

心房細動患者に対する光遺伝学を用いた新規治療法の開発

山下 哲

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科

【研究の背景】

心臓ペースメーカーは、主に不整脈治療に用いられる装置であり、その植込み件数は年々増加している（日本不整脈デバイス工業会調べ、2006～2016）。

ペースメーカーはパルスジェネレーターである本体と、センシング・ペーシングを行うリード線から構成される。本体は通常、鎖骨下方の皮下に植込まれる。本体からは 1 本ないし 2 本のリード線が伸びており、これらは鎖骨下静脈を通して心臓内に送り込まれ、心内膜に固定されるのが一般的である。しかし、このリード線の存在によって、様々な合併症が引き起こされることが問題となっている¹⁾。とりわけ小児患者においては、経静脈的にリード線を挿入した場合、患者の成長に伴いリード線の長さが不足するおそれがある（リード線にかかるストレスの関係で、長いリード線を挿入しておくことは望ましくない）。また、小児の血管は細いため、静脈の狭窄や閉塞が生じることがある。小児患者に限らず、穿孔による気胸やワイヤー断線など、リード線に起因する合併症が種々挙げられる¹⁾。このような問題が生じた場合、リード線の抜去・交換手術が必要になることがある。しかしこれらの手術は危険性が極めて高く、血管の損傷や三尖弁への障害、心臓内でのリード破損等の問題が生じうる¹⁾。以上のことなどから植込み型除細動器適用のハードルは高く、薬物療法や対外式除細動器による除細動に頼らざるを得ない患者も存在する。また、電流を心筋に流すことで収縮を促すのが一般的であるが、この電流による横隔神経や骨格筋への刺激も問題となる。これらの刺激によって起こる横隔膜や骨格筋の痙攣は患者にとって苦痛であるが、解消するために電気の出力を下げた場合、心筋への刺激まで減弱してしまうおそれがある²⁾。

【目 的】

私は、リード線を使用しない除細動器が開発されれば、患者の負担軽減につながるのではないかと考えた。リード線がなければその植込み手術も非常に簡易的なものになり適用へのハードルが下がり、適用後の管理も非常に楽になると思われる。そのためのアイデアとして、近年、特に神経科学分野で利用され始めてきた光遺伝学的手法を心臓に応用されることを考えた。この手法を用いることで電流を心筋に流さずにペーシングを行うので、これによる問題も解決されることが期待される。

【方 法】

本アイデアを実現化させるためにまず、AAV を利用してマウスの心筋に光受容チャネルタンパク;チャネルロドプシンを心筋特異的に発現させた。この動物に皮下の胸壁の外から光を照射して心筋に存在するチャネルロドプシンを活性化させた。光の照射には、自作の植込み式小型 LED 光源デバイスを作成し、自由に行動するマウスの皮下に植え込んだ。光源デバイスは身体外へ有線でコンピューターと接続し任意のプログラムでパルス照射を行った。デバイスには心電測定用の電極も設置しており、動物の心電の状態をリアルタイムでモニターしながら検証を行うことができた。

【結 果】

チャネルロドプシン発現マウスの胸部皮下に植込んだ光源デバイスから光をパルス照射したところ、マウスの心拍頻度が

そのパルス照射に完全に同期した。この際のマウスは覚醒し自由に行動している状態であった。すなわち in vivo での光によるペーシングに成功した。さらに、ムスカリン投与により徐脈状態に陥ったマウスに対して光照射をおこなった結果、心拍数を回復させることができた。

【考 察】

本研究により、植え込み用の小型 LED 光源とそれを制御するプログラム、および自由に動くマウスの心臓に光を当てながら心拍や行動をモニターするシステムを構築することができた。残念ながら期間内に最終目的である除細動を成功させるには至らなかったが、病態モデルマウスさえ準備できれば、今回の研究で構築できたシステムを利用して、心房細動発作への有効性を検討できると考えている。また、本研究によりマウスで実装できたシステムを臨床応用に近づけるためには、心筋細胞への光受容チャネル導入という新たな障壁が存在する。これを引き下げる方法も模索中である。心筋特異的プロモータを搭載した AAV の経静脈投与方法と、組織透過性の高い光を組み合わせれば、胸壁を開け心臓に直接アプローチすることなく実装可能な侵襲性の低い除細動器が開発できるのではないかと考えている。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究が成功すれば、開胸することなく心臓内へのアプローチもなく、非侵襲的にペースメーカーが導入できるようになる。さらに植え込み後のトラブルの危険性・問題が減り、従来よりも植え込み型除細動器適応への障壁が低くなり、薬物・電気療法から移行しやすくなると予想される。これにより服薬や電気ショック治療などで生活の不便を強いられていた患者などの生活の質が向上し、発作直後に細動が止められるため従来の方法よりも苦痛の低減が実現できるのではないかと考える。本研究はその安全性から近年着目が集まっており、薬物に変わる新しい治療方針として脳疾患はじめ他領域で実用化段階である AAV を用いた遺伝子治療を応用するアイデアである。心筋細胞シート案は開胸手術が必要となるものの、心肥大による心筋収縮力低下の増強など、他疾患との併用や様々な応用が可能な将来性のある技術である。まさに今後の医療の技術的発展に即したアイデアであると考えている。

【参考・引用文献】

1. 石川利之、心臓ペーシングのすべて、中外医学社、166-172、2012.
2. 不整脈-ベッドサイド診断から非薬物治療まで、医学書院、147、2007.