

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：32610  
研究種目：基盤研究(C)（一般）  
研究期間：2014～2016  
課題番号：26461086  
研究課題名（和文）臨床データとエピジェネティックスの統合に立脚した急性心不全の病態解明と治療応用

研究課題名（英文）Elucidation of the pathophysiology of acute heart failure and development of novel therapies based on clinical data and epigenetics

研究代表者  
松下 健一（MATSUSHITA, Kenichi）  
杏林大学・医学部・講師

研究者番号：10317133  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：急性心不全のデータベースの解析を中心に研究を遂行した。左室駆出分画による分類や入院時血圧による分類からの解析で、心エコー指標の有用性の相違や予後増悪因子として知られている急性腎障害合併の危険因子の相違等の臨床的に意義ある結果が得られ、報告を重ねた。また、急性心不全の発生母地としての肥満・メタボリックシンドロームにおけるエピジェネティックスについて纏め、報告した。さらに、急性心不全の病態・予後を規定する心腎連関におけるエピジェネティックスについても纏め、報告した。

研究成果の概要（英文）：This research was performed based on a detailed database of patients with acute heart failure. Analysis by classification of left ventricular ejection fraction revealed significant differences in the utility of echocardiography indices and risk factors for acute worsening renal function. We also analyzed the clinical characteristics and specific prognostic factors for patients with acute heart failure with elevated blood pressure on admission, with clinically important findings reported. In addition, the epigenetics of obesity and metabolic syndrome as the potential underlying etiology of heart failure were summarized and reported. The epigenetics of cardiorenal syndrome associated with the pathophysiology and prognosis of acute heart failure were also summarized and reported.

研究分野：循環器内科学

キーワード：循環器 心不全

### 1. 研究開始当初の背景

急性心不全はその病態の複雑さのため、治療法が未だ十分に確立されているとはいえない。救急外来での初期診療においては病態の迅速かつ確かな評価が必要なため、非侵襲的に血行動態を把握する Nohria/Stevenson 分類や初回収縮期血圧による患者層別化が提唱され、急性心不全の治療戦略に重要な役割を果たしてきた。他にも、例えば救急外来での心エコー検査を用いた患者層別化なども治療の発展に寄与してきた。しかし、その病態は多岐にわたり、十分なエビデンスに基づいた治療・管理法の確立は難しいと考えられている。急性心不全の病態解明には個々の症例に対する掘り下げた詳細な検討が必要である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、急性心不全の原因疾患、背景、修飾・増悪因子を解析し、現在の治療の効果、問題点を明らかにすることであった。新たな分野であるエピジェネティクスについても研究した。全身疾患としての心腎連関、心エコー指標、入院時血圧と急性心不全の病態との関連についての解析には特に重点を置き、臨床的意義のある成果を得ることを目的とした。

### 3. 研究の方法

急性心不全のデータベースを構築し、臨床データの詳細な解析を施行した。身長・体重・body mass index、基礎心疾患、過去の治療歴、動脈硬化のリスクファクターなどの患者バックグラウンドに加えて、緊急入院時の血圧、脈拍数、動脈血酸素飽和度といった客観的指標、頸静脈怒張や下腿浮腫、聴診上の湿性ラ音の有無といった身体所見を解析した。末梢血カウント、腎機能、電解質、B-type natriuretic peptide 等の採血データに加えて、心エコー指標についても詳細に検討した。治療薬に関しては、入院前の服薬状況から入院中の治療薬、退院時の投薬内容を含めて解析した。さらに、各指標に応じた経過、予後の解析も施行した。また、近年エピジェネティクスと疾患の関連が注目されており、急性心不全に関するエピジェネティクスについても研究した。

### 4. 研究成果

研究計画に掲げていた心腎連関、心エコー指標、入院時血圧等を中心とした臨床データの解析を施行した。心腎連関については、急性心不全患者の予後増悪因子として知られている急性腎障害の合併について詳細に検討した。急性心不全患者を左室駆出分画 ejection fraction (EF) の保たれた群 (EF  $\geq$  50%) と低下した群 (EF  $<$  50%) に分類し、それぞれの群における急性腎障害合併の危険因子を解析した結果、両群で高血圧が重要な危険因子であるものの、EF の保たれた群で

は高血圧の既往歴が重要なものに対して EF が低下した群では既往よりも入院時の血圧高値が重要であるという興味深い結果が得られ、報告した (Yamagishi T, Matsushita K et al. Eur J Intern Med, 2015)。

心エコー指標については、急性心不全の治療方針決定の要である肺動脈楔入圧推定における E/E' という指標に着目した。E/E' は心エコー検査で測定される左室流入血流速度 (E) と僧帽弁輪速度 (E') の比であり、非侵襲的に肺動脈楔入圧を推定できる可能性がこれまで報告されているものの、否定的な報告もあり、その有用性については不十分で未だ議論がある。そのため、急性心不全のタイプによる病態の違いがこれまでの報告の不一致に関与している可能性を考え、詳細に検討した。急性心不全患者を EF の保たれた群 (EF  $\geq$  50%) と低下した群 (EF  $<$  50%) に分類して解析した結果、E/E' は EF の保たれた急性心不全患者群では右心カテーテル検査により測定された肺動脈楔入圧と有意に相関するのに対し、EF の低下した群では相関を認めなかった。急性心不全の治療方針決定に意義ある研究成果であり、報告を行った (Matsushita K et al. Int J Cardiovasc Imaging, 2015)。

さらに、急性心不全患者で入院時血圧高値を呈する群の臨床特性、予後規定因子について検討した。急性心不全患者を入院時血圧高値群 (収縮期血圧  $\geq$  140mmHg かつあるいは拡張期血圧  $\geq$  90mmHg) と非高値群 (収縮期血圧  $<$  140mmHg かつ拡張期血圧  $<$  90mmHg) に分類してそれぞれの群における 1 年予後の危険因子を解析したところ、心エコー指標の E/E' が入院時血圧高値群において有意な危険因子であるのに対し、入院時血圧非高値群では有意な因子として同定されないという興味深い結果が得られた。E/E' は急性心不全の病態の中心に関わる左室拡張末期圧を反映する指標として注目されているが、その予後因子としての有用性については不十分で未だ議論がある。本研究の結果から、入院時血圧高値を呈する群における予後因子としての有用性が示唆された。急性心不全の患者層別化・リスク評価において意義ある研究成果であり、報告を行った (Matsushita K et al. Eur J Intern Med, 2017)。

その他、心不全治療薬の研究に関連して、新規利尿薬であるバソプレシン V2 受容体拮抗薬トルバプタンの効果についても検討した。同薬はこれまでの大規模臨床試験で EF の低下したうっ血性心不全患者の急性期治療としての有用性が報告されているが、EF の保たれた症例や長期投与についての効果は未だ不明である。本研究では同薬を投与した症例の経過も分析し、EF の保たれた急性心不全の症例に同薬を長期投与して有効であった経過を報告した (Kanaya M, Matsushita K et al. Am J Ther, 2016)。

また、急性心不全の発生源地としての肥

満・メタボリックシンドロームにおける間葉系幹細胞の関与・エピジェネティクスについて纏め、報告した (Matsushita K. *Stem Cells Int*, 2016; Matsushita K et al. *Lab Invest*, in press)。さらに、急性心不全の病態・予後を規定する心腎連関におけるエピジェネティクスについても纏め、報告した (Matsushita K. *Curr Pharm Des*. 2016)。

#### 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 11 件)

① Matsushita K, Dzau VJ: Mesenchymal stem cells in obesity: insights for translational applications. *Lab Invest*. 2017 Apr 17. [Epub ahead of print]. 査読有.  
doi: 10.1038/labinvest.2017.42.

② Matsushita K, Minamishima T, Sakata K, Satoh T, Yoshino H: Differences in predictors of one-year mortality between patients with hypertensive and non-hypertensive acute heart failure: Usefulness of E/E' in hypertensive heart failure. *Eur J Intern Med* 38: e13-e14, 2017. 査読有.  
doi: 10.1016/j.ejim.2016.10.018.

③ Matsushita K: Pathogenetic pathways of cardiorenal syndrome and their possible therapeutic implications. *Curr Pharm Des* 22: 4629-4637. 2016. 査読有.  
doi: 10.2174/1381612822666160510125057.

④ Matsushita K: Mesenchymal stem cells and metabolic syndrome: Current understanding and potential clinical implications. *Stem Cells Int* 2016: 2892840, 2016. 査読有.  
doi: 10.1155/2016/2892840.

⑤ Matsushita K, Wu Y, Pratt RE, Dzau VJ: Deletion of angiotensin II type 2 receptor accelerates adipogenesis in murine mesenchymal stem cells via Wnt10b/beta-catenin signaling. *Lab Invest* 96(8): 909-917, 2016. 査読有.  
doi: 10.1038/labinvest.2016.66.

⑥ Matsushita K, Morello F, Zhang Z, Masuda T, Iwanaga S, Steffensen KR, Gustafsson JÅ, Pratt RE, Dzau VJ. Nuclear hormone receptor LXR $\alpha$  inhibits adipocyte differentiation of mesenchymal stem cells with Wnt/beta-catenin signaling. *Lab Invest*; 96(2): 230-8. 2016. 査読有.  
doi: 10.1038/labinvest.2015.141.

⑦ Kanaya M, Matsushita K, Inami T, Yamasaki S, Mizumi S, Minamishima T, Goda A, Ueda A, Sakata K, Satoh T, Yoshino H. Successful treatment of severe right-sided heart failure due to postoperative constrictive pericarditis with tolvaptan. *Am J Ther*; 23(1): e264-7. 2016. 査読有.  
doi: 10.1097/MJT.000000000000146.

⑧ Matsushita K, Minamishima T, Goda A, Ishiguro H, Kosho H, Sakata K, Satoh T, Yoshino H. Comparison of the reliability of E/E' to estimate pulmonary capillary wedge pressure in heart failure patients with preserved ejection fraction versus those with reduced ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging*; 31(8): 1497-502. 2015. 査読有.  
doi: 10.1007/s10554-015-0718-7.

⑨ Yamagishi T, Matsushita K, Minamishima T, Goda A, Sakata K, Satoh T, Yoshino H. Comparison of risk factors for acute worsening renal function in heart failure patients with and without preserved ejection fraction. *Eur J Intern Med*; 26(8): 599-602. 2015. 査読有.  
doi: 10.1016/j.ejim.2015.08.003.

⑩ Matsushita K, Wu Y, Pratt RE, Dzau VJ. Blockade of angiotensin II type 2 receptor by PD123319 inhibits osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells via inhibition of extracellular signal-regulated kinase signaling. *J Am Soc Hypertens*; 9: 517-525. 2015. 査読有.  
doi: 10.1016/j.jash.2015.06.006.

⑪ 松下健一、急性心不全、杏林医学会雑誌 45 巻、p165~169、2014. 査読有.  
doi: 10.11434/kyorinmed.45.165.

[学会発表] (計 2 件)

① Matsushita K, Minamishima T, Sakata K, Satoh T, Yoshino H. Differences in predictors of one-year mortality between patients with hypertensive and non-hypertensive acute heart failure: Usefulness of E/E' in hypertensive heart failure. The 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. 2016 年 6 月 13 日 (2016 年 6 月 10 日~13 日). Paris (France).

② Yamagishi T, Matsushita K, Minamishima T, Goda A, Sakata K, Satoh T, Yoshino H. Differences between patients with diastolic heart failure and those with

systolic heart failure in the way that hypertension is involved in acute worsening renal function. 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. 2015年6月14日(2015年6月12日～15日). Milan (Italy).

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松下 健一 (MATSUSHITA, Kenichi)

杏林大学・医学部・講師

研究者番号：10317133