

平成 22 年 6 月 10 日現在

研究種目：若手研究 (B)
研究期間：2008～2009
課題番号：20790558
研究課題名 (和文) 心不全合併貧血に対する治療戦略の確立
研究課題名 (英文) Establishment of Effective Therapy for Anemia Associated with Heart Failure
研究代表者 内藤 由朗 (NAITO YOSHIRO)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号：10446049

研究成果の概要 (和文)：

心不全に合併する貧血の成因について、心不全モデル動物を用いた基礎研究より検討した。ダール心不全モデルラットは、心不全形成時に正球性正色素性貧血を呈するが、血中鉄濃度は正常群に比べ低下しており、ヒト心不全患者に近似した病態を呈していた。そして、このモデル動物を用い貧血の分子機構について調査したところ、生体内における鉄代謝調節機構に異常があること、特に腸管における鉄吸収蛋白に異常があることが判明し、それが心不全合併貧血に対する治療標的の一つになることを示した。

研究成果の概要 (英文)：

We revealed the impaired expression of duodenal iron transporters in Dahl salt-sensitive heart failure rats. Duodenal expression of crucial iron transporters, such as duodenal cytochrome b, divalent metal transporter 1, and ferroportin was not up-regulated in the heart failure rats despite being under iron-deficient conditions. As a result, our data suggests that impaired intestinal iron absorption may play an important role in the pathogenesis of anemia in heart failure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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

キーワード：循環器・高血圧、内科、基礎

1. 研究開始当初の背景

慢性心不全は、日欧米において医療・医学的観点のみならず、公衆衛生の観点からも重要疾患のひとつであり、その重要性は年々増加している。

一方、加齢に伴い、造血能低下による貧血を呈することがあるが、心不全には貧血を高率に合併すると報告される。逆に、貧血が心不全の発症・増悪の危険因子になりうることはよく知られている。しかしながら、心不全患者における貧血の成因については、循環血漿流量の増加、体液貯留、炎症性サイトカインの活性刺激による骨髄の造血反応の低下など様々な因子が報告されるが、その詳細な分子メカニズムについては解明されていない。

2. 研究の目的

貧血は、心不全の予後規定因子の一つである。よって、心不全における貧血の分子機構を理解することは、心不全患者の予後改善にとって非常に重要と考えられる。この心不全における貧血の成因・分子メカニズムを検討し、心不全に伴う貧血に対する科学的根拠に基づいた治療戦略を確立することが、本研究の目的である。

3. 研究の方法

心不全モデル動物として汎用されるダール心不全モデルラットを用い、心不全に伴う貧血の分子メカニズムを検討する。

ダール食塩感受性ラットは高食塩飼料によって高血圧および腎傷害が現れ、心不全の病態をきたし、心不全研究に汎用される動物である。このダール心不全モデルラットは、高食塩飼料負荷開始後、緩徐に血中ヘモグロ

ビン濃度低下を認め、心不全形成時には軽度貧血を呈する。

臨床的な検討結果より、心不全における貧血の成因は、①レニン・アンジオテンシン系の活性、交感神経系の活性による循環血漿流量の増加や、②炎症性サイトカインの活性や腎機能低下によるエリスロポエチン分泌の低下・骨髄の造血反応の低下、③鉄利用障害、などが報告されているが、その詳細な分子メカニズムは解明されていない。心不全モデル動物を用い、これら貧血の成因・分子メカニズムを検討し、その治療標的の発見を目指す。

4. 研究成果

心不全患者における貧血は、血中鉄濃度が低下しているものの、正球性正色素性貧血の割合が多いと報告されている。また、進行した末期心不全患者における貧血の種類別検討では、鉄欠乏性貧血が最も多い。研究代表者は、ダール心不全モデルラットは、ヒト心不全患者同様、正球性正色素性貧血を呈するが、血中鉄濃度はコントロールラットに比べ有意に低下していることに気がついた。そこで、鉄代謝に着目し、ダール心不全モデルラットの生体内における鉄代謝調節機構について検討し、鉄代謝調節機構に異常があることを突き止めた。

具体的には、

- (1) 生体内鉄代謝調節機構の中心的制御因子である肝臓におけるヘプシジン発現は正常であった。
- (2) 十二指腸における鉄還元酵素である duodenal cytochrome b、鉄輸送蛋白である divalent metal transporter-1、フェロポルチンに発現異常があった。

つまり、心不全では十二指腸における鉄吸収蛋白に異常があり、それが貧血の要因の一つであることを明らかにした。心不全においては、鉄摂取量が不足していなくても、腸管における鉄の吸収異常があるために貧血が生じていると考えられ、これが心不全合併貧血に対する治療標的の一つとなることを示した。

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 12 件)

1. Naito Y, Tsujino T, Akahori H, Matsumoto M, Ohyanagi M, Mitsuno M, Miyamoto Y, Masuyama T. Increased Serum Neopterin in Patients with Nonrheumatic Aortic Valve Stenosis. *Int J Cardiol.* 2010 (in press). 査読有
2. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, Naito Y, Akahori H, Sakoda T, Ohyanagi M, Tomosugi N, Masuyama T. Iron Regulatory Hormone Hepcidin Decreases in Chronic Heart Failure Patients With Anemia. *Circ J.* 74: 301-306; 2010. 査読有
3. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, Naito Y, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. Serum interleukin-6 and C-reactive protein are markedly elevated in acute decompensated heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. *Cytokine.* 49: 264-268; 2010. 査読有
4. Naito Y, Tsujino T, Wakabayashi K, Matsumoto M, Ohyanagi M, Mitsuno M, Miyamoto Y, Hao H, Hirota S, Okamura H, Masuyama T. Increased Interleukin-18 Expression in Nonrheumatic Aortic Valve Stenosis. *Int J Cardiol.* 2009 (in press). 査読有
5. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. Adaptive response of the heart to long term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 296: H585-H593. 査読有
6. Jain M, Jakubowski A, Cui L, Shi J, Su L, Bauer M, Guan J, Lim CC, Naito Y, Thompson JS, Sam F, Ambrose C, Parr M, Crowell T, Lincecum JM, Wang MZ, Hsu YM, Zheng TS, Michaelson JS, Liao R, Burkly LC. A novel role for tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in the development of cardiac dysfunction and failure. *Circulation.* 119: 2058-2068; 2009. 査読有
7. Naito Y, Tsujino T, Lee-Kawabata M, Matsumoto M, Ezumi A, Nakao S, Goda A, Ohyanagi M, Masuyama T. Matrix metalloproteinase-1 and 2 levels are differently regulated in acute exacerbation of heart failure in patients with and without left ventricular systolic dysfunction. *Heart and Vessels.* 2009; 24: 181-186. 査読有
8. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Okuda S, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. The Mechanism of Distinct Diurnal

- Variations of Renin-Angiotensin System in Aorta and Heart of Spontaneously Hypertensive Rat. *Clin Exp Hypertens*. 2009; 31: 625-638. 査読有
9. Goda A, Nakao S, Tsujino T, Otsuka M, Matsumoto M, Yoshida C, Naito Y, Lee-Kawabata M, Ohyanagi M, Masuyama T. Inappropriateness of ventricular hypertrophy is important as a determinant of BNP but not of diastolic filling in untreated hypertensive patients. *Hypertens Res*. 32: 916-919; 2009. 査読有
10. Matsumoto M, Tsujino T, Naito Y, Sakoda T, Ohyanagi M, Nonaka H, Masuyama T. High Salt Intake Elevated Blood Pressure but not Changed Circadian Blood Pressure Rhythm in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rat. *Clin Exp Hypertens*. 2009; 31: 271-280. 査読有
11. Yoshida C, Nakao S, Goda A, Naito Y, Matsumoto M, Otsuka M, Shimoshikiryo M, Eguchi A, Lee-Kawabata M, Tsujino T, Masuyama T. Value of assessment of left atrial volume and diameter in patients with heart failure but with normal left ventricular ejection fraction and mitral flow velocity pattern. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10: 278-281. 査読有
12. Matsumoto M, Tsujino T, Naito Y, Lee-Kawabata M, Ezumi A, Yamamoto K, Mano T, Masuyama T. Anemia as a Factor that Elevates Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration in Apparently Healthy Subjects. *Int Heart J*. 2008; 49: 577-586. 査読有
- [学会発表] (計 31 件)
1. 内藤 由朗、辻野 健、赤堀宏州、松本実佳、大柳 光正、光野正孝、宮本裕治、羽尾裕之、廣田誠一、増山 理. 非リウマチ性大動脈弁狭窄症弁組織における Pentraxin-3 発現. 第 57 回日本心臓病学会学術集会, 札幌, 2009. 9. 18-20.
2. Tsujino T, Ezumi A, Wakabayashi K, Naito Y, Lee-Kawabata M, Nakao S, Goda A, Otsuka M, Yoshida C, Matsumoto M, Akahori H, Sakata Y, Yamamoto K, Daimon T, Masuyama T. Strict blood pressure control is useful for preventing the progression of mild aortic stenosis in hypertensive patients. 17th Asian Pacific Congress of Cardiology, Kyoto, Japan, 2009. 5. 20-23.
3. 内藤 由朗、辻野 健、増山 理. (オーガナイズドセッション) 大動脈弁狭窄症における炎症の役割. 第 48 回日本生体医工学会大会, 東京, 2009. 4. 23-25.
4. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Akahori H, Masuyama T. Adaptive response of the heart to long term anemia. 第 73 回日本循環器学会総会, 大阪, 2009. 3. 20-22.
5. Matsumoto M, Tsujino T, Lee M, Naito Y, Ezumi A, Nakao S, Goda A, Yoshida C,

- Akahori H, Sakoda T, Ohyanagi M, Tomosugi N, Masuyama T. Hecpidin: a novel marker in the management of anemia in chronic heart failure. 第73回日本循環器学会総会, 大阪, 2009.3.20-22.
6. Akahori H, Tsujino T, Naito Y, Wakabayashi K, Matsumoto M, Akagami T, Sakoda T, Ohyanagi M, Mitsuno M, Miyamoto Y, Hao H, Hirota S, Masuyama T. Cellular senescence of macrophages and T lymphocytes in degenerative aortic sclerosis. 第73回日本循環器学会総会, 大阪, 2009.3.20-22.
7. Yoshida C, Tsujino T, Goda A, Matsumoto M, Naito Y, Nakao S, Ezumi A, Lee-Kawabata M, Masuyama T. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction following calcium-channel blockers or angiotensin II receptor blockers in hypertensive patients. American Heart Association Scientific Sessions. New Orleans, USA, 2008, 2008.11.8-12.
8. Nakaboh A, Goda A, Nakao S, Oka K, Tsujino T, Yuba M, Otsuka M, Matsumoto M, Yoshida C, Naito Y, Lee-Kawabata M, Masuyama T. Left ventricular torsion reflects degree of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. American Heart Association Scientific Sessions. New Orleans, USA, 2008, 2008.11.8-12.
9. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, Naito Y, Ezumi A, Nakao S, Goda A, Yoshida C, Akahori H, Sakoda T, Ohyanagi M, Tomosugi N, Masuyama T. The usefulness of serum hepcidin measurement in chronic heart failure. American Heart Association Scientific Sessions. New Orleans, USA, 2008, 2008.11.8-12.
10. 内藤 由朗、辻野 健、若林 可奈、松本 実佳、吉田 千佳子、赤堀 宏州、大柳 光正、光野正孝、宮本裕治、羽尾裕之、廣田誠一、増山 理. 加齢に伴う大動脈弁狭窄症弁組織における Interleukin-18 及びその受容体発現. 第56回日本心臓病学会学術集会, 東京, 2008.9.8-10.
11. 松本実佳, 辻野 健, 川端正明, 内藤由朗, 江角 章, 中尾伸二, 合田亜希子, 吉田千佳子, 佐古田剛, 大柳光正, 下村伊一郎, 増山 理. 慢性心不全の急性増悪時における血清アディポネクチン濃度と Body mass index の関係について. 第56回日本心臓病学会学術集会, 東京, 2008.9.8-10.
12. 吉田千佳子, 川端正明, 辻野 健, 佐古田剛, 江角 章, 中尾伸二, 合田亜希子, 弓場雅夫, 大塚美里, 内藤由朗, 松本実佳, 大柳光正, 増山 理. 収縮不全心における β 遮断薬導入に際するスタチン併用の効用. 第56回日本心臓病学会学術集会, 東京, 2008.9.8-10.
13. 江角 章, 辻野 健, 若林可奈, 合田亜希子, 中尾伸二, 松本実佳, 吉田千佳子, 内藤由朗, 大塚美里, 川端正明, 佐古田剛, 坂田泰史, 山本一博, 大柳光正, 増

山 理. 高血圧症例における大動脈弁狭窄進行の規定因子. 第 56 回日本心臓病学会学術集会, 東京, 2008. 9. 8-10.

14. Tsujino T, Matsumoto M, Naito Y, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. Dosing time of captopril is essential in inhibiting tissue angiotensin converting enzyme activity and improving survival rate of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Berlin, Germany, 2008. 6. 14-19.
15. Matsumoto M, Tsujino T, Naito Y, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. Characteristics of circadian blood pressure variation in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) rat and Long-Evans Tokushima (LETO) rat. 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Berlin, Germany, 2008. 6. 14-19.
16. 内藤由朗, 辻野 健、若林可奈、増山 理. (オーガナイズドセッション) 日本人における大動脈弁狭窄症の進行促進因子. 第 47 回日本生体医工学会大会, 神戸, 2008. 5. 8-10.
17. 内藤 由朗, 辻野 健、李 正明、松本実佳、江角 章、中尾伸二、合田亜希子、大柳 光正、増山 理. 心不全治療前後における血中マトリックスメタロプロテアーゼ 1, 2 濃度の変動—収縮不全と拡張不全の相違— 第 105 回日本内科学会

総会, 東京, 2008. 4. 11-13.

[図書] (計 2 件)

1. 内藤 由朗、増山 理. 心不全における貧血. 循環器臨床サピア CKD と心血管病を理解する—診療に活かすためのステップアップ; 永井良三総編、筒井裕之編: 中山書店、東京: 179-181, 2010
 2. 循環器疾患エッセンシャルドラッグ 118; 増山 理、大柳光正編: 南江堂、東京: 118-132, 2010
6. 研究組織
(1) 研究代表者

内藤 由朗 (NAITO YOSHIRO)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号: 10446049