

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06776

研究課題名(和文) In silico解析による致死性不整脈トリガーの発生機序解明

研究課題名(英文) Mechanisms of triggered activity in lethal arrhythmias: in silico study

研究代表者

津元 国親 (TSUMOTO, Kunichika)

金沢医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70353331

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、心臓突然死に關与する心室性不整脈発症のきっかけ(トリガー)として知られる撃発活動の発生機序を明らかにすることで、突然死を未然に防ぐための方法論開発を目標に実施された。心室筋細胞の活動電位における再分極異常である早期後脱分極(Early afterdepolarization: EAD)は、心室性致死性不整脈のトリガーであると考えられてきた。本研究により、心室組織内でEADが連鎖的に発生することで形成された高電位局所領域の境界形状により撃発活動が形成されることを明らかにした。本成果は、撃発活動の発生機序に基づいた致死性不整脈の新たな発症予防法の確立に資する重要な理論的成果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

突然死の主要因である心室性不整脈(心室頻拍・心室細動)をもたらすきっかけとなる撃発活動が形成される電気生理学的メカニズムが明確になった。そして本研究で明らかとなった撃発活動の発生機序に基づいて、致死性不整脈発生の新たな予測法や予防法といった方法論の確立へと発展することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Early afterdepolarization (EAD), a repolarization abnormality of the action potential in ventricular myocytes, has been considered a trigger for lethal arrhythmias. Our purpose of this study was to clarify mechanisms of triggered activity formation, which is referred to as the phenomena that trigger ventricular arrhythmia onsets, and our goal was to establish a novel methodology based on the theoretical mechanisms to prevent sudden death. In the present study, we have shown that the triggered activity was created by forming local regions maintained at high potentials derived from the chained occurrence of EADs within the ventricle, and the specific shapes of the local region boundary. Furthermore, we found that the triggered activity has a directionality by stimulating the tissue from multiple directions and examining the dynamics of the excitation propagation. Our findings offer insights into a deeper understanding of the triggered activity for arrhythmia prevention.

研究分野：心臓電気生理学

キーワード：生理学 不整脈 細胞・組織 生物物理 フィジオーム

1. 研究開始当初の背景

心臓（循環器）疾患は、我が国における死亡原因の上位を占めてきた。なかでも心室性不整脈は突然死の危険性が高い。例えば、QT 延長症候群と診断された患者では、torsades de pointes (TdP) と呼ばれる多形性心室頻拍がしばしば観察される。このTdPが持続すると心室細動へと移行する危険性、つまり突然死の危険性が高くなる。臨床においては、心室筋細胞の活動電位に早期後脱分極（early afterdepolarization: EAD）がTdPの発生に先行して診られることが報告され、EADが心室性不整脈の「トリガー」（撃発活動）であると考えられてきた。このトリガーの発生を予測することは、突然死を防ぐ上で重要な問題であるにも関わらず、殆ど手付かずのままであった。

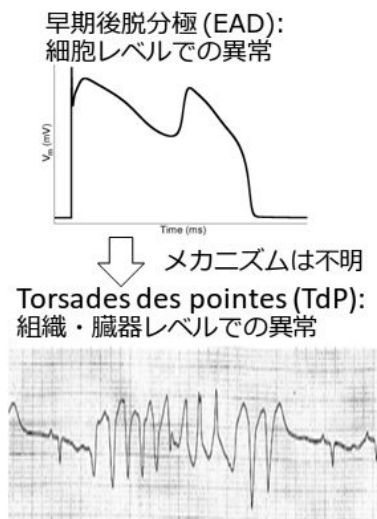


図1：早期後脱分極と torsades de pointes との間を取り持つ機序は不明。

2. 研究の目的

心電図における QT 時間の過剰な延長は、TdP といった心室性不整脈の発生の危険性を高める。QT 時間は、心室筋細胞の活動電位持続時間に等しく、その過剰な QT 間隔の延長は EAD の発生を誘発する可能性が高まる。しかしながら、心電図 QT 間隔の延長（EAD の発生）が TdP の発生にどのように関与しているのか、そして EAD が TdP を惹起するメカニズムが何かは未だ明らかではない（図1）。本研究は、心室性致死性不整脈発生のきっかけである「撃発活動」の発生機序を明らかにし、突然死の予防を可能にする新たな方法論の開発を目標とした。

3. 研究の方法

本研究は、EAD が同期的に発生する島（クラスター）が心室組織内に分布すると仮定し、どのような条件で TdP の発生が促進されるのか、そしてその発生の仕組みが何かを学術的問いとして設定した。この問いに答えるため、コンピュータ（silicon）上で、心室組織の計算モデル構築（図2）と興奮伝播シミュレーション（in silico）解析により上記目的を達成した。

心室壁（図2上）から6cm角の組織を切り出し、心筋線維が垂直方向に一様に分布していると仮定した（図2中）。さらに100 μ m立方体のヒト心室筋細胞ユニットがギャップジャンクションによって電氣的に結合すると仮定し、この心筋ユニッ

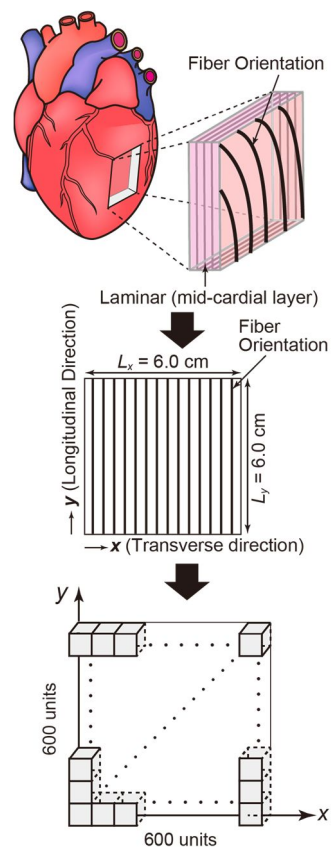


図2：心室シートモデル。

トを2次元的に配列して6cm角のヒト心筋組織モデルを構築した(図2下)。ヒト心室筋細胞ユニットの膜電位変化は、倉田等(Kurata et al., 2005)や tenTuscher 等(Ten Tusscher and Panfilov, 2006)によって提案された心室筋数理細胞モデルダイナミクスに従うものとする。

撃発活動生成メカニズムを明らかにするため、(1)組織中央にEADを引き起こす細胞ユニット群(島、クラスター)が存在し、焦点興奮波として撃発活動が生み出される、さらには(2)組織内に複数のEADクラスターが分布し、クラスター間の相互作用の結果、撃発活動が形成されると仮説立てた。(1)ではEADクラスターの大きさを様々に変えて撃発活動形成の有無を調べた。(2)では、組織内のEADクラスター分布様式、個々のEADクラスターの大きさ、配置間隔などを変えて撃発活動形成の有無を検討した。

細胞モデルの違いが撃発活動形成に及ぼす影響を調べた。倉田等によって提案されたモデルを使った検討から、tenTuscher 等によって提案されたヒト心室筋細胞モデルに置き換え、上記と同様の検討を行った。

4. 研究成果

本研究は、心室性不整脈発症のきっかけとなる現象として知られる「撃発活動」の発生機序を明らかにすることで、突然死を未然に防ぐための方法論開発を目標に実施された。心室筋細胞の活動電位が終了する前に一過性に脱分極する「早期後脱分極(Early afterdepolarization: EAD)は、心室頻拍・心室細動といった致死性不整脈のトリガーであると考えられてきた。本研究によって、(1)心室組織内におけるEADの連鎖的発生に起因した高電位の局所領域形成、(2)形成された局所領域の境界面の特異的形狀、の2つの条件が揃うことで撃発活動が形成されることを明らかとした。さらに、心室組織の催不整脈基質の特徴を明らかにし、撃発活動の指向性を見出した。詳細を以下に示す。

(1) EADクラスターと撃発活動生成

はじめに2次元心室筋シート上にEADを惹起する細胞群が存在すると仮定して興奮伝播ダイナミクスを検討した。EADクラスターサイズを4cm角サイズまで変化させたが撃発活動の形成をみることが出来なかった(図3上)。つまり心室頻拍を誘発することはなかった。本結果は、EADが必ずしもTdPを誘発するわけではないことを示している。

次に、心室組織内でEADクラスターがモザイク状に分布していると仮定した場合の興奮伝播ダイナミクスを検討した(図3下)。 N^2 ($N=4, 9, 16, 25$) 個のEADクラスターが組織内に分布した時、そのEADクラスターの数、クラスターサイズ、クラスター間距離によって撃発活動は生成されることがわかった。EADが連鎖的に発生することで組織内に高電位に維持された局所領域が形成された(例えば図3下、刺激後800ms経過時のパネルにおける黄色の領域を参照)。撃発活動の形成は、この局所領域の境界が凹曲面を含みかつ、その凹境界の曲率に依存することを明らかにした(Tsumoto et al., CMPB, 2023)。

一方、心室組織を多方向から刺激し、撃発活動形成の詳細を検討することで心室組織の催不整脈基質の特徴付けを行った。その結果、刺激入力の方角に関わらず、心筋線維走向方向に沿って必ず撃発活動が形成される、すなわち指向性を伴った撃発活動が形成される事を見出した。この成果は現在論文として投稿中である。

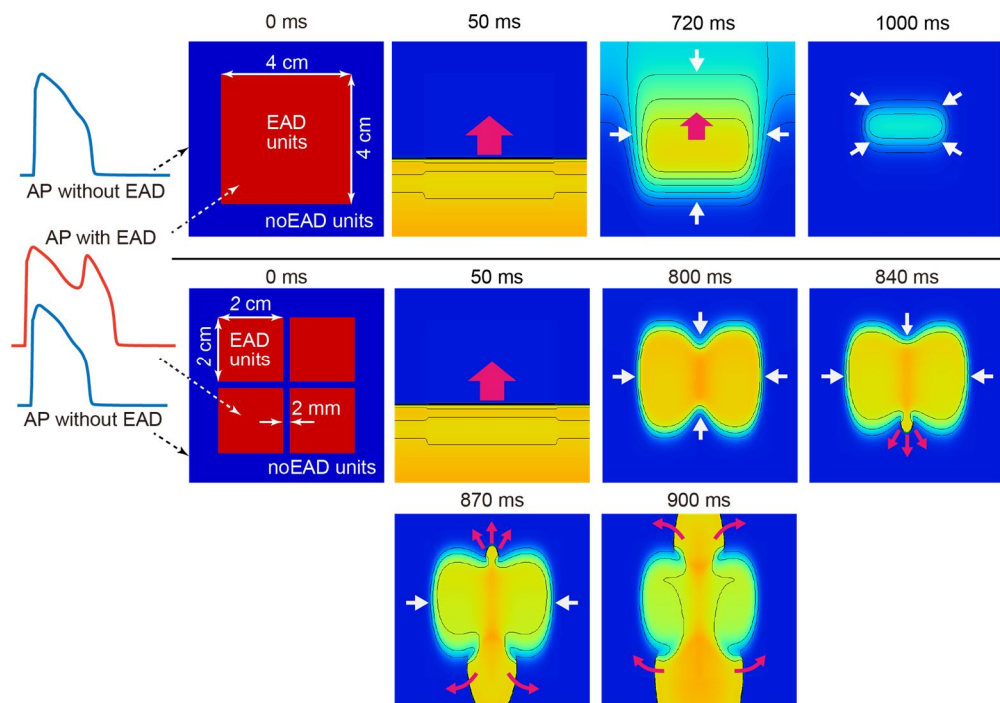


図3：撃発活動の生成による旋回性興奮波（心室頻拍）の発生。（上）：1 EAD クラスターを配置した場合の興奮波ダイナミクスの活動電位マップ。（下）4つの EAD クラスターを配置した時の興奮波ダイナミクスの活動電位マップ。赤矢印は脱分極波面の進行方向を示している。

（2）撃発活動生成メカニズムと心室筋細胞モデル依存性

撃発活動形成の普遍性（モデル依存性の有無）を確かめるために、Kurata 心筋細胞モデルに変えて、ten Tusscher 等によるヒト心室筋モデル（TP06 モデル）から心室組織モデルを構成した。この心室組織モデルを利用して、（1）と同様の検討を行った。しかし、TP06 モデルでの撃発活動形成条件を得ることができなかった。活動電位の再分極特性の違いが影響していると予想している。この点は更なる検討が必要である。

（3）撃発活動発生予測と予防法の開発

TdP が発症した場合 Mg^{2+} の静脈投与が奏功することが臨床的に認知されている。また β 遮断薬は、LQT 患者において不整脈の発生を予防するために処方される。予防薬・治療薬の多様化は、治療選択性を高めるために重要である。そこで最後に、イオンチャネル電流制御による撃発活動生成抑制を検討した。我々のグループによる先行研究成果に基づき、一過性外向き K^+ チャネル電流 (I_{to}) の制御に着目した。撃発活動を生成する EAD クラスター配置条件下にあって、 I_{to} の抑制は、撃発活動の生成のみならず EAD の発生自体を抑制できる可能性を見出した。本成果は、撃発活動の発生機序に基づいた突然死予防の新たな方法論創出に資する重要な理論的成果であり、今後の展開の基礎になるものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tsumoto Kunichika, Shimamoto Takao, Aoji Yuma, Himeno Yukiko, Kuda Yuhichi, Tanida Mamoru, Amano Akira, Kurata Yasutaka	4. 巻 240
2. 論文標題 Theoretical prediction of early afterdepolarization-evoked triggered activity formation initiating ventricular reentrant arrhythmias	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Computer Methods and Programs in Biomedicine	6. 最初と最後の頁 107722 ~ 107722
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cmpb.2023.107722	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tsumoto Kunichika, Kurata Yasutaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Bifurcations and Proarrhythmic Behaviors in Cardiac Electrical Excitations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 459 ~ 492
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biom12030459	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kunichika Tsumoto, Takao Shimamoto, Yuma Aoji, Yukiko Himeno, Akira Amano, Yasutaka Kurata.
2. 発表標題 Possible anisotropy-based directivity in EAD-induced triggered activity that leads to reentrant tachyarrhythmias
3. 学会等名 第69回日本不整脈心電学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津元国親、島本貴生、青地悠馬、九田裕一、谷田守、天野晃、倉田康孝
2. 発表標題 心室性不整脈発症に關与する撃発活動形成の理論的機序： in silico研究
3. 学会等名 第32回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 倉田康孝、津元国親、九田裕一、谷田守
2. 発表標題 ヒト洞結節自動能の非線形力学的発生機序：数理モデル細胞の分岐解析による理論的検証
3. 学会等名 第32回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津元国親、島本貴生、青地悠馬、九田裕一、谷田守、天野晃、倉田康孝
2. 発表標題 心室不整脈の起点としてのEAD誘発撃発活動形成の指向性
3. 学会等名 2023年度 生理学研究所心血管研究会「炎症・免疫系と心血管系の相互作用から切り拓く循環生理機能の解析」
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津元国親、島本貴生、青地悠馬、天野晃、倉田康孝
2. 発表標題 第III群抗不整脈薬の催不整脈作用による致死的不整脈の起点としてのEAD誘発撃発活動形成の指向性
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津元国親、倉田康孝
2. 発表標題 医工・情報学から明かされる心臓不整脈の発生メカニズム
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 倉田康孝、津元国親、九田裕一、谷田守
2. 発表標題 洞結節における生理的自動能の発生機序：数理モデルの分岐解析による膜クロックおよびCa ²⁺ クロックの役割
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 九田裕一、倉田康孝、池田崇之、谷田守、津元国親、芝本利重、米倉秀人
2. 発表標題 HL-1マウス心房筋細胞における自動能の発生機序：膜クロックとCa ²⁺ クロックの役割
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kunichika Tsumoto, Takao Shimamoto, Yuma Aoji, Yuhichi Kuda, Mamoru Tanida, Akira Amano, Yasutaka Kurata.
2. 発表標題 Linking the early afterdepolarization in cardiomyocyte models of long QT syndrome type 2 to reentrant arrhythmia
3. 学会等名 The 39th Congress of The International Union of Physiological Sciences (IUPS2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津元国親、島本貴生、青地悠馬、天野晃、倉田康孝
2. 発表標題 How early afterdepolarization triggers lethal arrhythmias in long QT syndrome type 2: a computational study
3. 学会等名 第68回日本不整脈心電学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津元国親、島本貴生、青地悠馬、九田裕一、谷田守、姫野友紀子、天野晃、倉田康孝
2. 発表標題 不整脈トリガーは如何にして発生するのか：数理モデル解析からの予測
3. 学会等名 生理学研究所 心血管研究会2022「比較統合生理学的観点からの循環生理の解析」（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津元国親、島本貴生、青地悠馬、九田裕一、谷田守、姫野友紀子、天野晃、倉田康孝
2. 発表標題 EADの発生を契機とする心室性不整脈の発生機序：in silico研究
3. 学会等名 第69回中部日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津元国親、島本貴生、青地悠馬、九田裕一、谷田守、姫野友紀子、天野晃、倉田康孝
2. 発表標題 一過性外向きK ⁺ チャネル電流の抑制：QT延長症候群におけるリエントリー性不整脈発生の予防可能性
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津元国親、青地悠馬、島本貴生、姫野友紀子、天野晃、九田裕一、谷田守、倉田康孝
2. 発表標題 EADの発生をきっかけとする致死性不整脈の発生機序：in silico研究
3. 学会等名 日本生理学会 第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津元国親, 島本貴生, 青地悠馬, 天野晃, 九田裕一, 谷田守, 倉田康孝
2. 発表標題 心室不整脈トリガーの発生機序: シミュレーション研究.
3. 学会等名 第68回中部日本生理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津元国親, 島本貴生, 青地悠馬, 九田裕一, 谷田守, 天野晃, 倉田康孝
2. 発表標題 QT延長症候群2型における早期後脱分極を介した致死性不整脈の発生メカニズム: in silico研究.
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津元国親, 島本貴生, 青地悠馬, 九田裕一, 谷田守, 天野晃, 倉田康孝
2. 発表標題 QT延長症候群2型モデルで発生するスパイラルリエントリーの開始メカニズム: シミュレーション研究からの洞察
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津元国親
2. 発表標題 心臓における興奮伝播の崩壊: 心臓不整脈.
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

HPSC News, vol.14 致死性不整脈発生メカニズムの解明
<http://www.hpc.cmc.osaka-u.ac.jp/hpsc-news/vol14/>
致死性不整脈の発生メカニズムの理解とその制御方法の確立
<http://www.hpc.cmc.osaka-u.ac.jp/research/20220513-10/>

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	倉田 康孝 (KURATA Yasutaka) (00267725)	金沢医科大学・医学部・教授 (33303)	

	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
研究協力者	島本 貴生 (SHIMAMOTO Takao)	立命館大学・生命科学部・大学院生	
研究協力者	青地 悠馬 (AOJI Yuma)	立命館大学・生命科学部・大学院生	
研究協力者	姫野 友紀子 (HIMENO Yukiko)	立命館大学・生命科学部・助教	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	天野 晃 (AMANO Akira)	立命館大学・生命科学部・教授	
研究協力者	九田 裕一 (KUDA Yuhichi)	金沢医科大学・医学部・講師	
研究協力者	谷田 守 (TANIDA Mamoru)	金沢医科大学・医学部・准教授	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関