

平成 21 年 5 月 21 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006～2008

課題番号：18591359

研究課題名 (和文)

梗塞後リモデリング心における交感神経β受容体密度に関する研究

研究課題名 (英文)

Myocardial β-receptor density in patients with a prior myocardial infarction and left ventricular remodeling

研究代表者

大手 信之 (OHTE NOBUYUKI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：10185332

研究成果の概要：健常者 10 例、陳旧性心筋梗塞患者 15 例を対象にポジトロントレーサーとして [C11]CGP-12177 を用いて心臓 PET 検査を施行した。健常者に比べ陳旧性心筋梗塞患者において左室中央部体軸断面全体における心筋交感神経β受容体密度は有意に低値であった。陳旧性心筋梗塞群では、心筋梗塞部が対側(remote normal)部に比してβ受容体密度が有意に低値であり、さらに梗塞対側部と健常者対応部のβ受容体密度を比較するとき、梗塞対側部で有意に低値であった。これらの結果より、心筋梗塞後心において、心筋梗塞部はもとより梗塞対側部においても心筋交感神経β受容体密度が健常心に比べ低下していることが判明した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,500,000	0	1,500,000
2007 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	600,000	4,100,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：心臓、PET、CGP-12177、交感神経、β受容体

1. 研究開始当初の背景

急性心筋梗塞において、発症後急性期から慢性期にかけて左室健常(梗塞対側)部心筋にリモデリング(遠心性拡大と壁肥厚)が生じ、患者生命予後の悪化に関与することが知られている。そこで左室リモデリングが、どのようなメカニズムで梗塞心の予後を悪化させるのか、その病態をポジトロントレーサーとして心筋酸素代謝を反映する [11C]acetate を用いて検討してきた。我

われは、梗塞後亜急性期に左室リモデリングによる壁応力増加の影響を受けて梗塞対側健常部心筋の酸素代謝が亢進を来していることを報告してきた (Ohte et al. J Nucl Med 43:780-785, 2002)。その後、慢性期のリモデリング心の梗塞対側健常部心筋酸素代謝について、急性期の高代謝活性が慢性期には心筋の疲弊をもたらし、結果として正常よりもむしろ低下していることが心不全の原因ではないかとの仮説のもとに、心筋梗

塞患者と健常者間で同一部位の心筋酸素代謝を検討し、梗塞対側領域の心筋酸素代謝が健常者対側部心筋に比して有意に低下していることを明らかにした。また、梗塞対側部の心筋収縮能を心筋ストレーンエコー法で検討したが、同部の収縮能は、健常部と梗塞部のほぼ中間の値を呈し、心筋酸素代謝の低下を反映する所見であった(Ohte et al. J Nucl Cardiol 2009;16:73-81)。

また、梗塞対側部の心筋血流がどのような病態にあるかは興味あるところであるが、われわれは心筋 SPECT において唯一定量性が担保された指標である洗い出し率(washout rate)を用いて検討を行った。梗塞後リモデリング心において運動負荷 201Tl 心筋 SPECT を施行し、梗塞対側健常部と非定型胸痛患者対側部分の washout rate を比べたところ梗塞対側健常部で有意に washout rate が遅く、潜在性の心筋虚血(冠予備能低下)が証明された(Goto, Ohte, et al. J Nucl Cardiol 2005;12:179-185)。これらの結果は、左室リモデリング心の梗塞対側部心筋が、血流面、代謝面、機能面のいずれもが、健常部に比して障害されていることを示した。

さて、 β 遮断薬投与が梗塞患者の生命予後を改善することは良く知られた事実である。我われも、梗塞発症後亜急性期に β 遮断薬が梗塞対側健常部の心筋酸素代謝の亢進を、直接作用および心拍数低下を介して健常者レベルにまで正常化することを報告してきた(Ohte et al. J Nucl Med 43:780-785, 2002)。この作用が、 β 遮断薬が梗塞患者の予後改善に関係する機序の一部かもしれない。 β 遮断薬の心臓に対する効果を考えると、効果を受ける側すなわち心筋側の交感神経 β 受容体の密度を知る必要がある。一般的に不全心においては、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィにおける ^{123}I -MIBG 高 washout rate 所見などから交感神経機能亢進状態があると思われるが、このとき果たして交感神経 β 受容体はどのようなモジュレーションを受けているのであろうか?我われは、交感神経 β 受容体の ($\beta 1$ 、 $\beta 2$ 非選択性) リガンドであるポジトロントレーサー ^{11}C CGP 12177 を用いて、心断層面上で β 受容体の分布密度を画像化し、Delforge の式を用いて心筋局所の β 受容体密度を定量した(Delforge J et al. J Nucl Med 32:739-748, 1991)。

2. 研究の目的

陳旧性心筋梗塞患者において、梗塞対側部局所心筋における交感神経 β 受容体密度を定量し、同部の病態を明らかにすること。

3. 研究の方法

(1) 研究の対象

名古屋市立大学病院通院中の陳旧性心筋梗塞患者 15 名(前壁梗塞 11 例、下壁梗塞 4 例)および健常成人 10 名。研究参加に際し全員から同意書を得た。また研究プロトコールは、名古屋市総合リハビリテーションセンターの倫理委員会の承認を得て行われた。

(2) 心筋 β レセプターリガンド ^{11}C CGP-12177 の合成方法

心筋 β レセプターリガンド ^{11}C CGP-12177 の合成経路として、 ^{11}C phosgene から CGP-12177 への ^{11}C の転移が必要となる。以下にその反応経路を示す。

- ① 水素添加高純度窒素ガスをプロトン照射し、 $^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$ 核反応を経て直接 ^{11}C CH₄ を合成する。
- ② 製造した ^{11}C CH₄ を、液体アルゴン温度に冷却したポラパック Q カラムに捕集し、He ガスにて他のガス等を追い出す。
- ③ ポラパック Q カラムを室温に加温し、予め塩素ガスを導入済みのガスタイトシリンジ内に、He ガスにて導入する。
- ④ ^{11}C CH₄ と塩素の混合ガスを 560°C 程度の電気炉に通し、 ^{11}C CCl₄ にする。
- ⑤ ^{11}C CCl₄ を、320°C 程度で酸化鉄触媒を通して酸化し、 ^{11}C phosgene とする。 ^{11}C phosgene を、予め還元しておいた CGP-12177 合成用前駆体と反応させ、 ^{11}C CGP-12177 を合成する。
- ⑥ 上記粗合成物を、HPLC にて分取する。
- ⑦ 光学異性体を分離し S 体のみを取り出す。
- ⑧ 溶離液を蒸発乾固して除去後、残渣を注射用蒸留水で洗って回収し、0.22 μm フィルターを通して、注射用薬剤とする。 ^{11}C CGP-12177 合成用前駆体の準備
- ⑨ CGP-12177 前駆体は不安定なので、安定な一段階前の前駆体である、D,S-[1-(2-AMINO-3-NITROPHENOXY)-3-(N-TERT-BUTYLAMINO)PROPAN-2-OL を水素で palladium/carbon 触媒存在下で都度(数ヶ月に一度)還元し、 ^{11}C CGP-12177 合成用前駆体とする。この過程は、名古屋市総合リハビリテーションセンター病院所属の専門有機化学者の協力を得て行った。

(3) 薬剤投与方法

- 投与量 : Injection-1 5mCi (185MBq), >3mCi リガンド量 <5 μg
Injection-2 10mCi (370MBq), >6mCi リガンド量 <25 μg
投与方法 : 10ml に調整し、2 分間の定速静注。シリンジポンプ使用して行う。
詳細 : 10ml に調整して、2 分間で投与
1 回目投与
① CGP-12177 5mCi (185MBq), >3mCi を 10ml シリンジにとる。
② 重量を測定する。事前に測定していたシリ

ンジの重量を引くことで、投与容量がわかる。
③ CGP 合成の品質から、容量から放射能を計算する。このとき、オートウェルで放射能も測定する。

④ シリンジに生食を加えて、10ml にして、シリンジポンプにセットする。

⑤ 静脈投与ルート of の長さ (容量を考慮して) PET データ収集を若干早く開始して、ポンプの注入を開始する。

⑥ 2分後に3方活性からシリンジにヘパリン生食(5ml)を満たして洗い、CGP の全量を投与する。

⑦ 2回フラッシュして、投与ルート of の CGP を全量注入する。

⑧ 三方活栓のところからから交換して、最初のシリンジと3活を含めた残放射能を測定する。

⑨ 実際の投与量は、オートウェルで測定した放射能ではなくて、投与容量から計算で求めた放射能を投与量とする。オートウェルの値は参考値とする。

2回目の投与：1回目と同様です。

⑩ 2回目：CGP-12177 10mCi (375MBq), >6mCi を 10ml シリンジにとる。

⑪ 重量を測定する。事前に測定していたシリンジの重量を引くことで、投与容量がわかる。

⑫ CGP 合成の品質から、容量から放射能を計算する(減衰補正は当然行う)。このとき、オートウェルで放射能も測定する。

⑬ シリンジに cold CGP を加えて良く混和する (cold CGP 量は、製剤作成時にデータ作成しておく)。さらに、生食を加えて 10ml とし、シリンジポンプにセットする。

⑭ データ収集開始から 30分後に静脈投与ルートからポンプの注入を開始する。

⑮ 2分後に三方活栓からシリンジにヘパリン生食(5ml)を満たして洗い、CGP の全量を投与する。

⑯ 2回フラッシュして、投与ルート of の CGP を全量注入する。

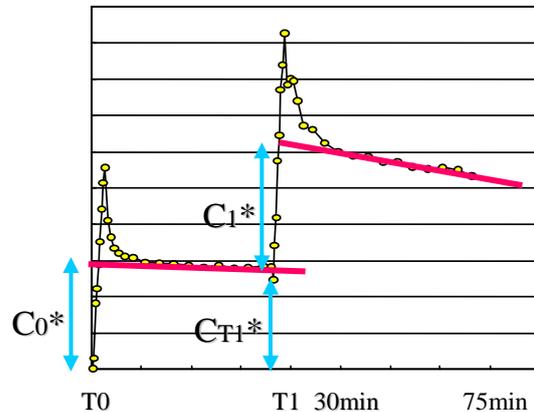
⑰ 三方活栓を含めて輸液ルートを交換して、最初のシリンジと三方活栓を含めた残放射能を測定する。

⑱ 実際の投与量は、オートウェルで測定した放射能ではなくて、投与容量から計算で求めた放射能を投与量とする。オートウェルの値は参考値とする。

(4) PET 検査およびデータ解析

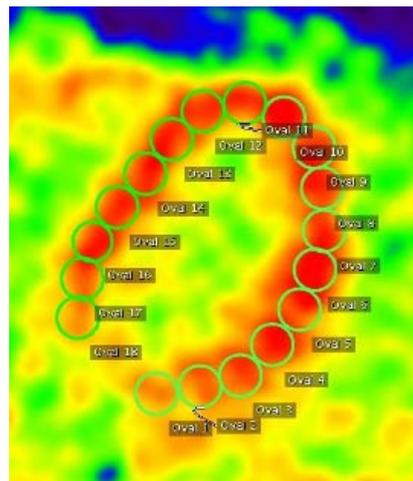
PET スキャナーは Shimazu 社 HEADTOME-V を使い、10 分間の transmission scan 施行後 75 分間の dynamic emission scan を施行した。[11C]CGP-12177 の投与は、emission scan 開始時に高比放射能製剤を 2 分間で、また scan 開始後 30 分において低比放射能製剤を 2 分間かけて左肘静脈より投与した。

得られた時間放射能曲線より CT_1^* および C_1^* を求めた。加えて1回目 CGP-12177 投与総量 D_1^* (nmol)、2回目非放射能 CGP-12177 添加量 D_2 (nmol)、および2回目標識 CGP-12177 投与量 D_2^* (nmol) を求め、これらの数値を Delfolge らの提唱する式に代入することにより心筋関心領域上で交感神経 β 受容体密度を算出した。



上記グラフの横軸は時間経過 (min) を、縦軸は [11C]CGP-12177 の PET concentration (pmol/ml) である。

左室体軸横断像上のうち左室容積が最大となるスライスに関心領域 (ROI) を置き、左室壁を下側壁、心尖部、前壁中隔の3領域に分け、それぞれの領域および全領域で心筋 β 受容体密度を測定した。



4. 研究成果

陳旧性心筋梗塞患者と健常者間の年齢に有意差を認めなかった。左室拡張末期容積係数 (67.8 ± 16.9 vs 49.0 ± 12.3 ml/m², $p < 0.01$) お

よび左室収縮末期容積係数(31.3 ± 11.3 vs 16.8 ± 5.4 ml/m², $p < 0.01$)は、陳旧性心筋梗塞患者群で健常者に比べ有意に大であった。左室駆出率は陳旧性心筋梗塞群で健常群に比べ有意に小であった(54.4 ± 10.6 vs $66.8 \pm 5.8\%$, $p < 0.01$)。この結果は、陳旧性心筋梗塞群において明らかに左室リモデリングが存在することを意味する。

心筋交感神経β受容体密度は、左室体軸断層像上のROI全体で、陳旧性心筋梗塞群で健常群に比べ有意に低値であった(5.8 ± 1.7 vs 9.7 ± 4.1 pmol/ml, $p < 0.001$)。また、陳旧性心筋梗塞患者群において、梗塞部の心筋交感神経β受容体密度は梗塞対側(remote normal)部よりも有意に低値であった(4.9 ± 1.5 vs 6.6 ± 1.9 pmol/ml, $p < 0.01$)。

陳旧性心筋梗塞患者群における梗塞部と健常群における対応部の心筋交感神経β受容体密度の比較については、梗塞部で健常群対応部に比し有意に低値であった(4.9 ± 1.5 vs 6.9 ± 2.1 pmol/ml, $P < 0.01$)。さらに陳旧性心筋梗塞群における梗塞対側(remote normal)部と健常群対応部の心筋交感神経β受容体密度を比較したところ梗塞対側部で健常群対応部に比し有意に低値であった(6.8 ± 2.2 vs 9.6 ± 4.6 pmol/ml, $p < 0.05$)。

以上の結果より、陳旧性心筋梗塞部のみならず、梗塞対側部においても健常者対応部と比較して心筋交感神経β受容体密度の低下が明らかとなった。この病態が梗塞後心不全の一因ではないかと思われ、今後治療薬による介入が心筋交感神経β受容体密度に与える影響を検討していく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

①Ohte N, Narita H, Iida A, Wakami K, Asada K, Fukuta H, Kato T, Hayano J, Kimura G. Impaired myocardial oxidative metabolism in the remote normal region in patients in the chronic phase of myocardial infarction and left ventricular remodeling. J Nucl Cardiol 73-81, 2009, 査読有.

[学会発表] (計 1 件)

①大手信之、成田ひとみ、飯田昭彦、福田英克、若見和明、浅田馨、後藤利彦、木村玄次郎.

Impaired myocardial oxidative metabolism in the remote normal region in patients in the chronic phase of myocardial infarction and left ventricular remodeling. 第73回日

本循環器学会総会 (平成 21 年 3 月 20 日、大阪)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大手 信之 (Ohte Nobuyuki)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 10185332

(2) 研究分担者

宮部 浩道 (Miyabe Hiromichi)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・助手
研究者番号: 90398363
遠山 淳子 (Toyama Jyunko)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号: 10145740
佐伯 知昭 (Saeki Tomoaki)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号: 10295595