3 か月後、6 か月後、1 年後に、血中マイオカイン(IL-6、IL-8、IL-15、BDNF、LIF、FGF21、Follistatin-like-1、irisin) を、酸化ストレスのマーカーとして d-ROM を測定した。また、超音波検査法により心機能および全身の血管機能を計測した。心臓リハビリテーション療法による血中マイオカインの経時的変化を観察し、本療法の与える影響を検討し、さらに心血管機能との関連について統計的解析を行った。また、主要有害イベント発生に関しても追跡検討した。

対象は、うっ血性心不全にて入院し薬物療法にて安定後に慢性心不全の状態となり、心臓リハビリテーション療法を施行予定の症例。運動耐容能テストにより、各患者において適切な運動処方を行い、運動療法を施行した。心肺運動負荷試験（Cardio Pulmonary Exercise test;CPX）を用いてその機能評価を行った。血液検査を含めた各種検査は、薬物治療により心不全が安定して運動療法または呼吸管理療法を施行する前、退院時、3か月後、6か月後、1年後とした。主要有害心イベントについては、その後も長期に追跡検討する。

心機能評価に関しては心エコーにより、収縮機能および左室拡張末期容量、収縮末期容量、駆出率、拡張機能として左室流入速血流波形、組織ドプラ波形を計測した。血管機能評価に関しては、高解像度超音波装置を用いて血管エコーを施行し、駆血による血流増加刺激前の上腕動脈の血管径と血流を測定した。次に収縮期血圧より高い圧で一定時間駆血したのちに開放し、血流増加に伴い拡張した上腕動脈血管径を計測し、血管径の変化率を算出し、血管内皮依存性血管拡張反応評価（FMD: flow mediated dilation）を行った。血管の収縮、拡張の指標として、心臓足首血管指数（CAVI: cardio ankle vascular index）を計測した。血中マイオカインの測定は、ELISA法により、既知のマイオカインである IL-6、IL-8、IL-15、BDNF、Follistatin-like-1、irisin を測定した。

4. 研究成果

大阪市立大学医学部附属病院は、大阪市内の中心部に位置し、心臓リハビリテーション認定施設として、多くの心不全患者の治療にたずさわっている。最近、慢性心不全例に対して、適切な薬物療法の導入はもちろんのこと、非薬物療法として、心臓再同期療法、重症不整脈例に対する心筋アブレーション、植え込み型除細動器留置などの先進高度医療

に加え、心臓リハビリテーション療法の側面から運動療法や呼吸管理療法を積極的に行っている。

今回の研究では、心臓リハビリテーション療法において、優位にマイオカインである BDNF、irisin の上昇が認められた。退院時の BDNF、irisin の高い値ものが、血管機能の改善では相関関係が認められた。退院時の高い irisin の値のグループでは、低いレベルのグループより優位に高い運動耐容能を示した。運動耐容能と d-ROM の値は、irisin レベルとは独立した因子として主要有害心イベントと相関を持つことが証明された。

BDNF と運動耐容能の間に相関関係は認められなかったが、BDNF と d-ROM の間には相関関係が認められた。また、BDNF が低いグループでは、主要有害心イベント発生が高いことが証明された。BDNF においては ROC カーブが、1年後の主要有害心イベント完成に関して 16.6 ng/ml のカットオフ値で、 $p=0.0078$ 、 $AUC=0.74$ 、irisin においては、ROC カーブが、1年後の主要有害心イベント完成に関して 158.7 ng/ml のカットオフ値で、 $p=0.011$ 、 $AUC=0.73$ であった。マイオカインである BDNF、irisin が、心臓リハビリテーション療法を行った慢性心不全患者の予後の予知因子になる可能性が示唆された。

慢性心不全に対する心臓リハビリテーション療法の予後改善効果は報告されているがそのメカニズムは未だ不明である。マイオカインは、筋性由来の分泌蛋白質の総称であり、新しく提唱された概念であり、慢性心不全への心臓リハビリテーション療法との関連性については知られていない。本研究では、慢性心不全の予後予知因子になる可能性が示唆された。マイオカインは、慢性心不全患者の心臓リハビリテーション療法に大きな影響を与えている可能性があり、今後、本治療法の効果指標や予後予知因子として臨床応用できる可能性があると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

1. Matsumura Y, Sugioka K, Fujita S, Ito A, Iwata S, Yoshiyama M. Association between chronic kidney disease and thoracic aortic atherosclerosis detected using transesophageal echocardiography. *Atherosclerosis*.2014Nov;237(1):301-6. 査読無. 10.1038/hr.2011.139.
2. Sano S, Izumi Y, Yamaguchi T, Yamazaki T, Tanaka M, Shiota M, Osada-Oka M, Nakamura Y, Wei M, Wanibuchi H, Iwao H, Yoshiyama M. Lipid synthesis is promoted by hypoxic adipocyte-derived exosomes in 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Mar 7;445(2):327-33. 査読無.10.1038/hr.2011.139.
3. Yamazaki T, Izumi Y, Nakamura Y, Yamashita N, Fujiki H, Osada-Oka M, Shiota M, Hanatani A, Shimada K, Iwao H, Yoshiyama M. Tolvaptan improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in rats. *Circ Heart Fail*. 2012 Nov;5(6):794-802. 査読有. 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968750.
4. Yamazaki T, Izumi Y, Nakamura Y, Hanatani A, Shimada K, Muro T, Shiota M, Iwao H, Yoshiyama M. Novel device that produces carbon dioxide mist for myocardial infarction treatment in rats. *Circ J*. 2012;76(5):1203-12. 査読有. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Novel+device+that+produces+carbon+dioxide+mist+for+myocardial+infarction+treatment+in+rats>.
5. Yamazaki T, Yamashita N, Izumi Y, Nakamura Y, Shiota M, Hanatani A, Shimada K, Muro T, Iwao H, Yoshiyama M. The antifibrotic agent pirfenidone inhibits angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice. *Hypertens Res*. 2012 Jan;35(1):34-40. 査読有. 10.1038/hr.2011.139.

[学会発表](計5件)

1. Atsushi Shibata, Yasukatsu Izumi, Akihisa Hanatani, Ryoko Kitada, Kenichi Sugioka, Shoichi Ehara, Masahiko Takagi, Takeshi Hozumi, Kenei Shimada, Minoru Yoshiyama. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Level at Discharge Predicts the Prognosis in Patients with Heart Failure.日本循環器学会 2015年4月24日. 大阪国際会議場(大阪府大阪市).
2. Atsushi Shibata, Yasukatsu Izumi, Akihisa

Hanatani, Ryoko Kitada, Kenichi Sugioka, Shoichi Ehara, Masahiko Takagi, Takeshi Hozumi, Kenei Shimada, Minoru Yoshiyama. Serum Irisin Level Increase in Short-Term Rehabilitation during Hospitalization Predicts the Prognosis in Patients with Heart Failure. 日本循環器学会 2015年4月25日.大阪国際会議場(大阪府大阪市).

3. 花谷彰久, 葭山稔.Tolvaptan Reduces the Dose of Loop Diuretics and Improves Renal function in Patients with Congestive Heart Failure and Renal Dysfunction.日本循環器学会 2014年3月21日東京国際フォーラム(東京都千代田区).
4. 花谷彰久, 葭山稔.Reduction of Loop Diuretics by Tolvaptan Improves Renal Function in Patients with Congestive Heart Failure and Advanced Renal Dysfunction. 日本循環器学会 2014年3月21日東京国際フォーラム(東京都千代田区).
5. 岩田真一, 杉岡憲一, 松村嘉起, 藤田澄吾子, 伊藤朝広, 穂積健之, 北田諒子, 花谷彰久, 葭山稔.重症大動脈弁狭窄症における日間血圧変動と大動脈プラークとの関連.日本心臓病学会 2013年9月20日ホテル日航熊本(熊本県熊本市).

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

葭山 稔 (YOSHIYAMA, Minoru)

大阪市立大学・医学研究科・教授

研究者番号: 30240956

(3)連携研究者

泉 康雄 (IZUMI, Yasukatsu)
大阪市立大学大学・医学研究科・准教授
研究者番号：10347495

中村泰浩 (NAKAMURA, Yasuhiro)
大阪市立大学・医学研究科・登録医
研究者番号：50457991