



2023年6月2日

分野：生命科学・医学系

キーワード：TGCV、予後、エビデンス、生存率

希少心臓難病・中性脂肪蓄積心筋血管症（TGCV）の 予後に関する調査報告

【研究成果のポイント】

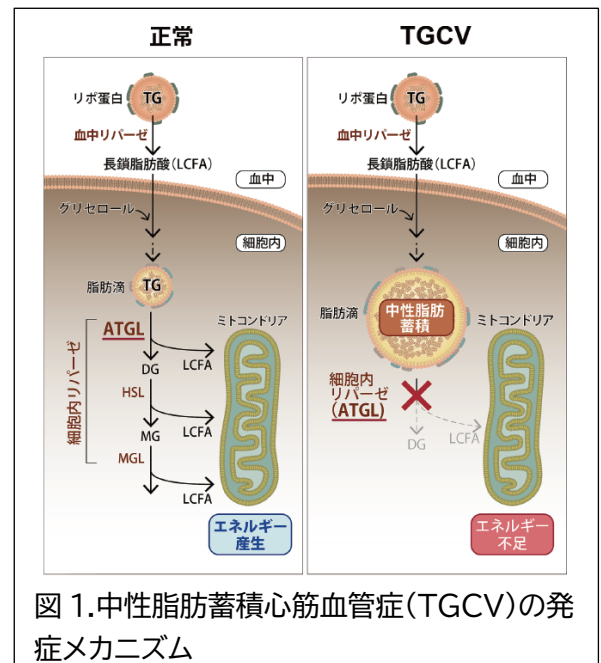
- ◆ 中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)^{※1}は、2008年にわが国の心臓移植待機症例から見いだされた原因不明、治療法未確立、長期の療養を要する希少心臓難病である。
- ◆ 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業・厚生労働省難治性疾患政策研究事業 TGCV研究班は、TGCVレジストリを立ち上げる等、本症の患者数、予後について検討した。
- ◆ 2022年12月現在、TGCVの累積診断数は640例。内訳は原発性TGCVが11例、特発性TGCVが629例であった。前者では6例が後者では87例が死亡していた。
- ◆ 特発性TGCVの3年生存率、5年生存率はそれぞれ80.1%、71.8%であった。
- ◆ TGCVの予後は、代表的指定難病である拡張型心筋症のそれと同等であった。本症の早期指定難病化と治療法開発の加速が重要である。

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科中性脂肪学共同研究講座の平野賢一特任教授(常勤)、同講座の原康洋特任研究員(常勤)、同大学医学部附属病院未来医療開発部データセンターの山田知美特任教授(常勤)及び平野賢一特任教授(常勤)が代表研究者を務める日本医療研究開発機構(AMED) 難治性疾患実用化研究事業・厚生労働省難治性疾患政策研究事業の中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)研究班は、TGCVの予後に関してレジストリ研究^{※2}等をもとに分析して公開しました。

TGCVは、原因不明、治療法未確立、長期の療養を要する心臓難病です。今回の調査の結果、その生存率は、代表的循環器指定難病である拡張型心筋症のそれと同等であることが判明しました。本症の指定難病化と治療薬の早期承認が強く望まれます。

本研究成果は、2023年2月10日に米国科学誌「Molecular Genetics and Metabolism Report」(オンライン)、並びに2023年5月24日に「JACC:Advances」(オンライン)に掲載されました。





Press Release

❖ 研究の背景

TGCVは、2008年、我が国の心臓移植待機症例から見いだされた新規心臓難病です。罹患臓器・細胞の主たるエネルギー源である長鎖脂肪酸（Long chain fatty acids, LCFA）の細胞内代謝異常の結果、蓄積するTGによる脂肪毒性とLCFAが供給されないためのエネルギー不全を生じると考えられています(図1)。2009年から厚生労働省、日本医療研究開発機構(AMED)等の難治性疾患関連事業として疾患概念確立、診断基準策定、特異的治療法の開発が行われてきました。

❖ 研究の内容

TGCV 研究班は、オールジャパンの研究組織として情報収集、レジストリ構築等を行い、現時点での患者数、予後について検討しました。2022年12月現在、TGCVの累積診断数は640例、内訳は原発性TGCVが11例、特発性TGCVが629例でした。前者では6例が、後者では87例が死亡していました。特発性TGCV患者の3年生存率、5年生存率はそれぞれ80.1%、71.8%でした(表1)。

診断年齢	平均	64.8才
心臓疾患の頻度	冠動脈疾患	74.9%
	心不全	71.0%
	心室性不整脈	26.2%
併存疾患	糖尿病	55.7%
	高血圧	68.3%
	脂質異常症	66.1%
	慢性腎臓病	57.4%
生存率	3年生存率	80.1%
	5年生存率	71.8%
5年間の心血管イベント数、内訳		
	死亡数(合計)	39例
	心血管死	27例
	非心血管死	4例
	不明	8例
	非致死性心血管イベント回数(合計)	55回
	冠動脈血行再建	21回
	脳卒中	6回
	心不全入院	32回
	除細動器の適切作動	5回

表1 特発性TGCV 183例の合併症、生存率

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

TGCVの予後は、代表的指定難病である拡張型心筋症のそれと同等でした。本症の早期の指定難病化、治療法開発加速のために産・患・官・学により一層の連携、医学研究・臨床試験における患者・市民参画(Patient-public involvement)の取り組みの促進が必要です。

❖ 特記事項

本研究成果は、2023年2月10日に米国科学誌「Molecular Genetics Metabolism Report」(オンライン)に掲載されました。

タイトル: "A novel homozygous missense mutation in PNPLA2 in a patient manifesting primary triglyceride deposit cardiomyovasculopathy"

著者名: Yasuhiro Hara¹, Yoshihiko Ikeda², Hayato Kimura³, Shinsaku Shimamoto³, Mao Ishikawa¹, Kuniyoshi Kobayashi⁴, Hironori Nagasaka⁵, Hisashi Shimoyama³, Ken-ichi Hirano¹ (*)

所属:

1. 大阪大学 大学院医学系研究科 中性脂肪学共同研究講座
2. 国立循環器病研究センター 臨床検査部
3. 市立伊丹病院 病理診断科
4. 福岡大学筑紫病院 内分泌・糖尿病内科
5. 岩手県立胆沢病院 小児科

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygm.2023.100960>

本研究成果は、2023年5月24日に米国科学誌「JACC:Advances」(オンライン)に掲載されました。

タイトル: "Overall survival rate of patients with triglyceride deposit cardiomyovasculopathy"

著者名: Ken-ichi Hirano¹ (*), Hideyuki Miyauchi², Yusuke Nakano³, Yuko Kawaguchi⁴, Satomi Okamura⁵, Yuki Nishimura⁵, Tomohiro Onishi³, Shinichiro



Press Release

Fujimoto4, Tomomi Yamada5, Tetsuya Amano3

所属:

1. 大阪大学 大学院医学系研究科 中性脂肪学共同研究講座
2. 千葉大学 大学院医学研究院 循環器内科学
3. 愛知医科大学 医学部循環器内科
4. 順天堂大学 大学院医学研究科循環器内科学
5. 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンター

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100347>

本研究は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 TGCV 研究、日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業 (22ek0109479h0003) の一端として行われました。

❖ 用語説明

※1 中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)

Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy、平野賢一特任教授(常勤)らが我が国の心臓移植待機症例から見出した新規難病 (N Engl J Med. 2008)。細胞内 TG 分解酵素である Adipose triglyceride lipase 遺伝子のホモ型変異を持つ原発性と ATGL には変異を認めない特発性に分類され、血清 TG 値や肥満度とは無関係に、冠動脈や心臓に TG が蓄積する。これまで想定されていなかった TG の生体における役割を示すモデル疾患でもある。2009 年から厚生労働省や日本医療研究開発機構の難病事業として診断法、治療法開発が進められている。大阪大学でアカデミア開発された治療薬 CNT-01 は、厚生労働省から先駆け医薬品指定を受け、現在、国内製薬企業が検証的治験を実施している。

※2 レジストリ研究

特定の疾患を持つ患者の情報を登録、集計、解析して、その疾患に罹患している患者数、診療内容、予後等明らかにすることにより、診療内容の改善、治療法の開発等に繋げる研究手法。

【平野賢一特任教授(常勤)のコメント】

今回明らかになった TGCV の予後は、代表的循環器指定難病である拡張型心筋症のそれと同等であり、可能な限り早期の指定難病化、治療薬の開発が必要と考えています。

❖ 近日開催予定のセミナー

イベント名:一般社団法人 中性脂肪学会 (代表理事 平野賢一)第6回学術集会

URL:<https://tgbm.org/special/>

開催日時:2023年7月1日(土)

開催様式: オンライン(参加費は無料)

テーマ:希少難病患者と家族が直面する困難 -特発性 TGCV を考える

セッション1:TGCV 診断と予後に関する最新学術エビデンス

特別講演(1):難治性疾患としての心筋症への取り組み

セッション2:実臨床 このように診断しました 特発性 TGCV

セッション3:TGCV 患者会 発足10年を迎えて -明るい未来のために! つなげよう、支援の輪-

代表理事講演:1日でも早くこの難病を克服する

Press Release

❖ 参考 URL

平野賢一 特任教授(常勤)

研究者総覧 URL <https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/9df4c433747552f7.html>

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

平野賢一 (ひらのけんいち)

大阪大学 大学院医学系研究科 中性脂肪学共同研究講座 特任教授(常勤)

TEL/FAX: 06-6872-8215

E-mail: khirano@tg.med.osaka-u.ac.jp

<報道に関すること>

大阪大学 大学院医学系研究科 広報室

TEL: 06-6879-3387

Email: medpr@office.med.osaka-u.ac.jp