

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893010

研究課題名(和文)心不全が脳の構造に及ぼす影響の研究

研究課題名(英文)Structural brain abnormality in heart failure rats

研究代表者

鈴木 秀明(SUZUKI, Hideaki)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：20705462

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：2013年度、我々は脳MRIや行動実験により、心不全ラットにおいて海馬灰白質量の減少やうつ症状の増悪が起こることを示した。2014年度、脳の組織学的評価により、心不全ラットにおいて海馬の神経新生や軸索伸長が減少すること、グリア細胞数が増加することを示した。また、心不全ラットにおいて海馬の灰白質量とうつ症状の間に有意な相関があることも示した。本研究の結果は、心不全において海馬の構造的な異常がうつ症状と関係することを世界で初めて示した報告であり、NeuroImage誌に採択された。

研究成果の概要(英文)：In 2013, we demonstrated that brain magnetic resonance imaging and behavioral tests revealed significant reduction in gray matter in the hippocampus and increase in depressive symptoms respectively in HF rats compared with sham rats. In 2014, brain histological analysis revealed significant decrease in neurogenesis and neurite outgrowth and increase in the number of astrocytes in the hippocampus in HF rats compared with sham rats. Gray matter in the hippocampus was significantly correlated with depressive symptoms in HF rats. Therefore, the results of this study demonstrated for the first time that the structural abnormality of the hippocampus is associated with depressive symptoms in HF and has been accepted in the peer-reviewed journal, NeuroImage.

研究分野：循環器内科

キーワード：循環器内科 心不全 海馬 脳 うつ MRI

1. 研究開始当初の背景

うつ病と心不全はそれぞれ自殺、突然死をきたすため単独でも医療上大きな問題となっているが、双方向性に悪影響を及ぼし合うことが知られている。しかし、このうつ病・心不全間の悪循環に関する機序は明らかでは無く、早急な対策が必要である。うつ病は海馬の萎縮や神経新生をきたし、うつ症状との関連が示唆されるが、心不全における脳の構造的な変化についてはほとんど報告が無い。Voxel-based morphometry (VBM)法は脳の構造的な変化を客観的に評価する上で極めて有用な方法であるが、研究代表者は世界で初めてラットのVBM法を確立し報告した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ラットのVBM法を用いて、「海馬の構造的な変化が心不全におけるうつ病の原因である」という仮説を検証し、うつ病・心不全間の悪循環を断ち切る端緒を開くことにある。

3. 研究の方法

平成 25 年度

(1) ラット心不全モデルの作成

ラットの心不全モデルとして、冠動脈結紮ラットを使用した。また、コントロール群として開閉胸は行いが冠動脈を結紮しないsham群も作成した。

(2) ラット心不全モデルに対する行動実験

心不全によるラットのうつ症状を調べる目的で、心不全群、sham群に対し、Open field試験、Crossmaze試験を行った。また、ラットの24時間の行動量を赤外線センサーシステムを用いて測定した。

(3) ラット心不全モデルに対する脳MRI

行動実験に引き続き、心不全によるラットの海馬萎縮を調べる目的で、心不全群、sham群に対し、脳のMRI撮影を行った。撮影した脳MRIは、前述したラットVBM法を用いて解析を行い、海馬の体積を計算した。

平成 26 年度

(4) ラット心不全モデルに対する脳組織評価

脳MRI撮影後、すぐにラットの脳を取り出して組織学的解析用の検体とした。組織学的評価として、心不全群、sham群の海馬において、神経細胞、新生神経細胞、グリア細胞、軸索伸長について蛍光顕微鏡を用いて観察し評価した。

(5) ラット心不全モデルに対する治療的介入

冠動脈結紮術を施行した心不全ラットに対し、抗うつ薬、心不全治療薬を投与し、うつ症状、心不全が改善するか観察する予定である。評価項目としては、生存率の評価、心エコー検査、行動実験、脳MRI撮影、脳の組織学的評価を予定している。

4. 研究成果

平成 25 年度

(1) ラット心不全モデルの作成

冠動脈結紮術後16週間を経た後、VISUALSONICS社の小動物用超音波高解像度イメージングシステムVevo2100を用いて心エコーを撮影すると、冠動脈結紮群(心不全群)はsham群と比べ左室収縮の低下、左室の拡大といった心不全患者と類似した心臓リモデリング所見を認め(図1)、心不全モデルとして適切であると考えられた。

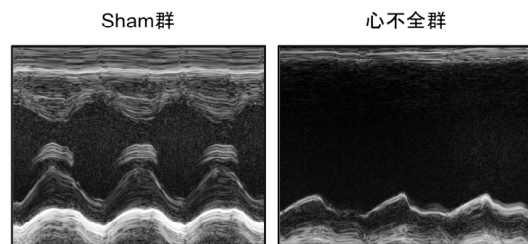


図1 ラット心不全モデルの心エコー図

(2) ラット心不全モデルの作成

Open field試験において、心不全群はsham群と比べ活動量が低下し、明るい中心部よりも暗い周辺部にいる時間が長くなる傾向があり(図2)、うつ症状を呈していると思われた。Crossmaze試験、24時間行動量についても同様の結果が得られた。

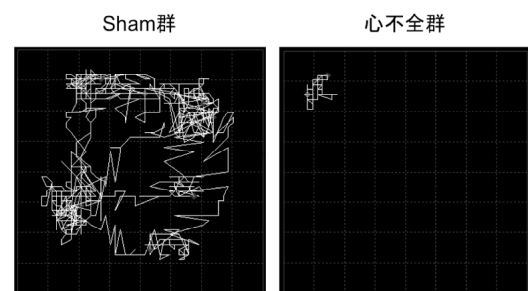


図2 心不全ラットのうつ様行動異常

(3) ラット心不全モデルに対する脳MRI

撮影した脳MRI画像をラットのVBM法を用いて解析し、心不全群がsham群よりも有意に海馬の体積が小さく(図3A)、心不全群では海馬の体積と24時間行動量は有意に相関することが示され(図3B)、心不全における海馬のうつ症状への関与が示唆された。

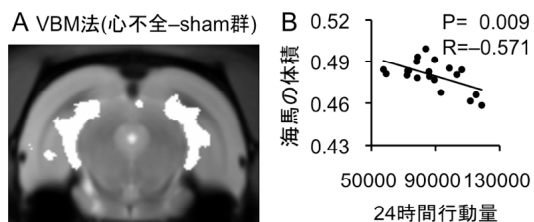


図3A 心不全ラットの海馬灰白質量の減少

図3B 海馬灰白質量と24時間行動量の相関

4. 研究成果 (続き)

平成 26 年度

(4) ラット心不全モデルに対する脳組織評価
心不全群が sham 群よりも有意に海馬の神経新生細胞数の減少、グリア細胞数の増加、軸索伸長の減少を認めることを示した(図 4)。

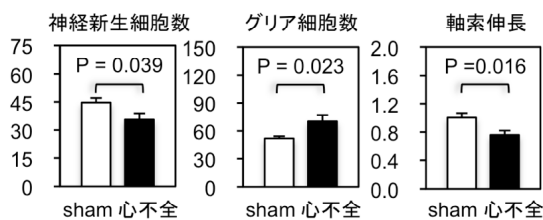


図 4 心不全ラットの海馬の組織学的異常

(5) ラット心不全モデルに対する治療的介入
現在鋭意検討中である。

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)

[雑誌論文] (計 7 件) (全て査読有り)

1. 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. *J Arrhythmia* 2015 in press.
2. 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.
3. Fukui R, Suzuki H, Miyagawa N, Endo T, Kaneta T, Sugimura K, Matsumoto Y, Takahashi S, Kagaya Y, Kushimoto S, Shimokawa H. Burn-associated dilated cardiomyopathy evaluated by cardiac PET and SPECT: Report of a case. *J Cardiol Cases* 10: 180183, 2014.
4. Suzuki H, Matsumoto Y, Shimokawa H. Cerebral Blood Flow in Takotsubo Syndrome: Is it Specific for the Disease? *Circ J* 78: 776, 2014.
5. Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, Sugimura K, Takahashi J, Fukumoto Y, Takahashi S, Shimokawa H. Evidence for brain activation in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 78: 256–258, 2014.
6. Suzuki H, Sumiyoshi A, Taki Y, Matsumoto Y, Fukumoto Y, Kawashima R, Shimokawa H. Voxel-based morphometry and histological analysis for evaluating hippocampal damage in a rat model of cardiopulmonary resuscitation. *Neuroimage* 77: 215–221, 2013.

7. Suzuki H, Sumiyoshi A, Kawashima R, Shimokawa H. Different brain activation under left and right ventricular stimulation: An fMRI study in anesthetized rats. *PLOS ONE* 8: e56990, 2013.

[学会発表] (計 8 件)

1. 星陽介, 鈴木秀明, 青木竜男, 羽尾清貴, 杉村宏一郎, 高橋潤, 佐藤哲哉, 藤田基生, 加賀谷豊, 久志本成樹, 下川宏明. 心室頻拍を繰り返した左室緻密化障害(LVNC)による重症心不全の一例. 第 159 回日本循環器学会東北地方会口演発表. 2014 年 12 月 6 日、仙台国際センター(仙台市).
2. 田中祥朗, 鈴木秀明, 山内彩記子, 加賀谷豊, 久志本成樹, 下川宏明. シヤント感染に感染性心内膜炎を合併し死亡した一例. 第 159 回日本循環器学会東北地方会口演発表. 2014 年 12 月 6 日、仙台国際センター(仙台市).
3. Suzuki H, Satoh H, 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-. AHA Scientific Session 2014. 2014 年 11 月 16 日、シカゴ(アメリカ).
4. 鈴木秀明, 松本泰治, 古川勝敏, 瀧靖之, 荒井啓行, 下川宏明. 慢性心不全における脳の構造・機能に関する臨床研究. 第 25 回日本老年医学会東北地方会指定講演. 2014 年 10 月 11 日、コラッセふくしま(福島市).
5. 福井玲芽, 鈴木秀明, 宮川乃理子, 遠藤智之, 金田朋洋, 杉村宏一郎, 松本泰治, 加賀谷豊, 久志本成樹, 下川宏明. 広範囲熱傷患者に発症した拡張型心筋症の一例. 第 62 回日本心臓病学会学術集会ポスター発表. 2014 年 9 月 28 日、仙台市民会館(仙台市).
6. 三浦直晃, 鈴木秀明, 前澤翔太, 小塚知明, 福田浩二, 加賀谷豊, 久志本成樹, 下川宏明. 右心系心内膜炎を合併し、ペースメーカー留置を行わなかった頸髄損傷による心停止の一例. 第 62 回日本心臓病学会学術集会ポスター発表. 2014 年 9 月 28 日、仙台市民会館(仙台市).
7. 三浦隆介, 鈴木秀明, 松本泰治, 尾崎泰, 羽尾清貴, 円谷隆治, 高橋潤, 伊藤健太, 伊藤貞嘉, 加賀谷豊, 久志本成樹, 下川宏明. プランマー病に合併したたこつぼ型心筋症の一例. 第 62 回日本心臓病学会学術集会ポスター発表. 2014 年 9 月 27 日、仙台市民会館(仙台市).
8. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Fukumoto Y, Kawashima R, Taki Y, Shimokawa H. Decreased cerebral blood flow and BDNF levels are associated with depression and memory impairment in

patients with heart failure -Brain Assessment and Investigation in Heart Failure Trial (B-HeFT)-. ESC congress 2014. 2014年8月30日、バルセロナ（スペイン）.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称： 「機能的心筋症の有無を判定するプログラム、装置及び方法」
発明者： 鈴木 秀明
番号： 特願 2013-178462
出願年月日：平成 25 年 8 月 29 日
国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 秀明 (SUZUKI, Hideaki)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号： 20705462