

中山人間科学振興財団活動報告書 2019 年度国際交流助成（海外渡航）

研究テーマ

SERCA2a 遺伝子に着目した左室収縮が保持された心不全の新規治療法の開発

氏名

相川 忠夫

所属

Cardiovascular Research Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai
(New York, USA)

研究内容

左室収縮が保持された心不全 (HFpEF) は、先進諸国における主な死因の一つである心不全の約半数を占める [1]。HFpEF には多くの心筋症が含まれることに加えて心疾患以外による死亡が多いなど、共通する病態基盤が確立されておらず、HFpEF に対する有効な薬物治療も今のところない。したがって、HFpEF の病態を評価する新たな指標と、それに基づく治療戦略が求められている。

心臓に対して虚血による心筋障害や高血圧による圧負荷が加わると、その代償機転として全身の交感神経が活性化され、心拍出量が維持される。しかし、慢性的な交感神経活性化は心肥大や血中カテコラミンの増加による直接的な心筋障害を引き起こし、心不全にいたる [2]。このように、心不全の進展には全身の交感神経活性化が重要な役割を果たしている。申請者はこれまで HFpEF の心臓交感神経機能に着目し、HFpEF で心臓交感神経機能の低下と不均一性が病状進展・増悪に重要な役割を果たすことを明らかにしてきた [3, 4]。さらに HFpEF における心臓交感神経機能の変化に伴う血行動態の変化や、分子メカニズムを明らかにするため、留学先のマウントサイナイ・アイカーン医科大学においてブタの心筋梗塞モデルや慢性腎臓病モデルを用いた検討を行っている。今回はその一部について報告する。

背景

心臓超音波検査は心筋梗塞患者の診断やリスク層別化、治療効果判定などにおいて重要な役割を担っている [5]。さらに、心臓超音波 (心エコー) 検査による Speckle tracking 法は、心エコー画像上の小斑点 (speckle) を追跡することで、心筋全体および局所における心機能を同時に評価できる。なかでも左室長軸方向への心筋全体のひずみである長軸方向 (longitudinal) ストレインは、心筋梗塞後において左室収縮とは独立した予後規定因子であることが明らかになってきたが [6]、長軸方向ストレインが心筋梗塞後の予後不良予測因子となり得るメカニズムについては明らかでない。本研究は心筋梗塞後の長軸方向ストレインと心不全の重症度因子の一つである左室拡張末期圧との関連について、ブタの心筋梗塞モデルを用いて検証した。

方法

冠動脈用バルーンカテーテルを用いた虚血再灌流 (虚血時間 60-120 分) により、ブタの心筋梗塞モデルを作成した。心筋梗塞を作成してから 1~4 週後に心エコーによる長軸方向ストレインを含む心機能評価と、コンダクタンスカテーテルを用いた左室拡張末期圧を含む圧・容積計測を行った。ブタは以下の三群に分類した：(1) 左室駆出率が 40%以上で長軸方向ストレインが -14%以下に保持された群 (ストレイン

保持群)、(2) 左室駆出率が 40%以上で長軸方向ストレインが-14%より上昇した群 (ストレイン異常群)、(3)長軸方向ストレインの値によらずに左室駆出率が 40%未満に低下した群 (駆出率低下群)。連続変数は平均±標準偏差で表記し、 $P<0.05$ を統計学的有意とした。

結果

1. 三群の比較

心筋梗塞モデルのブタ 104 匹 (ストレイン保持群 29 匹、ストレイン異常群 37 匹、駆出率低下群 38 匹) における各群の平均長軸方向ストレインはそれぞれ $-16.3\% \pm 2.6\%$ 、 $-11.8\% \pm 1.6\%$ 、 $-10.1\% \pm 3.3\%$ で、駆出率低下群が最も低値であった ($P<0.05$)。また左室拡張末期圧に関して、ストレイン保持群が有意に低値であり (15.5 ± 5.5 mmHg)、ストレイン異常群 (19.7 ± 5.8 mmHg) と駆出率低下群 (19.6 ± 6.6 mmHg) の間には有意差を認めなかった ($P=0.96$)。

2. 長軸方向ストレインと血行動態指標・心筋梗塞サイズとの関係

長軸方向ストレインは左室拡張末期圧と正に相関し ($r=0.37$, $P<0.001$)、またコンダクタンスカテーターから得られる左室拡張障害指標である Tau や拡張末期圧容積関係定数 (EDPVR) とともに正に相関した (それぞれ $P=0.039$ 、 $P<0.001$)。各計測後に心臓を摘出したブタ 65 匹において、Triphenyl-tetrazolium chloride 染色により測定した心筋梗塞サイズは長軸方向ストレインと正に相関した ($r=0.43$, $P<0.001$)。

さらに、長軸方向ストレインと左室拡張末期圧の関連を検討するため、左室拡張末期圧を従属変数とする重回帰分析を行った。その結果、長軸方向ストレインとの関連が報告されている左室駆出率、心拍数、左室収縮末期壁応力で調整後も、長軸方向ストレインは有意に左室拡張末期圧と関連した ($P=0.026$)。

今後の展望

本研究により、ブタの心筋梗塞モデルにおいて長軸方向ストレインと左室拡張末期圧との関連が明らかになった。左室拡張末期圧は侵襲的に測定する必要があるのに対して、心エコーで評価できる長軸方向ストレインは、非侵襲的であるために繰り返しの測定も容易である。現在も留学を継続しており、ブタの慢性腎臓病モデルを新たな HFpEF モデルとして確立している途中である。本記載内容はこれまでの研究の進捗に留まるが、今後は HFpEF の新規治療効果を検証する際に、長軸方向ストレインの変化についても検討していく。

謝辞

今回の研究留学をご支援いただきました中山人間科学振興財団に心より感謝申し上げます。本研究を遂行するにあたってご指導いただきました Icahn School of Medicine at Mount Sinai・Kiyotake Ishikawa 先生、今回の研究留学の機会を与えていただきました北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室・安斉俊久教授をはじめとする医局の諸先生方に心より感謝申し上げます。そして一緒に渡米して日々の生活をサポートしてくれている家族にも感謝しています。

参考文献

1. Owan TE, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251-9.
2. Florea VG, et al. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res*. 2014;114:1815-26.
3. Aikawa T, et al. Impaired myocardial sympathetic innervation is associated with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: ¹¹C-hydroxyephedrine PET study. *J Nucl Med*. 2017;58:784-90.
4. Aikawa T, et al. Regional interaction between myocardial sympathetic denervation, contractile dysfunction, and fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: ¹¹C-hydroxyephedrine PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1897-905.
5. Ibanez B, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-77.
6. Erbsoll M, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2365-73.