

Title	Anisotropic Conduction Properties in Canine Atria Analyzed by High-Resolution Optical Mapping. Preferential Direction of Conduction Block Changes From Longitudinal to Transverse With Increasing Age.
Sub Title	高分解能光計測法によるイヌ心房筋における異方向性伝導特性の検討： 加齢により伝導ブロックは筋線維走行に平行方向から直交方向へ変化する
Author	小浦, 貴裕
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.2 (2004. 6) ,p.8-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0008">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0008</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Anisotropic Conduction Properties in Canine Atria Analyzed by High-Resolution Optical Mapping. Preferential Direction of Conduction Block Changes From Longitudinal to Transverse With Increasing Age.

(高分解能光計測法によるイヌ心房筋における異方向性伝導特性の検討  
～加齢により伝導ブロックは筋線維走行に平行方向から直交方向へ変化する～)

小 浦 貴 裕

## 内容の要旨

心筋細胞は細長い形状を呈し、ギャップ結合の分布はside-to-sideに比べてend-to-endに多く、また筋線維間には間質が存在する。このため心筋線維走行に直交 (T) する方向では平行 (L) な方向に比べて電気抵抗は高く不連続性が増し、L、T方向によって電氣的興奮の伝導速度や伝導安全性に違いが生じる (異方向性伝導特性)。伝導速度はL方向に速くT方向に遅いことは知られているが、伝導ブロックがL、Tのいずれの方向に生じ易いか、という点について一定の見解が得られていない。また、生後の成長、加齢に伴うギャップ結合の分布の変化や間質の線維化により異方向性伝導特性は修飾されると考えられるが、これまでにその詳細な検討はなされていない。

本研究では幼犬 (1～2ヶ月)、若犬 (6～12ヶ月)、老犬 (6～10年) の右心房筋切片において、point stimulationによる興奮伝播を光計測法により観察し、異方向性伝導特性およびその加齢による変化を検討した。また同部位の光学顕微鏡下の観察およびギャップ結合蛋白の免疫染色により組織学的検討を行い、異方向性伝導特性との関係について考察した。

ビーグル犬の右心房筋自由壁約 3 x 4 cmを切除し、電位感受性色素Di-4-ANEPPSで染色し、高速CCDカメラMiCAM01および蛍光顕微鏡を用いて、心外膜面約2.8x4.2mmの範囲から60x90点の活動電位波形を記録し画像化した (時間解像度 2 ms、空間解像度45μm)。幼犬の興奮伝播様式はelliptical型を示し、若犬、老犬となるに従いsquare型へ変化した。L方向への伝導速度は老犬、若犬では幼犬よりも速く、T方向への伝導速度も同様の傾向を示したが有意ではなかった。L、T方向への伝導速度の比 (L/T) は加齢と共に増大し、異方向性伝導特性はより顕著になることが示唆された。高頻度刺激および早期刺激により伝導ブロックの誘発を行った。幼犬ではL方向ブロックが生じ易く、老犬ではT方向ブロックが生じL方向ブロックは出現しなかった。光学顕微鏡による観察では、加齢により筋線維の断面積の増加を認め、老犬では間質への脂肪細胞浸潤が顕著であった。ギャップ結合蛋白Connexin43を免疫染色したところ、幼犬では心筋細胞の全周に均等に分布していたが、老犬では細胞のend-to-endの介在板に多く分布し、若犬ではその中間であった。

以上より生後の成長や加齢に伴うギャップ結合の分布の変化と間質の増生により、興奮伝播様式がelliptical型からsquare型へ変化し、伝導ブロックはL方向よりT方向で生じ易くなることが明らかとなった。高齢者において心房細動などのリエントリー性不整脈の発症が増加するが、この発症に異方向性伝導特性の加齢による変化が関与している可能性が示唆された。

## 論文審査の要旨

心筋線維走行に直交 (T) する方向と平行 (L) な方向では電氣的興奮の伝導速度や伝導安全性が異なる (異方向性伝導特性)。これまで伝導ブロックが生じ易い方向については一定の見解がない。また、生後の成長や加齢に伴い異方向性伝導特性は修飾される可能性が予測される。本研究では幼犬 (1～2ヶ月)、若犬 (6～12ヶ月)、老犬 (6～10年) の右心房筋切片における興奮伝播を電位感受性色素を用いた光計測法により観察し、同部位の組織学的観察およびギャップ結合蛋白の免疫染色を行った。異方向性伝導特性およびその加齢による変化、組織学的所見との関係について考察した。幼犬の興奮伝播様式はelliptical型を示し、若犬、老犬となるに従いT方向伝導速度の低下によりsquare型へ変化し、L、T方向への伝導速度の比 (L/T) は加齢と共に増大した。高頻度刺激および早期刺激により伝導ブロックを誘発すると、幼犬ではL方向ブロックが生じ易く、老犬ではT方向ブロックが生じL方向ブロックは出現しなかった。組織学的検討では、加齢により筋線維の断面積の増加を認め、老犬では間質結合組織の増生と脂肪細胞浸潤が顕著であった。ギャップ結合蛋白Connexin43は、幼犬では心筋細胞の全周に均等に分布し、老犬では主に細胞長軸端に分布していた。生後の成長や加齢に伴うギャップ結合の分布の変化と組織学的変化により、興奮伝播様式が変化し、不整脈発生基盤となる可能性が示された。

審査では、光計測法で計測された活動電位波形について従来の電極法における活動電位との比較について質問され、電位の絶対値は不明であるものの時間経過に伴う変化を反映しているとの説明がなされた。また、ギャップ結合蛋白Connexin43の分布部位による機能の差異や、Connexin43以外の蛋白を介した電流による興奮伝導への影響の程度についての検討を要するとの指摘がなされた。

光学顕微鏡下の観察において老犬の間質に認めた細胞が脂肪細胞である証明としてその染色が必要との指摘がなされた。またヒト心房筋にも同様の細胞浸潤が認められるかどうかの質問がなされ、特殊な心筋症を除くと加齢に伴う脂肪細胞の増加の報告はないとの回答がなされた。

高頻度刺激プロトコルの臨床における意義についての質疑がなされた。心房筋切片を用いた実験系であり、臨床不整脈の誘発の直接的なモデルではないものの、高齢者に頻度の高い心房細動などの不整脈の発症機序に異方向性伝導特性が関与していることが示唆されたとの回答がなされた。

以上のように、本研究には今後さらに検討すべき点はあるものの、成長や加齢による興奮伝導を異方向性伝導特性の観点から詳細な検討を行っており、高齢者におけるリエントリー性不整脈の発症機序の解明につながる有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 小川 聡  
外科学 四津 良平 生理学 岡野 栄之  
臨床麻酔学 武田 純三  
学力確認担当者：  
審査委員長：四津 良平

試問日：平成16年2月24日