

財団法人日中医学協会
2005年度共同研究等助成金－調査・共同研究－報告書

2006年 3月 20日

財団法人 日 中 医 学 協 会 御中

貴財団より助成金を受領して行った研究テーマについて報告いたします。

添付資料： 研究報告書

受給者氏名： 松森 昭



所属機関名： 京都大学大学院医学研究科

内科学専攻内科学講座

所属部署： 循環器内科学 職名： 助教授
〒 606-8507

所在地： 京都市左京区聖護院川原町54

電話： 075-751-3186 内線： 3186

1. 助成金額： 1,000,000 円

2. 研究テーマ

中国におけるC型肝炎ウイルスによる心筋症に関する調査研究

3. 成果の概要（100字程度）

北京大学肝臓研究所により集められた肝炎症例における心筋症の発症頻度を調査する目的でC型肝炎患者200例の血清を用いて心筋障害の指標としてのNT-proBNPを測定した。

その結果、NT-proBNPは16%で高値を示し、中国におけるC型肝炎患者で心筋障害が高頻度に存在することが明らかとなった。

4. 研究組織

日本側研究者氏名： 松森 昭 職名： 助教授

所属機関： 京都大学大学院医学研究科 部署： 内科学専攻内科学講座
循環器内科学

中国側研究者氏名： 庄 輝 職名： Professor

所属機関： Peking University Health Science Center 部署： Microbiology

中国における C 型肝炎ウイルスによる心筋症に関する研究調査研究

研究者氏名 松森 昭

所属 京都大学大学院医学研究科循環器内科学・助教授

共同研究者氏名 庄 輝

所属 北京大学医学部・教授

【はじめに】

原因不明の難病、心筋症の病因としてウイルス感染が重要であると考えられてきたが、最近のわれわれの研究により C 型肝炎ウイルス (HCV) が重要な病因であることが明らかになった。近年、われわれが中心となり、特発性心筋症調査研究班において心筋症における HCV の感染の頻度の全国調査を行ったところ、拡張型心筋症で 6%、肥大型心筋症で 10% が HCV 抗体陽性であり、両疾患において HCV 感染の重要性が示唆された。

また、WHO/ISFC の特別委員会により心筋炎、心筋症におけるウイルス感染の意義を検討するワークショップが開かれ 7 ヶ国の専門家が参加し、筆者も参加したが、このワークショップで検討された心筋標本では、コクサッキー・ウイルスゲノムはほとんど検出されず、HCV が 27% に検出され、HCV の重要性が国際的にも認識された。

最近、われわれは 1985～1990 年米国を中心に実施された心筋炎の免疫抑制療法臨床試験のため登録された症例を解析し、1355 例中 59 例 (4.4%) が HCV 感染が陽性であることが明らかになり、米国の HCV 感染陽性率 1.8% と比し有意に頻度が高いことが明らかとなった。

さらに、脳性ナトリウム利尿ポリペプチド (BNP) や心筋トロポニン I、心筋トロポニン T は HCV による心筋疾患の治療経過の判定や予後の推定に有用であることが明らかになりつつあり、われわれは、BNP、トロポニン T の測定により、HCV 心筋疾患が容易に診断できることを明らかにした。

HCV 感染は人種、地域により大きな差異があり、またウイルスゲノムの多様性とその発症頻度の関連も考えられるが未だ明らかではない。中国においては HCV 感染の頻度が高く、心筋症の病因として重要であると考えられる。北京大学微生物学 Hui Zhuang 教授は肝炎ウイルス研究の第一人者であり、HCV に関する疫学調査に実績がある。そこで、本研究では、Zhuang 教授との共同研究により HCV 感染者の血中の心筋トロポニン T、BNP を測定し、中国における HCV による心筋症の発症頻度を明らかにすることを目的とした。

【方法】

2004 年 9 月、筆者は世界心臓連盟臨床心臓病理事会理事となり、同理事会に新たに設立された心筋症・心

不全部会コーディネータに就任した。そして心筋症の国際共同研究を計画した。

中国においては B 型肝炎ウイルス、HCV 感染の頻度が高く、心筋症、心筋炎の病因として重要であると考えられた。北京大学微生物学 Hui Zhuang 教授は、中国におけるウイルス肝炎研究の第一人者であり、多くの疫学調査を行い、多数のウイルス性肝炎患者資料を保存していたため。Dr. Zhuang の保存している検体ならびに Dr. Zhuang の関連施設において今後収集される検体について心異常の有無について検討することを目的とした。HCV 抗体陽性者の血中トロポニン T, トロポニン I, NT-proBNP を測定し、HCV による心筋症の発症頻度を検討した。各結果の陽性例について心電図, 心エコー図を実施し、心異常がある例については心筋生検を実施した。血清及び心筋組織の採取は患者の同意を得た上で行った。

【結果】

北京大学肝臓研究所により集められた肝炎症例における心筋症の発症頻度を調査する目的で、C 型肝炎患者 200 例の血清を用いて心筋障害の指標としての NT-proBNP を測定した。

その結果、NT-proBNP は 16% で高値を示し、中国における C 型肝炎患者で心筋障害が高頻度に存在することが明らかとなった。

【今後の予定】

1. 各症例について血中 HCV-RNA の検出、定量、ゲノタイプを決定し、心筋生検からのプラス鎖およびマイナス HCV-RNA の検出、HCV RNA 定量、免疫組織科学的方法による心筋組織における HCV 抗原の局在の検討、In situ hybridization 法による心筋組織内 HCV-RNA の局在の検討をする。
2. HCV ウイルス塩基配列の決定患者血中あるいは心筋から得られた HCV について HVR を中心にクローニングを行い、その塩基配列を臨床像と比較検討する。また、エピトープペプチド内に入った点突然変異は MHC 結合に重要な残基や T 細胞認識に重要な残基を変える可能性もあり、また、T 細胞の認識に共存する本来のエピトープペプチドの認識を妨げるアンタゴニスト活性をもつペプチドを作る可能性もあるため、それらの点についても検討する。
3. HCV 感受性遺伝子の検索これまで我々が臨床的に経過観察している HCV 心筋症患者および対照群につき、インフォームドコンセントを得たのちに、末梢血よりゲノム DNA を抽出し、HLA タイプとの関連を検討する。また、マイクロサテライト法を用いて HCV 心筋症と関連する遺伝子を検索する。

【考察】

拡張型心筋症は予後が悪く心臓移植の対象疾患として最も重要な疾患である。これまで本症におけるウイルス感染の重要性が指摘されてきたが、研究者により結果が一定していないため、治療法の開発などに支障をきたしている。HCV 感染では高頻度に持続感染が起こることが知られ、ウイルス変異や免疫異常との関連が明らかになれば、これらの病態の解析が可能であると思われる。HCV に関する研究では我が国が進んでお

り、とくに心血管病変における HCV の役割については海外では殆ど行われていない。

本研究は、我が国において先駆的に行われている HCV 心筋症の研究を、肝炎ウイルス感染が社会的問題となっている中国との共同研究を行う点に大きな意義がある。HCV による心筋症では肝炎の合併例もあるが、肝異常を伴わないものも多い。しかし、HCV による臓器選択性に関する研究は全く行われておらず、本研究により HCV ゲノム、HLA 遺伝子との関連が明らかとなれば、HCV による臓器障害の予防・治療に役立つことが期待される。また、HCV 肝炎ではインターフェロン、リバビリンなどの抗ウイルス療法が有効であり、HCV による心筋症の早期診断法や自然歴が明らかとなれば、本症の治療への応用が可能となると思われる。