

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12605

研究課題名（和文）WPW症候群の顕在化メカニズム解明に向けたシミュレーション研究

研究課題名（英文）Simulation study to clarify the mechanism of manifestation of WPW syndrome

研究代表者

原口 亮（Haraguchi, Ryo）

兵庫県立大学・情報科学研究科・教授

研究者番号：00393215

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）：単純形状モデルを用いて、電気伝導率やイオンチャネル電流を変化させながらシミュレーション実験を行った結果、副伝導路を介した興奮伝導の成立のメカニズムとして source-sink relationship が支配的であることが明らかとなった。また、加齢変化や性差によるイオンチャネル電流の変化は、興奮伝導の成立の可否にはほとんど影響を与えないことも確認した。Naチャネル電流遮断は順伝導の不応期を延長し抗不整脈作用を示すが、逆伝導の不応期をほとんど変化させないことが明らかとなった。以上からWPW症候群の顕在化メカニズムおよび心房細動合併から心室細動に移行するメカニズムに重要な示唆を与える結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

WPW症候群においては先天的に副伝導路が存在するが、心電図異常や頻拍発作が顕在化するのには生後すぐとは限らず人によって様々である。また心筋組織における伝導率は一般に加齢とともに低下する。本研究結果により、先天的に副伝導路が存在し、かつ加齢により副伝導路の伝導率が低下することにより、副伝導路を介した伝導が成立するようになるというWPW症候群の顕在化メカニズムの可能性が示唆された。またNaチャネル遮断薬による薬物治療により症状を抑えても、早期興奮心房細動のリスクは低減しない可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Simulation studies using a simplified model with varying electrical conductivity and ion channel currents revealed that source-sink relationship is the dominant mechanism for the conduction through the accessory pathway (AP). We also revealed that changes in ion channel current due to aging and sex differences have little effect on AP conduction. In addition, our study showed that sodium current blockade prolongs the refractory period of antegrade conduction of AP and has an antiarrhythmic effect, but hardly alters the refractory period of retrograde conduction. These results provide important insights into the mechanisms underlying the manifestation of WPW syndrome and the transition from AF to VT.

研究分野：生体医工学

キーワード：生体シミュレーション 不整脈 WPW 小児 モデリング

1. 研究開始当初の背景

不整脈の一つである Wolff-Parkinson-White (WPW)症候群は、心臓自体には心筋梗塞などの器質的疾患がないにも関わらず、特有の心電図異常を示す・発作性に頻拍を起こす・また突然頻拍が停止するといった症状を有する。WPW 症候群は心房細動を合併すると心室細動などの致死的な不整脈へ移行することが知られており、以前から若年者の突然死の原因としての WPW 症候群の存在が知られていた[1,2]

WPW 症候群の原因は、正常な伝導路である刺激伝導系とは別に、先天的に心房と心室をつなぐ副伝導路が存在することである。正常な伝導路とは別に副伝導路を介して心房から心室へ、あるいは逆に心室から心房へ興奮が伝わることにより、デルタ波と呼ばれる特有の心電図異常や発作的な頻拍へとつながる。この副伝導路は Kent bundle と呼ばれ、その存在は Wood らにより病理学的に証明されている[3]。WPW 症候群の診断は心電図検査および電気生理学的検査により行われ、心電図波形特徴による分類[4]や副伝導路の位置推定[5]が行われる。

WPW 症候群の治療としては、外科手術や薬物治療に加えて電極カテーテルにより副伝導路を焼灼し根治するアブレーション治療があり、日本循環器学会の不整脈非薬物治療ガイドラインでもアブレーション治療を有益であるとしている。

このように、WPW 症候群の診断や治療は概ね確立されているが、WPW 症候群の原因である副伝導路の形態的・電気生理学的性質についての研究はごくわずかであり、不明な点が多く残されている。研究分担者の松山らは、病理標本顕微鏡画像から Kent bundle の 3 次元画像再構築を行い、副伝導路の可視化を行うことで 1 例のみではあるが副伝導路の形態的特徴を明らかにした[6]。また研究代表者の原口らは、副伝導路を介して心房から心室への伝導が生じるための形態的・電気生理学的条件について、コンピュータシミュレーションにより推定を行い、伝導が成立するためには一定以上の太さの副伝導路が必要であることに加えて、副伝導路の組織伝導率が下がると却って伝導が成立しやすくなるという直感に反した推定結果を得た[7]。

ところで、WPW 症候群における副伝導路は先天的に形成され心臓の中に存在するものであるが、実際の症状である心電図異常や頻拍が顕在化するのには出生直後からではなく、そのタイミングは小児期から成人期まで人それぞれである。WPW 症候群の顕在化のメカニズムは不明である。先天的に副伝導路は存在するにも関わらず、WPW 症候群が顕在化するタイミングが人それぞれなのはなぜなのか。が研究の問いである。

2. 研究の目的

本研究では、(1)副伝導路を介した伝導が成立し WPW 症候群の顕在化に繋がるのは、副伝導路がどのような形態的特徴や電気生理学的特徴を有している場合かを明らかにすることと、(2) WPW 症候群における心房細動合併から心室細動に移行するのは、副伝導路・心房・心室がどのような条件の場合かとその移行メカニズムを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

先行研究に引き続き、形状を単純化した心房壁と心室壁とが副伝導路によって接続されている形状モデルを用いた。心筋の電気活動を模擬する数理モデルとしては、Courtemanche モデル

(心房筋、副伝導路)[8]、O'Hara-Rudy モデル(心室筋)[9]を組み込んだ。文献調査に基づき、加齢や性差に伴う心房筋・心室筋の電気生理学的変化を数理モデルに組み込んだ[10,11]。開発したモデルを用いて、副伝導路の形態的特徴や電気生理学的特徴を変化させながら副伝導路を介した伝導成立の可否を調べるシミュレーション実験を行った。プログラムは OpenMP による並列化を施し、1,000ms のシミュレーション実験に 20 並列で 2 時間を要した。

不整脈非薬物治療ガイドラインによれば、副伝導路の短い順行性有効不応期が心室細動(VF)発症の危険因子とされている。また副伝導路を介して心房から

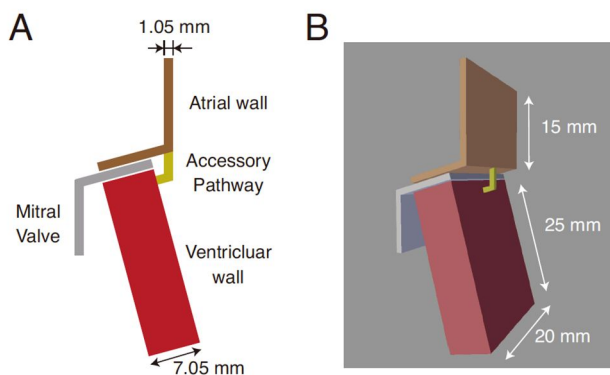


図 1：形状を単純化した副伝導路モデル
© Ryo Haraguchi (CC BY 4.0)

心室へ伝わる順伝導の場合と、心室から心房へ伝わる逆伝導の場合とで、不応期が異なることが以前より臨床報告[12]より明らかであったが、そのメカニズムは不明である。心房細動合併から心室細動に移行するメカニズムを調べるために、文献をもとに副伝導路の有効不応期を測定するためのプロトコルをシミュレーション実験システムに組み込んだ。

4. 研究成果

形状を単純化した心房壁と心室とが副伝導路によって接続されているモデルを用いたシミュレーション実験の結果、加齢変化や性差による Kent 束におけるイオンチャンネル電流の変化は、副伝導路を介した興奮伝導の成立の有無にはほとんど影響を与えないことを確認した。先行研究において、副伝導路の大きさが 1mm を超えると心房から心室への伝導が成立すること、1mm に満たない副伝導路の場合は伝導が成立しないこと、が分かった。また副伝導路の伝導率が高くなると伝導が成立しなくなるという直感と反する結果を得ている。以上の解析結果から、副伝導路を介した伝導が成立し WPW 症候群の顕在化につながるための形態的特徴や電気生理学的特徴が明らかとなった。また伝導の成立のメカニズムとしては source-sink relationship[13]が支配的であることが合わせて明らかとなった。心筋組織における電気伝導率は一般に加齢とともに低下することから、先天的に副伝導路が存在し、かつ加齢により副伝導路の伝導率が低下することにより、副伝導路を介した伝導が成立するようになるという WPW 症候群の顕在化につながるメカニズムの可能性が示唆された。

同じ形状を単純化したモデルを用いて副伝導路の不応期を計測したところ、順伝導の不応期は逆伝導より常に長いという臨床報告と一致した再現結果を得た。詳細解析の結果、細い Kent 束で心房・心室が接続されているという形態的特徴が、

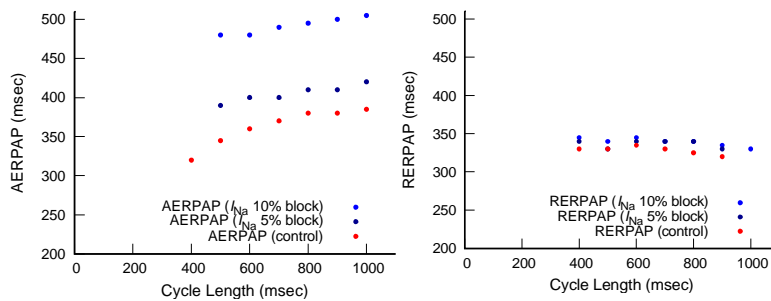


図 2：ナトリウムチャンネル電流の減少と副伝導路の不応期
左：順行性不応期，右：逆行性不応期

source-sink relationship を介して伝導方向による不応期の違いを生み出している要因であることを見出した。さらに WPW 症候群の薬物治療において用いられるナトリウムチャンネル遮断薬の効果を模したシミュレーション実験を行い、ナトリウムチャンネル電流遮断は順伝導における不応期を延長する

ことで抗不整脈作用を示すが、逆伝導における不応期をほとんど変化させないことが明らかとなった。このシミュレーション実験結果と整合する臨床報告は今のところ見当たらないが、ナトリウムチャンネル遮断薬により順伝導が生じなくなり心電図上で P 波が消失したとしても、逆伝導の生じやすさは変化しておらず早期興奮心房細動のリスクは変化していないことが示唆された。この現象は、WPW 症候群において心房細動合併から心室細動に移行するメカニズムとも関連することが強く示唆される。心室細動への移行をシミュレーションにより直接再現するには至っていないが、今後のシミュレーション研究の方向性と臨床像との関連付けに関して重要な示唆を得ることができたと考えられる。

< 引用文献 >

- [1] Kaplan et al., Am J Cardiol, 1969
- [2] Dreifus et al., Circulation, 1971
- [3] Wood et al. Am Heart J, 1930
- [4] Durrer et al. Am J Cardiol, 1970
- [5] Arruda et al., J Cardiovasc Electrophysiol, 1998
- [6] Matsuyama et al., Cardiovasc Pathol, 2018
- [7] Haraguchi et al., J Arrhythmia, 2021
- [8] Courtemanche et al., Am J Physiol, 1998
- [9] O' Hara et al, PLoS Computational Biology, 2011
- [10] Nesterova, et al. Proc. BIO Web of Conferences, 2020
- [11] Gonzalez, et al. Proc. IEEE EMBS, 2010
- [12] Tonkin et al. Circulation, 1975
- [13] Auerbach et al. J Physiol, 2011

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 2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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Haraguchi Ryo, Ashihara Takashi, Matsuyama Taka aki, Yoshimoto Jun	4. 巻 -
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 -
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 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 原口 亮, 芦原 貴司, 松山 高明, 芳本 潤
2. 発表標題 WPW症候群副伝導の順伝導と逆伝導における 不応期の違いについて：シミュレーションによる検討
3. 学会等名 心電学関連春季大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原口 亮, 芦原 貴司, 松山 高明, 芳本 潤
2. 発表標題 WPW症候群における顕在化条件のコンピュータシミュレーションによる検討
3. 学会等名 第61回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原口 亮, 芦原 貴司, 松山 高明, 芳本 潤
2. 発表標題 WPW症候群副伝導路の順行性不応期と逆行性不応期の違いについて: シミュレーションによる検討
3. 学会等名 心電学関連春季大会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原口 亮, 芦原 貴司, 松山 高明, 芳本 潤
2. 発表標題 副伝導路の伝導特性に着目したWPW 症候群の顕在化メカニズム: シミュレーションによる検討
3. 学会等名 心電学関連大会春季2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原口 亮
2. 発表標題 In silico モデリングとシミュレーションの新潮流
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会大会 シンポジウム 「生体シミュレーション (in silico) を用いた医療機器開発・評価」 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kensuke Sakata, Yusuke Okuyama, Tomoya Ozawa, Yusuke Fujii, Koichi Kato, Ryo Haraguchi, Shin Inada, Kazuo Nakazawa, Yoshihisa Sugimoto, Kohei Yamashiro, Yoshihisa Nakagawa, Takashi Ashihara
2. 発表標題 The Strategy of ExTRa Mapping-Guided Minimal Ablation Should Be Determined by the Size of Left Atrium: ExTRa Mapping Project
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原口 亮, 芦原 貴司, 松山 高明, 芳本 潤
2. 発表標題 WPW症候群における順伝導・逆伝導成立条件のコンピュータシミュレーションによる検討
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kensuke Sakata, Yusuke Okuyama, Tomoya Ozawa, Yusuke Fujii, Koichi Kato, Ryo Haraguchi, Kazuo Nakazawa, Kohei Yamashiro, Yoshihisa Sugimoto, Yoshihisa Nakazawa, Takashi Ashihara
2. 発表標題 Meandering Rotors Contribute As Non-paroxysmal Atrial Fibrillation Driver In Older Patients Than In Younger Patients: Extra Mapping Project
3. 学会等名 2020 Heart Rhythm Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Fujii Y, Kato K, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Sugimoto Y, Yamashiro K, Nakagawa Y, Ashihara T
2. 発表標題 The long-term outcome beyond pulmonary vein isolation of ablation guided by the online and real-time atrial fibrillation imaging system: ExTRa Mapping project.
3. 学会等名 American Heart Association (AHA) 92nd Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂田憲祐, 原口 亮, 稲田 慎, 中沢一雄, 山城荒平, 中川義久, 芦原貴司
2. 発表標題 電極カテーテルの心筋コンタクトと局所記録心電図の関係:シミュレーションによる検討
3. 学会等名 心電学関連研究会2020
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
研究分担者	松山 高明 (Matsuyama Taka-aki) (40349113)	昭和大学・医学部・教授 (32622)	
研究分担者	芦原 貴司 (Takashi Ashihara) (80396259)	滋賀医科大学・情報総合センター・教授 (14202)	
研究分担者	芳本 潤 (Jun Yoshimoto) (20795330)	地方独立行政法人静岡県立病院機構静岡県立こども病院（臨床研究室）・臨床研究室・その他 (83809)	

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