

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08035

研究課題名(和文) 頻脈性および頻発性不整脈の心筋症病態形成解明に向けた表現型と遺伝型からの検討

研究課題名(英文) Genotype and phenotype analysis in arrhythmia induced or related cardiomyopathy

研究代表者

大谷 朋仁(Ohtani, Tomohito)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：30623897

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：頻脈性または頻発性の不整脈により生じる心機能低下症例での遺伝的素因を検討するため、拡張型心筋症の原因として報告されている心筋症関連遺伝子変異を評価した結果、高頻度ではないが拡張型心筋症と同様の変異を認められることが明らかとなった。核医学検査法を用いた検討からはミトコンドリア機能は正常か軽微な障害に留まり心筋傷害の程度が心筋可塑性に関連しており、心筋傷害の指標は、頻脈性または頻発性の不整脈により生じる心機能低下と拡張型心筋症と共に心機能改善を予測できうことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不整脈や頻脈という環境因子により心筋症が発症する人としていない人が存在するが、未だ明らかになっていないその発症の差異をもたらす個人差の解明につながっていく研究成果である。アルコールや妊娠などの他の環境因子と同じような疾患発症病態の存在が不整脈と関連する心筋症においても示唆され、研究の発展により将来の心筋症の発症リスクや発症予防、治療法の開発に発展することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Pathogenic, likely pathogenic, or deleterious variants in the cardiomyopathy-related genes reported in dilated cardiomyopathy were detected in some patients with arrhythmia-induced cardiomyopathy. The frequency was not high and similarly to dilated cardiomyopathy, whereas the numbers of detected variants in each patient were different. The assessments with 99m-technetium-MIBI scintigraphy revealed that the reversibility of myocardial function in arrhythmia-induced cardiomyopathy was associated with not mitochondria dysfunction reflected wash-out rate but myocardial injury evaluated by the indices of %uptakes. This result indicates that the perfusion index of %uptake combined with arrhythmic information may become a helpful marker for differentiating arrhythmia-induced cardiomyopathy from dilated cardiomyopathy with less reversible myocardium.

研究分野：循環器学

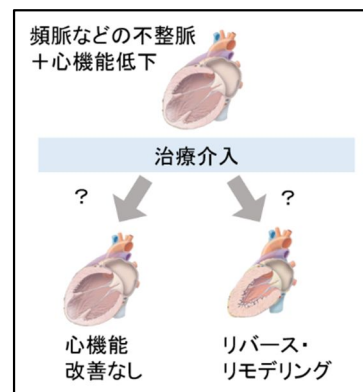
キーワード：心筋症 不整脈 頻脈 遺伝的素因 ミトコンドリア機能 心筋可塑性

1. 研究開始当初の背景

心不全は高い罹患率および再入院率から経済的、社会的重要性が増大しており、さまざまな治療法が検討されているが未だ十分ではない。重症化した心不全症例には再生医療などの治療法が研究されているが、すべての症例に該当するものでなく、病期進展を抑える治療法の確立も重要である。心機能が低下した症例の中でも、有効な治療によって心機能が改善する、いわゆるリバース・リモデリングを生じる例が存在し、非改善例に比して予後が良いことが報告されている。我々の施設で診療した心機能が低下した“拡張型心筋症”様の心筋症でも、最適化治療によってリバース・リモデリングを呈した症例を約4割に認め、なかでも、不整脈との関連性が疑われた心筋症の症例は、他の症例に比し最適化治療によるリバース・リモデリングを高率に認めた。しかし、心機能低下により不整脈が二次的に生じている場合もあり、頻脈性や頻発性の不整脈を心機能低下症例に認めた場合、心筋症の原因か結果か、また、治療介入により心機能が改善するか否かを判別できる指標は、頻脈性的心筋症が報告された1950年代以降もさまざまな研究がなされているが、未だ十分には確立されていない。

頻脈と心機能低下に関する検討としては、これまでにペーシングを用いた動物実験によりATPの枯渇、心筋血流の低下、活性酸素種の増大、アンジオテンシンの上昇が心機能低下の病態形成に関与していることが報告されているが、これらの基礎的な研究データから臨床への応用はされていない。また、頻脈性不整脈患者の約2~20%に心機能低下を認めることが報告されているが、なぜ、不整脈により心機能が低下する症例と低下しない症例があるのか、その差異をもたらしている病態形成因子については明らかになっていない。

近年、Seidmanらは、出産という環境因子により発症する周産期心筋症の患者において、拡張型心筋症と同様な心筋構造蛋白であるTitin(TTN)の遺伝子変異(Truncating Variants)が健常人に比して高率に認められることを報告している(文献)。このことは、同様の環境要因暴露によっても心筋症の発症に個人差が生じうる可能性を示すものであり、「頻脈性または頻発性不整脈による心筋への影響は、心筋に関連した遺伝的素因の有無によっても個人間で異なる」との仮説が考えられるが、それらに関する報告がない。



2. 研究の目的

- 1) 心筋症患者において、不整脈の詳細情報を含めた臨床情報とゲノム変異情報から、不整脈に関連した心筋症の発症に寄与する因子を探索すること
 - 2) 病理評価指標、心臓超音波検査指標、核医学検査指標などの臨床画像指標も組み合わせ、不整脈に関連した心筋症における心筋可逆性予測指標を確立すること
- を主たる目的とした。

3. 研究の方法

- 1) 頻脈性・頻発性などの不整脈情報で層別化し、心機能低下に寄与する因子を探索するため、大阪大学医学部附属病院に入院となった拡張型心筋症や二次性心筋症を含めた心筋症患者の臨床情報の収集およびゲノム解析を行い、心筋症関連遺伝子を中心に解析を行った。
- 2) 臨床情報の収集では、病理評価指標、心臓超音波検査指標、核医学検査指標などの臨床画像指標も中心に収集し解析を行い、心筋可塑性の評価および不整脈誘発性心筋症(AIC)と同様の病態を示す拡張型心筋症との分別能を示す指標の検討を行った。

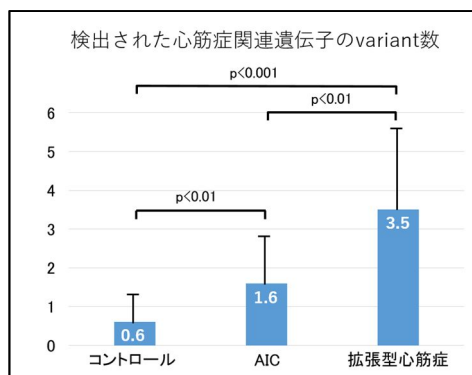
4. 研究成果

- 1) 左室駆出率(LVEF)が低下した拡張型心筋症や二次性心筋症を含めた心筋症患者でなんらかの最適化治療をうけ左室のリバース・リモデリングを評価しえた210名で不整脈の詳細情報を含めた臨床情報を収集し解析を行った。その結果、診断時に46例で有意な不整脈(うち心房細動は38例)を、34例で心拍数100bpm以上の頻脈が認められた。心房細動の有無では、その後のLVEFの改善率には差異を認めなかった(心房細動有 vs. 無, LVEF変化量(中央値[25-75%]): 11.5%[-0.5 - 29.5%] vs. 8%[-2 - 23%], p=0.287, LVEF 10%単位改善率: 42% vs. 37%, p=0.547, post LVEF50%以上への改善率: 32% vs. 25%, p=0.422)。このコホートでは、最適化治療が不整脈への治療だけではなかったため不整脈が継続していた症例も含まれていたが、通常最適化治療による心機能改善における心房細動自体の影響は高度でないと考えられた。一方、

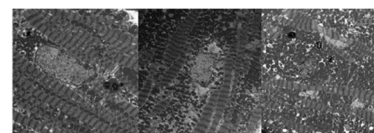
頻脈症例では、非頻脈症例と比して、左心機能が正常化近くまで改善する post LVEF50%以上への改善率には差は認められなかったが (21% vs. 27%, $p=0.397$) LVEF の改善量自体は有意に高値であった (23%[11 - 37%] vs. 6%[-3 - 20%], $p<0.01$)。頻脈であっても LVEF が改善しなかった症例は臨床的には拡張型心筋症と診断されていたが、臨床的に最終診断が拡張型心筋症となった 117 例のみに限って検討しても、20 例の頻脈症例は、非頻脈症例と比して、LVEF の改善量自体は同様に有意に高値であり (22%[14 - 33%] vs. 3%[-4 - 15%], $p<0.01$)。診断時の LVEF も有意に低値であった (17%[11 - 23%] vs. 23%[18 - 32%], $p<0.01$)。本コホートのデータからは、LVEF が低下している症例において、その後の LVEF の改善が不明な時点では、のちに AIC と診断される可能性は約 5-15%程度存在していることが明らかになった。また、前後の LVEF 値および改善度の差異からは、AIC と診断されるか否かにかかわらず、心機能低下に伴う頻脈の要素よりも、頻脈自体による心機能低下が診断時に生じており、より高度の心機能低下を呈していたと考えられた。

2) LVEF の改善を認め AIC との臨床診断に至った 29 症例のゲノム解析を行い、比較対照として特発性拡張型心筋症 179 例を用い、既知報告の心筋症関連遺伝子変異を中心に解析を行った。結果、AIC は、年齢 (中央値[25-75%]) が、63 歳[46-69 歳]、拡張型心筋症が 44 歳[33-56 歳]と診断時の年齢は高く、AIC と診断された症例のなかで、2 症例 (7%) に心筋症の家族歴を認めた。LVEF については、AIC が 30% [22-39%]、拡張型心筋症が 25% [19-33%]と統計学的な差を認めた。

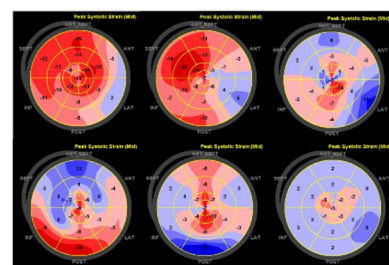
Deleterious Variants を、 $MAF<0.005$ で、Truncating variants、Human Gene Mutation Database での 256 心筋症関連遺伝子の Pathogenic/Likely pathogenic(P/LP) variants、 $CADD >25$ & $PROVEAN<-2.5$ の VUS とした場合、AIC では、Truncating or P/LP variant carrier を 7 例 (24%) に、Sarcomeric (ACTC1, ACTN2, ANKRD1, CSRP3, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYPN, NEB, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN) Truncating or P/LP variant carrier を 4 例 (14%) に、TTN truncating or P/LP variant carrier を 3 例 (10%) に認めた。拡張型心筋症では、Truncating or P/LP variant carrier を 67 例 (37%) に、TTN truncating or P/LP variant carrier を 21 例 (12%) に認めており、AIC と拡張型心筋症の間にこれらの心筋症関連遺伝子変異の差は認められなかった (all $p>0.05$)。拡張型心筋症および健常人での心筋症関連遺伝子の検出について、過去の報告 (文献①) を基に考えた場合、AIC では拡張型心筋症同様の頻度で健常人よりも心筋症関連遺伝子が検出され、その検出される心筋症関連遺伝子は特定の遺伝子ではない可能性が示された。このことは、周産期心筋症や薬剤性心筋症、アルコール性心筋症での報告と同様であり、AIC でも心筋症関連遺伝子が関与する症例が一定の割合で存在することが考えられた。拡張型心筋症と AIC の遺伝的差異を検出された variant 数で検討すると、AIC では対照の非心筋症患者より多く、拡張型心筋症より少なかった (右図)。変異数の病態的な意義は明らかでないが、遺伝的素因の重複の差が、AIC と拡張型心筋症との表現型の差異に関連している可能性もあり、今後も引き続き検討が必要な課題と考えられた。



3) 電子顕微鏡標本での心筋およびミトコンドリアの評価を用いて、AIC および拡張型心筋症での心筋可塑性についての検討を行った。動物モデルのこれまでの報告からは、AIC では ATP の枯渇が病因の 1 つと考えられているため、リバース・リモデリングを呈した心筋症症例において電子顕微鏡標本でミトコンドリア評価を行った。心筋細胞核周囲のミトコンドリアの増生を 3 段階に分類してスコア化して評価 (右図) を行った結果、リバース・リモデリングの有無ではミトコンドリアの増生には差は見出されなかった。



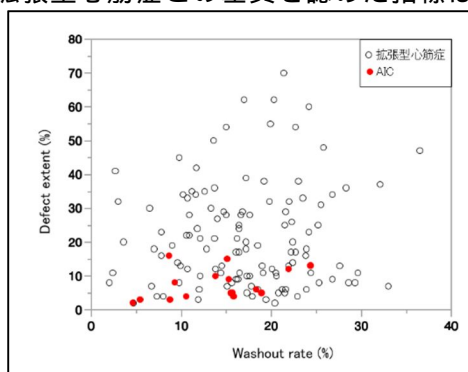
4) 心臓超音波検査による局所心機能評価である longitudinal strain (LS) の評価として、LS の bull's eye にパターン評価と、apical sparing index として心尖部の LS を心基部を含めた残りの部分で除した指標とを用いて、AIC 症例での検討を行った。当院での AIC のうち、頻脈性心筋症と診断された症例は、既報 () とは異なり心尖部の LS が保持されていた (右図)。そこで、拡張型心筋症と診断された症例での心筋可塑性と LS との関係性を評価したところ、LS の心尖部で低下を示すパターン、非局所的低下を示すパターン、心基部で低下を示すパターンの 3 つに分類できることを見出し (論文投稿中)、心基部が低下したパターンでは約半数の 47% がリバース・リモデリングを呈し、心尖部の LS が低下したパターンの症例ではほとんどの症例でリバース・リモデリング



を認めなかった(6%, $p < 0.05$)。心筋の可塑性の有無でLS低下の左室での分布が異なる可能性が見出されたが、過去の報告()と一致しない部分については今後さらなる検討が必要と考えられた。

5)心機能が低下した症例において、心房細動治療としてのカテーテルアブレーション治療を行い、アブレーション治療前に心筋傷害およびミトコンドリア機能を評価するために安静2回撮像 ^{99m}Tc -MIBI核医学検査を施行した8症例で検討を行った。その結果、治療前LVEFは31% [21-34%]から、治療後LVEFは45% [32-63%]に改善を認め、中央値で18% [1-31%]のLVEF変化量であった。LVEF変化量は治療前の ^{99m}Tc -MIBI核医学検査指標で、心筋傷害を反映する有効血流量の低下を反映する%uptakeを用いた指標であるdefect extentとSRS(summed rest score)とは、それぞれ強い負の相関を認められたが($r^2=0.57$, $p < 0.05$, $r^2=0.51$, $p < 0.05$)ミトコンドリア機能低下を反映する早期像/遅延像から算出されるwashout rateの亢進は認められず、LVEF変化量とも関連は認められなかった。このことから、ミトコンドリア機能の障害よりも心筋傷害の評価が、不整脈を改善させた後の心機能の改善の予測因子となりうる事が考えられた。

6)AICおよび拡張型心筋症を対象に、 ^{99m}Tc -MIBI核医学検査を用いてミトコンドリア機能評価と心筋傷害評価との検討を行った。AICではDefect extentが高値の症例はなく、Washoutは軽度亢進している症例を認めたが、多くは亢進しておらず、アブレーション治療での検討と同様に、ミトコンドリア機能は保たれていると考えられた。拡張型心筋症との差異を認めた指標はdefect extentであり、拡張型心筋症での心筋可塑性を示すdefect extentを算出したところ、cut-offが23%で高い感度特異度をもって評価ができることを明らかになった(Ann Nucl Med. in press; $p < 0.01$, AUC: 0.92)。AIC症例はdefect extentが23%未満(右図)であり、 ^{99m}Tc -MIBI核医学検査指標を用いれば、AICでも拡張型心筋症でも心機能が改善する症例を捉えられると考えられた。また、拡張型心筋症でも、心筋症関連遺伝子変異の遺伝情報によってもこれらの指標が異なる可能性が認められており、AICの遺伝的素因とこれらの指標との関係性を含めたさらなる検討により研究が発展するものと考えられた。



引用文献

Ware JS, et al. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. N Engl J Med. 2016;374(3):233-41

Ware JS, et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. J Am Coll Cardiol 2018;1(20):2293-2302

Belkaya S, et al; Autosomal Recessive Cardiomyopathy Presenting as Acute Myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2017;69(13):1653-1665

Kusunose K, et al. Clinical Utility of Longitudinal Strain to Predict Functional Recovery in Patients With Tachyarrhythmia and Reduced LVEF. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(2):118-126.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Butler J, Drazner MH, Felker GM, Filippatos G, Fonarow GC, Fiuzat M, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Januzzi J, Jankowska EA, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, et al	4. 巻 -
2. 論文標題 Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac Failure	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） 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.	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 該当する

1. 著者名 Misato Chimura, Tomohito Ohtani, Fusako Sera, Kei Nakamoto, Shozo Konishi, Hiroshi Miyawaki, Kenji Kajitani, Rie Higuchi, Hidetaka Kioka, Shungo Hikoso, Noriyuki Tomiyama, Yasushi Sakata	4. 巻 -
2. 論文標題 Focal severe decrease in myocardial technetium-99m sestamibi uptake indicates ventricular irreversibility in patients with dilated cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	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/s12149-021-01625-4	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12件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 大谷朋仁
2. 発表標題 頻脈誘発性心筋症
3. 学会等名 第6回日本心筋症研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	宮脇大、大谷朋仁、宮下洋平、山本泰士、梶谷憲司、仙石薫子、千村美里、小西正三、中本敬、世良英子、木岡秀隆、朝野仁裕、坂田泰史
2. 発表標題	Genetic Backgrounds of Arrhythmia Induced Cardiomyopathy
3. 学会等名	第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	千村美里、大谷朋仁、世良英子、小西正三、宮脇大、梶谷憲司、中本敬、竹田泰治、坂田泰史
2. 発表標題	非虚血性心筋症患者における安静心筋核医学検査による心臓再同期療法治療効果予測の検討
3. 学会等名	第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Chimura M, Ohtani T, Sera F, Nakamoto K, Konishi S, Higuchi R, Kajitani K, Miyawak H, Suna S, Sakata Y
2. 発表標題	Perfusion Defect Extent on Myocardial Technetium-99m Sestamibi Predicts Left Ventricular Recovery after Left Ventricular Assist Device Implantation in Non-ischemic Cardiomyopathy
3. 学会等名	第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Chimura M, Ohtani T, Nakamoto K, Sera F, Konishi S, Kajitani K, Higuchi R, Miyawaki H, Sawa Y, Sakata Y
2. 発表標題	Myocardial Technetium-99m sestamibi uptake is useful to identify the myocardial reversibility in patients with non-ischemic cardiomyopathy in Stage C and D
3. 学会等名	9th Annual Utah Cardiac Recovery Symposium (U-CARS) 2021 (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 宮脇大、大谷 朋仁、宮下洋平、木岡秀隆、朝野仁裕、坂田泰史
2. 発表標題 非虚血性心筋症患者における血中トロポニン値と心筋症関連遺伝子変異との関連性の検討
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 朝野仁裕、宮下洋平、山本泰士、永田美保、宮脇大、木岡秀隆、大谷朋仁、坂田泰史
2. 発表標題 心筋症の遺伝子診断における問題点と解決策
3. 学会等名 第23回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮脇大、大谷朋仁、宮下洋平、小西正三、世良英子、木岡秀隆、朝野仁裕、坂田 泰史
2. 発表標題 頻脈誘発性心筋症の遺伝的背景
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 大谷朋仁、千村美里、坂田泰史
2. 発表標題 Myocardial Technetium-99m Sestamibi Examination can predict potential myocardial reversibility
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮脇 大、大谷 朋仁、世良 英子、中本 敬、小西 正三、千村 美里、仙石 薫子、樋口 理絵、塚本 泰正、彦惣 俊吾、坂田 泰史
2. 発表標題 Clinical course in severe patients with idiopathic dilated cardiomyopathy who are evaluated the eligibility for heart transplantation
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 宮脇 大、大谷 朋仁、多久和 綾子、宮下 洋平、木岡 秀隆、朝野 仁裕、坂田 泰史
2. 発表標題 拡張相肥大型心筋症におけるMYH7遺伝子変異と重症臨床経過との関連性
3. 学会等名 第66回 日本心臓病学会学術集会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 多久和綾子、朝野仁裕、宮脇大、大谷朋仁、山田憲明、四宮春輝、伯井秀行、山本泰士、木岡秀隆、彦惣俊吾、澤芳樹、高島成二、坂田泰史
2. 発表標題 遺伝子の配列情報と発現情報の比較による心筋症原因変異の同定
3. 学会等名 第4回日本心筋症研究会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 北岡裕章(編)、岡田厚、泉知里、奥村貴裕、久保亨、大野聖子、前田修一、寺崎文生、本郷健一、辻田賢一、武田充人、廣野恵一、神谷千津子、大谷朋仁、小垣滋豊、明石嘉浩、猪又孝元、井手友美、筒井裕之	4. 発行年 2021年
2. 出版社 学研メディカル秀潤社	5. 総ページ数 272 (191-204)
3. 書名 循環器診療コンプリート 心筋症	

1. 著者名 大谷朋仁	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 413-417
3. 書名 医学のあゆみ 277巻4号	

〔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
研究協力者	宮脇 大 (Miyawaki Hiroshi)		
研究協力者	千村 美里 (Chimura Misato)		
研究協力者	朝野 仁裕 (Asano Yoshihiro)		

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