

平成 21 年 6 月 22 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19590369  
 研究課題名（和文）心筋架橋による冠状動脈硬化の抑制機構と心筋虚血に連なる架橋の解剖学的特性  
 研究課題名（英文）Coronary atherosclerosis suppression by myocardial bridge and anatomical properties of myocardial bridge predisposing to 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：

左冠状動脈前下行枝にみられる心筋架橋が同動脈の動脈硬化及び心筋虚血の発生に及ぼす意義につき、心筋梗塞100例を含む総計300例の剖検心をもとに、組織計測学的に病理組織学的に検討した。心筋架橋に被覆された部位の冠状動脈硬化の抑制がみられるほか、心筋架橋を構成する心筋の容量が大きいと、心筋架橋部より近位側の冠状動脈には硬化性病変の増強がみられ、又、動脈硬化の好発部位も、冠状動脈入口部に向かって、2cm近位に変位しており、これらの結果、心筋架橋を構成する心筋の容量が大きいと、心筋梗塞が有意に高頻度に発生していた。即ち、心筋架橋が大きいと、これ自体が、独立して、心筋架橋の解剖学的危険因子となることが判明した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医試薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：循環器

## 1. 研究開始当初の背景

心筋架橋（MB）は、ヒトのLADの約45%にみられる肉眼解剖学的な構造である。これまでに、MBは、心筋と同期してMB自体の心筋も収縮することにより、LADの血流により、LAD動脈に血行力学的に影響を与えることが知られている。

## 2. 研究の目的

MBによるLAD内の動脈硬化分布と心筋梗塞発生への影響を、MBの有無・心筋梗塞の有無に群別した多数の剖検例を用いて、

MBとLAD動脈硬化について、主として組織計測学的な方法を用いて検討することを企図した。

## 3. 研究の方法

多数の剖検心臓を蒐集し、LADにおけるMBの有無・心筋梗塞の有無により、全例を4群に分けた。全例のLAD全長を、周囲の脂肪織及び心筋組織と共に採取し、5mm間隔に横断して切り出し、パラフィンブロックとし、HE及びEVG染色標本作製した。MBの解剖学的特性については、MBのLAD内の位

置、MBの長さ・厚さを観察対象とした。即ち、組織学的にMBの有無を判定し、MBを認めた例に着いては、5mm 間隔により、LAD 内のMBの位置・長さを判定した。MBの厚さについては、各横断切片上、MBを構成する心筋組織の最も厚い部分で、顕微計測を行い、MBの厚さとした。

LADの動脈硬化度については、画像解析装置により、今回のすべてのLAD断面における、内膜の総断面面積/中膜の総断面面積の比を測定し、各LAD断面の動脈硬化度とした。

#### 4. 研究成果

##### 検討症例の群別

MBの有無を問わず総計100例の心筋梗塞例を蒐集した(MB-例54例、MB+例46例)。既蒐集例より、個々の心筋梗塞例に年齢・性の一致し、心筋梗塞のみられない正常な症例を、MB-例を100例、MB+例を100例抽出し、MB+MI-群、MB+MI+群、MB-MI+群、MB-MI-群の4群に分けて、検討した。

	MI+MB-	MI+MB+	P
Acute/Old			
MI	26/28	22/24	NS
Heart failure	31/23	27/19	NS

##### MB+の2群におけるMBの解剖学的特性

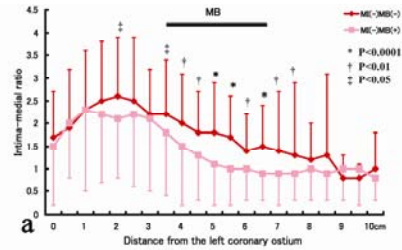
心筋梗塞を生じていたMB群のMBの厚さは、心筋梗塞のみられなかったMB群に比して有意に厚かった。又、前者のMBの長さは、長い傾向があるものの、有意さは明らでなかった。しかし、厚さと長さを乗じたMBを構成する心筋の容量でみると(MMI)、前者では、有意に大きかった。

##### MBの解剖学的特性

	MI-MB+	MI+MB+	P
MBの位置			
	4.6cm	4.8cm	0.29
MBの長さ			
	1.4cm	q, 7cm	0.07
MBの厚さ			
	.80cm	1.01cm	0.05
MMI	1294	1998	0.04

##### MBの有無による心筋梗塞例における内膜肥厚度

MB-群における内膜肥厚度は、左冠状動脈入口部より1cmから肥厚を生じ、1.5cmから3.5cmまで、増加しそれ以降は減少をみた。一方、MB+群では、内膜肥厚度は、左冠状動脈より1cmの部分で、MB-群より有意に肥厚を示し、1.0cmから3.5cmまで高く5.5cmに至るまで減少をみた。又、MBの被覆部位では、対応する位置におけるMB-群の内膜肥厚度より有意の低下がみられた。



##### 心筋梗塞の有無による内膜肥厚度

MBのない2群の間では、心筋梗塞の有無によらず、左冠状動脈起始部から1cmまでの内膜肥厚度に差はみられなかったが、心筋梗塞発生例では、1.5cmから6.0cmの間で、内膜肥厚度は高かった。又、心筋梗塞を生じ、MBを有していた群の内膜肥厚度は、心筋梗塞のないMB+群の内膜肥厚度に比して、左冠状動脈起始部より7.5cmに亘って、高かった。

##### 考察

今回の研究により、MBの長さ・長さ、LAD内のMBの位置など、MBの解剖学的特性は、冠状動脈硬化の自然史を増強することやMBの近位のLAD内の特定の位置に動脈硬化の集中発生をもたらすことにより、MI発生をもたらすことが判明した。冠虚血性症候をもたらす、MBに関して、従来は動脈硬化以外に、MBの収縮による冠狭窄やMB部分の攣縮、運動負荷時などの頻脈などの異常な生理学的状態が、強調されてきたが、今回の研究は、大きな容量をもつMBが、自然に進展する動脈硬化に影響を与えることにより、MIを生じせしめることが明らかとなった。

臨床的には、大抵のMBは、通常、良性の経過を辿る。しかしながら、今回の研究では、MI+MB+群では、LADにおける動脈硬化は、MI+MB-群と同程度に生じるが、MI+MB+群では、MI-MB+群に比して、有意にMBを構成する心筋は厚く、心筋の容量は多かった。

今回の研究で、MIの発生にMBの厚さと長さが重要な役割を果たしていることは明白である。MI+MB+群のLADの内膜肥厚は、MI-MB+群に比して、左冠状動脈入口部から7.5cmに至るまで、高度である。この所見は、高脂血症や高血圧などの危険因子が、前者の群で、動脈硬化の自然史を増強せしめている可能性を否定するものではない。しかしながら、更に細かくみると、MI+MB+群では、MI-MB-群に比して、動脈硬化度は、左冠状動脈入口部から1cmの部分では有意に高度となっている。しかしながら、MI+MB-群とMI-MB-群との間では、このような差異はみられない。このような動脈硬化度の特徴的な所見は、一義的に、

MI+MB+群の MB を構成する心筋の容量の増加によりもたらされたものと考えられる。以前の我々の研究結果も加えて考察すると、MB を構成する心筋の容量の増加は、MB 収縮による LAD に対する圧迫力の増加をもたらすことが容易に想定され、MB 入口部からの血流の逆流を招き、これにより、MB の近位側で、動脈硬化の進展を増強せしめるものと考えられる。MI+MB+群における MB の近位側での動脈硬化の進展は、心筋容量の増加により独立して生じているものと思われる。

本研究は、更に MB を構成する心筋の容量が大きい場合の MB の位置は、MB の近位で、最も高度の動脈硬化を呈する部位も規定することを示した。MI-MB+群では、MB の入口の位置は、最も高度の動脈硬化度を示す LAD 内の内膜の位置と弱い相関を示したが、この関係は、MI+MB+群では、明瞭であった。この説明も、MB を構成する心筋の容量の差異で説明できるが、これは又、MB を構成する心筋の容量、が MB の近位側の LAD 内における動脈硬化の好発部位を規定する決定的な、要因であることを裏書きするものである。その結果、MI+MB+群では、LAD 内において、通常の動脈硬化の好発部位よりも、左冠状動脈入口部に向かって近位側に 2cm 移動していることも判明した。このような関係は、MB-で、MI+、MI-の群の間では見出されなかった。

#### 結論

これまでの研究から、MB に被覆された部位の LAD 内膜には動脈硬化の発生が、著明に抑制されることが知られていたが、今回の研究により、MB の解剖学的特性は、心筋梗塞の独立した先天的解剖学的危険因子として位置づけられ、MB は LAD の動脈硬化発生に関して、「両刃の剣」としての影響があることが明らかとなった。

#### 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 7 件)

①Morita H, Ishikawa Y, Akishima=Fukasawa Y, Oto K, Akasaka Y, Ishii T.  
Histopathological predictor for regional lymph node metastasis in gastric cancer  
Virchows Arch 454:143-51, 2009

②Suzuki T, Akasaka Y, Namiki A, Ito K, Ishikawa Y, Ishii T  
Basic fibroblast growth factor inhibits ventricular remodeling in Dahl salt-sensitive  
Hypertensive rats.  
J Hypertens 26: 2436-44, 2008

③Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, Akasaka Y, Ishii T  
Histopathologic determinants of regional lymph node metastasis in early colorectal cancer  
Cancer 112:924-33, 2008

④Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, Akasaka Y, Tanaka M, Ishii T  
Lymphangiogenesis in myocardial remodeling after infarction  
Histopathology 51:345-53, 2007

⑤Ishikawa Y, Aida S, Tamai S, Akasaka Y, Kiguchi H, Akishima-Fukasawa Y, Ishii T  
Significance of lymphatic invasion and proliferation on regional lymph node metastasis in renal cell carcinoma  
Am J Clin Pathol 128: 198-207, 2007

⑥Akasaka Y, Ono I, Tominaga A, Ishikawa Y, Ito K, Ishii T  
Basic fibroblast growth factor on artificial dermis promotes apoptosis and inhibits expression of alpha-smooth muscle actin, leading to reduction of wound contraction  
Wound Repair Regen 15:379-89, 2007

⑦ Kimura-Matsumoto M, Ishikawa Y, Komiyama K, Murakami M, Ishii T  
Expression of secretory phospholipase A2s in human atherosclerosis development  
Atherosclerosis 196:81-91, 2007

[学会発表] (計 4 件)

①赤坂喜清、小野一郎、伊藤金次、石川由起雄、石井寿晴  
b-FGF による線維芽細胞アポトーシス誘導における Akt キナーゼの関与  
第 9 7 回日本病理学会総会、H20 年 6 月

②鎌田至、石川由起雄、森田宏、伊藤金次、三木一正、石井寿晴  
LYVE-1 抗体、細胞接着因子、MMP 抗体を用いた免疫組織化学による胃癌のリンパ節転移の組織学的因子の解析  
第 9 7 回日本病理学会総会、H20 年 6 月

③赤坂喜清、小野一郎、石川由起雄、藤田和子、伊藤金次、石井寿晴  
b-FGF による筋線維芽細胞アポトーシス発現と瘢痕拘縮抑制  
第 9 6 回日本病理学会総会、H20 年 3 月

④石川由起雄、相田真介、玉井誠一、赤坂喜

清、秋嶋—深澤由里、石井寿晴  
腎細胞癌のリンパ節転移に与えるリンパ管  
侵襲とリンパ管新生の意義  
第96回日本病理学会総会、H20年3月

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

石川由起雄 (ISHIKAWA YUKIO)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：30276894

(3) 連携研究者

なし