

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19362

研究課題名(和文)心疾患における海馬の活動性の意義の研究

研究課題名(英文)Translational research for activity of the hippocampus in cardiovascular diseases

研究代表者

鈴木 秀明(Suzuki, Hideaki)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：20705462

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：背景：うつ病や認知症といった脳疾患と心不全のような心疾患は相互に悪影響を与え、心脳連関と呼ばれる。うつ病や認知症患者では海馬と呼ばれる脳領域の機能が特異的に低下することが知られている。

結果1：海馬の機能を脳血流量の測定によって評価し、心不全患者においても海馬の機能が低下し、うつ症状や認知機能と関連することを示した。結果2：心不全患者において、海馬の機能と相関のある血液マーカーである脳由来成長因子が心不全患者で低下し、うつ症状や認知機能と関連することを示した。結果3：精神的・身体的なストレスが原因とされるたこつぼ心筋症と呼ばれる心疾患が、急性脳幹病変によって引き起こされることを示した。

研究成果の概要(英文)：Background: Brain and heart diseases adversely affect each other, called as heart-brain axis. Activity of the hippocampus is reduced in patients with depression and dementia. Result 1: We showed cerebral blood flow in the hippocampus was lower in patients with heart failure, and was associated with depressive symptoms and cognitive dysfunction. Result 2: We showed blood brain-derived neurotrophic factor, which is associated with hippocampal activity, was lower in patients with heart failure, and was correlated with depressive symptoms and cognitive dysfunction. Result 3: We reported takotsubo cardiomyopathy, which is caused by mental and physical stress, was induced by an acute medullary lesion.

研究分野：循環器内科

キーワード：心不全 たこつぼ心筋症 海馬 MRI うつ病 認知症 ストレス

1. 研究開始当初の背景

心疾患、脳疾患は、厚生労働省が5大疾病として重点的に取り組む方針を示した日本人の代表的疾患であり、それぞれ突然死・自殺といった急激な転機をきたしうることから医療上非常に問題視されている。この心疾患、脳疾患は双方向性に悪影響を及ぼし合っていることが知られている。こうした心脳連関の機序は明らかではないが、その機序を解明することは、心疾患・精神疾患という二大疾患を相乗的に改善する可能性があり、医療上非常に意義が高い。過去の我々の研究から、心脳連関の機序として海馬の異常が関与している可能性が示唆される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「海馬の異常が心脳連関の機序である」という仮説を検証し、心不全・たこつぼ心筋症に関する海馬を介した新しい診断・治療法を確立することにある。

3. 研究の方法

本研究は、平成27年から28年の期間内に、研究1. 心不全患者の脳活動に関する縦断研究、研究2. たこつぼ心筋症患者の脳活動に関する縦断研究、研究3. 心疾患における海馬の異常の機序に関する研究、の三つの研究を行う予定で申請を行った。

平成27年度

研究1. 過去に合計80名の心不全患者の脳・心臓MRIや心理検査・採血検査を行ったB-HeFT研究(UMIN000008584: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000010083&language=J>)の3年後follow upを行うことを目的に、患者登録を行うと共に脳MRIをはじめ検査を行う。

研究2. 既に国際誌への報告の際に登録した3名の患者に加え合計10名を目標にたこつぼ心筋症患者を登録し、発症0-7日目、1-6ヶ月後に脳SPECTをはじめ検査を行う。

平成28年度

研究1. 平成27年度に引き続き患者登録を行うと共に、得られた脳MRI画像の解析を、ロンドン大学より公開されているSPM8を用いて行う。

研究2. 平成27年度に引き続き患者登録を行うと共に、得られた脳SPECT画像の解析を、富士フイルムRIファーマより配布されているeZISを用いて行う。

研究3. -80度で保存していた心不全・たこつぼ心筋症患者の採血検体を用いて、代表的な神経栄養因子である脳由来成長因子(BDNF)等の測定を行う。

4. 研究成果

研究1. 心不全患者の脳活動に関する縦断研究: B-HeFT研究において登録した80名の患者のうち、71名(心不全の無い患者36名、心不全患者35名)の3年後follow upを行った。心不全患者35名を海馬の脳血流が多い群(High CBF)と低い群(Low CBF)に分けて比較を行った結果、Low CBF群はHigh CBF群に比べ3年間で左室(LVDD, LVDs)の拡大、左室壁厚(PWTd)の増大、心負荷指標の血液マーカーであるBNP値の上昇を認められた(図1)。以上の結果から、海馬の血流量の大小が心不全患者の心筋リモデリングに関与している可能性が示された。

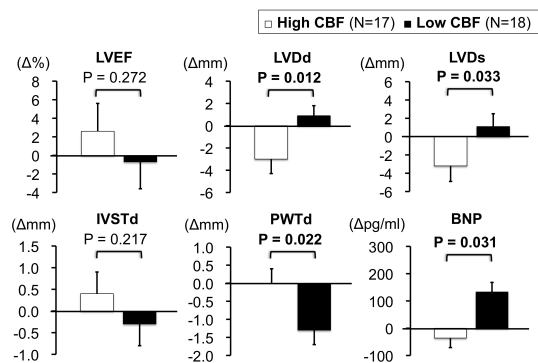


図1. 海馬血流量と心筋リモデリングの関係

研究2. たこつぼ心筋症患者の脳活動に関する縦断研究: たこつぼ心筋症は強いストレスによって心機能障害を引き起こされると考えられているが、我々は神経疾患である多発性硬化症による脳幹病変(図2)によってたこつぼ心筋症(図3)が引き起こされることを示した。以上の結果から、たこつぼ心筋症発症の機序として、脳幹の異常が関与している可能性が示された。

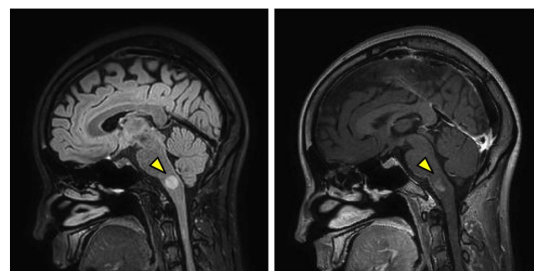


図2. 多発性硬化症による脳幹病変(矢印)

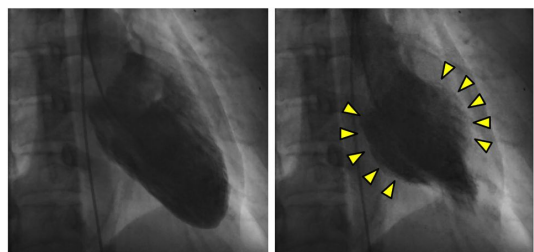


図3. 脳幹病変によるたこつぼ心筋症(矢印)

研究 3. 心疾患における海馬の異常の機序に関する研究：心不全患者の血液検体から測定した血漿 BDNF 値と認知機能の指標である MMSE 値、記憶力の指標である WMS-R1・WMS-R2 値との間に有意な相関のあることを示した (図 4)。以上の結果から、心不全患者における認知機能障害について、海馬の機能と関連するとされる BDNF が関与している可能性が示された。

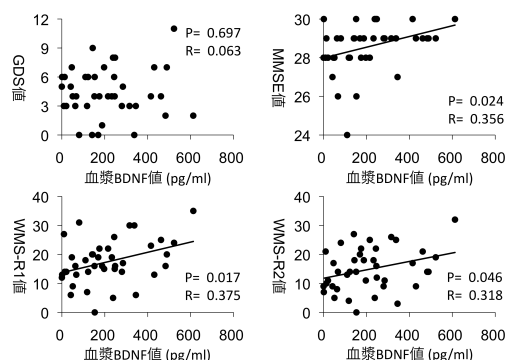


図 4. 血漿 BDNF 値と心理検査指標との相関

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 13 件)(全て査読有り)

1. Kamada H, Suzuki H, Nomura R, Kushimoto S. Delayed sensorymotor neuropathy and renal failure: an additional report in a patient with diethylene glycol poisoning. *Acute Medicine and Surgery* 2017 in press.
2. Kamada H, Suzuki H, Yamamoto S, Nomura R, Kushimoto S. Delayed autonomic neuropathy in a patient with diethylene glycol poisoning: a case report. *Acute Medicine and Surgery* 2017 in press.
3. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Arai H, Taki Y, Furukawa K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Reduced brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive dysfunction in patients with chronic heart failure. *Geriatrics and Gerontology International* 17: 852-854, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28508502>
4. Yamamoto S, Suzuki H, Sugimura K, Tatebe S, Aoki T, Miura M, Yaoita N, Sato H, Kozu K, Ota H, Takanami K, Takase K, Shimokawa H. Focal reduction in cardiac ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine uptake in patients with Anderson-Fabry disease. *Circulation Journal* 80: 2550-2551, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784854>
5. Kozu K, Suzuki H, Nishiyama S, Yaoita N, Yamamoto S, Tatebe S, Miura M, Aoki T,

Hao K, Matsumoto Y, Sugimura K, Aoki M, Shimokawa H. Multiple sclerosis lesion in the medulla oblongata in a patient with takotsubo cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology* 222: 980-981, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27526373>

6. Aoki T, Sugimura K, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Miyata S, Satoh K, Shimokawa H. Effects of balloon pulmonary angioplasty on oxygenation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation Journal* 80: 2227-34, 2016.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27581344>

7. Takagi H, Ota H, Sugimura K, Otani Katharina, Tominaga J, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto Y, Sato H, Yaoita N, Suzuki H, Shimokawa H, Takase K. Dual-energy CT to estimate clinical severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison with invasive right heart catheterization. *European Journal of Radiology* 85: 1574-80, 2016.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27501891>

8. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Furukawa K, Arai H, Fukumoto Y, Taki Y, Shimokawa H. Hippocampus abnormality is associated with depressive symptoms and cognitive impairment in patients with chronic heart failure. *Circulation Journal* 80: 1773-1780, 2016.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295999>

9. Sato H, Ota H, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Miyamichi-Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Satoh K, Takase K, Shimokawa H. Balloon pulmonary angioplasty improves biventricular functions and pulmonary flow in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation Journal* 80: 1470-1477, 2016.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27097557>

10. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Miura M, Nochioka K, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Multiple beneficial effects of balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation Journal* 80: 980-988, 2016.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26911363>

11. Suzuki H, Sugimura K, Tatebe S, Aoki

T, Shimokawa H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and schizophrenia. *International Journal of Cardiology* 207: 363-364, 2016.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26820368>

12. Miura N, Suzuki H, Maesawa S, Koakutsu T, Matsumoto Y, Fukuda K, Kagaya Y, Kushimoto S, Shimokawa H. Right-sided infective endocarditis as a potentially fatal complication in patients with long-term refractory severe bradyarrhythmia after cervical spinal cord injury: A case report. *Journal of Arrhythmia* 31: 232-234, 2015.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26336565>

13. Suzuki H, Sumiyoshi A, Matsumoto Y, Duffy BA, Yoshikawa T, Lythgoe MF, Yanai K, Taki Y, Kawashima R, Shimokawa H. Structural abnormality of the hippocampus associated with depressive symptoms in heart failure rats. *Neuroimage* 105: 84-92, 2015.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25462699>

〔学会発表〕(計 15 件)

1. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Furukawa K, Arai H, Fukumoto Y, Taki Y, Shimokawa H. Hippocampus abnormality is associated with depressive symptoms and cognitive impairment in patients with chronic heart failure. 第 81 回日本循環器学会学術集会. 2017 年 3 月 18 日、石川県立音楽堂(金沢市).

2. 鈴木秀明、三浦正暢、青木竜男、杉村宏一郎、下川宏明. 肺うっ血のコントロールに難渋した急性心不全の一例. 第 80 回日本循環器学会学術集会. 2016 年 3 月 19 日、仙台国際センター(仙台市).

3. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Furukawa K, Arai H, Fukumoto Y, Taki Y, Shimokawa H. Hippocampus abnormalities are associated with depressive symptoms and cognitive impairment in patients with chronic heart failure. 第 80 回日本循環器学会学術集会. 2016 年 3 月 18 日、仙台国際センター(仙台市).

4. Suzuki H, Matsumoto Y, Sumiyoshi A, Kaneda T, Ota H, Yoshikawa T, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Takahashi J, Satoh K, Miyata S, Ito K, Furukawa K, Fukumoto Y, T Arai H, Yanai K, Kawashima R, Taki Y, Shimokawa H. Emerging role of the heart-brain axis via the hippocampus in the pathogenesis of heart failure. 第 80 回日本循環器学会学術集会. 2016 年 3 月 18 日、仙台国際センター(仙台市).

5. 鈴木秀明、工藤大介、久志本成樹. Sepsis-induced cardiomyopathy における可逆性心筋虚血の関与. 第 43 回日本集中治療医学会学術集会. 2016 年 2 月 13 日、神戸国際展示場(神戸市).

6. 神津克也、鈴木秀明、西山修平、佐藤遥、矢尾板信裕、山本沙織、羽尾清貴、三浦正暢、建部俊介、青木竜男、松本泰治、杉村宏一郎、青木正志、下川宏明. 第 161 回日本循環器学会東北地方会. 2015 年 12 月 5 日、仙台国際センター(仙台市).

7. 鈴木秀明、松本泰治、杉村宏一郎、高橋潤、福本義弘、下川宏明. たこつば心筋症患者における脳の活性化の意義に関する報告. 第 19 回日本心不全学会学術集会. 2015 年 10 月 16 日、グランフロント大阪(大阪市).

8. 鈴木秀明、青木竜男、下川宏明. 「震災に現れた心身相関のインパクト」震災が心血管疾患に及ぼす影響の意義. 第 22 回行動医学会学術総会. 2015 年 10 月 2 日、東北大学医学部民衆会館(仙台市).

9. 鈴木秀明、杉村宏一郎、青木竜男、建部俊介、三浦正暢、山本沙織、矢尾板信裕、佐藤公雄、久志本成樹、下川宏明. 統合失調症に伴う抗リン脂質抗体症候群で発症した肺塞栓症の一例. 第 4 回日本肺循環学会・第 3 回日本肺高血圧学会合同学術集会. 2015 年 10 月 16 日、ステーションコンファレンス東京(東京都).

10. Suzuki H, Satoh K, Tatebe S, Matsumoto Y, Kondo M, Nakano M, Fukuda K, Hiraoka K, Tashiro M, Shimokawa H. Cardiac pacemaker stimulates the brain as well as the heart in humans -A PET functional study-. ESC congress 2015. 2015 年 8 月 30 日、ロンドン(UK).

11. 鎌田裕基、鈴木秀明、野村亮介、下川宏明、久志本成樹. 長期人工呼吸管理を要する閉じ込め症候群を呈したネオニコチノイド系農薬による急性中毒の一例. 第 37 回日本中毒学会総会・学術集会. 2015 年 6 月 20 日、和歌山県民文化会館(和歌山).

12. 伊藤ゆきの、鈴木秀明、大邊寛幸、建部俊介、青木竜男、杉村宏一郎、久志本成樹、下川宏明. 髄膜炎にて発症した肺炎球菌による感染性心内膜炎の 1 例. 第 205 回日本内科学会東北地方会. 2015 年 6 月 20 日、仙台国際センター(仙台市).

13. 山崎龍一、鈴木秀明、久志本成樹、下川宏明. Sepsis-induced encephalopathy による遅延性意識障害を呈した感染性心内膜炎の 1 例. 第 205 回日本内科学会東北地方会. 2015 年 6 月 20 日、仙台国際センター(仙台市).

14. 田中健子、鈴木秀明、浅沼敬一郎、中野誠、杉村宏一郎、坂田泰彦、久志本成樹、下川宏明. 頭部外傷による抗凝固療法中断後に発症した多発塞栓症の一例. 第 205 回日本内科学会東北地方会. 2015 年 6 月 20 日、仙台国際センター(仙台市).

15. Suzuki H, Satoh K, Tatebe S, Matsumoto Y, Kondo M, Nakano M, Fukuda K, Watanuki S, Hiraoka K, Tashiro M, Shimokawa H. Evidence for activation of cerebral autonomic center in response to cardiac electrical stimulation in humans -A new finding of cardio-cerebral connection-. 第 79 回日本循環器学会学術集会. 2015 年 4 月 24 日、大阪国際会議場（大阪）.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等：

1. 慢性心不全における脳の構造・機能に関する臨床研究 (B-HeFT, UMIN000008584) :
<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000010083&language=J>

2. 慢性心不全における脳の構造・機能に関する縦断研究 (B-HeFT2, UMIN000020355) :
<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000023483&type=summary&language=J>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 秀明 (SUZUKI, Hideaki)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号： 20705462