

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10640

研究課題名（和文）術後伝導障害回避のための臨床解剖学的基盤構築と3Dシミュレーションモデルの作製

研究課題名（英文）Establishment of clinical anatomical basis and its 3D model of the human conduction system for new conduction disorder avoidance

研究代表者

川島 友和（KAWASHIMA, Tomokazu）

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：00328402

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）：本研究の目的は、心臓血管外科におけるさらなる患者QOL向上の一助として、われわれ独自の特殊解剖技術とその画像可視化の技術を応用し、術後の伝導障害回避のための臨床解剖学的基盤構築を行うことであった。その結果、複雑かつ微細な人体刺激伝導系のマクロ形態の可視化に成功した。さらには、様々な医療用・産業用画像解析機器を利用して、人体刺激伝導系の形態を任意の視野より観察可能な3次元シミュレーションモデルを作製した。その3次元モデルの成果発表について、現在準備中である。また、一部のデータや成果を学術雑誌において積極的に公表を行った。研究目的は達成されたといえる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた成果は、今後のさらなる術後新規伝導障害回避のための解剖学的基盤データとして活用されることが期待される。また、本研究の関連解析中で得られ、公表された房室結節への栄養動脈の多様性に関する知見も、損傷によって伝導障害を惹起していた1つの重要因子であったことが考えられた。三尖弁輪周囲や冠状静脈洞口周囲を走行する解剖学的特徴に基づき、その動脈温存に向けた今後のさらなる術式検討に活用できるであろう。心臓血管外科のみならず、循環器内科のためにも貢献可能なさらなる患者QOL向上のための解剖学的基盤を作成することができ、本結果が将来の社会や国民へ還元されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this research program was to focus on new conduction disorder avoidance as a further improve patient QOL in cardiovascular surgery, apply our unique special dissection and imaging techniques, and establish a clinical anatomical basis. As a result, we succeeded in visualizing the detailed macroscopic morphology of the human conduction system and obtained sufficient data using various medical and industrial image modalities. Our original research purpose was properly achieved.

研究分野：心臓臨床解剖学

キーワード：臨床解剖学 心臓 刺激伝導系 不整脈

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、Structural Heart Disease (SHD)に対する様々な新しい概念や治療法改良が試みられている。その中で超高齢化社会において、爆発的に増加した大動脈弁狭窄症 (AS)に対するゴールドスタンダードであった大動脈弁置換術 (AVR)に代わり、開心リスクの高い高齢者でも適応可能な経カテーテル大動脈弁埋込み術 (TAVI)が提唱され、本邦でも2013年10月より保険収載された。TAVI人工弁のデザイン改良などの諸処の重要問題もあるが、初期のいくつかの報告によるとAVRと比べるとTAVIでの伝導障害が有意に高いという結果は驚くものであった。いずれにしてもTAVIでもAVRでも、さらなる機能温存のための解剖学的構築が必要であると考えられた。この問題に対し、我々は従来の認識よりヒス束分岐部がより遠位・上方に位置し、大動脈弁複合体内に多数例で収容されている事を明らかにした(Kawashima and Sato, *Int J Cardiol*, 2014)。つまり、この結果は、弁設計には依存せず、術後伝導障害の回避が困難であり、人工弁の埋め込みにより新規不明脈は起こりうることを解剖所見は示した。いずれにしても、AVRを含めたその他のSHD治療のためにも、刺激伝導系の心臓内における位置をイメージするために実像の提示がまず必要である。一般に刺激伝導系は、そのサイズからマクロ解剖学的提示が困難である。そのため、心臓専門書や心臓解剖カラーアトラスでさえ、刺激伝導系のみが模式図や組織所見である。インターネットが普及した現在、刺激伝導系の体内イメージ画像が散見されるが、これは単なるCGイメージであり、科学的根拠が一切ない。つまり、個体差を含めた多様な実例の人体刺激伝導系の3次元解剖学的構造を提示する必要がある。

2. 研究の目的

心臓血管外科のさらなるQOL向上の一助として、術後の伝導障害回避の基盤構築のために、刺激伝導系、その栄養血管、ならびに弁複合体との位置関係の臨床解剖学的関係の精査、将来の臨床画像診断を目指した医療用3テスラMRIを使用した刺激伝導系の撮像の試み、3Dスキャナーを利用した画像計測値を含む微細解剖学的3次元構造データの作製、刺激伝導系の3次元立体モデルの作製、を行うことで最終的に様々なSHD外科各術式の長所と短所の解剖学的評価と提案を行う。我々独自のヒト刺激伝導系の微細マクロ剖出技術をもとに科学的・組織学的根拠に基づいた所見提示を行い、心臓外科手術に貢献しうる伝導障害回避のための3次元モデル作製することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究計画では、心臓外科手術において刺激伝導系機能温存のための検討として、房室伝導系に確実に分布することが明らかとなった枝の起始、経過、ならびに分布領域に関して、高性能手術用実体顕微鏡下(Olympus OME5000)での局所解剖学的ならびに免疫組織化学的解析する、将来の患者個々の刺激伝導系配置の可視化のための3テスラMRI撮像条件の最適化を行う、ヒト刺激伝導系とその血管剖出例において、3Dスキャナーや μ CTを利用して立体配置の計測データとともに収集を行い、最終的に刺激伝導系の人体3Dモデルを作製する事、また機能実験結果をヒトへ臨床応用するための翻訳データとして、齧歯類と複数の哺乳類を対象とした比較解剖学的データの収集を行う。

4. 研究成果

1) 刺激伝導系、栄養血管、ならびに弁複合体との位置関係の臨床解剖学的関係の精査

特殊解剖技術によって房室伝導軸ならびにその動脈分布を解析した。これまで述べられてきたような右冠動脈#3から分岐する房室結節動脈のみならず(図1A-B)、多様な5経路の房室結節動脈の経路とその頻度に関するデータを供給した(図1C-D)。また、房室結節そのものの位置は、三尖弁に近接する位置であるため、三尖弁形成術において心室中隔膜性部のみならず、中隔尖付着部のほぼ全周にわたり、注意が必要であることを示している。また、房室結節の収容部としてのInferior pyramidal spaceは、房室結節自体だけでなく、その動脈や冠状静脈洞などの構造も収容し、非常に重要な区画構造といえる(図1E)。さらには、組織学切片の3次元構築法を用いた刺激伝導系とその動脈分布に関する検討では(図1F-H)、動脈の多くが房室結節を栄養後、ヒス束との境界部付近で周囲の心室筋へ分布することがわかった。また、多くの例でヒス束は左冠動脈由来の細枝によって栄養されていた。つまり、房室結節とそれ以遠では、動脈の解剖学的境界があることが示唆された(Kawashima & Sato, 2018a, 2018b)。本成果は、刺激伝導系自体だけでなく、その動脈の損傷によっても、術後伝導障害が起こりうる可

能性を示す重要な示唆を与えている。

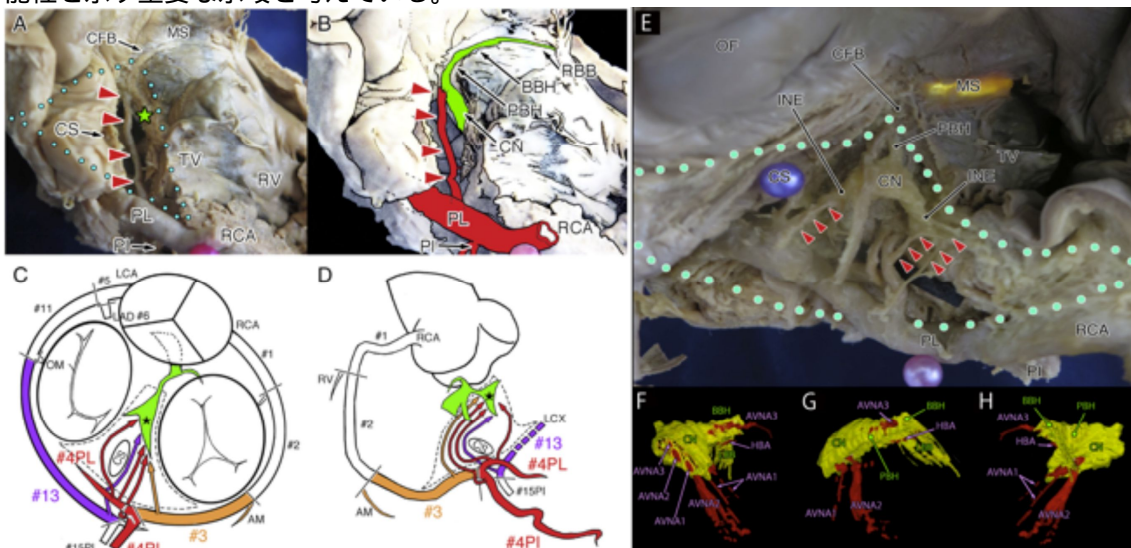


図1. 房室伝導系の詳細な構造とその動脈分布の多様性 (Kawashima et al., *Int J Cardiol* 2018 より改変)

2) 伝導組織の進展範囲に関する形態学的解析

洞結節や房室結節周囲そのものの広がりやそれらの移行的な細胞群の広がりについて焦点をあてて解析した。これらの有意差を明瞭に形態学的に証明するためには、その手法に論文などでは記載されない工夫があり、現在解析をさらに継続している。また、その機能的意義の解釈や動物実験結果のヒトへの応用解釈のために、伝導組織の比較形態学的解析を行った。本質的な解釈のためには、さらなる動物種とサンプルが必要であり、今後も解析を継続する。

3) 人体刺激伝導系の可視化

医療用 MRI を使用した心臓刺激伝導系の臨床画像撮像の検討では、まず刺激伝導系を含む局所標本を使用して、様々なパラメーターや撮像法について検討した。次に、ヒト心臓全体での撮像の可能性についても検討した。最終的に、得られた画像と同部位の組織学的所見の対比によって、両方の解析対象サイズでもパラメーターの最適化によっては、MRI を利用した刺激伝導系の一部が、材料の状態により撮像可能であることが確認された。今後、1) 撮像に適したサンプル条件を明らかにすること、2) 解析サイズを全身遺体へ広げ、適切な撮影条件を検討する、等の必要がある。

3D スキャナーを利用した画像計測値を含む微細解剖学的 3次元構造データの作製では、次のような結果を得た。解析に使用した 3D スキャナーの精度は 0.03-0.05mm 程度であり、医療用 CT より解析精度に優れていることから、簡易的な表面データを得ることに適しており、汎用性が高い 2D データや 3次元ポリゴンデータなどで所見をデータベース化することは有用である。このような 3D スキャナーの使用法を検討していく中で、産業用 CT と組み合わせた解析法に使用することでさらなる機器の利点を生かせると考えられた。

様々なデータの解析における長所と短所、データ提示法や解析法の標準化や最適化などを行い、データ解析やその提示法における矛盾のない方法論を確立した。複数の画像モダリティを使用して検討した結果、医療用 CT と産業用 CT を撮像モダリティとして併用することが最適であり、現在も引き続き検討している。

以上のような画像解析を通じて、正常例におけるヒト刺激伝導系の詳細かつ正確な 3次元データを獲得することに成功した。また、多くのデータセットを蓄積しており、現在その成果を学術雑誌へ投稿準備中である。本研究目的を十分に達成できたといえる。本解析結果や手法を活かした研究として、発展型の継続研究課題を進行中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kawashima T and Sato F	4. 巻 269
2. 論文標題 Clarifying the anatomy of the atrioventricular node artery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 158-164
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard.2018.07.022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawashima T and Sato F.	4. 巻 20
2. 論文標題 Data on the origin, course, and distribution of the artery to the human atrioventricular node.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 1057-1061
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.dib.2018.08.161.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawashima T, Thorington RW Jr, Bohaska PW, Sato F	4. 巻 77
2. 論文標題 Variability and constraint of vertebral formulae and proportions in colugos, tree shrews, and rodents, with special reference to vertebral modification by aerodynamic adaptation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Folia Morphol	6. 最初と最後の頁 44-56
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5603/FM.a2017.0064.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 川島友和, Thorington RW Jr, Bohaska PW, 佐藤二美	4. 巻 21
2. 論文標題 滑空性哺乳類における運動器の適応変化に関する形態学的評価.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 形態科学	6. 最初と最後の頁 89-99
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kawashima T, Sato F	4. 巻 32
2. 論文標題 Anatomical visualization of neural course and distribution of anterior ascending aortic plexus.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heart Vessels	6. 最初と最後の頁 1262-1270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-017-0993-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawashima T, Thorington RW Jr., Bohaska PW, Sato F	4. 巻 300
2. 論文標題 Evolutionary transformation of the palmaris longus muscle in flying squirrels (Pteromyini: Sciuridae): An anatomical consideration of the origin of the uniquely specialized styliiform cartilage.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anatomical Record	6. 最初と最後の頁 340-352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ar.23471	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 川島友和
2. 発表標題 滑空性哺乳類における運動器の適応形態変化について.
3. 学会等名 第29回人類形態研究会 in 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川島友和、佐藤二美
2. 発表標題 房室結節貫通動脈の解剖学的評価
3. 学会等名 第22回日本臨床解剖研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川島友和、星秀夫、石原義久、高柳雅朗、佐藤二美.
2. 発表標題 系統解剖学実習への正常画像解剖教育導入の試み
3. 学会等名 第72回 東邦医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星秀夫, 川島友和, 高柳雅朗, 石原義久, 佐藤二美
2. 発表標題 キンギョ網膜displaced型神経節細胞と方向選択性アマクリン細胞のシナプス.
3. 学会等名 第123回 日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石原義久, 星秀夫, 高柳雅朗, 川島友和, 福田孝一, 佐藤二美
2. 発表標題 背側海馬台と腹側海馬台における内部構造の比較研究.
3. 学会等名 第123回 日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawashima T
2. 発表標題 Pacing Therapy Program: Anatomy of His bundle.
3. 学会等名 10th Asia pacific Heart Rhythm Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川島友和
2. 発表標題 滑空性哺乳類における運動器の適応形態変化について.
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会 第29回人類形態研究会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星秀夫, 川島友和, 高柳雅朗, 石原義久, 佐藤二美
2. 発表標題 キンギョ網膜displaced型神経節細胞と 方向選択性アマクリン細胞のシナプス.
3. 学会等名 第123回日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石原義久, 星秀夫, 高柳雅朗, 川島友和, 福田孝一, 佐藤二美
2. 発表標題 背側海馬台と腹側海馬台における内部構造の比較研究.
3. 学会等名 第123回日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川島友和, 星秀夫, 高柳雅朗, 酒井真, 佐藤二美
2. 発表標題 機能温存を指向した上行大動脈切開部位に関する解剖学的検討
3. 学会等名 第20回臨床解剖研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 川島友和、Reeshan Ul Quraish
2. 発表標題 心血管インターベンションのための刺激伝導系動脈枝に関する解剖学的解析
3. 学会等名 第149回東邦医学会例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川島友和
2. 発表標題 心臓自律神経系の比較解剖学
3. 学会等名 第122回日本解剖学会全国学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川島友和、星秀夫、高柳雅朗、上條中庸、酒井真、佐藤二美
2. 発表標題 モモンガ族（Pteromyini）手根部の滑空性適応変化に関する比較解剖学的検討
3. 学会等名 第122回日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 星秀夫、川島友和、高柳雅朗、上條中庸、酒井真、石川陽一、佐藤二美
2. 発表標題 網膜神経回路研究のための新しいキングヨ硝子体液除去方法の検討
3. 学会等名 第122回日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高柳雅朗, 川島友和, 星秀夫, 上條中庸, 佐藤二美
2. 発表標題 内側膝状体に投射するGABAおよびparvalbumin含有神経細胞の免疫組織化学的研究
3. 学会等名 第122回日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2017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	妹尾 淳史 (SENNO Atsushi) (00299992)	首都大学東京・人間健康科学研究科・教授 (22604)	