

令和 5 年 5 月 21 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17735

研究課題名（和文）慢性心房細動におけるf波波高と術中測定心房電位、心房線維化の関係性についての研究

研究課題名（英文）Prospective study of the relationship between the voltage of f-wave, atrial electrical function, and structural remodeling

研究代表者

角田 宇司（Kakuta, Takashi）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・客員研究員

研究者番号：50869659

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000 円

研究成果の概要（和文）：最も頻度の高い不整脈である心房細動の治療にメイズ手術があるが、その成功率は心電図の形態（f波）により変化することが知られている。しかしそのエビデンスは乏しくf波が何を反映しているのかについて一定の見解はない。本研究はf波と心房電位、線維化率、遺伝子変化の関連性を明らかにするものである。研究結果として、f波高の減弱は、心房の線維化増加のみならず心房電位の低下、心房細動の発生に関連する遺伝子変化と相関性を持つことが明らかとなった。f波は通常的心電図にて非侵襲で測定できる簡便な指標であるため、その測定により心房の状態が推測できることは、心房細動の治療を正確に行うために重要な意味を持つと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心房細動は高齢化社会において増加傾向にあり、重篤な合併症を引き起こす可能性があるため、適切な治療が必要である。f波は、心電図検査で簡単に測定できるため、この研究結果は心房細動の治療においてより正確な診断と治療法の選択を可能にし、患者の生活の質を改善することができると考えられる。また学術的意義として、心房細動の治療においては、f波がどのように心房電位、線維化率、および遺伝子変化に影響を与えるかについて、理解を深めることが可能となった。この研究は、f波と心房細動の発生に関連するさまざまな要因を統合的に分析し、心房細動の治療に新しい展望を提供でき、また今後の研究進展に寄与することができると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study aims to clarify the relationship between f-wave morphology, atrial electrical potential, fibrosis rate, and genetic changes in patients undergoing the Maze procedure for atrial fibrillation. The results suggest that the attenuation of the f-wave amplitude is associated not only with increased atrial fibrosis but also with decreased atrial electrical potential and genetic changes related to the development of atrial fibrillation. As f-wave measurement is a simple and non-invasive method, it could be an important tool for accurately predicting the condition of the atrium, thus improving the treatment of atrial fibrillation.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：心房細動 f波 メイズ手術 心房リモデリング

1．研究開始当初の背景

心房細動 atrial fibrillation (AF)に対する Maze 手術は、術後の洞調律維持と脳血管合併症予防、QOL 向上のために確立された治療法であり、世界的なガイドラインで推奨されている。Maze 手術後の心房細動再発を予測する因子として、AF 罹患年数と左房径もしくは左房容積の重要性が報告されている、当院では f 波波高に注目しその重要性をこれまで報告してきた。しかし、そのエビデンスは乏しく、世界的には f 波に対して一定のコンセンサスを得られていないのが現状である。本研究は術中の右房・左房電位を実際に測定し、また切除された心房組織の線維化の程度を測定することで f 波波高と心房構造的リモデリングならびに電気的リモデリングの関係性を明らかにするものである。f 波は術前の安静時心電図から容易に得られるパラメーターであり、そのエビデンスを構築することは心房細動に対する外科治療の質向上に繋がりと考えられる。

2．研究の目的

本研究は、心房細動を有し、メイズ手術を施行する患者群において、術中の直接心房電位測定を行うことで f 波波高と右房・左房電気的リモデリングの関係性を明らかにすること、ならびに切除された左右心房の病理検体組織から f 波波高と心房構造リモデリング（線維化）の関係性を明らかにすることである。

3．研究の方法

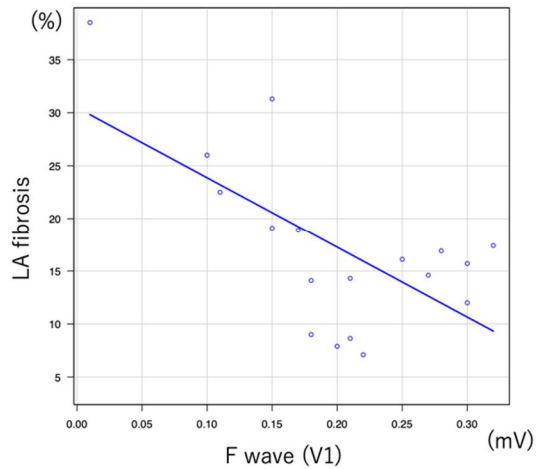
研究デザインは単施設前向き観察研究である。術中の心房電位測定値以外は、すべて現状の診療で得られる情報を用いる。研究対象は、国立循環器病研究センターにて弁膜症性もしくは非弁膜症性心房細動を有し、メイズ手術を受ける 80 歳以下の患者とし、目標症例数は 1 年間に達成できる症例数とする。研究項目とその方法については下記の通りである。術前心電図における f 波波高の測定方法は、術前 1 週間以内の安静時心電図において V1 誘導心電図 15cm、すなわち 6 秒間の記録から、T 波ないし U 波に重なる部分を避け、f 波の頂点から底までを計測しその最大値を用いることとする。術中の心房電位測定は、リード線を滅菌したものを右房および左房に直接接触させ、ペーシングシステムアナライザーを用いて電位値として結果を得る。心房検体はメイズ手術に伴う心房切開ラインにおける余剰組織を採取し、提出された検体は中性ホルマリン標本により固定し、パラフィン包埋後 3-5 μm に薄切した組織切片を Hematoxylin-Eosin 染色および Masson-Trichrome 染色にて線維化の程度を確認し、ハイブリットセルカウントを使用した切片全体の中から線維化している部分だけを抽出し、割合を数値化する。また切離された心房検体の一部を RNA Later に浸漬し、後日 RNA を抽出し、バイオマーカーとしての心房線維化関連のマイクロ RNA (miRNA) について定量 PCR による発現解析を行う。それぞれから得られた数値を t 検定もしくは Mann-Whitney U 検定、線形回帰によりそれらの関係性を明らかにする。

4．研究成果

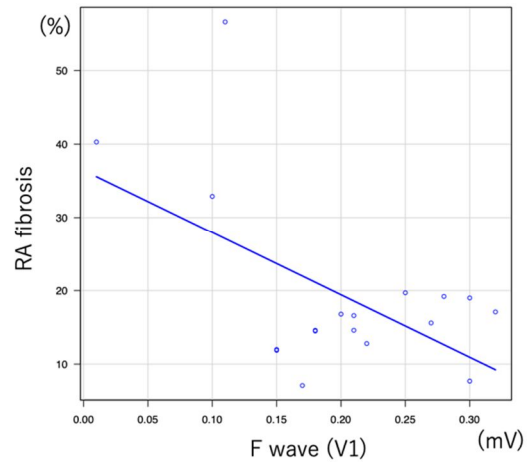
研究計画書を当院の臨床倫理委員会にて審査し、倫理的指針を遵守した上で研究を行なった。術中心房電位の測定ならびに両心房組織の検体採取は 1 年間で 23 例のデータ収集を達成し、すべての症例において左房の miRNA ならびに AT1/AT2 発現解析を東レ社業務委託により行なった。まず f 波のデータにおいては、f 波の電位高と右房/左房線維化には逆相関（図 1、左房、相関係数 -0.646、 $p = 0.003$ ；右房、相関係数 -0.557、 $p = 0.016$ ）を認め、右房/左房電位高には正相関（図 2、左房、相関係数 0.703、 $p = 0.002$ ；右房、相関係数 0.473、 $p = 0.064$ ）を認めた。また f 波高と AT1 ならびに AT2 の遺伝子発現に関しては逆相関の傾向があった（図 3、AT1、相関係数 -0.447、 $p = 0.063$ ；AT2、相関係数 -0.420、 $p = 0.083$ ）。miRNA に関しては hsa-miR-208a と左房の線維化ならびに電位高に正相関が認められた（表 1、線維化、 $p=0.014$ ；電位高、 $p=0.002$ ）。当センターの倫理委員会の承諾を得た上で、2023 年度に学会発表ならびに論文を発表する予定としている。

図 1

F wave in V1とLA/RA fibrosisの関係



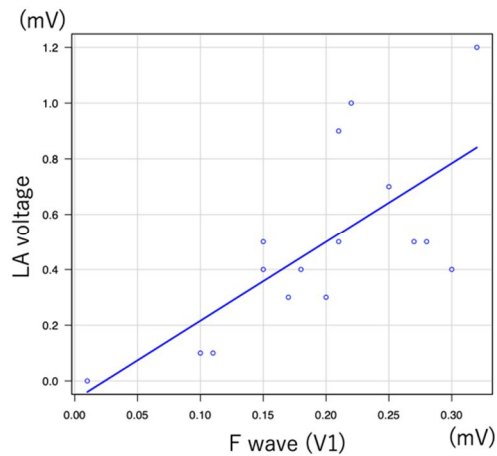
相関係数 -0.646 (95%CI: -0.855 – -0.257), $p = 0.003$



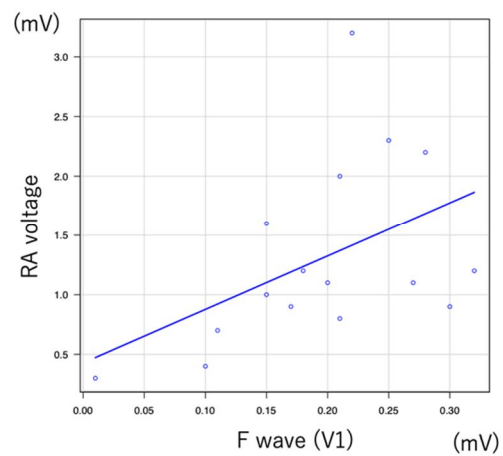
相関係数 -0.557 (95%CI: -0.813 – -0.122), $p = 0.016$

図 2

F wave in V1とLA/RA voltageの関係



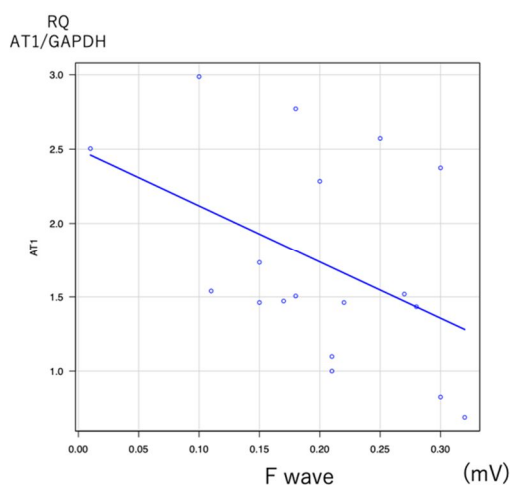
相関係数 0.703 (95%CI: 0.317 – 0.885), $p = 0.002$



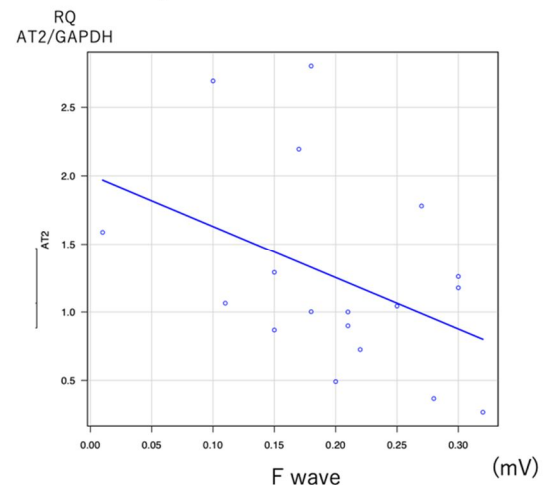
相関係数 0.473 (95%CI: -0.03 – 0.785), $p = 0.0644$

図 3

F wave in V1とLA組織のAT1/AT2発現の関係



相関係数 -0.447 (95%CI: -0.756, -0.252), $p = 0.063$



相関係数 -0.420 (95%CI: -0.741, -0.0585), $p = 0.0828$

表 1

Name	LA fibrosis (%)				LA voltage (mV)			
	r	95%CI lower	95%CI upper	p	r	95%CI lower	95%CI upper	p
hsa-miR-1-3p	-0.396	-0.695	0.0192	0.0613	0.492	0.0145	0.786	0.045
hsa-miR-1-5p	-0.422	-0.711	-0.0124	0.0446	0.551	0.0962	0.816	0.0218
hsa-miR-21-3p	-0.325	-0.65	0.101	0.13	0.473	0.00961	0.777	0.055
hsa-miR-21-5p	-0.169	-0.551	0.272	0.453	0.489	0.0103	0.785	0.0466
hsa-miR-24-1-5p	-0.379	-0.685	0.0388	0.0741	0.512	0.0419	0.797	0.0355
hsa-miR-30a-5p	-0.332	-0.654	0.0933	0.122	0.485	0.0051	0.783	0.0487
hsa-miR-30b-3p	0.128	-0.3	0.513	0.56	-0.376	-0.726	0.128	0.137
hsa-miR-30b-5p	-0.411	-0.722	0.0388	0.072	0.538	0.0103	0.831	0.0472
hsa-miR-30d-5p	-0.384	-0.706	0.0708	0.0948	0.573	0.0613	0.846	0.0321
hsa-miR-133a-5p	-0.318	-0.646	0.109	0.139	0.511	0.0401	0.796	0.0361
hsa-miR-208a-3p	-0.506	-0.76	-0.119	0.0137	0.701	0.333	0.884	0.00171
hsa-miR-208a-5p	-0.399	-0.697	0.0155	0.0591	0.693	0.318	0.88	0.00204
hsa-miR-499a-3p	-0.386	-0.695	0.0423	0.0758	0.529	0.0455	0.812	0.035
hsa-miR-499a-5p	-0.296	-0.631	0.132	0.17	0.563	0.113	0.822	0.0185

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

当センターの倫理委員会の承諾を得た上で、2023年度に学会発表ならびに論文を発表する予定としている。

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
---------	---------