

平成 30 年 5 月 27 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461092

研究課題名(和文) たこつぼ心筋症における自律神経異常とカテコラミン受容体遺伝子変異の研究

研究課題名(英文) The role of dysautonomia and ADR in Takotsubo Cardiomyopathy

研究代表者

佐藤 恭子 (Sato, Kyoko)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：80335942

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：たこつぼ心筋症(TCM)は、大災害や外科手術などの急激なストレス状態で左心室心尖部を中心とした収縮低下をきたす疾患である。我々はTCM患者17名(女性11名)と健常人5名(女性4名)についてストレス下のカテコラミンと自律神経反応について検討を行った。自律神経機能検査では、TCM患者は過呼吸後の収縮期血圧低下が強かったがバルサルバ比、洞性不整脈比は同等であった。精神的ストレス負荷前後でTCM患者は血漿ノルアドレナリン値の上昇が健常者と比して高い傾向にあった。現時点で5名のTCM患者においてカテコラミン受容体遺伝子の変異が確認されており、引き続き残る臨床データと関連させた検討を進める方針である。

研究成果の概要(英文)：Takotsubo Cardiomyopathy (TCM) is a disease typically characterized by transient left ventricular dysfunction with apical ballooning. The clinical presentation is often similar to those of an acute myocardial infarction. Although the cause of TCM remains unknown, the emotional and physical stress and exaggerated sympathetic nerve activity plays a key role. We studied mental stress response of autonomic nervous functions in 17 TCM patients (11 female) and 5 healthy subjects (4 female). TCM patients had greater systolic blood pressure decline than healthy subjects after the hyperventilation test. Valsalva ratio and sinus arrhythmia ratio of TCM patients were comparable to those of the healthy subjects. Plasma noradrenaline increment of TCM patients was higher than the healthy subjects after mental stress tests. Catecholamine receptor gene variants were found in 5 TCM patients. Further evaluation of the genotypes combined with clinical presentation is currently proceeding.

研究分野：循環器

キーワード：たこつぼ心筋症 ストレス 自律神経 カテコラミン受容体

### 1. 研究開始当初の背景

日本人症例が初の報告であるたこつぼ心筋症(TCM)は、胸痛と心筋梗塞に類似した心電図変化及び心筋酵素の逸脱を呈するが、冠動脈造影上では閉塞病変を認めない。このため、心筋梗塞との鑑別が必須であり、実際に心筋梗塞を疑い緊急冠動脈造影が行われる症例のうち0.3-6.3% (平均2.3%) を占める疾患である。一方、報告症例の約90% が閉経後女性であり、典型的には大災害や外科手術などの状況下で生じるとされていることから、自律神経系の関与するカテコラミンの過剰分泌が本症発症の契機となっていることが示唆されている。この病態を解明することは、PTSDやうつ病などストレスに伴う広汎な身体症状の病態の究明においても重要と考えられる。

TCMの病因として、冠動脈攣縮、心筋微小循環障害、カテコラミンによる心筋毒性、心筋炎などの可能性が考えられているが、これらの要素単独では病態を十分に説明するものではない。そこで、本症では身体的/精神的ストレスが発症の契機となる例が多いことから、今回我々は、自律神経支配の変調によるカテコラミンの関与の可能性に着目した。

突然のショックや恐怖、危険により惹起されるカテコラミン濃度の急激な上昇により、ノルアドレナリンが交感神経系より分泌され1アドレナリン受容体 ( $\alpha_1$ AR) を介して心室心筋細胞に陽性変力作用をもたらされる。

これは  $\alpha_1$ ARとG<sub>s</sub> protein familyが共役することにより、adenyl cyclaseと活性化protein kinaseを通して細胞内cyclic AMPレベルを上昇させ下流のintracellular targetをリン酸化し収縮反応を増大させる。アドレナリンもまた  $\alpha_1$ ARと結合し収縮反応を活性化するが、同時に  $\alpha_2$ ARにより高い親和性を有する。生理的濃度では、 $\alpha_2$ ARと結合したアドレナリンはG<sub>s</sub> Protein-adenyl cyclase-PKA pathwayを活性化し、陽性変力作用を惹起する。ところが高濃度でのアドレナリンでは、 $\alpha_2$ ARにおけるG<sub>s</sub> protein signalingからGi protein signalingへと移行し、陰性変力作用を生ずる。

また、ヒト心臓での交感神経終末は、心基部が心尖部に比して40%程度多く分布するとされている。この交感神経支配の相違は、心基部での交感神経による強い陽性変力作用と左室流出圧較差の上昇を引き起こし、血行動態を不安定化させている可能性がある。さらに、血中カテコラミンはアドレナリン優位であり、交感神経終末分布の不均一から生じる心尖部相対的アドレナリン感受性の上昇を引き起こし、結果として心尖部のballooningとびまん性壁運動消失が生じると考えられる。すなわち  $\alpha_2$ ARはTCMの病態に密接に関わっていることが示唆される。

このカテコラミンに対する反応性は、アド

レナリン受容伝子多型に依存すると考えられる。特に  $\alpha_2$ ARのようにアドレナリンの親和性がノルアドレナリンに比べて著明に高いサブタイプは重要と考えられる。カテコラミンの放出は、シナプス前の  $\alpha_2$ -アドレナリン受容体 ( $\alpha_2$ AR) により規定されていることはよく知られており、これらの受容体の多型はカテコラミンの血行動態に作用する際の個体間格差に重要な役割を果たしている可能性がある。また、我々は  $\alpha_2$ AR遺伝子多型と、長時間立位やHead-up Tilt 負荷等の循環血液量低下時における血圧維持との関連性を報告した。そこで今回我々は、 $\alpha_1$ AR、 $\alpha_2$ ARおよび  $\beta_2$ ARの遺伝子多型タイプにおけるストレスに対する交感神経反応の感受性について検討する。

### 2. 研究の目的

本研究において我々は、TCM患者におけるカテコラミンと自律神経調節の役割及び本症の病態に関与すると思われる遺伝子変異の抽出とその分子機構の解明を行うことを目的とする。

### 3. 研究の方法

被験者の募集は対象者への直接依頼及び学内掲示のポスター等にて行う。希望者が現れた時点で臨床研究担当医師による問診と診察によるスクリーニングを行う。前述の除外基準に該当しないことが確認され、被験者の理解と同意が得られた段階で本研究の対象として組み入れる。

研究対象者には検査前日よりカフェインの摂取は控えるように指導する。各被験者にはあらかじめ自律神経質問用紙を配布し、検査日に持参してもらう。また、65歳以上の被験者には認知機能のスクリーニングとして長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、MMSE(Mini Mental State Examination)を施行する。

#### 【検査日のスケジュール】

検査当日被験者は空腹、もしくは軽食を検査前2時間以上前に摂取して東医療センターに来院する。検査当日、被験者は心電図、上腕血圧カフ、連続血圧測定装置(トノメトリ)等の計測機器を装着される。







	ベースライン(5分間臥位安静)
	0.1 Hz 呼吸統制 (3分間深呼吸):洞性不整脈 ・ 副交感神経(心臓迷走神経)の評価
	過呼吸(30秒間): ・ 呼吸性アルカローシスによる脳血管収縮誘発→遠心性交感神経低下→血圧低下と末梢血管拡張
	Valsalva試験 (15秒間いきみ) ・ 圧受容器反射弓の評価
	ハンドグリップ試験 (3分間) ・ 筋肉、心臓への交感神経遠心路
	寒冷昇圧試験 (1分間) ・ 交感神経遠心路

図1 自律神経機能検査 (AFT)

被験者は5分間の安静時の心拍・血圧記録後、定型的自律神経機能検査（統制呼吸下での洞性不整脈、バルサルバ試験、寒冷昇圧試験、等尺性筋収縮負荷試験）が行われる（図1）。

自律神経機能検査終了後、被験者に生理的食塩水による末梢静脈ラインを確保した後、ストレス負荷試験を行う。ストレス課題として、暗算ストレス負荷テストとスピーチテストを行い、その前後で心拍数、血圧、血漿カテコラミンを測定する

暗算ストレス負荷とスピーチテストを行う順番はランダムに割り付ける。暗算ストレス負荷は3分の暗算負荷、すなわち4桁から2桁の減法を（例：1000-17, 983-17=977, 966-17=949等）繰り返してもらう。

スピーチの内容は、“自己紹介”、“最近あった面白い話”、“泣ける話”の中から自由に選択させ、3分間継続して聴衆役の白衣を着た医療従事者の前で話してもらう。

採血はスクリーニング検査（末梢血一般、生化学検査）、カテコラミン分画、ニューロペプチドをストレス負荷テスト前と終了直後に行われる。採血量は前約15cc、終了直後約10ccである。

検査中被験者に有意な心電図変化、もしくは胸部症状等有害事象が認められた場合は検査を直ちに中止し、適切な処置を取る。

【カテコラミン受容体の遺伝子多型タイプの抽出】

本研究では、初めにアドレナリンサブタイプ 2B-AR 遺伝子内にみられるグルタミン酸 Glu (E : p.Glu301-303) リピート数に Glu12/12 ホモ型、Glu9/9 ホモ型、Glu9/12 ヘテロ型の3つのタイプや 2-AR 遺伝子における Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile の3つの遺伝子変異を中心に研究を行う予定である。

検体採取はストレス負荷テストでの採血時に行う。EDTA-2Na またはヘパリンのスピッツにて5mlの静脈血を採取する。集められた血液サンプルは東海大学研究支援センターにてDNA抽出及びシークエンシングと配列決定が行われる。

#### 4. 研究成果

我々は本研究期間中に TCM 患者 17 名(女性 11 名)と健常人 5 名(女性 4 名)の登録を行い、うち TCM 患者 8 名(女性 6 名、平均年齢 72 歳)、健常人 3 名(女性 2 名、平均年齢 39 歳)についてストレス下のカテコラミンと自律神経反応について検討を行った。TCM 発症時の年齢は平均 70 歳であった。

自律神経機能検査では、TCM 患者は過呼吸後の収縮期血圧低下が強かったがバルサルバ比、洞性不整脈比は同等であった。

精神的ストレス負荷前後で TCM 患者は血漿ノルアドレナリン値、アドレナリン値の上昇が健常者と比して有意に高値であった（図 2、

3)。また、ストレス検査前後の血漿アルドステロン濃度の有意な上昇も認められた（図 4）

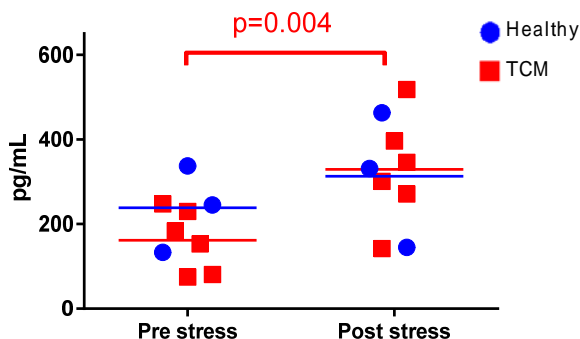


図2 ストレス検査前後の血漿ノルアドレナリン濃度

TCM 患者、健常人ともストレス検査の前後の血圧、心拍には有意差を認めなかった。

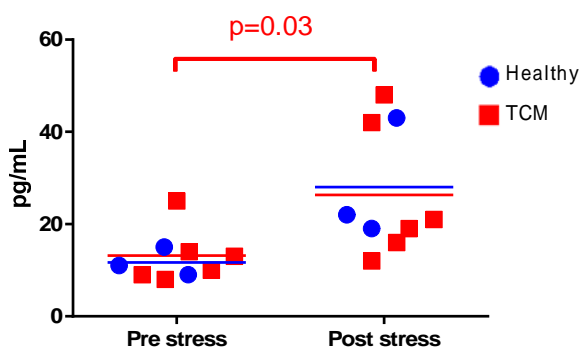


図3 ストレス検査前後の血漿アドレナリン濃度

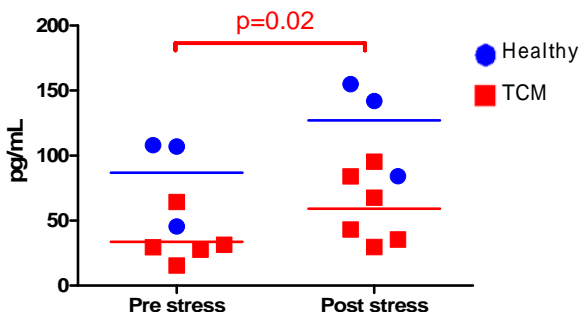


図4 ストレス検査前後の血漿アルドステロン濃度

現時点で5名の TCM 患者においてカテコラミン受容体遺伝子の変異が確認された。5名の TCM 患者においてカテコラミン受容体遺伝子の変異が確認された。特に変異が多く認められたものは ADRA1A, ADRA2B, ADRB1, DRD2, DRD4 であった。

以上より TCM 患者は精神的ストレス下での交感神経・副腎系の反応が強い可能性が示唆された。引き続きカテコラミン受容体遺伝子の genotype と臨床的 phenotype と関連させた検討を進める方針である。

#### 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）

〔学会発表〕(計1件)  
佐藤恭子, 中岡隆志, 小見山智義, 佐倉宏

たこつぼ型心筋症におけるストレス下での  
自律神経反応 第 69 回日本自律神経学会総会,  
2016/11/11,熊本

6 . 研究組織

(1)研究代表者

佐藤 恭子 (SATO, Kyoko)  
東京女子医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 80335942

(2)研究分担者

小見山 智義 (KOMIYAMA, Tomoyoshi )  
東海大学・医学部・准教授  
研究者番号 : 60439685