

令和 5 年 6 月 3 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09278

研究課題名（和文）伝導障害リスクコントロール応用モデルとしての人体刺激伝導系の体内4次元形態情報化

研究課題名（英文）4D anatomical analysis of the human cardiac conduction system for prevention of new conduction disturbance

研究代表者

川島 友和（Kawashima, Tomokazu）

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：00328402

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、独自に確立した正確な人体内配置が反映された刺激伝導系の3次元モデルの作製技術をさらに発展させ、刺激伝導系の4次元形態情報化を行うことである。今回は生理的心臓軸変化に着目して、その4次元変化について成果公表した。

本解析では、刺激伝導系の体内3次元配置を可視化できた意義は大きい。また、立位心から横位心への変化に伴う近位房室伝導軸や左脚分岐部の走行の4次元変化を明らかにした。術前に心臓外形や傾きを把握することで、およその刺激伝導系の位置や走行を知る目安となる。

以上の結果は、術前・中に観察できない刺激伝導系の形態を科学的に推測可能とし、弁膜症外科における伝導障害回避の一助となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本解析によって、体内配置が正しく反映された心臓刺激伝導系の3次元配置が明らかになった。さらに、立位心から横位心へ変化する際の刺激伝導系の4次元変化が明らかになった。現在のいかなる医療用画像解析機器を用いても、心臓の外からも内腔側からも把握することができず刺激伝導系を術前・中にある程度、刺激伝導系の体内配置を推測するための基盤データを心臓血管外科や循環器内科へ提供できたといえる。

以上の研究成果を報告した論文は、大きな反響があり、福田記念医療技術振興財団より第32回論文表彰を受けた。本研究の学術的意義や社会的意義が大きいことを示している。

研究成果の概要（英文）：The main aim of this study is to further develop our established methods for making a 3D model of the human cardiac conduction system (CCS) that reflects the accurate in-situ CCS, and provide 4D morphological information of CCS, in-situ 3D CCS changes associated with physiological changes in the cardiac axis.

Our present study suggests that the cardiac axis and inclination provide a guide to the approximate localization of the CCS, and these results allow us to scientifically show the accurate morphology within the body and help to avoid the CCS in valvular surgery.

研究分野：臨床解剖学、心臓血管科学

キーワード：臨床解剖 心臓刺激伝導系 心臓血管科学 心臓血管外科 伝導障害 房室伝導系 体内配置 画像解析

1. 研究開始当初の背景

心臓刺激伝導系の術後新規伝導障害は、患者 QOL を著しく損ねる合併症の 1 つとなる。その生理機能的ならびに臨床的重要性から、刺激伝導系の形態学的基盤研究は多数実施されてきたものの、その回避のための臨床解剖学的視点を欠いていたために応用困難なデータであった。また、心臓内配置や周囲構造との関係解明が不十分であったことで伝導系の位置のイメージも容易でない。一方で、刺激伝導系の画像による可視化については、伝導系が心臓の内部に潜み、特異的画像マーカーがないために、現行のいかなる医療用画像モダリティを使用しても可視化できていない。一見すると、体内刺激伝導系の 3 次元画像が散見されるが、合成図もしくは単なるイメージ CG 像から作製されたものあり、実際の生理的形態、局在、サイズが反映されていない。つまり、刺激伝導系そのものの微細構造が詳細に研究されていても、心臓の“外”から見えない刺激伝導系の各部の構造や体内位置は予測できないし、現行の多くの成書では刺激伝導系が前から見た解剖図ばかりである。このような理由によって、MICS での任意の内視鏡下での視野や弁置換などでの surgical view において、伝導系の位置が予測困難なのである。つまり、人体刺激伝導系の実例データに基づいた体内 3 次元モデル構築は重要課題といえる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、人体刺激伝導系の体内 3 次元モデルの作製とその個体差を明らかにすることである。まず科研費の前採択課題で確立された刺激伝導系の 3 次元可視化技術を応用ならびに改良して、心臓血管外科や循環器内科などの関連領域での様々な視野を供することが可能な人体正常刺激伝導系の世界初の体内 3 次元形態モデルを構築することである。しかし、仮に複数例の刺激伝導系の実例 3 次元可視化データを提示できたとしても、個体差や病態変化に関する個体差が不明であれば、様々な患者に対応可能なリスクコントロールモデルとはならない。そこで、次に個体差や病態変化という“第 4 の軸”を追加した伝導系の 4 次元形態を明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

当大学へ研究用の使用が許可されている人体献体を対象に、手術用実体顕微鏡下 (OME5000, Olympus) での刺激伝導系の micro-dissection による微細マクロ解剖学的解析、HE 染色・マツソントリクローム染色や免疫組織化学染色 (HCN4, TBX3) などの組織学的解析、医療用ならびに産業用 CT スキャナー (SOMATOM Emotion, Siemens; NAOMI-CT, RF) を利用した画像解剖学的手法を併用して、ヒト刺激伝導系の体内 3 次元配置のデータ解析を実施した。

その実施手順は、東邦大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施した (承認番号: A20001_A18015_A17033_A17005_25113_23011)。

4. 研究成果

(1) 人体刺激伝導系の 3 次元形態の体内配置の可視化

先端的な機器や解析法を用いた刺激伝導系の 3 次元構造解析がこれまでに実施されてきた。しかし、詳細な微細構造解析や FOV が小さいマイクロ CT では、成人心臓では大きすぎることから、胎児心もしくは成人摘出心の部分標本を用いて解析が行われてきた。さらには、摘出心では臨床上に必要な体内配置情報が失われてしまう。つまり、治療の対象となるような成人心臓の全体や体内での伝導系 3 次元配置などは技術的な制約から解析困難であり、明らかにする必要があった。このような中で、ヒト成人での体内・心臓内刺激伝導系の 3 次元配置の可視化に成功した本解析の成果や意義は大きい (Kawashima and Sato, Sci Rep 2021; 図 1)。また、収縮や変形の著しい組織学的解析より、われわれの手法では計測情報がより生体のものに類似しており、シミュレーションにとっても有用な情報といえる。

(2) ヒス束両脚分岐の左右差に関する再検討

これまで刺激伝導系の複雑な形態やその心内局在を平面四腔像を用いて説明が試みられてきたため、ほぼ全ての解剖学、心臓血管学、ならびに循環器内科学では、右脚と左脚がヒス束より同時に分岐するように表現されてきた。しかし、実際には左脚はヒス束遠位より先駆けて分岐する薄く幅広い構造であり、左脚が完全に分枝し終えた後が細い右脚となる (Kawashima and Sato, Sci Rep 2021, Eur Heart J, in press)。この特徴は、これまでも解剖学的論文で記載されているものの、正確な体内配置が反映された状態でその 3 次元形態を可視化したものは存在せず、新発見といえる。

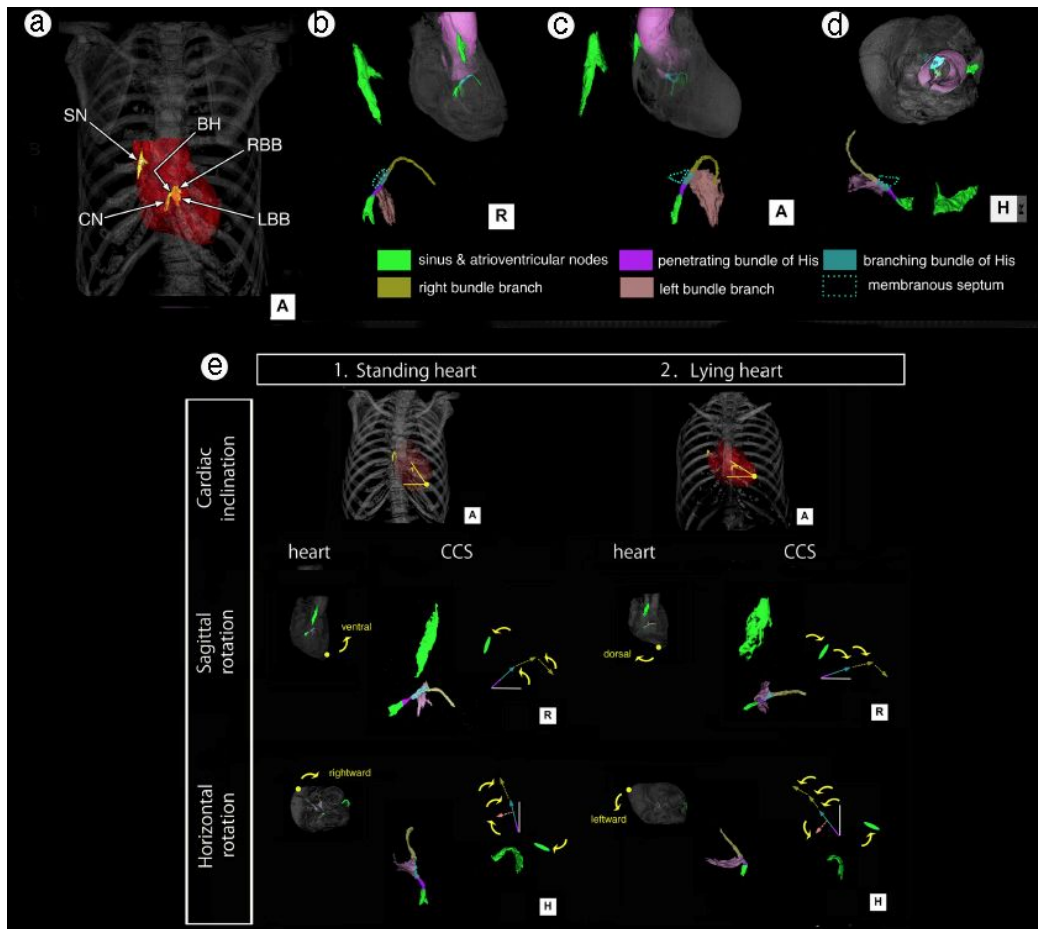


図1. 刺激伝導系の体内・心内配置。(a) 標準的な伝導系の体内3次元配置とそのセグメンテーション(b, 右外側; c, 前面; d, surgical view)。(e) 刺激伝導系の3次元構造とその心臓位置変化に伴う4次元構造(e1. 立位心; e2. 横位心)(Kawashima and Sato, 2021 改変)。

(3) 心臓生理的軸変化に伴う刺激伝導系の変化に関する4次元形態

本課題の独創的な着眼点として、刺激伝導系の3次元形態に、生理変化軸、加齢変化軸、体格変化軸、病態変化軸等を加えて、刺激伝導系の4次元形態として明らかにすることである。現在まで、これらの追加因子に伴う伝導系の変化の解析例を蓄積し、多くの示唆を得ている。現在までに、心臓の生理的位置変化に伴う伝導系の空間的变化について成果公表した(Kawashima and Sato, Sci Rep 2021; 図1)。その結果は、心臓が立位心から横位心に変化することで、洞結節は後上方から右外側へ変位し、房室結節は遠の房室伝導軸は垂直的走行から左外側へ変位することが明らかとなった。これまでの伝導系に関する詳細な3次元解析では、摘出心を利用して行われていたことから、このような体内位置変化に関する記載はなく、心臓の位置変化に伴う伝導系の空間的变化を明らかにした意義はとて大きいといえる。この結果は、現在のいかなる医療画像モダリティを利用しても明らかにできない刺激伝導系を、心臓の外形や傾きに基づいて、その位置や同在を推測できる可能性を示唆しており、心臓ペースングで特に活用される成果といえる。

(4) 刺激伝導系の体内配置の臨床解剖学的基盤構築

従来の右室心尖部ペースングから、刺激伝導系の一部であるヒス束や左脚を捕捉する刺激伝導系ペースングがより生理的ペースングとして実施されるようになった。その根拠確立のために臨床解剖学的基盤構築を行った。上述のように、これまでの簡易的な伝導系の模式図に基づいた説明では、選択的ヒス束ペースング(s-HBP)ではヒス束のみが補足されると考えられ、左脚ペースングでは右脚損傷も多いことから両者との関係を明らかにする必要があった。われわれの解析では、s-HBPではヒス束のみならず、左脚近位部も同時に捕捉される可能性が示された。また、右脚と左脚の走行や分岐位置の違いよりヒス束捕捉部位より10-15mm程度下方に位置にインプラントするのであれば原則として右脚損傷が起きにくいことが予測された(Kawashima and Sato, Eur Heart J, in press)。しかし、様々な心臓配置や伝導系の個体差も存在することから、現在も引き続き詳細な解析を実施している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kawashima T, Sato F	4. 巻 XXX
2. 論文標題 In situ anatomy map provides a new scenario for conduction system pacing	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/eurheartj/ehad128	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kawashima T, Sakai M, Hiramatsu K, and Sato F	4. 巻 44
2. 論文標題 Integrated anatomical practice combining cadaver dissection and matched cadaver CT data processing and analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgical and Radiologic Anatomy	6. 最初と最後の頁 335 ~ 343
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00276-022-02890-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawashima T, Ishiguro K, and Sato F	4. 巻 81
2. 論文標題 Does the phenotypic morphology of the human brachial plexus reflect the theoretical development of concomitant regulation in thoracolumbar spines and nerves?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Folia Morphol	6. 最初と最後の頁 884 ~ 899
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5603/FM.a2021.0094	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawashima T, Sato F	4. 巻 11
2. 論文標題 First in situ 3D visualization of the human cardiac conduction system and its transformation associated with heart contour and inclination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8636
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-88109-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kawashima T, Shimizu K, and Sato F.	4. 巻 43
2. 論文標題 Postmortem evaluation of neuromuscular damages more extensive than the surgical intervention area after iliac crest bone graft	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgical and Radiologic Anatomy	6. 最初と最後の頁 in print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00276-020-02657-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawashima T, Thorington RW Jr., Paula PW, and Sato F	4. 巻 49
2. 論文標題 Derived muscle arrangements and their shared innervation patterns of external and internal cheek pouches in rodents.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anat Histol Embryol	6. 最初と最後の頁 38-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ahel.12480.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishiguro K, Kawashima T, and Sato F	4. 巻 10
2. 論文標題 The phenotypic morphology of human lumbar plexus roots associated with changes in the thoracolumbar vertebral count and trade-off.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 127-140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56709-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 川島友和、石黒香帆、佐藤二美
2. 発表標題 特殊な胸腰椎式を有するヒトでも椎骨に連動した腰神経叢構成分節変化を起こすのか？
3. 学会等名 第128回日本解剖学会全国学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川島友和、佐藤二美
2. 発表標題 学生医学研究カリキュラムの倫理申請手続きとその解剖学研究実施の概要について.
3. 学会等名 第128回日本解剖学会全国学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川島友和、佐藤二美
2. 発表標題 心臓刺激伝導系の人体内・心内3次元配置とその心臓生理軸変化の影響に関する4次元形態の可視化.
3. 学会等名 第128回日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川島友和、佐藤二美
2. 発表標題 刺激伝導系の体内3次元配置の可視化とその解剖学的特徴
3. 学会等名 第3回日本不整脈心電学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川島友和、石黒香帆、佐藤二美
2. 発表標題 ヒト胸腰椎数の増減は腕神経叢構成根に影響を与えるのか？
3. 学会等名 第127回日本解剖学会全国学術集会（オンライン開催）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田陽斗、川島友和、佐藤二美
2. 発表標題 日本人高齢者の3次元復顔法における外鼻構築に関する画像解剖学的解析.
3. 学会等名 第127回日本解剖学会全国学術集会（オンライン開催）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kawashima T
2. 発表標題 Comparative neuroanatomy of heart.
3. 学会等名 10th Baltic Morphology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川島友和、星秀夫、清水一彦、石原義久、佐藤二美
2. 発表標題 画像解剖導入型解剖学実習の取り組みについて.
3. 学会等名 第107回日本解剖学会関東支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川島友和、星 秀夫、清水一彦、石原義久、佐藤二美
2. 発表標題 齧歯目の頬袋構成筋の多様性とそれらの支配神経の特殊性について.
3. 学会等名 第125回日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水一彦, 有村裕, 川島友和, 星秀夫, 石原義久, 加藤幸成, 佐藤二美
2. 発表標題 Podoplaninは炎症の場でCCL2の発現を制御する.
3. 学会等名 第125回日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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		
米国	Smithsonian Institution		