

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08847

研究課題名（和文）心拍揺らぎを用いたヒト心臓老化の診断確立

研究課題名（英文）A non-invasive method to detect sinoatrial node function in human

研究代表者

筒井 健太 (Tsutsui, Kenta)

埼玉医科大学・医学部・客員准教授

研究者番号：30534284

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：近年急増している心不全など心疾患の予後を改善するため、根本的原因である「心臓老化」を診断する手法が求められる。私たちは、動物を用いた一連の研究で安静時の心拍数ゆらぎデータを心臓成分と自律神経成分へと非侵襲的に分離する新ソフトウェアを開発した。さらに、同機能で得られるHRV心臓成分が老化や心疾患と関連して変化することを見出した。本研究では、こうした動物実験によって得られた成果をヒト用発展させることを目的とした。日常診療の中で洞結節評価を必要な患者の自律神経ブロック前後の心電図を用いてHRV情報を収集し、解析処理を行った。成果は、Scientific Reports誌から広く発表された。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
この研究で得られたデータをもとに、薬剤の投与なしで、10分前後の心拍の揺らぎから心臓の加齢状態に関する洞察が得られる可能性が見出された。「心臓老化の非侵襲的診断」開発手法の確立へ向けて着実に前進することができた。

研究成果の概要（英文）：The present study examines the effects of aging on sinoatrial node (SAN) function, analyzing the interplay between the autonomic nervous system (ANS) and intrinsic mechanisms. We recorded electrocardiograms from young (n=16) and adult (n=23) patients under anesthesia and after ANS blockade. We identified distinct "signatures" of ANS and intrinsic mechanisms on beat interval variability (BIV), finding age-related changes in their contributions. In young patients, intrinsic mechanisms largely influence long-term BIV, whereas in adults, both ANS and intrinsic mechanisms affect both short- and long-term BIV. Anesthesia impacts ANS function differently across age groups.

研究分野：心臓電気生理学

キーワード：心臓老化 心拍揺らぎ 老化性心不全

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年急増している心不全など心疾患の予後を改善するため、根本的原因である「心臓老化」を診断する手法が求められる。循環器病は本邦で最大の患者数を有する(厚労省 2014)。また、循環器病による死亡者数はがんでの死亡者数に匹敵する(平成 26 年人口動態統計)。さらに、特に高齢者においては最大の死亡原因であり、健康寿命を短縮する最大の原因である。循環器病は同時に、脳卒中の原因となる場合も多い。心臓病と脳卒中の根本的な解決を目指して、脳卒中・循環器病対策基本法が成立し、社会的関心が高まっている。

近年、「心臓老化はそれ自体がひとつの慢性進行性疾患であり、すべての人間が発症し、あらゆる心疾患の共通原因となる」という考えが脚光を浴びている。心臓老化とは時間経過により蓄積する心臓の進行性機能低下を指し、健常者においても少なくとも 30 代ですでに始まっている。そのうち一部の患者が、弁膜症や虚血性心疾患などの原因心疾患を欠き、老化そのものが原因と考えられる「老化性心不全」を発症する。老化性心不全は生命予後と QOL を著しく悪化させるが、有効な診断・治療方法が存在しない。誰しもが老化性心不全の潜在的患者といえ、健康寿命延伸、医療経済損失軽減のため、心臓老化の有効な診断・治療法の確立が強く望まれる。

このように、心臓老化は誰しもに起こり、一部の患者で人生の途中からその進行が病的に加速し老化性心不全などの心疾患発症に至る。心臓老化の早期診断は、同一人物において反復的、非侵襲的、定量的に行えることが望ましい。そこで、数多い生体情報のうち、この条件を満たす心拍数に着目した。

正常心ではこの繰り返しは緻密に起こり、心不全や心筋梗塞といった病態心では繰り返し頻度の低下が鋭敏な予後不良因子である。しかし、本方法はこれまで「健常」老化心での意義は不明だった。さらに、体動など外的要因による急な心拍の変動がノイズとなるため、安静長時間の心電図記録を要するなど煩雑だった。

### 2. 研究の目的

私たちは、動物を用いた一連の研究で安静時の心拍数ゆらぎ(Heart Rate Variability, HRV)データを心臓成分と自律神経成分へと非侵襲的に分離する新ソフトウェアを開発した。さらに、同機能で得られる HRV 心臓成分が老化や心疾患と関連して変化することを見出した。本研究で

は、こうした動物実験によって得られた成果をヒト用発展させ、臨床応用を目指した。本申請では、日常診療で取得できる、洞結節評価を必要な患者の自律神経ブロック前後の心電図を用いて HRV 情報を収集し、前述した動物での知見がヒトに応用可能か確認することを目指した。

### 3 . 研究の方法

洞結節評価を必要な患者の自律神経ブロック前後の心電図を収集し、老化心の診断が可能か確認した。対象は、日本循環器学会ガイドラインに準じて洞結節機能評価を行う患者とする。年齢と性別は不問とした。心電図記録はカテーテル検査室で、医師、看護師、臨床工学技士、症例により麻酔科医立ち合いのもとで、通常の診療(カテーテルアブレーションや電気生理学的検査)の一環として行われた。入室後、血圧計、呼吸モニター、12 誘導心電図電極を装着後、数分間安静臥位の時間を設け、心拍数が安定してから、無投薬状態で約 10 分間の心電図を記録した(除神経前)。その後、プロプラノロールとアトロピンの同時静注による薬理的除神経を行い、HRV 心臓成分の生データに相当する「固有心拍数」を約 10 分間記録した(除神経後)。計測データは個人情報を目録化した状態でデジタルデータとして保管し、解析を行った。

### 4 . 研究成果

当面の目標サンプル数を 50 と設定し、達成できた。小児と成人で、HRV の心臓成分および自律神経成分のパターンが異なることを明らかにした。結果、薬理的除神経を行うことなく、非侵襲的、数的に分離可能となる可能性が見出された。研究成果は、Scientific Reports 誌で広く発表された。今後、(1) 新生児(0 歳)から超高齢者(85 歳以上)に及ぶ全年齢層から同様のデータを集積・解析を重ねて、老化が HRV 心臓成分にあたる影響を横断的に検討し、同成分の「健常」老化モデルを作成すること、(2) メカニズムに関する洞察をえるため、細胞モデルを用いて分子生物学的研究を行うことを計画している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Weiser-Bitoun Ido, Mori Hitoshi, Nabeshima Taisuke, Tanaka Naomichi, Kudo Daisuke, Sasaki Wataru, Narita Masataka, Matsumoto Kazuhisa, Ikeda Yoshifumi, Arai Takahide, Nakano Shintaro, Sumitomo Naokata, Senbonmatsu Taka-aki, Matsumoto Kazuo, Kato Ritsushi, Morrell Christopher H., Tsutsui Kenta, Yaniv Yael	4. 巻 13
2. 論文標題 Age-dependent contribution of intrinsic mechanisms to sinoatrial node function in humans	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-45101-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kenta Tsutsui, et al.
2. 発表標題 A non-invasive method to detect sinoatrial node function in human
3. 学会等名 日本循環器学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kenta Tsutsui, et al.
2. 発表標題 A non-invasive method to detect sinoatrial node function in human
3. 学会等名 APHR2022 in Singapore（国際学会）
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
研究分担者	住友 直方  (Sumitomo Naokata)  (50231379)	埼玉医科大学・医学部・教授    (32409)	
研究分担者	千本松 孝明  (Senbonmatsu Takaaki)  (70216563)	埼玉医科大学・医学部・教授    (32409)	
研究分担者	森 仁  (Mori Hitoshi)  (50900148)	埼玉医科大学・医学部・講師    (32409)	
研究分担者	池田 礼史  (Ikeda Yoshifumi)  (80789529)	埼玉医科大学・医学部・准教授    (32409)	
研究分担者	加藤 律史  (Kato Ritsushi)  (10286049)	埼玉医科大学・医学部・教授    (32409)	

## 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