

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08531

研究課題名(和文) Rhoキナーゼを介した心筋症の冠微小循環障害による心筋リモデリングの機序解明

研究課題名(英文) Role of Rho kinase in cardiac remodeling and cardiomyopathy induced by coronary microvascular dysfunction

研究代表者

建部 俊介 (Tatebe, Shunsuke)

東北大学・大学病院・非常勤講師

研究者番号：90456062

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)：本研究は、末梢血Rhoキナーゼ活性計測、包括的冠動脈機能評価および心筋線維化(心臓MRIの細胞外容積分画、心筋病理検査)の評価により、心筋症の冠微小循環障害が、Rho/Rhoキナーゼを介し心筋のリモデリングを促進するとの仮説を検証した。微小血管抵抗指数(IMR)の上昇した冠攣縮誘発要請患者は予後不良であり、IMRはRhoキナーゼ阻害薬ファスジル冠動脈内投与により有意に低下していたことから、冠微小循環障害にRhoキナーゼ経路が関与していることを示した。さらに冠攣縮誘発例において心筋リモデリングを反映するバイオマーカーであるBNP値は冠微小血管拡張能低下の予測因子であることも明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究による冠微小循環障害におけるRhoキナーゼ経路の関与の解明は、同経路の阻害が新たな治療標的となる可能性を示した。また化学療法関連心筋症等、種々の心疾患において、心臓MRIや病理学的なパラメータを、新たな診断あるいは予後バイオマーカーとして同定した。本研究の成果を、更に大規模臨床研究へ発展させることで、当該疾患の診療ガイドライン策定にも資する新たな臨床エビデンスを構築可能なものとする。

研究成果の概要(英文)：This study has been conducted to evaluate the hypothesis that microvascular dysfunction associated with cardiomyopathy promotes myocardial remodeling via increased Rho/Rho kinase pathway activity by evaluating Rho kinase activity in circulating neutrophils, invasive tests for coronary microvascular dysfunction (CMD) including the index of microvascular resistance (IMR) and acetylcholine (ACh) provocation test, cardiac magnetic resonance derived extracellular volume, and myocardial biopsy. Patients with an elevated IMR with positive ACh provocation test had a poor prognosis, and IMR was significantly decreased by intracoronary administration of the Rho kinase inhibitor fasudil, indicating that the Rho kinase pathway is involved in CMD. Furthermore, BNP levels, a biomarker of myocardial remodeling in patients with positive ACh test, were found to be a predictor of reduced coronary microvascular diastolic function.

研究分野：循環器内科学

キーワード：冠微小循環障害 心筋線維化 末梢血Rhoキナーゼ活性 心臓MRI 細胞外分画容積 心筋生検 微小循環抵抗指数

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、冠微小循環障害が、慢性心不全の原疾患となる一次性、二次性心筋症の病態として注目されている。この機序としては、冠微小循環障害が、血管内皮からの活性酸素放出を増加し、心筋肥大と線維化を促進することが、想定されている。我々は心肥大・線維化に Rho キナーゼ活性が重要な役割を担うことを報告してきた (Do.e Z, Tatebe S, Shimokawa H, et al. Circ J 77:2542-50, 2013)。このことは Rho キナーゼ経路の活性を介して、心筋症の冠微小循環障害が惹起され、心筋の肥大・線維化を進展させる可能性を示す。包括的冠微小循環機能の侵襲的評価法の 1 つに、冠微小血管抵抗 (index of microvascular resistance: IMR) がある。一方、心筋線維化の定量はこれまで病理学的な評価が中心であったが、近年、心臓 MRI の細胞外分画容積 (ECV) 測定で評価可能となった。しかし IMR と ECV の関連についての検討は行われていない。また心筋症の冠微小循環障害と血中白血球 Rho キナーゼ活性の関連も未解明である。

2. 研究の目的

本研究では、侵襲的冠微小循環機能評価と末梢血白血球 Rho キナーゼ活性測定を用い、心筋症の冠微小循環障害が、Rho キナーゼ活性の亢進を介して心筋リモデリングを進展させる、との仮説を病理学的診断により検証する。また心筋症の冠微小循環障害の評価が、ECV や末梢血白血球 Rho キナーゼ活性により非侵襲的に診断可能であるかも合わせて検討する

3. 研究の方法

拡張型心筋症、肥大型心筋症、特定心筋症、先天性心疾患等、多様な心筋症患者を対象に、臨床パラメーター (病歴、合併症、BMI、血圧、NYHA 心機能分類、投薬内容等) の収集、包括的冠動脈機能評価 (冠攣縮誘発試験、IMR)、心臓造影 MRI (T1 マッピング、ECV) および心筋生検による線維化評価、末梢血白血球 Rho キナーゼ活性測定を施行する。

4. 研究成果

(1) 冠微小循環障害における Rho キナーゼ経路とリモデリングの関係について

心筋リモデリングと冠動脈機能異常の関連性について、包括的冠動脈機能評価を施行した 396 例について検討した。396 例のうち 277 例で冠攣縮が誘発されたが、そのうち微小血管抵抗の上昇した群 (IMR \geq 18) の予後が有意に不良であった。それら予後不良例における IMR は Rho キナーゼ阻害薬ファスジル冠動脈内投与により有意に低下し、冠微小循環障害に Rho キナーゼ経路が関与していることを示した。さらに冠攣縮誘発例において心筋リモデリングを反映するバイオマーカーである BNP 値は冠微小血管拡張能低下 (微小血管抵抗予備能比 $<$ 2.62) の予測因子であることを明らかにした。

(2) がん治療関連心筋症における心臓 MRI を用いた線維化評価

乳癌化学療法に関連した心筋症の心臓 MRI を用いた早期診断法の有用性を 83 名の患者で評価した。左室駆出率 53% 以下かつ治療前から 10% 以上の低下を伴う心毒性 (CTRCD+) の発生は 8.4% で認められた。全体では、心臓 MRI の Native T1 値は、治療に伴い有意に上昇した (図 1)。ま

た非心毒性群 (CTRCD-) に比し、心毒性群は化学療法前の Native T1 値が有意に高値 (図 2) で、Native T1 値は化学療法導入前の心毒性のリスク層別化に有用と思われた。
(Int J Cardiol. 2023;371:472-479)

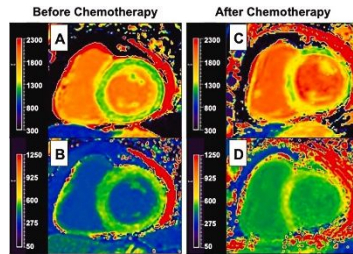


図 1 化学療法前後の native T1 値

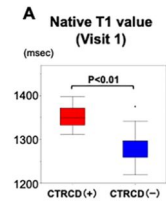


図 2 化学療法前の native T1 値の比較

(3) ファロー四徴症心内修復術後の右心機能評価

ファロー四徴症心内修復術後患者の予後規定因子である右室機能障害の進展について、22 例の患者と同数のコントロールで、心臓 MRI を用いて解析を行った。二次元心エコースペクトロラッキング法を用いた右室自由壁ストレイン値は、心臓 MRI の右室駆出率や肺動脈弁逆流率と有意な相関 (図 3) が認められ、日常臨床で簡便に使用できる新たな心エコー指標として報告した。(Tohoku J Exp Med 2022;257:7-15)

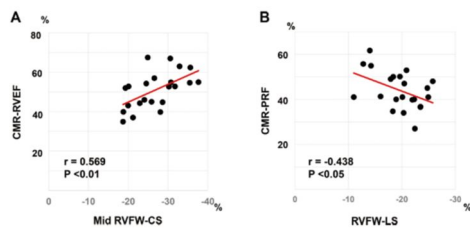


図 3 心臓 MRI と心エコー指標の相関

(4) ダノン症患者の ECV・T1 マップ値と心筋電顕病理像の関連

遺伝子診断されたダノン病心筋症母子で造影心臓 MRI を施行したところ、左室前壁から後側壁に顕著な遅延造影を認めたが、心室中隔領域では遅延造影所見は認められなかった。同部位では細胞外容積 (ECV) の変化をきたさずに native T1 値の延長がみられた (図 4)。心筋の電顕病理像では自己貪食空胞が認められ (図 5) ダノン病心病変の鑑別診断を行う上で、有用な画像所見と思われた。
(Eur Heart J Case Rep. 2021;5:ytab145)

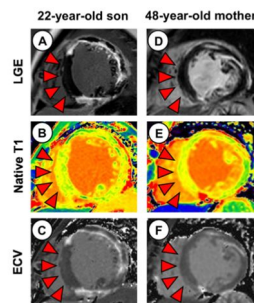


図 4 ダノン病の native T1 と ECV

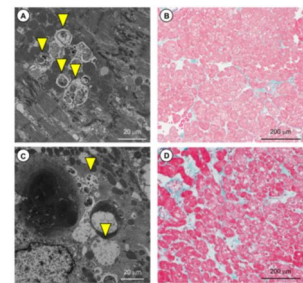


図 5 ダノン病の電顕・光顕所見

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Terui Yosuke, Sugimura Koichiro, Ota Hideki, Tada Hiroshi, Nochioka Kotaro, Sato Haruka, Katsuta Yuko, Fujiwara Junko, Harada-Shoji Narumi, Sato-Tadano Akiko, Morita Yoshiaki, Sun Wenyu, Higuchi Satoshi, Tatebe Shunsuke, Miyata Satoshi, Sakata Yasuhiko, Ishida Takanori, Takase Kei, Yasuda Satoshi, Shimokawa Hiroaki	4. 巻 371
2. 論文標題 Usefulness of cardiac magnetic resonance for early detection of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction in breast cancer patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 472 ~ 479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2022.09.025	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 Fujiwara Junko, Tatebe Shunsuke, Nochioka Kotaro, Ota Hideki, Funamizu Yasuharu, Miki Takashi, Saiki Yoshikatsu, Yasuda Satoshi, Saijo Yoshifumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Usefulness of Right Ventricular Free Wall Strain Obtained with Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot and Pulmonary Regurgitation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental 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) 10.1620/tjem.2022.J011	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 -

1. 著者名 Suzuki Hideaki, Morita Yoshiaki, Saito Ryoko, Tatebe Shunsuke, Niihori Tetsuya, Saiki Yoshikatsu, Yasuda Satoshi, Shimokawa Hiroaki	4. 巻 5
2. 論文標題 Detection of intracellular histological abnormalities using cardiac magnetic resonance T1 mapping in patients with Danon disease: a case series	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Case Reports	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) 10.1093/ehjcr/ytab145	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 Enta Yusuke, Tatebe Shunsuke, Saiki Yoshikatsu, Tada Norio	4. 巻 13
2. 論文標題 Atrial Septal Defect Closure via Left Subclavian Vein Approach in a Patient With Absent Inferior Vena Cava	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery	6. 最初と最後の頁 96 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2150135120983807	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 Ozaki Dan, Endo Hidenori, Tashiro Ryosuke, Sugimura Koichiro, Tatebe Shunsuke, Yasuda Satoshi, Tomata Yasutake, Endo Toshiki, Tominaga Keita, Niizuma Kuniyasu, Fujimura Miki, Tominaga Teiji	4. 巻 -
2. 論文標題 Association between RNF213 c.14576G>A Variant (rs112735431) and Peripheral Pulmonary Artery Stenosis in Moyamoya Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000519717	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 Yaoita N, Satoh K, Tatebe S, Yasuda S, Shimokawa H et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of the Novel Variants in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc .	6. 最初と最後の頁 e015902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.015902.	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 -

1. 著者名 Saito R, Tatebe S, Sasano H et al.	4. 巻 70
2. 論文標題 Vasohibin-1 and miR-720 expression in diffuse pulmonary capillary hemangiomatosis-like changes associated with pulmonary hypoplasia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathol Int.	6. 最初と最後の頁 470-472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12931	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 Kozu K, Satoh K, Tatebe S, Shimokawa H, et al.	4. 巻 75
2. 論文標題 Cyclophilin A as a biomarker for the therapeutic effect of balloon angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J cardiol.	6. 最初と最後の頁 415-423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.09.010	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 Aoki T, Tatebe S, Shimokawa H et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty - A randomized controlled study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Cardiol Heart Vasc .	6. 最初と最後の頁 100579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2020.100579.	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 -

1. 著者名 Akizuki Mina, Sugimura Koichiro, Aoki Tatsuo, Kakihana Takaaki, Tatebe Shunsuke, Yamamoto Saori, Sato Haruka, Satoh Kimio, Shimokawa Hiroaki, Kohzuki Masahiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Non invasive screening using ventilatory gas analysis to distinguish between chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respirology	6. 最初と最後の頁 427 ~ 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/resp.13618	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 Ohtsuki Tomohiro, Satoh Kimio, Shimizu Toru, Ikeda Shohei, Kikuchi Nobuhiro, Satoh Taijyu, Kurosawa Ryo, Nogi Masamichi, Sunamura Shinichiro, Yaoita Nobuhiro, Omura Junichi, Aoki Tatsuo, Tatebe Shunsuke, Sugimura Koichiro, Takahashi Jun, Miyata Satoshi, Shimokawa Hiroaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Identification of Adipsin as a Novel Prognostic Biomarker in Patients With Coronary Artery Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	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) 10.1161/JAHA.119.013716	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 Adachi Osamu, Suzuki Tomoyuki, Yoshioka Ichiro, Takahashi Goro, Akiyama Masatoshi, Kumagai Kiichiro, Tatebe Shunsuke, Saiki Yoshikatsu	4. 巻 108
2. 論文標題 Concomitant Valve-Sparing Aortic Root Replacement With Repair of Tetralogy of Fallot	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Annals of Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 e99 ~ e101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2019.01.010	査読の有無 無
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18件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山本沙織、建部俊介、安田聡ら
2. 発表標題 MRIの4D flow により右左シャントを伴う静脈洞型心房中隔欠損症を認めた症例
3. 学会等名 第23回日本成人先天性心疾患学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水野 芳子, 建部 俊介, 齋木 佳克ら
2. 発表標題 慢性心不全の成人先天性心疾患患者の社会的状況とQOL
3. 学会等名 第23回日本成人先天性心疾患学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 建部 俊介、齋木 佳克、下川 宏明、安田 聡ら
2. 発表標題 Current Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Adult Congenital Heart Disease Associated with Pulmonary Hypertension
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 鈴木 秀明、建部 俊介、下川 宏明、安田 聡ら
2. 発表標題 A prognostic impact of brain structural abnormalities in patients with chronic heart failure (B-HeFT2)
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 照井 洋輔、建部 俊介、安田 聡ら
2. 発表標題 Usefulness of Native T1 Mapping for Prediction of Chemotherapeutics-related Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Patients
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 建部 俊介、齋木 佳克、下川 宏明、安田 聡ら
2. 発表標題 Current Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Adult Congenital Heart Disease Associated with Pulmonary Hypertension
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 鈴木 秀明、建部 俊介、下川 宏明、安田 聡ら
2. 発表標題 A prognostic impact of brain structural abnormalities in patients with chronic heart failure (B-HeFT2)
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 照井 洋輔、建部 俊介安田 聡ら
2. 発表標題 Usefulness of Native T1 Mapping for Prediction of Chemotherapeutics-related Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Patients
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 建部 俊介、紺野 亮、下川宏明ら
2. 発表標題 肺高血圧症を合併する成人先天性心疾患の臨床像
3. 学会等名 第60回日本脈管学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福井 重文、照井洋輔、建部俊介、下川宏明ら
2. 発表標題 補助循環下での化学療法で救命し得た胃癌による顕微鏡的微小肺動脈腫瘍塞栓の一例
3. 学会等名 第60回日本脈管学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 照井洋輔、杉村宏一郎、建部俊介、下川宏明、安田聡ら
2. 発表標題 生体肺移植により救命し得た肺静脈閉塞症の一例
3. 学会等名 第5回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福井 重文、建部 俊介、下川 宏明、安田 聡ら
2. 発表標題 肺高血圧症の広域医療連携の強化に向けて ~東北地方における取り組み~
3. 学会等名 第5回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shunsuke Tatebe, Yoshikatsu Saiki, Hiroaki Shimokawa, et al.
2. 発表標題 Importance to Improve Medical Care System for Quality of Life of Patients with Adult Congenital Heart Disease
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 Shigetumi Fukui, Shunsuke Tatebe, Hiroaki Shimokawa et al.
2. 発表標題 Multi-step Therapy with Riociguat, Balloon Pulmonary Angioplasty, and Cardiac Rehabilitation for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension
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 山本 沙織, 建部 俊介, 齋木 佳克, 下川 宏明ら
2. 発表標題 Current Status of Pregnant Women with Cardiovascular Disease
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 紺野 亮, 建部 俊介, 齋木 佳克, 下川 宏明ら
2. 発表標題 Health-related Quality of Life Predicts Cardiovascular Outcomes and Unplanned Hospital Admissions in Patients with Adult Congenital Heart Disease
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 鈴木 秀明、佐藤 遥、矢尾板信裕、山本 沙織、福井 重文、建部 俊介、杉村宏一郎、下川 宏明
2. 発表標題 思春期の左室肥大で発見され、青年期に心不全発症したダノン病の1例
3. 学会等名 第169回日本循環器学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井 洋輔、杉村宏一郎、佐藤 遥、後岡広太郎、建部 俊介、太田英揮、高瀬 圭、多田 寛、石田 孝宣、宮田 敏、坂田 泰彦、下川 宏明
2. 発表標題 乳がん患者における抗がん剤種による心筋障害の画像評価
3. 学会等名 第169回日本循環器学会東北地方会
4. 発表年 2019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
研究分担者	佐藤 公雄 (Sato Kimio) (80436120)	東北大学・高度教養教育・学生支援機構・准教授 (11301)	
研究分担者	大田 英揮 (Ota Hideki) (40586905)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	
研究分担者	齊藤 涼子 (Saito Ryoko) (30733349)	東北大学・大学病院・特任准教授 (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	森田 佳明 (Morita Yoshiaki) (80628074)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	

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