

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590839

研究課題名(和文)

心房細動の細動基質およびアップストリーム治療

研究課題名(英文)

Substrates and upstream approaches to atrial fibrillation

研究代表者

城下 晃子(竹下晃子)(SHIROSHITA AKIKO(TAKESHITA AKIKO))

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：40276241

## 研究成果の概要(和文):

イヌ孤発性心房細動モデルを用い、心房細動の細動基質およびそのアップストリーム治療に関して検討した。心房細動の持続にともない、電気的リモデリングおよび心房細動誘発性は増加し、酸化ストレスマーカーの増加を伴っていた。抗酸化・抗炎症作用を併せ持つ遮断薬であるカルベジロールは、この変化を抑制するとともに、心房の電気的リモデリングおよび心房細動誘発性を抑制した。

## 研究成果の概要(英文):

In this study, the authors evaluated the substrates and upstream approaches to atrial fibrillation by using canine atrial tachypacing model. Prolonged atrial tachypacing caused atrial electrical remodeling and atrial fibrillation promotion accompanying by increased oxidative stress marker. Carvedilol, a beta blocker with antioxidant and anti-inflammatory properties, significantly attenuated atrial remodeling and atrial fibrillation promotion by preventing the increase of oxidative stress marker.

## 交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：循環器内科

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：医学、循環器、心房細動、酸化ストレス

## 1. 研究開始当初の背景

心房細動(AF)は、臨床において最も頻繁に遭遇する不整脈の1つである。心房細動の罹患率は年齢と共に増加し、心血管死亡率や脳血管障害のリスクを上昇させることが報告されており、その予防・治療が急務と考えられる。心房細動には、基礎疾患を合併しないもの(孤発性心房細動)のみならず、心不全、冠動脈疾患、僧房弁膜症、高血圧、高齢

といった病態が独立したリスクファクターとして関与することが知られている。近年、動物を用いた in vivo 研究において、各々の病態によって、心房細動を発生・持続させやすくする要因(substrate:基質)は異なることが一部解明されつつあり、心房細動のメカニズムは多様性を極めることが示唆される。しかしながら、従来の心房細動に対する抗不整脈薬治療は、細動基質が完成した跡に、

心房の不応期延長や伝導を抑制するといった downstream 治療であり、その効果は不十分で、重篤な致死的心室性不整脈を惹起する可能性がある。また、心房細動に対するカテーテル・アブレーション治療も試みられているが、その有効性は、肺静脈起源の心房細動といった一部の心房細動に限定されている。

一方、近年、心房細動発生・持続のメカニズムに酸化ストレスや炎症が関与する可能性が報告されそれらを標的とした、細動基質そのものを予防する治療 (upstream 治療) に注目が集まっている。

## 2. 研究の目的

カルベジロールは、遮断薬であり、高血圧や心不全に対する治療薬として、一般臨床の現場ですでに用いられている。心房細動に対するカルベジロールの効果は報告されていないが、近年、カルベジロールには、抗酸化作用を含む多面作用が存在する可能性が示唆されており、心房細動に対する upstream approach となり得る可能性がある。そこで、本研究では、イヌを用いた孤発性心房細動モデルを用いて、抗酸化・抗炎症作用も併せ持つ遮断薬であるカルベジロールの心房細動に対する効果およびその機序の解明を行うことを目的とする。

## 3. 研究の方法

孤発性心房細動モデルとして心房高頻度刺激モデルを用いた。心房高頻度刺激モデルは、右心房および右心室にペースメーカーリードを留置し、房室ブロックを作成の上、右心室を毎分 80 回で刺激し、また右心房には毎分 400 回の高頻度刺激を継続することによって作成した。交雑犬を

- (1) 対照群、
- (2) 心房高頻度刺激群、
- (3) 心房高頻度刺激 + カルベジロール投与群、
- (4) 心房高頻度刺激 + ビソプロロール投与群

と、4 群に分け、対照群を除いて 2 週間の心房高頻度刺激を行った。カルベジロールおよびビソプロロールは、心房高頻度刺激開始 3 日前から投与を開始し、その後継続投与を行った。刺激開始前、開始後 1 週間、開始後 2 週間で経時的に電気生理学的検査を行い、心房細動 (AF) に対する 2 種類の遮断薬 (カルベジロールおよびビソプロロール) の効果を検討した。

また、血清中の酸化ストレスマーカーである derivatives of reactive oxidative metabolite (DROMs) や炎症反応マーカーである CRP の推移を検討

した。

## 4. 研究成果

2 週間の高頻度刺激にともない、心房不応期は有意に短縮し、また AF の持続時間は著明に延長、AF 受攻性は有意に増加した (図 1)。

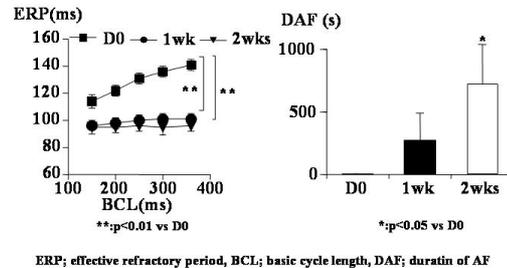


図1. 心房のリモデリングおよび心房細動 (AF) 誘発性

カルベジロールを前投与した群においては、心房の不応期の短縮は減弱され、AF 持続時間および AF 受攻性は共に有意に抑制されたものの、ビソプロロールを前投与した群においては、そのような電気的リモデリング抑制効果や AF の抑制効果を認めなかった (図 2、図 3)。

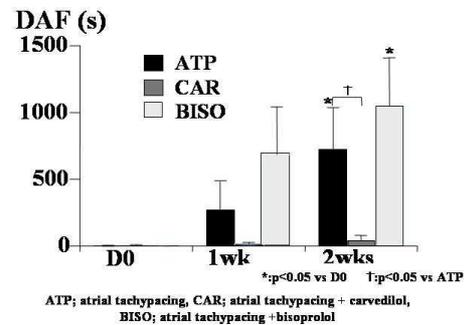


図2. 心房細動誘発性に対するβ遮断薬の効果

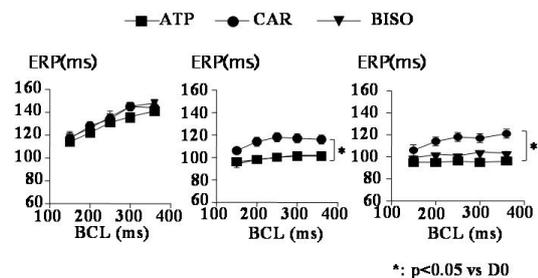


図3. 心房不応期に対するβ遮断薬の効果

血清中の酸化ストレスマーカーである derivatives of reactive oxidative metabolite (DROMs) を検討したところ、2 週間の心房高頻度刺激にともない、DROMs は有意に増加した一方、カルベジロール投与群では、DROMs の増加が有意に抑制された。ピソプロロール投与群においては、この 2 週間の心房高頻度刺激にともなう DROMs の増加は抑制されなかった。炎症マーカーである CRP 値に関しては、4 群間で有意な差を認めなかった (図 4)。

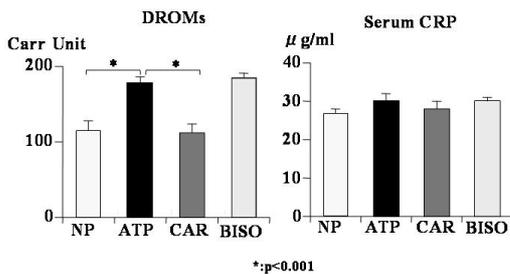


図4. DROMsおよび血清CRPに対するβ遮断薬の効果

以上から、および遮断作用を併せ持つカルベジロールは、その抗酸化作用・抗炎症作用を含む多面作用により、心房細動に有効である可能性が示唆された。

本研究では、イヌ孤発性 AF モデルを用いて、AF に対するカルベジロールの有効性を示したとともに、その機序として酸化ストレスが関与していることを明らかにした。カルベジロールは、すでに臨床で使用されている薬剤であり、AF に対するアップストリーム治療としての有効性が示されれば、すぐに臨床の場に応用できるという意味で意義深いと考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計7件)

Hiroyuki Motoda, Akiko Shiroshita-Takehsita et al. Comparable effects of beta-blockers on atrial fibrillation promotion and atrial remodeling in dogs with atrial tachycardia -Beyon

d the beta-blocking action - American Heart Association 2010 2010年11月18日 シカゴ・アメリカ合衆国

城下 晃子 心房細動と酸化ストレス、炎症、RAS-基序と治療戦略を考える- 第44回 河口湖心臓病討論会 2010年7月24日 木更津市

城下 晃子 心房細動へのupstream approach - 遮断薬は有効か? - 第25回不整脈学会ランチョンセミナー 2010年6月12日 名古屋市

Hiroyuki Motoda, Akiko Shiroshita-Takehsita, et al. Carvedilol attenuates atrial fibrillation promotion via antioxidant properties in dogs with atrial tachycardia remodeling. American College of Cardiology 2010 2010年3月16日アトランタ・アメリカ合衆国

城下 晃子. 心房細動に対するupstream治療の可能性. 第8回不整脈医の会 2009年10月16日 川越市

城下 晃子 「心房細動の治療戦略」心房細動に対するupstream approach - スタチン? レニン・アンジオテンシン抑制? それとも? - 第57回心臓病学会学術集会 パネルディスカッション 2009年9月19日 札幌市

Tomoko Morikawa, Akiko Shiroshita-Takeshita, et al. Effects of carvedilol on atrial fibrillation promotion by atrial tachycardia remodeling in dogs. 第73回日本循環器学会総会・学術集会 2009年3月20日 大阪市

[図書](計0件)

[産業財産権]  
出願状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

城下（竹下） 晃子

(Shiroshita Takeshita Akiko)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：40276241

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし