

令和元年6月23日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09423

研究課題名(和文) 心室細動の発症・再発に関わる解剖学的因子を標的とした新たな心室細動治療戦略の開発

研究課題名(英文) Development of a new treatment strategy for ventricular fibrillation targeting anatomic structures related to the onset and recurrence of ventricular fibrillation

研究代表者

飯嶋 賢一 (IIJIMA, KENICHI)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：20625587

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：心室細動の病態生理を共同研究者との基礎実験で明らかにし、それを元に心室細動の発症および再発を抑制する新たな治療戦略を立案し、臨床応用までに必要な各種試験(非臨床proof of concept試験、医師主導治験)の計画立案、倫理審査、各種機器の準備等を着実に進めてきた。また、基礎実験での治験は国際学会(アメリカ心臓協会総会、米国カリフォルニア州)で発表した。現時点で非臨床proof of concept試験に向けた準備は完了しており、近日中に開始予定である。今後も研究を継続し、医師主導治験を経て、臨床応用を目指していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓突然死は現代においても主要な死因の一つであり、比較的若年層にも発生し社会的損失の大きい病態である。心臓突然死の多くは心室細動などの重症心室性不整脈により惹起されると考えられているが、現時点では心室細動に対する根治的な治療法は確立されていない。本研究では基礎的研究により心室細動の病態を明らかにし、特にその発症、持続、および再発に関与する解剖学的因子として、左右心室の接合部(室間溝)を特定した。今後はこれを標的とした治療の臨床応用を目指す。これにより心臓突然死を未然に予防する新たな手法が開発されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We clarified the pathophysiology of ventricular fibrillation in basic experiments with co-researchers. We developed new therapeutic strategies to suppress the onset and recurrence of ventricular fibrillation based on the findings. We also planned various tests necessary for clinical application of our new strategy (Proof of concept tests, physician-led clinical trials, ethics review, and preparation of various devices for the treatment). In addition, our findings of basic experiments were presented at American Heart Association Scientific Meeting held in California, USA. Preparations for non-clinical proof of concept studies are currently complete and will be launched soon. The research will be continued, and it is planned to aim for clinical application after physician-led clinical trial.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心臓突然死 心室細動 電氣的除細動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心臓突然死は生活様式の変化に起因する虚血性心疾患の増加などに伴い、我が国においても増加傾向にある。また、高齢者のみならず、生産年齢の若年者においても少なからず発生し、社会的損失の大きい病態である。その多くは心室細動に代表される致死的心室性不整脈によって惹起される。心室細動を呈する症例において、不整脈を停止させ突然死を予防するために植込み型除細動器 (ICD) 治療は極めて有効である。しかし、体内に植込み使用されるという特性から、ICD 本体は小型であることが望ましく、発作時に送出できる通電出力にも制限がある。電気的除細動の成否は通電出力に依存するが、心室細動を停止させることが可能な最低の通電出力を除細動閾値と呼ぶ。一部の症例で除細動閾値が ICD の最大出力を上回ることがあり、除細動不成功とそれに続く突然死の原因となる (図 1)。また、高出力通電は心筋の障害を来すことが示唆されており、ICD からの通電は患者の予後を悪化させる因子と考えられている。さらに、高出力通電による疼痛は患者の生活の質を著しく低下させる。すなわち、除細動閾値を低下させ、より低出力での確実な除細動の方法を模索することは致死的不整脈を有する症例の生命予後の改善、生活の質の改善の両面において極めて重要である。しかしながら、電気的除細動の成否に關与する因子に関する知見は未だ十分とは言えない。我々は心室細動の波形に着目して研究を行ってきており、Brugada 症候群では器質的心疾患を有する症例に比し ICD から記録された心室局所の心室細動波の間隔が短く除細動閾値が高値であることや (申請者ら J Cardiovasc Electrophysiol 2005 年に掲載)、心室細動波の間隔は薬物療法に影響されることを報告した (申請者ら J Electrophysiol 2009 年に掲載)。さらに周波数解析の手法を導入し、実際の臨床症例において心室細動波の間隔を客観的に示す指標である主周波数 (Dominant frequency: DF) は基礎心疾患、心機能、心室内の伝導特性、および心筋不応期により決定され、この DF は除細動閾値と正の相関を示すことを報告した (申請者ら アメリカ心臓協会年次総会 (米国) 2012 年に発表、申請者ら Internal Medicine 2015 年に掲載予定) (図 2)。しかし、これらの除細動閾値に關与する因子が実際の除細動の過程でどのように働くかに関しては未だ十分な知見がなく、特に除細動不成功となり心室細動が持続する機序については未だに統一された見解はない。

我々と研究協力者のこれまでの研究から、除細動不成功時には左右心室の接合部 (特に前方、aRVI) が主要な役割を果たし、同部における伝導遅延がその機序として重要であることが推定される。このことから、aRVI はより低侵襲で効率の高い除細動を目的とした、新たな治療の標的部位となる可能性が考慮される。

また、aRVI での興奮波面の分裂は除細動不成功時のみならず、心室細動の発症時も重要な役割を果たすことが示唆されている (Rogers JM ら Cardiovasc Res. 2012 年)。そのため、同部への治療介入は心室細動の発症そのものを抑制できる可能性があり、一部の心室細動の高危険例 (Brugada 症候群症例など) では、心室細動の発症を抑制する治療となる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心室細動に対する唯一の治療法である、電気的除細動の成否を決定する因子を明らかにし、これを標的とした治療により除細動閾値を低下させ、より確実に低侵襲な除細動の方法を新たに確立することである。さらに心室細動の発症そのものを抑制する方法も併せて模索し、心臓突然死に対する包括的な治療・予防戦略を確立することを最終目的とする。

3. 研究の方法

我々と研究協力者の独自の方法である光学マッピング法 (Panoramic optical mapping 法) を用いて、心室細動への除細動前後の心筋興奮を全心臓表面に渡って 3 次元的に記録し、除細動不成功の原因となる心筋興奮波面の分裂が生じる部位を特定し、同部の電気生理学的特徴を明らかにする。さらに同部への介入 (薬物治療、心筋冷却、心筋焼灼など) が除細動閾値および心室細動の誘発性にどのように影響するかを検討する。最終的には、高除細動閾値により植込み型除細動器 (ICD) 治療が有効でない症例および心室細動が薬剤などで抑制できない症例において臨床応用することを目指す。

【光学マッピング法による除細動不成功の機序の検討】

ランゲンドルフ還流豚摘出心において誘発した心室細動に対する電気的除細動前後の心室内の興奮様式を光学マッピング法を用いて記録する。光学マッピング法では高電圧のショック通電の影響を受けることなく、除細動の瞬間からの心筋の電気的興奮の様子を十分な時間分解能 (750 フレーム/秒) および空間分解能 (約 1 mm × 1 mm) にて記録することが可能である。本研究では、我々と研究協力者が共同で開発した Panoramic optical mapping 法を使用する。この方法では、心筋細胞の膜電位に応じて蛍光を発する色素 (電位感受性色素、Di-4-ANEPPS 等) で染色した摘出心の周囲に 90 度間隔で 4 台の高速度カメラ (Mapping camera) を設置し、心室筋各部位の膜電位を同時に記録する。さらにもう一台の心臓周囲を旋回するカメラ (Geometry camera) から得た画像から心表面を 3 次元的に再構築し、これに 4 台の Mapping camera で得られた電位情報を投影する (図 4)。本方法を用いることで、心表面 (心外膜側) のほぼ全域を同時にマッピングすることが可能となるほか、除細動不成功において重要な役割を果たす心筋興奮波面の分裂が心表面のどの部位において発生するかを詳細に検討することが可能となる。電

氣的除細動は、植込み型除細動器（ICD）の通電波形を模した2相性のショック通電を心尖部と右房にそれぞれ縫着した電極を介して通電することで行う。除細動通電の出力を段階的に変化させ、その結果から除細動閾値を算出する。この除細動閾値よりもわずかに（10V）低い出力での除細動における不成功例を検討の対象とする。

【除細動直後の心筋興奮波面の分裂が生じる部位の特徴の検討】

予備実験においては、前側の右室と左室接合部（aRV）において、除細動不成功の原因となる心筋興奮波面の分裂が高頻度に認められた。また、同部における興奮伝導速度が極端に低下していることも同時に示されており、これが興奮波の分裂の機序として重要であると考えられる。同部では右室側と左室側それぞれの心筋が急峻な角度を持って合流することが組織学的に示されており、これが伝導速度の低下の機序と推定される。本研究では、aRVの組織学的検討を再度行うとともに、電氣的マッピング後の心臓をホルマリン固定し、その後核磁気共鳴画像法（MRI）の拡散テンソル画像を用いて心筋繊維の走行を明らかにする（Axel Lら、J Cardiovasc Magn Reson 2014年）。研究用高磁場（7テスラ）MRIを用いて心筋繊維の走行が最も急峻に変化する部位と心筋興奮波面の分裂が生じる部位との相関を詳細に検討する。また、心筋層内における興奮波の分裂の有無を記録するため、心筋層内に刺入可能な多極針電極を用いた電位記録を併用する（申請者ら Heart rhythm 2012年）。また、先行研究においては、心室筋不応期の空間的、時間的ばらつきが心室細動の発生・維持に重要とするものもあり、本研究でも心室筋各所の不応期を測定し、この空間的、時間的ばらつきと前述の伝導遅延のうち、どちらがより心室細動興奮の複雑化および心室細動の再発に強く関与するかを明らかにする。

【心筋興奮波面の分裂が生じる部位への介入法の検討】

予備実験の結果からは、心筋内においてaRVなどの興奮伝導速度の低下した部位において、除細動直後の心筋興奮波面の分裂が生じる可能性が示唆された。同部での伝導特性に影響を与える介入を行うことで、除細動不成功を防止することが可能かを検討する。具体的方法として、薬剤（抗不整脈薬等）液体窒素などによる心筋冷却、カテーテルアブレーションに用いられる高周波通電による心筋焼灼などを心筋興奮波面の分裂が生じる部位に作用させ、同部における興奮伝導速度を修飾する。介入前後で、誘発した心室細動の除細動閾値を測定すると同時に、除細動前後の心筋興奮を光学マッピングを用いて可視化し、これらの介入が除細動直後の心筋興奮波の分裂を抑制し、心室細動再発および発症を抑制する方法となるかを検討する。

【臨床例における除細動困難例への実験結果の応用】

上記にて得られた結果のうち、心筋興奮波面の分裂を高率に抑制することで除細動後の心室細動の再発・発症を阻止し、除細動閾値を低下させる可能性が高いと期待される方法を、臨床例で高い除細動閾値のために除細動困難例や薬剤抵抗性の心室細動発作が頻発し心臓突然死の危険性のある症例の治療として臨床応用する。具体的には不整脈治療における非薬物療法の代表的手法として既に確立されているカテーテルアブレーション法を用いた経皮的なaRVへの線状焼灼または、外科的手術による同部での心筋凍結などを想定している。これらの方法により除細動閾値を低下させ心室細動の発症そのものを抑制することも目指す。臨床研究開始後も基礎研究を継続し、それにより得られた知見を臨床研究へ反映させ、本研究を心臓突然死に対する包括的な治療・予防戦略の確立を目的とした研究に発展させること目指す。

4. 研究成果

心室細動の病態生理を共同研究者との基礎実験で明らかにし、それを元に心室細動の発症および再発を抑制する新たな治療戦略を立案し、臨床応用までに必要な各種試験（非臨床 proof of concept 試験、医師主導治験）の計画立案、倫理審査、各種機器の準備等を実に進めてきた。また、基礎実験での治験は国際学会（アメリカ心臓協会総会、米国カリフォルニア州）で発表した。さらに、本研究のこれまでの成果から発想した心室細動の新たな治療戦略について、特許として出願した（「アブレーションカテーテル及び心臓治療システム」、出願日：2018年11月21日、出願番号：特願2018-218050）。現時点で非臨床 proof of concept 試験に向けた準備は完了しており、近日中に開始予定である。今後も研究を継続し、医師主導治験を経て、臨床応用を目指していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 1件)

1. Kenichi Iijima, Hanyu Zhang, Jian Huang, Gregory P. Walcott, Jack M. Rogers. Right ventricular insertions play an important role in the reinitiation of ventricular fibrillation following failed defibrillation shocks. American Heart Association Scientific Meeting 2017, Los Angeles, USA.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1件)

名称：心室細動に対するアブレーション技術

発明者：南野 徹

権利者：南野 徹

種類：特許

番号：特願 2018-218050

出願年：2018年

国内外の別：国内

取得状況(計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：南野 徹

ローマ字氏名：Tohru Minamino

所属研究機関名：新潟大学

部局名：医歯学系

職名：教授

研究者番号(8桁)：90328063

(2)研究協力者

研究協力者氏名：Jack M. Rogers、Thomas Denney

ローマ字氏名：Jack M. Rogers、Thomas Denney

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。