

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月24日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2011

課題番号：20590827

研究課題名（和文）心筋症の病因と病態進展機構の究明に関する縦断的研究

研究課題名（英文）Longitudinal investigation into etiologies and mechanisms of disease progression in cardiomyopathies

研究代表者

土居 義典（DOI YOSHINORI）

高知大学・教育研究部医療学系・教授

研究者番号：90140144

研究成果の概要（和文）：高知心筋症ネットワーク活動の継続を行い、本ネットワークに登録された肥大型心筋症261例の登録時の臨床情報を解析し報告した。心筋症の臨床病型では、心エコー検査と血液バイオマーカーによる病態評価を中心に研究を行い、多くの医学論文に結果を報告した。特に、肥大型心筋症や拡張型心筋症における予後予測因子の同定を行い、臨床において使用できる有意義な結果を得た。遺伝子解析では、肥大型心筋症の病因遺伝子解析を施行し、我が国における病因遺伝子変異の頻度などを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We investigated the genotype-phenotype correlations in cardiomyopathies from the longitudinal point of view. In genetic analysis, we reported some mutations associated with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), particularly mutations in cardiac myosin-binding protein C gene. In the studies of clinical phenotype in cardiomyopathies, we focused on the left ventricular remodeling of HCM and dilated cardiomyopathy, and reported several results including the usefulness of echocardiographic data and biomarkers for predicting the prognosis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

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：心筋症、遺伝子、臨床、予後

1. 研究開始当初の背景

心筋症は、肥大型心筋症・拡張型心筋症・拘束型心筋症・催不整脈性右室心筋症に分類されるが、近年の分子遺伝学の進歩により病因遺伝子が続々と同定され、もはや原因不明とはいえなくなってきた。特に肥大型心筋症は患者の60%前後に遺伝子変異を認め、早期診断、突然死の予防という観点で遺伝子解析が注目されている。現在、遺伝型と表現型の関連性（Genotype-Phenotype correlation）

についての研究が進んでいるものの、未だ確定したものは得られていない。さらに、その多くは横断的な検討であり、縦断的な検討はなされていない。また、サルコメア蛋白遺伝子から肥大型心筋症と拡張型心筋症の両者が引き起こされることも報告されている。今後の研究の展開としては、病因変異がいかなるメカニズムで病態の進展を決定するのかを解明することにある。

心筋症の頻度・臨床病態の経時的変化・予

後・遺伝子変異の割合などについては、日本国内の評価は十分とは言えない。また肥大型心筋症の分野では、欧米に比べて心尖部肥大型心筋症が日本に多いと報告されるなど、民族・人種間での相違も指摘されている。また、心筋症の総合的評価を行う上で家系内の評価は必要不可欠であるが、核家族化のすすんだ都市部においては十分な家系内調査は困難である。このような状況の中で、本県（高知県）で行う心筋症研究は心筋症を臨床面と遺伝的側面から評価し、従来行われていない縦断的な視点でのGenotype-Phenotype correlationの検討を行うことにより、病因変異がどのような機序で病態の進展を決定するのかを解明することに役立つものと考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、比較的人口移動の少ない本県（高知県）において、従来の横断的な検討のみならず、これまで行われていない縦断的な視点での検討を行い、各心筋症（特に肥大型心筋症と拡張型心筋症）の頻度・臨床病態の経時変化・予後などを総合的に評価し、遺伝的背景ならびに病態発症・進展のメカニズムを明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 高知県心筋症ネットワークの継続

我々は、平成16年度-18年度の3年間にわたり科学研究費補助金（基盤研究C）をいただき、高知県下の主要基幹病院の参加を得て、高知県心筋症ネットワークを立ち上げ、調査を開始した。本研究では高知県下在住の心筋症患者の登録を推進し、地域在住の患者における頻度・診断のきっかけや重症度などの臨床病型の把握を行い、さらにはフォローアップ時の合併症・予後の状況を明確にする。

(2) 心筋症の臨床病型の検討

当施設において、心臓超音波検査による心機能評価などの形態的解析と心肺運動負荷検査による運動耐容能などの機能的解析を行ってきたが、さらにMRIなどの画像診断と生化学マーカーとの臨床病型の関連を明らかにしていく。家系の評価については、患者の問診から詳細な家系図を作成し、血縁者に希望があれば診察に加えて、心電図・心臓超音波検査を行っていく。

(3) 心筋症の遺伝子解析

我々はすでに心筋症の遺伝子解析を実施しており、心筋症患者の中で希望者には、本学倫理委員会で承認された方法に基づき文書にて同意をとり遺伝子解析を行う。

既知の原因遺伝子のスクリーニングと候補遺伝子アプローチによる遺伝子異常の検索を行う。対象は心筋症患者で、家族性の場合には心筋症と診断された代表者1名（proband）について行う。スクリーニングの方法は、末梢

血液からDNAを採取し、各遺伝子のcoding領域に対してPCRを行う。PCR産物は精製を行い、続いてSequenceを行っていく（Applied Biosystems 3100-Avant Genetic Analyzer）。遺伝子変異が見つかれば、同一患者の第2の血液検体（変異が認められた検体とは異なる血液）を再検査し、同じ変異が認められれば確定とする。

遺伝子変異が確認された心筋症患者に対して、本人が遺伝子解析の結果告知を希望している時にのみ、変異の存在を患者自身に伝える。さらに家系内評価を希望される際には、各血縁者に遺伝子解析の主旨を説明し文書にて同意が得られた上で遺伝子変異の有無を解析していく。各血縁者の理学所見、心電図、心臓超音波検査といった臨床病型の評価は、遺伝子解析に先立って行われる。認められた遺伝子変異が病因変異であると判断されれば、家系内での浸透率が計算され、さらに同一変異をもつ家系内で表現型が同じであるか相違を認めるかという点を評価していく。

4. 研究成果

(1) 高知県心筋症ネットワーク

高知県心筋症ネットワーク活動の継続を行い、本ネットワークに登録された肥大型心筋症261例の登録時の臨床情報を解析し報告した。特に中年～高齢患者においては心房細動の出現が臨床経過の重要な起点となっていることが判明し、また、性差についての検討も加え、女性では男性と比しより高齢になってからの診断が多く、症状は女性のほうがより重症である点が明らかとなった。平成23年度末までに肥大型心筋症患者は290名の登録が行われ、現在、フォローアップの臨床データを集積・解析中である。

(2) 心筋症の臨床病型

心筋症の臨床病型では、心エコー検査と血液バイオマーカーによる病態評価を中心に研究を行い、多くの医学論文に結果を報告した。まず、肥大型心筋症の左室リモデリングに焦点をあていくつかの研究を行った。リモデリング過程を詳細に検討し、左室壁運動異常の出現順序や異常の程度などを明らかにした。さらに、リモデリングの最終像である拡張相肥大型心筋症と、同様に左室収縮不全を来す拡張型心筋症について、その臨床像の比較を行い、拡張相肥大型心筋症でははるかに予後が不良であることなどを報告した。また、左室拡張障害について、心エコー検査による左室拡張能評価と運動耐容能との関連をバイオマーカーであるBNPと比較検討し論文報告を行った。さらに、肥大型心筋症における心筋傷害の評価として血清心筋トロポニンI値について検討し、左室最大壁厚との関連性が強く、心筋傷害・左室リモデリン

グのメカニズム解明のキーとなるマーカーである可能性について論文報告を行い、脳性ナトリウム利尿ペプチドと組み合わせることにより本症の心血管イベントに有用であることを示した。すなわち、両者いずれのバイオマーカーが高値の群では、いずれも低値の群と比較して、心血管イベントの発症が11.7倍高率に起こることを報告した。拡張型心筋症に関する研究では、本症を有する高齢患者の予後と治療変遷に伴う近年の予後改善データを示した。また、心臓超音波検査で得られたデータからは、拡張型心筋症における逆リモデリングの経過について報告した。

(3) 心筋症の遺伝子解析

肥大型心筋症の病因遺伝子スクリーニングを施行した。肥大型心筋症例 93 家系の遺伝子解析を 5 つのサルコメア蛋白遺伝子 (*MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPMI*) について施行し、28 家系に 14 種類の遺伝子変異を同定した。そのうち 2 家系の発端者は本邦では初となる重複遺伝子変異であった。また、心筋ミオシン結合蛋白 C 遺伝子変異の新たな臨床病型についても報告を行った。さらに、多施設共同の遺伝子解析では、我が国における家族性肥大型心筋症家系のサルコメア遺伝子変異の頻度とその分布を明らかにした。

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 21 件)

- ① Kitaoka H, Kubo T, Baba Y, Yamasaki N, Matsumura Y, Furuno T, Doi YL. Serum tenascin-C levels as a prognostic biomarker of heart failure events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*. 査読有 59, 2012, 209-214
- ② Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Baba Y, Hirota T, Hayato K, Yamasaki N, Matsumura Y, Otsuka H, Ariura A, Doi YL. Genetic screening and double mutation in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 査読有 76, 2011, 2654-2659
- ③ Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, Takenaka N, Sakamoto C, Baba Y, Hayashi K, Yamasaki N, Matsumura Y, Doi YL. Tissue Doppler imaging and plasma BNP levels to assess the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 査読有 24, 2011, 1020-1025
- ④ Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Yamanaka S, Hirota T, Baba Y, Hayato K, Yamasaki N, Matsumura Y, Yasuda N, Sugiura T, Doi YL. Combined measurements of cardiac troponin I and brain natriuretic peptide are useful for predicting adverse outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 査読有 75, 2011, 919-926
- ⑤ Hoshikawa E, Matsumura Y, Kubo T, Okawa M, Yamasaki N, Kitaoka H, Furuno T, Takata J, Doi YL. Effect of left ventricular reverse remodeling on long-term prognosis after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and beta blockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 査読有 107, 2011, 1065-1070
- ⑥ Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, Hayato K, Yamasaki N, Matsumura Y, Doi YL. Impact of metalloproteinases on left ventricular remodeling and heart failure events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 査読有 74, 2010, 1191-1196
- ⑦ Hamada T, Kubo T, Kitaoka H, Hirota T, Hoshikawa E, Hayato K, Shimizu Y, Okawa M, Yamasaki N, Matsumura Y, Yabe T, Takata J, Doi YL. Clinical features of dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy in comparison with those of dilated cardiomyopathy. *Clinical Cardiology*. 査読有 33, 2010, E24-E28
- ⑧ Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Hirota T, Hayato K, Yamasaki N, Matsumura Y, Yabe T, Doi YL. Gender-specific differences in the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy in a community-based Japanese population: results from Kochi RYOMA study. *J Cardiol*. 査読有 56, 2010, 314-319
- ⑨ Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Nishinaga M, Doi YL. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Geriatrics and Gerontology International*. 査読有 33, 2010,

9-16

- ⑩ Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, Yamasaki N, Matsumura Y, Nishinaga M, Doi YL. Plasma adiponectin levels and left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. International Heart Journal. 査読有 51, 2010, 51-55
- ⑪ Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Yamanaka S, Hirota T, Hoshikawa E, Hayato K, Yamasaki N, Matsumura Y, Yasuda N, Sugiura T, Doi YL. Serum cardiac troponin I is related to increased left ventricular wall thickness, left ventricular dysfunction, and male gender in hypertrophy cardiomyopathy. Clinical Cardiology. 査読有 33, 2010, E1-E7
- ⑫ Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Hirota T, Hoshikawa E, Hayato K, Yamasaki N, Matsumura Y, Yabe T, Nishinaga M, Takata J, Doi YL. Clinical profiles of hypertrophic cardiomyopathy with apical phenotype: Comparison of pure-apical form and distal-dominant form. Circ J. 査読有 73, 2009, 2330-2336
- ⑬ Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Hirota T, Hayato K, Yamasaki N, Matsumura Y, Yabe T, Takata J, Doi YL. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Results fro Kochi RYOMA Study. Circ J. 査読有 73, 2009, 1599-1605
- ⑭ Kubo T, Matsumura Y, Kitaoka H, Okawa M, Hirota T, Hamada T, Hitomi N, Hoshikawa E, Hayato K, Shimizu Y, Yamasaki N, Yabe T, Nishinaga M, Takata J, Doi Y. Improvement in prognosis of dilated cardiomyopathy in the elderly over the past 20 years. J Cardiol. 査読有 52, 2008, 111-117
- ⑮ Hayato K, Okawa M, Matsumura Y, Kitaoka H, Kubo T, Hitomi N, Yamasaki N, Yabe T, Furuno T, Takata J, Nishinaga M, Doi YL. Hypertrophic cardiomyopathy with mild left ventricular remodeling: echocardiographic assessment using

left ventricular wall motion score. J Cardiol. 査読有 51, 2008, 95-105 [学会発表] (計 25 件)

- ① Kitaoka H. Plasma tenascin-C level as a prognostic biomarker of heart failure events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. ESC CONGRESS 2011. 2011年8月28日Paris Nord Villepinte (France)
- ② Kitaoka H. Tissue Doppler imaging combined with plasma BNP levels to assess the prognosis of hypertrophic cardiomyopathy. ESC CONGRESS 2010. 2010年8月30日Stockholm (Sweden)
- ③ Kitaoka H. Metalloproteinases and left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy caused by an identical mutation in the cardiac myosin-binding protein C gene. ESC CONGRESS 2010. 2010年8月30日Stockholm (Sweden)
- ④ Kubo T. Combined measurements of cardiac troponin I and brain natriuretic peptide are useful for predicting adverse outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. ESC CONGRESS 2010. 2010年8月30日Stockholm (Sweden)
- ⑤ Kitaoka H. Multi-biomarkers and left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. 17th Asian Pacific Congress of Cardiology. 2009年5月20日 京都国際会議場 (京都府)
- ⑥ Kubo T. Cardiac troponin I is related to increased left ventricular wall thickness, left ventricular dysfunction and male gender in hypertrophic Cardiomyopathy. 17th Asian Pacific Congress of Cardiology. 2009年5月20日 京都国際会議場 (京都府)
- ⑦ Kubo T. Impact of atrial fibrillation in elderly patients with hypertrophic cardiomyopathy. 17th Asian Pacific Congress of Cardiology. 2009年5月20日 京都国際会議場 (京都府)
- ⑧ Okawa M. Electrocardiographic pattern of giant negative T wave: Is it a benign prognostic sign in hypertrophic cardiomyopathy? 17th Asian Pacific Congress of Cardiology. 2009年5月20日 京都国際会議場 (京都府)
- [図書] (計 8 件)
- ① 土居義典, 医学書院, 今日の治療指針

2011 年版 「拡張型心筋症」, 2011,
386-387

- ② 土居義典, 医学書院, 今日の治療指針
2010 年版 (Volume 52), 2010, 338-339
- ③ 久保亨 土居義典, 南江堂, 循環器疾患
最新の治療 2010-2011, 2010, 186-190
- ④ 久保亨 大川真理 北岡裕章 土居義典,
西村書店, 循環病学 基礎と臨床, 2010,
976-993
- ⑤ 大川真理 土居義典, 中外医学社, 循環
器治療薬ハンドブック, 2010, 523-528

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土居 義典 (DOI YOSHINORI)
高知大学・教育研究部医療学系・教授
研究者番号: 90140144

(2) 研究分担者

北岡 裕章 (KITAOKA HIROAKI)
高知大学・教育研究部医療学系・准教授
研究者番号: 10274375

松村 敬久 (MATSUMURA YOSHIHISA)
高知大学・教育研究部医療学系・講師
研究者番号: 10274391

久保 亨 (KUBO TORU)
高知大学・教育研究部医療学系・助教
研究者番号: 80325422

大川 真理 (OKAWA MAKOTO)
高知大学・教育研究部医療学系・助教
研究者番号: 60380341

(H20→H22)