

令和 元年 6 月 19 日現在

機関番号： 1 2 6 0 1
 研究種目： 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）
 研究期間： 2016～2018
 課題番号： 1 5 K K 0 3 4 1
 研究課題名（和文）ローター・アブレーションによる心房細動停止機序解明と個別化治療の確立（国際共同研究強化）
 研究課題名（英文）Termination mechanisms of atrial fibrillation by rotor-based ablation and establishment of patient-tailored atrial fibrillation therapy(Fostering Joint International Research)
 研究代表者
 山崎 正俊（YAMAZAKI, MASATOSHI）
 東京大学・大学院工学系研究科（工学部）・特任准教授
 研究者番号： 3 0 6 2 7 3 2 8
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,200,000 円
 渡航期間： 6ヶ月

研究成果の概要（和文）：心房細動の駆動源である渦巻き型旋回興奮波（ローター）の重要な特徴であるさまよい運動特性に着目し、臨床電気生理検査で使用される多電極カテーテルから得られた電位のみからローターを検出するシステムを作成する。基課題で提唱した「ローターの移動経路遮断と定在領域への心筋焼灼が、心房細動を停止させ、細動の慢性化を未然に防ぐ」という仮説を検証し、臨床応用のための技術基盤を構築することを目指す。本申請の核をなすローターの検出手法（位相分散解析）を発見し、報告した（特願）。更に、持続性・慢性心房細動患者を対象にした新たな治療法（時空間興奮分散値に応じた通電治療）を報告し、既に臨床で一定の成果を得ている。

研究成果の学術的意義や社会的意義
 加速する超高齢化社会の中で、爆発的に増加する心房細動患者に対する有効な治療法が存在しない現状において、異なる分野を含めた専門的知識を有する国内外の研究者と共に本研究を開始することで心房細動の機序解明に関する新知見を得ることが出来る。我が国において患者総数100万人を超えることが予想される心房細動患者の治療効果を飛躍的に改善し、我が国のみならず、世界の心臓性不整脈基礎・臨床研究分野において多大な貢献をもたらすと確信している。

研究成果の概要（英文）：Several theoretical and experimental studies have suggested that rotor rotating around a functional block line, like hurricane and tornado, is the major mechanisms of atrial fibrillation (AF). The purpose of this project is to establish a novel technical basis for interrupting AF by radiofrequency ablation of rotors detected by the multiple electrode catheter with our original phase variance analysis program alone. The ultimate purpose is to experimentally demonstrate the efficacy of the innovative therapy: "AF can be terminated, not by targeting rotors, but by interrupting rotor meandering pathways and ablating the myocardium at the anchoring sites according to the rotor meandering characteristics, which vary among pathological conditions." In this project, we confirmed that the clustering of intracardiac electrograms exhibiting spatiotemporal dispersion is indicative of AF rotor. And also, this electrical dispersion may guide a wholly patient-tailored ablation of all types of AF.

研究分野：循環器内科学

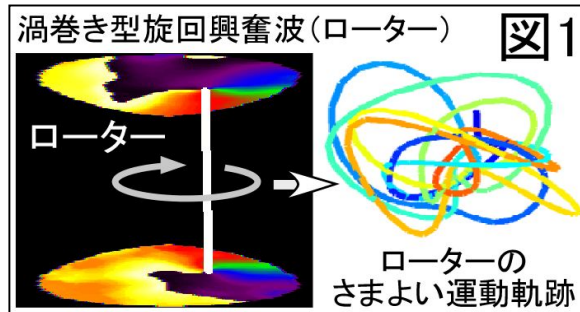
キーワード：心房細動 ローター アブレーション

1. 研究開始当初の背景

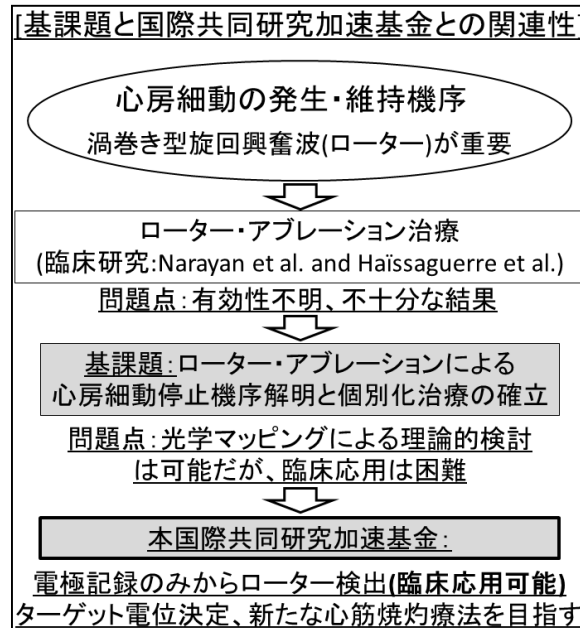
心房細動の維持に重要な役割を果たす渦巻き型旋回興奮波（ローター）に対するアブレーション治療が試みられているが、十分な効果が得られていない。

[基課題から国際共同研究加速基金への発展]

- 既存のローター・アブレーションの効果が充分でない理由として、「低解像度の電極マッピングではローターを捕捉しきれない」、「ローターのさまよい運動特性が考慮されていない」ことが挙げられる。
- 基課題で使用する高解像度光学マッピングシステムは心房細動中のローターを確実に捉え（図1左）ローターのさまよい運動特性（図1右）を詳細に評価することを可能とし、既存のローター・アブレーションの問題点を検討する有効な手法である。
- 光学マッピング下でローターを描出し、ローター中心部に焼灼を加えると確かに細動の停止を観察できることを確認した。しかし、心房細動の停止は2/7例に限られ、無効例ではローター中心を焼灼したにもかかわらず細動は停止しなかった。前記の結果から基課題では、「ローターの移動経路遮断と投錨(定在)領域への焼灼が、心房細動を停止させ、細動の慢性化を未然に防ぐ」という仮説のもとに実験を施行した。しかし、光学マッピングの臨床応用は現状困難であり課題が残る。



申請者は、種々の病態モデルで発生する心房細動を維持するエンジンであるローターのさまよい運動特性に着目して解析を継続した結果、ローターの移動に伴うドップラー現象によって生ずる心房筋の不均一な興奮周期変化特性からローターの接近と離解を検出することが可能であることを発見、電極データのみを解析に使用するRoDET (Rotor detection program) によって自動検出したローターの軌跡と投錨領域を我々が提唱する新たなローター・アブレーション治療に応用するという着想に至った。



2. 研究の目的

心房細動を維持するエンジンである渦巻き型旋回興奮波（ローター）の重要な特徴であるさまよい運動特性に着目し、臨床電気生理検査で使用される多電極・アブレーションカテーテルから得られた電位のみから(1)ローターを検出するシステム：RoDET (Rotor detection program) を新規に作成し、基課題で提唱した(2)「ローター自体をターゲットにするのではなくローターの移動経路遮断と投錨(定在)領域への心筋焼灼が、心房細動を停止させ、細動の慢性化を未然に防ぐ」という画期的治療法を飛躍的に発展させ、臨床応用するための技術基盤を構築することを最終目標にする。

3. 研究の方法

ヒツジ心臓をランゲンドルフ灌流し、2種類の心房細動モデル（リモデリング有・無）で生じた心房細動の興奮様式を、光学・多電極マッピングシステムを用いて記録する。電極データのみからローターを検出するRoDETを稼働、且つ、光学マッピングで捉えたローター近傍で、網羅的にアブレーションカテーテルを用いて局所電位を記録、ローターとの時空間的位置関係を分類評価し、最適なローター・アブレーション治療につながる基礎情報の取得を試みる。更に、電極のみで検出したローターの投錨領域と経路遮断によるアブレーションの有効性を評価する。

4. 研究成果

(1) ローターを検出するための新規システム RoDET を超えるシステムの構築

当初、心房細動の駆動源であるローターのさまよい運動とドップラー現象に着目して考案し

た RoDET (ローター検出システム) を完成させ、同プログラムによる運用を検討していた。しかし、より詳細にローターの挙動を追跡することが可能となる位相分散解析プログラムが新たに完成し、システムに実装可能となったためデータ解析には位相分散解析プログラム (Tomii and Yamazaki et al. *IEEE Trans Biomed Eng* 2016) を使用することとした。心臓各点の周期的興奮の位相を表現した位相分散マップにおいては、空間的な位相のバラツキを位相分散値として評価することでローターの中心検出が可能になる。同手法を用いてウサギ心室頻拍/細動を駆動するローターの挙動を評価し、ローターを停止に導く機序を解明した。ローターの興奮後面近傍に双極性の通電刺激を添加すると、自己の残した興奮後面に沿ってローターが移動することで容易に心室頻拍/細動が停止することが確認された。従来型のアプローチとは全く異なった手法で低エネルギー除細動を達成できることが示された (Tomii and Yamazaki et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.2019)。

(2) 制限されたさまよい運動を呈するローターによって維持される心房細動モデルの作成

ヒツジ左肋間の小開胸後に左洞結節動脈を結紮することによって、心房上部の心房梗塞を作成した。植え込み型ホルター心電計を用いて心房細動の自然発生を確認し、梗塞作成 1 週間後に摘出心臓の光学マッピング実験を施行し、心表面の興奮伝播と活動電位波形を記録した。比較的小さなさまよい運動を呈する渦巻き型巡回興奮波 (ローター) が梗塞境界領域に投錨 (定在化) し心房細動を維持していることが確認された。心房梗塞領域では活性酸素が増加し、カルシウム動態が変化することで撃発興奮が頻発し心房細動が発生すること、更に、悪性高熱の治療薬であるダントロレンがリアノジン受容体を安定化させることで心房細動の発生を抑制することが確認された (Avula and Yamazaki et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol*.2019)。

(3) 時空間的高位相分散値を呈する領域 (Spatiotemporal dispersion) を標的とした持続性・慢性心房細動治療法

肺静脈の電氣的隔離によって、多くの発作性心房細動患者がその恩恵を享受しているにもかかわらず、従来型の持続性・慢性心房細動患者への高周波通電治療法 ((DF ablation、CFAE ablation、Rotor を含む Driver ablation)) では、十分な成果が挙がっていないのが現状である。各電極スプラインが 5 角形に配置された多電極カテーテルから記録された興奮波の時空間分散を指標にした高周波通電治療にて、105 人の持続性・慢性心房細動患者の 95% で心房細動が停止することを証明した。動物実験 (2) で確立した心房梗塞ヒツジ心房細動モデル・コンピューターシミュレーションでも同様の結果を得ることが出来た。時空間分散値を指標にした新たなテーラーメイド医療が、心房細動アブレーションに有効であることを証明した (Seitz and Yamazaki et al. *J Am Coll Cardiol*. 2017)。

(4) 我が国初の大型動物 (ブタ等) 光学マッピングシステムの構築

当初の研究計画では、大型動物実験は海外施設での施行のみを予定していたが、研究計画以上に本研究を進展させていくことを考え、東京大学医療福祉工学開発評価センターに我が国初の大型動物 (ブタ) まで評価可能な光学・電極同時マッピングシステムを構築した。ブタ圧負荷心房細動モデルにおいて、細動を維持するローターの描出にも成功し、現在詳細なデータ解析中である。申請者が専門とする光学マッピングは、不整脈を直接眼で診ることのできる簡便な手技であるにもかかわらず、日本におけるこの分野からの研究報告数は基礎電気生理学者の不足から著しく少ないのが現状である。国際共同研究加速基金の目的に則って、構築した国内外の学術コミュニティメンバーと共にさらなる研究の進展を目指す。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 9 件)

1. Tomii N, **Yamazaki M**, Sakuma I et al. (他8人 番目) :Interaction of Phase Singularities on Spiral Wave Tail: Reconsideration of Capturing Excitable Gap. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(2):H318-H326
2. Avula UM, **Yamazaki M** et al. (他10人 番目) Atrial Infarction-induced Spontaneous Focal Discharges and Atrial Fibrillation in Sheep: Role of Dantrolene-Sensitive Aberrant Ryanodine Receptor Calcium Release. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e005659
3. Nielsen JB, **Yamazaki M** et al. (他46人 番目) Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology. *Nature Genetics* 2018;50(9):1234-1239
4. Seitz J, **Yamazaki M** et al. (他14人 番目). Wholly Patient-tailored Ablation of Atrial Fibrillation Guided by Spatio-Temporal Dispersion of Electrograms in the Absence of Pulmonary Vein Isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):303-321
5. Ogawa T, **Yamazaki M**, Sakuma I et al. (他4人 番目) Ranolazine facilitates termination of ventricular tachyarrhythmia associated with acute myocardial ischemia through suppression of late Ina mediated focal activity. *Circ J* 2017;81(10):1411-1428
6. Tomii N, **Yamazaki M**, Sakuma I et al. (他8人 番目) Detection Algorithm of Phase Singularity Using Phase Variance Analysis for Epicardial Optical Mapping Data. *IEEE Trans*

Biomed Eng. 2016;63(9):1795-1803

7. Takanari H, **Yamazaki M** et al. (他19人 番目). Calmodulin/CaMKII inhibition improves intercellular communication and impulse propagation in the heart and is antiarrhythmic under conditions when fibrosis is absent. *Cardiovasc Res* 2016;111(4):410-21
8. Yamada C, **Yamazaki M** et al. (他15人各々 番目). The renin-angiotensin system promotes arrhythmogenic substrates and lethal arrhythmias in mice with non-ischaemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2016;109:162-173
9. Kushiyama Y, **Yamazaki M** et al. (他7名 番目). Partial IK1 blockade destabilizes spiral wave rotation center without inducing wave breakup and facilitates termination of reentrant arrhythmias in ventricles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311:H750-758

〔学会発表 (国際学会招待のみ)〕(計 10 件)

1. **Yamazaki M**, Tsuji Y, Tomii N, Arafune T, Honjo H, Kodama I, Sakuma I: (Invited Lecture) Spatio-temporal Dispersion of Multipolar Electrogram, a Visually Recognizable Electric Footprint of Rotor during Cardiac Fibrillation. The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, Japan (2019.3.29)
2. **Yamazaki M**: (Invited Lecture) Spatio-temporal Electrogram Dispersion, a Visually Recognizable Electric Footprint of Rotational Activity during Atrial Fibrillation. US-Japan (AMED) Workshop on Engineering in Medicine and Biology, San Diego, USA (2019.3.7)
3. **Yamazaki M**: (Invited Symposium) Atrial ischemia/infarction-induced spontaneous focal discharges and 3-dimensional atrial scroll wave in an ovine atrial fibrillation model. The 65th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society, Tokyo, Japan (2018.7.14)
4. **Yamazaki M**: (Invited Symposium) Rotor dynamics and cardiac fibrillation. The 2018 International Congress on Electrophysiology, Chiba, Japan (2018.6.29)
5. Nakagawa H and **Yamazaki M**: (Invited Symposium)(HRS-JHRS joint session) New mapping Systems for AF Ablation: Rotors and High Density, Tool or Toy? Heart Rhythm Society 's 38th Annual Scientific Sessions, Boston, USA (2018.5.10)
6. **Yamazaki M**: (Invited Symposium) Ischemia-related atrial fibrillation and rotor dynamics. The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session in Conjunction with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, Japan (2017.9.16)
7. **Yamazaki M**: (Invited Symposium) Therapeutic target of atrial fibrillation. The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session in Conjunction with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, Japan (2017.9.16)
8. Nakagawa H and **Yamazaki M**: (Invited Symposium) New mapping Systems for AF Ablation: Rotors and High Density, Tool or Toy? Heart Rhythm Society's 37th Annual Scientific Sessions, Chicago, USA (2017.5.10)
9. **Yamazaki M**: (Invited Lecture) Atrial Scroll Wave Dynamics during Atrial Fibrillation in Isolated Sheep Hearts: Implications for Rotor Mapping and Ablation. CVRC Special Seminar in the Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, USA (2017.3.10)
10. **Yamazaki M**: (Invited Lecture) Scroll Wave Dynamics during Atrial Fibrillation in Isolated Sheep Hearts: Implications for Rotor Mapping and Ablation. EP conference in Rhode Island Hospital and Brown University, Providence, RI, USA (2017.3.9)

〔図書〕(計 1 件)

1. **山崎正俊**、児玉逸雄：心房細動の機序-光学マッピングによる検討- 不整脈 2017,メディカルレビュー社 2017;; 58-66 頁

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2 件)

名称：生体組織の電極配置推定方法

発明者：富井直輝，佐久間一郎，**山崎正俊**，ジャオジャミン

権利者：国立大学法人 東京大学

種類：特願

番号：2019-010999(2019.1.25)

出願年：2019

国内外の別：国内

名称：解析マップ作成装置およびプログラム

発明者：佐久間一郎，富井直輝，瀬野宏，**山崎正俊**，本荘晴朗

権利者：国立大学法人 東京大学

種類：特開

番号：2018-171194 (2017.3.31)

出願年：2018
国内外の別： 国内

〔その他〕

ホームページ： <http://www.bmpe.t.u-tokyo.ac.jp/>
http://www.bioeng.t.u-tokyo.ac.jp/faculty/55_yamazaki.html

広報：

1. Sakuma I, **Yamazaki M**, Tomii N, Fujii K. Bioengineering Approaches in Arrhythmia Research at the University of Tokyo. Heart Rhythm TV 2018, USA: 2018-05-08
<https://www.youtube.com/watch?v=9yXxdRpzwJc>

6．研究組織

研究協力者

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕

研究協力者氏名：ジェローム カリファ

ローマ字氏名：Jerome Kalifa

所属研究機関名：Rhode Island Hospital and Brown University, RI, USA

部局名：Cardiovascular Research Center

職名：Assistant Professor

〔その他の研究協力者〕

ローマ字氏名：Hiroshi Nakagawa

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。