



東北大学



2016年10月11日

東北大学大学院医学系研究科

## 微小血管狭心症のバイオマーカーを世界で初めて同定

-診断方法確立・治療法開発へ一歩前進-

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授の研究グループは、これまで診断が困難であり、治療方法の確立の重要性が認識されてきた「微小血管狭心症」に対して、血中セロトニン濃度が新規のバイオマーカー<sup>注1</sup>となる事を明らかにしました。

本研究は、現在診断のバイオマーカーが確立されていない微小血管狭心症の新規のバイオマーカーを同定した重要な報告であり、診断が困難であった微小血管狭心症の診断能の向上、未だ明らかとなっていない微小血管狭心症の病態解明、治療への応用などへとつながる事が期待されます。

本研究成果は、2016年10月2日に、欧州心臓病学会（European Society of Cardiology, ESC）の学会誌である European Heart Journal 誌に掲載されました。

### 【研究のポイント】

- 微小血管狭心症は心臓カテーテル検査による冠動脈造影のみでは診断が困難であり、しばしば見過ごされてきた。
- 閉経後の女性に多く発症し、正確な診断には侵襲的な心臓カテーテル検査が必要であり、簡便な診断方法の確立が待たれていた。
- 本研究は、血漿セロトニン濃度が、微小血管狭心症の診断バイオマーカーとなりうることを世界で初めて明らかとした。
- 本研究成果が、微小血管狭心症の診断方法の確立や病態の解明、治療薬の開発につながる事が期待される。

## 【研究内容】

近年、古典的な心筋虚血<sup>注2</sup>のメカニズム（動脈硬化性、冠攣縮）に加えて、心臓の微小血管障害が、虚血性心疾患における第3の発症機序として注目されるようになってきました（**図1**）。冠微小血管障害は、血管造影で確認することが困難な500 $\mu$ m以下の冠微小血管における器質的・機能的異常により心筋虚血を生じる病態です。心電図検査・心臓カテーテル検査などの一般的な検査を行っても異常診断が難しく、また、まだあまりよく知られていないことから、これまで見過ごされることも多かった疾患です。また、閉経後の女性に多く発症することも知られています。その原因に関しては血管内皮や平滑筋の障害だけでなく、血管リモデリングや血管周囲の線維化などの構造的異常も関与しているとされ、冠微小血管の拡張能低下、心室壁内における不均一な血管拡張による盗血現象、微小血管攣縮など複数の病態が複雑に絡み合っていると考えられており、原因の特定が困難です。これまで、微小循環障害は心血管疾患の原因となる要因であること、虚血性心疾患に対する一般的な治療薬であるカルシウム拮抗薬や硝酸薬などの有効性が十分ではないことが報告されています。微小血管狭心症は、現時点ではガイドライン等に掲載されるような診断方法は未だ確立されておらず、簡便な診断バイオマーカーの開発が臨床現場から求められていました。

下川教授の研究グループでは、アセチルコリン冠動脈内注入による冠攣縮誘発試験中に、心表面の冠動脈に有意な攣縮が認められないにも関わらず、自然発作と同様の胸部症状、虚血性心電図変化、もしくは心筋内乳酸産生などの心筋虚血の直接・間接的所見が認められた際に、微小血管狭心症と診断しています。本研究の対象となった患者198名のうち、66名（33%）の患者が微小血管狭心症と診断されました。

微小血管狭心症と診断した一例では、患者は朝方の安静労作時の胸痛を訴えて受診しましたが、冠動脈CTでは器質的狭窄病変は認められませんでした（**図2**）。症状から冠攣縮性狭心症が疑われたため、アセチルコリン投与による冠攣縮誘発試験を実施しましたところ、投与時に病歴と同様の胸痛が生じ、心電図にも変化が認められましたが、心臓表面の太い冠動脈の有意な攣縮は認められませんでした。一方、心筋虚血の鋭敏な指標である心筋内乳酸産生が確認され、症状・心電図変化と併せて微小血管狭心症と診断しました。

本研究で着目したセロトニンは、強力な血管収縮作動作用と血小板凝集作用を有する血管作動物質として古くから知られています（**図3**）。下川教授の研究

グループは本研究において、微小血管狭心症患者では、血漿セロトニン濃度が上昇することを世界で初めて明らかにしました（**図4 A-B**）。さらに、微小血管障害の指標の一つとして知られている冠動脈造影時のTIMI frame count<sup>注3</sup>とも有意な正の相関関係が認められました（**図4 C**）。加えて、血漿セロトニン濃度が9.55nmol/L以上である事が、微小血管狭心症の診断の基準値になる事を明らかにしました。

本研究成果は、血漿セロトニン濃度が微小血管狭心症の新たなバイオマーカーになることを世界で初めて明らかにした重要な報告です。微小血管狭心症は見逃されることもある診断が難しい疾患ですが、血漿セロトニン濃度という新たなバイオマーカーの発見によって診断能が向上し、さらなる病態の解明、至適な治療薬の開発につながる事が期待されます。

#### 【用語説明】

- 注1. バイオマーカー：薬理学において、病気の進行や治療の効果を測るための、化学的、物理学的、または生物学的指標のこと。
- 注2. 心筋虚血：心臓の筋肉に血液が十分に行き渡らないこと。
- 注3. TIMI frame count：血管造影時に冠動脈の抹消に設定された目印まで造影剤が到達するのに要するフレーム数。心臓の場合は、通常 15～30 フレーム/秒で撮影され、血流速度の定量的な指標となる。

【虚血性疾患の発症機序】

## 虚血性心疾患

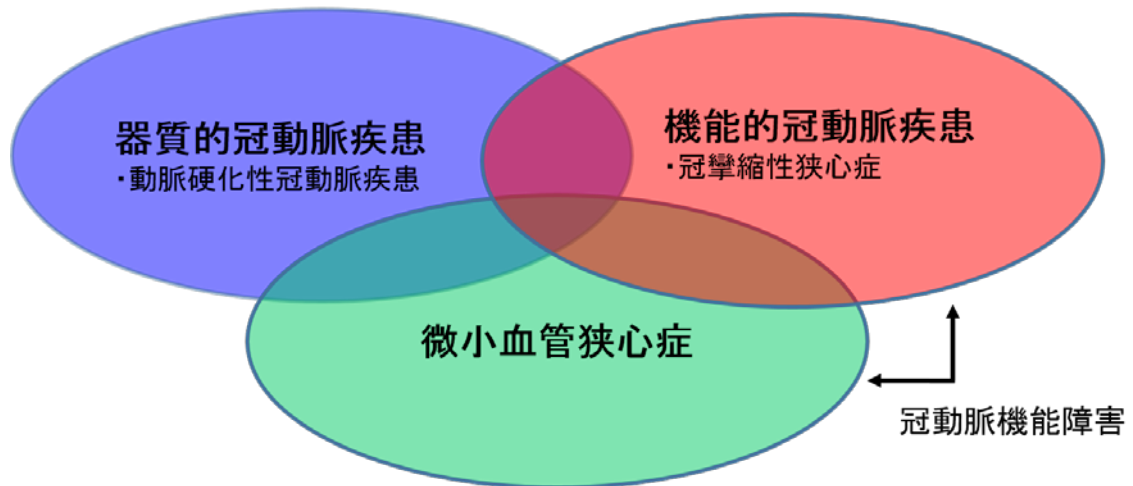


図1 虚血性心疾患の発症機序

虚血性心疾患は、太い冠動脈における動脈硬化性冠動脈疾患などの器質的冠動脈疾患、冠攣縮性狭心症などの機能的冠動脈疾患、微小血管障害の3つの病態が一部オーバーラップしています。

【微小血管狭心症の症例】

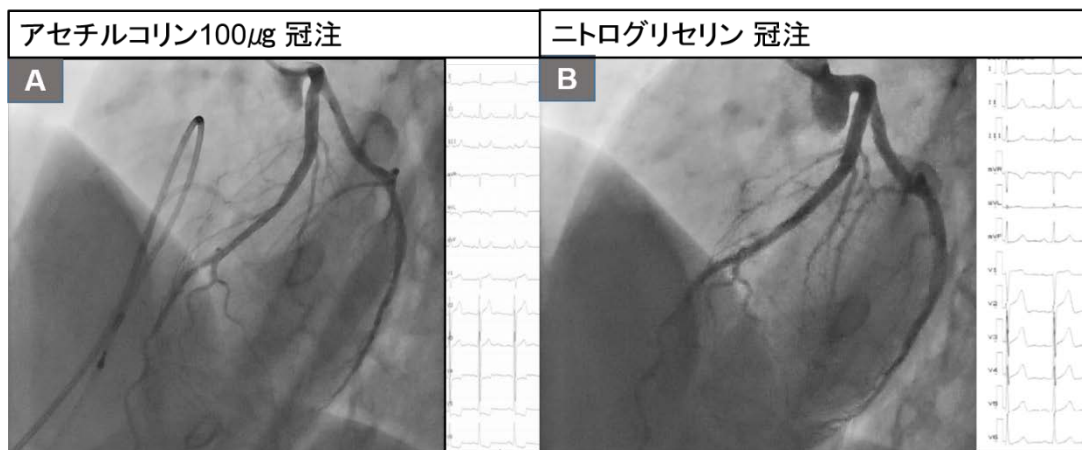


図2 微小血管狭心症 症例

54才女性、高血圧(-)/脂質異常症(-)/糖尿病(-)/喫煙歴(-)、心血管家族歴(-)  
 病歴：夜間早朝の安静労作時の胸痛あり、精査のため入院した。器質的冠動脈狭窄病変認めず、症状からは冠攣縮性狭心症も否定できないためアセチルコリン(ACh)負荷冠攣縮誘発試験を実施した。  
 A) ACh100 $\mu$ g冠注、明らかな冠動脈攣縮は認められないが、普段生じる胸痛、心電図上 I、aVL、V5-6でST低下出現。  
 B) ニトログリセリン投与後、症状、心電図変化は消失。

本症例では、上記所見と検査後の冠循環乳酸産生を認め、微小血管狭心症と診断した。

【セロトニンの作用】

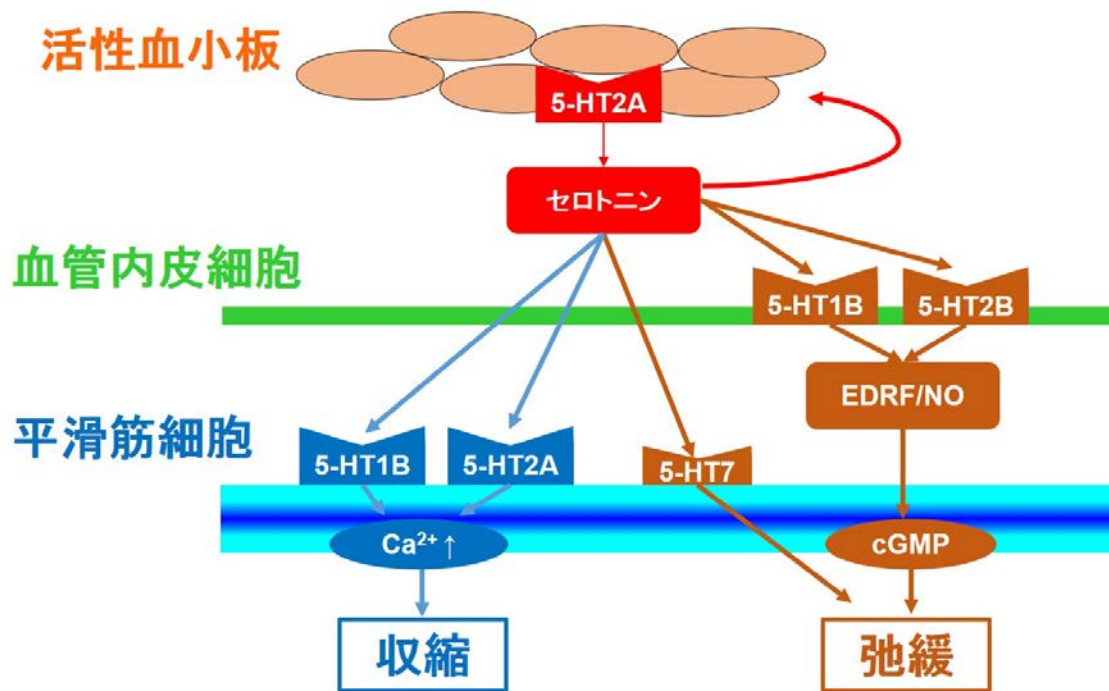


図 3 : セロトニン作用の分子機構

活性化された血小板から放出されたセロトニンは、血管平滑筋と血管内皮上の 5-HT 受容体を介して血管収縮と血管拡張の両方の作用を呈します。増加したセロトニンが血管平滑筋の 5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2A</sub> 受容体に作用すると血管平滑筋の細胞内 Ca 濃度が上昇し、血管平滑筋の収縮反応を増強します。同時に、血管内皮の 5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2B</sub> 受容体はセロトニン刺激を受けて内皮依存性血管弛緩因子である一酸化炭素と内皮由来過分極因子 (endothelium-derived hyperpolarizing factor :EDHF) を産生し、各々、平滑筋でのサイクリック GNP (cGNP) 産生や K チャネルの開口を介して平滑筋を弛緩させます。

【微小血管狭心症患者と血漿セロトニン濃度の相関】

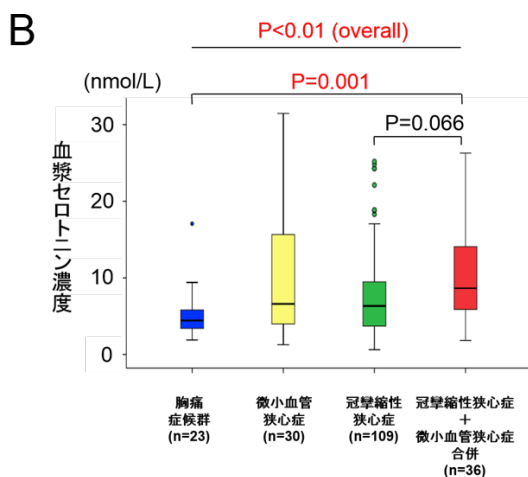
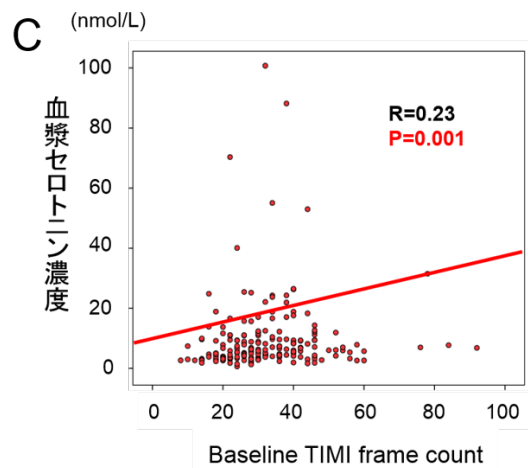
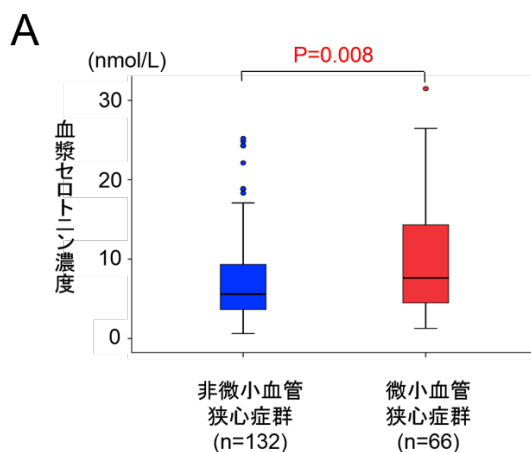


図4 :

**A:**対象患者を微小血管狭心症の有無別に分類して比較した。微小血管狭心症群が有意に高い血中セロトニン濃度であることが明らかとなった。

**B:**対象患者を冠攣縮性狭心症、微小血管狭心症の有無別に4群に分類して比較した。微小血管狭心症を合併している症例で、血中セロトニン濃度が高値となる事が明らかとなった。

**C:**微小血管狭心症の指標の一つであるTIMI frame countと血漿セロトニン濃度には正の相関関係を認めた。

**【論文題目】**

**Title:** Plasma concentration of serotonin is a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patients with suspected angina and unobstructive coronary arteries

**Authors:** Yuji Odaka, Jun Takahashi, Ryuji Tsuburaya, Kensuke Nishimiya, Kiyotaka Hao, Yasuharu Matsumoto, Kenta Ito, Yasuhiko Sakata, Satoshi Miyata, Daisuke Manita, Yuji Hirowatari, Hiroaki Shimokawa

(日本語)

狭心症が疑われる非閉塞性冠動脈疾患患者における冠微小血管機能障害バイオマーカーとしての血漿セロトニン濃度に関する検討

著者名：小鷹悠二、高橋潤、円谷隆治、西宮健介、羽尾清貴、松本泰治、伊藤健太、坂田泰彦、宮田敏、真仁田大輔、廣渡祐史、下川宏明

掲載雑誌名：*European Heart Journal*. 2016 (doi:10.1093/eurheartj/ehw448)

**【お問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科  
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室  
講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp