

論文の要旨

申請者 堀井 俊平

研究論文題目

マウスにおいて作製した短時間型心房細動と長時間持続型心房細動の電気生理学的メカニズムに関する研究

1 目 的

心房細動は最も一般的な不整脈疾患であり加齢と共に罹患率は上昇することが知られている。また心房細動に罹患すると時間経過と共に発作性心房細動から持続性心房細動へと進展していくことが知られている。発作性心房細動から持続性心房細動への進展には心房の構造的基質が関わっていることが示唆されているが、そのメカニズムはよく分かっていない。

従前よりまだ心房基質が形成されていない野生型マウスの心臓に電気刺激を与えると、短時間（数秒から数十秒）心房細動が惹起されるが長時間持続することはなかった。心房基質形成の過程が不明なため短時間型から長時間持続型へとスイッチするポイントが分からないことがメカニズム解明の大きな障壁となっている。我々はこのスイッチポイントが短時間型から長時間持続型へとメカニズムが変化した可能性があると考えた。つまり長時間持続型心房細動のメカニズムは短時間型心房細動の単なる延長とは捉えずに全く別のメカニズムを有するのではないかと仮説した。

本研究の目的は、マウスの短時間型心房細動の電気生理学的メカニズムを把握した後、マウス心房に人工的基質を作ることによって長時間持続型マウスモデルを作製し、その電気生理学的メカニズムの違いを示すことで短時間型心房細動と長時間持続型心房細動のスイッチポイントを提示できると思われる。

2 材料並びに方法

実験にはすべて野生型マウスを使用した。

従来のランゲンドルフ灌流心の方法では膜感受性色素で心房を十分に染色することができなかったため新規の方法（modified ランゲンドルフ-マウス灌流心）を発案し心房筋を染色した。

Modified ランゲンドルフ-マウス灌流心に電気刺激により短時間型心房細動を惹起させ、オプティカルマッピング法により心房細動中の膜電位変化を記録する。これより短時間型心房細動の電気生理学的メカニズムを明らかにした。

次に Modified ランゲンドルフ-マウス心臓の心房にレーザーを照射することにより人工的基質を作製した。照射条件をコントロール群、レーザー均一照射群、レーザー不均一照射群と 3 群に分け、心房細動持続時間を測定し、レーザー照射後の心房をオプティカルマッピング法により観察した。

またレーザー照射による組織学的変化の有無を確認後、生化学的变化 (nicotinamide adenine dinucleotide: NADH) も自家蛍光を利用して観察した。

3 成 績

Modified ランゲンドルフ-マウス灌流心を作製することにより膜感受性色素で心房筋を染色することに成功した。

オプティカルマッピング法により短時間持続型心房細動の電気生理学的メカニズムを明らかにした。結果として、異所性タイプと渦型リエントリータイプの 2 種類あることがわかった。この 2 タイプは混合していたり、異所性タイプからスパイラルリエントリータイプへと移行したりしていた。また、渦型リエントリータイプは渦の中心が彷徨しておりリエントリー軌道が不安定であった。

次にレーザー照射による人工的基質作製実験の結果では、1 時間以上心房細動が持続する頻度が、コントロール群や均一照射群に比べて不均一照射群で高かった。レーザー不均一照射後の心房をオプティカルマッピング法により観察したところ、安定した軌道（レーザー照射部位の周り）上の興奮波のリエントリーが観察された。

また心臓のレーザー照射部位に組織学的変化は認められなかったが、自家蛍光 (NADH) の低下が認められた。

4 考 察

本研究から心房基質による電気生理学的メカニズムの転換が生じれば心房細動が長時間持続するということが判明した。短時間型心房細動の電気動態は不安定なリエントリー構造の上に成り立っているがゆえに長時間持続することはないと考えられた。基質の条件が揃い安定な構造が形成されれば、心房細動は長時間持続することが可能である。ここから考察されるのは安定構造を生み出す心房基質の有無で興奮波の振る舞いの根本的性質が違ってくるということが想定された。また安定構造を生み出す基質条件として内部不均一が挙げられるが、なぜ均一では心房細動が持続せず不均一では持続するか理由は不明であり、今後の検討を要する。

5 結 論

本研究ではレーザー照射による内部不均一な人工的心房基質作製によりマウス心房細動を長時間持続させることが示された。これより短時間型心房細動と長時間持続型心房細動の電気生理学的メカニズムの違い（不安定なリエントリー回路と安定なリエントリー回路の違い）をモデルで示すことができた。また心筋の組織学的変化がなくとも生化学的変化（NADH 低下）によって長時間持続型心房細動の基質と成り得ることが示唆された。