

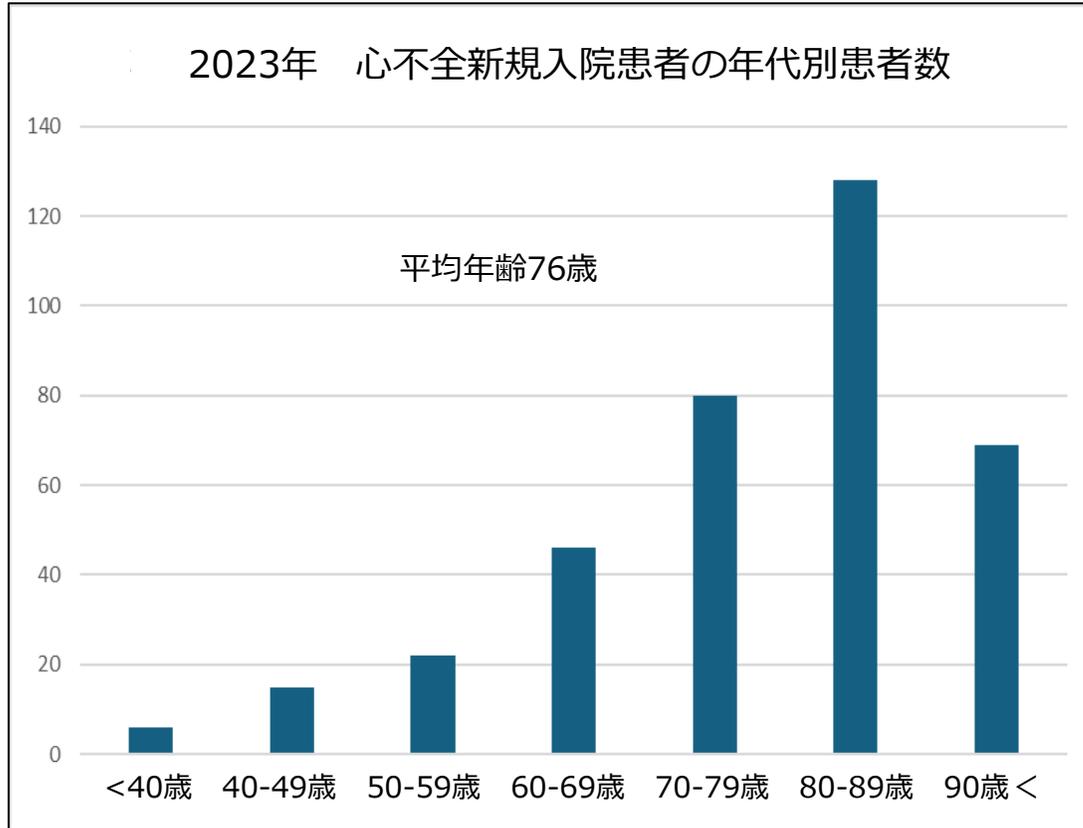
左室駆出率が低下した心不全を呈する高血圧性心疾患に関連するバイオマーカーの 同定と早期診断・治療戦略の開発

横浜労災病院 循環器センター・循環器内科
柚本 和彦

東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター
東京医科歯科大学大学院 医師学総合研究科 疾患多様性遺伝学分野
田中 敏博

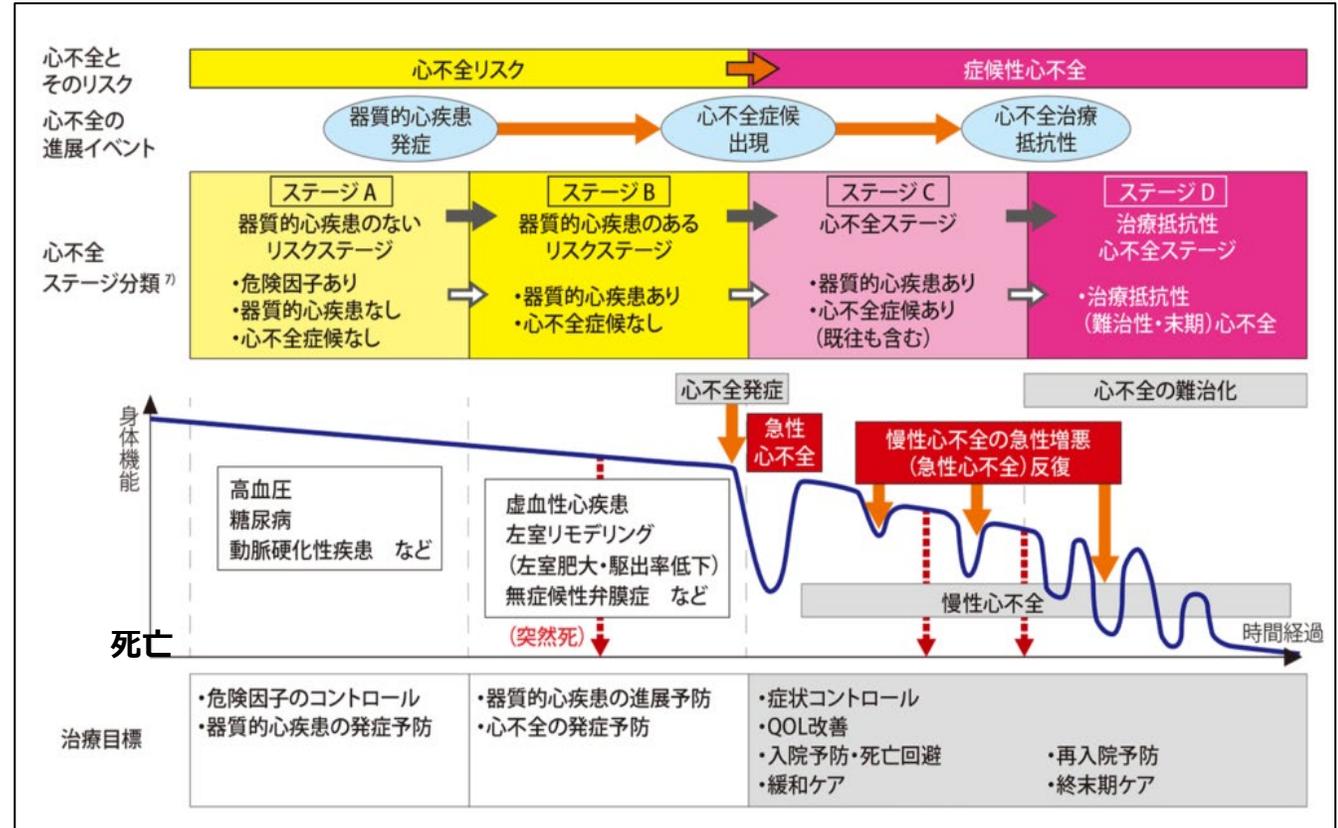
研究の背景

心不全入院患者年齢分布



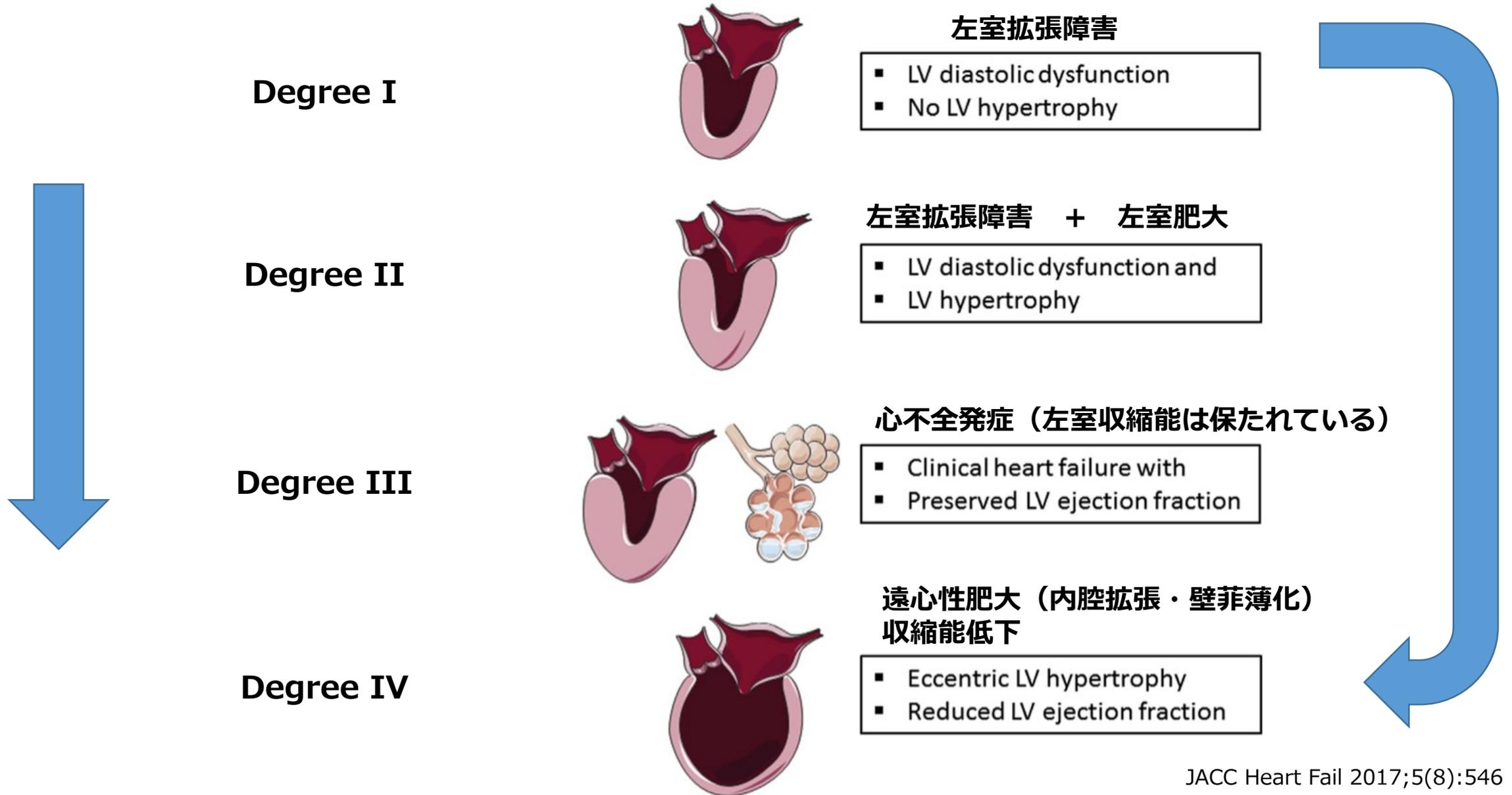
横浜労災病院2023年データ

心不全の進展ステージ

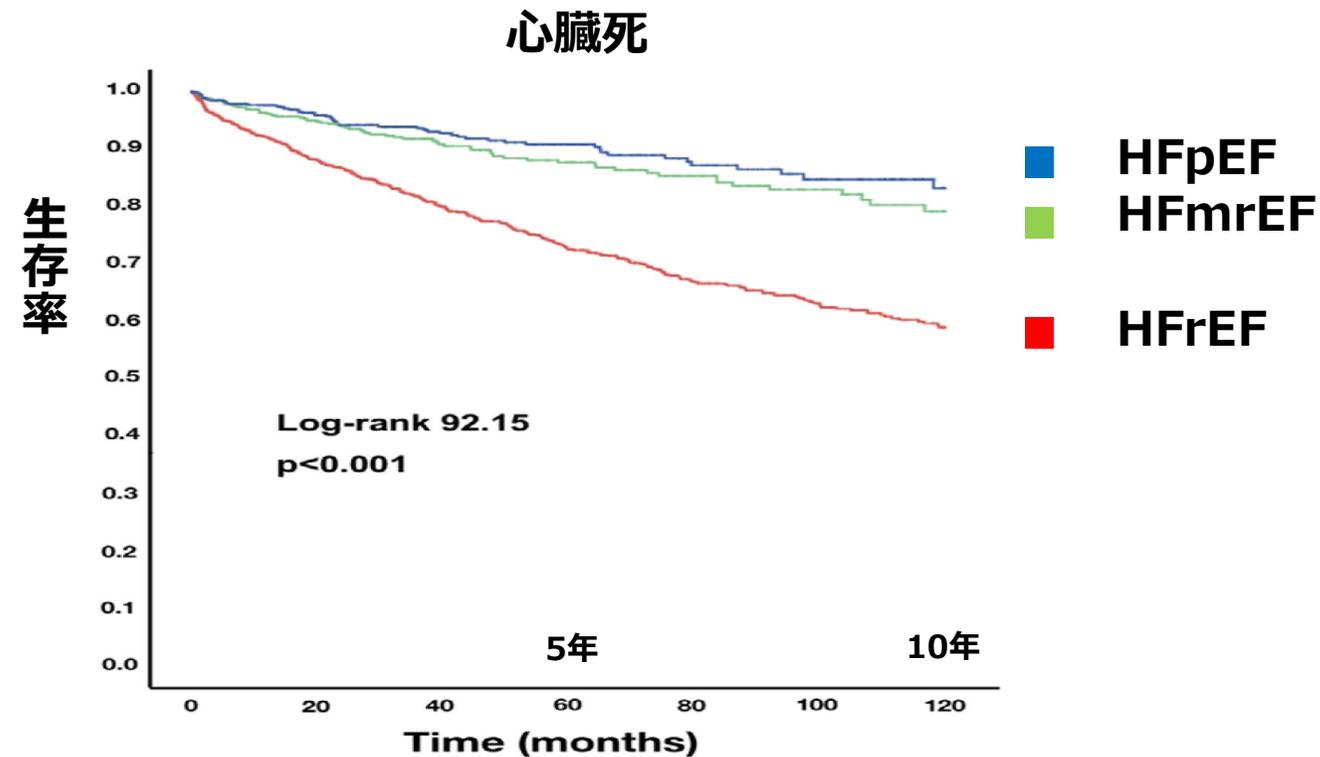


急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)

高血圧性心不全のメカニズム

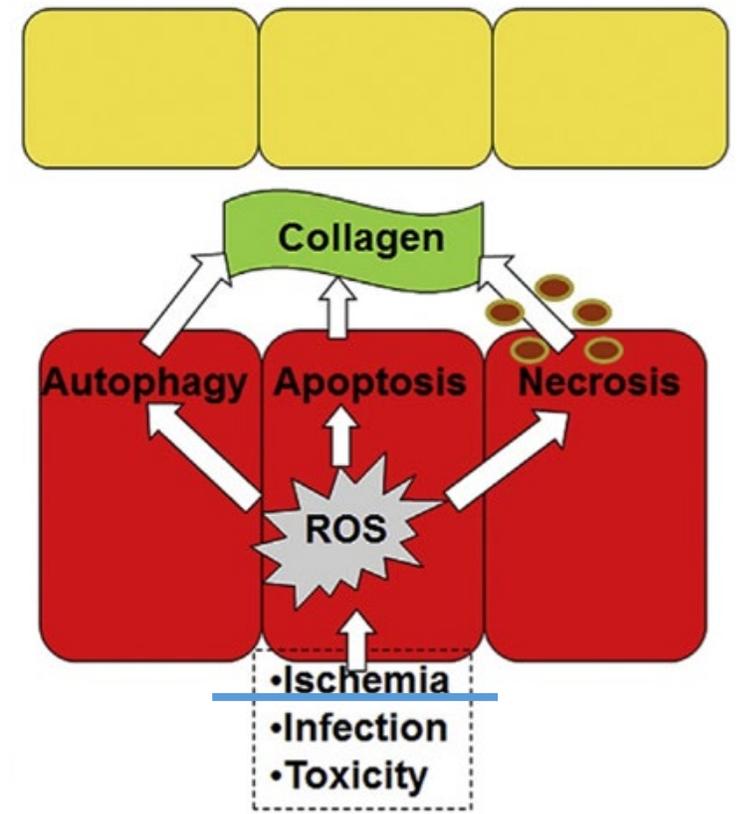
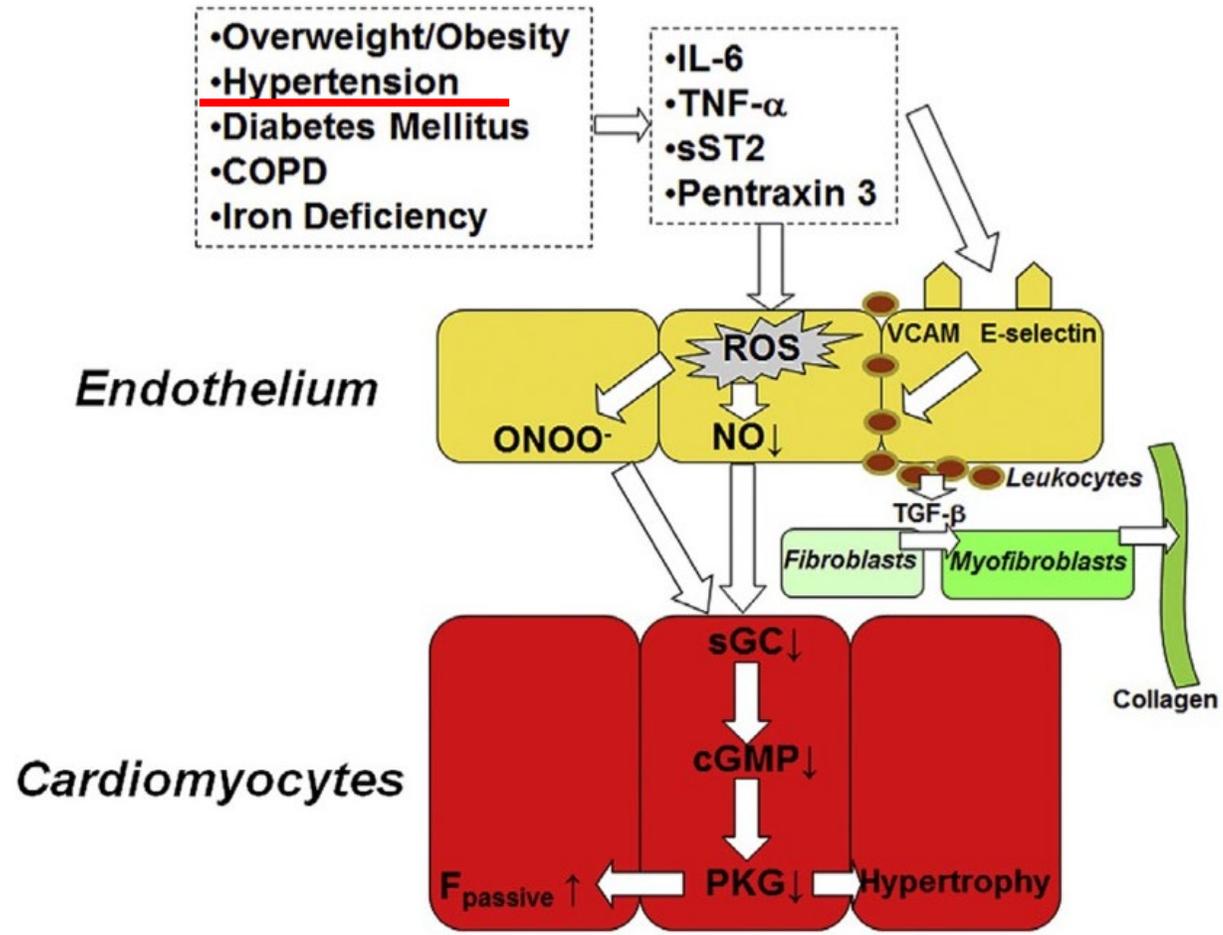


- HFrEF heart failure with reduced ejection fraction
左室駆出率が低下した心不全 (EF \leq 40%)
- HFmrEF heart failure with mildly reduced ejection fraction
左室駆出率が軽度低下した心不全 (40% $<$ EF $<$ 50%)
- HFpEF heart failure with preserved ejection fraction
左室駆出率が保たれている心不全 (EF \geq 50%)



HFpEF

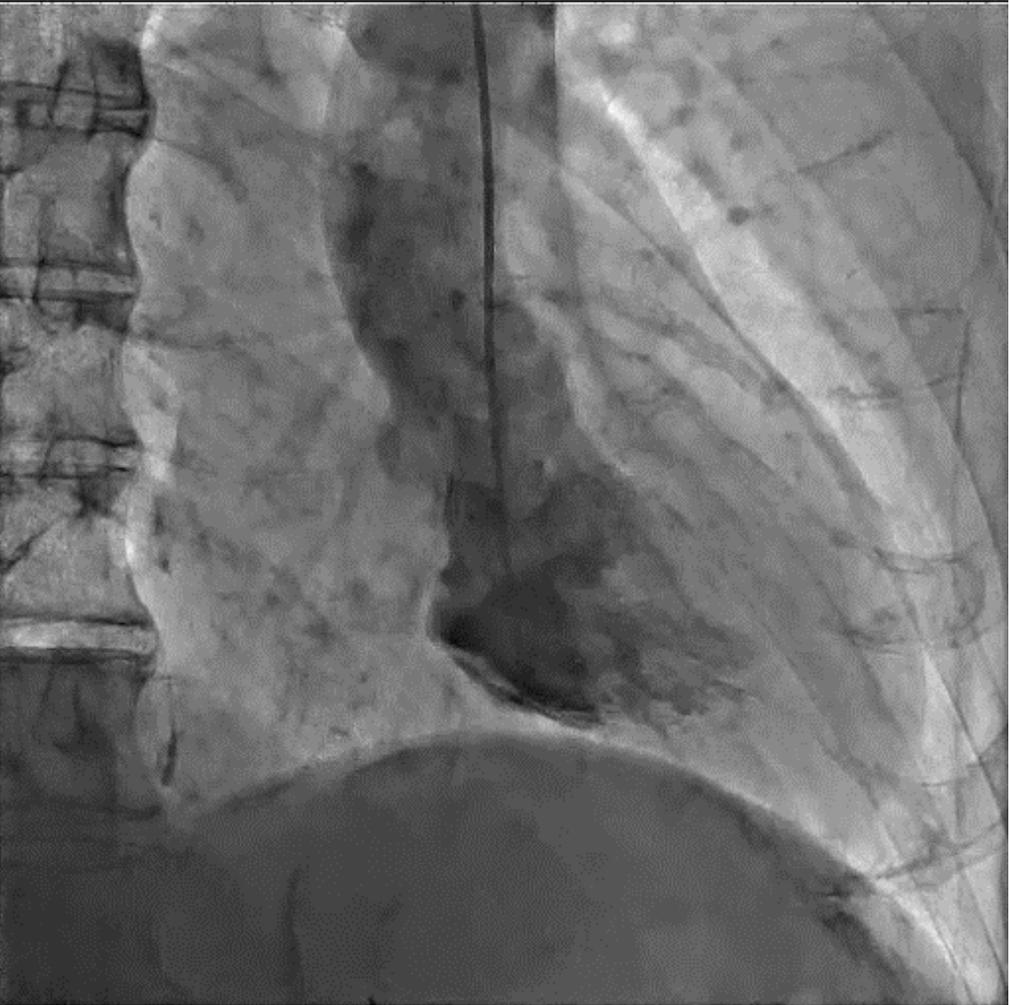
HFrEF



遺伝要因 + 環境要因 (高血圧)

ROS : Reactive Oxygen Species

高血压性心不全例



72y M 高血压

HFpEF



64y M 高血压

HFrEF

末期高血压性心疾患

研究の概要

2.2. 研究の目的

高血圧が心筋の線維化に及ぼす影響をゲノム解析、ゲノムメチル化解析の2階層にわたるオミックス解析で解明し、ヒトでのエビデンスを取得する。それにより、現時点では臨床的な診断が困難な高血圧性HFrEFの早期診断・治療戦略を開発する端緒とする。

3.3.1. 予定対象者数

低左心機能を呈する高血圧性心不全患者（高血圧性HFrEF） 56例

低左心機能を呈さない高血圧性心不全患者（高血圧性HFpEF） 56例

研究期間 研究実施許可後～令和9年3月31日

(補足資料)

横浜労災病院における令和5年の急性心不全による入院患者数356例。

そのうち虚血性心疾患を合併する虚血性心筋症140例、弁膜症28例、特発性心筋症35例を除外した例のうち高血圧の既往があり高血圧性心不全と診断された患者は94例でした。

そのうちHFrEFは42例、HFpEF32例でした。

3.2.1. 選択基準

研究参加への同意を得られた横浜労災病院循環器内科の成年患者

- 1) 同意取得前3か月以内に血漿BNP値が100 pg/mL以上もしくはは血清/血漿NT-proBNP値が300 pg/mL以上を呈する患者
- 2) 高血圧の既往、加療歴のある患者
- 3) 1年以内の冠動脈造影または冠動脈CTで冠動脈に有意狭窄のない患者
- 4) 冠動脈拡張術の既往のない患者
- 5) 3か月以内の心エコー、左室造影、MRIのいずれかで左室収縮能 $\leq 40\%$
比較群として左室収縮能 $\geq 50\%$ を呈する患者

3.2.2. 除外基準

特発性心筋症、心筋梗塞の既往、重症弁膜症、先天性心疾患、冠動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病
など高血圧以外の心不全の原因が明らかな症例

高度肥満 (BMI>35)

3.7. 研究のフロー及びスケジュールと試料・情報の取得方法

研究のフロー

1. 対象者に該当する患者が循環器内科を受診する際または入院中に循環器内科担当医が、本研究計画について文書を用いて口頭で説明し、文書にて同意を得る。
2. 同意取得後、看護師による通常の採血時にゲノムDNA抽出目的の採血（約5ml）を追加して行う。外部の検査会社(SRL)にゲノムDNA抽出を依頼する。
3. ゲノムDNA検体のゲノム解析とエピゲノム解析を別の検査会社に依頼し、検査会社からゲノム解析とエピゲノム解析のデータが納品される。納品されたデータは横浜労災病院で保管する。
4. 2. 及び3. に並行して、臨床情報を収集する。収集した臨床情報は匿名化（研究対象者識別ID）して共同研究機関（東京医科歯科大学）に移送する。研究対象者識別対応表は横浜労災病院循環器内科で保管する。
5. データを共同研究機関（東京医科歯科大学）に移送し、疾患バイオソースリソースセンターで解析する。データの保管は共同研究機関（東京医科歯科大学）内M&Dデータ科学センターストレージレンタルサービスを用いて行う。

東京医科歯科大学

臨床情報と
ゲノムデータ、エピゲノムデータ
(患者個人を容易に識別できる情報は除く)

横浜労災病院
外来・入院患者
同意取得
採血 データ保管

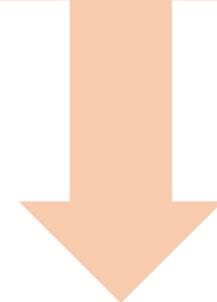


疾患バイオリソースセンター (BRC)

ゲノムデータ
エピゲノムデータ

データ解析

M&Dデータ科学センター (DSC)
ストレージ
レンタルサービス



成果を共有

採血管

SRL
採血管回収
ゲノム抽出

ゲノムDNA
ゲノムDNA

ゲノムデータ
エピゲノムデータ

データ取得外注先
ゲノムデータ
エピゲノムデータ

7.2. 生じる負担と予測されるリスク

DNA解析のため、5ml程度の量の採血（EDTA採血管）を行う。採血に際して、通常の採血と同様のリスクが生じる可能性がある。DNA解析研究の結果が、研究対象者に直接利益となるような情報をもたらす可能性はほとんどないため、本研究で得られた結果は原則として研究対象者には伝達しない。本研究では、誰の遺伝子を解析した結果であるかが分からないように個人情報を厳重に管理しているが、遺伝子解析の結果によっては、就職・結婚・保険への加入などに関して、現時点では予測できないような不利益が生じる可能性がないとはいえないため、管理には十分な注意を払う。

10. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

試料は保管しない。診療情報は匿名ID化の後、横浜労災病院循環器内科のコンピューターに保存する。また本研究では観察研究であるため、研究で使用する診療情報は通常の治療目的で使用される情報を逸脱するものではない。そのため、本研究終了後も通常の医療に伴う情報管理（医師法等の関連法規に従い）に準じて適切に保存される。本研究で得られる診療情報とゲノム情報、エピゲノム情報の組み合わせは非常に貴重なものであり、将来の研究に用いる可能性があるため、研究期間終了後も患者対応表を破棄した後に適切に保管する。共同研究機関（東京医科歯科大学）においては、東京医科歯科大学で定められている「研究データの保存・開示等に関するガイドライン」に沿って、対応表が破棄された診療情報、ゲノム情報、エピゲノム情報を論文等の成果発表後10年間保管する。