

令和元年6月18日現在

機関番号：34448

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01386

研究課題名(和文) 3次元房室結節モデルによる心拍制御機構解明と心房細動治療戦略のための医工連携研究

研究課題名(英文) Simulation study of investigating mechanisms of ventricular rate in atrioventricular node using 3-dimensional atrioventricular node model

研究代表者

稲田 慎 (Inada, Shin)

森ノ宮医療大学・保健医療学部・教授

研究者番号：50349792

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：心臓の心房と心室とを電気的につなぐ房室結節は、心拍を制御するために重要な役割を果たしている。本研究では、房室結節の構造モデル、電気現象を再現することができる数学モデルを構築した。構築したモデルを用い、心房細動などの不整脈が発生したときにおける房室結節の役割について、コンピュータシミュレーションを用いて検討した。その結果、房室結節が有する特徴的な構造は、房室結節の複雑な機能を果たす上で重要であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓の心房と心室とをつなぐ房室結節は、心臓が活動する上で重要な役割を果たしているが、構造が複雑であることから、その機能の詳細は不明であった。本研究では、コンピュータ内に房室結節を構築し、コンピュータ内で心臓の電気現象を再現することで、房室結節の機能を解析した。本研究における成果は、これまで不明であった心臓の機能を明らかにするとともに、将来的な不整脈の治療へつなぐと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Atrioventricular node located between atrial and ventricles in the heart acts as important roles in controlling heart rate. In this study, we constructed anatomical atrioventricular node model and electrophysiologically-detailed mathematical models of atrioventricular nodal cell. Using the model constructed in this study, we investigated mechanisms of atrioventricular node during arrhythmia such as atrial fibrillation. Our simulation results suggest that specialized structure of atrioventricular node is important for explaining complicated functions of the heart.

研究分野：生体医工学

キーワード：コンピュータシミュレーション 心拍制御 心房細動 房室結節 電気生理学モデル

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

不整脈の一つである心房細動は、心房の電氣的な興奮頻度が速くかつ不規則になる疾患である。心房細動は、高齢になるに従い強い動悸を伴うことが少なくなく、生活の質(QOL)を落とすのみならず、発生頻度が高くなる。また、心房細動は心不全の重症度を反映し、また心不全を増悪することと関係する。さらに、心房細動に伴う重大な合併症として、心房内で発生した血栓による脳梗塞がある。心房細動による脳梗塞はノックアウト型脳梗塞とも呼ばれ、脳梗塞の中でも特に重症度が高い。しかしながら、心房細動の発生や持続、薬物の作用メカニズムには不明な点が多く、そのメカニズムを解明することは、高齢社会にある我が国においては特に急務である。

心房細動の主な治療として、心房細動を停止させ通常的心拍への回復を目指す洞調律復帰(リズムコントロール)と、心房細動は止めずに心室の拍動を調節することを目指す心拍数制御(レートコントロール)がある。リズムコントロールは、抗不整脈薬や高周波通電により心筋を焼くこと(アブレーション)で細動を止めるものである。しかしながら、抗不整脈薬による心房細動の停止は必ずしも生命予後の改善にはつながらず、薬物に対する抵抗性も徐々に高くなることが知られている。またアブレーションについては、長期的な経過の評価が不十分である。さらに、これらの治療は必ずしも細動の停止にはつながらず、再発の問題も残されている。これに対してレートコントロールは、心房と心室との間の電氣的興奮の伝導経路である房室結節において、薬物等により興奮伝導を調節することで心室の興奮頻度を制御することを目指すものである。

2つの異なる治療方法に対する予後については長年の議論があったが、近年の大規模臨床試験により、リズムコントロールとレートコントロールとの間には、生命予後に有意差のないことが明らかとなった。そのため、より簡便なレートコントロールが選択されることが世界的な潮流となっている。

しかし、レートコントロールのメカニズムについては不明な点が多く、臨床では個々の患者に対して試行錯誤による治療が行われている。また、手術後や炎症性疾患等の特定の疾患を有する患者に対しては、これまで用いられてきた薬物であるCa拮抗薬やジギタリス(強心薬)によるレートコントロールは無効であることが多い。また、近年主流となっている遮断薬の使用方法についても十分なコンセンサスは得られていない。レートコントロールのメカニズムを詳細に検討するために実際の心臓を用いた実験を行うことは重要であるが、ヒト心臓を用いた実験は不可能であり、また動物実験の実施も必要最小限にする必要がある。このような問題に対して、コンピュータシミュレーションによる検討は、解決のための手段の一つとして有用である。シミュレーションの利点として、臨床や実験では検討することが困難な条件下における実験が可能であることが挙げられる。

### 2. 研究の目的

心房細動は脳梗塞の原因となる血栓生成を引き起こす心疾患の一つであり、高齢化の進展により、増加することが確実視されている。心臓の電氣的な興奮伝導経路である房室結節に薬物を作用させ、心室の拍動数を制御するレートコントロールは現在主流の治療法である。しかし、そのメカニズム解明は十分ではなく、患者ごとに適した治療法が求められている。本研究では、房室結節の3次元モデルにより興奮伝導・伝播シミュレーションを行い、臨床データと連携させることでそのメカニズムを明らかにする。さらにモデルについて、房室結節を中心に、全心臓モデルへ拡張する。全心臓モデルを応用し、より効果的な治療戦略の実現を示唆するデータの提供を医工連携により目指す。

### 3. 研究の方法

ウサギおよびヒト心筋細胞活動電位の数学モデルを応用し、(1)薬物作用のシミュレーション実行を目指したモデルの改良、(2)3次元モデルを用いた興奮伝播および薬物作用のシミュレーション実行、(3)房室結節における心拍の制御機構を明らかにし、より効果的な治療戦略を提案する。

### 4. 研究成果

本研究では、心房と心室を電氣的につなぎ、心拍制御に重要な役割を果たしている房室結節に着目し、房室結節のケーブル状または3次元構造モデルの構築、構築したモデルを用いた電氣的興奮現象のシミュレーションを実行し、房室結節が心拍制御に果たす役割について検討した。

房室結節は複数の領域に分けることができる。房室結節は、各領域を構成する細胞の電気生理学的特性や細胞間の電氣的接続の強さが領域によって異なる不均質構造を有する。本研究では、このような特性を有するモデルを構築した。

構築したモデルを用いたシミュレーションを実行し、1)心房細動発生時の房室結節の応答、2)自律神経活動が房室結節内の電氣的興奮に与える影響についてそれぞれ検討した。1)については、房室結節の構造を簡略化したケーブル状の構造モデルを用い、不整脈の一つである心房細動が発生した際に、心房から房室結節への不規則かつ高頻度の電氣的興奮の入力に対して房室結節がどのように応答し、心室への出力を形成するかを検討した。その結果、心室の興

奮頻度を低下させるという房室結節の働きを再現することができたが、房室結節の応答や抗不整脈薬などの薬物に対する作用は房室結節の中心領域と周辺領域で異なることが明らかとなった。また、2)については、房室結節の3次元構造モデルを用い、自律神経の活動、特に副交感神経活動が房室結節に与える影響について検討した。その結果、副交感神経活動は、房室結節内の電氣的興奮の広がりや遅くし、心拍数を低下させる作用を再現することができた。また、副交感神経の作用も、房室結節の領域ごとに異なり、特に房室結節の中心領域が心拍数を低下させる作用に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

本研究は、当初の予定では、全心臓モデルの構築、ヒトモデルの構築、シミュレーションデータと臨床データと連携も目指していたが、これらの目標の達成には至らなかった。しかし、全心臓モデルの構築については、本研究に関連する研究の中で、心房などの他の領域のモデル構築を進めており、将来的には構築に至るものと思われる。また、人モデルの構築と、その発展としての臨床データとの関係については、モデル構築に必要な電気生理学データの不足に伴うモデル構築の困難さがあり、実用的なモデルの構築には至らなかった。この点については、近年の再生医療等に関する研究の進展もあることから、電気生理学データの増加が期待できる。そのため、モデルの構築は引き続き進める予定である。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計4件)

- (1) 稲田慎, 柴田仁太郎, 芦原貴司, 中沢一雄: 房室結節における心拍制御機構の解析 コンピュータシミュレーションによる検討, 計測と制御, Vol. 57, No. 8, pp. 563-569, 2018.
- (2) Shin Inada, Nirato Shibata, Michiaki Iwata, Ryo Haraguchi, Takashi Ashihara, Takanori Ikeda, Kazuyuki Mitsui, Halina Dobrzynski, Mark R. Boyett, Kazuo Nakazawa. Simulation of ventricular rate control during atrial fibrillation using ionic channel blockers. Journal of Arrhythmia. Vol. 33, pp. 302-309, 2017 (doi: 10.1016/j.joa.2016.12.002).
- (3) Hongwei Chang, Jue Li, Andrew F. James, Shin Inada, Stephanie C.M. Choisy, Clive H. Orchard, Henggui Zhang, Mark R. Boyett, Jules C. Hancox. Characterization and influence of cardiac background sodium current in the atrioventricular node. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. Vol. 97, pp. 114-124, 2016 (doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.04.014).
- (4) Fernande Freyermuth, Frederique Rau, Yosuke Kokunai, Thomas Linke, Chantal Sellier, Masayuki Nakamori, Yoshihiro Kino, Ludovic Arandel, Arnaud Jollet, Christelle Thibault, Muriel Philipps, Serge Vicaire, Bernard Jost, Bjarne Udd, John W. Day, Denis Duboc, Karim Wahbi, Tsuyoshi Matsumura, Harutoshi Fujimura, Hideki Mochizuki, François Deryckere, Takashi Kimura, Nobuyuki Nukina, Shoichi Ishiura, Vincent Lacroix, Amandine Campan-Fournier, Vincent Navratil, Emilie Chautard, Didier Auboeuf, Minoru Horie, Keiji Imoto, Kuang-Yung Lee, Maurice S. Swanson, Adolfo Lopez de Munain, Shin Inada, Hideki Itoh, Kazuo Nakazawa, Takashi Ashihara, Eric Wang, Thomas Zimmer, Denis Furling, Masanori P. Takahashi, Nicolas Charlet-Berguerand. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. Nature Communications, No. 7, 11067, 2016 (doi: 10.1038/ncomms11067).

### 〔学会発表〕(計5件)

- (1) Shin Inada, Nitaro Shibata, Takashi Ashihara, Takanori Ikeda, Kazuo Nakazawa. Effects of autonomic nerve activity on atrioventricular node conduction -A simulation study-. 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, 2018/10/17-20, Oral presentation, Taipei (Taipei International Convention Center, Taiwan).
- (2) Shin Inada, Nitaro Shibata, Takashi Ashihara, Takanori Ikeda, Kazuo Nakazawa. Simulation study of excitation conduction using three-dimensional atrioventricular node model. 第57回日本生体医工学学会大会, 2018/6/19-21, 口頭発表, 札幌(札幌コンベンションセンター).
- (3) 稲田慎, 柴田仁太郎, 芦原貴司, 池田隆徳, 中沢一雄. 副交感神経活動が房室結節の電氣的興奮に与える影響 シミュレーションによる検討, MEとバイオサイバネティクス研究会, 2018/3/13-14, 口頭発表, 東京(機械振興会館).

(4) Shin Inada. AV nodal conduction during AF. The 10th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs) in conjunction with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS) 2017, 2017/9/14-17, Symposium, Yokohama (PACIFICO Yokohama).

(5) 稲田慎, 相庭武司, 原口亮, 芦原貴司, 草野研吾, 清水渉, 池田隆徳, 中沢一雄. 医工連携による致死性不整脈メカニズム解明への取り組み. 第 55 回日本生体医工学会大会 (2016/4/26-28, 富山, オーガナイズドセッション, 口頭発表).

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：中沢 一雄

ローマ字氏名：Kazuo Nakazawa

所属研究機関名：森ノ宮医療大学

部局名：保健医療学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：50198058

研究分担者氏名：池田 隆徳

ローマ字氏名：Takanori Ikeda

所属研究機関名：東邦大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：80256734

研究分担者氏名：芦原 貴司

ローマ字氏名：Takashi Ashihara

所属研究機関名：滋賀医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号 (8 桁)：80396259

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：柴田 仁太郎

ローマ字氏名：Nitaro Shibata

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。