

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17594

研究課題名（和文）心房細動における心筋線維化病態解明と患者集団における予後評価

研究課題名（英文）Myocardial Fibrosis as an etiology and a predictor for prognosis in Atrial Fibrillation and

研究代表者

川治 徹真（Kawaji, Tetsuma）

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：50791761

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：まず心房細動アブレーションを受ける患者少数例を対象として線維化との関連が示唆されている炎症性バイオマーカー測定を網羅的にこなした。各種バイオマーカー中から低電位領域（左房線維化）の程度に特異的なバイオマーカーの検出を行なった結果、IL-17A（正の相関）とIFN- $\gamma$ （負の相関）がより特異的なバイオマーカーとして検出でき、IL-17A/IFN- $\gamma$ 比が最も線維化を反映する数値として示唆された。その後は、バイオマーカーをTGF- $\beta$ に固定化し経時的に数値化を行なった。全体的に時間的経過とともにTGF- $\beta$ の増加を認めたが、心房細動再発症例では特にその進行が早かったことがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

AFと末梢血バイオマーカーとの関連としては、MRIで左心房の遅延造影が高度であった症例では末梢血TGF- $\beta$ 1が有意に高かったことや、左心房の低電位領域の重症度が末梢血やmicroRNA-21と相関することが報告されている。しかし、いずれも一つのバイオマーカーにおける線維化や予後との関連性の報告がほとんどであり、線維化に特異的なバイオマーカーの抽出やその変動や心筋代謝変化に関する詳細な検討がされていない。本研究は複数の末梢血バイオマーカーの変動や心筋代謝変化からAFの線維化のメカニズムを解明し、治療法の開発に寄与することができる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We conducted comprehensive measurements of inflammatory biomarkers that suggest an association with fibrosis in a small sample of patients undergoing atrial fibrillation (AF) ablation. Among various biomarkers, we detected specific biomarkers that correlated with the extent of low-voltage areas (left atrial fibrosis), namely IL-17A (positive correlation) and IFN- $\gamma$  (negative correlation), suggesting that the IL-17A/IFN- $\gamma$  ratio is the most indicative value reflecting fibrosis. Subsequently, we immobilized the biomarkers to TGF- $\beta$  and performed numerical quantification. An overall increase in TGF- $\beta$  was observed over time. It was also found that this progression was particularly rapid in cases of atrial fibrillation recurrence.

研究分野：不整脈

キーワード：心房細動 線維化 炎症

### 1. 研究開始当初の背景

AF は高齢化に伴い徐々に頻度が増加しており、今では頻脈性不整脈の中で最も多くなっている。AF の発症病態としては加齢等による肺静脈からの異常電気興奮が主な原因とされているが、AF の進行により徐々に心房 (特に左心房) の変性が進行し、心房全体の不整脈基質が高まることが知られている (引用文献 1)。AF に対する治療として近年ではカテーテルアブレーション (主に肺静脈隔離術) による根治術が普及している。一方で、一定の頻度でアブレーション後にも心房性不整脈の再発がみられ、造影 MRI 検査において遅延造影像を呈する左心房線維化が多い症例ほどアブレーション後も再発が多いことが報告されている (引用文献 2)。また、多点電極カテーテルの登場により AF アブレーション中に左心房内電位を記録することも可能となり (図)、リアルタイムの心房変性の評価方法として注目されている。

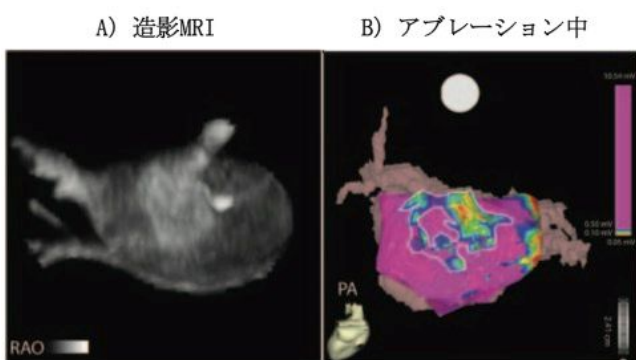


図: AF 患者における左心房線維化評価 (Circulation 2009;119:1758-1767)

A) 造影 MRI 遅延造影

B) アブレーション時左心房内記録電位 低電位領域

遅延造影で高吸収像を呈する線維化組織は、左心房電位マッピングにて低電位領域として描出される

しかしまた一方で、AF の進行により心室の線維化も進行することが報告されており、AF の病態・進行を正確に評価するためには心房だけではなく心臓全体としての線維化を評価する必要があると考えられる。TGF- $\beta$ 1 は細胞増殖抑制作用をもち、さらには線維化に関わる重要な因子で肝硬変や肺線維症等の線維化疾患との関連が知られているバイオマーカーである。実験動物では TGF- $\beta$ 1 発現により脂肪酸代謝が抑制され線維化が進行する可能性が報告されており (引用文献 3)、さらには TGF- $\beta$ 1 過剰発現により心房変性が進行し AF 誘発性が高まることも報告されている (引用文献 4)。そのため、他の線維化疾患がない AF 症例においては、末梢血 TGF- $\beta$ 1 が非侵襲的に、かつ心筋細胞全体の線維化を反映している可能性が示唆される。しかしこれまで、AF と末梢血 TGF- $\beta$ 1 の関連を報告したものは少なく限定的な少数例のみの検討に留まっている。そこで、本研究は線維化との関連が知られるバイオマーカー TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1) の変動、心筋代謝の変化から心房細動のメカニズムとしての線維化を予測し、さらに線維化の経時的な進行の病態を明らかにすることを目的とした。

### 2. 研究の目的

本研究は線維化との関連が示唆されるバイオマーカーを網羅的に検討し、その変動、心筋代謝の変化から AF の線維化メカニズムを解明し、さらに線維化の経時的な進行の病態を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法



response to catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2010 Oct;7(10):1475-81

文献3: Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. *Nat Med*. 2015 Jan;21(1):37-46

文献4: Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007 Mar;4(3 Suppl):S24-7.

文献5: Association between serum inflammatory biomarkers and atrial low voltage in patients with atrial fibrillation A phase 1 FIB-MARK study: *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;Nov 1(37):100904

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 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawaji Tetsuma, Ono Koh, Sowa Naoya, Aizawa Takanori, Hojo Shun, Yaku Hidenori, Nakatsuma Kenji, Kaneda Kazuhisa, Kato Masashi, Yokomatsu Takafumi, Shizuta Satoshi, Miki Shinji, Kimura Takeshi	4. 巻 37
2. 論文標題 Association between serum inflammatory biomarkers and atrial low voltage in patients with atrial fibrillation: A phase 1 FIB-MARK study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IJC Heart & Vasculature	6. 最初と最後の頁 100904 ~ 100904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2021.100904	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 川治徹真
2. 発表標題 Serum interleukin-17A/Interferon-gamma ratio As a Predictor for the Severity of Atrial Low Voltage in Atrial Fibrillation: from FIB-MARK study
3. 学会等名 日本不整脈心電学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tetsuma Kawaji
2. 発表標題 Serum Interleukin-17A/Interferon-gamma ratio As a Predictor for the Severity of Atrial Low Voltage in Atrial Fibrillation: from FIB-MARK study
3. 学会等名 ESC Congress 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔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
---------	---------