

令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17584

研究課題名(和文) HFpEFの虚血条件における催不整脈性の解明

研究課題名(英文) The mechanism of ventricular arrhythmia under global ischemia in HFpEF

研究代表者

鎌田 隼 (Kamada, Rui)

北海道大学・医学研究院・特任助教

研究者番号：60836104

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：HFpEFモデルにおける心筋虚血条件での催不整脈性とSmall conductance calcium sensitive channels(SKチャンネル)との関連について遺伝的高血圧モデルラットを使用し低酸素灌流による全心筋虚血を誘発することで、催不整脈性を検討した。心筋虚血状態においては、心室性不整脈が生じたが、SKチャンネルの選択的阻害薬であるアバミンを投与することでその頻度が減少することが確認された。膜電位/カルシウムトランジエント(以下CaT)同時光学マッピングにて心室性不整脈の発症機序を検討したところ、CAT持続時間よりAPDの差が開大することによる撃発活動による機序が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急増する心不全パンデミックのうち約半数は左室駆出率が保持されたいわゆるHFpEFであることが報告されている。一方HFpEF患者のうち、虚血性心疾患の合併が多くみられ、そのうちある一定の頻度で突然死が生じることが知られている。突然死のうちほとんどの症例は心室性不整脈であることが想定されている。そのため、HFpEF患者における虚血条件において心室性不整脈の発症機序を明らかにすること、また心室性不整脈に効果的である薬剤の研究は社会的に非常に意義が大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：Relationship between arrhythmia under myocardial ischemia conditions and Small conductance calcium sensitive channels (SK channels) in the HFpEF model. Aphrodisiac by inducing total myocardial ischemia by hypoxic perfusion using a genetic hypertension model rat. It was confirmed that ventricular arrhythmia occurred in myocardial ischemia, but its inducibility was reduced by administration of apamin, which is a selective inhibitor of SK channels. Examination of the pathogenic mechanism of ventricular arrhythmia by simultaneous optical mapping of membrane potential / calcium transient (CaT) suggested that the mechanism due to the triggered activity due to the increasing difference in APD from the CAT duration.

研究分野：不整脈

キーワード：心室性不整脈 HFpEF SKチャンネル

## 1. 研究開始当初の背景

心不全患者のおよそ半数は左室駆出率が保持された心不全(heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF)であり、死亡形態の20%が突然死であることが報告されており、心室性不整脈が突然死の主な原因と推察されるが、HFpEFにおけるその頻度や機序についての知見は非常に限られている。HFpEFの主な病態は拡張不全であり、多くは心肥大を伴う。研究代表者らは肥大心におけるSmall-conductance  $Ca^{2+}$ - $K^{+}$ (SK)チャネルの活性化が催不整脈性に寄与していることを明らかにしてきた。そこで本研究では、食塩感受性ラットによるHFpEFモデルにおいて、心筋虚血による不整脈の誘発性とSK電流の影響に着目した。収縮が低下した心不全(heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF)では、突然死の70%程度が心室性不整脈によるものと報告されており、HFpEFでも同様に心室性不整脈が突然死の主な原因であると推定される。しかしながら、HFpEFにおける心室性不整脈の頻度や機序についての知見は非常に限られている。また肥大心では、心筋酸素需要の亢進による相対的な心筋虚血が存在し、不整脈基質として作用する可能性がある。このことから、HFpEFでは心筋虚血により誘発される心室筋の電気生理特性の変化が心室性不整脈の誘発性に関与すると推測される。したがって本研究では、HFpEFでは心筋虚血によるSK電流の増大が心室性不整脈の発生に関与するという仮説をたて検証することとした。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、SKチャネルの活性機能異常がHFpEFモデルにおける虚血条件での致死性不整脈の原因となっているとの仮説を明らかにすることであり、本研究成果は、HFpEF患者における突然死の解明につながり、突然死の予防的治療戦略の発展につながることを期待された。

## 3. 研究の方法

実際のHFpEFモデル、すなわち拡張不全心モデルとして肥大心モデルとして汎用される遺伝的高血圧モデルラットを使用し研究を遂行した。拡張不全モデルラットでランゲンドルフ還流心を作成し、全心筋虚血状態とし、その催不整脈および心室性不整脈に対するSKチャネル阻害薬の効果を検討した。虚血条件としては、酸素還流から窒素還流、無グルコース還流とすることで全心筋虚血モデルとして検討した。虚血条件下でのSKチャネルの機能的評価として膜電位/カルシウム電位光学マッピング法にてSKチャネル特異的阻害薬の存在下、非存在下において検討した。また、心室性不整脈の虚血条件下での誘発性および薬剤の効果については、ランゲンドルフ還流心を用いて検討した。

## 4. 研究成果

拡張不全心における全心筋虚血状態においては、心室性不整脈の発症が観察された。その心室性不整脈は選択的SKチャネル阻害薬であるアパミンによって抑制されることを見出した。また、拡張不全心における心室性不整脈の発症機序を検討するために膜電位/カルシウム電位光学マッピングを施行したところ、全身虚血の状態においては有意に活動電位持続時間

が短縮した。また同時測定したカルシウムトランジェントと、活動電位持続時間との差は全心筋虚血状態で有意に開大することにより生じる撃発活動による心室性不整脈の発症が示唆された。アパミンはこの開大を短縮させ、催不整脈性を減じることを見出した。本研究の成果は American journal of physiology. Heart and circulatory physiology 誌に報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takahashi, M. Yokoshiki, H.Mitsuyama, H. Watanabe, M. Temma, T. Kamada, R. Hagiwara, H. Takahashi, Y. Anzai, T.	4. 巻 320(4)
2. 論文標題 SK channel blockade prevents hypoxia-induced ventricular arrhythmias through inhibition of Ca(2+)/voltage uncoupling in hypertrophied hearts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American journal of physiology. Heart and circulatory physiology	6. 最初と最後の頁 H1456-H1469
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpheart.00777.2020	査読の有無 有
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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------