

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 6 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591076

研究課題名(和文)膜電位・細胞内カルシウム同時マッピングによる除細動後心室細動再発の機序解明

研究課題名(英文)Mechanisms of recurrent ventricular fibrillation after successful defibrillation:
Simultaneous voltage and intracellular Ca optical mapping study

研究代表者

丸山 光紀 (Maruyama, Mitsunori)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：30333123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：致死的不整脈である心室細動は電気的除細動が唯一有効な治療法だが、除細動後に心室細動再発を繰り返すと心肺蘇生失敗の原因となる。心室細動再発の機序をウサギの還流心を用いて調べた。除細動後、交感神経刺激時のみ不均一な活動電位持続時間(APD)の短縮が見られた。Ca²⁺過負荷を加えるとCaトランジェント持続時間(CaTD)が延長し、APD短縮部位でのAPD・CaTDの差異が増大、第3相早期後脱分極から心室細動から再発した。非虚血性のATP感受性K⁺電流(IKATP)活性化がはこのAPD短縮に関与し、IKATP阻害薬はAPD短縮を特異的に延長、心室細動再発を予防した。

研究成果の概要(英文)：This study tested the hypothesis that late phase 3 early afterdepolarization(EAD)induced by IKATP activation underlies the mechanisms of electrical storm (ES). Intracellular Ca(Cai) and membrane voltage were optically mapped in 32 Langendorff-perfused normal rabbit hearts. Repeated episodes of electrically induced ventricular fibrillation (VF) at baseline did not result in spontaneous VF (SVF). During isoproterenol infusion, SVF occurred in 1 of 15 hearts studied in normal extracellular K⁺([K⁺]_o, 4.5M), 3 of 8 hearts in 2.0M[K⁺]_o, 9 of 10 hearts in 1.5M [K⁺]_o, and 7 of 7 hearts in 1.0M[K⁺]_o (P<.001). Optical mapping showed that isoproterenol and hypokalemia enhanced Cai transient duration(CaiTD) and heterogeneously shortened action potential duration (APD) after defibrillation, leading to late phase 3 EAD and SVF. IKATP blocker glibenclamide reversed the post-defibrillation APD shortening and suppressed recurrent SVF in all hearts studied despite no evidence of ischemia.

研究分野：循環器病学

キーワード：心室細動 除細動 細胞内カルシウム ATP感受性カリウムチャンネル 電気的ストーム

1. 研究開始当初の背景

致死的不整脈である心室細動は電氣的除細動が唯一有効な治療法だが、除細動後に心室細動再発を繰り返すことがあり、電氣的ストームと呼ばれる。植え込み型除細動器の登場は心室細動患者の予後を大きく改善したが、心室細動再発を繰り返す場合の治療効果には限界がある。これまで交感神経刺激が遅延後脱分極から除細動後の心室頻拍を引き起こし(文献)、また不全心では第3相後期からの早期後脱分極が除細動後の心室細動再発の原因となることを報告した(文献)。われわれは、正常の心室筋では発現していないSKチャンネル(アパミン感受性 small-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} チャンネル)が不全心でアップレギュレートすることが、第3相早期後脱分極の原因となる除細動後の活動電位短縮の一因になっていることを明らかにしたが、除細動後の心室細動再発は不全心のみで起きる現象ではないため、他の要因も関与していることが考えられる。心室細動は血行動態の悪化から常に交感神経の緊張を伴うが、遮断薬が電氣的ストームに有効であることが報告されており(文献)、交感神経刺激が遅延後脱分極による心室頻拍のみならず、除細動後の心室細動再発にも寄与している可能性がある。

2. 研究の目的

除細動成功後に生じる心室性不整脈の発生機序を解明し電氣的ストームの治療法を開発することは心臓突然死を予防し、生命予後を改善する可能性がある。

本研究の目的は、心室細動再発における交感神経刺激の役割およびVF再発に関わるイオンチャンネル機序を明らかにし、心室細動再発抑制のための薬理的治療ターゲットを同定することである。

3. 研究の方法

光学的手法により細胞内 Ca^{2+} (Cai)と膜電位(V_m)をランゲンドルフ灌流ウサギ正常心より同時記録した。VFを電氣的に誘発した後、除細動を行い活動電位持続時間(APD)、Caiトランジェントの変化を、コントロール、交感神経刺激、細胞内 Ca^{2+} 過負荷のそれぞれの状態で検討した。除細動後の自発的なVF再発(SVF)の誘因となるAPD短縮が観察されたら、種々の特異的イオンチャンネル遮断薬を用いて薬理的にAPD短縮の機序を検討した。

4. 研究成果

心室細動の誘発・除細動を繰り返しても灌流下の正常心では心室細動の再発は見られなかった。イソプロテレノール(ISO)により交感神経刺激を行うと、15例中1例(7%)で除細動後心室細動の再発が見られた。低 K^{+} 外液による Ca^{2+} 過負荷を加えると、低 K^{+} の程度に依存して除細動後心室細動の頻度が上昇し、電氣的ストームが誘発された。(細胞外 K^{+} 濃度 2.0mmol/L: 8例中3例(38%), 1.5mmol/L: 10例中9例(90%), 1.0mmol/L: 7例中7例(100%))。光学的マッピングによるAPD分布の解析では、除細動後、ISOによる交感神経刺激時のみ不均一なAPDの短縮が見られた。低 K^{+} 外液による Ca^{2+} 過負荷を加えると Ca トランジェント持続時間($CaITD$)が延長し、APD短縮部位でのAPD・ $CaITD$ の差異が増大、第3相早期後脱分極から心室細動が再発、電氣的ストームとなった(図1)。

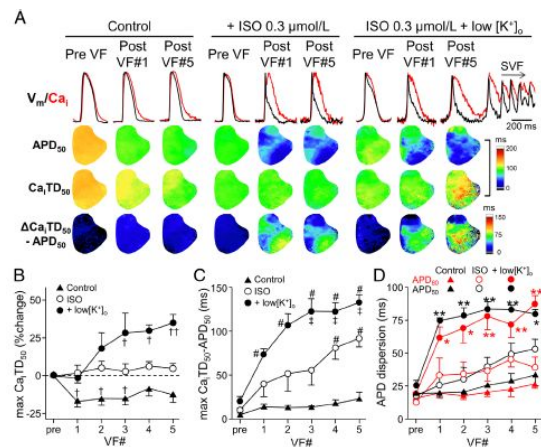


図 1

ATP感受性 K^{+} 電流(IK_{ATP})阻害薬グリベンクラミド(Glib)を投与すると、除細動後に見られたAPD短縮は特異的に延長し、心室細動再発は抑制され、電氣的ストームは停止した(図2)。従って本モデルの交感神経刺激後に生じる除細動後のAPD短縮は IK_{ATP} 活性化に伴うものと考えられるが、本実験ではランゲンドルフ装置により心室細動中も心筋灌流は保たれており、心室細動中に冠静脈洞から採取した灌流液の乳酸濃度は上昇していなかったことから、 IK_{ATP} 活性化は虚血以外の機序が示唆された。

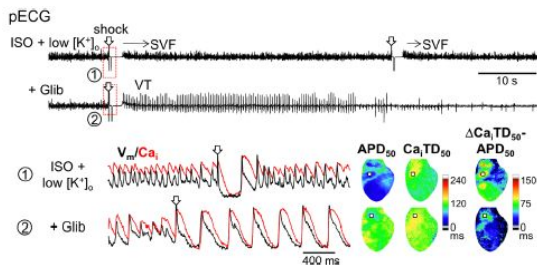


図 2

一方、電気的ストームに対して IKr ブロッカーが現在臨床で一般的に用いられているが(文献)、IKr ブロッカーの E4031 は本モデルの APD 短縮を改善せず、電気的ストームも抑制しなかった(図 3)。

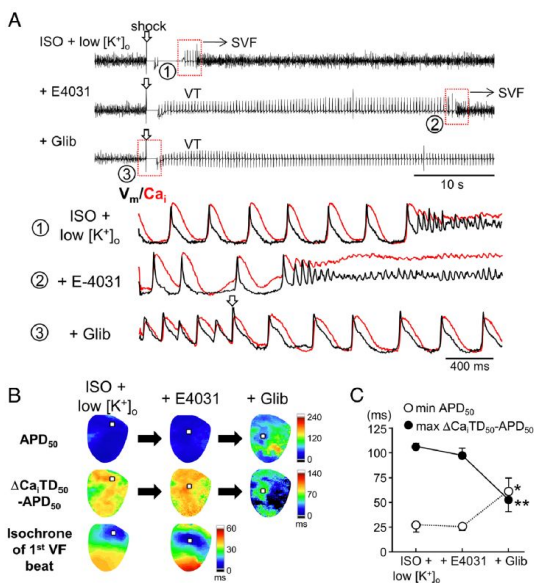


図 3

< 引用文献 >

Maruyama M, Joung B, Tang L, Shinohara T, On Y-K, Han S, Choi E-K, Kim D-H, Shen MJ, Weiss JN, Lin S-F, Chen P-S. Diastolic intracellular calcium-membrane voltage coupling gain and postshock arrhythmias: role of Purkinje fibers and triggered activity. *Circ Res* 2010;106: 399-408.

Chua SK, Chang PC, Maruyama M, Turker I, Shinohara T, Shen MJ, Chen Z, Shen C, Rubart-von der Lohe M, Lopshire JC, Ogawa M, Weiss JN, Lin SF, Ai T, Chen PS. Small-conductance calcium-activated potassium channel and recurrent ventricular

fibrillation in failing rabbit ventricles. *Circ Res.* 108: 971-9, 2011.

Nademanee K, Taylor R, Bailey DE, Kosar EM. Treating electrical storm: Sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation.* 102: 742-7, 2000.

Miwa Y, Ikeda T, Mera H, Miyakoshi M, Hoshida K, Yanagisawa R, Ishiguro H, Tsukada T, Abe A, Yusu S, Yoshino H. Effects of landiolol, an ultra-short-acting beta1-selective blocker, on electrical storm refractory to class III antiarrhythmic drugs. *Circ J* 2010; 74: 856-63.

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 1 件)
Maruyama M, Ai T, Chua SK, 他 6 名 Hypokalemia Promotes Late Phase 3 Early Afterdepolarization and Recurrent Ventricular Fibrillation During Isoproterenol Infusion in Langendorff Perfused Rabbit Ventricles. *Heart Rhythm.* 査読有 11 巻: 2014 ; pp 697-706. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.12.032.

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]
出願状況(計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況(計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :

出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丸山 光紀

(MARUYAMA, Mitsunori)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：30333123

(2) 海外研究協力者

Ai Tomohiko

Shien-Fong Lin

Peng-Sheng Chen

Krannert Institute of Cardiology,
Indiana University School of
Medicine, IN, USA