

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08482

研究課題名(和文)心不全発症進展における抗心筋自己抗体の関与とその発生メカニズム

研究課題名(英文)The autoimmune mechanism for the onset and progression of heart failure with preserved ejection fraction

研究代表者

長友 祐司(Nagatomo, Yuji)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・内科学・准教授)

研究者番号：70348647

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):当院に急性心不全で入院した症例377例を登録。血液検体を採取し、 β 1アドレナリン受容体に対する自己抗体(β 1AR-AAb)をELISA法でIgG3サブクラス、それ以外に分けて測定した。陽性率はIgG3 16%、それ以外で20%であった。左室駆出率の保たれた心不全でも低下した心不全と陽性率に有意差は認められなかった。入院時 遮断薬内服患者ではtotal IgGの抗体陽性率、抗体価が有意に低値であった。院内死亡率、退院後の全死亡率はIgG3抗体陽性者で有意に高率であり、遮断薬非内服者では同様の結果であったが内服者ではそのような差は見られなかった。腸内細菌叢解析では炎症との関連が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回IgG3に属する β 1AR-AAb陽性患者は予後不良であり、遮断薬の投与が同抗体陽性患者で有効である可能性が示唆された。またこの結果は左室駆出率に関わらず同様であった。左室駆出率の保たれた心不全(HFpEF)に対する遮断薬の臨床的有用性についてはこれまで結論が出ていない。本研究の結果からはIgG3- β 1AR-AAb陽性患者では遮断薬が有効である可能性がある。HFpEF患者において同抗体の測定が予後不良患者群、さらに遮断薬の有効な患者群の同定に有用である可能性がある。腸内細菌叢変化は炎症と関連しており、腸内細菌叢に対する治療介入の可能性について今後さらなる研究が必要である。

研究成果の概要(英文):A total of 377 patients who were hospitalized due to acute decompensated heart failure were registered. Blood samples were collected and autoantibodies against β 1-adrenergic receptors (β 1AR-AAb) belonging to IgG3 and the other subclasses were measured by ELISA method. Positivity of β 1AR-AAb was 16% in IgG3 and 20% in non-IgG3. Positivity was similar between heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction. The patients who received beta-blockers before admission showed lower positivity and titer of IgG-beta-1AR-AAb. All cause mortality during hospitalization and after discharge was both higher in patients with IgG3- β 1AR-AAb compared to the others. This trend was observed in the patients who did not receive beta-blockers but such difference was not observed in the patients who received beta-blockers. Analysis of microbiota showed the association of microbiota with inflammatory markers.

研究分野：心不全

キーワード：抗心筋自己抗体 心不全

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心不全患者ではその一部で血中に様々な抗心筋自己抗体が検出されるが、自己抗体と心不全との因果関係は必ずしも明らかでない。免疫吸着療法で患者血中より自己抗体を除去すると心機能が有意に改善するが、その中で総 IgG でなく IgG3 サブクラスに属する自己抗体の存在と免疫吸着療法後の心機能の改善が関連している。このことから、自己抗体が病的意義を示すか否かに IgG サブクラスが重要な役割を持っていることが示唆される。しかしながら実際に異なる IgG サブクラスの自己抗体が産生されるメカニズム、生理的作用の違いは明らかでない。

2. 研究の目的

今回の研究の目的は抗心筋自己抗体においてそのサブクラスにより生理的作用に相違があるか、また発生機序について腸内細菌異常の関与を含め明らかにすることである。

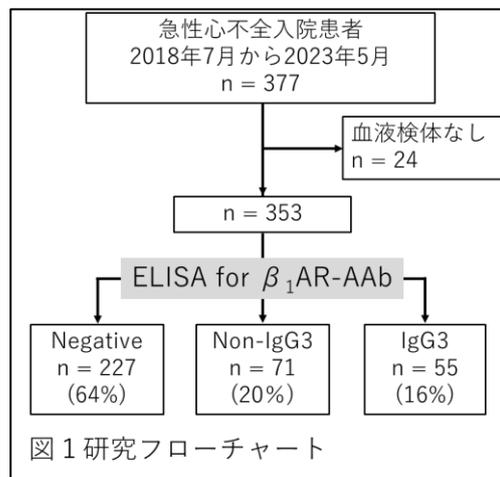
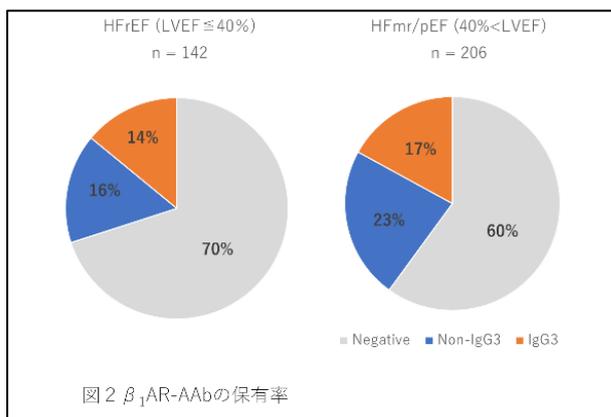
3. 研究の方法

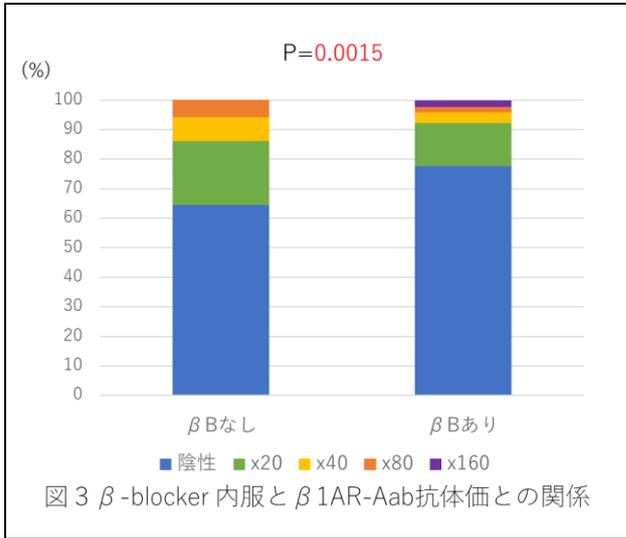
防衛医科大学校病院に入院する心不全急性増悪患者を対象として患者登録を行った。腸内細菌叢測定対象として腸疾患既往例、免疫不全合併例、抗生剤投与例は対象外とした。入院時、ならびに病状が安定した後に血液検体採取を行い、腸内細菌叢測定対象患者については便検体採取を行った。心不全に対する検査、治療は通常通り行い、入院中に行った各種検査の結果を登録した。ELISA 法を用いて血中抗心筋自己抗体 (β 1 アドレナリン受容体抗体 [β 1AR-AAb]、M2 ムスカリン受容体抗体) の測定を行った。腸内細菌叢解析については便検体を採取し次世代シーケンサーを用いた 16S rRNA 系統解析を行った。細菌種の特異性、存在比を計測し、各患者において腸内細菌叢の多様性 (α 多様性)、各菌叢の類似度 (相違の程度) の解析 (UniFrac 解析) を行った。退院後のフォローアップを行い、生存分析などの手法を用いて自己抗体 (IgG3/non-IgG3)、腸内細菌データの中での予後規定因子の特定を行う。

4. 研究成果

当院に急性心不全で入院した症例 377 例を登録した。血液検体を採取し、 β 1 アドレナリン受容体に対する自己抗体 (β 1AR-AAb) 陽性率は IgG3 16%、それ以外で 20%であった (図 1)。

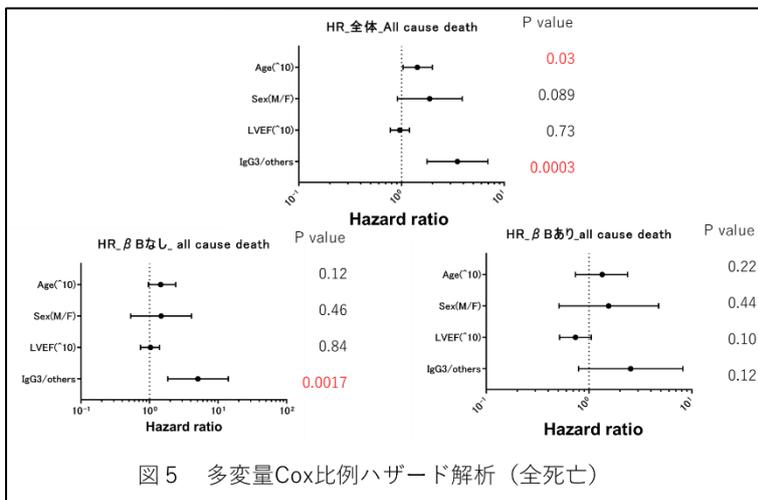
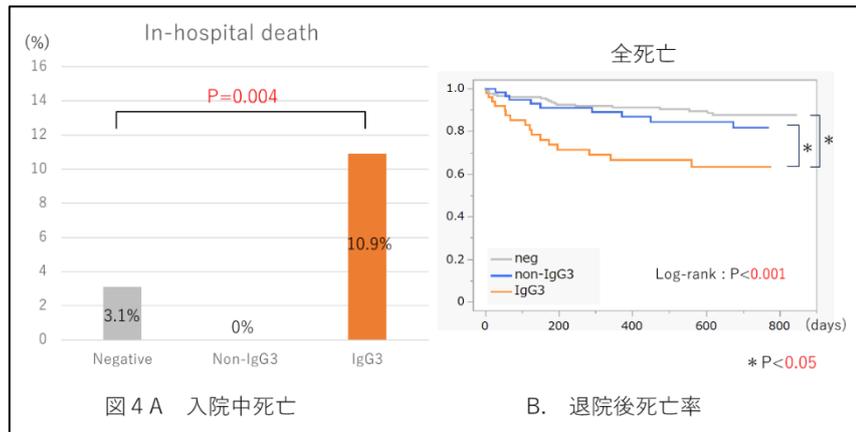
左室駆出率の保たれた心不全でも低下した心不全と β 1AR-AAb 陽性率に有意差は認められなかった (図 2)。





入院時 β 遮断薬内服患者ではtotal IgG β 1AR-AAbの抗体陽性率、抗体価が有意に低値であった(図3)。

院内死亡率、退院後の全死亡率はIgG3 β 1AR-AAb陽性者で有意に高率であった(図4)。



多変量Cox比例ハザード解析でもIgG3- β 1AR-AAbでは全死亡が有意に高率であった。 β 遮断薬非内服者では同様の結果であったが内服者ではそのような差は見られなかった。(図5)

全体集団のうち40例で腸内細菌叢解析を行った。入院時と退院時の腸内細菌叢指標である Firmicutes/Bacteroidetes 比 (F/B 比)、腸内細菌叢の α 多様性、 β 多様性に有意な変化は認めなかった。LEfSe 解析では退院時に一部の菌に有意な減少を認めた (図5)。

炎症マーカーでは退院時に CRP、IL-6 が有意に低下したが、TNF- α は有意に上昇した。サブグループ解析では F/B 比は入院時 F/B 比高値群では退院時に有意に低下、入院時 F/B 比低値群では退院時に有意に増加した。また入院時 F/B 比低値群では退院時に α 多様性指標が有意に低下し腸内細菌叢の悪化が示唆された。また慢性腎臓病合併群 (eGFR \leq 30 ml/min/1.73m²) および糖尿病合併群でも退院時に α 多様性指標が有意に低下した。

各種マーカーの相関解析を行うと、入院時と比して退院時で各種指標はより良好な相関を示した (図7)。

IgG3/non-IgG3 自己抗体の有無と抗体価と腸内細菌叢データの相関について検討を行う予定である。

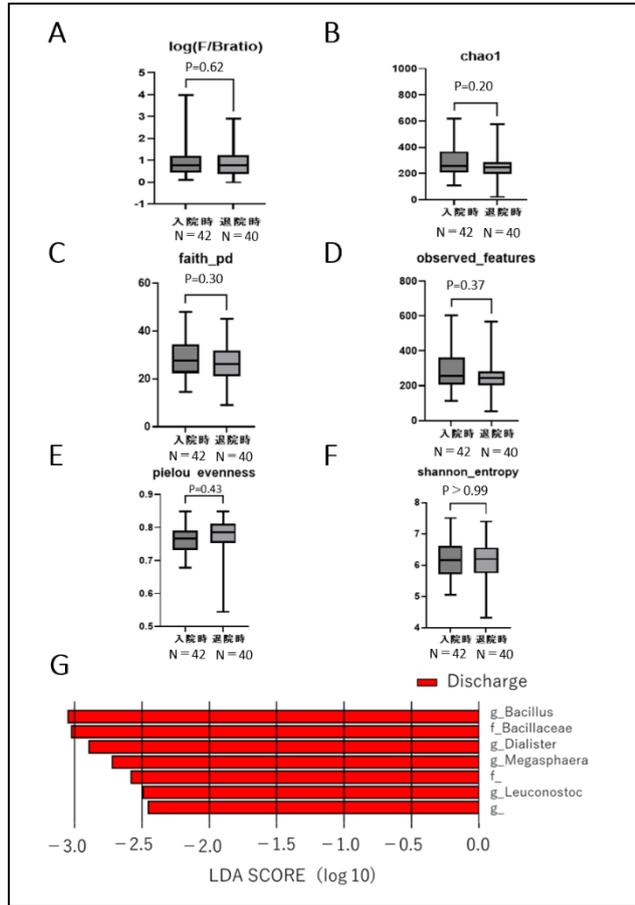
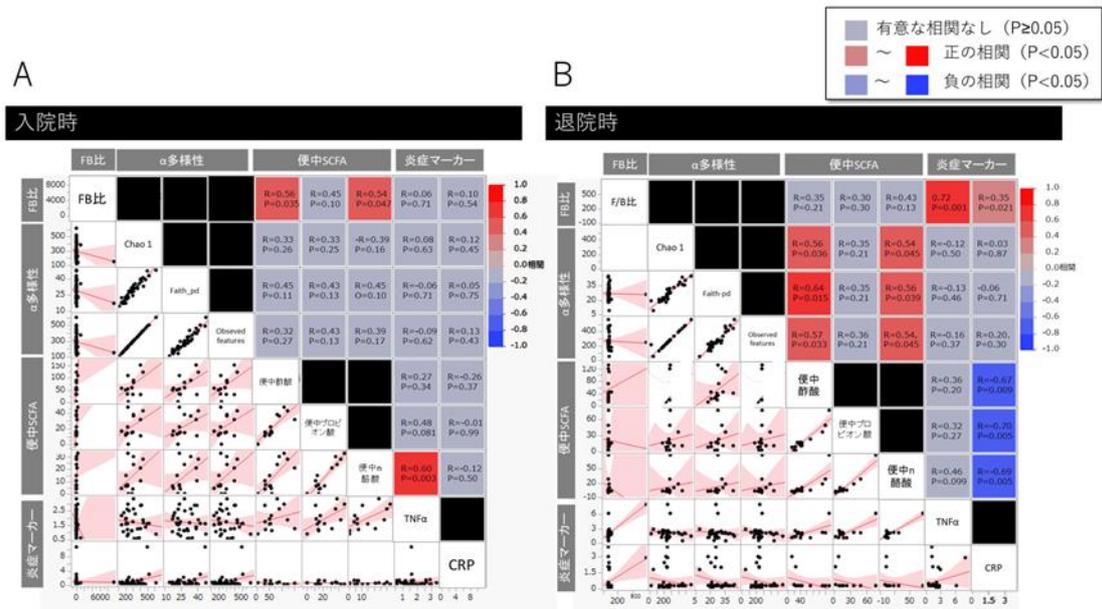
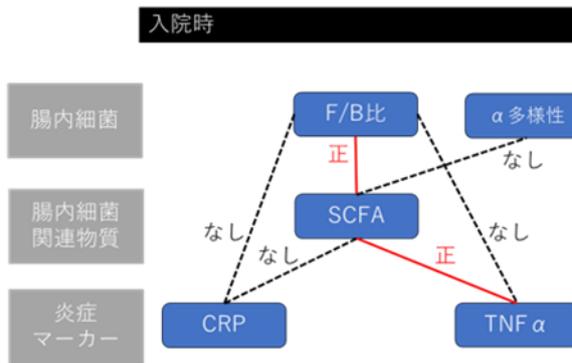


図6A-F 入退院時での腸内細菌叢指標、G 退院時に変化を認めた腸内細菌種

退院後アウトカムでは、入院時の F/B 比や TNF- α 値はアウトカム予測に有用でなかったが、退院時 F/B 比高値群および退院時 TNF- α 高値群では各種イベント (全死亡、全死亡と心不全再入院の複合エンドポイント) が低値群と比して有意に高率であった。



C



D

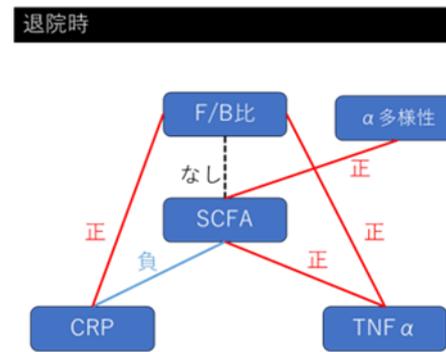


図7 腸内細菌叢指標、各種炎症マーカーとの相関
A,C：入院時、 B,D 退院時

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 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Midori Yukino-Iwashita, Yuji Nagatomo, Akane Kawai, Akira Taruoka, Yusuke Yumita, Kazuki Kagami, Risako Yasuda, Takumi Toya, Yukinori Ikegami, Nobuyuki Masaki, Yasuo Ido, Takeshi Adachi	4. 巻 12
2. 論文標題 Short-Chain Fatty Acids in Gut-Heart Axis: Their Role in the Pathology of Heart Failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 1805
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jpm12111805.	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 Akane Kawai, Yuji Nagatomo, Midori Yukino-Iwashita, Ryota Nakazawa, Akira Taruoka, Yusuke Yumita, Asako Takefuji, Risako Yasuda, Takumi Toya, Yukinori Ikegami, Nobuyuki Masaki, Yasuo Ido, Takeshi Adachi	4. 巻 10
2. 論文標題 1 Adrenergic Receptor Autoantibodies and IgG Subclasses: Current Status and Unsolved Issues	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Development and Disease	6. 最初と最後の頁 390
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcdd10090390	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Akane Kawai, Yuji Nagatomo, Midori Iwashita-Yukino, Ryota Nakazawa, Akira Taruoka, Yusuke Yumita, Asako Takefuji, Risako Yasuda, Takumi Toya, Yukinori Ikegami, Nobuyuki Masaki, Takeshi Adachi
2. 発表標題 A reappraisal of autoantibodies against 1 adrenergic receptor in the contemporary acute decompensated heart failure population
3. 学会等名 第27回日本心不全学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河合 茜, 長友 祐司, 岩下 碧, 中澤 亮太, 樽岡 輝, 弓田 悠介, 竹藤 亜紗子, 安田 理紗子, 東谷 卓美, 池上 幸憲, 眞崎 暢之, 井戸 康夫, 足立 健
2. 発表標題 Clinical Significance of Autoantibodies against 1 Adrenergic Receptor in the Contemporary Acute Decompensated Heart Failure Population
3. 学会等名 第88回日本循環器学会
4. 発表年 2024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	香坂 俊 (Kohsaka Shun) (30528659)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授 (32612)	

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