

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 15 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590920

研究課題名（和文）

機械的負荷および自律神経活動が心不全心の不整脈易発生基盤に及ぼす影響の解明

研究課題名（英文）

Effects of autonomic nervous activity and mechanical stress on the arrhythmogenesis in heart failure

研究代表者

稲垣 正司（INAGAKI MASASHI）

独立行政法人国立循環器病研究センター・循環動態制御部 室長

研究者番号：80359273

研究成果の概要（和文）：

自律神経刺激および機械的負荷の変化が心筋梗塞後不全心の電気生理学的特性におよぼす時空間的影響を光学的心筋活動電位マッピング法を用いて検討した。

- ① 心筋梗塞後心不全心臓では、交感神経刺激は非梗塞部位では活動電位持続時間を短縮させたが、梗塞部位では活動電位持続時間の短縮は小さかった。その結果、交感神経刺激によって活動電位持続時間の空間的不均一性は大きくなった。迷走神経刺激は、交感神経刺激を同時に行なっている場合に活動電位持続時間を延長させ、空間的不均一性を小さくした。
- ② 心電図上の T 波付近の時相に拡張パルスを加えると拡張パルスにより大きく伸展される梗塞部周辺から期外収縮が発生した。特定の時相に加えた拡張パルスでは期外収縮から心室細動が誘発された。
- ③ 慢性的な迷走神経刺激治療によって不全心の電気的リモデリングは抑制された。

研究成果の概要（英文）：

Using optical transmembrane potential mapping, we investigated the spatiotemporal effects of autonomic nerve stimulation and mechanical stress on the electrophysiological characteristics in heart failure rats after myocardial infarction.

- ① Sympathetic nerve stimulation shortened ventricular action potential duration (APD) in heart failure rats after myocardial infarction. The shortening of APD was larger in the non-infarct area than in the infarct area. As a result, sympathetic nerve stimulation increased inhomogeneity of APD. Vagus nerve stimulation decreased the inhomogeneity of APD.
- ② The volume pulse applied at the T wave of ECG induced a focal excitation. The focal excitation originated from the surrounding areas of infarction. When the volume pulse was applied after a proper coupling interval, the induced focal excitation developed to ventricular fibrillation.
- ③ Vagus nerve stimulation suppressed electrical remodeling in chronic heart failure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：臨床心血管病態学、不整脈、電気生理学

1. 研究開始当初の背景

急性冠疾患の生存率の改善とともに心不全患者は増加傾向にあり、慢性心不全患者の管理はその重要性を増している。慢性心不全患者の死因の約 50%は心室細動などの致死性不整脈による突然死である。また、心臓性突然死による死者は米国では年間 40 万人に達し、その克服は先進各国において国家的な急務と位置づけられている。このため致死性不整脈に対しては精力的な研究が行われているが、慢性心不全患者における致死性不整脈の予測および予防は依然として困難である。

慢性心不全患者における致死性不整脈の予測・予防が困難なことの原因は、電気的リモデリングによる心筋細胞自体のイオンチャンネルの変化や心筋組織の線維化による構造的変化以外にも、自律神経活動や心筋に対する機械的負荷の増大などの修飾因子が不整脈の発生に深く関与していることにある。したがって、慢性心不全患者における致死性不整脈の予測・予防法の確立には、心不全に伴う心筋自体の電気生理学的特性の変化とこれら修飾因子によって形成される不整脈易発生基盤を明らかにすることが不可欠である。

一方、高解像度マッピング実験やコンピュータ・シミュレーションによる研究により、心室細動の本態は電気的興奮媒質である心臓に生じた渦巻き様の興奮波によるリエントリー現象であることが明らかとなってきた。このような機能的リエントリーの発生と維持には媒質である心臓の電気生理学的特性の時空間的分布状況が極めて重要であり、単一心筋細胞の電気的性質などの局所的情報からはその機序を十分に解明することはできない。したがって、慢性心不全における致死性不整脈の易発生基盤を解明するためには、心不全の病態に近い条件で心臓の電気生理学的特性の時空間分布を詳細に計測し、致死性不整脈発生の関係を定量的に解析することが必要である。

2. 研究の目的

本研究では、自律神経活動および機械的負荷の変化が不全心の電気生理学的特性（脱分極および再分極）におよぼす時空間的影響を光学的心筋活動電位マッピング法を用いて詳細に検討し、コンピュータ・シミュレーションによる理論的解析を加えることによって、自律神経活動および機械的負荷という修飾因子の観点から慢性心不全患者における

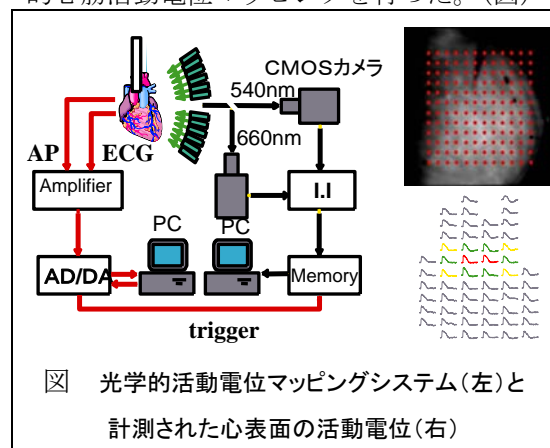
致死性不整脈の易発生基盤を解明する。このために以下の課題を検討する

- ① 正常心臓において、急性の心室負荷や交感神経および迷走神経刺激が電気生理学的特性に及ぼす時空間的影響と不整脈発生機序の検討
- ② 不全心において、急性の心室負荷や交感神経および迷走神経刺激が電気生理学的特性に及ぼす時空間的影響と不整脈発生機序の検討
- ③ 慢性的な自律神経活動（迷走神経）の変化が不全心の電気的リモデリングに及ぼす影響と不整脈発生機序の検討

3. 研究の方法

- ① 正常心臓において、急性の心室負荷や交感神経および迷走神経刺激が電気生理学的特性に及ぼす時空間的影響と不整脈発生機序の検討

ウサギを用いて、迷走神経を頸部で切除、交感神経節星状神経節を交感神経幹から切除した後、迷走神経心臓枝と心臓交感神経を保存しながら心臓を縦郭ごとと摘出することによって、迷走および交感神経刺激が可能な Langendorff 灌流心標本を作製した。自律神経付き Langendorff 灌流心標本の心室にバルーンを挿入し、サーボ・ポンプを用いて心室に対する機械的負荷のコントロールを行った。心筋への応力はバルーン内の圧センサおよび組織標本の力センサから計算した。Langendorff 灌流心標本では心拍動下に光学的的心筋活動電位マッピングを行った。(図)



交感神経刺激および迷走神経刺激を行いながら心表面電位の光学的活動電位マッピングを行い、活動電位の時空間的分布におよぼす影響を検討した。また、心室に挿入したバルーンをサーボ・ポンプを用いて段階的に拡張させて心室に対して段階的な機械的負

荷を与えながら光学的活動電位マッピングを行い、心室への機械的負荷が活動電位およびその空間的分布におよぼす影響を検討した。

② 不全心において、急性の心室負荷や交感神経および迷走神経刺激が電気生理学的特性に及ぼす時空間的影響と不整脈発生機序の検討

ラットの冠動脈結紮により心筋梗塞を作成し、心筋梗塞後心不全モデルを作成した。心筋梗塞作成後から経時的に心エコー検査による心機能評価を行い、心駆出率30%程度の安定した心不全モデルを確立した。

心筋梗塞作成4週後に自律神経付Langendorff灌流心標本を作製し、自律神経刺激および機械的負荷を加えながら光学的活動電位マッピングを行い、心室への機械的負荷が活動電位およびその空間的分布におよぼす影響を検討した。心筋活動電位の空間的变化や期外収縮の易発生部位と梗塞部周辺の部分的除神経部や壁運動異常との関係を比較検討した。

③ 慢性的な自律神経活動(迷走神経)の変化が不全心の電気的リモデリングに及ぼす影響と不整脈発生機序の検討

ラット心筋梗塞モデルにおいて梗塞作成2週間から6週間の迷走神経刺激(20Hz、0.1mA)を行った。コントロール群および迷走神経刺激群からLangendorff灌流心標本を作成し、光学的心筋活動電位マッピングを行った。活動電位持続時間や伝導速度について空間的变化を含めて各群間で検討した。また、免疫組織学的方法によりギャップ結合のリモデリングの変化を検討した。

4. 研究成果

① 正常心臓において、急性の心室負荷や交感神経および迷走神経刺激が電気生理学的特性に及ぼす時空間的影響と不整脈発生機序の検討

正常心臓では、交感神経刺激は活動電位持続時間は短縮させ、その空間的不均一性も小さくした。迷走神経刺激は交感神経刺激を同時に行なっている場合に活動電位持続時間を延長させた。正常心臓においては自律神経刺激による電気的不安定化は小さいと考えられた。

また、ランゲンドルフ灌流心標本において、心室に挿入したバルーンを拡張させて機械的負荷を与えた。小さな伸展(5%)を加えた際には僅かに脱分極したが活動電位は発生しなかった。中等度の伸展(>10%)では局所からの興奮が誘発され、さらに大きな伸展(20%)では組織の広域からの興奮誘発が観察された。心筋壁厚と伸展時の局所歪を計測し、興奮発生部位との関連を検討した。心筋壁厚と伸展時の局所歪の間には相関を認め、

伸展刺激時の興奮発生は局所歪の大きな部位から起こっていった。機械的伸展負荷によって壁厚の薄い部位において大きな歪が生じ興奮が発生することが明らかになった。これは心臓震盪(胸部打撲による突然死)が中等強度の胸部打撲時に発生することと関連しており、心臓震盪の発生機序解明につながる結果と考えられた。

② 不全心において、急性の心室負荷や交感神経および迷走神経刺激が電気生理学的特性に及ぼす時空間的影響と不整脈発生機序の検討

心筋梗塞後心不全心臓では、交感神経刺激は非梗塞部位では活動電位持続時間を短縮させたが、梗塞部位では活動電位持続時間の短縮は小さかった。その結果、交感神経刺激によって活動電位持続時間の空間的不均一性は大きくなった。迷走神経刺激は、交感神経刺激を同時に行なっている場合に活動電位持続時間を延長させ、空間的不均一性を小さくした。心筋梗塞後の心不全心臓においては交感神経刺激により電気的に不安定化し、迷走神経刺激は交感神経刺激により電気的に不安定化した心臓を安定化させると考えられた。

また、ランゲンドルフ灌流心標本の左心室にバルーンを挿入し、パルス状に拡張させて機械的負荷を与えた。心電図上のT波付近の時相に拡張パルスを加えると期外収縮が発生した。期外収縮は拡張パルスにより大きく伸展される梗塞部周辺から発生していた。特定の時相に加えた拡張パルスでは期外収縮から心室細動が誘発された。これは心筋梗塞後心臓における突然死の機序の一部である可能性がある。

③ 慢性的な自律神経活動(迷走神経)の変化が不全心の電気的リモデリングに及ぼす影響と不整脈発生機序の検討

慢性的な迷走神経刺激治療によって、心室重量の減少、心拍出量の増加、左室拡張末期圧の減少を認めた。迷走神経刺激治療によって、活動電位持続時間(APD)は短縮して拡張期(DI)に対するrestitution曲線は平坦となった。また、興奮伝導速度の低下も小さくなり、伝導速度restitution曲線も平坦となった。APDの空間的不均一性には、明らかな変化を認めなかった。迷走神経刺激治療は、心不全心において、心筋の再分極特性および興奮伝播特性の改善によって不整脈の発生を抑制すると考えられた。迷走神経刺激治療が非梗塞部位の電位的特性の不均一性に及ぼす影響は少なかった。また、免疫組織学的検討では、迷走神経刺激によりギャップ結合のリモデリングが抑制されており、伝導速度の低下防止に寄与していると推測された。

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 8 件)

1. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Mizuno M, Kamiya A, Shishido T, Inagaki M, Shirai M, Sano S, Sugimachi M. 2. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Mizuno M, Kamiya A, Shishido T, Inagaki M, Shirai M, Sano S, Sugimachi M. Medetomidine, an $\alpha(2)$ -Adrenergic Agonist, Activates Cardiac Vagal Nerve Through Modulation of Baroreflex Control. *Circ J.* 76: 152-159, 2012
2. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Sugimachi M. Adaptation of the respiratory controller contributes to the attenuation of exercise hyperpnea in endurance-trained athletes. *Eur J Appl Physiol.* 112: 237-251, 2012
3. 阿部誠、テルマ・スガイ・ケイコ、吉澤誠、本間経康、杉田典大、清水一夫、後藤萌、稲垣正司、杉町勝、砂川賢二. 植込み型除細動器用致死性不整脈検出アルゴリズムの高速・高精度化. *生体医工学* 49: 932-938, 2011
4. 阿部誠、テルマ・スガイ・ケイコ、吉澤誠、山家智之、清水一夫、後藤萌、稲垣正司、杉町勝、砂川賢二. 重回帰分析を用いた致死性不整脈検出アルゴリズムに関する検討 *生体医工学* 48: 577-583, 2010
5. Seo K, Inagaki M, Nishimura S, Hidaka I, Sugimachi M, Hisada T, Sugiura S. Structural heterogeneity in the ventricular wall plays a significant role in the initiation of stretch-induced arrhythmias in perfused rabbit right ventricular tissues and whole heart preparations. *Circ Res.* : 176-184, 2010
6. Sugimachi M, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Feedback control of multiple hemodynamic variables with multiple cardiovascular drugs. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009: 2030-2032, 2009
7. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Macroscopic two-pump two-vasculature cardiovascular model to support treatment of acute heart failure. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009: 2365-2368, 2009

8. Sugai TK, Yoshizawa M, Abe M, Shimizu K, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K. Preliminary study on the detection of cardiac arrhythmias based on multiple simultaneous electrograms. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009: 2498-2501, 2009

[学会発表] (計 22 件)

1. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、杉町 勝 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (ドネペジル) とロサルタンの長期併用投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能・長期生存率の改善作用 日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 28 日-31 日、北海道
2. Masashi Inagaki, Meihua Li, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi Vagus Nerve Stimulation in Heart Failure 4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, September 22, 2011, Fukuoka, Japan
3. M. Li, C. Zheng, T. Kawada, M. Inagaki, H. Takaki, M. Sugimachi, Restoration of vagal tone by donepezil, on top of losartan treatment, markedly suppresses ventricular dysfunction and improves long-term survival in chronic heart failure rats. *ESC Congress 2011*, August 27-31, 2011, Paris, France
4. M. Li, M. Inagaki, C. Zheng, T. Kawada, K. Uemura, T. Shishido, M. Sugimachi, Early vagal stimulation markedly prevented cardiac dysfunction in rats after acute myocardial infarction in addition to suppressing arrhythmic death. *ESC Congress 2011*, August 27-31, 2011, Paris, France
5. C. Zheng, M. Li, T. Kawada, M. Inagaki, T. Takaki, M. Sugimachi, K. Uemura, M. Arikawa, Y. Kakinuma, T. Sato Fluid restriction improves cardiac function and survival in rats with chronic heart failure. *ESC Congress 2011*, August 27-31, 2011, Paris, France
6. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Restoration of vagal tone by donepezil, on top of losartan treatment, markedly improves long-term survival in chronic heart failure rats 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会、2011 年 8 月 3 日-4 日、神奈川
7. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Masaru

- Sugimachi. Vagal stimulation promotes activation of cardiac stem cells in acute myocardial infarction rats 第75回日本循環器学会総会・学術集会、2011年8月3日-4日、神奈川
8. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、杉町 勝 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬の併用投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能・長期生存率の改善作用 第32回日本循環制御医学会総会、2011年6月10日-11日、富山
 9. 日高 一郎、稲垣 正司、杉町 勝 GPGPUを用いた心臓電気活動シミュレーション 第50回日本生体医工学大会、2011年4月29日-5月1日、東京
 10. 日高 一郎、稲垣 正司、杉町 勝 GPGPUを用いた心臓電気活動の高速シミュレーションとリアルタイムレンダリングシステムの開発 第50回日本生体医工学大会、2011年4月29日-5月1日、東京
 11. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi Vagal Stimulation Markedly Suppressed Arrhythmic Death Prevented Cardiac Dysfunction in Rats after Acute Myocardial Infarction CSDS2010, September 23-26, 2010, Fukuoka, Japan
 12. 阿部誠、テルマ ケイコ スガイ、吉澤誠、清水一夫、後藤萌、稲垣正司、杉町勝、砂川賢二 重回帰分析を用いた致死性不整脈検出アルゴリズムに関する検討 生体医工学シンポジウム 2010 (JBMES2010)、2010年9月10日-11日、北海道
 13. Sugimachi, Masaru Sunagawa, Kenji Uemura, Kazunori Kamiya, Atsunori Shimizu, Shuji Inagaki, Masashi Shishido Toshiaki Estimated Venous Return Surface and Cardiac Output Curve Precisely Predicts New Hemodynamics after Volume Change IEEE EMBS2010, August 31- September 4, 2010, Buenos Aires, Argentina
 14. S. Shimizu, T. Akiyama, T. Kawada, M. Inagaki, A. Kamiya, T. Shishido, S. Sano, M. Shirai, M. Sugimachi Medetomidine, an alpha2 adrenergic agonist enhances acetylcholine release from cardiac vagal nerve endings through central action. ESC Congress 2010, August 28- September 1, Stockholm, Sweden
 15. 日高 一郎、稲垣 正司、杉町 勝 Computer simulation of cardiac excitation using general-purpose graphics processing unit(GPGPU) 第49回日本生体医工学大会、2010年6月25日-27日、大阪
 16. 稲垣 正司 未来先進治療を支えるシミュレーション技術 - 生体のマルチスケール・マルチフィジックスシミュレーション 第31回日本循環制御医学会総会、2010年5月28日-29日、大阪
 17. 日高 一郎、稲垣 正司、杉町 勝 GPGPUを用いた心臓電気活動シミュレーションの高速化 第31回日本循環制御医学会総会、2010年5月28日-29日、大阪
 18. 李 梅花、稲垣 正司、鄭 燦、川田 徹、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝 急性期からの迷走神経の慢性電気刺激は心筋梗塞ラットの致死性不整脈と心臓リモデリングを抑制する 第31回日本循環制御医学会総会、2010年5月28日-29日、大阪
 19. Masashi Inagaki, Satoko Hirabayashi, Kinya Seo, Toshiaki Hisada, Masaru Sugimachi. Mechanisms of Stretch-Induced Arrhythmias: A Multiphysics Simulation Study of Mechanoelectric Feedback 第74回日本循環器学会総会・学術集会、2010年3月5日-7日、京都
 20. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Toshiaki Shishido, Atsunori kamiya, Masashi Inagaki, Mikiyasu Shirai, Masaru Sugimachi, Medetomidine, an α 2-Adrenergic Agonist, Directly Activates Cardiac Parasympathetic Nerve 第74回日本循環器学会総会・学術集会、2010年3月5日-7日、京都
 21. Sugai, TelmaKeiko Yoshizawa, Makoto Abe, Makoto Inagaki, Msashi Sugimachi, Masaru Shimizu, Kazuo Sunagawa, Kenji Preliminary Study on the Detection of Cardiac Arrhythmias based on Multiple Simultaneous Electrograms. IEEE EMBC2009, September 2-7, Minneapolis, USA
 22. 上村 和紀、稲垣 正司、清水 一夫、根本 和人、杉町 勝 除細動器・心臓再同期装置に組み込み可能な、心拍出量モニターシステム 第48回日本生体医工学大会 JSMBE、2009年4月23日-25日、東京
- [図書] (計1件)
1. S Hirabayashi, M Inagaki, T Hisada, and M Sugimachi. Effects of Wall Stress on the Dynamics of Ventricular

Fibrillation: A Computer Simulation
Study of Mechanoelectric Feedback in
“Mechanosensitivity of the Heart”,
Springer, 2009

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲垣 正司 (INAGAKI MASASHI)

独立行政法人国立循環器病研究センター
・循環動態制御部・室長

研究者番号：80359273

(3) 連携研究者

李 梅花 (LI MEIHUA)

独立行政法人国立循環器病研究センター
・循環動態制御部・研究員

研究者番号：60443496

日高 一郎 (HIDAKA ICHIRO)

独立行政法人国立循環器病研究センター
・循環動態制御部・研究員

研究者番号：70443497

平林 智子 (HIRABAYASHI SATOKO)

東京大学・大学院生

(2009年)

瀬尾 欣也 (SEO KINYA)

東京大学・大学院生

(2009年)