

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09077

研究課題名(和文) ローター・アブレーションによる心房細動停止機序解明と個別化治療の確立

研究課題名(英文) Termination mechanisms of atrial fibrillation by rotor-based ablation and establishment of patient-tailored atrial fibrillation therapy

研究代表者

山崎 正俊 (YAMAZAKI, MASATOSHI)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・特任研究員(主任)

研究者番号：30627328

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：心房細動の駆動源である渦巻き型旋回興奮波(ローター)に対する高周波通電治療が報告されたが、細動停止に至るメカニズムやその効果に関して十分明らかにされていない。本研究では、ローターを標的にした焼灼治療による細動停止機序を、活動電位光学マッピングシステムを用いて解明した。心房細動を駆動するローターに点状焼灼を心内・外膜側から施行すると、7例中の2例において細動の停止を認めた。細動が停止しなかった例では、高頻度興奮部位が心房内を大きく移動したために停止しなかったことが判明した。ローター本体への焼灼よりも、ローターの移動経路遮断を主軸において焼灼治療を選択する必要があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained atrial arrhythmia. Recently, several physicians have demonstrated the feasibility of localizing fibrillatory reentrant sources (rotor) with a 64-spine catheter-enabled electrogram phase analysis. Preliminary results with this approach have shown substantial improvement of the ablation outcome. Regardless of the ablation strategy, however, the mechanisms by which electrogram-based point ablation may succeed or fail are unknown. Here, we employed advanced optical mapping techniques to examine AF dynamics before and after rotor-based ablation for AF. In 2 animals AF terminated, while in the remainder 5 animals the post-ablation maximum region of dominant frequency domains relocated to far region. These results suggest that ablation of meandering pathway may be better strategy than rotor-based ablation of AF.

研究分野：循環器内科

キーワード：心房細動 ローター アブレーション

1. 研究開始当初の背景

電氣的・構造学的リモデリングの影響が少ない発作性心房細動は Haïssaguerre らが提唱した肺静脈隔離術の普及によって多くの患者がその恩恵を享受することとなった (Haïssaguerre et al. N Engl J Med 1998)。しかし、リモデリングの進展を認める心房細動患者に対する治療の試みは、拡大肺静脈隔離術や Box 隔離術を基本とし、心房内細胞基質焼灼や線状焼灼、自律神経叢への焼灼を追加するという様々な手法がとられているが、未だ有効な治療法が確立されていない。

近年、心臓性不整脈の複雑な興奮を蛍光シグナル画像としてとらえ評価する活動電位光学マッピングの技術が進み、心房細動の成立・維持に渦巻き型の巡回興奮波(ローター)や細胞内 Ca²⁺ハンドリング異常から発生する巣状興奮が重要な役割を果たすことが明らかになってきた。これらの結果を踏まえ、Narayan らは64電極のバスケットカテテルを用いて、Haïssaguerre らのグループは、非侵襲的な体表面多極マッピングシステムを用いて、心房細動の持続に重要な役割を果たすローターと巣状興奮を検出し同部位への焼灼で心房細動を停止させる手法を報告した(Narayan et al. J Am Coll Cardiol 2012, Haïssaguerre et al. Circulation 2014)。しかしながら、彼らの使用する低解像度のマッピングシステムから得られた電位記録からローターを補足し心筋焼灼治療を施行するには困難を伴い、焼灼の効果も有用性を示すレベルに至っていない。

既存の多電極マッピングでローターを検出し治療成績を向上させるにはさらなる進歩が必要である

臨床電気生理学で使用される多電極マッピングシステムの解像度(数 cm 単位)と異なり、我々が動物摘出灌流心臓で用いるシステムは時間分解能(0.1-1 ms)、空間分解能(0.1 mm)とすべての面で世界最高水準を誇る活動電位光学マッピングシステムである。図1に我々が使用する複数の高解像度ビデオカメラと心臓内視鏡を用いた心房内・外膜同時光学マッピングシステム(図1左)と、構造学的リモデリングの進行したヒツジ持続性心房細動モデルにおいて観察されたローターを示す(図1右)。我々のシステムと技術は

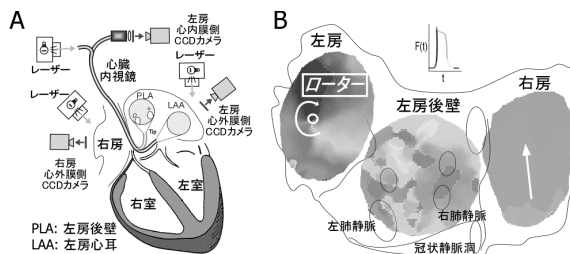


図1 A: 活動電位光学マッピングシステム, B: 心房細動をドライブするローター。確実に心房細動中のローターとその移動経路を描出し、ローター・アブレーションによる細動停止機序を解明し、細動の発生・持続

を抑制する革新的な技術基盤の確立を可能にすると確信している。申請者はこの10年間、様々な手法を用いて作成した種々の動物病態モデルにおける心房細動中のローター・ダイナミクスを詳細に検討してきた(急性圧負荷心房細動: Heart Rhythm 2009, 2010, 心不全に伴う心房細動: Circ Res. 2008, 持続性心房細動: Cardiovasc Res. 2012, 心房虚血に伴う心房細動: Heart Rhythm 2013, 心房梗塞誘発心房細動: 投稿準備中)。我々の以前の報告から、急性圧負荷心房細動モデルにおけるローターのさまよい運動は心房全体に及ぶが頻回に肺静脈入口部に沿って移動することが確認されている(図2上)。一方、

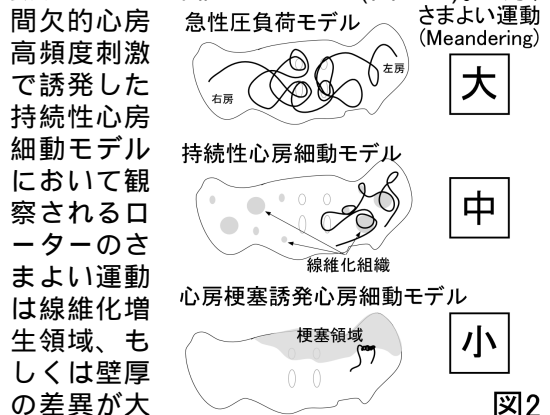


図2 大きな心房橈状筋辺縁部領域に制限されること(図2中)、さらに、心房梗塞誘発心房細動では、梗塞境界部領域にローターが投錨し、比較的小さなさまよい運動をすることが確認されている(図2下)。上記の結果から得られたローターのさまよい運動と心筋組織への投錨化という特徴から着想を得て、構造学的リモデリングの伸展した心房細動患者に対する有効な個別化治療の確立を目指す。

2. 研究の目的

根治困難な慢性心房細動治療のブレイクスルーになり得る渦巻き型巡回興奮波(ローター)・アブレーション治療が報告されたが、細動停止に至るメカニズムやその効果に関して十分明らかにされていない。本研究では、種々の病態下で生ずる心房細動の発生・維持に重要な役割を果たすローターを標的としたアブレーション治療による細動停止機序を、活動電位光学マッピングシステムとコンピュータシミュレーションを組み合わせた手法を用いて解明する。心房細動中のローターを標的とせず、定量的な時空間解析法を用いて検出した心筋組織へのローター投錨(定在化)領域と移動経路の遮断によって細動の停止と再細動の発生を阻害することを目指し、爆発的に増加する心房細動患者に対する個別化治療の達成を成し遂げることを目的とする。

3. 研究の方法

A- ヒツジ副交感神経刺激誘発心房細動モデルにおける光学マッピング実験

心房細動中の高頻度興奮部位に存在するローターの累積存在部位を検出し、ローターへの焼灼を試みる。ローター焼灼前後における興奮様式、電気生理学特性の変化を解析し、心房細動の停止率、再細動誘発率を評価する。

1. ヒツジ心臓を摘出ランゲンドルフ灌流し、膜電位感受性色素(Di-4ANEPPS)で染色、心筋収縮のみを抑制する Blebbistatine(5-10 μ M)を添加し光学マッピング実験を試行する。
2. 副交感神経刺激誘発心房細動モデルは、アセチルコリン(Ach)を持続灌流し、心房圧を一定(正常圧)に維持するモデルを使用する。同モデルは我々が確立しすでに報告している手法を用いて作成する(Yamazaki et al. Heart Rhythm 2009, 2010)。
3. 心房各部位に置いた多電極マッピングと同時に左房、右房の活動電位光学マッピングを施行する。電位シグナルの主周波数解析処理を施行することによって高頻度興奮部位を決定し、同部位に存在するローターの時空間的解析法による累積存在部位と軌跡を描出し焼灼領域の決定を行う。

B- ヒツジ心房梗塞誘発心房細動モデルの作成と光学マッピング

左側肋間の小開胸下にて左洞結節動脈を結紮し、局所的な心房梗塞を作成することによって、心房梗塞誘発心房細動が自然発生するモデル動物を作成し、光学マッピングシステムを用いて心房梗塞誘発心房細動の発生・維持機序を解明する。

C- 家兎急性圧負荷心房細動モデルの作成と光学マッピング

家兎摘出心臓をランゲンドルフ灌流し急性圧負荷心房細動モデルを作成した。我々が確立したヒツジ急性圧負荷心房細動モデルと同様に全ての大血管を結紮し、水中圧を増減させることで心房圧を設定値に調節する。ローター移動の機序を解明するために、IK1 阻害薬(クロロキン)の心房細動抑制効果と、ローター・ダイナミクスへの影響を評価した。

4. 研究成果

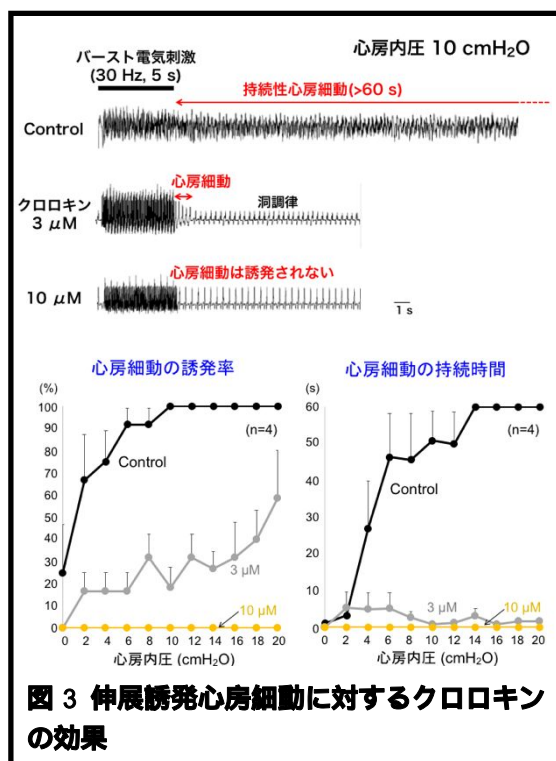
A. 心房細動を駆動するローターに点状焼灼を心内・外膜側から施行すると、7 例中の 2 例において細動の停止を認めた。細動が停止しなかった例では、高頻度興奮部位が心房内を大きく移動したために停止しなかったことが判明した。ローター本体への焼灼よりも、ローターの移動経路遮断を主軸において焼灼治療を選択する必要があることが示唆された。上記の結果を米国不整脈学会・日本不整脈心電学会・日本循環器学会の年次集会で発表し、論文(J Am Coll Cardiol EP2015)として報告した。

B-1 心房虚血/梗塞誘発心房細動の機序に酸化ストレスが大きく関与することを発見した。具体的には、酸化ストレスによるリアノ

ジン受容体異常による撃発活動から心房細動が発生すること、更に、前記の撃発活動を抑制することで、細動を駆動するローターへの移行が妨げられること、また心房細動の興奮様式が単純化することが判明した。心房虚血・梗塞誘発心房細動の発生はダントロレン(リアノジン受容体拮抗薬)の投与によって抑制されることを新たに発見した。上記の結果を米国不整脈学会・日本不整脈心電学会・日本循環器学会の年次集会で発表し、論文(Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018)として公開した。

B-2 更に、同モデル動物を用いて、多電極マッピングデータのみから得られたデータの時空間興奮分散値の大小でローターの存在領域を予測する新たな解析手法の有効性を検証した。時空間興奮分散値が大の領域にローターが存在すること、同部位の高周波通電が心房細動を停止させることを国際学会で発表、更に論文として公開した(J Am Coll Cardiol 2017)。

C. 心房内圧を変化させ、それぞれの心房内圧での高頻度バースト刺激による心房細動の誘発率、および持続時間を計測した。クロロキン(IK1 阻害薬)灌流前の状態(コントロール)で誘発された心房細動は 60 秒以上持続した。一方、クロロキン灌流下では濃度依存性に、心房細動の誘発率は著しく低下し、細動の持続時間が短縮する事が確認された(図 3)。IK1 抑制がローターのさまよい運動の程度を変化させた可能性があるが、光学マッピング実験は未実施であり今後も実験を継続していく予定である(データ未発表)。



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 8件)すべて査読有り

- 1) Tomii N, Yamazaki M, Arafune T, Kamiya K, Nakazawa K, Honjo H, Shibata N, Sakuma I: Interaction of phase singularities on spiral wave tail: reconsideration of capturing excitable gap. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018
doi: 10.1152/ajpheart.00558.2017
- 2) Avula UM, Yamazaki M, Hernandez J, Valdivia C, Chu A, Rojas-Pena A, Kaur K, Ramos-Mondragon R, Anumonwo J, Nattel S, Valdivia H, Kalifa J.: Atrial Infarction-induced Spontaneous Focal Discharges and Atrial Fibrillation in Sheep: Role of Dantrolene-Sensitive Aberrant Ryanodine Receptor Calcium Release, *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018
DOI: 10.1161/CIRCEP.117.005659
- 3) Seitz J, Bars C, Theodore G, Beurtheret S, Lellouche N, Bremond M, Ferracci A, Faure J, Penaranda G, Yamazaki M, Avula UM, Curel L, Siame S, Berenfeld O, Pisapia A, Kalifa J. AF Ablation Guided by Spatiotemporal Electrogram Dispersion Without Pulmonary Vein Isolation: A Wholly Patient-Tailored Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):pp303-321
doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.065.
- 4) Kushiyama Y, Honjo H, Niwa R, Takanari H, Yamazaki M, Takemoto Y, Sakuma I, Kodama I, Kamiya K. Partial IK1 blockade destabilizes spiral wave rotation center without inducing wave breakup and facilitates termination of reentrant arrhythmias in ventricles *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311:H750-8
- 5) Takanari H, Bourqonje VJ, Fontes MS, Raaijmakers AJ, Driessen H, Jansen JA, van der Nagel R, Kok B, van Stuijvenberg L, Boulaksil M, Takemoto Y, Yamazaki M, Tsuji Y, Honjo H, Kamiya K, Kodama I, Anderson ME, van der Heyden MA, van Rijen HV, van Veen TA, Vos MA. Calmodulin/CaMKII inhibition improves intercellular communication and impulse propagation in the heart, and is anti-arrhythmic under conditions when fibrosis is absent. *Cardiovasc Res*.2016;111:410-21
- 6) Yamada C, Kuwahara K, Yamazaki M, Nakagawa Y, Nishikimi T, Hinoshita H, Kuwabara Y, Minami T, Yamada Y, Shibata J, Nakao K, Cho K, Honjo H, Kamiya K, Nakao K, Kimura T. The renin-angiotensin

system promotes arrhythmogenic substrates and lethal arrhythmias in mice with non-ischemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*.2016;109:162-173

- 7) Yamazaki M, Avula U, Berenfeld O, Kalifa J.: Mechanistic Comparison of “Nearly-Missed” versus “On-Target” Rotor Ablation, *J Am Coll Cardiol EP*, Vol. 1(4) 2015, pp256-269
doi:10.1016/j.jacep.2015.04.015
- 8) Naoki Tomii, Masatoshi Yamazaki, Tatsuhiko Arafune, Haruo Honjo, Nitaro Shibata, and Ichiro Sakuma: Detection Algorithm of Phase Singularity Using Phase Variance Analysis for Epicardial Optical Mapping Data, *IEEE Trans Biomed Eng*. 2016 Sep ; 63(9):pp1795-1803
doi: 10.1109/TBME.2015.2502726

〔学会発表〕(計 10件: 全て国際学会・招待による)

- 1) Yamazaki M: Ischemia-related atrial fibrillation and rotor dynamics. The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session in Conjunction with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2017 (Invited Symposium), Yokohama, Japan (2017.9.16)
- 2) Yamazaki M: Therapeutic target of atrial fibrillation. The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session in Conjunction with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2017 (Invited Symposium), Yokohama, Japan (2017.9.16)
- 3) Yamazaki M: Atrial Scroll Wave Dynamics during Atrial Fibrillation in Isolated Sheep Hearts: Implications for Rotor Mapping and Ablation. CVRC Special Seminar in the Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, USA (2017.3.10)
- 4) Yamazaki M: Scroll Wave Dynamics during Atrial Fibrillation in Isolated Sheep Hearts: Implications for Rotor Mapping and Ablation. EP conference in Rhode Island Hospital and Brown University, Providence, RI, USA (2017.3.9)
- 5) Yamazaki M, Honjo H, Takemoto Y, Kamiya K, Kalifa J: 3-D atrial scroll wave as a mechanism of persistent atrial fibrillation. The 55th Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering, Toyama, Japan (2016.4.28)
- 6) Yamazaki M: 3-Dimensional Scroll Wave Dynamics during Atrial Fibrillation in Isolated Sheep Hearts: Implications for Rotor Mapping and Ablation. The 80th

Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Sendai, Japan

(2016.3.18): **Plenary Session**

- 7) **Yamazaki M:** Rotor and AF dynamics in isolated sheep hearts. The 30th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society/The 32nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Electrocardiology, Kyoto, Japan (2015.7.31)
- 8) **Yamazaki M:** Optical mapping of atrial fibrillation in isolated sheep heart. The 54th Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering, Nagoya, Japan (2015.05.07)
- 9) **Yamazaki M:** Optical Mapping of Atrial Fibrillation: Implication of Rotors Mapping and Ablation. The 79th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Tokyo, Japan (2015.4.24)
- 10) **Yamazaki M:** (HRS-JHRS joint session) Optical Mapping of AF: Interplay between Rotors and Focal Discharges. Heart Rhythm Society's 35th Annual Scientific Sessions, Boston, USA (2015.5.14)

〔図書〕(計 1件)

- 1) **山崎正俊**、児玉逸雄：心房細動の機序-光学マッピングによる検討- 不整脈 2017,メディカルレビュー社 2017;: 58-66 頁 (分担執筆)

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.bmpe.t.u-tokyo.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山崎 正俊 (YAMAZAKI, Masatoshi)
東京大学・大学院工学系研究科・特任研究員 (主任)
研究者番号： 30627328

(2) 研究分担者

佐久間 一郎 (SAKUMA, Ichiro)
東京大学・大学院工学系研究科・教授
研究者番号： 50178597

本荘 晴朗 (HONJO, Haruo)
名古屋大学・環境医学研究所・准教授
研究者番号： 70262912

芦原 貴司 (ASHIHARA, Takashi)
滋賀医科大学・医学部・講師
研究者番号： 80396259

(3) 連携研究者
なし

(4) 研究協力者
なし