

心臓不整脈を可視化する —発生のメカニズムを解明する実験病理学研究—

京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞分子機能病理学

田中秀央



心臓の興奮伝導機能の異常である不整脈はなぜ起こるのか、その解明には心臓の機能と形態とを組織・細胞レベルで解析する実験的アプローチが必要です。私たちは実験動物から摘出した心臓や心筋細胞を分離・培養した組織を用いてその興奮伝導の様子を蛍光で可視化し、さらに不整脈を生じる組織形態・機能変化を複数の方法を用いて統合的に捉えることによって、不整脈の発生メカニズムの解明に取り組んできました。ここでは私たちが明らかにした不整脈の実験研究の成果と意義について紹介します。

●はじめに

不整脈は心臓の電氣的興奮と伝導の機能異常です。このうち心室頻拍や心室細動などの頻脈性不整脈は突然死につながる危険性が高く、これにより我が国では年間6~8万人が亡くなっていると推測されています。しかし死後の病理解剖で得た心臓からは、不整脈が起こったのかどうか、また何故起こったのかについては細胞の形の変化からではなかなか判りません。不整脈の発生メカニズムを理解するには、実際に不整脈を起こした心臓の興奮伝導と形態とを組織・細胞レベルで解析する実験的アプローチが必要です。私たちはラットやマウスから摘出した心臓や単離培養した心筋組織の興奮伝導の様子を蛍光で可視化し、不整脈の原因となる心臓の組織形態や心筋細胞内でカルシウムイオン(以下、Ca)が動いている状態(Ca動態)、心筋細胞間で物質のやりとりをするギャップ結合の機能、心筋組織の形態、心臓内に多数存在する線維芽細胞の関与などに着目し、不整脈の発生メカニズムの解明に取り組んできました。

●心筋のCa動態異常が不整脈を引き起こす

心臓は個々の心筋細胞がギャップ結合を介して協調的に興奮・収縮することにより血液ポンプ機能を発揮する機能的合胞体です。その機能の要となるCaは心筋の興奮と収縮の仲立ちとして働くほか、不整脈の発生にも関わっていることが判ってきました。私たちは心筋細胞内のCa濃度変化に応じて蛍光を発する指示薬をラットの摘出心に負荷し、高速共焦点レーザー顕微鏡(生きた試料の微細構造や分子の動きを高い時間分解能で観察できます)を用いて心筋のCa動態を高速(毎秒30~270コマ)で取得

し、不整脈を可視化することに成功しました。健常な心臓が興奮すると心筋の Ca 濃度は均一に一過性上昇しますが、傷害を受けた心臓では心筋の Ca が過負荷に陥って細胞局所で Ca 波 (Ca 濃度の高い領域が波状に伝わる現象) が興奮収縮の合間にランダムに発生します。併せて細胞の電位変化に伴って蛍光の強度が変化する薬を用いて Ca 波の発生に伴う心筋の膜電位変化を同時に観察したところ、個々の心筋細胞の Ca 波が同時多発すると不整脈 (異常な興奮) が引き起こされることが判りました。また心臓を虚血や低酸素におくと収縮に伴って個々の心筋が空間的に不均一な Ca 動態を生じることが判りました。不均一な Ca 動態は心臓の興奮収縮を障害し、不整脈を引き起こす可能性があります。

●ギャップ結合の機能異常が不整脈を引き起こす

心筋細胞間の電氣的結合を担うギャップ結合は心臓内の興奮伝導機能に重要な役割りを演じています。しかし、健常なラットの摘出心にギャップ結合阻害薬を投与しても興奮伝導が均一に抑制されるに留まり、不整脈は起こりません。これに対し、ギャップ結合を構成するコネクシン 43 (以下、Cx43) の機能をランダムに阻害すると、不整脈が発生し易くなりました。ラットから心筋細胞だけを分離させて培養した心筋組織の興奮伝導の様子を蛍光観察すると、健常な心筋組織では空間的に均一な興奮伝導を示すのに対し、機能欠失した変異 Cx43 を導入された心筋組織では興奮伝導が空間的に不均一になり、心筋組織内を巡回する異常な興奮伝導 (心室頻拍に相当します) が生じることが判りました。ギャップ結合の機能が不均一に障害されると不整脈が起こり易くなるのです。また、心筋梗塞をはじめ様々な傷害や負荷を受けた心臓では線維芽細胞が非常に増え、これが心筋とギャップ結合を形成して興奮伝導を妨げる可能性があります。線維芽細胞を培養心筋組織内に混ぜたり、心筋組織と接触させたりすると、心筋組織の伝導が不均一になり、ここでも巡回性の興奮伝導の異常が起こり易くなりました。この結果から、線維芽細胞の制御が不整脈に対する治療手段になる可能性があります。

●健常な心臓にも不整脈原性の組織が存在する

心房に生じる不整脈である心房細動は、加齢や心疾患の進行とともに発生し易くなりますが、健常な心臓にも心房細動は起こります。とくに左心房と肺静脈との境界部に細動を起こし易い領域があることが示唆され、近年、同部の焼灼が心房細動に対する有効な治療法となっています。私たちは心房細動の発生源の詳細を解明するために、ラットの摘出心を用いて心房の興奮伝導様式を蛍光観察しました。電気刺激により心房細動を誘発すると、発生した細動の大半が左肺静脈と左心房後壁との境界部が起源となって巡回性の伝導異常を起こすことが判りました。また発生源の組織では周辺の心房組織に比べて心筋の密度が低下し、心筋の配列不整や Cx43 の発現異常を伴っていました。このように不整脈発生のメカニズムは、興奮伝導異常の発生源を同定しその組織形態や機能

分子の発現の異常を見出すことによって解明できるのです。

●不整脈の統合的理解と今後の展望

通常、健全な心臓は不整脈を誘発しにくく誘発しても直ぐに正常の調律に戻りますが、傷害や負荷を受けた心臓では容易に不整脈が誘発され持続し易くなります。このことは本来、心臓には興奮伝導機能を維持する頑健な機構が備わっていることを示唆しています。この頑健性が破綻すると不整脈の発生につながるわけですが、これまでに見出された様々な不整脈の発生要因が複数関わることにより不整脈は複雑化・難治化することが判りました。つまり、頻拍や細動などの頻脈性不整脈は発生要因が複合的に作用することによって形成されるものと考えられます。

以上、機能している心臓や心筋組織を用いた実験研究により、不整脈発生のメカニズムを明らかにすることができました。こうした研究手法により、今後も新たな不整脈の発生メカニズム解明や治療戦略につながる手がかりが得られるものと期待されます。

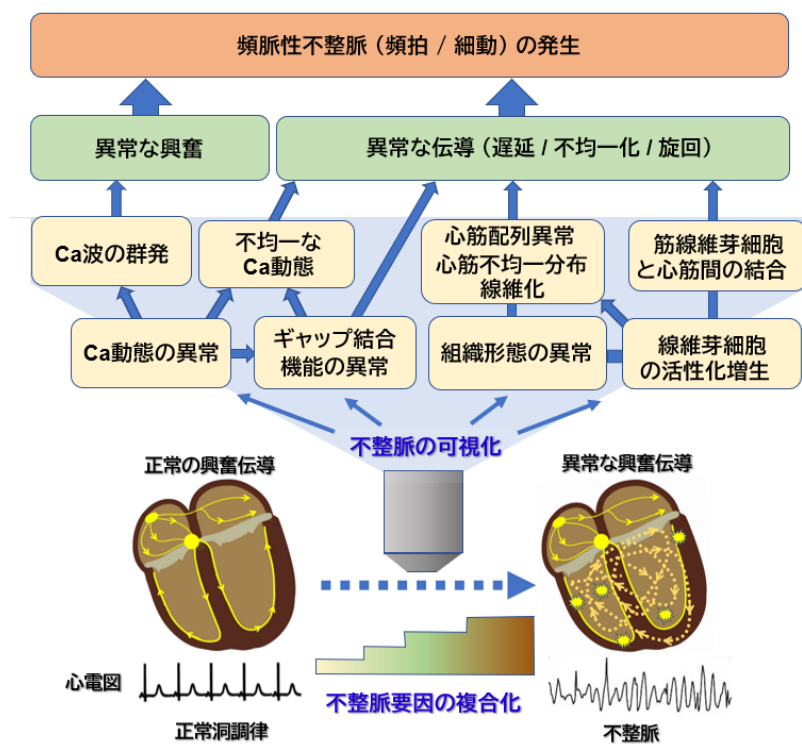


図 カルシウム動態、ギャップ結合、組織形態などの異常が複合化することによって致死性の不整脈が発生する

第 111 回日本病理学会 宿題報告（令和 4 年度日本病理学賞）

「心臓不整脈発生の統合的理解を目指して—細胞・分子・機能病理学研究の展開—」