

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860264

研究課題名(和文)心筋におけるデスミン沈着の同定と線維化機序の解明

研究課題名(英文)Analysis of the desmin deposition in the myocardium

## 研究代表者

新谷 裕加子(Shintani, Yukako)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30596961

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は臨床像の異なるデスミン心筋症とその他の心筋症、正常心筋との組織内たんぱく質組成を比較検討し、デスミンの組織内分布やデスミン以外に沈着する蛋白質を調べることで、デスミン沈着の機序に迫ることを目的とする。デスミン心筋症に沈着する蛋白質の多くがデスミンであったが、拡張型心筋症や拡張相肥大型心筋症、正常心筋では、組織内のデスミン量に大きな差はみられなかった。デスミン心筋症は他の心筋症とは明らかに蛋白質組成の異なった病態であることがわかった。

研究成果の概要(英文)：In this research, we tried to make clear the mechanism of desmin deposition in the myocardium of desmin-related cardiomyopathy using imaging mass spectrometry. Unfortunately we could not gain the enough data to know the specific proteins of desmin-related cardiomyopathy except for desmin through this analysis, but we realize that desmin-related cardiomyopathy has clearly different component of protein from other cardiomyopathies or normal myocardiums.

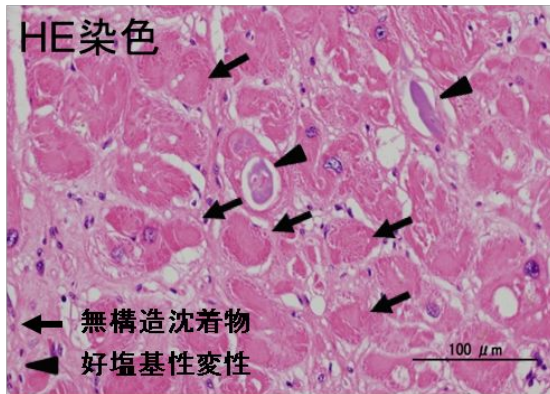
研究分野：心臓血管病理

キーワード：心筋症 デスミン 質量分析 質量顕微鏡

### 1. 研究開始当初の背景

申請者は、多数の心移植例の経験から、全身症状がなく、拡張相肥大型心筋症の臨床像を呈するデスミン心筋症例に遭遇した。

病理組織学的に心筋細胞内にデスミンの沈着物が見られることが特徴であるが、HE像では、好塩基性変性ととの鑑別が困難である。(下図; HE 染色像)



免疫組織学的検討においてもデスミンの沈着物が結晶化し、通常の染色法では陽性像が得られにくいことから、病理学的にデスミン心筋症が見逃されている可能性が示唆された。

そこで、過去の移植時摘出心、剖検例、心筋切除検体を100例程度レビューした。

デスミン心筋症例は見られなかったが、局所的に心筋細胞内にデスミン沈着の見える症例を数例発見し、**不顕性デスミン沈着症**として新たな分類を設け、これらの病態解析を試みた。

### 2. 研究の目的

デスミン心筋症、不顕性デスミン沈着症について研究を進める予定であったが、症例数が少なく、研究計画が難しかったため、他施設のデスミン心筋症例(DRM2)と当院のデスミン心筋症(DRM1)について、イメージング質量分析法を用いて解析を試みることにした。

DRM1は拡張相肥大型心筋症の臨床像を呈しているのに対し、DRM2は拡張型心筋症の臨床像を呈していた。

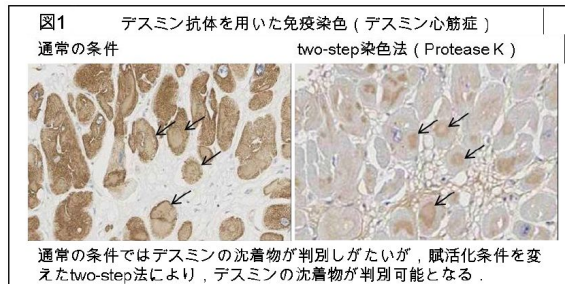
本研究はデスミン心筋症に多くみられる蛋白質や逆にデスミン心筋症に少ない蛋白質を調べることで、デスミンの組織内分布やデスミン以外に沈着する蛋白質を知り、デスミン沈着の機序に迫ることを目的とする。

### 3. 研究の方法

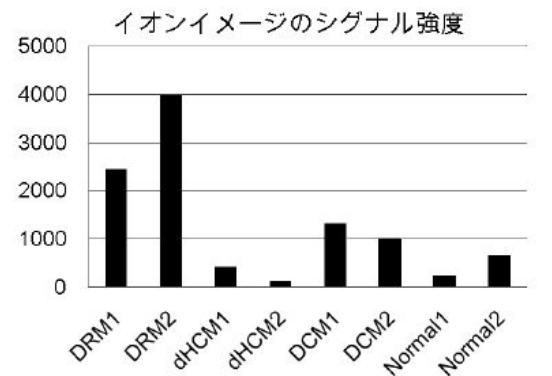
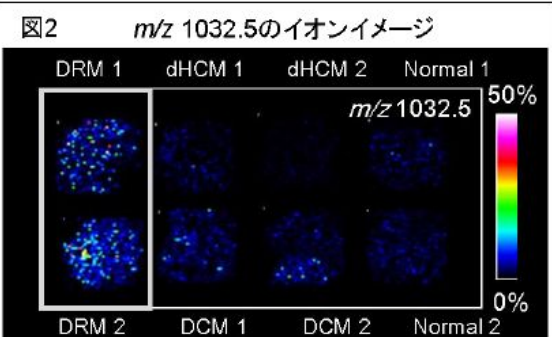
デスミン心筋症2例に加え、拡張型心筋症2例、拡張相肥大型心筋症例2例、正常心筋2例の計8例からTissue microarray (TMA)を作製し、免疫組織学的検討、イメージング質量分析法を用いて、それぞれの疾患を比較検討した。

### 4. 研究成果

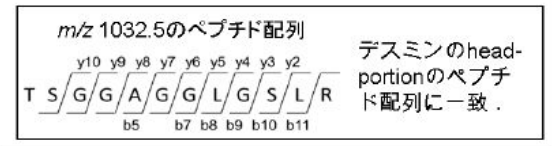
申請者の考案した、デスミン two-step 染色法により、デスミンの沈着を組織学的に確認した。デスミン心筋症はDRM1、DRM2 いずれも心筋細胞内にデスミンの沈着を認めた。(図1参照)



通常の条件ではデスミンの沈着物が判別しづらいが、賦活化条件を変えたtwo-step法により、デスミンの沈着物が判別可能となる。(図2)



DRM: デスミン心筋症, dHCM: 拡張相肥大型心筋症, DCM: 拡張型心筋症, Normal: 正常心筋



デスミン心筋症に特徴的なシグナルを複数個確認し、その一部はデスミンの断片化ペプ

チドであることが分かった。図2はデスミンの断片化ペプチドと証明された  $m/z$  1032.5 のイオンイメージとそのシグナル強度を数値化、グラフ化したものであるが、デスミン心筋症 (DRM1, DRM2) で強いシグナルが見られている。

本研究では、残念ながらデスミン心筋症に特徴的な蛋白質はデスミン以外に認められなかった。しかし、デスミン心筋症は、正常心筋だけでなく拡張型心筋症、拡張相肥大型心筋症とも全く異なったイオンスペクトルを示しており、他の心筋症とは明らかに蛋白質組成の異なった病態であることがわかった。

#### 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 8件)

Okuma H, Gonoï W, Ishida M, Shintani Y, Takazawa Y, Fukayama M, Ohtomo K.

Heart Wall Is Thicker on Postmortem Computed Tomography than on Acute Mortem Computed Tomography: The First

Longitudinal Study. PLOS ONE. 2013 Sep 27; 8(9), DOI: 10.1371, PMID: 24086680

Okuma H, Gonoï W, Ishida M, Shintani Y, Takazawa Y, Fukayama M, Ohtomo K.

Greater thickness of the aortic wall on postmortem computed tomography compared with antemortem computed tomography: the first longitudinal study. International Journal of legal medicine. 2013 Dec 19, PMID:24352561

Honda A, Nakamura F, Nannya Y, Shintani Y, Fukayama M, Ichikawa M, Kurokawa M.

Pulmonary lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma with early response to ABVD therapy. Annals of Hematology. 2014 Jun;93(6):1073-4, PMID: 24173088

Yagi H, Amiya E, Shintani Y, Nitta D, Numakura S, Hosoya Y, Watanabe M, Fukayama M, Komuro I. A representative case of hereditary transthyretin amyloidosis complicated by intramyocardial hemorrhage. Amyloid.

2014 Nov 27;1-3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25427692.

Okuma H, Gonoï W, Ishida M, Shirota G, Shintani Y, Abe H, Fukayama M, Ohtomo K. Comparison of attenuation of striated muscle between postmortem and antemortem computed tomography: results of a longitudinal study. PLoS One. 2014 Nov 3;9(11):e111457. doi: 10.1371/journal.pone.0111457.

eCollection 2014. PubMed

PMID: 25365255; PubMed Central PMCID: PMC4218726.

Ishida M, Gonoï W, Hagiwara K, Okuma H, Shirota G, Shintani Y, Abe H, Takazawa Y, Fukayama M, Ohtomo K. Early postmortem volume reduction of adrenal gland: initial longitudinal computed tomographic study. Radiol Med. 2014 Aug 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25096890.

Ishida M, Gonoï W, Hagiwara K, Okuma H, Shintani Y, Abe H, Takazawa Y, Ohtomo K, Fukayama M. Fluid in the airway of nontraumatic death on postmortem computed tomography: relationship with pleural effusion and postmortem elapsed time. Am J Forensic Med Pathol. 2014 Jun;35(2):113-7. doi: 10.1097/PAF.000000000000083.

PubMed PMID: 24781399.

Okuma H, Gonoï W, Ishida M, Shintani Y, Takazawa Y, Fukayama M, Ohtomo K. Greater thickness of the aortic wall on postmortem computed tomography compared with antemortem computed tomography: the first longitudinal study. Int J Legal Med. 2014 Nov;128(6):987-93. doi: 10.1007/s00414-013-0955-z. Epub 2013 Dec 19. PubMed PMID: 24352561.

〔学会発表〕(計 3件)

The 103rd The USCAP annual meeting  
March 1-7, 2014, San Diego, USA.  
Utility of Imaging Mass Spectrometry for  
Detection of Abnormal Myocardial Desmin  
Deposition-Analysis of Desmin-related  
Cardiomyopathy and other Cardiac  
Diseases  
[Poster presentation] Yukako Shintani,  
Takahiro Hayasaka, Daichi Maeda, Michio  
Tanaka, Mitsutoshi Setou, Masashi  
Fukayama.

第 103 回病理学会総会 2014 年 4 月 24  
日-26 日 広島  
質量顕微鏡を用いたデスミン心筋症のイメ  
ージング  
[示説] 新谷裕加子, 早坂孝宏, 前田大地,  
田中道雄, 瀬藤光利, 深山 正久

第 57 回日本腎臓学会学術総会 2014 年 7  
月 4 日-6 日 横浜  
腎生検病理診断コンサルテーション・アン  
ド・レビュー  
近位尿細管上皮細胞内に針状結晶を認めた  
Fanconi 症候群の父娘例  
病理コメント 新谷裕加子

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

〔その他〕  
ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

新谷裕加子 (SHINTANI, Yukako)  
東京大学医学部附属病院・病理部・助教  
研究者番号 : 30596961

(2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

(3) 連携研究者

( )

研究者番号 :