

平成 30 年 5 月 19 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09966

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 受容体密度に関する研究

研究課題名(英文) Impact of cardiac beta-adrenergic receptor density evaluated by cardiac PET on chronotropic incompetence

研究代表者

後藤 利彦 (Goto, Toshihiko)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：50596905

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：変時性不全とは、心臓が、身体活動に対して心拍数を適切に調節できなくなってしまう病態のことである。そのため、十分に運動できなくなり、その結果QOL低下に直結する。さらには、変時性不全は心血管死および全死亡と独立して関係があることが知られている。今回、交感神経 アドレナリン受容体のリガンドである[C11]CGP-12177をポジトロントレーサーとする心臓PET検査を用いて、変時性不全における心臓交感神経 受容体密度を評価した。変時性不全においては、アドレナリン受容体密度が低値であり、変時性不全の原因である可能性が考えられた。今後は、アドレナリン受容体をターゲットとした治療方法の確立が期待される。

研究成果の概要(英文)：Chronotropic incompetence, defined as the inability of the heart to increase its rate commensurate with increased activity, produces exercise intolerance, and is an independent predictor of overall mortality. The cardiac sympathetic adrenergic receptor density in patients with chronotropic incompetence was evaluated using cardiac PET using positron tracer [C11] CGP-12177 which is a ligand of the sympathetic adrenergic receptor. In patients with chronotropic incompetence, the adrenergic receptor density was decreased, and the decrease of cardiac adrenergic receptor density, which is located in the post synapse was related as a cause of it. This study may help better understanding of the mechanism of chronotropic incompetence.

研究分野：不整脈

キーワード：変時性不全 PET 受容体

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ってしまう病態のことである。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、これが変時性不全として定義される。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。加えて、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。ひるがえって、変時性不全は幅広い循環器疾患において認められる。ペースメーカー植え込み症例における変時性不全症例の頻度の高さは想像に難くない。洞不全症候群はその代表疾患である。また、心不全症例においては、収縮心不全症例、拡張心不全症例ともに 20-25% の頻度で変時性不全症例が存在することが報告されている。それにもかかわらず、日常臨床ではその存在は見過ごされがちである。その理由としては、変時性不全には年齢、薬剤などの交絡する因子が存在することや、正確な診断に運動負荷試験が必要とされる煩雑な面があることがあげられる。そして変時性不全の最大の課題は、そのメカニズムの解明がなされていないがゆえに適切な治療法が存在しないことである。従来、変時性不全は心臓交感神経系の障害との関連が指摘されてきた。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 (pre-synapse)、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 (post-synapse)。しかし、変時性不全における自律神経異常のメカニズムはシナプス前の問題かシナプス後の問題なのかは明確になっていない。一方、[C11]CGP-12177 は交感神経 アドレナリン受容体密度 (post-synapse) の測定に有用であることが証明されている。そこで、[C11]CGP-12177 をトレーサーとする心臓 PET

を用いて変時性不全の心筋 アドレナリン受容体密度の評価を行った。

2. 研究の目的

交感神経 アドレナリン受容体のリガンドである [C11]CGP-12177 をポジトロントレーサーとする心臓 PET 検査を用いて、変時性不全と心臓交感神経 受容体密度との関係を明らかにすることを目的とした。

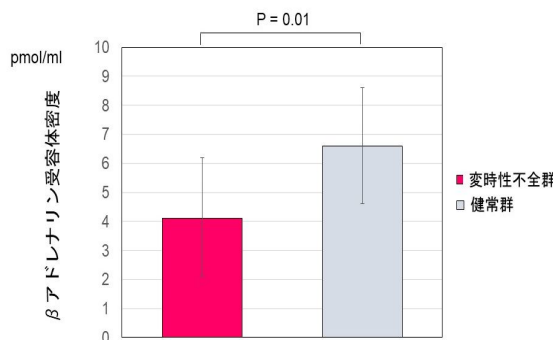
3. 研究の方法

運動負荷試験において、運動負荷時最大心拍数が年齢予測から算出される最大心拍数 (200-年齢) の 85% に到達しないものを変時性不全と定義した。これら変時性不全群と、年齢、性別を一致させた健常コントロール群との間において、心臓 PET で測定された心臓交感神経 アドレナリン受容体密度 (Bmax) の比較検討を行った。また、心臓 PET と同日に施行した心エコー図検査における諸指標、および血漿 BNP 値も併せて比較検討を行った。なお、全症例で 遮断薬の使用がないことを条件とした。また、運動負荷試験が行えない症例は除外された。その他、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も同様に除外した。心臓 PET は、交感神経 受容体の (1、 2 非選択性) リガンドである [C11]CGP-12177 をポジトロントレーサーとして用いた。投与された [11C]CGP12177 は組織に移行し、アドレナリン受容体に選択的に結合するため、投与後の放射能分布を PET で測定することにより、アドレナリン受容体密度の定量化が可能となる。受容体密度は、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、左前下行枝、左回旋枝、右冠動脈の冠動脈 3 領域に分け、それぞれの領域、および全領域で測定を行った。

4. 研究成果

変時性不全群 12 例と健常コントロール群 7 例との間で左室駆出率、血漿 BNP 値に有意差は認めなかった。また、身長・体重・body mass index も両群間で有意なさを認めなかった。また、高血圧および糖尿病などの背景疾患の存在も両群間で有意な差を認めなかった。服用された内服薬も両群間で差を認めなかった。運動負荷試験における、運動時最大心拍数は変時性不全群で、健常コントロール群と比較し有意に低値を示した (111.4 ± 11.4 vs. 145.9 ± 17.9 beats/min, $p = 0.001$)。心臓交感神経 アドレナリン受容体密度は、変時性不全群において、左前下行枝領域 (4.1 ± 1.9 vs. 6.4 ± 1.7 pmol/ml, $p = 0.02$)、左回旋枝領域 (3.8 ± 1.5 vs. 6.1 ± 1.9 pmol/ml, $p < 0.01$)、右冠動脈領域 (4.31 ± 1.8 vs. 7.4 ± 2.7 pmol/ml, $p < 0.01$) いずれの領域においても健常群と比較し、有意に低値を示した。また、全領域での測定においても変時性不全群の アドレナリン受容体密度は、健常群と比較して低値を示した (4.0 ± 1.8 vs. 6.6 ± 2.0 pmol/ml, $p = 0.01$)。

PET β -アドレナリン受容体密度



[G11]CGP-12177 をポジトロントレーサーとする心臓PET検査にて、変時性不全症例において健常例と比較して、 β アドレナリン受容体密度の低下が認められた。

従来、運動負荷試験において、変時性不全症例においては、健常例と比較して心拍数の変化 (HR) に対する血漿ノルエピネフリン濃度の変化 (NE) が大きいこと、あるいはノ

ルエピネフリン静注に対する心拍応答が、変時性不全を伴う心不全症例では健常人と比較して有意に低下していることなどより、変時性不全症例においては、心臓 アドレナリン受容体密度の低下(ダウンレギュレーション)が想定されてきた。本研究の結果は、post-synapse におけるダウンレギュレーションを実証しており、これこそが変時性不全の要因と考えられる。

【今後の展望】

変時性不全の存在は予後と関連があることが判明している一方で、今のところその有効な治療法は確立していない。本疾患と密接な関連があるペースメーカー症例において、ペースメーカーに付属する心拍応答機能 (rate response) の使用により、運動耐容性の改善は認められている一方で、生命予後の改善は認められていない。これは機械的に心拍数をあげることが、受容体のダウンレギュレーション改善に寄与していない可能性が考えられている。一方、今回証明された心臓交感神経 受容体のダウンレギュレーションが同様に確認されている心不全症例においては 遮断薬が有効であることは周知の事実である。変時性不全群において、心不全症例と同様に 遮断薬が有効である可能性については今後の検討を要する。また、心臓交感神経の pre-synapse 機能についても評価を行い、変時性不全症例における心臓交感神経の評価を確実にしたい。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

1. Goto T, Kikuchi S, Mori K, Kato M, Nakasuka K, Wakami K, Fukuta H, Narita H, Iida A, Ohte N.

The 82th Annual Scientific Meeting of
Japanese Circulation Society

2. Goto T, Kikuchi S, Mori K, Kato M, Wakami
K, Fukuta H, Narita H, Iida A, Ohte N.
Impact of cardiac beta-adrenergic
receptor density evaluated by cardiac PET
on chronotropic incompetence.
AHA Scientific Sessions, 2017, Anaheim

3. Goto T, Kikuchi S, Mori K, Kato M, Narita
H, Iida A, Ohte N.
Impact of cardiac beta-adrenergic
receptor density evaluated by cardiac PET
on chronotropic incompetence.
Europace Cardiostim 2017, Austria

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

後藤 利彦 (GOTO TOSHIHIKO)
名古屋市立大学大学院 医学研究科
心臓・腎高血圧内科学 講師
研究者番号：50596905

(2) 研究協力者

菊池 祥平 (KIKUCHI SHOHEI)
名古屋市立大学大学院 医学研究科
心臓・腎高血圧内科学 助教
研究者番号：90771709

飯田 昭彦 (IIDA AKIHIKO)
名古屋市総合リハビリテーションセン
ター・放射線科部長

成田 ひとみ (NARITA HITOMI)
名古屋市総合リハビリテーションセン
ター・内科部長

伊藤 由磨 (ITO YOSHIMARO)

名古屋市総合リハビリテーションセン
ター・運営企画室放射線取扱主任、診療
放射線技師

林 恵美 (HAYASHI EMI)
名古屋市総合リハビリテーションセン
ター・運営企画室、診療放射線技師