

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07686

研究課題名(和文) PETを用いた変時性不全における心臓交感神経pre-synapse機能の研究

研究課題名(英文) Cardiac presynaptic sympathetic nervous function evaluated by cardiac PET in patients with chronotropic incompetence

研究代表者

後藤 利彦 (Goto, Toshihiko)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師

研究者番号：50596905

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：変時性不全症例のpresynapse機能を、C-11 hydroxyephedrine(HED)PETにおけるHED心筋滞留率(HED-RI)を用いて定量評価した。健常者6例と変時性不全例9例、合計15例を対象とした。変時性不全群においてHED-RIは、健常者群と比較し有意に高値であった( $13.8 \pm 3.0$  vs.  $8.5 \pm 3.9\%/min$ ,  $p = 0.01$ )。本研究の結果は、変時性不全においては心臓交感神経終末において適切なカテコラミン放出が行えないことを意味しており、このことが変時性不全のメカニズムの一端に関与していることが推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変時性不全におけるpost-synapse機能の障害はすでに確立している。これのみであれば受容体への介入手段として遮断薬が考慮される。本研究においては、これまで検討されてこなかったpre-synapse機能を評価の対象とした。その結果、変時性不全においては従来指摘されてきたpost-synapse機能の障害のみならず、pre-synapse機能においても障害が存在することが証明された。このため、変時性不全においては、pre-synapse機能の障害を補う必要があることが明らかになった。本研究の結果は、変時性不全に対する適切な介入方法の創造に寄与できる。

研究成果の概要(英文)：Cardiac presynapse sympathetic nervous function was investigated using cardiac positron emission tomography (PET), with carbon-11 hydroxyephedrine (C-11 HED) in patients with chronotropic incompetence (CI) without heart failure. Presynapse sympathetic nervous function was quantitatively evaluated using HED myocardial retention rate (HED-RI) on HED PET. The HED-RI was significantly higher in patients with CI ( $n = 9$ ) than in healthy subjects ( $n=6$ ) ( $13.8 \pm 3.0$  vs.  $8.5 \pm 3.9\%/min$ ,  $p = 0.01$ ). This indicates that in patients with CI, cardiac sympathetic nerve terminals cannot adequately release catecholamines, which may partly be involved in the mechanism of CI.

研究分野：不整脈

キーワード：変時性不全 PET 心臓交感神経 心臓交感神経節前機能 hydroxyephedrine

## 1. 研究開始当初の背景

変時性不全とは身体活動に対して心臓が心拍数を適切に調節できなくなる病態のことである。通常は運動強度に応じて心拍上昇が生じるが、運動の初期から心拍応答が低下している一群があり、これらが変時性不全とされる。変時性不全の存在は、労作時の息切れなどの運動耐容能の低下、すなわち QOL の低下と密接な関連が認められている。また、心血管死や全死亡の独立した予測因子であることも判明している。変時性不全は循環器疾患において幅広く認められ、特に近年高齢者での適応が増加しているペースメーカー植込み症例において高い割合で存在することは周知の事実である。実際、洞不全症例で約半数、また房室ブロック症例でも約 1/3 が変時性不全を伴うとされている。加えて、ペースメーカー植込み症例においては経年的に変時性不全の割合が上昇することも判明している。日本不整脈デバイス工業会によると、わが国のペースメーカーの年間植込み症例数は 5 万件を超えており、ペースメーカーの累計患者数（生存者）は約 25 万人にのぼると推定されている。また、心不全患者においても変時性不全は 20～25% 存在するとされている。今後待ち受けるさらなる高齢化社会を想定すれば、変時性不全症例の爆発的な増加が予測されるため、そのメカニズムの解明と適切な治療方法の確立は社会的急務である。これまで、変時性不全と心臓交感神経との関連は指摘されてきた。わたしたちも、交感神経 アドレナリン受容体のリガンドである [C11]CGP-12177 をもちいた心臓 PET 検査にて、アドレナリン受容体密度を定量することで変時性不全における post-synapse 機能の低下を報告してきた。しかし、変時性不全における pre-synapse 機能の評価はこれまで十分行われていなかった。

## 2. 研究の目的

変時性不全における post-synapse 機能の障害はすでに明らかにされて来た。本研究は、これまで検討されてこなかった pre-synapse 機能の評価を行うことで、pre-synapse および post-synapse の両面から変時性不全のメカニズム解明に迫ることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### 【対象症例】

変時性不全をとまなう症例と、年齢・性別を合致させた健常対照症例を対象とした。変時性不全は、運動負荷試験において下記基準のいずれかを満たすことをその定義とした。また、除外基準は下記記載のとおりとした。

1) 年齢からの予測心拍数の 85% に達しないこと。

運動負荷時最大心拍数 < 年齢からの予測心拍数 (220-年齢) × 0.85

2) 心拍予備能の低下を認めること。

Chronotropic index=(最大心拍数-安静時心拍数)/(220-年齢-安静時心拍数) < 0.8

### 【除外基準】

遮断薬の使用がないことを条件とする。また、急性心不全症例、急性冠症候群症例、中等症以上の弁膜症、明らかな虚血の存在が証明される症例、交感神経 受容体密度の偏在が予想される陳旧性心筋梗塞症例は除外した。

### 【心臓交感神経の概要と 11C-hydroxyephedrine (HED) の動態】

心臓交感神経は、神経終末で生合成され、顆粒小胞内に蓄えられたノルエピネフリンを放出して、心筋細胞膜のアドレナリン受容体への結合を介して心拍数の調節を行う。11C-HED は uptake-1 を介して交感神経終末に取り込まれる。この心筋への取り込みは心筋局所血流量に依存する。取り込まれた 11C-HED は、ノルアドレナリンと異なりモノアミンオキシダーゼによる生体内代謝を受けず、モノアミントランスポーターによって神経終末内のシナプス小胞に取り込まれる。生体内のカテコラミンと違い、HED は脂溶性が強くかつ極性が弱いため、容易に神経終末から漏れ出て神経終末の膜を通過しシナプス間隙へと拡散する。HED は、動的かつ即時再利用されるようにふるまうため、モノアミントランスポーターの作用点でノルアドレナリンと拮抗し、交感神経刺激の程度を鋭敏に反映した動態を示す。そのためヒトにおける 11C-HED 心臓イメージングは交感神経 pre-synapse 機能を感度よく捉えるとされており、本研究ではこの 11C-HED をトレーサーとする心臓 PET 検査を用いた。

#### 【心臓交感神経の pre-synapse 機能の定量評価】

心臓交感神経 pre-synapse 機能は、<sup>11</sup>C-HED 投与後 30 分から 40 分までの間の関心領域 (ROI) 内放射活性積分値の左室腔内中央に設定した小 ROI における放射活性積分値に対する比率、すなわち <sup>11</sup>C-HED 心筋滞留率 (HED-RI) として評価した。

#### 4 . 研究成果

変時性不全例 9 例と健常者 6 例、合計 15 例を対象とした。変時性不全群において HED-RI は、健常者群と比較し有意に高値であった ( $13.8 \pm 3.0$  vs.  $8.5 \pm 3.9\%/min$ ,  $p = 0.01$ )。本研究の結果は、変時性不全においては心臓交感神経終末において適切なカテコラミン放出が行えないことを意味しており、このことが変時性不全のメカニズムの一端に關与していることが推察された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Goto T, Kikuchi S, Mori K, Nakayama T, Wakami K, Fukuta H, Matsui K, Narita H, Iida A, Seo Y.
2. 発表標題 Cardiac Presynaptic Function Evaluated by Cardiac PET in Patients with Chronotropic Incompetence
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------