

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2006～2009

課題番号：18406029

研究課題名(和文)

心筋疾患におけるウイルス感染頻度に関する国際学術調査研究

研究課題名(英文)

International study on the prevalence of viral infection in myocardial diseases

研究代表者

松森 昭 (MATSUMORI AKIRA)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：70135573

研究成果の概要(和文)：

パキスタンとの共同研究により、547例のHCV感染者のNT-proBNPを測定したところ、15.5%が高値を示した。また、北京大学との共同研究において、HCV感染者217例のうち37.3%がNT-proBNPが高値を示した。エジプトとの共同研究では、40例のHCV感染者のうち心エコー図上の異常は58%にみられ、NT-proBNPは47%と高値を示した。HCVは高頻度に心筋疾患をきたすことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：

In collaboration with Pakistan, 15.5% of 547 patients with HCV infection showed elevated level of NT-proBNP, In collaboration with Peking University, 37.3% of 217 patients with HCV infection, showed high values of NT-proBNP. In collaboration with Egypt, echocardiographic abnormality was found in 58% of 50 patients. NT-proBNP was increased in 47%. Thus, HCV frequently causes myocardial injury.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2007年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2008年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2009年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
総計	13,300,000	3,990,000	17,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：臨床心血管病態学

### 1. 研究開始当初の背景

最近、われわれは1985～1990年米国を中心に実施された心筋炎の免疫抑制療法臨床試験のため登録された症例を解析し、1355例中59例(4.4%)がHCV感染が陽性であることが明らかになり、米国のHCV感染陽性率1.8%と比し有意に頻度が高いことが明らかとなった。さらに、コクサッキーウイルス感染においても持続感染をきたすことが示され、ヒトにおいてこれらのゲノムが検出されるかが注目された。

### 2. 研究の目的

本研究では心筋症・心不全におけるウイルス感染の有意を明らかにするため国際共同研究を実施し、その治療・予防法を確立することを目的とした。

### 3. 研究の方法

われわれはHCV抗体陽性者についてBNP、NT-proBNP、トロポニンTを測定することにより、HCV心筋疾患が容易に診断できることを明らかにし、その異常の頻度を調査した。

### 4. 研究成果

最近の研究により心筋症の病因としてC型肝炎ウイルス(HCV)が重要な病因であることが明らかになってきた。さらに、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、NT-proBNPや心筋トロポニンI、心筋トロポニンTはHCVによる心筋疾患の治療経過の判定や予後の推定に有用であることが明らかになりつつある。最近、われわれはHCV抗体陽性患者についてBNP、N

T-proBNP、トロポニンTを測定することにより、HCV心筋疾患が容易に診断できることを明らかにした。パキスタンのSheikh博士との共同研究により、547例のHCV感染者において、NT-proBNPを測定したところ、15.5%が126 pg/ml以上の高値を示し、HCV感染により高頻度に心筋傷害が存在することが示唆された。また、中国の北京大学のWang博士との共同研究において、HCV感染者217例のうち37.3%、B型肝炎ウイルス感染者336例のうち7.7%がNT-proBNPが100pg/ml以上を示した。このことからHCV感染では高頻度に高度の心筋傷害をきたすことが明らかとなり、また、ローマ大学Barobaro博士との共同研究により13例のHCVによる拡張型心筋症ではHCV I型7例、II型4例、III型1例であった。BNPは平均 $254 \pm 182$  pg/ml、トロポニンI  $0.15 \pm 0.07$  ng/mlと高値を示し、肝機能異常が全例でみられた。

エジプトは全人口の約25%がHCV感染し、世界で最も頻度が高い。エジプトとの共同研究ではHCV感染者のうち、38%がQT延長、18%に異常Q波がみられるなど、心電図異常が高頻度にみられた。また、心エコー図にて左室心内腔の拡大、左室壁厚の肥大、非対称性中隔肥大などがみられ、拡張型心筋症や肥大型心筋症酷似の病像がみられている。

また、本研究により、HCVによる拡張型心筋症では、HLA遺伝子のクラスIII領域の遺伝子と関連し、HCVによる肥大型心筋症では、HLA-DPβ鎖が関連することが明らかとなった。このことから、宿主の免疫応答性が、HCVによる臓器選択性や病型に重要であることが

示唆される。

#### 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 19 件)

1. Matsumori A, Shimada M, Obata T. Leukocytes are the major target of Hepatitis. CVD Prevention and Control, 2010, in press. 査読有
2. Matsumori A, Shimada M, Xiao J, Higuchi H, Kormelink T, Redegeld F. Effects of Free Immunoglobulin Light Chains on Viral Myocarditis. Circ Res. 2010; 106:1533-1540. 査読有
3. Matsumori A. Global alert and response network for hepatitis C virus-derived heart diseases: A call to action. CVD Prevention and Control. 2009; 4:109-118. 査読無し
4. Shichi D, Matsumori A, Naruse TK, Inoko H, Kimura A. HLA-DPbeta chain may confer the susceptibility to hepatitis C virus-associated hypertrophic cardiomyopathy. Int J Immunogenet. 2008; 35(1):37-43. 査読有
5. Oyake N, Shimada T, Murakami Y, Ishibashi Y, Satoh H, Suzuki K, Matsumori A, Oda T. Hepatitis C virus infection as a risk factor for increased aortic stiffness and cardiovascular events in dialysis patients. J Nephrol. 2008; 21(3):345-353. 査読有
6. Matsumori A. Treatment options in myocarditis: what we know from experimental data and how it translates to clinical trials. Herz. 2007; 32(6):452-456. 査読無し

7. Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, Tracy SM, Mason JW. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. J Card Fail. 2006; 12(4):293-298. 査読有

8. Matsumori A. Role of hepatitis C virus in cardiomyopathies. Ernst Schering Res Found Workshop. 2006(55):99-120. 査読無し

[学会発表] (計 12 件)

1. Matsumori A. Joint Session of the Japanese Circulation Society and the American College of Cardiology: Unusual Cardiomyopathies. 58<sup>th</sup> Annual Scientific Session, American College of Cardiology, March 31, 2009, Orlando, Florida, USA
2. Matsumori A. New Biomarkers: Free immunoglobulin light chains and Anti-troponin I antibodies: Japanese perspective. AHA/Japanese Circulation Society Joint Symposium: Cardiac Risk Prediction with Biomarkers: US and Japanese Populations. Scientific sessions, American Heart Association, November 11, 2008, New Orleans, USA
3. Matsumori A. New classification of cardiomyopathies. The 4<sup>th</sup> China-Japan Cardiovascular Forum, October 23-24, 2008, Beijing, China

[図書] (計 1 件)

1. Liu PP, Matsumori A. Dilated cardiomyopathy: A spectrum of conditions linking to viral myocarditis and cardiac remodeling cardiac remodeling. In Cardiomyopathy update. Ed by Kawai C, Doi Y, McKenna WJ, Liu PP, Matsumori A. Elsevier Japan, Tokyo, 2007, pp79-110

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：心疾患及びウイルス性疾患治療薬

発明者：松森 昭

権利者：松森 昭

種類：特許権

番号：PCT/JP2006/316419

出願年月日：2006 年 8 月 22 日

国内外の別：

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松森 昭 (MATSUMORI AKIRA)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：70135573