

令和元年5月24日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19398

研究課題名(和文)肥大型心筋症における微小循環不全と血管新生促進・抑制機構のメカニズム解明研究

研究課題名(英文) Mechanism Analysis of Microcirculation Disorder in Hypertrophic Cardiomyopathy

研究代表者

森本 竜太 (Ryota, Morimoto)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：00755499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：肥大型心筋症に対し、PET動態データの定量解析ソフトである PMODソフトウェアを使用して安静時と負荷時の心筋心内膜と心外膜血流計測を行った。正常心筋群17例と肥大心群16例における解析結果では安静時心内膜心筋血流は正常心筋群 $0.778 \pm 0.161$  mL/g/min、肥大心群 $0.733 \pm 0.164$  mL/g/min と有意な差は無いもののアデノシン負荷を行い、安静時と負荷時における血流比(stress TPG)を計測したところ肥大心筋群が正常心筋群と比較して有意に低下していることが明らかになった(正常心筋群  $1.422 \pm 0.202$ , 肥大心群  $1.159 \pm 0.144$ ,  $p=0.0002$ )。

研究成果の学術的意義や社会的意義

循環不全とさまざまなパラメーターの直接的な関連が明らかとなれば、心筋症進展機序の解明に向けて新たな概念を提唱しうる可能性があり、予後予測や拡張障害に対する心不全治療として微小循環をターゲットにする新たな創薬について検討することが可能となり、臨床応用意義は大きく、学術的波及効果も期待できる。

研究成果の概要(英文)：Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is characterized by gradual thickening of the cardiac muscle and impairing myocardial blood flow (MBF). We assessed MBF undergoing NH3-PET and in order to perform transmural layer analysis, the reconstructed images were transferred to a workstation using PMOD software. We enrolled 17 control patients and 16 HCM patients. Even though there was no significant difference between control patients and HCM patients in subendocardial MBF at rest, hyperemic subendocardial MBF in HCM was significantly lower than normal patients ( $1.159 \pm 0.144$  vs  $1.422 \pm 0.202$ ,  $p=0.0002$ ). Furthermore, HOCM was significantly lower than apical HCM patients ( $1.32 \pm 0.18$  vs  $1.92 \pm 0.49$ ). These results might relate the major cause of sudden cardiac death due to latent myocardial damage in HOCM patients.

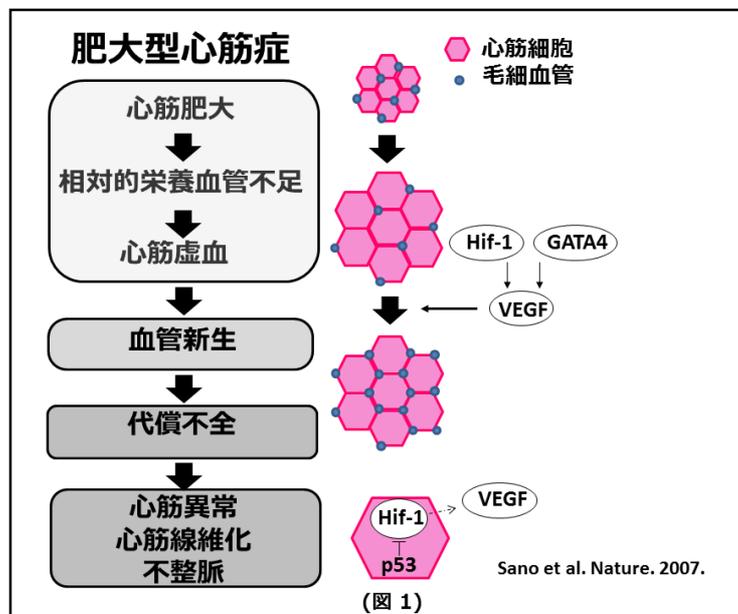
研究分野：心不全

キーワード：肥大型心筋症 アンモニアPET 微小循環不全

1. 研究開始当初の背景

肥大型心筋症の発症頻度は500人に1人とされており、比較的頻度の高い心筋疾患で、遺伝性もしくは未だ解明されていない機序により、心筋細胞が肥大する疾患であり、病態進行に従い致死性不整脈を誘発し、拡張障害による心不全を起こし、末期の左室収縮不全へと移行する。肥大心筋の酸素・エネルギー需要を満たすために、初期には毛細血管網の発達を伴い微小循環のアンバランスを代償していると考えられているが、病期進行に伴い、この代償機転が破綻し心筋が虚血状態となることが示唆されている。アンモニア PET や心臓 MRI を用いた検討によると、肥大型心筋症患者の特に心内膜下心筋は虚血にさらされており、その虚血の程度が強いほど突然死などの心事故が多いことが報告されている (N Engl J Med.2003; 349:1027-35)。心筋肥大に伴い、反応性に Hif-1 や GATA4 を介する経路により VEGF が刺激され毛細血管増殖が誘導されることで心筋虚血が緩和されることが、左室圧負荷モデルでの検討で示唆されている (Nature.2007 Vol 446,22)4 (図 1)。左室心筋の肥大に伴いおこる毛細血管の増殖により、微小循環の恒常性はあるレベルまでは保たれるが、ある閾値以上に心肥大が進行すると、この代償機転は機能しなくなる可能性があることも示唆されている。前出の報告では、心肥大により発現が増加する p53 が、Hif-1 を抑制的に制御するため VEGF 作用が減弱して、心筋虚血を助長

するとしている。しかし、実際の肥大型心筋症患者において、どのようなメカニズムで虚血が進行してゆくのかについては明らかにされておらず、このメカニズムを明らかにすることは一つの治療法に結びつく可能性がある。しかし、現時点では微小循環破綻のメカニズムはもちろん、どのような患者において心事故リスクが高いかなど、不明な点が多い。これまでも動物実験において肥大心における病態進行と微小循環不全が関係しているとされているが、実際の肥大型心筋症患者における微小循環不全の原因や病態経過との関係性は明らかでない。



2. 研究の目的

(目的) 微小循環不全と病態変化との関係性を明らかにするために、

(1) 研究登録時に通常の血液検査に加え、虚血関連因子(Hif-1)、血管新生因子(VEGF-A165a や VEGF-A165b)、炎症、線維化マーカーである Syndecan-4、TGF-β、MMP-2 などの発現量を測定する。

(2) 心臓(アンモニア)PET 検査。臨床的に心筋虚血を定量化できる唯一の方法であるアンモニア PET 撮像により心筋血流や血流予備能の定量化をする。

心筋虚血の程度と収縮能・拡張能の低下や突然死、心室性不整脈、心不全入院などの心血管イベントとの間の関係性を追跡調査する。

3. 研究の方法

研究対象：本研究は前向き観察研究であり、

肥大型心筋症 と診断され、研究代表者が所属する施設に精査目的に入院した連続 30 症例を対象に行う。左心室壁厚が 15 mm 以上のびまん性または非対称性心肥大を認める患者を対象とする。肥大型心筋症患者のうち、説明文書・同意文書にて臨床研究への参加についての同意を得た者。

肥大型心筋症に関しては、

( 1 ) 虚血因子や血管増殖因子を測定する。

血清における VEGF-A165a・VEGF-A165b・Hif-1 発現量などを ELISA 法で測定する。炎症、線維化マーカーである Syndecan-4、TGF- $\beta$ 、MMP-2、コラーゲン代謝物を測定する。

( 2 ) PET (陽電子放出断層撮影)にて心筋血流量や血流予備能を絶対値として計測する。

心筋血流量は、心筋細胞に透過していくトレーサー濃度から心筋組織単位重量あたりの血流量により算出される。13N-アンモニア(11MBq/kg)をボラス静注したのち、心電図同期下で安静時 PET 撮影を行う。50 分後にアデノシン負荷(160  $\mu$ g/kg/min を 5 分間かけて投与)を行い、再度 13N-アンモニアを投与後、撮影を行う。心筋の各セグメントにおける心筋血流 (MBF:myocardial blood flow) を定量化して異常を検出するとともに、血流予備能を安静時とアデノシン負荷時の心筋血流量の比で算出する。心筋の各セグメントにおける心筋血流量と安静時と負荷時での心筋血流比を血流予備能として絶対値化し患者群の層別化を行う。

( 3 ) 心肺運動負荷試験 (CPX) : 安静、運動時血圧値、確立された運動耐容能評価である Peak V02、VE/VC02 slope や自覚症状の変化、Heart rate recovery を測定する。

( 4 ) 心臓 MRI 検査 : 左心室収縮能および遅延造影効果有無を評価する。

( 5 ) 心臓核医学検査 : MIBG による早期および後期 H/M 比、wash out 比を測定する。

( 6 ) 心血管イベントや予後との関連を検討する。

心筋虚血の程度が、収縮能や拡張能の低下、また突然死、心室性不整脈、心不全入院を心血管イベントとして定義し、研究期間終了後もバイオマーカーとの関連について引き続き追跡する。

#### 4 . 研究成果

肥大型心筋症では正常心筋と比較し hyperemia 時に心筋内膜側の血流障害を認めるとされる。血管内腔 volume・capillary density が相対的に減少するといった微 小循環不全を定量化するために画像診断モダリティーの中でも空間分解能に優れている 13N-アンモニア PET 撮像を行い、PET 動態データの定量解析ソフトである PMOD ソフトウェア を使用して安静時と負荷時の心筋

心内膜と心外膜血流計測を行った。現時点までに 13N-アンモニア PET 撮像を行った肥 大心群 23 例における解析を行った。平均年齢は 65.3 歳、平均左室駆出率は 68.5% であった。BNP 中央値は

	HCM patients (n = 23)	Apical (n = 7)	HOCM (n = 6)	Non-Apical Non-HOCM (n = 10)	P value
Age (years)	65.3 $\pm$ 14.8	67.3 $\pm$ 13.3	68.5 $\pm$ 9.3	61.9 $\pm$ 18.5	0.642
BNP	322.9 $\pm$ 364.9	169.8 $\pm$ 258.4	226.9 $\pm$ 150.0	487.6 $\pm$ 462.5	0.160
eGFR	67.0 $\pm$ 16.9	72.2 $\pm$ 14.1	67.1 $\pm$ 13.4	63.2 $\pm$ 20.7	0.577
Na	141.2 $\pm$ 1.9	141.4 $\pm$ 2.3	141.5 $\pm$ 2.0	140.8 $\pm$ 1.7	0.727
Hb	13.5 $\pm$ 1.4	13.6 $\pm$ 1.8	13.5 $\pm$ 0.7	13.5 $\pm$ 1.4	0.998
UCG)					
EF	68.5 $\pm$ 12.7	72.8 $\pm$ 8.8	77.3 $\pm$ 4.0	60.1 $\pm$ 13.7	0.010
LV thickness max	18.5 $\pm$ 4.0	16.4 $\pm$ 2.9	16.5 $\pm$ 2.6	21.0 $\pm$ 4.1	0.023
Dd	46.0 $\pm$ 4.5	48.0 $\pm$ 2.8	46.2 $\pm$ 3.5	44.5 $\pm$ 5.6	0.291
Ds	27.6 $\pm$ 5.9	26.9 $\pm$ 4.8	24.9 $\pm$ 2.7	29.7 $\pm$ 7.4	0.281
LVmass	269.3 $\pm$ 86.6	203.7 $\pm$ 47.3	264.9 $\pm$ 106.1	323.4 $\pm$ 62.4	0.015
カテ)					
PAWP	13.9 $\pm$ 6.4	14.6 $\pm$ 5.7	10.8 $\pm$ 1.6	15.2 $\pm$ 8.1	0.467
LVEDP	20.0 $\pm$ 6.6	20.2 $\pm$ 6.3	21.6 $\pm$ 7.4	18.5 $\pm$ 7.1	0.767
CI	2.4 $\pm$ 0.4	2.4 $\pm$ 0.2	2.3 $\pm$ 0.5	2.5 $\pm$ 0.6	0.871
SVO2	70.0 $\pm$ 4.8	71.0 $\pm$ 5.3	71.1 $\pm$ 4.8	68.6 $\pm$ 4.8	0.588

(表 1)

322.9pg/ml で、右心カテーテル検査上 PAWP13.9mmHg、CI は 2.4L/min/m<sup>2</sup> であった (表 1)。

安静時心内膜心筋血流は正常心筋群 $0.778 \pm 0.161$  mL/g/min、肥大心群 $0.733 \pm 0.164$  mL/g/minと有意な差は無いもののアデノシン負荷を行い、安静時と負荷時における血流比(stress TPG)を計測したところ肥大心筋群が正常心筋群と比較して有意に低下していることが明らかになった(正常心筋群  $1.422 \pm 0.202$ , 肥大心群  $1.159 \pm 0.144$ ,  $p=0.0002$ )。また、type 別となる心尖部肥大型心筋症(n=7)、閉塞性肥大型心筋症(n=6)、肥大型心筋症(n=10)の3群間での比較では負荷時の心内膜側、心外膜側の血流を評価したところ心尖部型( $1.92 \pm 0.49$ )と比較して閉塞性肥大型心筋症( $1.32 \pm 0.18$ )と肥大型心筋症( $1.32 \pm 0.38$ )は有意に心内膜側の血流低下を認めた( $p=0.021$ ) (表 2)。

	HCM patients (n = 23)	Apical (n = 7)	HOCM (n = 6)	Non-Apical Non-HOCM (n = 10)	P value
Rest Epi	$0.71 \pm 0.17$	$0.71 \pm 0.21$	$0.73 \pm 0.12$	$0.69 \pm 0.17$	0.945
Rest End	$0.78 \pm 0.23$	$0.79 \pm 0.27$	$0.86 \pm 0.24$	$0.71 \pm 0.17$	0.575
Rest Gradient	$1.09 \pm 0.14$	$1.09 \pm 0.17$	$1.16 \pm 0.14$	$1.03 \pm 0.11$	0.344
Stress Epi	$1.52 \pm 0.45$	$1.77 \pm 0.46$	$1.25 \pm 0.18$	$1.45 \pm 0.49$	0.120
Stress End	$1.55 \pm 0.47$	<b><math>1.92 \pm 0.49</math></b>	<b><math>1.32 \pm 0.18</math></b>	<b><math>1.32 \pm 0.38</math></b>	<b>0.021</b>
Stress Gradient	$1.05 \pm 0.12$	$1.10 \pm 0.11$	$1.08 \pm 0.08$	$0.97 \pm 0.13$	0.153

(表 2)

現在、心筋生検検体を使用して血流障害による組織学的な変化を評価するためにCD31免疫染色を行い、心内膜側の血流障害との関連を検討中である(図 2)。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

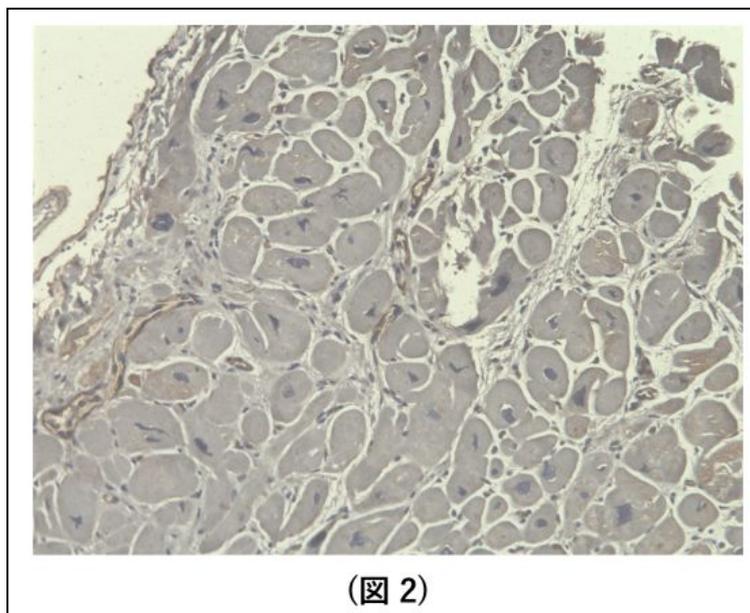
〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

#### 6. 研究組織 なし。



科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。