

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591087

研究課題名(和文) 心筋梗塞後の初期リモデリングおよび不整脈に対する一時的迷走神経刺激治療法の開発

研究課題名(英文) Development of short-term vagus nerve stimulation therapy for the treatment of ventricular remodeling and arrhythmias after myocardial infarction

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・研究所・室長

研究者番号：80359273

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：社会の高齢化、肥満の増加、各種心疾患の治療の進歩に伴い、心不全の患者数は増加の一途をたどっている。心不全の基礎疾患には心筋梗塞が最も多く、心筋梗塞後にいかに心不全の発症を防止するかが、重要な課題となっている。本研究では、心筋梗塞後の心臓リモデリングおよび不整脈を抑制するために、心筋梗塞急性期に行う短期的迷走神経刺激治療法を開発した。

急性心筋梗塞に対する再灌流治療後に3日間の迷走神経刺激を行うことにより梗塞サイズを縮小させることができた。また、心筋梗塞急性期に低侵襲に迷走神経刺激を行うために、経血管的迷走神経刺激用のカテーテルを試作した。

研究成果の概要(英文)：The worldwide prevalence of heart failure that is the final pathway for various cardiovascular diseases is rising with the aging populations, a growing incidence of obesity, and significant healthcare improvements. Myocardial infarction is the most common underlying disease of heart failure, and it has been an important issue how the onset of heart failure is prevented after myocardial infarction. In this study, we developed short-term vagus nerve stimulation therapy for the treatment of ventricular remodeling and arrhythmias after acute myocardial infarction.

Short-term (3days) vagus nerve stimulation after reperfusion therapy reduced myocardial infarction size. Our intravascular vagus nerve stimulation catheter enables less invasive vagus nerve stimulation after acute myocardial infarction.

研究分野：循環器病学

キーワード：心筋梗塞 心不全

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、慢性心不全患者の治療はその重要性を増している。心不全患者の予後は、遮断薬・ACE 阻害薬・ARB などの内科的薬物療法、補助循環装置を含めた外科的治療法の発達にもかかわらず、依然として不良である。近年では再生医療による治療が精力的に研究されているが、確立されるには至っていない。従って、心筋梗塞後に心不全への進展を防止する治療法の開発は、現在においても極めて重要な課題である。心筋梗塞発症後には、心拍出量の低下・残存心筋への負荷の増大に代償するために、心臓の拡大、心筋の肥大、癒痕組織の形成、神経液性因子の反応、各種サイトカインの活性化、酸化ストレスの増大など様々な心臓リモデリング過程が発生する。この心臓リモデリング過程は梗塞後3日以内に梗塞巣・梗塞周囲に起こる初期リモデリングと梗塞後3日以降に心臓全体の構造変化として起こる後期リモデリングに分けられる。初期リモデリングのひとつは、梗塞巣の拡大を伴う expansion と呼ばれる現象である。Expansion では、炎症細胞の浸潤・細胞外マトリックスにおける MMPs 活性化とコラーゲン変性による心筋細胞のスリップ、心筋細胞の伸展や破裂などにより、心室壁の菲薄化と心室拡張が起きる。心室壁菲薄化と心室拡張は心室壁応力を増加させ、梗塞巣周囲や遠隔部位の残存心筋細胞の肥大化をもたらす。また、心拍出量の低下に伴い交感神経系や RAA 系を活性化され、これによって心筋細胞の肥大化が惹起される。心筋梗塞急性期の治療においては、慢性期における後期リモデリングを予防する意味でも、初期リモデリングの抑制は極めて重要と考えられる。

近年、副交感神経系が様々な病態において抗炎症作用や抗アポトーシス作用を示し、肝臓や肺などでは前駆細胞の誘導・分化・増殖に関与することが報告されている。これらの研究から、心筋梗塞発症後の初期に迷走神経刺激によって一時的に副交感神経系を賦活化させることによって、心負荷の軽減、抗アポトーシス効果や抗炎症作用、心臓内心筋幹細胞の賦活化などを介して、直接的・間接的に初期リモデリング過程を抑制して心不全の発症を防止できる可能性があると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、心筋梗塞急性期に行う短期間の迷走神経刺激によって、その後の心不全の進展や致死性不整脈の発生を防止する方法の開発を行うことを目的とした。このために、以下の二つの課題を実施した。

(1) 心筋梗塞急性期の短期間迷走神経刺激が心筋梗塞後の心臓リモデリングや致死性不整脈発生に及ぼす影響を検討する。

(2) 心筋梗塞急性期に一時的な迷走神経刺

激を臨床で可能にするために、経血管的または内視鏡手術による低侵襲な迷走神経刺激方法を開発する。

3. 研究の方法

(1) 心筋梗塞急性期の短期間迷走神経刺激が心筋梗塞後の心臓リモデリングに及ぼす影響の検討

心筋梗塞急性期の短期間迷走神経刺激の治療効果の検討

麻酔下のミニブタに右側開胸を行い、胸部右迷走神経に神経刺激電極の植え込みを行った。2週間後に、麻酔下に PTCA 用バルーンを用いて経皮的に左冠動脈前下行枝近位部を90分間閉塞し、その後再灌流した。迷走神経刺激治療群と非治療群に無作為に振り分けて、治療群では再灌流後30分より平均心拍数を10~20%低下させる強度で20Hzの間歇的迷走神経刺激(10秒オン、50秒オフ)を3日間行った。梗塞作成前、再灌流2時間後、1週間後、4週間後、12週間後に心エコーによる心機能評価、スワンガンツ・カテーテルによる血行動態評価、コンダクタンス・カテーテルを用いた圧・容積関係評価を行い、12週間後に梗塞サイズを評価した。

イヌ虚血再灌流モデルの確立

心筋梗塞急性期の経静脈的迷走神経刺激による治療効果を確認するために、イヌ虚血再灌流モデルの確立を試みた。麻酔下に、冠動脈造影を行い、左冠動脈前下行枝と交通する側副血行路を確認した。マイクロカテーテルを用いて、前述の側副血行路に塞栓用コイルを留置して閉塞した。PTCA 用バルーンを用いて左冠動脈前下行枝近位部を180分間閉塞し、その後再灌流した。2週間後に血行動態を評価した後、梗塞サイズを評価した。

(2) 心筋梗塞急性期に一時的な迷走神経刺激が可能な低侵襲迷走神経刺激方法の開発

内視鏡的迷走神経刺激電極装着方法の開発

内視鏡的に胸部迷走神経に装着可能な神経刺激電極を試作した。麻酔下のイヌに胸腔鏡システムを用いて試作電極の植え込みを行い、覚醒後に、神経刺激に対する心拍応答を検討した。

経静脈的迷走神経刺激法の開発

市販されているバスケット型カテーテルを改良して神経刺激用カテーテルを試作した。試作カテーテルを麻酔下のミニブタおよびイヌの上大静脈に留置し、上大静脈内から迷走神経を刺激して刺激強度と心拍応答の関係を検討した。さらに、覚醒状態で3日間留置を継続し、心電図の連続記録を行いながら間歇的迷走神経刺激を行った。また、3日後に麻酔下に刺激強度と心拍応答の関係を再検査し、X線により電極移動を評価した。

4. 研究成果

(1) 心筋梗塞急性期の短期間迷走神経刺激が心筋梗塞後の心臓リモデリングに及ぼす

影響の検討

心筋梗塞急性期の短期間迷走神経刺激の 治療効果の検討

心拍量・左室拡張末期圧・左室圧最大微分値・左室収縮末期エラストランスなどの血行動態の指標や、心エコー上の左室拡張末期径・左室駆出率には、非治療群と治療群に有意な差を認めなかった。しかしながら、左室梗塞領域は、非治療群（18.5%）に対し治療群（1.3%）で有意に縮小していた。（図1）

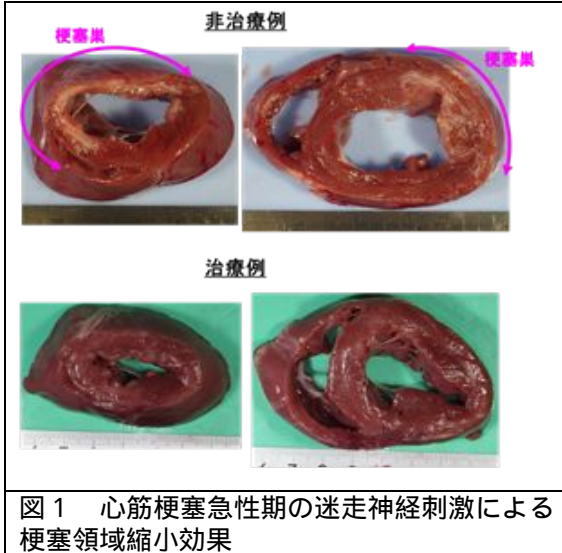


図1 心筋梗塞急性期の迷走神経刺激による梗塞領域縮小効果

イヌ虚血再灌流モデルの確立

イヌは側副血行路が豊富なため、PTCA用バルーンを用いて左冠動脈前下行枝近位部を閉塞するだけでは十分な虚血状態を作ることには困難であった。梗塞サイズは側副血行路の状態により0%~20%と変化し、安定したモデルとはならなかった。塞栓用コイルを用いて側副血行路を閉塞することは可能で（図2）側副血行路を閉塞した後に左冠動脈前下行枝近位部を閉塞することによって安定した梗塞サイズ（30%~40%）を得ることが可能であった。本法によって、イヌにおいても、虚血再灌流による心筋障害を安定して作成可能であり、種々の実験に応用可能と考えられた。

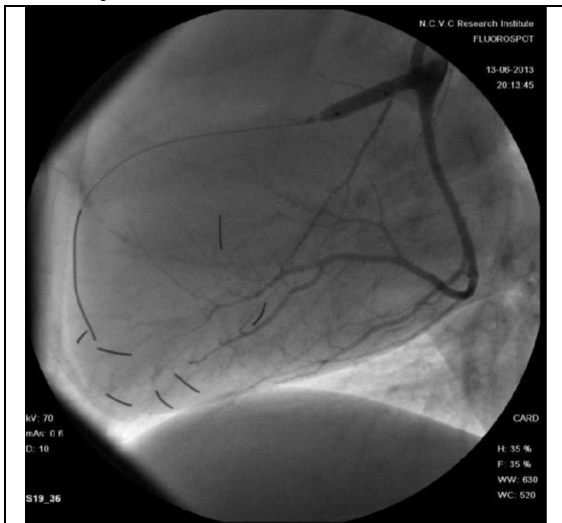


図2 塞栓用コイルによる側副血行路の閉塞

(2) 心筋梗塞急性期に一時的な迷走神経刺激が可能な低侵襲迷走神経刺激方法の開発

内視鏡的迷走神経刺激電極装着方法の開発

内視鏡を使用した低侵襲手術により胸部迷走神経に神経刺激電極を装着する治具および装着手技の開発を行い、約30分で電極を装着する手技を確立した。（図3）装着した電極により安定した迷走神経刺激が可能であった。

心筋梗塞急性期の一時的迷走神経刺激のために胸腔鏡手術を行うことは現実的ではないが、本法は慢性心不全に対する迷走神経刺激治療における電極植え込み方法として応用が期待できる。

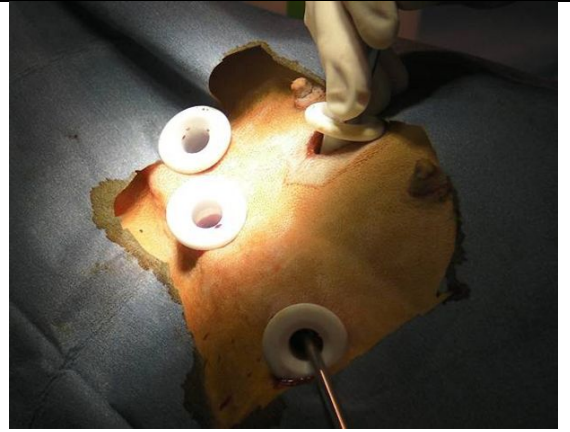


図3 胸腔鏡による迷走神経刺激電極の胸部迷走神経への植え込み

経静脈的迷走神経刺激法の開発

試作カテーテルを用いてミニブタの上大静脈内で心拍数の低下を指標に迷走神経刺激に最適な部位を探索した。麻酔下において、全例において血管内からの迷走神経刺激によって心拍数を10%以上低下させることが可能であった。しかしながら、わずかな体位変換によって電極が移動するため、継続した神経刺激は困難であった。血管造影の結果、刺激至適部位付近で上大静脈は大きく屈曲していることが明らかとなり、ミニブタでは3日間にわたって安定して迷走神経刺激が可能なカテーテルを作成することは困難と考えられた。

試作カテーテルを用いてイヌの上大静脈内で心拍数の低下を指標に迷走神経刺激に最適な部位を探索した。麻酔下において、全例において血管内からの迷走神経刺激によって心拍数を10%以上低下させることが可能であった。イヌでは体位変換等による刺激効果の低下は少なく留置が可能であった。3日間の連続心電図記録では刺激に一致した心拍低下が確認され、3日後の刺激に対する心拍応答も維持されていた。（図4）また、X線でも電極の移動は5mm以内であった。

イヌの上大静脈と迷走神経の走行はヒトと類似していることが知られており、本研究で開発したカテーテルを用いて臨床でも経静

脈的迷走神経刺激が可能と考えられる。開発力テールは心筋梗塞急性期の一時的迷走神経刺激治療への応用が期待される。

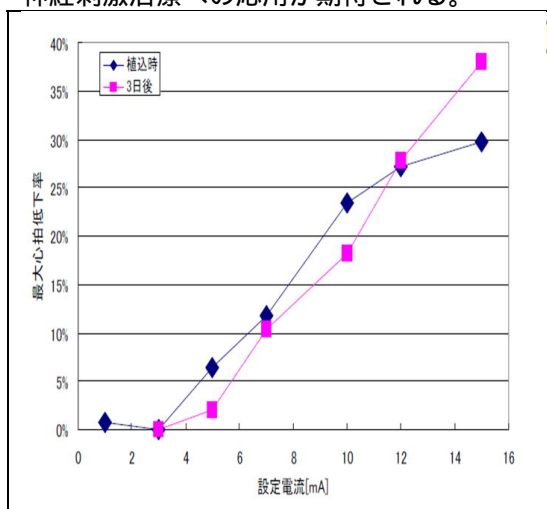


図4 植え込み時（青）及び植込み3日後（ピンク）の刺激強度と心拍応答の関係

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. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M. Adding the acetylcholinesterase inhibitor, donepezil, to losartan treatment markedly improves long-term survival in rats with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(10): 1056-1065. 査読有.
2. Seo K, Inagaki M, Hidaka I, Fukano H, Sugimachi M, Hisada T, Nishimura S, Sugiura S. Relevance of cardiomyocyte mechano-electric coupling to stretch-induced arrhythmias: Optical voltage/calcium measurement in mechanically stimulated cells, tissues and organs. *Prog Biophys Mol Biol*. 2014; 115(2-3): 129-139. 査読有.
3. Uemura K, Inagaki M, Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M. A novel technique to predict pulmonary capillary wedge pressure utilizing central venous pressure and tissue Doppler tricuspid/mitral annular velocities. *Heart Vessels*. 2014 (in press) 査読有.
4. Miyamoto T, Bailey DM, Nakahara H, Ueda S, Inagaki M, Ogoh S. Manipulation of central blood volume and implications for respiratory control function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014 Jun 15;306(12):H1669-78. 査読有.

5. Zheng C, Li M, Kawada T, Uemura K, Inagaki M, Sugimachi M. An intelligent flow control system for long term fluid restriction in small animals. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013; 2013: 4533-4536. 査読有.
6. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Shishido T, Sugimachi M. Donepezil markedly improves long-term survival in rats with chronic heart failure after extensive myocardial infarction. *Circ J*. 2013; 77(10): 2519-2525. 査読有.
7. Uemura K, Kawada T, Inagaki M, Sugimachi M. A minimally invasive monitoring system of cardiac output using aortic flow velocity and peripheral arterial pressure profile. *Anesth Analg*. 2013; 116 (5): 1006-1017. 査読有.
8. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Mizuno M, Kamiya A, Shishido T, Inagaki M, Shirai M, Sano S, Sugimachi M. Medetomidine, an (2)-adrenergic agonist, activates cardiac vagal nerve through modulation of baroreflex control. *Circ J*. 2012; 76(1): 152-159. 査読有.

〔学会発表〕(計 16 件)

1. Masashi Inagaki, Meihua Li, Masaru Sugimachi. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure. 第 79 回日本循環器学会総会・学術集会 (2015 年 4 月 24-26 日、大阪)
2. Can Zheng, Meihua Li, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi. Losartan Increases Urine Output and Dose not Affects Thirst and Fluid Consumption in Heart Failure Rats. 第 79 回日本循環器学会総会・学術集会(2015 年 4 月 24-26 日、大阪)
3. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi. Early Donepezil Treatment is Superior to Metoprolol for Preventing Cardiac Remodeling in Reperfused Myocardial Infarction Rats. 第 79 回日本循環器学会総会・学術集会 (2015 年 4 月 24-26 日、大阪)
4. 李 梅花, 稲垣 正司, 鄭 燦, 川田 徹, 上村 和紀, 杉町 勝. 迷走神経の電気刺激による急性心筋梗塞ラットの致死性不整脈死の制御及び心臓リモデリングの予防改善作用 第 53 回日本生体医工学会大会 (2014 年 6 月 24-26 日、仙台)
5. 鄭 燦, 李 梅花, 川田 徹, 上村 和紀, 稲垣 正司, 杉町 勝. ラットにお

- ける迷走神経慢性電気刺激方法 第 53 回日本生体医工学会大会 (2014 年 6 月 24-26 日、仙台)
6. 上村 和紀、稲垣 正司、鄭 燦、李 梅花、川田 徹、杉町 勝. 肺動脈楔入圧の、画期的な低侵襲推定法の開発 第 53 回日本生体医工学会大会 (2014 年 6 月 24-26 日、仙台)
 7. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝. ドネペジル中枢投与の心保護における末梢性 7-ニコチン性アセチルコリン受容体の影響 第 35 回日本循環制御医学会総会 (2014 年 7 月 4-5 日、福岡)
 8. 鄭 燦、李 梅花、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝. 迷走神経刺激による心不全ラットの渴き抑制作用 第 35 回日本循環制御医学会総会 (2014 年 7 月 4-5 日、福岡)
 9. Uemura K, Inagaki M, Sugimachi M. Novel technique to monitor cardiac output by measuring pulmonary electrical impedance, potentially applicable to patients with a cardiac resynchronization / defibrillation device. ESC Congress 2014 (2014 年 8 月 30 日-9 月 3 日、バルセロナ)
 10. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M. Peripheral 7-nicotinic acetylcholine receptors contribute to cardio-protective effects of central donepezil infusion in chronic heart failure rats. American Heart Association Scientific Sessions 2014 (2014 年 11 月 7-11 日、オランダ)
 11. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi. Peripheral Blockade of 7-Nicotinic Acetylcholine Receptors Attenuates Cardio-Protective Effects of Central Donepezil Infusion in Chronic Heart Failure Rats. 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会(2014 年 3 月 21-23 日、東京)
 12. Can Zheng, Meihua Li, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi. Vagal Stimulation Prevent Increment of Thirst in Rats with Myocardial Infarction. 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会(2014 年 3 月 21-23 日、東京)
 13. Kazunori Uemura, Masashi Inagaki, Can Zheng, Meihua Li, Toru Kawada, Masaru Sugimachi. A Novel Minimally-invasive Technique to Predict Pulmonary Capillary Wedge Pressure Utilizing Jugular Venous Pressure and Tissue Doppler Tricuspid/Mitral Annular

Velocities. 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会(2014 年 3 月 21-23 日、東京)

14. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Uemura Kazunori, and Masaru Sugimachi. Central Administration of Donepezil Prevents Progression of Cardiac Remodeling in Rats After Extensive Myocardial Infarction. American Heart Association Scientific Sessions 2013 (2013 年 11 月 20 日、ダラス、米国)
15. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi. Benefits of Central Donepezil Infusion on Cardiac Remodeling in Chronic Heart Failure Rats. 第 77 回日本循環器学会総会・学術集会(2013 年 03 月 15 日~2013 年 03 月 19 日、横浜)
16. Can Zheng, Meihua Li, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Hiroshi Takaki, Masaru Sugimachi. Drinking Behavior Modulation Markedly Improves Cardiac Function and Survival in Rats with Chronic Heart Failure. 第 77 回日本循環器学会総会・学術集会(2013 年 03 月 15 日~2013 年 03 月 19 日、横浜)

〔図書〕(計 1 件)

1. 稲垣 正司、杉町 勝. 迷走神経刺激による心不全治療 Annual Review 循環器 2014. 65-74 頁 2014 年 1 月 25 日 中外医学社

〔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・研究所・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・研究所・特任研究員

研究者番号: 60443496

川田 徹 (KAWADA, Toru)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：30243752

上村 和紀 (UEMURA, Kazunori)
独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長
研究者番号：10344350