

令和 3 年 6 月 27 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09490

研究課題名(和文) 心拍変動時の左室収縮力変化とリバースリモデリングとの関係の検討

研究課題名(英文) Left Ventricular Contractile Force in Response to Heart Rate Variation, and Its Relation to Left Ventricular Reverse Remodeling

研究代表者

柏村 健 (Kashimura, Takeshi)

新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授

研究者番号：70419290

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)：左心室が全身に十分な血液を送り出せないとき心不全を発症する。このとき、左心室の内腔が拡大して十分に収縮できなくなる変化がみられ、これを「リモデリング」と言う。逆に種々の治療により、拡大した内腔が正常に近づき、収縮が回復することを「リバースリモデリング」といい、これにより心不全を脱することになる。

「リバースリモデリング」を起こす心臓では、心拍変動時に左室収縮力が適切に対応できるようになることを示しつつある一方、「リバースリモデリング」をきたさない心筋組織でミトコンドリアのサイズが小さく融合不全が疑われることを示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人口の高齢化にともない心不全患者さんが増加していることに注目が集まる一方、若年の重症心不全患者さんもいまだに多く、心臓移植やその待機期間を補助人工心臓で過ごす患者さんは年々増加している。若年者心不全の主体は「リモデリング」をともなう左室収縮不全であり、「リバースリモデリング」と関連する因子を見出しつつある意義は大きい。

心拍数の変化への応答不全(一拍おきにしか十分な収縮がえられない交互脈など)は心筋細胞が担っており、「リバースリモデリング」が生じない例で、ミトコンドリアの融合不全を示すことができたのは、心室筋機能を改善させるような今後の治療の糸口となる可能性があり、意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：Heart failure occurs when left ventricle (LV) pumps out only insufficient amount of blood. This is typically caused with LV systolic dysfunction characterized by a combination of dilated LV cavity and reduced LV contraction, which is, LV “remodeling”. On the other hand, LV reverse remodeling” means volume reduction of dilated LV cavity and restoration of LV contractile function after treatments.

Our research of LV systolic dysfunction focused on LV performance under heart rate variation. We found that in some patients LV could exert sufficient contraction evenly during tachycardia, but some could not and caused pulsus alternans, in which strong beat and weak beat appeared alternately despite regular pulse interval. Additionally, we found decrease in mitochondrial size suggesting impaired mitochondrial fusion in patients without reverse remodeling.

研究分野：心不全

キーワード：心不全 左室収縮不全 HFrEF 頻脈 交互脈 カルシウム 心エコー 非侵襲的

1. 研究開始当初の背景

左室収縮不全には、心筋梗塞後のように心筋細胞が喪失され数が減少する場合と、心筋細胞の収縮機能が低下する場合とがある。前者が高度のときには心機能の改善が難しく、アイソトープ検査での心室筋欠損や心臓 MRI での置換性線維化（遅延造影）が指標となるが、びまん性病変では検出困難なこともある。一方後者が主体と考えられる場合には心機能の改善が期待でき、遮断薬やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬が左室収縮不全の標準的治療となった現在、初発の患者では約半数で左室収縮能が改善し左室内腔拡大が軽減する現象（リバースリモデリング）がみられる。

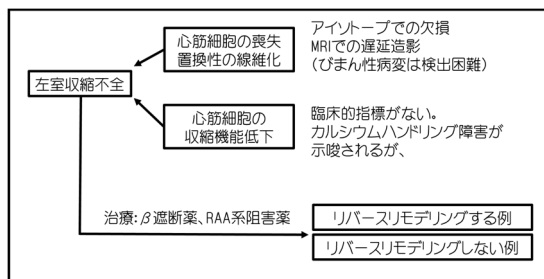


図1. 左室収縮不全の治療反応性

しかし実際には前者と後者は種々の割合で組み合わさっており、一般的な治療ですぐにリバースリモデリングが見られない症例でも、内服薬の増量、両心室ペースングや補助人工心臓によるサポートで改善する場合もあれば、リバースリモデリングを待つ間に致命的合併症をきたすこともあり、心筋細胞の収縮機能障害の有無や、その改善の余地について知る手立てが必要である。

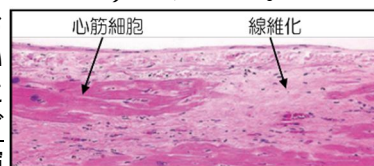


図2. 心不全の病理像

心筋細胞の収縮力は、収縮期の細胞質カルシウム濃度の上昇（Ca トランジエント）の大きさと規定されている。図3のとおり、心筋細胞内カルシウムの多くは筋小胞体に貯蔵されており、収縮期にL型カルシウムチャンネルからカルシウムが細胞内に入ると、リアノジン受容体をとおして多くのカルシウムが細胞質に放出され、心筋フィラメントが収縮する。拡張期には筋小胞体から放出された分のカルシウムが筋小胞体 Ca-ATPase を介して筋小胞体にもどり、L型カルシウムチャンネルから入ってきた分は主に Na-Ca 交換系を介して細胞外に出て行き1サイクルが終了する。

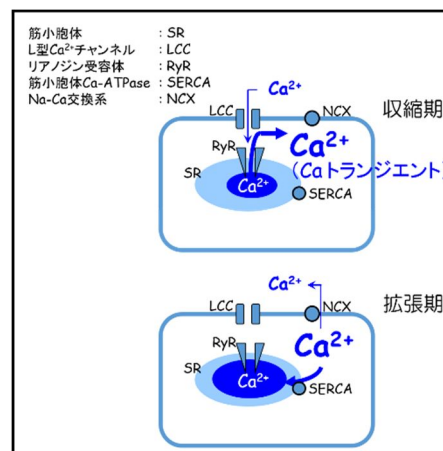


図3. 心筋細胞のカルシウムハンドリング

正常心では、心拍数上昇時に筋小胞体内の Ca 含量が増加して収縮力が増すこと（頻度収縮性関係が良好）が知られているが、収縮力があまり増さない（頻度収縮性関係が不良）不全心では筋小胞体の Ca 含量が増加しないのか、増加してもリアノジン受容体から放出できないのか分かっていない。

これまでわれわれは、カテーテルを用いた侵襲的な方法を用いて左室収縮力（左室 dP/dt）を調べてきた。左室収縮不全例では、頻度収縮力関係が不良のときに、収縮力が交互に強弱を繰り返す反応（交互脈）がみられる（図4）。ペースング刺激後の最初の心拍に収縮力増強反応（刺激後増強反応）がみられることを示し（図3*）頻脈下では増加したカルシウムをうまく利用できない心筋細胞収縮機能障害を示唆することを明らかにした。しかし侵襲的検査ゆえに経過を追うための検査ができなかった。

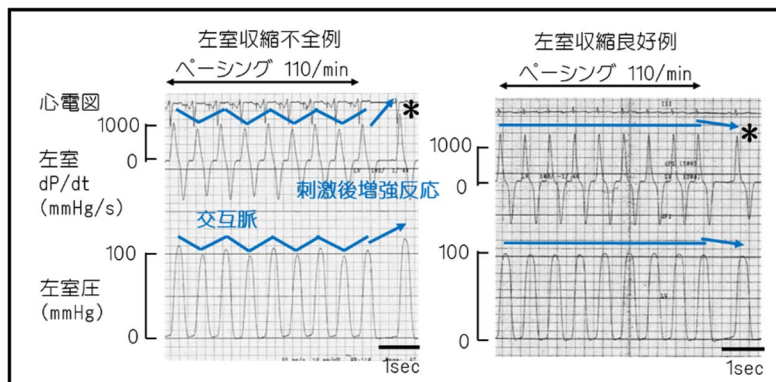


図4. 左室収縮能による心拍変動にたいする収縮力変化の違い

2. 研究の目的

左室収縮不全では、治療により左室駆出率が改善し左室拡大が軽減する左室リバーズリモデリングが多くの患者で見られ、この一群の予後は良好である。左室収縮不全には、心筋細胞の量が減少する場合と、心筋細胞の収縮機能が低下する場合があります。リバーズリモデリングがみられるのは後者であると考えられるが、臨床的に心筋細胞の収縮機能不全を示す指標は存在しない。心拍数の変動に対する心収縮力の変化は、理論的に心臓細胞の機能障害を表しうるので、これを心エコーで非侵襲的に評価することによって、リバーズリモデリングと関連するか、心イベントの発生を予測できるかを追跡し、心不全患者の治療適正化の指標とできるかどうかを探究する。また、生検サンプルのオミックス解析によって新規のリバーズリモデリング予測因子の同定も目指す。

3. 研究の方法

時間経過でリバーズリモデリングとの関連を示すためには非侵襲的方法を用いる必要があり、最近、心エコーの組織ドプラ法を用いて頻度-収縮力関係をとらえられるとの報告がある (J Am Coll Cardiol 2011;57:1100, Europace 2010;12:968)。ペースメーカーや埋込型除細動器を使用中の患者さんでは非侵襲的にペーシングを行うことができる。今回、心エコーを用いて、左室収縮不全患者さんの、頻度収縮性関係不良、交互脈、収縮後増強反応が、左室収縮不全の程度、その後のリバーズリモデリングの有無と関連があるか、また、リバーズリモデリング時にこれらの心筋細胞カルシウムハンドリング不全を示唆する所見も改善しているのかを示すことが今回の目的である。

一方で、心筋生検の適応症例では、これまでも行ってきた、光学顕微鏡・電子顕微鏡の組織学的検討・免疫組織化学的検討を行い、さらには研究分担者の協力も得て、包括的オミックス解析も行い、左室リバーズリモデリングをカルシウムハンドリングで説明ができなかった場合にも、その予測因子を形態学的・分子生物学的に究明する。

4. 研究成果

研究目的に使用できる心臓エコー機を購入させていただき、心エコーにてもペーシングによる交互脈の描出が可能であること、また、心室リバーズリモデリングに伴って交互脈が誘発できなくなる症例が確認できることが分かった。当初の見込みのように症例数を確保できず、リバーズリモデリングとの関係を見出すには至っておらず、さらに症例を積み重ねる必要がある。

この間、研究分担者とともに、リバーズリモデリングが得られない症例に対する新たな治療の糸口として、ミトコンドリア融合蛋白 mitofusin-1 (Mfn-1) の研究を行った (Hsiao YT, Kashimura T, et al. Sci Rep 2021;11:6722)。リバーズリモデリングの得られない患者さんでは、ミトコンドリアのサイズが小さく、Mfn-1 の発現量が少ないことを見出した。心臓特異的に Mfn-1 をノックアウトしたマウスを用いて大動脈縮窄による左室圧負荷をかけると、収縮能が低下し、ミトコンドリアの変性が増強していた。ラット新生仔の心筋細胞を用いた実験では、交感神経 受容体/cAMP/PKA/miR-140-5p パスウェイにより Mfn-1 に抑制をかけるとミトコンドリアの呼吸が低下した。Mfn-1 はリバーズリモデリングが得られない心不全のバイオマーカーであると考えた。そしてミトコンドリアの動態は心不全の次世代治療として期待される。

本研究での交互脈は、ペースメーカーの入っている患者さんでそのペーシングレートを上げることにより心拍数を増加させ、交互脈を生じさせる方法ととったが、血行動態が不安定な患者さんや、ペーシングによる催不整脈作用が懸念される患者さんでは施行することが難しかった。しかし研究期間内に心不全入院した患者さんでは、心臓カテーテル検査を行った際、誘発なしで自然に交互脈を示している症例が少なからずいることも見出し、そのような症例の中に、治療により左室リバーズリモデリングを示す症例が多いことも見出し、症例報告をしたり、学会発表をしたりする準備が整ってきている。

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 Hsiao YT, Shimizu I, Wakasugi T, Yoshida Y, Ikegami R, Hayashi Y, Suda M, Katsuumi G, Nakao M, Ozawa T, Izumi D, Kashimura T, Ozaki K, Soga T, Minamino T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Cardiac mitofusin-1 is reduced in non-responding patients with idiopathic dilated cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep .	6. 最初と最後の頁 6722
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-86209-y.	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0件

〔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
研究 分 担 者	南野 徹 (Minamino Tohru) (90328063)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	

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
---------	---------