

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09525

研究課題名(和文)肺高血圧症における遺伝子異常の意義と右心不全との関連について

研究課題名(英文)Significance of genetic mutation in pulmonary hypertension and its relationship with right ventricular failure

研究代表者

村田 光繁(MURATA, Mitsushige)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：30317135

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：Bone morphogenetic protein (BMP) type II receptor (BMPR-II)遺伝子異常のcarrierは、noncarrierより予後不良として知られているが、我々はcarrierの方が薬物投与後の予後が良好であることを報告した。特発性肺高血圧症(IPAH)患者26症例(BMPR2遺伝子異常陽性7症例、陰性19症例)の解析では、baselineの右室機能はcarrierの方が、noncarrierより良好である傾向であったが、combination therapy後の右室機能はcarrierの方が、noncarrierと比較し有意に良好であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

右室機能は、肺高血圧症において独立した予後規定因子であることが報告されている。しかし、治療により右室機能がどのように改善するか不明である。Bone morphogenetic protein (BMP) type II receptor (BMPR-II)遺伝子異常を有すると予後不良として知られているが、本研究では、BMPR-II遺伝子異常は薬剤による右室機能改善に影響がある可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：The carrier of bone morphogenetic protein (BMP) type II receptor (BMPR-II) mutation implicates poor prognosis in pulmonary hypertension. However, we previously reported that the prognosis after combination therapy would be better in mutation carrier than in noncarrier. In this study, an analysis of 26 cases of idiopathic pulmonary hypertension (IPAH) (7 cases with BMPR2 gene mutation positive and 19 cases with negative) showed that baseline right ventricular function was better in carrier than in noncarrier, but the right ventricular function after combination therapy was significantly better in the carrier than in the noncarrier.

研究分野：循環器内科

キーワード：右室機能 肺高血圧

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

- (1) 肺高血圧症の病因は様々であるが、特発性肺高血圧症 (IPAH) でいくつかの遺伝子異常が報告されている。中でも bone morphogenetic protein (BMP) type II receptor (BMPR-II) 遺伝子異常は家族性の 70%、孤発例の 10~40%に認め、同遺伝子変異を有する症例では特に予後不良であることが報告されている。
- (2) Isobe らは、IPAH 患者において BMPR-II 遺伝子変異のキャリアが非キャリアより薬物投与後の予後が良好であることを報告した (Am J Respir Crit Care Med 2016)。また、van der Bruggen らは、BMPR-II 遺伝子変異非キャリアでは薬物療法後も右室駆出率 (RVEF) は改善しなかったが遺伝子変異キャリアでは有意に改善したと報告している (Circulation 2016)。以上より、BMPR-II 遺伝子変異キャリアは非キャリアと比較し右心機能およびその制御機構に差異がある可能性を示唆している。
- (3) 従来的心エコーによる右室機能評価法は、複雑な右室構造に対応不能で正確な評価は困難である。最近、研究代表者は肺高血圧患者の右心機能評価において 3 次元心エコー図やスペックルトラッキング法が有用であることを報告した (Tsugu T, Murata M et al. Am J Cardiol, 2015,2016)。

## 2. 研究の目的

肺高血圧症 (PAH) は極めて予後不良な疾患であったが、薬物療法の発展により改善傾向にある。最近、肺高血圧患者の遺伝的素因も明らかとなり、特に bone morphogenetic protein (BMP) type II receptor (BMPR-II) 遺伝子変異は家族性 PAH 患者で高率に認められるとともに予後不良であることが報告されている。一方で、BMPR-II 遺伝子変異キャリアでは薬物反応性が良いとの報告もあり、PAH における意義は十分に理解されていない。

- (1) 肺高血圧症患者において BMPR-II 遺伝子変異の有無による臨床所見や右室機能に差異がないかを評価する
- (2) 肺高血圧症患者において BMPR-II 遺伝子変異の有無による薬物療法に対する反応に差異がないかを評価する  
単独薬治療に対する反応性  
combination therapy に対する反応性

## 3. 研究の方法

本研究で行う肺高血圧患者の臨床研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会で承認済みであり、患者から同意書を取得しており倫理的問題はない。

- (1) BMPR-II 遺伝子解析  
IPAH 患者の血液サンプルから DNA を採取する  
PCR を用いて BMPR-II 遺伝子を direct sequence 法で遺伝子変異の有無を確認する。
- (2) 右室機能解析  
従来の 2D 心エコー図法で右室径、右室面積変化率、三尖弁輪移動距離、組織ドプラによる三尖弁輪移動速度 ( $Rv S'$ ) を計測する  
右室ストレンを計測する。右室ストレインは右室長軸方向最大ストレイン値および右室 dyssynchrony を計測する  
右室機能指標と血行動態指標 (肺動脈圧、肺血管抵抗、心拍出量など) との相関関係を検討する。

## 4. 研究成果

- (1) BMPR-II 遺伝子解析  
IPAH 患者 46 例の BMPR-II 遺伝子変異を解析したところ、16 例 (34%) が陽性、30 例が陰性であった。
- (2) BMPR-II 遺伝子変異の有無で年齢、性別に差を認めなかった。
- (3) BMPR-II 遺伝子異常を有する群では、脳性ナトリウム利尿ペプチドおよび右室径も低値であった。一方、最大右室長軸方向最大ストレインは両群で有意差を認めなかった。

- (4) 初診時、および薬物療法後含めた延べ 124 件の検査結果を共分散分析法で解析したところ、BMPR2 遺伝子異常を有する群では、平均肺動脈圧で補正した右室 dyssynchrony は有意に小さかった (図 1)。

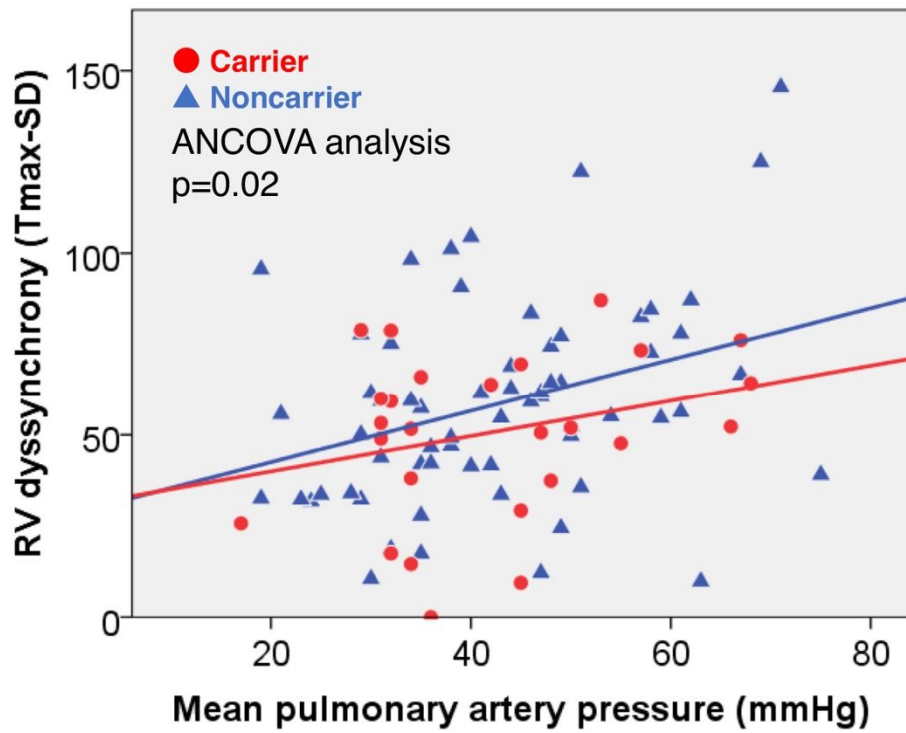


図 1. BMPRII 遺伝子異常の有無による平均肺動脈圧及び右室機能の関係

以上の結果より、BMPR2 遺伝子異常は右室機能の修飾因子であり、肺高血圧症の予後に影響する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Nishiyama Takahiko, Takatsuki Seiji, Kawakami Takashi, Katsumata Yoshinori, Kimura Takehiro, Kataoka Masaharu, Tsuruta Hikaru, Itabashi Yuji, Murata Mitsushige, Yuasa Shinsuke, Aizawa Yoshiyasu, Fukuda Keiichi	4. 巻 19
2. 論文標題 Improvement in the electrocardiograms associated with right ventricular hypertrophy after balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 IJC Heart & Vasculature	6. 最初と最後の頁 75～82
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcha.2018.05.003	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 Kimura Mai, Kohno Takashi, Makino Shinji, Okuda Shigeo, Nawata Kan, Yanagisawa Ryo, Kojima Hidenori, Nishiyama Takahiko, Aizawa Yoshiyasu, Yuasa Shinsuke, Murata Mitsushige, Maekawa Yuichiro, Okamoto Kazuma, Shimizu Hideyuki, Fukuda Keiichi	4. 巻 48
2. 論文標題 A tale of two sisters with hypertrophic cardiomyopathy and recurrent embolism: When is the optimal timing of the intervention for left atrial appendage?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart & Lung	6. 最初と最後の頁 198～200
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.hrtlng.2018.08.010	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 Kimura Mai, Kohno Takashi, Kawakami Takashi, Kataoka Masaharu, Hiraide Takahiro, Moriyama Hidenori, Isobe Sarasa, Tsugu Toshimitsu, Itabashi Yuji, Murata Mitsushige, Yuasa Shinsuke, Fukuda Keiichi	4. 巻 35
2. 論文標題 Shortening Hospital Stay Is Feasible and Safe in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Treated With Balloon Pulmonary Angioplasty	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 193～198
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cjca.2018.12.001	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 Moriyama Hidenori, Murata Mitsushige, Kataoka Masaharu, Kawakami Takashi, Endo Jin, Kohno Takashi, Itabashi Yuji, Seo Yoshihiro, Iwao Yasushi, Fukuda Keiichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Right Ventricle-Specific Three-Dimensional Wall Motion Tracking for Visualization of Regional Wall Motion Abnormality in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation: Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 e008795
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/CIRCIMAGING.118.008795	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 Murata Mitsushige, Kawakami Takashi, Kataoka Masaharu, Kohno Takashi, Itabashi Yuji, Fukuda Keiichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Riociguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, ameliorates right ventricular contraction in pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pulmonary Circulation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2045893217746111	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 Moriyama Hidenori, Murata Mitsushige, Tsugu Toshimitsu, Kawakami Takashi, Kataoka Masaharu, Hiraide Takahiro, Kimura Mai, Isobe Sarasa, Endo Jin, Kohno Takashi, Itabashi Yuji, Fukuda Keiichi	4. 巻 -
2. 論文標題 The clinical value of assessing right ventricular diastolic function after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The International Journal of Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10554-017-1296-7	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10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Murata M, Tsugu T, Hiraide T, Moriyama H, Kimura M, Isobe S, Kawakami T, Kataoka M, Kohno T, Itabashi Y, Fukuda K
2. 発表標題 High-sensitive cardiac troponin T level is a surrogate marker for RV functional recovery after successful balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension
3. 学会等名 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Moriyama H, Murata M, Tsugu T, Kawakami T, Kataoka M, Hiraide T, Kimura M, Isobe S, Endo J, Kohno T, Itabashi Y, Fukuda K
2. 発表標題 The clinical value of assessing right ventricular diastolic function after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension
3. 学会等名 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiraide T, Murata M, Kataoka M, Yuki A, Isobe S, Kawakami T, Moriyama H, Endo J, Itabashi Y, Gamou S, Fukuda K
2. 発表標題 The effects of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutation on right ventricular function in pulmonary arterial hypertension after optimal combination therapy
3. 学会等名 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村田光繁、川上崇史、片岡雅晴、瀬尾由広、南方友吾、遠藤仁、鶴田ひかる、板橋裕史、福田恵一
2. 発表標題 肺高血圧症の右室機能評価における三次元右室wall motion tracking法の有用性について
3. 学会等名 第28回日本心エコー図学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 守山英則、村田光繁、繼敏光、川上崇史、平出貴裕、南方友吾、遠藤仁、片岡雅晴、鶴田ひかる、板橋裕史、福田恵一
2. 発表標題 右室strain rateを用いた右室拡張機能評価の有用性について～慢性肺血栓性肺高血圧症における検討
3. 学会等名 第28回日本心エコー図学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 繼敏光、村田光繁、川上崇史、三田村秀雄、福田恵一
2. 発表標題 慢性肺血栓性肺高血圧における運動耐容能と右室ストレインの関連について
3. 学会等名 第90回日本超音波医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平出貴裕、村田光繁、片岡雅晴、川上崇史、磯部更紗、福田恵一
2. 発表標題 特発性肺高血圧症でのBMPR2遺伝子異常と右室機能の関連について
3. 学会等名 第2回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Murata M, Kawakami T, Kataoka M, Minakata Y, Endo J, Tsuruta H, Itabashi Y, Maekawa Y, Fukuda K, Murata M
2. 発表標題 Riociguat ameliorates right ventricular function in patients with pulmonary hypertension
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tsugu T, Murata M, Kawakami T, Kataoka M, Minakata Y, Tsuruta H, Itabashi Y, Maekawa Y, Mitamura H, Fukuda K
2. 発表標題 Right ventricular strain predicts exercise tolerance after balloon pulmonary angioplasty in patients with pulmonary hypertension
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Moriyama H, Tsugu T, Murata M, Kawakami T, Kataoka M, Minakata Y, Endo J, Tsuruta H, Itabashi Y, Fukuda K
2. 発表標題 Right ventricular diastolic strain rate reflects right ventricular diastolic function in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress
4. 発表年 2017年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----