

令和 3 年 5 月 16 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09530

研究課題名(和文) 心臓脂肪組織内における結節組織の分布に関する検討

研究課題名(英文) Exploration of nodal cells in pericardial adipose tissue

研究代表者

井上 紳 (Indole, Shin)

昭和大学・歯学部・教授

研究者番号：00201335

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,000,000円

研究成果の概要(和文)：課題である心臓脂肪組織内における結節組織の分布に関する検討であるが、結節細胞は一般心筋とは異なり心臓の拍動を司ることがその主な働きである。結節細胞が分布するのは心臓の自動能の中核である洞房結節や房室結節だけでなく、心房内に広く分布して不整脈の成因に関与することが報告されている。顕微鏡によりヒト剖検20例の中隔部房室接合部脂肪組織内の結節組織の分布を検討し、結節細胞の広がりについて房室結節のcompact nodeからは左右の下方伸展のみでなく、左右の上方伸展が存在することが明らかになった。その結果は欧州心臓病会議のほか多数の学会で発表した。また、成書・雑誌にも投稿し、今後も掲載予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究では房室結節組織の広がりや頻拍症の成因にさまざまな程度で関与しそのバリエーションが形態学的に説明可能であることを示した。結節組織の広がりや明らかになったことで、この組織に分布する自律神経の関与も解明された。房室結節回帰性頻拍症の成因のうち、房室伝導時間の違いは解剖学的な結節組織の長さの差で説明可能であったが、不応期の違いについては不明であった。今回の検討で速伝導路に相応するcompact node部は中隔域の神経支配を受けるが、遅伝導路である上下の伸展組織は自由壁の神経支配であり、その神経支配の差異がこの不整脈の発症にかかわることが示唆され、新たな治療法に結び付くと期待される。

研究成果の概要(英文)：For reviewing anatomical distribution of the nodal tissue on the septal parts of atrioventricular (AV) junction especially around the peak of Koch triangle, serial tissue sections in this area have been examined. Serial sections were prepared from 20 human hearts (8 female, 23 to 89 years of age) without conspicuous arrhythmia related to AV node, and every 10th section was stained with elastica van Gieson and observed under microscope. Within 20 human hearts without conspicuous atrial arrhythmias, left superior extension (LSE) 12 cases, right superior extension (RSE) 14 cases, left inferior extension (LIE) 14 cases, right inferior extension (RIE) 18 cases, are observed. On both sides of right fibrous trigone, right or left superior nodal extensions of the AV node appeared as normal tissue variation.

研究分野：循環器内科学

キーワード：atrioventricular node nodal extension 刺激伝導系 dual AV node physiology ganglionated plexi

## 1. 研究開始当初の背景

各種心房頻拍性不整脈の原因として、本来の自動能発生部位である洞房結節および房室結節部以外、心房各部分への胎生期心臓筒(heart tube)における原始心筋細胞の遺残が推定されている<sup>1-2)</sup>。この原始心筋細胞は、成人では小型の結節細胞様の形態・機能を保持していると考えられている<sup>3-5)</sup>。この結節様細胞は房室接合部や肺静脈開口部などで一般心房筋と脂肪組織の境界部に存在すると考えられる。(図1)房室結節回帰性頻拍症(AVNRT)の成因として房室結節内に二重伝導路が存在することが明らかになった<sup>6-7)</sup>。速伝導路は房室結節のcompact node部、遅伝導路はcompact nodeから下方に三尖弁輪および僧帽弁輪に伸びる下方伸展(inferior extension)がその基質とみなされている。しかし近年、Koch三角頂点付近および大動脈弁無冠尖にて遅伝導路を認め、同部位を焼灼することで頻拍発作が停止するsuperior type AVNRTが報告された。その基質の解明が待たれていた<sup>8-9)</sup>。

## 2. 研究の目的

ヒト剖検心を用いて中隔部房室接合部において脂肪織内の結節組織の分布を再検討すること。特に、房室伝導の中心であるcompact node部から右線維三角方向への房室弁輪を集中して観察し、同部位の緩徐伝導に参与しうる組織が存在するか否かを観察する。Superior type AVNRTの基質としてcompact nodeから上方に伸びる結節組織(上方伸展)が存在しうるか、房室中隔脂肪織内を組織学的に再構築する。

## 3. 研究の方法

ヒト剖検心20例(男12例、女8例、23~89才)についてKoch三角を含む房室接合部中隔部を切り出し、7 $\mu$ 厚で連続切片を作成、10枚に1枚を標本として採用し、3枚に1枚はルーテイン染色としてElastica van Gieson染色を施行、他はオプション染色とした。染色後に顕微鏡下で房室弁輪および中隔部脂肪組織内の結節組織の分布を検討した。

## 4. 研究成果

中隔部房室接合部脂肪組織内の結節組織の分布を検討し、結節細胞の広がりについて房室結節のcompact nodeからは左右の下方伸展(左下方14例、右下方18例)のみでなく、左右の上方伸展が存在することが明らかになった(左上方12例、右上方14例)。(図1、2)房室結節組織の広がりが頻拍症の成因にさまざまな程度で参与しそのバリエーションが形態学的に説明可能であることが示された。この組織に分布する自律神経の関与も解明され房室結節回帰性頻拍症の成因のうち、房室伝導時間の違いは解剖学的な結節組織の長さの差で説明可能であったが、不応期の違いについては不明であった<sup>10-12)</sup>。今回の検討で速伝導路に相応するcompact node部は中隔域の神経支配を受けるが、遅伝導路である上下の伸展組織は自由壁の神経支配であり、その神経支配の差異がこの不整脈の発症にかかわることが示唆され、新たな治療法に結び付くと期待される<sup>13-14)</sup>。これらの内容を第65回日本心電不整脈学会(JHRS2018)シンポジウム「上室性頻拍アブレーションに関する新知見」、欧州心臓病会議(ESC Congress 2018)にて発表した。成書ではHirao K, ed. Catheter Ablation. A current approach on cardiac arrhythmia. Singapore. Springer pp3~10, 2018にてChapter: Atrial and Atrioventricular Anatomy. Myocardial Orientation and Its Heterogeneityとして公表した。さらに、第41回心筋生検研究会シンポジウム「刺激伝導系の組織機能病理学」にて心房筋および房室結節の組織多様性について—心房内・心房間・房室伝導に関する考察—として2019年12月に発表した。さらに特別寄稿として昭和学士会雑誌81巻2号2021に、房室結節の構造と機能—臨床的意義と40年間の研究の歩み—として掲載予定である。

## 文献：

- 1) Tawara S. Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Eine anatomisch-histologische Studie über das Atrioventrikularbündel und die Purkinjeschen Fäden. Jena. Gustav Fischer; 1906.
- 2) van den Hoff MJ, Kruithof BP, Moorman AF. Making more heart muscle. Bioessays. 2004;26:248-261. doi: 10.1002/bies.20006.
- 3) Patterson E, Scherlag BJ. Decremental conduction in the posterior and anterior AV nodal inputs. J Intervent Cardiac Electrophysiol. 2002;7:137-148. doi:10.1023/A:1020833604423. PMID 12397223
- 4) Meijler FL, Janse MJ. Morphology and electrophysiology of the mammalian atrioventricular node. Physiol Rev. 1988;68:608-647. doi: 10.1152/physrev.1988.68.2.608.
- 5) James TN. The connecting pathways between the sinus node and A-V node and between the right and the left atrium in the human heart. Am Heart J. 1963;66:498-508.
- 6) Denes P, Wu D, Dhingra RC, et al. Demonstration of dual A-V nodal pathways in

- patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1973;48:549-555.
- 7) Hirao K eds. *Catheter Ablation. A current approach on cardiac arrhythmia*. Singapore. Springer; 2018.
- 8) Kaneko Y, Naito S, Okishige K, et al. Atypical fast-slow atrioventricular nodal reentrant tachycardia incorporating a "superior" slow pathway: A distinct supraventricular tachyarrhythmia. *Circulation*. 2016;133:114-123. doi: 10.1161/circulationaha.115.018443.
- 9) Inoue S, Becker AE. Posterior extensions of the human compact atrioventricular node: a neglected anatomic feature of potential clinical significance. *Circulation*. 1998;97:188-193.
- 10) Temple IP, Inada S, Dobrzynski H, et al. Connexins and the atrioventricular node. *Heart Rhythm*. 2013;10:297-304. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.10.020. Epub 2012 Oct 22.
- 11) Bartos DC, Grandi E, Ripplinger CM. Ion channels in the heart. *Compr Physiol*. 2015;5:1423-1464. doi: 10.1002/cphy.c140069.
- 12) Crick SJ, Wharton J, Sheppard MN. Innervation of the human cardiac conduction system. A quantitative immunohistochemical and histochemical study *Circulation*. 1994;89:1697-1708. doi: 10.1161/01.cir.89.4.1697.
- 13) Lin LJ, Lin JL, Lai LP, et al. Effects of pharmacological autonomic blockade on dual atrioventricular nodal pathways physiology in patients with slow-fast atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21:1375-1379. doi: 10.1111/j.1540-8159.1998.tb00207.x.
- 14) 松山高明、井上 紳、小林洋一、他。肺静脈と神経支配：自律神経分布と不整脈源性について。 *Electrocardiology* 2005;25:12-19

### 図と解説

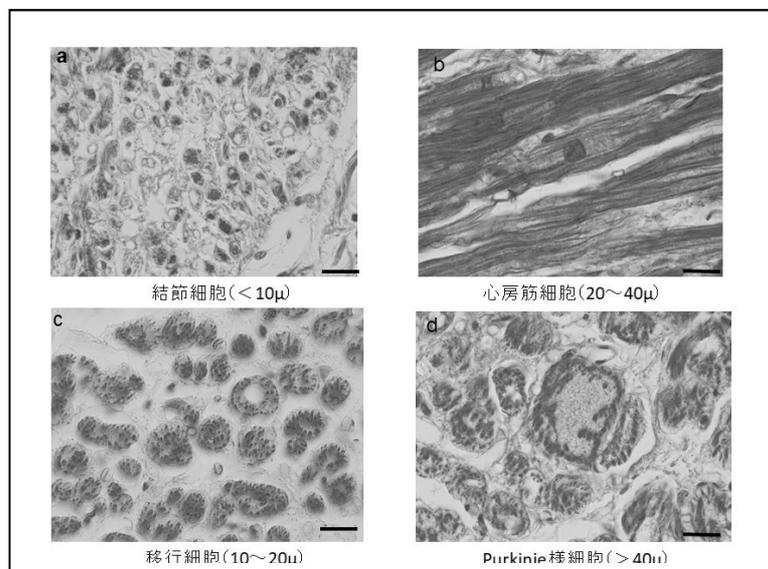


図1 . 心房筋細胞形態の多様性

a. 結節細胞：直径  $10\mu\text{m}$ 未満と小型であり、胞体内の筋原線維はごく少量で蛇行し、配列も多様で厚みのある連続切片標本では観察が難しい。洞房結節や房室結節のほか、房室弁輪あるいは Bachmann 束周辺、肺静脈筋袖末梢端など心外膜脂肪組織の近傍に存在し、周囲には自律神経線維が分布する。胎生期の原始心筒を構成する幼弱な心筋細胞の形態および性質を保った細胞とされている。。 Bar= $20\mu\text{m}$

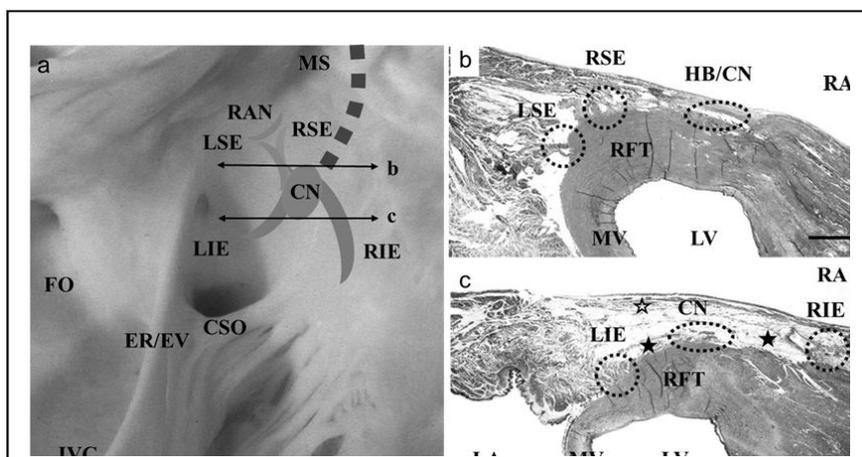


図 2 . 房室結節の下方および上方伸展

房室結節回帰性頻拍症の亜型として遅伝導路が冠静脈洞開口部(CSO)の近傍(LIE, RIE 部)でなく Koch 三角頂点付近に存在する症例が報告された。 a . Compact node の上下の切片で標本 b 及び c を右に示す。 bar=1 cm c の切片では中央の compact node 下端の両側、右の三尖弁輪、左の僧帽弁輪上に結節組織の下方伸展がみられる。 b . Compact node-His 束移行部では、左下方伸展組織が上方の僧帽弁輪上に連続するが、このレベルで左と右分かれ始めている。 c . Compact node 下端では左右下方伸展を認め、三つの結節組織はそれぞれ移行細胞 ( ) で連絡している。 bar=5 mm CN compact node、CT 分界陵、CSO 冠静脈洞口、EV/ER Eustachian valve/ridge、FO 卵円孔、HB ヒス束、IVC 下大静脈、LA 左房、LV 左室、LIE/RIE 左/右下方伸展、LSE/RSE 左/右上方伸展、MS 膜性中隔、RA 右房、RAN retroaortec node、RFT 右線維三角、TVA 三尖弁輪

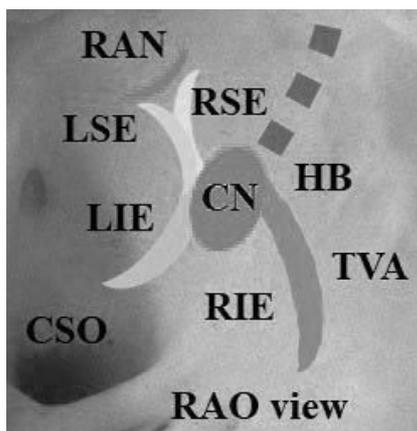


図 3 . 上下房室結節伸展の頻度

a. 20 例の剖検心に対して上下左右の房室結節伸展(nodal extension)の有無を計測した。右下 18 例、左下 14 例、右上 14 例、左上 12 例であった。 b および c . 発表の場である欧州心臓病会議の会場であるが、明るい開放的な会場と鮮やかなプレゼンテーション画面が印象的である。従来のプロジェクターでなく、高輝度・高精細の超大型 LED パネルを大量に用い、指向性の高いスピーカーで周囲への音漏れを防いでいる。未来の学会を見る思いであった。CSO 冠静脈洞口、EV/ER Eustachian valve/ridge、FO 卵円孔、HB ヒス束、LIE/RIE 左/右下方伸展、LSE/RSE 左/右上方伸展、MS 膜性中隔、RAN retroaortec node

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 井上 紳
2. 発表標題 心房筋および房室結節の組織多様性について 心房内・心房間・房室伝導に関する考察
3. 学会等名 第41回心筋生検研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shin Inoue, Taka-aki Matsuyama, Masafumi Takimoto
2. 発表標題 Superior atrioventricular nodal extension as potential substrates for atrioventricular nodal reentrant tachycardia with superior slow pathway: Anatomical study in human hearts
3. 学会等名 ESC CONGRESS 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin Inoue, Genyo Ogawa, Taka-aki Matsuyama
2. 発表標題 The outline of the Tawara's node-Recent aspect from morphological and functional approaches-
3. 学会等名 63rd annual scientific meeting of Japanese Heart Rhythm Society（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Shin Inoue. Kenzo Hirao Editor	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 390
3. 書名 Catheter Ablation	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------