

心不全研究のオピニオンリーダー

桑原 宏一郎

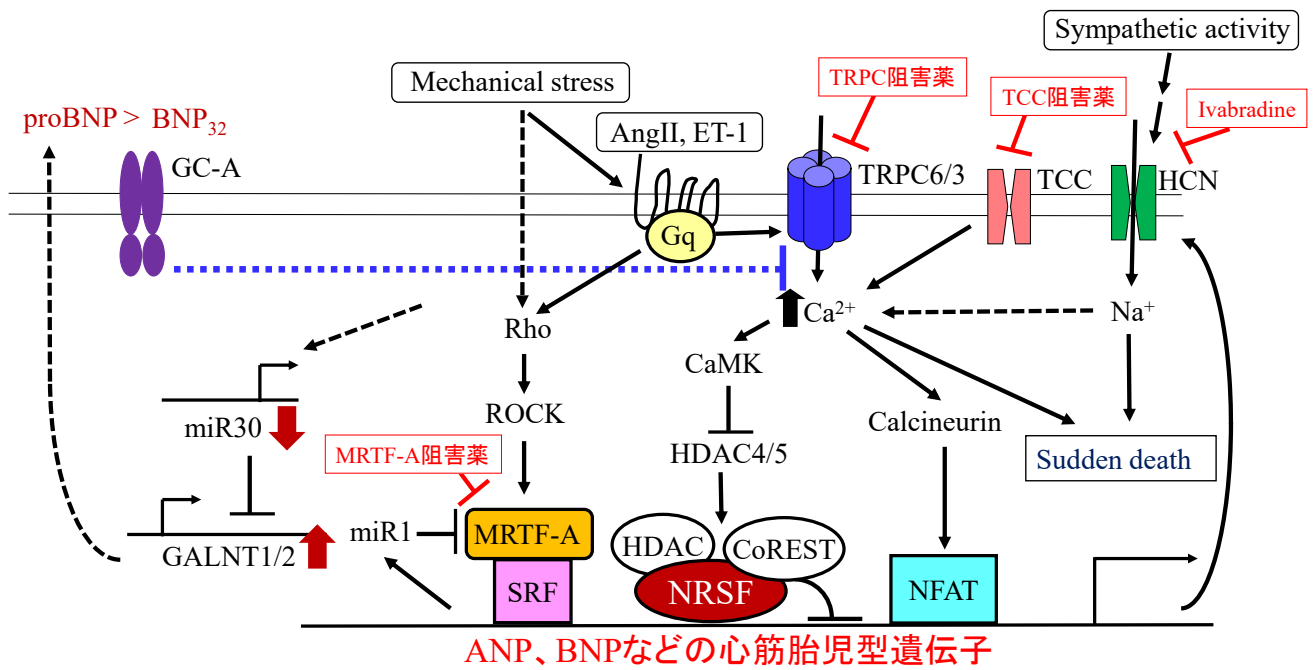
信州大学医学部循環器内科 教授

慢性心不全は予後不良の症候群であり、高齢化および生活環境の変化に伴い患者数の増加が問題となっており、その病態解明に基づく新規予防・治療法開発が望まれている。慢性心不全の心臓においては、胎児期の心室に認められるが、生後心臓の成熟と共に低下する一連の遺伝子発現プログラムが再誘導されることが知られており、心筋胎児型遺伝子再活性化として心不全の病態形成に重要な役割を果たすことが種を超えて知られている。このような心筋胎児型遺伝子群には、胎児期の心筋には豊富に発現するが、成熟した心室筋では発現が低下するナトリウム利尿ペプチド、心筋骨格蛋白や、イオンチャネル、また細胞内エネルギー代謝調節に関連する遺伝子などが含まれており、これら遺伝子の病的心における発現亢進が、心不全の病態と相関するのみならず、収縮力異常、不整脈発生、心筋細胞内エネルギー産生変化を引き起こし、心不全の進行そのものにも関与すると考えられている。こうしたことから、心不全あるいはそれに至る過程における心筋遺伝子発現変化の分子メカニズムを明らかにすることにより、慢性心不全の発症・進展に深く関わる分子機序の解明、さらには心不全に対する新規治療標的を可視化しうると考えられる。

こうした考えのもと、筆者は、病的な心筋におけるナトリウム利尿ペプチド遺伝子発現調節の分子機構解明からスタートし、不全心において特徴的に認められるナトリウム利尿ペプチド、収縮蛋白、イオンチャネル、細胞内エネルギー代謝関連遺伝子などの遺伝子発現変化に関わる転写調節経路の解明を目指した研究を行ってきた。現在までに、心不全発症に至る病的な心筋モデリングに関与すると考えられる、NRSF-HDAC 経路、Rho-MRTF-A-SRF 経路、TRPC6-calcineurin-NFAT 経路、p300-PGC-1 経路など、複数の心機能維持、心不全病態形成に関わる

と考えられる転写制御経路を明らかにした。また、これら経路における転写因子と転写共役因子やヒストン修飾因子との複合体形成によるエピゲノム制御を介した遺伝子発現調節機構や、microRNA 発現制御を介した遺伝子産物発現調節機構の存在、およびそれらの病的意義を明らかにしてきた。加えてこれら転写調節経路の下流の標的遺伝子の機能的意義も明らかにし、TRPC6 チャネル、T 型カルシウムチャネル (TCC)、HCN チャネル、MRTF-A などの新規心血管病治療標的としての可能性や、BNP 前駆体 proBNP 測定の新規診断法としての意義を提示してきた (Kuwahara et al. *Mol Cell Biol.* 2001; Kuwahara, et al. *EMBO J.* 2003; Kuwahara, et al. *J Clin Invest* 2006; Nakagawa, Kuwahara, et al. *J Mol Cell Cardiol* 2006; Kuwahara, et al. *J Clin Invest* 2007; Kinoshita H, Kuwahara K, et al. *Circulation.* 2009; Nakagawa, Kuwahara, et al. *Circ Res.* 2009; Kinoshita, Kuwahara, et al. *Circ Res.* 2010; Kuwahara, et al. *Mol Cell Biol.* 2010; Hata, Kuwahara, et al. *J Mol Cell Cardiol* 2011; Minami, Kuwahara, et al. *EMBO J* 2012; Kuwabara, Kuwahara, et al. *J Am Heart Assoc.* 2013; Yamada, Kuwahara, et al. *Cardiovasc Res* 2014; Yamada, Kuwahara, et al. *Cardiovasc Res* 2016; Nakagawa, Kuwahara, et al. *J Am Heart Assoc.* 2017) (図)。

さらに最近では、これら経路に関わる複数の転写・エピゲノム制御因子の心筋特異的ノックアウトマウスなどの遺伝子改変動物の作成と解析を通じて、新たな知見を得つつある。こうした心不全発症・進展に関わる遺伝子転写制御経路の研究により、心不全の発症・進展の分子機序の解明と、それを基にした新規診断法、治療法の開発を目指し、心不全診療のさらなる質的向上に寄与するような活動を今後も継続していきたい。



図：筆者の研究を基にした心筋胎児型遺伝子発現調節経路と治療標的の同定

圧負荷肥大心における脂肪酸代謝とグルコース代謝の意義

磯 達也

群馬大学大学院医学系研究科循環器内科学

心臓は、ポンプ機能を維持するため、恒常的に大量のエネルギー基質を消費する。最も大量に利用されるエネルギー基質は長鎖脂肪酸であり、グルコース・乳酸がそれに続き、状況に応じて少量のケトン体・アミノ酸も利用される。心臓に血行動態的負荷が加わると、心肥大(構造リモデリング)が生じると同時に代謝変化(代謝リモデリング)がみられる。代謝リモデリングでは、心肥大初期(代償期)より、脂肪酸酸化が減少し、グルコース取り込みが増加し、アデノシン三リン酸(ATP)の貯蔵エネルギー源であるホスホクレアチン(PCr)が減少する。心負荷が持続すると、心毒性を有する脂肪沈着が増加し、過剰な脂肪酸酸化が活性酸素種を産生しミトコンドリア障害を引き起こすことから、肥大心で見られる脂肪酸酸化の減少は適応反応であると考えられていた(脂肪毒性説)。一方、代償性心肥大から心不全に進展するにすぎない、ATP産生能が低下することも心機能低下の一因であると考えられている(エネルギー枯渇説)。しかしながら、取り込まれた主要なエネルギー基質(脂肪酸とグルコース)が、圧負荷肥大心に取り込まれた後、心筋細胞の中でどのように利用されるかについて *in vivo* で検討した研究はほとんどない。本研究では、心臓の長鎖脂肪酸取り込みが減少し代償的にグルコース取り込みが増加する二種類の遺伝子改変マウス(注1、図1)を用い、核医学・メタボローム解析・フラクソーム解析など複数の代謝解析実験を組み合わせることで、圧負荷肥大心における脂肪酸代謝とグルコース代謝の代謝経路を検討し、その意義について考察した。

(注1) FABP4/5ダブルノックアウト(DKO)マウスとCD36ノックアウト(CD36KO)マウス。脂肪酸結合タンパクFABP4・FABP5は心臓の毛細血管内皮細胞に高発現し、血中から実質細胞間質への脂肪酸輸送に重要な役割を果

たす(経内皮的脂肪酸輸送、ATVB 2013, Iso et al.)。CD36は心筋細胞と毛細血管内皮細胞に発現する多機能膜タンパクで、心臓では長鎖脂肪酸取り込みに関与する。FABP4/5DKOマウスとCD36KOマウスは、心臓の脂肪酸取り込みが減少し(DKO:約3割、CD36KO:約5割)、代償的かつインスリン非依存的にグルコース取り込みが著しく亢進する(DKO:約20倍、CD36KO:約35倍)(図1、表1)。

大動脈縮窄(TAC)による心臓圧負荷モデルを作成すると、CD36KO-TACマウスは野生型(WT-TAC)マウスと比べて生存率が低下した(表1)。生存したDKO-TACマウスとCD36KO-TACマウスではWT-TACマウスと比べて、同程度の心機能低下(左室径拡大と左室収縮低下)と総エネルギー供給量の低下を認めた(図2、図3、表1)。メタボローム解析とフラクソーム解析により、DKO-TACマウスとCD36KO-TACマウスでは、解糖系からTCA回路への流入量が増加するにもかかわらず、TCA回路の代謝産物の総和(プールサイズ)や高エネルギーリン酸(ATPおよびホスホクレアチン)は有意に低下した(図2、表1)。心肥大と線維化は、DKO-TACマウスはWT-TACマウスと同程度であり、CD36KO-TACマウスでは有意に増加した(表1)。心肥大反応に伴い、グルコース由来の非必須アミノ酸合成・核酸合成・脂肪酸合成が亢進したことから、グルコースはATP産生よりも心肥大反応に優先的に利用されることが示された(図3)。さらに、中鎖脂肪酸(FABPsやCD36を介さず心臓に取り込まれる脂肪酸、主にC12:0)の豊富なココナッツオイル食の摂取によりDKO-TACマウスとCD36KO-TACマウスの心機能低下が改善することから、総エネルギー供給不足に起因するATP産生減少が心機能低下の主因であることが明らかとなった。CD36KO-

TAC マウスでは死亡率が上昇し心肥大・線維化が亢進するが、それ以外は、DKO-TAC マウスと CD36KO-TAC マウスで、ほぼ同等の結果（心機能低下と ATP 産生能の低下）を示した（表 1）。

これらの結果から以下の点が明らかとなった（Cardiovasc Res 2018, Yogi et al.）。

(1) 圧負荷下の心臓であっても、ATP 産生にとって長鎖脂肪酸が最も重要なエネルギー基質であり、脂肪酸取り込みの減少幅が大きいほど心機能が低下し、

死亡率が上昇する（長鎖脂肪酸利用低下によるエネルギー枯渇が心機能低下の原因になる）。

(2) 圧負荷心で取り込みが上昇するグルコースは ATP 産生よりもむしろ心肥大形成反応（心筋肥大と線維化）に利用される（図 3）。

(3) 圧負荷下の心臓の機能やエネルギー代謝の維持にとって、エネルギー基質の選択性よりも、エネルギー基質取り込み促進による ATP 産生能の向上の方がより重要である。

表 1

	FABP4/5DKO-TAC	CD36KO-TAC
脂肪酸取り込み	↓	↓↓
グルコース取り込み	↑↑	↑↑↑
生存率	→	↓
心肥大・線維化	↑	↑↑
心収縮	↓↓	↓↓
TCA回路(プールサイズ)	↓↓	↓↓
PCr/ATP	↓↓	↓↓

図1

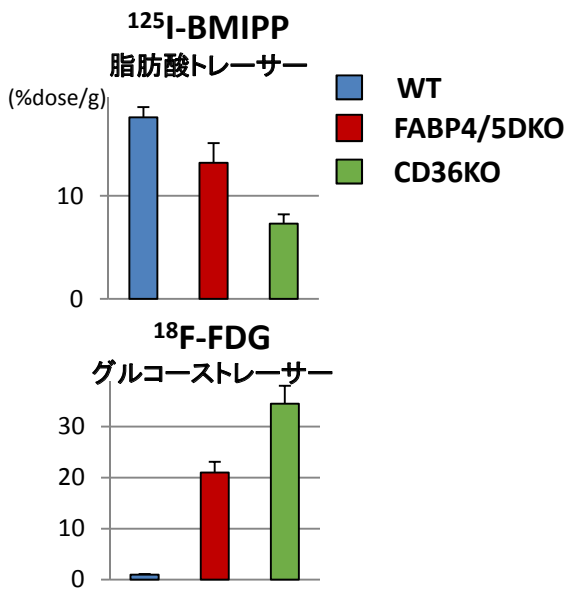


図2

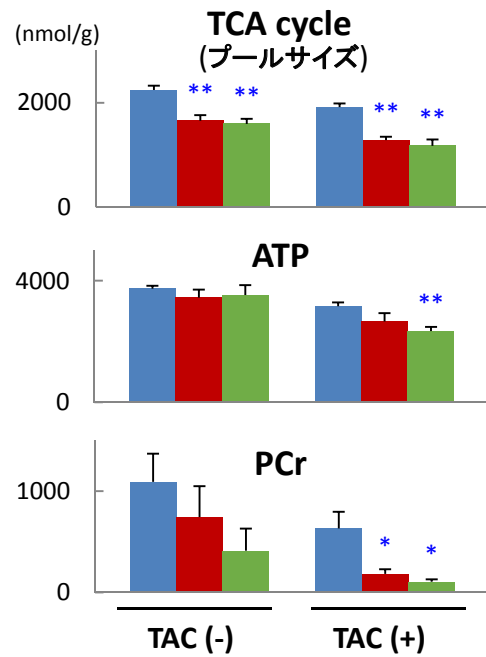
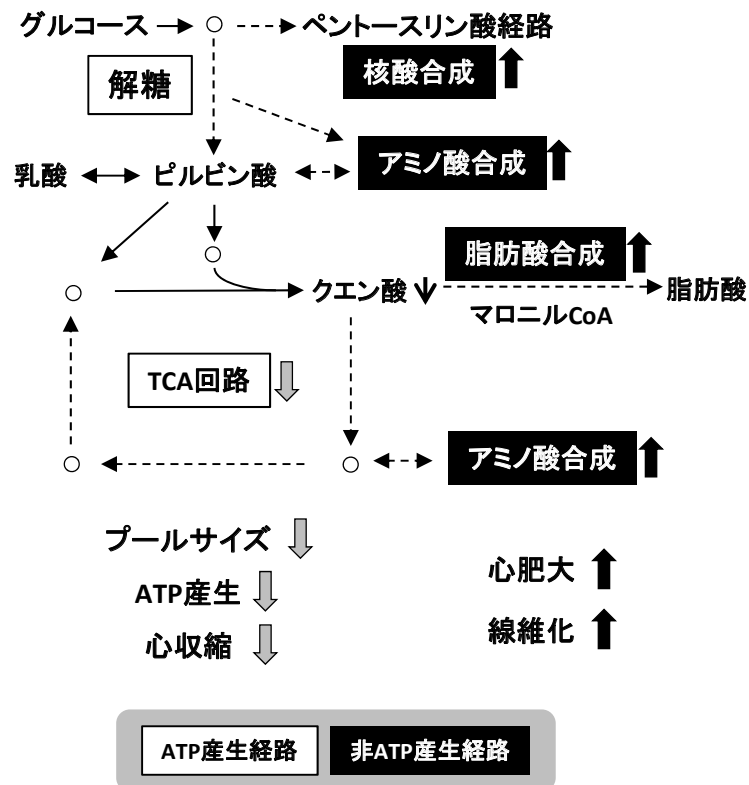


図3



北信州心臓血管病地域連携パス使用患者のセルフケア行動と多職種協働による介入効果

辻 紀子

JA長野厚生連北信総合病院 慢性心不全看護認定看護師

1. はじめに

慢性心不全は高齢者に多く、再発や増悪等を繰り返し、徐々に身体機能が悪化していく進行性の難治性疾患である。心不全の再入院の要因には心疾患としての進行・悪化という医学的要因に加え、塩分・水分摂取の調整を含む食生活・栄養管理、守られない薬剤管理・アドヒアランスの不良といった予防可能な問題が多くみられている。また、心不全の再発による心機能の低下は運動耐容能の低下として現れ、患者に苦痛をもたらす。可能な限りQOLを維持するには、日常生活において生ずる心不全症状に対策することにより、病状に合わせた生活調整など患者によるセルフケアが必要である。そのため心不全患者には、急性期から回復期、維持期までに一貫した診療体制の構築と積極的な多職種による疾患管理が必須である。在宅医療チームと入院医療チームは身体的な問題だけではなく家庭的・社会的な問題を考慮し在宅生活を継続できるよう、病院と地域の介護・福祉が連携して患者を支えていくことが重要である。

2. 地域連携パスの運用

北信総合病院がある北信州は山間の農村と観光地が散在する人口9万弱の地域であり、高齢化率は2015年では33%¹⁾と超高齢社会となっている。当院は、心臓血管病を専門的・総合的に診ているが、北信州地域では病院専門医と地域診療所(かかりつけ医)の両者が不足している。そこで私たちは、少ない医療資源を生かし、専門的かつ標準レベルの医療を供給することに“地域連携パス”を使用し、地元の医師会と共同して慢性心不全患者のために、独自の連携システム『北信州心臓血管病地域連携パス』(図1)を開発した^{2) 3) 4)}。このパスは、かかりつけ医と病院循環器専門医の2人が主治医とな

り、心臓病患者を近隣の診療所と地域基幹病院で同時に診ていく循環型連携パスである。さらにコメディカルと介護福祉関係者と協働して、周辺地域に拡大して運用してきた。これにより心不全が再増悪しないような包括的かつ持続的診療を病院から切れ目なく在宅環境に提供し、心不全患者がその人らしい在宅生活を享受できるように支援することを目的としている。

「北信州心臓血管病地域連携パス」は、月に1回の頻度で最寄りの診療所に通院し、6か月ごとに同院循環器内科の専門的な診療および栄養・服薬・運動指導を受けるといった診療ローテーションが組まれている。病院受診時には、医師の診察と検査はもちろん、薬剤師、看護師、管理栄養士、理学療法士の面接と診察指導を受ける。

このパスの中で私は、慢性心不全看護認定看護師として入院中や外来通院中の心不全看護患者の指導、病棟スタッフ教育、パスに関わる従事者勉強会などを行なっている。そして、今回パス運用における患者のセルフケアに対する意識調査を行った。

3. パス運用における患者のセルフケアに対する調査

現在当院へ北信州心臓血管病地域連携パスを使用している患者に対し、ヨーロッパ心不全セルフケア行動尺度(日本語版) Ver.2を一部改変し、半構成面接法によるセルフケア行動に対する調査(図2)と、当院受診時の多職種の指導に対する意識調査(図3)、外来受診時の尿中推定塩分量の調査(図4)を行った。

4. 結果と考察

慢性心不全患者では自己管理が重要な役割を果たし、自己管理能力を向上させることにより、予後は改善されると言われている⁵⁾。北信州心臓血管病地域連携パスの多

職種指導を受けた患者のほとんどが指導は役立ったと回答し、実際に聞かれた言葉としては「指導内容は参考になった」「毎回同じことを言われるが気がひき締まる」「気をつけようと思えた」「褒められて嬉しかった」などが聞かれた。

今回の調査結果から、パスを使用して通院している患者のセルフケア行動は維持されており、約半数の患者が体重・血圧測定を継続して行っており、患者の多くは自己のセルフケア行動を続けていれば自己管理できていると感じている。特に、減塩食を意識しているか、飲み忘れないように内服をしているか、日中に休息を取れているかについては出来ていると回答した患者は多かった。そして実際の尿中推定塩分量は 10g 以下が多く、8g 台が最も多かった。実際の患者の言葉からも医師を含む多職種による指導が患者の自己効力感やアドヒアランスをあげ、減塩食の継続的や内服管理といったセルフ

ケア行動に繋がっており、有意義であることを示していると考えられる。

慢性疾患管理は、疾患の悪化を防止することであり、食事・運動・薬物療法や増悪因子の回避という疾患特有の療養生活の実践や体調の変化を捉えることであり、浅井らはわが国における慢性疾患のセルフマネジメントは、「慢性疾患と共に生きる人が医療者とのパートナーシップに基づく協働により、疾患特有の管理とその影響の管理という課題に対処する活動であり、その人が問題とすることに主体的に取り組み、対処法が洗練されていくプロセスである。」と定義づけている⁶⁾。心不全患者が地域連携パスを使用することにより、かかりつけ医や病院・地域とパートナーシップを築き、自分らしい生活の中に療養行動を取り入れることで、セルフケア行動を継続できていると考える。

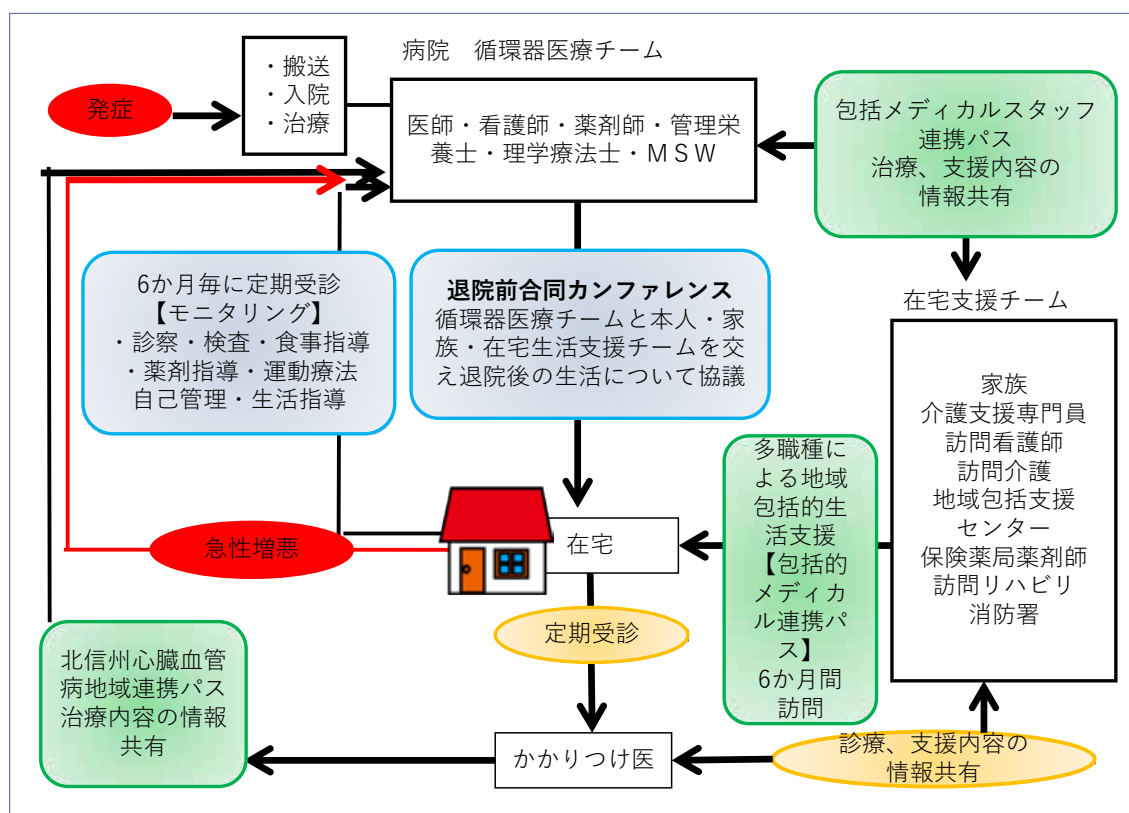


図 1：北信州心臓血管病地域連携パス運用による地域包括ケア

引用・参考文献

- 1) 日本医師会 地域医療情報システム：jmap.jp/cities/detail/medical_area/2010
- 2) 渡辺徳 長谷川悟 他：心不全を持つ生活者を支えるため、心不全地域連携パスから北信州医療・生活圏の多職種連携を活性化する. 循環器医 22：245-253、2014.
- 3) 渡辺徳、辻紀子、堀内三枝子 他：地域と生活してする人々が創る医療～北信州生活・医療圏での健康と暮らしを病気と共存しつつ地域連携パスから支える～. 日本栄養士会誌 58：407-412、2015.
- 4) 渡辺徳、森川剛他：地域連携パスから発展した心不全の地域包括ケア～多職種協働による薬物療法管理～. 薬学雑誌 138 巻 6 号 797-806、2018.
- 5) 日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）.
- 6) 浅井美千代 他：我が国における「慢性疾患のセルフマネジメント」の概念分析. 順天堂大学医療看護学部 医療看護研究 19P. 10-21、2017.

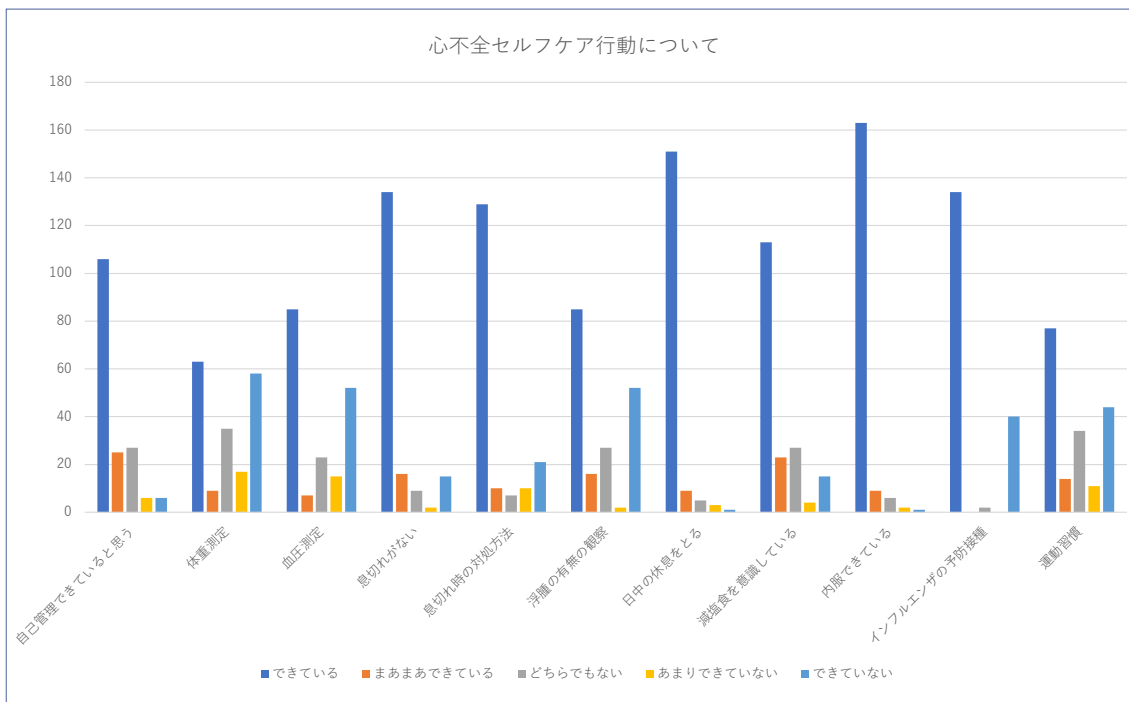


図2：ヨーロッパ心不全セルフケア行動を一部改変して日常的に心不全のセルフケアが行えているか調査

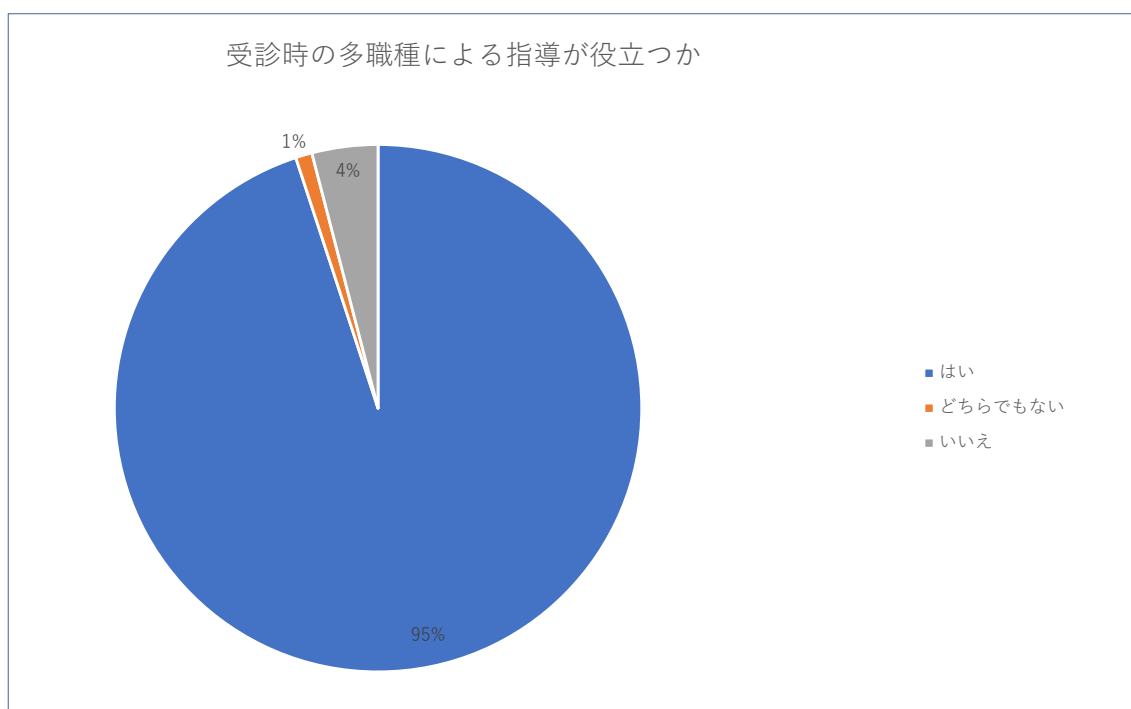


図 3：受診時の多職種による指導が役立つか意識調査

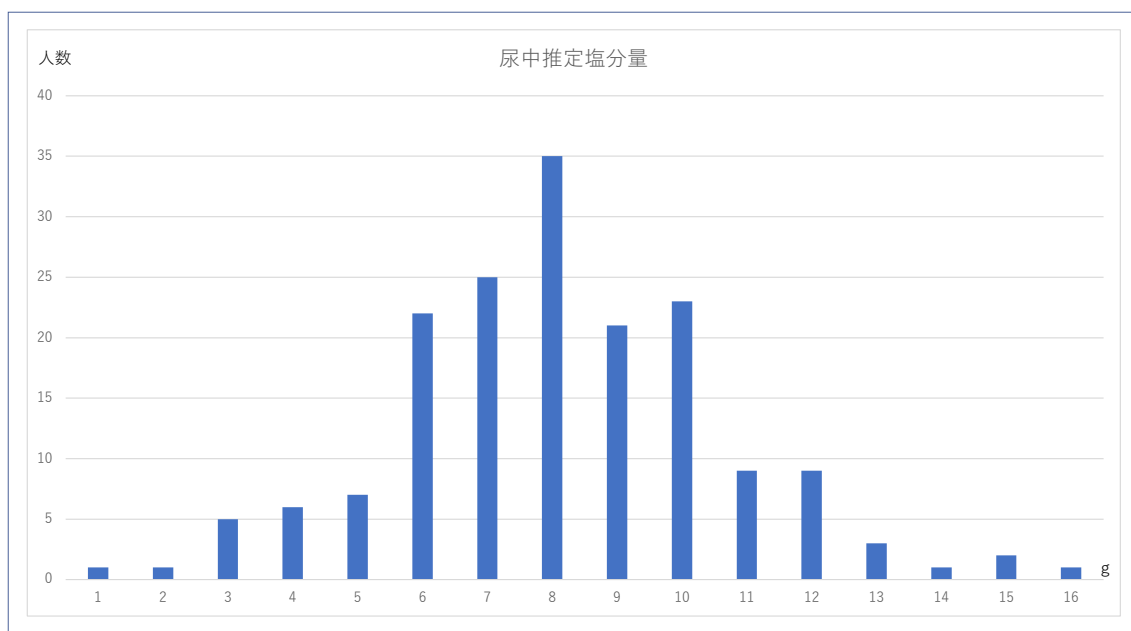


図 4：当院受診時における尿中推定塩分量