

## 心臓線維化を反映する血液バイオマーカーの探索

長尾 学

神戸大学大学院医学研究科 立証検査医学分野

### 【研究の背景】

心臓線維化は、高齢者心不全の特徴である“左室駆出率が保持された心不全 (HfPEF)”において、左心室の硬さ (stiffness) を上昇させる主因である一方、高血圧や糖尿病といった非心疾患によっても進行するため、HfPEF の予兆を画像診断検査の対象とならない早期ステージで検知することは困難である。

### 【目 的】

血液から心臓線維化の程度を把握し、HfPEF 発症予防のための早期介入を可能にする、バイオマーカーを探索することが本研究の目的である。

### 【方 法】

過去に報告された心疾患患者の心臓組織・血液を用いたオミクス解析より<sup>1,2)</sup>、有望な分子マーカーを選定した。神戸大学病院を受診した心疾患患者 48 例の造影 CT 検査によって測定した心臓線維化指標 (Extracellular volume; ECV) と、選定した血液中タンパク質との相関を検証した。血液中のタンパク質の測定には市販の ELISA kit を用いた。

### 【結 果】

Mac-2 binding protein glycosylation isomer; M2BPGi, Fibroblast activation protein ( $\alpha$ ); FAP, Cartilage intermediate layer protein; CILP, Follistatin-like 3; FSTL3 と造影 CT によって得られた ECV の相関係数はそれぞれ、 $R^2=0.0012$ ,  $0.0021$ ,  $0.0932$ ,  $0.0055$  と低値であった。NTproBNP と ECV 値の相関は  $R^2=0.1891$  であり、従来の心筋マーカーの方が優位な相関を示した。

### 【考 察】

ECV 値は、心臓組織における間質の浮腫も反映するため、必ずしも純粋な細胞外マトリクス蛋白質の量を反映した値ではないということや、血液中のタンパクは心臓以外の臓器からも分泌されている可能性があることなどが、本研究のリミテーションとなっていると考えられる。今後、より精度の高い心臓線維芽細胞特異的な分泌タンパクの探索が必要である。

また、今回の研究は少数例の血液検体を用いた検証であったため、候補となる分子マーカーが見つかった場合は、大規模心不全コホートを用いた、より詳細な検証が必要となる。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

HfPEF に有効な治療薬が乏しい現状を考慮すると、いかに早期に心臓の線維化を察知し、予防的介入を行えるかどうか

が、患者の予後に直結する。臨床的には心不全の基礎となる心疾患をすでに有する状態(ステージ B)や、症候性心不全を発症した状態(ステージ C)では、心臓超音波検査をはじめとした各種検査を施行するが、この時点では心室リモデリングは既に進行しており、予防のタイミングは逸している。

本研究で探索する心臓線維化マーカーは、通常では心臓精密検査の対象とはならないが、生活習慣病患者のように心不全リスクのある状態で(ステージ A)、心臓線維化を検出することを目的としている。本研究が進展した際には、心不全発症予防を目的とした早期介入が可能となるだけでなく、医療経済への負担軽減も期待できる。

#### 【参考・引用文献】

- 1) Shah AM, Myhre PL, Arthur V, Dorbala P, Rasheed H, Buckley LF, Claggett B, Liu G, Ma J, Nguyen NQ, et al. Large scale plasma proteomics identifies novel proteins and protein networks associated with heart failure development. *Nat Commun.* 2024;15:528. doi: 10.1038/s41467-023-44680-3
- 2) Dubin RF, Deo R, Ren Y, Wang J, Pico AR, Mychaleckyj JC, Kozlitina J, Arthur V, Lee H, Shah A, et al. Incident heart failure in chronic kidney disease: proteomics informs biology and risk stratification. *Eur Heart J.* 2024;45:2752-2767. doi: 10.1093/eurheartj/ehae288