

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09429

研究課題名(和文) 心筋疾患におけるKlotho-FGF系の病態生理学的意義の解明

研究課題名(英文) Pathophysiological significance of the Klotho-FGF system in myocardial diseases

研究代表者

奥村 貴裕 (Okumura, Takahiro)

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：60635598

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らは、拡張型心筋症42例におけるFGF-23血中濃度とバイオマーカー、血行動態および予後との関連を検討した。末梢血FGF-23濃度は、推定糸球体濾過量と逆相関し、高感度トロポニンT濃度と相関した。生存解析では、末梢血FGF-23高値群は、低値群と比べて、心イベントが高率であった。多変量解析では、FGF-23高値群は心イベントの独立した予測因子であった。重回帰分析では、推定糸球体濾過率と脳性ナトリウム利尿ペプチドが、FGF-23の重要な規定因子だった。心筋線維化率は、末梢血FGF-23濃度とは有意な相関を認めなかったが、経心臓FGF-23濃度差との間に弱い相関関係を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究代表者らは、拡張型心筋症患者における末梢血FGF-23血中濃度が推定糸球体濾過量と逆相関し、高感度トロポニンT濃度と相関することを示した。また、FGF-23高値は、不良な予後と関連し、心筋における線維化が心臓前後の血液FGF-23濃度差と相関することを明らかにした。これらの結果は、FGF-23が拡張型心筋症の心筋リモデリングおよび予後に対する新たな治療ターゲットとなりうる可能性を示しており、次世代の診断や治療法の開発、心筋症の発症・進展予防への臨床応用に展開するための基盤となりうることを示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined the relationship between serum FGF-23 levels and biomarkers, hemodynamics, and prognosis in 42 patients with dilated cardiomyopathy. FGF-23 levels in peripheral vein was negatively correlated with estimated glomerular filtration rate and positively with high-sensitivity troponin T levels. In survival analysis, the cardiac event rate was significantly higher in the High FGF-23 group than in the Low FGF-23 group. In multivariate analysis, the high FGF-23 group was an independent predictor of cardiac events. In multiple regression analysis, the estimated glomerular filtration rate and brain natriuretic peptide levels were significant determinants of FGF-23 levels. Collagen volume fraction in endomyocardial biopsy samples was not significantly correlated with peripheral FGF-23 levels, but was weakly correlated with the transcardiac gradient of FGF-23 levels defined as the difference in concentration between the coronary sinus and the base of the aorta.

研究分野：循環器内科学

キーワード：拡張型心筋症 FGF23 予後

1. 研究開始当初の背景

心筋疾患には、拡張型心筋症 (DCM) や肥大型心筋症 (HCM) といった特発性心筋症と、薬剤性心筋症などの二次性心筋症がある。その多くは、心筋細胞肥大や間質の線維化を病理学的変化として持ち、心筋における組織学的構造リモデリングと理解される。ことに、DCM は予後不良な疾患であり、その発症および進行機序は未だ解明されていない。内科的治療には、利尿薬を中心とした心不全症状への対症治療、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や遮断薬による心リモデリング予防、心臓再同期療法などがあるが、いずれの治療にも 20~30% 程度の治療抵抗群が存在し、補助人工心臓装着や心臓移植を必要とする患者群も存在する。そのため、心リモデリングの機序解明とこれを応用した治療反応群の同定、新規治療法の開発が急務である。

心筋疾患では、心筋肥大や間質の線維化などの構造的リモデリングが深く関連し、細胞外マトリクス蛋白分解酵素やアポトーシスがその過程に重要な役割を担うことが知られている。近年、老化制御蛋白である Klotho 蛋白が FGF21 や FGF23 といった線維芽細胞増殖因子の受容体として機能し、カルシウム、リン、糖、脂質、胆汁酸、ビタミン D などの代謝維持機構を制御していることが判明した。また、FGF23 が細胞内カルシウム動態や心筋収縮を制御し、Klotho-FGF 系が心筋リモデリングの進行 (FGF2,23) と予防 (FGF16,21) に関与することが明らかとなった。しかし、慢性腎臓病や心腎連関における FGF 研究は進みつつあるものの、心筋疾患における Klotho-FGF 系の意義については解明されていない。

研究代表者らはこれまでに、各種心筋症に対し左室収縮・弛緩特性の評価を継続的に行い、DCM における左室収縮予備能と血行動態指標、交感神経障害、運動耐容能、心筋間質の線維化、心筋収縮関連蛋白遺伝子の発現、MRI 遅延造影効果等との関連を報告し、長期予後を検討してきた。さらに HCM においても、収縮予備能たる心房ペーシングによる収縮頻度連関の異常がその後の予後に関連することを報告した。しかしながら収縮予備能は、負荷下でのみ評価可能であり、その侵襲性や非簡便性が問題となる。

2. 研究の目的

研究代表者らは、Klotho-FGF 系は心筋疾患における組織学的構造リモデリング、細胞内カルシウム動態や心筋収縮に関与しており、Klotho や FGF が心筋リモデリングに対する治療の新たな分子ターゲットや非侵襲的な新規バイオマーカーになると考えた。

本研究の目的は、ヒト検体での Klotho-FGF 系の発現を確認し、リバースリモデリングあるいは予後との関連を検討することで、心筋疾患の新しい診断および治療法の開発、発症予防への臨床応用に展開するための研究基盤を確立することである。そこで FGF23 に焦点を絞り、ヒトでの FGF23 測定、FGF23 と組織学的構造変化との関連、心機能改善度および予後との関連を検討した。

3. 研究の方法

本研究の対象疾患は DCM とした。DCM の診断基準は、過去の文献報告に基づき、(1) 心臓超音波検査にて左室駆出率 < 50%、(2) 冠動脈造影にて有意狭窄病変を認めない、(3) 心筋生検を含めた各種検査所見・臨床所見等により、原疾患としての弁膜症や二次性心筋症などが否定されたものとした。円滑な研究遂行のため、臨床研究チームおよび基礎研究チームを構成し、以下の項目を評価した。

臨床研究チーム

病歴聴取に加え、以下の項目を含む臨床データの収集と検体採取を行う。

ア. 血液生化学検査... 一般採血、BNP、レニン活性、カテコラミン濃度、高感度トロポニンなど

イ. 心臓超音波検査... 左室収縮能および拡張能の評価。治療導入後も、左室収縮機能を定期的にフォローアップし、心機能改善度 (治療反応性) を確認する。

ウ. 心臓 MRI 検査... 左室壁厚、心腔容積評価、遅延造影効果の有無

エ. 心臓核医学検査... MIBG による早期および後期 H/M 比、洗い出し率など

オ. 心肺運動負荷試験... 運動耐容能評価 (peak VO₂, VE/VCO₂ slope など)

カ. 心臓カテーテル検査... 安静時および負荷時における左室圧測定 (収縮能: LVdP/dt_{max}, 弛緩能: T_{1/2})

キ. 心筋生検... 心室中隔右室側より検体採取

ク. 予後... 自覚症状や心血管イベントの有無

基礎研究チーム

患者より得られた血液あるいは心筋検体における基礎医学的解析を行う。

ア. 血液検体の測定... 線維芽細胞増殖因子 (FGF23 および Klotho の測定)

イ. 心筋組織での Klotho および FGF 発現評価、ELISA およびラジオイムノアッセイ

ウ. 心筋の組織学的検討... 線維化の程度評価 (collagen volume fraction)、心筋線維化マーカー測定

エ. 収縮関連分子・リモデリング関連分子の遺伝子/蛋白発現

オ. 電子顕微鏡での心筋組織検討... 心筋細胞の形態学的変化

データ解析チーム

各チームのデータを統合し、Klotho-FGF 発現と組織学的構造変化や診療上の臨床データとの関連を検討する。

- ア．FGF 発現量と組織学的心筋構造変化との関連検討。収縮関連分子、リモデリング関連分子の発現との関連評価。
- イ．Klotho および FGF 発現量と収縮予備能との関連検討。心筋疾患における既知の予後予測因子である左室収縮予備能や運動耐容能との関連を検討し、診療上の臨床データとの関連を評価する。
- ウ．心臓超音波検査で経時的に評価した治療後の心機能改善度（リバースリモデリング）と Klotho-FGF 発現量との関連を検討。
- エ．心血管イベントとの直接的な関連との検討。

4．研究成果

- (1) DCM 患者 42 例の FGF23 血中濃度とバイオマーカー、血行動態および予後との関連を検討した。末梢血、大動脈基部（冠動脈入口部）および冠静脈洞での血液検体を収集し、血中 FGF23 濃度を測定した。末梢血 FGF23 濃度は、推定糸球体濾過量と有意な相関を認めた。末梢血 FGF23 濃度は、高感度トロポニン T 濃度と弱い相関を示したが、高感度 C 反応蛋白との間に有意な相関はなかった。生存解析では、末梢血 FGF23 高値群は、低値群に比べ、心臓死および心不全増悪による入院で定義された複合心イベントリスクが有意に高値であった。多変量解析では、FGF23 高値群は複合心イベントの独立した予測因子の 1 つであった。重回帰分析では、推定糸球体濾過率と脳性ナトリウム利尿ペプチドレベルが、FGF23 の重要な規定因子であった。心筋検体における線維化率は、末梢血 FGF23 濃度とは有意な相関を認めなかったが、大動脈基部と冠静脈洞における血中濃度差で定義される経心臓 FGF23 濃度差との間に、有意ではあるが弱い相関関係を認めた。
- (2) DCM は心臓移植の主要な原疾患のひとつである。補助人工心臓（VAD）サポートを必要とした重症心不全患者 20 例における VAD 植込み前後の脾臓容積の変化、脾臓容積と血行動態パラメータの関係を検討した。脾臓容積はコンピュータ断層撮影法にて計測した。脾臓容積は、植込み前 $160.6 \pm 46.9\text{mL}$ から植込み後 $224.6 \pm 73.5\text{mL}$ に有意に増加した（ $P < 0.001$ ）。VAD 植込み前には、脾臓容積と全身血管抵抗（SVR）の間に負の相関が認められたが、植込み後には、脾臓容積と SVR に有意な相関がないにもかかわらず、脾臓容積と心係数、右房圧および肺動脈楔入圧との間に有意な相関を認めた。VAD サポートを要する重症心不全患者では、交感神経活動や全身の体液貯留状態を反映して、血行動態に応じて脾臓サイズが変化する可能性が示された。
- (3) DCM 145 例および肥大型心筋症（HCM）116 例において、マイクロマノメータ付きピッグテールカテーテルにて左室内圧測定を行った。圧解析ソフトを用いて左室等容性弛緩能指標 $T_{1/2}$ を測定し、予後との関連を検討した。両疾患とも、それぞれ $T_{1/2}$ の中央値にて 2 つのサブグループに分類し（DCM: $<41.0\text{ms}$ （DL 群）および $\geq 41.0\text{ms}$ （DH 群）、HCM: $<38.5\text{ms}$ （HL 群）および $\geq 38.5\text{ms}$ （HH 群））、心臓死、心室頻拍および心不全入院にて定義された複合心イベントとの関連を検討した。生存分析では、DL 群は DH 群に比べ心イベントが多く（ $p=0.001$ ）、HH 群は HL 群と比べ心イベントが多かった（ $p=0.028$ ）。Cox 比例ハザード解析では、 $T_{1/2}$ は両疾患いずれにおいても、心イベントの独立した予測因子であった。平均追跡期間は 4.7 年であり、心筋症患者の長期予後予測における $T_{1/2}$ の早期測定の有用性が示された意義は大きいものと考えられた。今後、非侵襲的に $T_{1/2}$ を高精度に計測する方法の開発が求められる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hiraiwa H, Okumura T, Sawamura A, Kondo T, Kazama S, Kimura Y, Shibata N, Arao Y, Oishi H, Kato H, Kuwayama T, Yamaguchi S, Furusawa K, Morimoto R, Murohara T.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Spleen size improvement in advanced heart failure patients using a left ventricular assist device	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.13658.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kondo T, Okumura T, Matsue Y, Shiraishi A, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S, Kida K, Mizuno A, Oishi S, Inuzuka Y, Akiyama E, Matsukawa R, Kato K, Suzuki S, Naruke T, Yoshioka K, Miyoshi T, Baba Y, Yamamoto M, Murai K, Mizutani K, Yoshida K, Kitai T, Murohara T.	4. 巻 124
2. 論文標題 Specialty-Related Differences in the Acute-Phase Treatment and Prognosis in Patients With Acute Heart Failure - Insights From REALITY-AHF.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Cardiol	6. 最初と最後の頁 435-441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2019.05.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hiraiwa H, Okumura T, Sawamura A, Sugiura Y, Kondo T, Watanabe N, Aoki S, Ichii T, Kitagawa K, Kano N, Fukaya K, Furusawa K, Morimoto R, Takeshita K, Bando YK, Murohara T.	4. 巻 71
2. 論文標題 The Selvester QRS score as a predictor of cardiac events in nonischemic dilated cardiomyopathy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 284-290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2017.09.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kano N, Okumura T, Isobe S, Sawamura A, Watanabe N, Fukaya K, Mori H, Morimoto R, Kato K, Bando YK, Murohara T.	4. 巻 25
2. 論文標題 Left ventricular phase entropy: Novel prognostic predictor in patients with dilated cardiomyopathy and narrow QRS.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Nucl Cardiol	6. 最初と最後の頁 1677-1687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12350-017-0807-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondo T, Okumura T, Takefuji M, Hiraiwa H, Sugiura Y, Watanabe N, Aoki S, Ichii T, Kitagawa K, Kano N, Fukaya K, Furusawa K, Sawamura A, Morimoto R, Bando YK, Takemura G, Murohara T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Long-Term Pathological Follow-Up of Myocardium in a Carrier of Duchenne Muscular Dystrophy With Dilated Cardiomyopathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circ Heart Fail	6. 最初と最後の頁 e003826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003826.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Shingo Kazama, Takahiro Okumura, Yuki Kimura, Naoki Shibata, Yoshihito Arao, Hideo Oishi, Hiroo Kato, Tasuku Kuwayama, Shogo Yamaguchi, Toru Kondo, Hiroaki Hiraiwa, Ryota Morimoto, Toyoaki Murohara
2. 発表標題 The prognostic Impact of Fibroblast Growth Factor 23 in Ambulatory Patients with Dilated Cardiomyopathy
3. 学会等名 第23回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村祐樹, 奥村貴裕, 風間信吾, 柴田直紀, 大石英生, 桑山輔, 荒尾嘉人, 加藤宏雄, 山口尚悟, 近藤徹, 平岩宏章, 森本竜太, 室原豊明
2. 発表標題 拡張型心筋症の予後予測におけるアミノ酸分析の有用性
3. 学会等名 第5回日本心筋症研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yokoi T, Morimoto R, Okumura T, Yamaguchi S, Kuwayama T, Hiraiwa H, Haga T, Kondo T, Sugiura Y, Watanabe N, Kano N, Sawamura A, Murohara T
2. 発表標題 Tau as a predictor of cardiac events in cardiomyopathy with systolic and/or diastolic dysfunction
3. 学会等名 ESC Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kondo T, Okumura T, Kato H, Oishi H, Arai Y, Yamaguchi S, Yokoi T, Haga T, Hiraiwa H, Sawamura A, Morimoto R, Mutsuga M, Fujimoto K, Usui A, Murohara T
2. 発表標題 Comparison with exercise capacity and hemodynamic parameters of right heart catheterization in patients with implantable left ventricular assist device
3. 学会等名 第22回 日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroaki Hiraiwa, Takahiro Okumura, Syougo Yamaguchi, Tasuku Kuwayama, Tomoaki Haga, Tsuyoshi Yokoi, Toru Kondo, Yuki Sugiura, Naoki Watanabe, Naoaki Kano, Akinori Sawamura, Ryota Morimoto, Kyosuke Takeshita, Yasuko K. Bando, Toyoaki Murohara
2. 発表標題 Relationship between the Change of Selvester QRS Score and Left Ventricular Reverse Remodeling in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy
3. 学会等名 第82回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahiro Okumura, Tasuku Kuwayama, Tomoaki Haga, Hiroaki Hiraiwa, Toru Kondo, Naoki Watanabe, Naoaki Kano, Akinori Sawamura, Ryota Morimoto, Toyoaki Murohara
2. 発表標題 Early administration of mineralocorticoid receptor antagonist is useful for cardiac reverse remodeling in asymptomatic patients with dilated cardiomyopathy
3. 学会等名 第21回 日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiraiwa H, Okumura T, Sawamura A, Sugiura Y, Kondo T, Watanabe N, Aoki S, Ichii T, Kano N, Fukaya K, Furusawa K, Morimoto R, Takeshita K, Bando Y, Murohara T.
2. 発表標題 The Selvester QRS score as a predictor of cardiac events in nonischemic dilated cardiomyopathy
3. 学会等名 ESC Congress 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 奥村貴裕, 澤村昭典, 平岩宏章, 深谷兼次, 森本竜太, 坂東泰子, 室原豊明
2. 発表標題 心電図で迫る心筋症診断
3. 学会等名 第3回日本心筋症研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 奥村貴裕、藤野裕士 (編)、坂田泰史 (編)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 344
3. 書名 急性循環不全	

1. 著者名 奥村貴裕、眞茅みゆき (監)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカル・サイエンス・インターナショナル	5. 総ページ数 408
3. 書名 心不全ケア教本	

1. 著者名 奥村貴裕、猪又孝元 (編)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 180
3. 書名 ザ・マニュアル 心不全のセット検査	

1. 著者名 奥村貴裕	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 168
3. 書名 循環器ジャーナル 投与中の心筋保護薬 やめたらどうなるの？	

1. 著者名 奥村貴裕, 坂東泰子, 室原豊明, 廣江道昭, 森本紳一郎, 河合祥雄, 和泉徹, 磯部光章, 猪又孝元, 今中 恭子, 竹村元三, 植田初江, 尾上健児, 金森寛充, 齋藤恒徳, 他	4. 発行年 2017年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 214
3. 書名 診断モダリティとしての心筋病理	

〔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	森本 竜太 (Morimoto Ryota) (00755499)	名古屋大学・医学部附属病院・病院助教 (13901)	
研究 分担者	安田 宜成 (Yasuda Yoshinari) (60432259)	名古屋大学・医学系研究科・寄附講座准教授 (13901)	
研究 分担者	坂東 泰子 (暮石泰子) (Bando Yasuko) (60452190)	名古屋大学・医学部附属病院・講師 (13901)	

6. 研究組織（つづき）

	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	室原 豊明 (Murohara Toyoaki) (90299503)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	
研究 協力者	平岩 宏章 (Hiraiwa Hiroaki) (10844904)	名古屋大学・医学部附属病院・病院助教 (13901)	
研究 協力者	近藤 徹 (Kondo Toru) (60844925)	名古屋大学・医学部附属病院・病院助教 (13901)	