

抑制する。第 84 回日本生理学会大会
Program 2007.

25. Smizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M. New Physiological Classification for Surgical Management of Hypoplastic Right Ventricle in Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum. 56th Annual Scientific Session, ACC.07.
26. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of Vagal Tone by Donepezil Markedly Prevents Progression of Ventricular Remodeling and Dysfunction in Rats With Extensive Myocardial Infarction. 56th Annual Scientific Session, ACC.07.

G-3 新聞記者報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

植込み型突然死防止装置の開発
神経刺激による不整脈の予防的治療法の開発

分担研究者 宍戸 稔聡（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

交感神経活動の異常亢進や迷走神経活動の低下は、心不全の増悪因子と考えられており、実際我々の心筋梗塞後心不全ラットを用いた研究では、迷走神経刺激により生存率が劇的に向上することを明らかにしてきた。本研究課題では、植込み型除細動器（ICD）に迷走神経刺激機能を付加することにより、従前の ICD を超える装置の開発を試みている。本分担研究では、大型動物における心不全に対する迷走神経刺激の効果を評価するため、プラチナコイルを用いた左冠動脈塞栓術による心筋梗塞後の心不全モデルを作成し、右迷走神経を電気刺激した。その結果、まだ症例数は十分ではないが、今回用いた方法では拡張不全主体の心不全例が多かった。また、迷走神経を刺激した一部の例では、迷走神経刺激後6ヶ月において心機能の改善が認められた。また、迷走神経刺激による心室頻拍の停止も記録された。現在、症例数の蓄積のためイヌ心不全モデルにおける慢性刺激実験を継続中である。

A.研究目的

近年、植込み型除細動器（ICD）は心筋梗塞後などの低心機能患者に対して突然死の一次予防効果を有するところから、重症心不全の治療法として非常に期待されている。最近では心不全に対する新しい治療法として両室ペースメーカーを用いた心臓再同期療法（CRT）も注目されており、さらには CRT に ICD 機能を付加した両室ペースメーカー（CRT-D）も登場してきている。

心臓再同期療法は、心室同期障害を改善することにより心臓のポンプ機能を回復するという点から重症心不全患者の治療法として脚光を浴びている。一方、我々はそれとは全く異なる発想で、心不全の病態においては、交感神経活動の異常亢進と迷走神経活動の低下に関連した自律神経系の悪循環が存在しており、この悪循環を断ち切るという観点から、

積極的に生体の調節系に介入し、異常化した調節系を是正するという治療戦略を提唱してきた。具体的には、広範囲心筋梗塞後の重症心不全ラットに対して、慢性期に迷走神経を刺激することにより、その生存率が劇的に向上することを明らかにした（図 A-1）。

また、β遮断薬投与下においても迷走神経刺

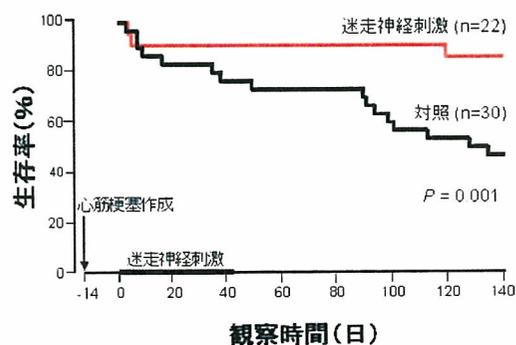


図 A-1. 迷走神経刺激法による心不全ラットの長期予後の改善効果

激を追加することにより、心筋梗塞後心不全の生存率が更に改善することを明らかにした。

本分担研究では、平成17年度よりICDの高機能付加として迷走神経刺激が臨床応用可能であることを検討するため、大型動物を用いた心筋梗塞後心不全モデルにおいて、迷走神経の長期刺激を行っている。

B. 研究方法

B-1. 長期迷走神経刺激のためのプロトコール

体重20kg~25kgのHB犬(北山ラベス社)で、チアミラールナトリウムにて麻酔導入後、イソフルレン吸入麻酔下にて実験を行った。頸部正中切開にて、右迷走神経を露出し、試作したイヌ用迷走神経刺激電極を装着した。電気刺激には、Medtronic社製ITREL3を用い、腹直筋膜下に植込んだ。電極リードを皮下トンネルを通して先の刺激装置と接続した。電極間インピーダンスの測定後、電気刺激が可能であることを確認し、最適な刺激パターン(刺激頻度:2~10Hz、刺激強度:1~10V、パルス幅:210~450 μ s)を確認した。なお、非刺激群では同様に心筋梗塞作成2週前にsham手術を行った。

術後2週間後、再度麻酔下にて、右鼠径部より大腿動脈を露出し、6Frのシースを挿入、AM.75またはJL3冠動脈用ガイディングカテーテル(Boston Scientific社)を用い、冠動脈造影を施行した。次にPTCA用ガイドワイヤー(Guidant社)を左冠動脈前下行枝(LAD)

内に留置し、マイクロカテーテルを冠動脈末梢まで進めた。大きな側副血行路が出現することを阻止するため、LAD末梢、第2対角枝(D2)末梢および第1対角枝(D1)末梢に径2~3mmの脳動脈瘤塞栓術用プラチナコイル(Boston Scientific社)を数個留置した。その後、心筋梗塞を作成するため、マイクロカテーテルを中枢側(LAD #6)まで引き抜いて、少量のゼラチンスポンジをマイクロカテーテルより注入し、コイルの易血栓性をさらに高めた後、2~4mm径のコイルをLAD #6に留置し冠動脈を塞栓した。このとき第1中隔穿通枝(1stSep)が塞栓されると致死的なことが多いため、この枝に注意し温存した。閉塞後10分で再度確認造影を施行し、標的冠動脈に血流がないことを確認後、大腿動脈を修復し終了した(図B-1a)。

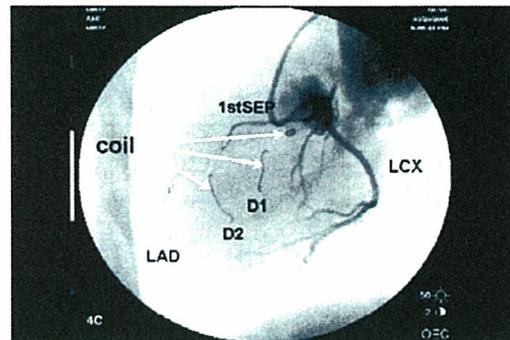


図 B-1a. 左室前壁梗塞モデル

平成17年度の本研究結果では心筋梗塞発症直後の死亡例が多かったため、現在は全例において塞栓術施行前にアミオダロン100mgの静注を行った。また、刺激群におい

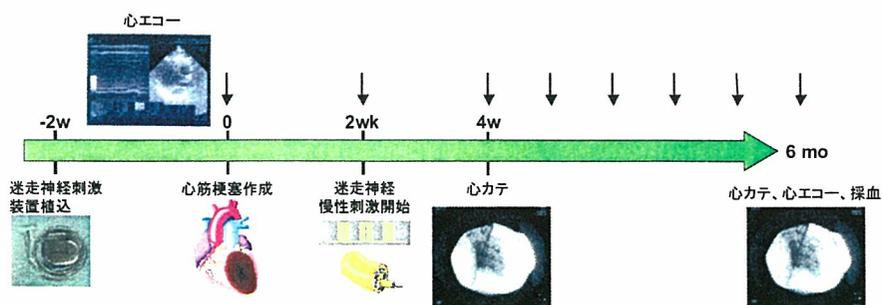


図 B-1b. プロトコール

度は、心拍数が 10bpm 低下する強度とした。刺激パターンは、ラットにおける慢性期迷走神経刺激法と同様に、1 分間に 10 秒のみ刺激を行う間歇刺激とした。プロトコルの全体像を図 B-1b に示す。

B-2. 迷走神経刺激と心機能評価

心筋梗塞作成前に、超音波断層法（左室径、左室壁厚、左房径等）およびドプラ法（僧帽弁流入血流波形等）にて左室機能の評価を行い、引き続き心臓カテーテル検査にて左室拡張末期圧の測定を行った。心筋梗塞後 2 週に、再度超音波断層法およびドプラ法を施行した。このとき、迷走神経刺激群では、刺激電極インピーダンスを測定後、再度、最適刺激強度（心拍数が 10bpm 低下する強度）を決定し、慢性期迷走神経間歇刺激を開始した。

超音波断層法およびドプラ法による心機能評価は、心筋梗塞 1 ヶ月後から 6 ヶ月後まで月に一度の間隔で評価した。その際、迷走神経刺激群では、電極インピーダンス測定と、最適刺激強度の計測を行った。観血的検査法（冠動脈造影、左室造影、左室拡張末期圧測定）による経過観察は、心筋梗塞 1 ヶ月後と 6 ヶ月後に施行した。

また、心不全の重症度に関連する指標として血中 BNP と、交感神経活動の指標として血中ノルエピネフリンと血中エピネフリン測定のための採血を心筋梗塞後 6 ヶ月に行った。

C. 研究結果

C-1. 心筋梗塞モデル

平成 17 年度以降 23 例に対して LAD 塞栓術を施行した。うち突然死したものは 12 例で、その 3 分の 2 が 48 時間以内の超急性期死亡でその主な原因は致死性不整脈および急性ポンプ失調であった。死亡例のほとんどは非刺激群で、迷走神経刺激群では 1 例が死亡したが、本症例は心筋梗塞後 1 ヶ月の心臓カテーテル

検査時の全身麻酔による事故死であった。本症例の心筋梗塞サイズは左室周長（乳頭筋レベル）の約 30% であり、前乳頭筋にも梗塞が認められ、カラードプラでは著明な僧帽弁逆流が認められた（図 C-1）。

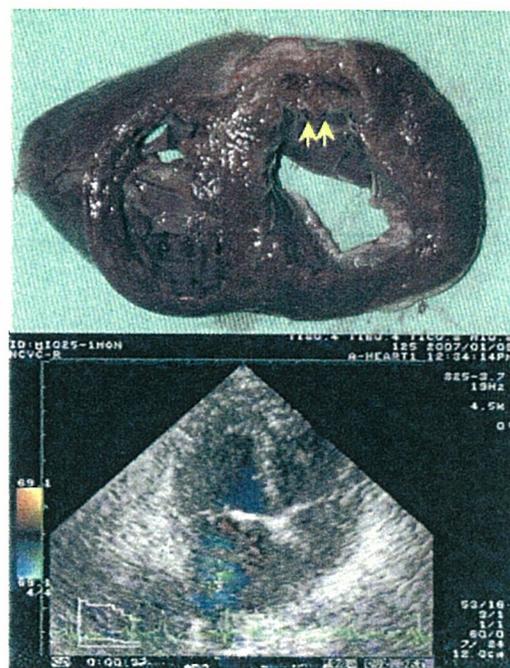


図 C-1. 心筋梗塞後 1 ヶ月での死亡例

上段：出血性梗塞を認める（矢印）、下段：同時期のカラードプラで著明な僧帽弁逆流を認める

現在までに生存 11 例のうち、6 ヶ月間の経過観察を終了したものは 7 例（うち迷走刺激群 2 例）であり、その他 4 例（全例迷走神経刺激群）が経過観察中である。

C-2. イヌ迷走神経刺激法

平成 17 年度には約 50% が刺激開始後のリードの断線や刺激装置植込み部の感染の問題が発生した。本年度は腹部植込みに変更したところ、頸部の感染例はあったが、植込み部の変更を必要とするような感染例は無く、また、刺激電極のリードの断線も発生しなかった。迷走神経刺激群において、心筋梗塞後 3 ヶ月までは全例明らかに迷走神経刺激による心拍数の低下が認められたが（図 C-2a）、6 ヶ

月間観察した 2 例においては、一例は電気刺激に反応して心拍数に変動したが、もう一例では不整脈が多いため、心拍応答は明らかではなかった。

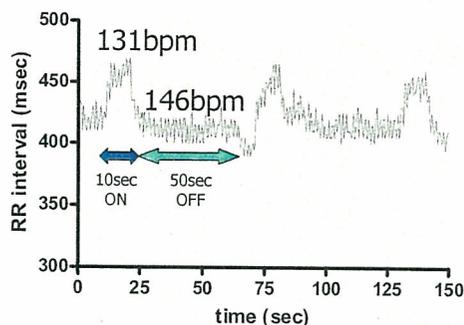


図 C-2a. 心筋梗塞後 3 ヶ月の迷走神経刺激群の一例

また、塞栓術直後に持続性心室頻拍 (VT) を発症した一例に対して迷走神経刺激を開始したところ、速やかに VT が停止し、その後 VT の再発を認めなかったところから、急性期においても迷走神経刺激が有効であることが示唆された (図 C-2b)。

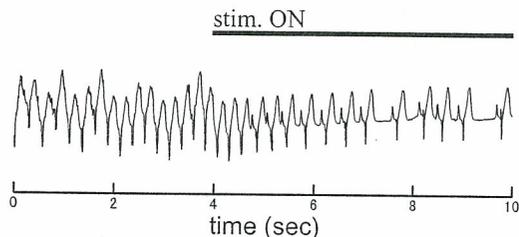


図 C-2b. 心室頻拍停止の一例

C-3. 心筋梗塞後心不全モデルの心機能評価

現在、生存している症例は 11 例あり、心筋梗塞後 6 ヶ月の心機能を終了したものが、迷走神経刺激群 2 例、非刺激群 5 例である。さらに 1 ヶ月後の検査が終了したものは、迷走神経刺激群の 3 例で、1 例が 1 ヶ月後検査の待機中である。従って、両群を定量的に評価することはできないが、定性的な結果を以下に報告する。

図 C-3a に左室拡張末期圧 (LVEDP) の経過を示す。心筋梗塞後 1 ヶ月ではほぼ全例で LVEDP の上昇が認められる。6 ヶ月後において、非刺激群では 2 例が LVEDP の悪化、3 例が改善、一方、刺激群では 2 例が改善或いは不変であった。

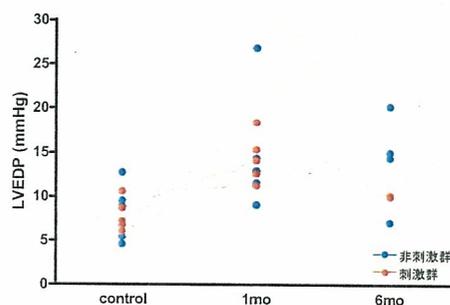


図 C-3a. 左室拡張末期圧 LVEDP の変化

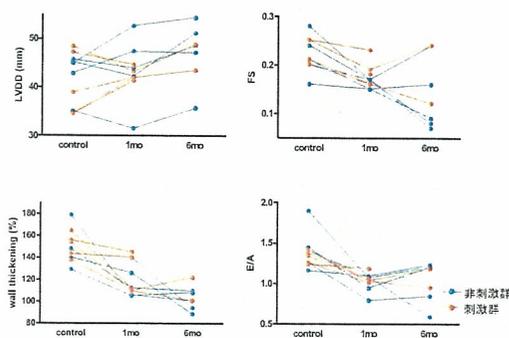


図 C-3b. 左室機能評価

図 C-3b に超音波およびドプラ所見の変化を示す。心エコー図上、全例において前壁から心尖部領域にかけて無収縮領域を認め、心筋梗塞が作成できたことが確認できたが、無収縮領域の大きさにはばらつきが大きかった。また、心エコー図検査からの心機能評価では、左室拡張末期径 (LVDD) は両群とも増加傾向にあった。左室短縮率 (FS) は刺激群で 2 例中 1 例、非刺激群で 5 例中 1 例に改善が認められた。左室前壁の収縮期壁厚増加率 (WT) は非刺激群では全例低下し、刺激群では 2 例

中 1 例に改善傾向が認められた。ドプラ法による拡張期左室流入血流の E/A 比は非刺激群で、1 例に 6 ヶ月後において偽正常化所見を認め、2 例では軽度改善傾向が認められた。また、刺激群では 1 例において E/A 比の改善が認められた。

なお、血液生化学検査と組織学的検査は、症例数が集まり次第行う予定である。

D. 考察

ICD は既に確立した治療法として多くの製品が市場に投入されている。また、近年は単に致死性不整脈に対する ICD のみならず、心不全患者に対する治療法として心臓再同期療法機能を持つ新しい CRT-D の植込みが急速に増加してきている。本研究では ICD により高機能付加するため、心不全における自律神経系の異常に着目した。心不全患者では、圧受容器反射の抑制や病的な心臓反射によって、交感神経活動の異常な亢進や、迷走神経活動の抑制が生じると考えられている。我々の研究結果より、迷走神経刺激による上流治療が心筋梗塞後の生存率を改善させることが明らかとなってきた。そこで、臨床応用を見据えて、よりヒトに近い心筋梗塞による心不全モデルを作成し、慢性心不全に対して迷走神経刺激が有用であるかを検討することとした。

心不全モデルは、脳動脈瘤塞栓用プラチナコイルを用いて、イヌ心不全モデルの作成を試みた。本法では、開胸を必要とせず、かつ任意の冠動脈を選択的に塞栓することが可能で、心筋梗塞領域を制御することが容易で、48 時間以内の急性期死亡が約 35% と高率に心筋梗塞モデルを作成できた。しかしながら、イヌ冠動脈は LCX 優位であり、LAD では梗塞範囲が限局されており、6 ヶ月後においては、拡張不全を主体とする心機能の低下例が多いことがわかった。さらに、前乳頭筋不全

による僧帽弁逆流を合併した症例もあり、最終的な評価の際には注意が必要である。

迷走神経刺激システムに関しては、平成 17 年度はリード断線や感染の問題があったが、植込み部を腹部に変更することで改善できた。また、本年度は刺激電極の形状をフック型（自作）とヘリカル型（テルモ社製）の 2 種類で検討を行ったが、昨年度頸部植込み例で見られたような迷走神経損傷を与えるような明らかな合併症は認められていない。頸部植込みの場合、刺激装置のポケット部に滲出液が貯留した場合、ポケット内で装置が回転してしまい、そのトルクがリードを通じて神経に過剰なテンションをかけてしまうことが原因と考えられた。腹部にポケットを作ることで、滲出液の貯留はほとんど認められず、また、適度なテンションでリードが直線的にのびているため、神経損傷の問題を克服できたものと考えられる。しかしながら、1 例において、不整脈の多発のため 6 ヶ月後の神経刺激応答を評価できなかった。これに関して、迷走神経長期刺激の合併症の可能性と神経損傷等による応答の低下の両面からの検討が今後必要である。

また、1 例ではあるが、塞栓術直後の持続性心室頻拍が迷走神経刺激により停止した例を経験した。心筋梗塞の不整脈に対する急性期治療としての迷走神経刺激の有効性を示唆するとともに、迷走神経刺激による心室頻拍の予防、さらには迷走神経刺激との組み合わせによる ICD の低エネルギー通電化など今後の展開が期待される。

慢性期迷走神経刺激法の心不全に対する心機能改善効果あるいは心臓リモデリング抑制効果については、症例数が少ないため、まだ十分に検討できていない。6 ヶ月後まで観察した 7 例においては、非刺激群の 1 例において明らかな収縮不全を認めたがそれ以外は拡張不全が主体であると考えられた。また、迷走神経刺激群の 1 例において著明な左室拡張

張末期圧の改善が認められた。今後、迷走神経刺激群の症例数を増やすとともに、心筋梗塞サイズを両群間でマッチさせるために非刺激群に関しても症例を追加する予定である。

次年度には、生理学的視点のみならず、病理組織学および血液生化学的に心臓への影響に関して追加検討していく予定である。

E. 結論

重症心不全の生命予後は、今なおきわめて不良であり、新たな治療法の開発が早急に必要である。我々は、ICD、CRT-Dに続く治療法として迷走神経刺激療法という心不全治療戦略を検討してきた。大型実験動物における心不全モデルと迷走神経刺激システムについてはおおそ確立したので、今後、慢性期迷走神経刺激法が心不全におよぼす影響について、心機能および心臓リモデリングの面から検討し、次世代ICDに付加する新しい機能として有用であるか、早急に検討する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Kawada T, Miyamoto T, Miyoshi Y, Yamaguchi S, Tanabe Y, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. Sympathetic neural regulation of heart rate is robust against high plasma catecholamines. *J Physiol Sci* 56: 235-245, 2006.
2. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Effects of Ca²⁺ channel antagonists on nerve

stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: 2187-2191, 2006.

3. Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugeno Y, Sunagawa K, Sugimachi M. Short-term electroacupuncture at Zusanli resets the arterial baroreflex neural arc toward lower sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: 318-326, 2006.
4. Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, Kawada T, Shimizu S, Shishido T, Yoshizawa M, Sugimachi M, Sunagawa K. Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. *J Appl Physiol* 100: 1278-1286, 2006.

G-2. 学会発表

1. 杉町 勝、川田 徹、宍戸 稔聡、李 梅花、鄭 燦、佐藤 隆幸 砂川 賢二。バイオニック心臓病学：循環調節の機能再建と異常是正。第45回日本生体医工学会大会 第44巻 124、2006。
2. 鄭 燦、川田 徹、田辺 慎一、植村 俊雄、宍戸 稔聡、砂川 賢二、杉町 勝。情報量計測：自律神経系の神経インターフェースに関する基礎研究。第45回日本生体医工学会大会 第44巻 185、2006。
3. 上村 和紀、神谷 厚範、日高 一郎、川田 徹、清水 秀二、宍戸 稔聡、吉

- 澤 誠、杉町 勝、砂川 賢二. 急性重症心不全の循環管理を支援する血行動態自動制御システムの開発. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 241、2006.
4. 杉町 勝、川田 徹、宍戸 稔聡、砂川 賢二. 植え込み治療装置の微小デバイス化. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 274、2006.
 5. 日高 一郎、稲垣 正司、宍戸 稔聡、杉町 勝. 自己組織化マップを用いた心筋シートモデルにおける虚血領域の検出. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 369、2006.
 6. 宮本 忠吉、高木 洋、稲垣 正司、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、砂川 賢二、杉町 勝. 心不全ラットにおける呼吸化学調節系の定量評価—呼吸異常のメカニズム解明への解析的アプローチ—. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 545、2006.
 7. 清水 秀二、宍戸 稔聡、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝. 右心低形成症候群に対する術式決定のためのシミュレーション. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 546、2006.
 8. 宮本 忠吉、高木 洋、稲垣 正司、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、砂川 賢二、杉町 勝. 心不全ラットにおける呼吸異常発生機構の解明—統合的枠組みによる化学反射系の定量評価—. 第 27 回日本循環制御医学会総会 循環制御 55、2006.
 9. 杉町 勝、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡. Analysis of pressure regulatory system by control engineering approach. Neuroscience 2006 in Kyoto JAPAN. 第 29 回 日本神経科学大会 The 29th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.
 10. Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K. Comprehensive Physiological Cardiovascular Model Enables Automatic Correction of Hemodynamics in Patients with Acute Life-Threatening Heart Failure. IEEE EMBC pp.198-201, 2006.
 11. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kamiya A, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K. Sensitized Central Controller of Ventilation in Rats with Chronic Heart Failure Contributes to Hyperpnea Little at Rest but More During Exercise. IEEE EMBC pp.4627-4630, 2006.
 12. Sunagawa K, Zheng C, Li M, Shishido T, Kawada T. Masaru Sugimachi Comprehensive Physiological Identification of Cardiovascular Regulation Enables to Restore and Correct Pathological Regulation World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006 (WC 2006).
 13. Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Sano S, Sugimachi M. Use of Model Analysis to Predict Cardiovascular Dynamics in One and a Half Ventricle Repair. Cardiovascular System Dynamics Society 2006.
 14. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of Vagal Tone by Donepezil Markedly Improves Longterm Survival in Rats with Incurably Severe Heart Failure The 71st Annual

- Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
15. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Donepezil Exerts its Preventive Effect on Ventricular Dysfunction on Top of Losartan in Rats with Extensive Myocardial Infarction. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
 16. Miyamoto T, Takaki H, Inagaki M, Shishido T, Kawada T, Kamiya A, Sunagawa K, Sugimachi M. Central Chemoreflex Hypersensitivity in Rats with Chronic Heart Failure Contributes to Hyperpnea Little at Rest but More during Exercise. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
 17. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Miyamoto T, Uemura K, Shishido T, Inagaki M, Sugimachi M. Angiotensin II Attenuates Vagal Stimulation-Induced Acetylcholine Release in the Ventricle. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
 18. Une D, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M. Sympathetic Vasoconstriction Affects Graft Flow of Internal Thoracic Artery Only at Rest. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
 19. Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. We Should Assess the Physiological Characteristics of Hypoplastic Right Ventricle for Surgical Management of Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
 20. Kawada T, Zheng C, Miyamoto T, Uemura K, Shishido T, Li M, Sugimachi M. Angiotensin II Attenuates Dynamic Vagal Control of Heart Rate. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
 21. 川田 徹、山崎 登自、秋山 剛、宍戸 稔聡、神谷 厚範、水野 正樹、杉町 勝。アンジオテンシンIIは迷走神経刺激時の心筋間質におけるアセチルコリン放出を抑制する。第84回日本生理学会大会 Program 2007.
 22. Smizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M. New Physiological Classification for Surgical Management of Hypoplastic Right Ventricle in Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum. 56th Annual Scientific Session, ACC.07.
 23. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of Vagal Tone by Donepezil Markedly Prevents Progression of Ventricular Remodeling and Dysfunction in Rats With Extensive Myocardial Infarction. 56th Annual Scientific Session, ACC.07
- G-3 新聞報道
なし
- H. 知的所有権の取得状況
なし

植込み型突然死防止装置の開発

心機能モニター（コンダクタンス法による心拍出量モニター）の開発

分担研究者 上村 和紀（国立循環器病センター研究所 室員）

研究要旨：ICD 埋め込み患者において心機能推移を把握するために、左肺インピーダンス信号より心拍出量を推定するシステムの開発を目的とする。システムは ICD に統合可能で、追加の消費電力・システム容量を可能な限り小さくすることを目的とする。

A.研究目的

植込み型突然死防止装置の開発において、心機能を長期連続してモニターすることは致死性不整脈の早期診断に必要であるのみならず、心不全慢性期の病態把握の点でも極めて重要である。本モニター装置では心機能推移を把握するために、左肺のインピーダンス計測により心拍出量を推定することを考えている。このモニター装置に用いる電極は、ICD システムに統合可能で長期に留置でき、かつ動脈血栓症などの合併症のリスクを最小限に出来る部位に設定されなくてはならない。

左肺インピーダンス信号と心拍出量の関係

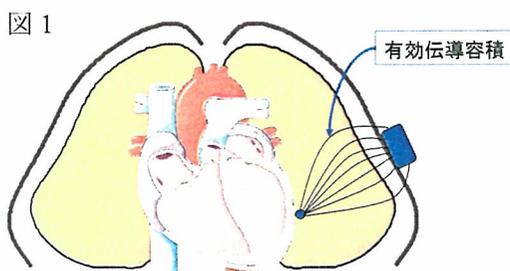


図 1 のようにカン電極と左心冠静脈電極（心表面電極）間のインピーダンス信号(Z)には、肺循環血液に由来するインピーダンス(Zp)と、胸郭・心膜などに由来するインピーダンス(Zs)

が直列に結合されて含まれている。

$$Z=Zp+Zs \text{ 式①}$$

Zp は血液量増減にともない時変、Zs は時不変。有効伝導容積内の血液量(V)は Zp と逆相関する。つまり

$$V=\alpha \cdot 1/Zp \text{ 式②}$$

と表せる。ただしαは補正係数、最大血液量(Vmax)および最小血液量(Vmin)は

$$Vmax=\alpha \cdot 1/Zpmin \text{ 式③}$$

$$Vmin=\alpha \cdot 1/Zpmax \text{ 式④}$$

有効伝導容積は固定されているので、伝導容積内血液量の最大値と最小値の差分は、一回心拍出量(SV)と相関すると仮定する。つまり $SV=\beta \cdot (Vmax-Vmin)=k \cdot (1/Zpmin-1/Zpmax)$ 式⑤

ただしβは補正係数。 $k=\alpha \cdot \beta$ 式①、⑤より

$$SV=k \cdot (1/(Zmin \cdot Zs) - 1/(Zmax \cdot Zs)) \text{ 式⑥}$$

ここで Zmin, Zmax は実測される。よって SV を推定するためには k と Zs がわかればよい。Zs は高調食塩水投与により Zp の値を低下させ、Zp の回帰式から推定する。式⑥の下線部〔一回拍出アドミタンス(SA)〕がわかれば、実測 SV のデータと SA から k は算出でき、それ以降の SV はインピーダンス信号のみで推定可能になる。SV がわかれば心拍数を

掛け合わせることで心拍出量は推定される。

B. 研究方法

実験には麻酔下成犬を用いた（図2）。

実験方法(図2)	
動物 犬(20~30kg)	麻酔 吸入イソフルレン(0.5~1.0%)
操作 電極カテーテルは右開胸下に左心表面に逢着。 大動脈に流量計を装着。左胸壁にカン電極を植え込み。動脈圧・心電図・インピーダンス信号は200Hz・12bitでAD変換し保存後解析した。	



B-1. 高張食塩水投与により Z_s を算出

Z_s は、肺循環へ高張食塩水を注入し、人為的に Z_p を減少させ、理論的に $Z_p=0$ となったときに $Z=Z_s$ となることを利用し推定する。肺循環へ高張食塩水を投与すると、肺循環流入と同時に Z は段階的に低下する。 Z_p に由来する時変成分が低下していくが、このとき Z_{max} と Z_{min} を xy plot するとひとつの回帰直線状を $y=x$ のラインに向かって低下していく。この回帰直線と $y=x$ の交点で理論的には Z_{max} と Z_{min} は等しくなる、つまり Z_p の伝導度が無限大に大きくなり $Z_p=0$ になる。よってこのとき式①より $Z=Z_s$ ということになる。

図2の実験条件でデータを記録しつつ飽和高張食塩水を静注した。このデータから Z_s を上記の理論にそって推定した。

B-2. 左肺インピーダンス信号による一回心拍出量の推定

臨床では独立したほかの手段（心臓エコー・スワンガンツカテーテルなど）で SV を実測し SA と比較することで k を補正する。今回の実験では大動脈流量計にて得られた SV と SA を比較し k を算出した。

このようにして得られた Z_s と k を使い、①下大静脈閉塞により一回心拍出量を減少させた場合、②心房高頻度ペーシングにより一回心拍出量を減少させた場合にこの左肺インピーダンス計測により一回心拍出量が正確に推定できるか検討した。

C. 研究結果

図3

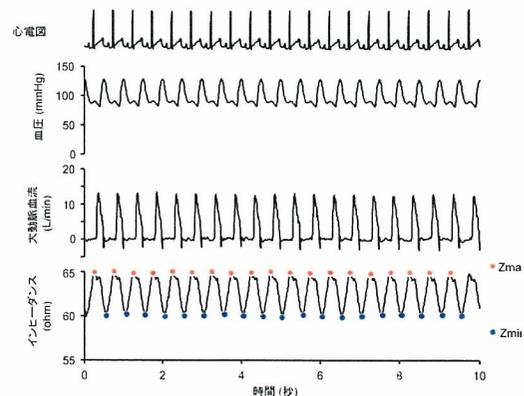


図3は犬における定常状態のデータである。心電図・血圧・大動脈血流量・インピーダンス信号が心拍にともない変動している。インピーダンス信号の一周期内の最大値が Z_{max} 、最小値が Z_{min} とする。心電図の R 頂点は心周期の拡張末期に相当するが、このときインピーダンス信号は最大値をとっており、肺循環血液量が心臓内へ流入し最小となることと一致する。

C-1. 高張食塩水投与により Z_s を算出

図4は高張食塩水投与により Z_s 算出する際の血行動態データである。インピーダンス信号は食塩水が肺循環に流入すると同時に低下していく。

図 4

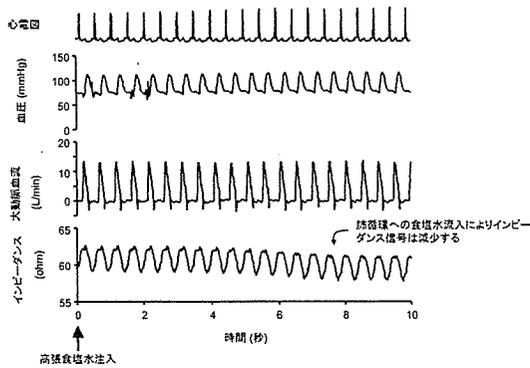
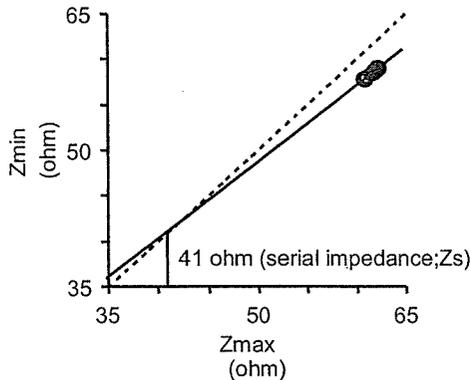


図 5 は高張食塩水投与により Z_s 算出する際の算出方法を示す。低下相にあるインピーダンス信号の心周期ごとの Z_{max} と Z_{min} を xy plot すると両者は高い相関係数で直線回帰しうる。回帰直線と $y=x$ の直線の交点で $Z=Z_s$ となる。この犬では $Z_s=41\text{ohm}$ であった。

図 5

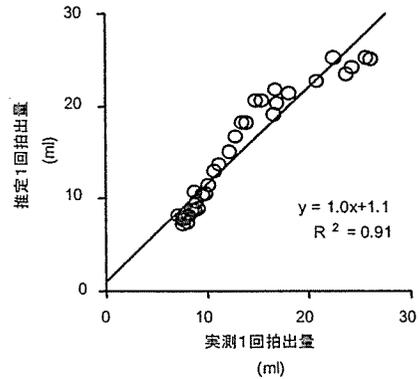


C-2. 左肺インピーダンス信号による一回心拍出量の推定

SA と、大動脈流量計で実測した SV から k は 2.9 と算出された。

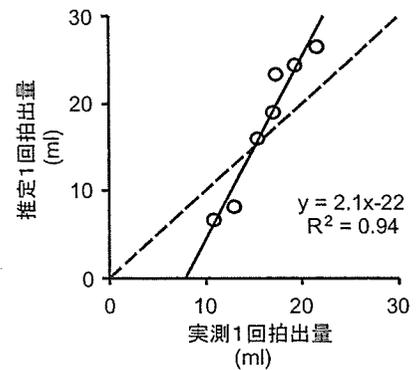
下大静脈閉塞により心拍出量を変化させた際の、推定一回拍出量と実測一回拍出量の関係を図 6 にしめす。推定精度は極めて良好であった。

図 6



心房ペーシングにより心拍出量を変化させた際の、推定一回拍出量と実測一回拍出量の関係を図 7 にしめす。推定値と実測値は良好に線形相関していた。

図 7



D. 考察

今回の研究結果は、左肺由来のインピーダンス信号を用い、心拍出量が推定可能なことを示唆している。少なくとも相対的変化はモニターしうる可能性がある。

今後、閉胸下あるいはより長期慢性期での本方法による心拍出量推定精度を検討していくことが臨床応用のためには必要である。

E. 結論

左肺由来のインピーダンス信号を活用することで臨床上有用な心拍出量モニターとなりうると期待される。しかしながら、ICD に統合して臨床応用するには更なる検討・開発を

要するといえる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Kawada T, Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Kamiya A, Uemura K, Mori H, Sugimachi M Hypothermia reduces ischemia and stimulation-induced myocardial interstitial norepinephrine and acetylcholine releases J Appl Physiol 102:622-7 2007
2. Maruo T, Nakatani S, Jin Y, Uemura K, Sugimachi M, Ueda-Ishibashi H, Kitakaze M, Ohe T, Sunagawa K, Miyatake K Evaluation of transmural distribution of viable muscle by myocardial strain profile and dobutamine stress echocardiography Am J Physiol Heart Circ Physiol 292: H921-7 2007
3. Kamiya A, Kawada T, Mizuno M, Miyamoto T, Uemura K, Seki K, Shimizu S, Sugimachi M. Baroreflex increases correlation and coherence of muscle sympathetic nerve activity (SNA) with renal and cardiac SNAs. J Physiol Sci 56:325-33 2006
4. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M Effects of Ca²⁺ channel antagonists on nerve stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 291 H2187-91 2006
5. Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Uemura K, Noda T, Zheng C, Kamiya A, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa

K. Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model: high-resolution optical mapping study. Am Coll Cardiol 47: 2074-85 2006

G-2 学会発表

1. 神谷 厚範、上村 和紀、清水 秀二、杉町 勝、砂川 賢二 宇宙心循環失調を克服する宇宙循環器医学の開発 第45回日本生体医工学会大会 第44巻 133、2006
2. 木下 広幸、吉澤 誠、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝、砂川 賢二 自己組織化マップを用いたICD用致死性不整脈早期検出アルゴリズムの開発 第45回日本生体医工学会大会 第44巻 501、2006
3. 清水 秀二、宍戸 稔聡、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 右心低形成症候群に対する術式決定のためのシュミレーション 第45回日本生体医工学会大会 第44巻 546、2006
4. 杉町 勝、上村 和紀、神谷 厚範、李 梅花、鄭 燦、川田 徹 心不全の制御：急性心不全と慢性心不全の制御戦略 第27回日本循環制御医学会総会 循環制御 38, 2006
5. 神谷 厚範、上村 和紀、清水 秀二、砂川 賢二、杉町 勝 心不全血行動態を自動治療する装置の開発：臨牀実用化へ向けて 第27回日本循環制御医学会総会 循環制御 63, 2006
6. UEMURA, KAZUNORI, Kamiya. Atsunori, Shimizu. shuji, Shishido. Toshiaki, Sugimachi. Masaru, Sunagawa. Kenji Comprehensive Physiological Cardiovascular Model Enables Automatic Correction of Hemodynamics in Patients with Acute Life-Threatening Heart Failure,

- pp.198-201 IEEE EMBC 2006
7. Kinoshita.Hiroyui, Yoshizawa.Makoto, Inagaki.Masashi, UEMURA. KAZUNORI, Sugimachi.Masaru, Sunagawa.Kenji Development of an Algorithm for Detection of Fatal Cardiac Arrhythmia for Implantable Cardioverter-Defibrillator Using a Self-Organizing Map,pp.4370-4373 IEEE EMCB 2006
 8. S. Shimizu,T Shishido, K Uemura, S Sano, M sugimachi USE OF MODEL ANALYSIS TO PREDICT CARDIOVASCULAR DYNAMICS IN ONE AND A HALF VENTRICLE REPAIR Cardiovascular System Dynamics Society.2006
 9. Atsunori Kamiya, Kazunori Uemura, Shuji Shimizu,Masaru Sugimashi Kenji Sunagawa A New Automated Drug Delivery System to Restore Hemodynamics of Decompensated Heart Failure in Closed-Chest Clinical Settings:Potential Application for Clinical Researchi American Heart Association 2006
 10. Kazunori Uemura, Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Atsunori Kamiya, Toji Yamazaki, Masaru Sugimachi Efferent Vagal Nerve Stimulation Suppresses Matrix Metalloproteinase Activity in Myocardial Ischemia-reperusion Injury in Rabbit The 71st Annual Scientific Metting of the Japanese Circulation Society
 11. Toru Kawada, Toji Yamazaki, Tsuyoshi Akiyama, Meihua Li, Can Zheng, Tadayoshi Miyamoto, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi AngiotensinII Attenuates Vagal Stimulation-Induced Acetylcholine Release in the Ventricle The 71st Annual Scientific Metting of the Japanese Circulation Society
 12. Dai Une Shuji Shimizu, Atsunori Kamiya, Kazunori Uemura, Toru Kawada, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi Sympathetic Vasoconstriction Affects Graft Flow of Internal Thoracic Artery Only at Rest The 71st Annual Scientific Metting of the Japanese Circulation Society
 13. Shuji Shimizu, Toshiaki Shishido, Kazunori Uemura, Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Shunji Sano, Masaru Sugimachi We Should Assess the Physiological Characteristics of Hypoplastic Right Ventricle for Surgical Management of Pulmonary Atresia With Infact Ventricular Septum The 71st Annual Scientific Metting of the Japanese Circulation Society
 14. Toru Kawada, Can Zheng, Tadayoshi Miyamoto, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Meihua Li, Masaru Sugimachi Angiotensin II Attenuates Dynamic Vagal Control of Heart Rate The 71st Annual Scientific Metting of the Japanese Circulation Society
 15. 神谷 厚範、上村 和紀、水野 正樹、清水 秀二、杉町 勝 閉胸下臨床医学現場で、非代償性重症心不全の血行動態を管理する、新しい自動薬物治療装置第84回日本生理学会大会 Program2007
 16. Shuji Smizu, Toshiaki Shishido, Kazunori Uemura, Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Masaru Sugimachi New Physiological Classification for Surgical Management of Hypoplastic Right Ventricle in Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum 56th Annual Scientific Session,ACC.07

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

発明の名称：固形組織由来インピーダンス推定方法、心拍出量の算出方法、心拍出量モニタ装置および心拍出量モニタシステム

出願番号：2006-333691

出願日：2006年12月11日

植込み型突然死防止装置の開発
致死性不整脈例への ICD 植込みの適応に関する研究

分担研究者：鎌倉史郎（国立循環器病センター 心臓血管内科 部長）

研究要旨：

肥大型心筋症では心蘇生や持続性心室頻拍/心室細動の既往があればクラス1のICD適応となるが、その他にHCMでは頻回の非持続性心室頻拍に加え、突然死の家族歴または繰り返す失神の既往、30mm以上の左室壁肥厚、運動負荷試験中の20mmHg以上の収縮期血圧低下の3危険因子のうち、1つ以上が認められる場合がICD適応となる。一方、拡張相肥大型心筋症では、持続性心室頻拍または心室細動の既往があればクラス1のICD適応であるが、低心機能で、かつ電気生理学的検査において持続性心室頻拍または心室細動が誘発される場合もICD適応となる。

A. 研究目的

植え込み型除細動器(ICD)は1970年にMirowskiらによって考案され、心室頻拍、心室細動等の致死性不整脈の治療の切り札として1980年に初めて臨床応用された。当初の機器は大型で、開胸手術により体内に植え込まれ、除細動機能だけを有していたが、その後ペースメーカー等種々の機能が備わり、小型軽量化されてペースメーカーと同様な胸壁植込みが可能になった。ICDは1995年以降に施行された種々の大規模臨床試験で他の治療法を凌ぐ生命予後延長作用が確認され、その適応症が漸次拡大しており、欧米諸国では本邦の5倍～数十倍もの植込みがなされている。昨年度の研究ではBrugada症候群のICD植込み適応基準を考察したが、本年度は肥大型心筋症(HCM)、拡張相肥大型心筋症(d-HCM)

のICD適応基準を検討した。

B. 研究方法

OVID/MEDLINE(1966～2007年)、医学中央雑誌(1983～2007年)を用いて、HCM、d-HCMの診断・治療と、ICD植込みに関して記述した代表的な論文を抽出し、現時点でも妥当と思われる適応基準を求めた。本研究は主として文献に基づく研究であるため、倫理面の問題はないと考えられる。

C. 研究結果

1. 肥大型心筋症

HCMは心筋の異常肥大を生じる原因不明の疾患で、病因として心筋βミオシン重鎖、心筋トロポニンT、心筋ミオシン結合蛋白Cなどのサルコメア蛋白をコードする遺伝子の変異

が同定されている。HCM の年間総死亡率は 1～2%と報告されており、必ずしも予後不良ではない。HCM では 65 才を越えて生存する例が 45%、75 才を越えて生存する例も 23%いて、50 才以降で発症した例は正常人と予後が変わらないとされている。

一方、若年発症の HCM は予後不良で、その過半数が突然死をする。若年競技者の突然死の原因の一位は HCM であり、突然死全体の 26.4%を占める。

突然死の危険因子として最も重要なのは、心停止/心室細動からの蘇生既往と持続性心室頻拍である。また繰り返す失神発作(特に子供で運動中に発生する失神)や、1 親等以内あるいは複数の突然死の家族歴があると突然死の危険が高くなる。

心エコー図における著明な左室肥厚(最大壁厚 $\geq 30\text{mm}$)も突然死の危険因子となる。左室流出路狭窄例でも突然死は高率に生じるが、その陽性的中率は低い。心尖部肥大型の予後は比較的良好で年間心血管死亡率は 0.1%とされているが、心筋病変が進行した例では突然死が発症しうる。

ホルター心電図では 90%に何らかの心室性不整脈を認め、200 個/日以上心室期外収縮は 20%に、2 連発は 40%、非持続性心室頻拍は 17～28%に認められる。心室期外収縮を突然死の危険因子とする報告はほとんどないが、非持続性心室頻拍は突然死の独立した危険因子とする報告が多い。特にホルター心電図を 2 度記録し、いずれも心拍数が 120/分以上で 3 連発以上の非持続性心室頻拍がある場合は突然死の危険因子とされている。ただ 30 才以降の発症例では、非持続性心室頻拍の有無により予後に差がないと報告されている。一方、有症候例や家族歴を多く含む施設

の検討では、非持続性心室頻拍がないと年間総死亡率が約 1%だが、あると 8～9%と有意に高くなる。また無症候群を多く含む一般の HCM では、非持続性心室頻拍の有無で予後に差はないとされている。

運動負荷試験中の収縮期血圧低下または上昇不良(20mmHg 以下)は HCM の約 25%にみられ、若年や中年例(50 才未満)では突然死の危険因子となる。

電気生理学的検査は HCM の突然死の予知に有用かどうかは確立されていない。症状がなく、非持続性心室頻拍もない例では持続性心室頻拍の誘発率は低い。電気生理学的検査で持続性心室頻拍が誘発される例では予後は悪いが、ホルター心電図で非持続性心室頻拍を有するが症状がなく、かつ持続性心室頻拍の誘発されない例の予後は一般に良好であるとされている。

HCM の突然死のリスクは遺伝子変異の種類により異なるが、十分な検索が行われているとは言えず、かつ検査は一部の研究機関に限られることから、未だ突然死予知の有用な方法とは考えられていない。

2. 拡張相肥大型心筋症

HCM から拡張型心筋症様に移行したと考えられる病態である。病状の進行とともに心室壁は徐々に菲薄化し、左室内腔は拡大し、左室壁の動きが低下する。欧米では HCM の約 10～15%が拡張相に進行すると報告されている。d-HCM は拡張型心筋症に病態が類似するが、HCM では心不全よりも不整脈が主症状となつて突然死することが多い。心室頻拍の多くは拡張型心筋症と同様にリエントリーを機序としていと考えられ、電気生理学的検査では過去に心停止の既往のある例の約 70%に、また

失神の既往のある例や、ホルター心電図で非持続性心室頻拍のある例の約30%に持続性心室頻拍が誘発される。

これら低心機能の非虚血性心疾患における突然死の1次予防試験では、AMIOVIRT試験、CAT試験においてICD群とアミオダロン投与群間で生命予後に有意な差が出ず、心室性不整脈を有する低心機能の非虚血性心疾患例を対象としたDEFINITE試験においても、ACE阻害薬または β 遮断薬を含む通常的心不全治療群とICD群間の総死亡に有意な差が認められなかった。そこで低心機能の種々の心疾患例を対象としてアミオダロンとICDの予後改善作用を比較するSCD-HeFT試験(Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)が行われた。SCD-HeFT試験ではNYHA IIまたはIIIでLVEF \leq 35%の虚血性心疾患1310例と非虚血性心疾患1211例を、通常的心不全治療+プラセボ群(847例)と、心不全治療+アミオダロン群(845例)と、心不全治療+ICD群(829例)の3群に割り付けし、平均45.5ヶ月経過観察した。その結果、アミオダロン群とプラセボ群の総死亡には差が認められなかったが、ICD群では有意に予後が良く($P=0.007$)、プラセボ群に比べ23%の死亡率減少が認められた。一方、心不全の重症度別の解析において、軽症例(NYHA II)ではICD群の予後がプラセボ群に比べて明らかに良かったが、重症例(NYHA III)ではアミオダロン群の予後がプラセボ群に比して有意に悪く($P<0.001$)、ICD群とプラセボ群間では差が認められなかった($P=0.30$)。以上より、NYHA IIまたはIIIの低心機能例では、アミオダロンにプラセボを凌ぐ有用性が認められないが、ICDは総死亡率を有意に減少させると結論づけられた。本試験はこれまで施行されたICDに関する1次予防目的の大規模

臨床試験の総まとめでもいべき試験であり、これにより心室性不整脈の有無に関係なく、低心機能のすべての(虚血性ならびに非虚血性)心疾患例へのICD植込みの妥当性が証明されたことになった。以後欧米では低心機能の拡張型心筋症、d-HCMに対し、ICD、CRT-Dが積極的に適用されている。

D. 考察

Elliotらは1)HCMによる突然死の家族歴または繰り返す失神の既往、2)30mm以上の左室壁肥厚、3)2回のホルター心電図での心拍数が120/分を越え、3連発以上の非持続性心室頻拍、4)50才未満における運動負荷試験中の20mmHg以上の収縮期血圧低下、の危険因子のうち、2つの危険因子を有する例の6年生存率は82%、3つ以上の危険因子を有する例の6年生存率は36%であるとし、これらはICD植込みが推奨されると報告している。本邦における突然死の予知と予防のガイドラインにおいても、HCMでは1.心停止、または持続性心室頻拍、または心室細動のある例、2.頻回(5回/日以上)あるいは10連発以上の非持続性心室頻拍と、上記の3)を除く危険因子の一つを有し、電気生理学的検査で持続性心室頻拍または心室細動が誘発されて、薬効判定がなされていない例はクラス1の適応としている。一方、これらの危険因子はあるが、持続性心室頻拍または心室細動が誘発されない例ではアミオダロン投与がクラス2aであり、ICD植込みはクラス2bの適応となっている。

d-HCMに対する個別のICD植込みガイドラインは提唱されていないが、本邦における拡張型心筋症の適応を流用すると、1.持続性心室頻拍や心室細動をすでに有する例と、2.失神の既往があり、LVEF \leq 40%で、電気生理学

的検査にて持続性心室頻拍または心室細動が誘発され、有効薬剤がない場合がクラス1の適応となっている。また2の所見のうち、失神がない場合はクラス2aで、2の所見のうち、薬効評価がなされていない場合をクラス2bとしている。

これら本邦のICD適応基準は欧米に比べ、やや厳格な基準となっているが、本邦では器質的心疾患例の突然死率が低い上に、ICDにおける大規模前向き試験が未だ施行されていないことを考慮すると、ほぼ妥当と考えられる。

E. 結論

HCM、d-HCMでは、心蘇生や持続性心室頻拍/心室細動の既往があればクラス1のICD適応となるが、その他にHCMでは頻回の非持続性心室頻拍に加え、突然死の家族歴または繰り返す失神の既往、30mm以上の左室壁肥厚、運動負荷試験中の20mmHg以上の収縮期血圧低下の3危険因子のうち、1つ以上が認められる場合が適応となる。一方、d-HCMでは低心機能で、かつ電気生理学的検査において持続性心室頻拍または心室細動が誘発される場合がICD適応となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

鎌倉史郎：植込み型除細動器治療の現状と将来. Annual Review 循環器, 中外医学社: 22 7-231, 2006

Satomi K, Kamakura S, et al: Catheter ablation of stable and unstable ventricular tachycardias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. J Cardiovasc Electrophysiol 17: 469-76, 2006

Nagai T, Kamakura S, et al: Pilsicainide-induced verapamil sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. PACE 29: 549-52, 2006

Miyamoto K, Kamakura S, et al: Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. Am J Cardiol 99: 53-7, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

植込み型突然死防止装置の開発
虚血心における心臓リモデリングおよびその神経制御の検討

分担研究者 佐藤 隆幸（高知大学医学部循環制御学 教授）

研究要旨：

当研究室における acetylcholine (ACh) の多角的な研究により、既知の作用に加え以下の新規生物学的作用が明らかとなった。すなわち 1) ACh によるコネキシン 43 蛋白調節機構、特にリン酸化促進と低酸素条件下での分解抑制 2) ACh による心筋細胞生存シグナル活性化、それに付随する HIF-1 α 転写因子を介した虚血耐性機構の獲得である。今回心筋細胞レベルの研究により、VEGF をはじめとする心筋細胞由来因子が心筋細胞より産生され paracrine/autocrine 作用により、近隣の血管内皮細胞にはたらき血管新生に関与し、それを促進することが明らかとなった。この一連の表現型発現の過程にいたる情報伝達系に、一酸化窒素 (NO) が関与することがさらに明らかとなった。以上より本研究により、ACh は心筋細胞レベルでギャップ結合を介し電氣的均一性を保ち心臓全体の電氣的安定性を保つこと、さらに ACh は細胞生存シグナルを活性化させると同時に心臓での血管新生促進に関与することが示唆された。

A. 研究目的

「迷走神経刺激の虚血心臓保護効果」という現象に端を発した研究は、そのメカニズム解明の中で、不整脈の抑制という効果が明らかになった。しかし、心筋梗塞モデルラットの長期生存率の改善は、不整脈抑制のみに依存するのではなく、さまざまな効果が複合的に関係することも明らかになってきた。それは、これまでの当該研究の過程で ACh の新しい多種多様な生物学的作用が明らかになったからである。以下は、当研究室が明らかにした内容である。

- ①ACh は gap junction 構成蛋白コネキシン 43 のリン酸化を調節した (J Pharmacol Sci 2006)。
- ②ACh は蛋白分解系を抑制し、低酸素下 Cx43

蛋白量減少（リン酸化蛋白量の減少も含む）を抑制し、かつその機能も保持した。

- ③ACh は低酸素下の gap junction 機能低下を改善し、それを介した細胞間物質移動を回復させた。ラット急性心筋梗塞後致死性不整脈の発生頻度も、迷走神経によって抑制された (Circulation 2005)。

- ④ACh は低酸素の有無にかかわらず細胞生存シグナル PI3K/Akt を活性化し、非低酸素下でも虚血耐性に重要な転写因子 HIF-1 α を前もって誘導させ、その後の低酸素刺激による細胞死を抑制した。ACh はその過程でミトコンドリア膜電位の低酸素による低下を抑制し、膜電位を非低酸素時と同程度に保持し、ミトコンドリア経路アポトーシス活性化を抑制した (FEBS letters 2005)。