

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 22日現在

機関番号：32661
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22590322
 研究課題名（和文）心筋架橋による心筋梗塞発生機序

研究課題名（英文） Mechanisms on the occurrence of myocardial infarction from myocardial bridge

研究代表者
 石井寿晴（ISHII TOSHIHARU）
 東邦大学・医学部・教授
 研究者番号：30101893

研究成果の概要（和文）：

冠状動脈にみられる心筋架橋は、架橋に被覆される動脈内膜の硬化性病変の発生を高度に抑制するのみでなく、架橋部入口部より近位においても、動脈硬化の進展・局在に影響を及ぼす。心筋架橋は、それを構成する心筋の容量が大きい場合には、心筋梗塞発生を促し、これらの患者の発生年齢は、心筋架橋をもたない場合に比して、8歳若い。

研究成果の概要（英文）：

Myocardial bridge(MB) existing in the coronary artery not only remarkably suppresses the atherosclerosis development in the coronary segment covered by MB, but also is influential to the atherosclerosis evolution and localization in the coronary artery segment proximal to the entrance of MB. When the mass volume of myocardium composing MB is large, such large MB induces the occurrence of MB. The patient age of such condition is significantly 8 years younger than that attacked by myocardial infarction without MB.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：心筋架橋、冠状動脈、動脈硬化、心筋梗塞

1. 研究開始当初の背景

本研究課題である「心筋架橋(以下 MB)」とは、1) 心臓を構成する心筋組織が冠状動脈の一部をトンネル状に被覆する先天的な解剖学的構造であり、ヒトの心臓には、約50%の頻度に見られることが知られていた。

2) MB部分の心筋が収縮して、冠状動脈を圧迫して、冠状動脈内の血流に変化を生じせしめることも知られていた。3) 一方、動脈硬化の重要な成因の一つとして、血流による動脈壁への血行力学要因も、古くから指摘さ

れてきた。これらの背景から、本申請者らは、**MB** が動脈硬化に与える影響を想定し、一連の病理解剖学的検討から、その実態を明らかにしてきた。しかしながら、**MB** と冠状動脈硬化が原因として生じる心筋梗塞との関係については、心筋梗塞の剖検心臓の蒐集には、時間を要することから、この件に関しては、未着手の状態であった。

2. 研究の目的

我々は、これまでに、冠状動脈中の硬化性病変に及ぼす心筋架橋の影響は、心筋架橋を構成する心筋の容量により規定される血行力学的変数により物理学的に決定されるという基礎的な事実を、一連の病理解剖学的な一連の観察を通じて、多角的な側面から明らかにしてきた。3年間の研究期間の1年目にも、この範疇の研究を実施した。今回の後半部分における研究目的は、1)「心筋架橋と心筋梗塞の発生の間に有意の関係があるかどうか。」2)「あるとしたら、どのような背景で、心筋架橋は、心筋梗塞の発生に関与しているのか。」を明らかにすることにある。

3. 研究の方法

連続病理解剖例により提供される心臓から、冠状動脈と心筋組織を採取し、前者については、動脈硬化性病変について、病変分類と組織計測、後者については、心筋梗塞の有無を検索し、ある場合には、分布と病変観察を行い、病期の決定を行う。

上記のために、左冠状動脈について、その入口部から心尖部までの全長を、周囲の脂肪織・心筋組織と共に採取し、5mm 間隔の横断標本作製する。

その後、光学顕微鏡で観察し、心筋架橋のある場合には、左冠状動脈入口部から初めて心筋架橋が確認される部位を架橋の入口部とし、架橋が消失する部位で、出口部として定義する。これにより、5mm 間隔の標本に基

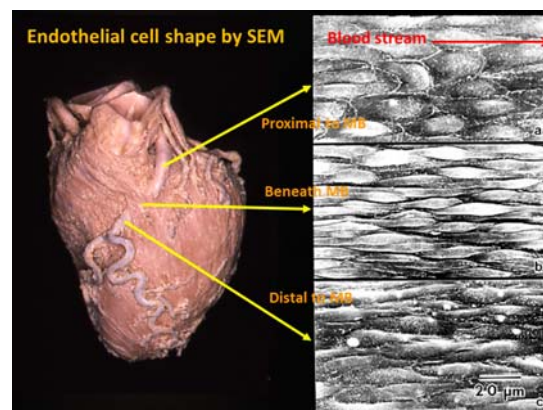
づいて、架橋の長さとする。又、顕微計測により、架橋の最も厚い部をもって、厚さを測定する。

左冠状動脈の各断面の観察により、各断面の硬化性病変を、米国心臓協会の硬化性病変の組織分類に従って判定する。又、同時に、顕微的な組織計測により、動脈内膜・中膜の厚さから、内膜の厚さ/中膜の厚さの比を算定して、動脈硬化性病変の分類・程度を把握する。

4. 研究成果

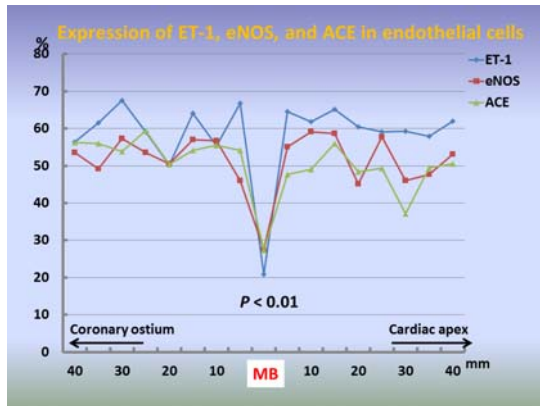
1) **MB** による冠状動脈硬化抑制機構

Geiringer の記載以後、**MB** 被覆部位の **LAD** は、常に、動脈硬化発生が高度に抑制されていることが広く知られている。その機構は必ずり応力によって説明可能である。必ずり応力は、内皮細胞の表面形態に大きな影響をもたらすことが、走査型電子顕微鏡観察により知られている。低必ずり応力部では、多角形で扁平な形態を呈して敷石状に配列するが、高必ずり応力部の内皮細胞は、紡錘型を呈して膨隆し、血流方向に沿って整然と配列する。今回の我々のヒトの **LAD** における走査型電子顕微鏡観察においても、**MB** の近位の内皮細胞では、前者の形態を呈し、**MB** 被覆部では、後者の形態を呈していた。**MB** 被覆部分の冠状動脈は、高必ずり応力の負荷を受けていることが明らかとなった。



さらに、免疫染色により、**LAD** の内膜表面を

覆う内皮細胞における e-NOS, endothelin-1, angiotensin converting enzyme の発現は、MB 部分で低下を示し、ずり応力が内皮細胞の血管の張力調節機能にも影響を及ぼしていることが判明した。



2) 正常心臓における LAD 硬化に及ぼす MB の影響

総計 300 例の正常心臓について、MB の有無によらずに、左冠状動脈入口部から心尖部までの LAD を 5mm 間隔に横断切片を作製し、組織計測を行って、それぞれの断面における動脈内膜の肥厚度測定を実施した。その際、MB 有り群については、LAD の硬化度を MB の解剖学的特性、すなわち LAD 内における MB の入口の存在位置、MB の長さ・厚さと共に検討した。その結果、MB の長さ・厚さはともに相関関係にあり、さらに、MB 被覆部における動脈硬化抑制の効果は、MB が長いほど、又、MB が厚いほど大きく、LAD 内における MB の存在位置は、これらとの関係は、比較的薄いことが判明した。

3) 梗塞心における MB の解剖学的特性

この様な背景を受けて、MB の有無によらず、LAD 灌流領域の左心室前壁-側壁に心筋梗塞を発生していた 100 例について、MB を有してはいるが心筋梗塞の発生のない 100 例と対比して、梗塞心における MB の解剖学的特性に関して、上記の研究と同様に組織計測的に検討した。その結果、MB を構成する心

筋の長さに厚さを乗じた積で、MB を構成する心筋の容積を表現すると、MB を有して心筋梗塞を生じた症例群のそれは、MB を有するが心筋梗塞発生のみられなかった症例群のそれに比して、有意に大きいことが判明した。

Anatomic properties of MB in MI hearts			
	MI cases (n=67)	Non-MI cases (n=100)	
Age	70.0 ± 13.2	70.0 ± 12.5	NS
Gender (M/F)	54/13	81/19	NS
MB entrance from left coronary ostium (cm)	4.80 ± 1.17	4.57 ± 1.25	NS
MB length (mm)	19.0 ± 12.9	15.2 ± 9.7	P < 0.05
MB thickness (mm)	0.81 ± 0.44	0.62 ± 0.45	P < 0.01
MB length X thickness (MB muscle vol.)	98.2	74.5	P < 0.001

さらに、MB を有して心筋梗塞の発生をみた症例における LAD 内の動脈硬化の最肥厚度を示す部位は、MB の入口部より 2cm 近位に局在し、その肥厚度は、MB を有せずに心筋梗塞の発生をみた症例におけるそれよりも高度であった。なお、これら心筋梗塞の発生活例において、MB の有無によらず、高脂血症、高血圧の罹患率の間に差異はなく、これらとともに、MB を考慮に入れて多変量解析を試みると、MB は心筋梗塞の発生には、独立した説明変数として成り立つことも判明した。すなわち、MB を構成する心筋の容積が大きい場合には、先天的な解剖学的要因である MB が、心筋梗塞の危険因子となることとして結論される。

4) MB と LAD における不安定プラークとの関係

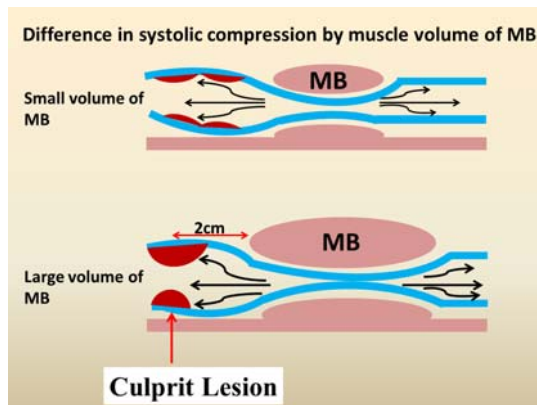
MB の有無によらず総計 150 例の心筋梗塞の連続例の検索では、ここでも、MB を有して心筋梗塞の発生をみた MB の心筋容量は、MB を有するが心筋梗塞のみられなかった MB のそれに比して、有意に大きいことが確認された。100 例の段階では、僅かに有意

差がみられなかった年齢に関して、急性心筋梗塞、陳旧性梗塞、及び両期の重複例における梗塞群において、前2者の群では、MB群に有意に発生年齢が低く、特に急性心筋梗塞では、MB群では平均66.3歳、MB無し群では、平均74.5歳と注目すべき差異が認められた。

Patient profiles of 150 MI patients by MB status

MB status	MB(+)	MB(-)	
Case No.	67(45%)	83(55%)	
Age of AMI	66.3±14.1	74.5±11.0	P < 0.05
Age of OMI	73.5±10.8	79.1±8.4	P < 0.05
Age of acute-on-old	68.0±16.1	71.4±11.1	NS
Gender(M/F)	54/13	61/22	NS
Acute/old	23/44	28/55	NS

さらに、LAD内に生じた動脈硬化性病変の内容について、米国心臓協会による冠状動脈硬化の組織分類を試みたところ、MB群におけるLAD内には、MB無し群に比して、有意に高い頻度でアテローム斑の亀裂・破綻が生じており、又、これらの病変は、MB入口部より2cm近位部に集中して発生していることが判明した。



ここでも、LAD硬化性病変の程度や分布変化からも、MBの解剖学的特性が心筋梗塞発生に決定的な意味をもつことを裏付ける結果となった。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

- [雑誌論文] (計6件)
- ① 石井壽晴、心筋梗塞発生における心筋架橋の解剖学的特性、脈管学、査読有、53、2013、59-65
 - ② Iuchi A, Akasaka Y, Ishii T et al.: Association of variance in anatomical elements of myocardial bridge with coronary atherosclerosis., Atherosclerosis, 査読有、227, 2013, 153-8
 - ③ Ishikawa Y, Akasaka Y, Ishii T et al., Histopathologic profiles of coronary atherosclerosis by myocardial bridge underlying myocardial infarction., Atherosclerosis, 査読有、226, 2012, 118-23
 - ④ Nakanishi R, Ishii T et al., Myocardial bridge on coronary CTA: an innocent bystander or a culprit in myocardial infarction ?, J Cardiovasc Comput Tomogr, 査読有、6, 2012, 3-13
 - ⑤ Ishikawa Y, Ishii T et al., Significance of the anatomical properties of a myocardial bridge in coronary heart disease., Circulation J, 査読有、75, 2011, 1559-1566
 - ⑥ Takamura K, Ishii T et al., Anatomical characteristics of myocardial bridge in patients with myocardial infarction by multi-detector computed tomography., Circulation J, 査読有、75, 2011, 642-8

[学会発表] (計3件)

- ① 石井壽晴、特別講演：心筋梗塞発生における心筋架橋の解剖学的特性、第53回日本脈管学会総会、平成24年10月21日、東京ステーションコンファレンス(東京都)
- ② 井内亜美、赤坂喜清、石井壽晴ら、左冠状動脈前下行枝の内膜病変に与える心筋架橋被覆部の解剖学的環境の影響、第101回日本病理学会総会、平成24年4月27日、東京、京王プラザホテル(東京都)
- ③ 赤坂喜清、石井壽晴ら、創傷治癒期の線維芽細胞アポトーシスによる創傷修復の実行メカニズム、第101回日本病理学会総会、平成24年4月26日、京王プラザホテル(東京都)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 寿晴 (ISHII TOSHIHARU)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：30101893

(2) 研究分担者

赤坂 喜清 (AKASAKA YOSHIKIYO)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：60202511

(3) 連携研究者 該当なし