

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月20日現在

機関番号：10101	
研究題目：挑戦的萌芽研究	
研究機関：2011-2012	
研究番号：23659574	
研究科題名（和文）	心筋交感神経機能解析の再評価：定量的 PET 検査との対比検討
研究科題名（英文）	Reevaluation of cardiac neuronal function: Comparison with quantitative PET study
研究代表者	
玉木 長良 (TAMAKI NAGARA)	
北海道大学・大学院医学研究科・教授	
研究者番号：30171888	

研究成果の概要（和文）：MIBG による交感神経機能指標と、PET 検査で得られる節前・節後交感神経機能指標と対比した。MIBG の心筋集積は PET で得られる節前交感神経機能と高い相関が得られ、その信憑性を確認できた。ただ心筋局所解析では、PET の方がより心筋への均一な集積がみられ、PET の高い定量性が確認できた。他方、PET で算出される節後交感神経機能（受容体機能）は MIBG の心筋集積とはあまり相関がなく、むしろ心筋からの洗い出しと相関があった。このように PET 検査で得られる節前・節後交感神経機能指標と対比することで、MIBG で得られる機能情報の意義の理解を深めることができた。

研究成果の概要（英文）：In order to facilitate understanding of cardiac neuronal function, the parameters estimated by MIBG imaging was compared with quantitative presynaptic and postsynaptic functional parameters obtained by cardiac PET studies. MIBG myocardial uptake was closely correlated with presynaptic function estimated by PET. Regional myocardial analysis indicated that more homogenous distribution on PET presynaptic function than MIBG uptake. Furthermore, postsynaptic (receptor) function estimated by PET closely correlated with MIBG washout from the myocardium but not MIBG myocardial uptake. These comparative studies may help better understanding of various myocardial MIBG parameters.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000 円	840,000 円	3,640,000 円

研究分野：放射線医学

研究費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線医学

キーワード：MIBG, 交感神経機能、受容体機能

## 1. 研究の背景

心不全では交感神経機能が障害され神経終末のカテコラミン濃度が上昇した結果、心筋受容体の down regulation を生じる。これに基づき心不全の治療に $\beta$ 遮断薬が用いられるが、心不全を増悪させる場合もあり、病態に適した治療が求められる。欧米では C-11 CGP12177 による PET 検査とされるが、比放射能の高い製剤の合成など高度の技術を要する。我々は近年簡便でかつ高い比放射能を得る合成法を確立している。臨床的検討では心不全例で受容体密度が健常例に比べて半分以下に低下していることを報告した。また 2008 年には心筋局所の交感神経伝達機能の定量的解析法を目指して C-11 hydroxyephedrine (HED) の合成に成功している。両者を用いて統合的な心筋交感神経・受容体機能の定量解析が可能となる。

## 2. 研究の目的

次の 3 点を主眼として PET による統合的心筋交感神経・受容体機能解析法の確立を目指し実用化につなげる。

- (1) C-11 標識 HED を用いてヒトでの局所心筋交感神経機能の解析法を確立する。
- (2) 心不全例による病態評価と薬物療法での変化の検討を通して臨床的価値を検証する。
- (3) MIBG で異常を呈する種々の疾患に応用し、統合的心筋交感神経・受容体機能解析の視点からの病態解明を行う。

## 3. 研究の方法

これまで先駆的に行ってきた C-11 標識 CGP1217 による心筋 $\beta$ 受容体機能を計測に加えて、今回新しく合成に成功した C-11 標識 HED を用いて心筋交感神経機能の指標として心筋への親和性(Kd)を測定する。両者を用いて統合的心筋交感神経・受容体機能解析法を

確立する。この方法を心不全の重症度判定、薬物療法による変化などを介して心筋性状の把握に利用し、最終的には最適治療法の選択につなげる。またこれまで種々の心筋障害や神経疾患で MIBG の異常所見を呈することが確認されていたが、これらの病態解明を神経伝達機能と受容体機能の観点から統合的に進め、本検査法の意義を示す。他方心筋局所の受容体機能解析法も導入し、手術症例で得られる病理組織所見と対比して、PET による測定法の妥当性を検証する。最終的には交感神経の pre と post の両者の機能解析を統合的に行うことで交感神経・受容体機能計測法を確立する。

## 4. 研究成果

(1) この目的に C-11 標識 hydroxyephedrine (HED) の合成を、北大病院に設置されたサイクロトロンと合成装置を用いて行い、昨年は薬剤の純度と安全性を確認し、院内自主臨床試験委員会で承認を得て、臨床を開始した。

健常例 10 例での検討では HED の心筋集積は高く、その左室心筋内集積は均一であった。また心不全例では下壁を中心に側壁にかけての集積が低下していた。これは MIBG で得られた心筋局所集積の所見とよく一致していた。ただ MIBG で得られる下壁の集積低下は一部横隔膜による吸収の影響を受けていることも確認でき、MIBG の検査の際に腹臥位撮像をすることで、横隔膜の位置を下げ、吸収の影響を低減させることで HED に類似した心筋局所の所見が得られることも確認できた。

(2) HED の心筋集積の定量的指標として、投与から 40 分までの動脈内濃度を分母とし、30-40 分後の心筋集積の割合を分子とした Retention index (RI) を算出した。これまで行った健常 8 例および心不全 4 例での検討では、RI は心不全例で健常例に比べて約半分程度まで有意に低下することが確認できた (図 1)。また同時に施行

した MIBG で得られた心筋・縦隔比(H/M)も同様に有意に低下していた(図1)。また両者の指標には有意な正の相関が得られた。

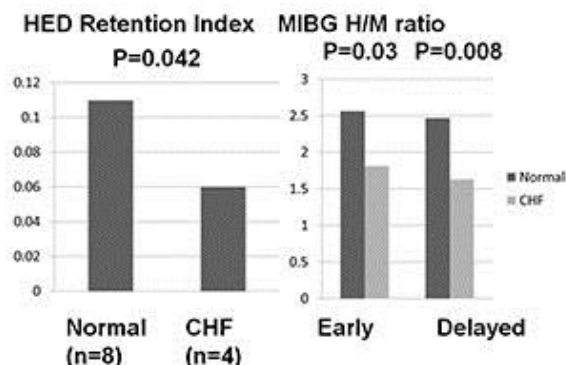


図1：健常例と心不全例の HED の集積指標の Retention index と MIBG で用いられる心筋縦隔比(H/M ratio)

目的通り C-11 標識 HED の合成とその安全性試験に成功し、臨床検討を開始することができた。初年度に計画をしていた健常例での検討をほぼ終了し、これに基づいて次年度には心不全例の検討まで進めることができた。また PET の高い定量性を利用して、HED の親近集積の定量的指標(Retention index: RI)を算出し、これまで MIBG で広く利用されてきた心筋・縦隔比(H/M比)と対比することで、双方の妥当性の確認もできた。

他方交感神経受容体機能評価も併せて実施する予定であったが、C-11 標識 CGP12177 の合成にはきわめて手間がかかり、十分な合成をこの二年間に実施することができなかった。従ってこの期間での節前・節後交感神経機能の統合的な解析はできないままに終わった。

他方、交感神経機能と重症不整脈との関係が注目されている。どのような症例に植え込み型除細動器(ICD)が必要かについて、臨床では議論が進んでおり、MIBG でその適用を決められないか、注目されている。心筋全体の交感神経機能の指標と共に心筋局所の異常も関連があるとの報告もある。この点 HED は心筋交感神経機能指標として高い定量性を示すこと、また心筋

集積性が高く心筋局所の集積度についても詳細な検討ができること、などがあり、この分野での成果が期待が大きい。現在 HED を用いた不整脈疾患での応用を開始したところであり、今後この分野での新しい検査法の有効性が示されることが期待される。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

1. Ohte N, Narita H, Iida A, Fukuta H, Iizuka N, Hayano J, Kuge Y, Tamaki N, Kimura G: Cardiac  $\beta$ -adrenergic receptor density and myocardial systolic function in the remote noninfarcted region after prior myocardial infarction with left ventricular remodelling. Eur J Nucl Med Mol Imaging 39: 1246-1253, 2012 (査読有)

2. 玉木長良, 吉永恵一郎, 久下裕司: 交感神経と循環器疾患 交感神経イメージング. Cardiac Practice, 23 (2): 143-147, 2012 (査読有)

[学会発表] (計8件)

1. Tamaki N: Adrenergic imaging for possible indication of implantable cardioverter defibrillator (ICD). Symposium: Imaging to select appropriate treatment in cardiology. EANM '12, Milano Congressi Piazzale Carlo Magno (Italy), 2012. 10. 27-31

2. 吉永恵一郎, 富山勇輝, 加藤千恵次, 真鍋治, 葛西克彦, 森祐希, 千葉知, 西嶋剣一, 玉木長良: Prone 体位撮像により 123I MIBG SPECT の心筋局所集積は改善し 11C hydroxyephedrine PET に近づく. 第52回日本核医学会学術総会, 札幌市, ロイトン札幌 2012. 10. 12

3. Yoshinaga K, Katho C, Mori Y, Tomiyama Y,

Manabe O, Kasai K, Chiba S, Magota K, Tamaki N. Prone position acquisition of myocardial 123I metaiodobenzylguanidine (MIBG) SPECT shows closer regional uptake to 11C hydroxyephedrine PET. The 59th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine, Miami Beach Convention Center (USA), 2012. 6. 9-13

4. Katoh C, Kasai K, Tomiyama Y, Manabe O, Magota K, Yoshinaga K, Tamaki N. The algorithm to quantify the myocardial sympathetic nerve function with 11C-Hydroxyephedrine (HED) and 3D-PET. The 59th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine, Miami Beach Convention Center (USA), 2012. 6. 9-13

5. Magota K, Hattori N, Katahata J, Kasai K, Kawanabe K, Naya M, Tsujino I, Yoshinaga K, Tamaki N. Quantification of left ventricular ejection fraction using gated C-11-hydroxyephedrine PET. The 59th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine, Miami Beach Convention Center (USA), 2012. 6. 9-13

6. 加藤千恵次、葛西克彦、富山勇輝、真鍋治、吉永恵一郎、玉木長良：3次元収集 11C-HED 心筋 PET における交感神経定量プログラムの開発。第 71 回日本医学放射線学会総会、横浜市、パシフィコ横浜、2012. 4. 12-15

7. 吉永恵一郎、加藤千恵次、真鍋治、葛西克彦、千葉知、西嶋 劍一、玉木長良：<sup>11</sup>Chydroxyephedrine PET との比較による 123I metaiodobenzylguanidine (MIBG) SPECT の心筋局所集積の特徴。第 51 回日本核医学会学術総会、つくば市、つくば国際会議場、2011. 10. 27-29

8. Yoshinaga K, Katoh C, Manabe O, Kasai K, Chiba S, Nishijima K, Tamaki N. Characterization of myocardial 123I metaiodobenzylguanidine (MIBG) distribution in comparison with 11C hydroxyephedrine PET in normal subjects.

The 58th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine, San Antonio Convention Center (USA), 2011. 6. 4-8

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

玉木 長良 (TAMAKI NAGARA)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：3 0 1 7 1 8 8 8

### (2) 研究分担者

吉永 恵一郎 (YOSHINAGA KEIICHIRO)

北海道大学・大学院医学研究科・特任教授

研究者番号：3 0 4 3 5 9 6 1

服部 直也 (HATTORI NAOYA)

北海道大学・大学院医学研究科・特任講師

研究者番号：3 0 5 6 8 4 9 9

西嶋 劍一 (NISHIJIMA KENICHI)

北海道大学・大学院医学研究科・特任講師

研究者番号：6 0 3 6 4 2 5 4

