

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K18400

研究課題名（和文）ラマン散乱光を用いた脂肪浸潤を伴う心房線維化の同定～心房細動の新たな治療戦略～

研究課題名（英文）Detection of Atrial myocardial fibrosis with Infiltration of Epicardial adipose tissue by using Raman scattered light -New Treatment Strategy for Atrial Fibrillation-

研究代表者

安部 一太郎 (Abe, Ichitaro)

大分大学・医学部・病院特任助教

研究者番号：00747595

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：“持続性”心房細動では、アブレーションの成功率は大きく低下する。その要因は、どこを焼灼すべきかわかっていないためである。代表者は、“心外膜脂肪が心房筋に浸潤する局所”で炎症と線維化が惹起され心房細動の原因となるという知見を発表した。学術的「問い」は、“心外膜脂肪が心房筋に浸潤する局所”は、心房細動の基質を形成しており、心房細動カテーテルアブレーションの標的治療部位になるのではないか？、およびラマン散乱分析を応用すれば、この箇所を検出できるのではないか？である。代表者は、ラマン散乱光分析による生体組織の線維化特定法を開発中で、線維化および脂肪組織に特異的なラマンスペクトルを検出できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現状のアブレーションでは、線維化の判別はカテーテル先端からの電位が小さいという情報のみに頼っている。本研究では、ラマン散乱光という新たな技術を取り入れ、局所の線維化のみならず脂肪浸潤まで明らかにする。これまで50%以下であった持続性心房細動アブレーションの成功率を飛躍的に向上させることが可能になる。現在、心房細動アブレーションの施行数は年間4万件を超えており、本研究のもたらす医療経済的波及効果はとて大きい。

研究成果の概要（英文）：The volume of epicardial adipose tissue (EAT) has been shown to be associated with atrial fibrillation (AF), independent of traditional risk factors. Using left atrial (LA) appendage (LAA) samples obtained from 59 consecutive AF patients during cardiovascular surgery, we recently reported that the severity of fibrotic remodeling of EAT was associated with LA myocardial fibrosis and the progression of AF. We also found that proinflammatory and profibrotic cytokines/chemokines, including interleukin (IL)-6, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 and tumor necrosis factor (TNF)- α in peri-LA EAT were associated with atrial myocardial fibrosis. The purpose of this study is to detect the crucial portion of the atrial myocardial fibrosis with infiltration of epicardial adipose tissue by using Raman scattered light, as the new treatment strategy for atrial fibrillation.

研究分野：循環器内科

キーワード：心外膜脂肪 心房細動 ラマン散乱光 線維化

1. 研究開始当初の背景

代表者は、心臓手術中に得られるヒト心房組織の解析に着手し「“心外膜脂肪が心房筋に浸潤する局所”で持続的な炎症と線維化が惹起され、心房細動の原因となる」という知見を発表した。代表者は、ラマン散乱光分析によって心房筋の線維化を検出する技術を開発中である。本研究ではこれを推進し、ヒト組織において“脂肪浸潤をともなった心房線維化組織”を検出可能にする。本研究の成果は、これまで難治性とされてきた持続性心房細動アブレーションの成功率を飛躍的に向上させることへの布石となる。

2. 研究の目的

本研究では、心房細動の元凶である心外膜脂肪が心房筋に浸潤する局所を、ラマン散乱光分析によりカテーテルで検出可能にすることを将来的目標とする。そのために、ヒト心房組織を用い心外膜脂肪が心房筋に浸潤する局所の特徴的なラマンスペクトルを明らかにする。

心房細動に対する根治療法として、原因箇所を高周波で焼灼するカテーテルアブレーションが主流である。心房細動が半年以上続いている“持続性”心房細動では、アブレーションの成功率は大きく低下する。その要因は、どこを焼灼すべきかがわかっていないためである。これを解決するには、“心外膜脂肪が心房筋に浸潤する局所”、すなわち“脂肪浸潤をともなった心房線維化組織”をカテーテルで検出できる技術が必要である。

代表者は、徳島大学との共同研究で、ラマン散乱光分析による生体組織の線維化特定法を開発中である。これまでに、線維化および脂肪組織に特異的なラマンスペクトルを検出できた。本研究では、これを、ヒト摘出心房組織に応用する。すなわち摘出した心房組織のラマンスペクトルと、その組織の顕微鏡所見を対比し、“脂肪浸潤をともなった線維化組織”に特異的なラマンスペクトルがどのような特徴を呈するかを明らかにする。

3. 研究の方法

予備的検討・マウス心房・脂肪組織を用いた解析

正常マウスおよび病態モデルマウスから得られる生体サンプルを用いて、ラマン散乱光分析を行う。我々は既にマウス組織を用いた実験で様々なスペクトルの検出に成功しているが、ヒト由来試料との比較を行うためにさらなるデータの蓄積を行う。

(1). ヒト左心房組織切片を用いた解析

既に作成済みの60症例分のヒト左心房組織連続切片を用いて、ラマン散乱光分析により領域のスペクトルの違いについて検討を行う。連続切片を用いた組織診断(Masson-Trichrome染色, Perillipin染色等)を行い、線維化・脂肪浸潤の局在と散乱光分析データの整合性を検証する。

(2). ヒト左心房筋組織を用いた解析

摘出・提供されるヒト左心房筋組織を用いて、生体試料を直接対象としたラマン散乱光分析を行う。心房細動の経過に伴う組織学的変化を時系列で解析し、脂肪浸潤が心房細動に及ぼす影響を基礎の視点からも検証する。

データの相互比較・検討を行いながら、検証を進めていく。データを相互比較・検討することで、より迅速かつ確実に、スペクトルの違いを見出すことが可能になる。

微弱なラマン散乱光を記録・分析する技術が本研究の成否の鍵を握る。すなわち「明確なラマンスペクトルが検出できない」という問題点が予想される。スペクトル記録が困難な状況においては 1. レーザー出力を上げる, 2. 検出器の感度を上げるなどの対応を行う。さらに検出が困難な場合にはさらにレーザー照射装置, 分光検出器の upgrade を行う。

本申請課題では, 横行大動脈縮窄術モデル, 高脂肪食負荷モデルマウスにおける心筋・脂肪組織のスペクトルの差異について予備的検討を行う予定である。また, それらのモデルで差異が安定しない場合, 当施設で飼育している ApoE 欠損 wildtype, hetero, homo マウスをベースとし, さらなる負荷を加える予定である。

生体より摘出されたヒト左心房筋でのスペクトルの違いが安定しない場合, 剖検心を用いた検討を行う予定である。剖検心では左心房筋のみならず, 心臓のいずれの部位でも検討を行うことができるため, より多くの情報が収集可能であるが, この場合についても, 同様に, 既に学内倫理委員会の承認を受けている。

研究代表者はヒト左心房筋の組織学的・生化学的解析を既に行っている。ヒト心房組織を用いた研究は, 既に学内倫理委員会の承認を受けている。心臓組織のラマン散乱光分析に用いる機器は現時点で大分大学工学部内に設置されている。本研究を速やかに遂行する準備が整っている。

4. 研究成果

代表者は, 徳島大学との共同研究で, ラマン散乱光分析 (注: 検査対象にレーザーを照射した際に発生する微弱な光を分光し, 得られた分光スペクトルより分子の結合を解析する手法) による生体組織の線維化特定法を開発中である。線維化および脂肪組織に特異的なラマンスペクトルを検出できた。これを推進し, 大型動物やヒト心臓組織にて線維化特定を試みているが, 線維化組織から発生する強い自家蛍光のため, 線維化 (コラーゲン) に特徴的なラマンスペクトルの検出に困難を生じている。

また, 定期的な会合を行いながら, 光ファイバー型ラマン装置が完成し, 現在は基本性能を検証中である。現時点では線維化組織から発生する強い自家蛍光のため, 線維化 (コラーゲン) に特徴的なラマンスペクトルの検出に困難を生じており, 今後, レーザー波長などを工夫して線維化組織の検出をより高感度に行うための機器の最適化を行っているところである。また光ファイバー型ラマン装置が完成しており, 現在は基本性能を検証中であるが, 今後はこの装置を用いてカテーテルに内蔵された光ファイバーを通して, in vivo での計測などを行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kondo Hidekazu, Kira Shintaro, Oniki Takahiro, Gotoh Koro, Fukui Akira, Abe Ichitaro, Ikebe Yuki, Kawano Kyoko, Saito Shotaro, Aoki Kohei, Okada Norihiro, Nagano Yasuko, Akioka Hidefumi, Shinohara Tetsuji, Akiyoshi Kumiko, Masaki Takayuki, Teshima Yasushi, Yufu Kunio, Nakagawa Mikiko, Takahashi Naohiko	4. 巻 115
2. 論文標題 Interleukin-10 treatment attenuates sinus node dysfunction caused by streptozotocin-induced hyperglycaemia in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 57～70
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cvr/cvy162	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oniki Takahiro, Teshima Yasushi, Nishio Satoru, Ishii Yumi, Kira Shintaro, Abe Ichitaro, Yufu Kunio, Takahashi Naohiko	4. 巻 100
2. 論文標題 Hyponatraemia aggravates cardiac susceptibility to ischaemia/reperfusion injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Experimental Pathology	6. 最初と最後の頁 350～358
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iep.12338	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kira Shintaro, Abe Ichitaro, Ishii Yumi, Miyoshi Miho, Oniki Takahiro, Arakane Motoki, Daa Tsutomu, Teshima Yasushi, Yufu Kunio, Shimada Tatsuo, Takahashi Naohiko	4. 巻 17
2. 論文標題 Role of angiotensin-like protein 2 in atrial fibrosis induced by human epicardial adipose tissue: Analysis using an organo-culture system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 1591～1601
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.hrthm.2020.04.027	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abe Ichitaro, Terabayashi Takeshi, Hanada Katsuhiko, Kondo Hidekazu, Teshima Yasushi, Ishii Yumi, Miyoshi Miho, Kira Shintaro, Saito Shotaro, Tsuchimochi Hirotsugu, Shirai Mikiyasu, Yufu Kunio, Arakane Motoki, Daa Tsutomu, Thumkeo Dean, Narumiya Shuh, Takahashi Naohiko, Ishizaki Toshimasa	4. 巻 117
2. 論文標題 Disruption of actin dynamics regulated by Rho effector mDia1 attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophic responses and exacerbates dysfunction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 1103～1117
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cvr/cvaa206	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zhan Yingge, Abe Ichitaro, Nakagawa Mikiko, Ishii Yumi, Kira Shintaro, Miyoshi Miho, Oniki Takahiro, Kondo Hidekazu, Teshima Yasushi, Yufu Kunio, Arakane Motoki, Daa Tsutomu, Takahashi Naohiko	4. 巻 76
2. 論文標題 A traditional herbal medicine rikkunshito prevents angiotensin II-Induced atrial fibrosis and fibrillation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 626 ~ 635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.07.001	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Ichitaro Abe
2. 発表標題 Histological Assessment of Human Epicardial Adipose Tissue Depending on Its Anatomical Location: Peri-Atrial, Peri-Ventricular, Peri-Coronary, Peri-Pulmonary Vein
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ichitaro Abe
2. 発表標題 Epicardial fat and Atrial Fibrillation
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 安部 一太郎 (杉本恒明, 井上博 編集)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 238
3. 書名 不整脈2019	

1. 著者名 安部一太郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 96
3. 書名 Heart View Vol. 24 No.7 特集：「糖尿病患者の心血管病罹患リスクにどう立ち向かうか」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------