

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07232

研究課題名(和文) ヒト心臓房室弁輪に潜在する未知の不整脈発生基質の組織学的探索

研究課題名(英文) Histologic exploration of myocardial connection at the atrioventricular junction for the possible unknown arrhythmogenicity.

研究代表者

松山 高明 (Matsuyama, Taka-aki)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：40349113

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト心臓房室弁輪に潜在的に存在する不整脈発生基質を検索するため、生前に顕著な不整脈の既往のない成人ヒト剖検心の両房室弁輪周囲を組織学的に解析した。両房室弁輪には不整脈を惹起させる明らかな異常心筋は見当たらなかったが、全体的にみて右側房室弁輪の方が、左側より心房-心室筋の距離は近接し、心房筋と心室筋の先端がほぼ隣接するようなどころも見られた。しかし、心房-心室筋の連続性を示す筋束は見出されることなく、年齢とともにこの2つの心筋間距離は開大傾向がみられた。このような左右房室弁輪の相違は心室筋の肉柱構造の違いや右側房室弁輪に存在する特殊心筋細胞とよばれる小筋束塊の存在に関連するものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

房室弁輪部分には検索した範囲では房室伝導系以外の心房-心室を電気的に連絡しうる心筋の連続性は見出せなかったが、左右の房室弁輪の構造の違いにより特に右側房室弁輪では心房-心室筋の近接した構造がみられ、それは弁輪周囲の心筋配列の特徴によるものであった。また、年齢的な変化も明らかになり、同部位に発生する不整脈の形態学的な基盤として重要な情報であると思われた。これらの明らかになった解剖学的形態は、今後同部位から発生する不整脈の機序の解明や治療法の開発の一助になる可能性も考えられた。

研究成果の概要(英文)：Histopathologic analysis around the atrioventricular annuli in adult human hearts without histories of major arrhythmias was performed to explore unknown possible arrhythmogenic substrates. Although suspicious myocardial bundles that could be a cause of the cardiac arrhythmias were not obvious in the bilateral atrioventricular annuli, the distance between the atrial and ventricular myocardium at the right atrioventricular annulus was shorter and closer than the left atrioventricular annulus. This difference of myocardial contiguity at the left and right atrioventricular annulus is due to the difference of the myocardial trabeculation just beneath the atrioventricular annulus, and the specific structures such as "specialized cells" located at the attachment of the right atrioventricular annulus.

研究分野：Pathology

キーワード：心臓形態 不整脈 刺激伝導系 心臓性突然死 房室弁輪 病理組織形態

1. 研究開始当初の背景

ヒト心臓内には不整脈を発生させやすくする形態学的基質が存在する。房室弁輪部分は副伝導路症候群の Wolff-Parkinson-White(WPW) 症候群に代表されるように、不整脈の発生基質となる異常な心筋組織(心房筋と心室筋を直接接続する)が存在している可能性の高い部分といえる。WPW 症候群では生前に心電図で特徴的なデルタ波などを認めて副伝導路症候群と診断される場合には、臨床的に診断・治療が行われている可能性が高いが、実際には副伝導路症候群にはデルタ波のような特徴的な波形を示さない潜在的に不整脈発生基質を有する症例が存在する。このような症例では、仮に生前に心電図で判定できない副伝導路症候群の症例で致死性不整脈を生じて死亡した場合、死因究明の解剖を行ったとしても「死因不詳」などとあいまいな診断のまま報告されていると考えられ、実際には一般的に認知されている頻度より多くの症例が潜在的な副伝導路などの原因により死亡している可能性も考慮される。このような心臓の形態学的背景を明らかにするため、生前に副伝導路症候群と診断されておらず、また顕著な不整脈の既往のない、心臓の房室弁輪周囲の組織内に潜在的な不整脈の発生に関連するような形態学的基質が存在していないか探索する必要があると思われた。

2. 研究の目的

房室弁輪の心房 心室間を連続する心筋は房室伝導系の房室結節-His 束-脚のみであるが、それ以外の心房 心室を直接結ぶ副伝導路は異常心筋として、臨床電気生理学的にはKent束と呼ばれる「一般心筋細胞」による伝導路と、マハイム束と呼ばれる房室結節に形態の類似した「特殊心筋細胞 (specialized cells)」による伝導路があるとされる。この 2 種類の異常心筋束がヒト心臓の房室弁輪に潜在的に分布していないか、副伝導路症候群の診断のされていない心臓(心疾患の既往のない心臓)と生前に副伝導路症候群の既往のあった心臓を組織学的に比較して副伝導路となる異常心筋やその他不整脈を発生させる組織学的基質が存在していないかを検討することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

1) 正常の心臓における左右房室弁輪の検索

無作為に対象とした心疾患の既往のない正常大の成人ヒト心臓(病理解剖による) 23 例の両房室弁輪を全 13 区分(左側 6 区分、右側 7 区分)し、それぞれの部分の房室弁に縦方向の断面の組織切片を作成して、マッソントリクローム染色を行い、房室弁付着部の心房筋および心室筋の分布を観察した。症例は年齢的な変化も見つかるため、50 歳未満、50~70 歳未満、70 歳以上の 3 群に分け、房室弁付着部における心房筋と心室筋の最短心筋間距離を計測した。

2) WPW 症候群の突然死症例の左右房室弁輪の検索

実際に WPW 症候群などの不整脈疾患を生前に指摘され、死亡した解剖症例について 1) と同様の検索方法により、不整脈の発生原因となる異常筋束が実際に存在しているか組織学的に検索した。

4. 研究成果

1) 正常の心臓における左右房室弁輪の検索

全体的にみて右房室弁の方が、左房室弁より心房筋と心室筋の距離は短く、近接していた。これは左房室弁輪の線維輪の方が右より分厚いことによるものであった。右房室弁輪ではほぼ心房筋と心室筋の先端が房室弁輪付着部で隣接するようなどころも見られたが、病的な WPW 症候群の副伝導路に相当する心房筋 心室筋が完全に連続する所見はみられず、年齢とともにこの筋束間距離は開大する傾向がみられた。これは年齢的に高齢者になるほど、副伝導路症候群の頻度が減少することの一因とも考えられた。また、各 13 区分における心房筋と心室筋の最短距離は、左房室弁輪では後壁部分で前壁寄りの部分より近接する部分が多かった。右房室弁輪では前壁、後壁、中隔でばらついた印象であった。このように右側<左側で心房 心室筋束が近接し、右側で距離がばらついた原因としては、左右の房室弁輪直下の心室筋を見ると、右側は粗大な肉柱構造が弁尖付着部まで発達して分布している一方、左側では肉柱構造が細かく、弁輪付着部には肉柱がなく平坦で単純な心筋分布となっており、前者ではその肉柱構造により心室筋が弁尖付着部をより心房側に偏位させている傾向があるためと考えられた。その他、右側では弁尖内に心房筋が介在する症例が見られたり、房室結節に形態の類似した「特殊心筋細胞 (specialized cells)」と従来からよばれている小筋束塊が予想に反して対象全例の心臓で特に右側前壁を主体に見られたりしたことも要因と考えられた。

なお、この房室弁輪の組織学的解析中に心室中隔部分の標本を観察していたところ、His 束以下の刺激伝導系組織が存在する膜性中隔部分に右室筋束が予想外に分布していた。この組織学的多様性について追加で検討し、膜性中隔部分の形態的個人差を分析し、その中で不整脈の発生基質となりうるような間質に線維化を伴った変性心筋を見出すことができた。この研究成果についても今後公表していく予定である。

2) WPW 症候群の突然死例については他施設からの依頼検体で 2 症例の両房室弁輪の検索を行い、不整脈発生の原因と思われる筋束を認めた。これについてはさらに詳細に分布位置や筋束幅などを検討して公表していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kato Yuki, Matsuyama Taka-aki, Fujishiro Masaya, Hashimoto Mari, Sone Hiromoto, Onizuka-Yamochi Toshiko	4. 巻 4
2. 論文標題 Local Variation and Age-Related Change in Atrial and Ventricular Myocardial Contiguity at the Atrioventricular Junction in Human Hearts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 158 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-22-0013	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 Haraguchi Ryo, Ashihara Takashi, Matsuyama Taka aki, Yoshimoto Jun	4. 巻 37
2. 論文標題 High accessory pathway conductivity blocks antegrade conduction in Wolff Parkinson White syndrome: A simulation study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 683 ~ 689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12528	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 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 横塚 紳之介, 松山 高明, 松岡 隆, 橋本 茉莉, 簀原 沙和, 関沢 明彦, 矢持 淑子
2. 発表標題 妊娠中期以前の胎児先天性心疾患の病理組織学的診断
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤祐樹, 松山高明, 矢持淑子, 浅野拓, 新家俊郎
2. 発表標題 心筋梗塞の線維化病変に脚 プルキンエ線維が関連した心室頻拍に対するカテーテルアブレーション後の1剖検例
3. 学会等名 カテーテルアブレーション関連秋季大会 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taka-aki Matsuyama
2. 発表標題 Pathology relevant to the criteria of atrial cardiomyopathy
3. 学会等名 第 86 回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松山 高明, 岩瀬 博太郎, 植田 初江, 三澤 正弘
2. 発表標題 修正大血管転位症の房室伝導系組織の解析 -Rastelli 術後遠隔期突然死の一例-
3. 学会等名 第22回成人先天性心疾患学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤祐樹, 松山高明, Ng Ming Jui, 橋本茉莉, 簀原沙和, 曾根浩元, 瀧本雅文
2. 発表標題 左右房室弁付着部の心筋分布の特徴 -副伝導路症候群の心房・心室筋の連続性に関連して-
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松山高明
2. 発表標題 心内膜心筋生検における心筋疾患・不全心筋の電子顕微鏡像
3. 学会等名 第24回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤祐樹, 松山高明, 曾根浩元, 矢持淑子
2. 発表標題 ヒト房室弁輪の心房-心室筋の近接性と副伝導路形成の可能性に関する検討
3. 学会等名 第258回日本循環器学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松山 高明, 榎野 陽介, 岩瀬 博太郎, 植田 初江, 三輪 正弘
2. 発表標題 Rastelli 術後遠隔期に突然死した 修正大血管転位症例の房室伝導系組織の解析
3. 学会等名 第 1 回 日本不整脈心電学会関東甲信越支部地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kato Y, Matsuyama TA, Onizuka-Yamochi T
2. 発表標題 Atrial and Ventricular Muscular Contiguity and Histologic Diversity at the Atrioventricular Annulus of the Human Hearts
3. 学会等名 第 85 回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsuyama TA
2. 発表標題 Various and specific pathologic findings of cardiac sarcoidosis in autopsied hearts.
3. 学会等名 第 85 回日本循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松山高明
2. 発表標題 心不全に伴う不整脈に関連する病理組織形態
3. 学会等名 第26回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松山高明, 浅野拓, 新家俊郎, 中原志朗
2. 発表標題 心室頻拍に対するアブレーション治療に難渋した虚血性心筋症の病理形態学的特徴
3. 学会等名 カテーテルアブレーション関連秋季大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松山 高明, 小川 高史, 矢持 淑子, 鶴沼香奈
2. 発表標題 冠動脈起始異常が突然死に関連したと考えられる 2 剖検例
3. 学会等名 第 33回 心臓性急死研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村恵里, 加藤祐樹, 松山高明, 矢持淑子
2. 発表標題 膜性中隔周囲の心筋分布多様とその病的意義の検討
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 亀山香織	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 176
3. 書名 病理診断に直結する切り出しのキモ	

〔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
研究 分担 者	原口 亮 (Haraguchi Ryo) (00393215)	兵庫県立大学・応用情報科学研究科・教授 (24506)	

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