

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32661

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22924

研究課題名(和文) Trigger-based AF発生基盤の構築に関わるメカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanisms involved in the establishment of the basis for the development of trigger-based AF

研究代表者

相本 恵美 (AIMOTO, Megumi)

東邦大学・薬学部・助教

研究者番号：20756358

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：動静脈瘻による容量負荷とアルドステロン負荷を同時に慢性的に与えたラットでは、心房組織内における心房期外収縮の発生を頻回に認め、心房細動が持続化することを明らかにしてきた。本モデルラットで観察される心重量の増加および心房細動周期の短縮に対して、TRPC3チャンネル阻害薬および間接的NFAT抑制薬は共通して抑制効果を認めたが、心房期外収縮の発生に対する抑制効果はTRPC3チャンネル阻害薬のみに認められた。以上より、本モデルラット心房におけるトリガーの発生には、TRPC3チャンネルおよびNFAT系シグナル以外のTRPC3チャンネルを介した細胞内応答が関与している可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年提唱されたtrigger-based atrial fibrillation (AF)は、従来の考えであるリエントリーを中心とした不整脈発生基盤と異なる性質を持ち、難治性に位置付けられている。本研究は独自開発したtrigger-based AFに類似した性質を有する心房細動モデルラットを用いて、不整脈発生の基盤構築に関わるメカニズムを解明することを目的とした。本研究により、TRPC3チャンネルを介した細胞内シグナルが、本モデルラット心房におけるトリガーの発生に関与する示唆を得た。この成果は、難治性心房細動に対する新たな治療戦略確立への展開が期待でき、学術的・社会的に意義のあるものである。

研究成果の概要(英文)：We have shown that chronically administered aldosterone increases the incidence of premature atrial contraction and markedly prolongs the duration of atrial fibrillation in the rat with aorto-venocaval shunt. The transient receptor canonical (TRPC) 3 channel inhibitor and indirect nuclear factor of activated T cells (NFAT) inhibitor inhibited the increase in heart weight and shortening of the atrial fibrillation cycle length observed in this rat model, while only TRPC3 channel inhibitor suppressed the occurrence of premature atrial contraction. These results suggest that TRPC3 channels and TRPC3 channel-mediated intracellular responses other than NFAT signaling may be involved in the development of triggering in the atria of this rat model.

研究分野：医歯薬学

キーワード：心房細動 トリガー 慢性容量負荷 アルドステロン

1. 研究開始当初の背景

心房細動は興奮の発生機構(トリガー)と旋回機構(リエントリー)から成り、なかでも旋回機構のリエントリーがその持続性に重要であると考えられてきた。しかしながら近年、リエントリーの根治療法であるはずのカテーテルアブレーション処置直後から再発する現象が報告され、新たに trigger-based atrial fibrillation (AF)説が提唱された。trigger-based AF はリエントリーを基盤とする心房細動とは異なる不整脈基盤を持つため、従来のリエントリーを対象とした薬物療法と非薬物療法の両者に治療抵抗性を示す病態である。この病態形成には様々な要因により生じた心房リモデリングが関与すると想定されているが、そのリモデリングの構築に関わるメカニズムは明らかでない。

研究代表者はこれまでの研究活動において、ラットに動静脈瘻による慢性容量負荷とアルドステロン負荷を組み合わせることで、心房細動の持続時間が顕著に延長することを見出している。このモデルラットでは、複数のトリガーが短時間に発生する特徴的な現象が観察されることから、本モデルラット心房にはトリガー機構を中心とした持続化のメカニズムが存在すると考えられる。そこで本研究では、本モデル動物の心房細動の発生および維持に中心的な役割を担う病態生理学的要因を明らかにすることで、新たな治療戦略の基盤構築に寄与できるとの着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の主要な目的は、独自に開発したトリガー機構が不整脈発生基盤となる持続型心房細動モデル動物(ラット)を用いて、trigger-based AF 発生の基盤構築に関わるメカニズムを解明することである。

不整脈トリガーの発生基盤に関する情報は、心房筋を用いた検討はほとんどないが、心室筋においては細胞内 Ca^{2+} 動態が重要であるとされている。我々の予備検討におけるマイクロアレイ解析で遺伝子発現量の変動を認めた Ca^{2+} 透過性非選択的陽イオンチャネル(TRPCチャネル)および TRPCチャネルを介した細胞内 Ca^{2+} 流入の下流シグナルのひとつであるカルシニューリン-nuclear factor of activated T cells (NFAT) を介したシグナル経路に注目し、各阻害薬を用いて本モデル動物の病態形成過程における関与を明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

ラットの腹部大動脈と下大静脈の間に動静脈瘻を作製し、アルドステロンおよび各阻害薬(TRPC3阻害薬 pyrazole-3、間接的 NFAT 機能抑制薬フィンゴリモド)を充填した浸透圧ポンプを腹腔内に留置して閉腹した。動静脈瘻処置および薬物投与開始から1か月後に、電気生理学検査および解剖学的検査を行った。また、心房細動の誘発性および持続性に対する TRPC3チャネルの急性的な関与を明らかにするため、TRPC3阻害薬 pyrazole-3 の急性効果も併せて検討した。

4. 研究成果

1) リモデリング形成過程および形成後における TRPC3チャネル阻害薬 pyrazole-3 の効果

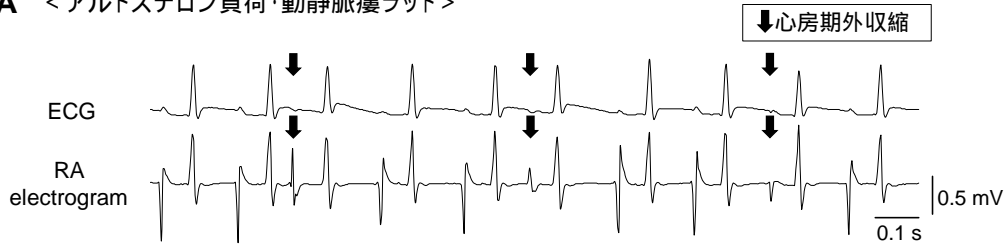
動静脈瘻ラットに対する TRPC3チャネル阻害薬 pyrazole-3 の急性投与は、最高用量においても心電図指標や心房有効不応期に変化を与えず、心房細動の誘発率および持続時間に影響しなかった。一方、リモデリング形成過程における持続的な pyrazole-3 投与は、アルドステロン負荷・動静脈瘻ラットで観察される心房期外収縮の発生率および自発的な心房細動の発生率を低下させた。また、バーストペーシングにより誘発した心房細動の持続時間を有意に短縮させた。さらに、アルドステロン負荷・動静脈瘻ラットでは短い周期の心房細動が発生する特徴が得られたが、pyrazole-3 の持続投与により周期が延長する傾向を認めた。心房重量は動静脈瘻ラット、およびアルドステロン負荷・動静脈瘻ラットの両方で pyrazole-3 慢性投与により低値を示す傾向を示した。一方で、心房内伝導速度を反映する P 波幅を含む各心電図指標や有効不応期に影響しなかった。

以上の結果より、TRPC3チャネルの活性化は心房細動それ自体に直接的に関与するのではなく、僅不整脈基質を形成するリモデリング過程において重要な役割を果たす可能性が示唆された。

2) リモデリング形成過程における間接的 NFAT 阻害薬フィンゴリモドの効果

TRPC3チャネルを介した細胞内 Ca^{2+} 流入の下流シグナルのひとつに、NFAT系シグナルが存在することが知られている。リモデリング形成過程における持続的な間接的 NFAT 阻害薬フィンゴリモドの投与により、バーストペーシング誘発心房細動の持続時間が有意に短縮し、心房細動周期が延長する傾向を認めた。一方、心房期外収縮の発生率に対し、フィンゴリモドは抑制効果を示さなかった。また、本モデルラットで認められる心房拡大は、フィンゴリモドの慢性投与により抑制される傾向を認めた。これらの結果より、フィンゴリモドは TRPC3チャネル阻害薬と同様にアルドステロン負荷・動静脈瘻ラットにおいて抗心房細動作用を示すことを明らかとなった。

A <アルドステロン負荷・動静脈瘻ラット>



B <アルドステロン負荷・動静脈瘻ラット>

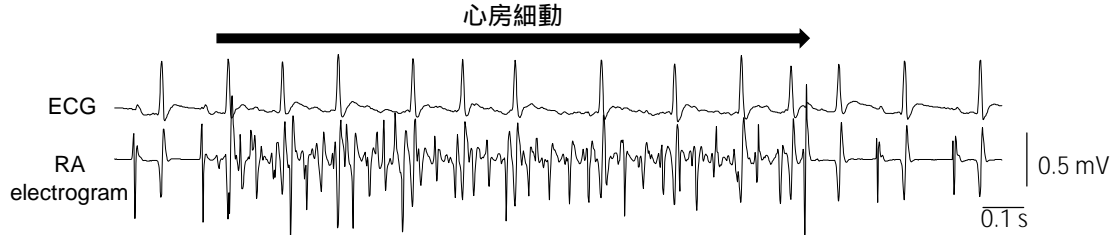


図 1. 上室性不整脈の自然発生

A. 心室期外収縮の心電図典型例、B. 心房細動の心電図典型例

心室期外収縮	AVS	AVS +Pyr3	AVS +Aldo	AVS +Aldo+Pyr3
発生個体数の割合	1/5 (20%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)	3/5 (60%)
発生回数 (per 15 min)	5.0	—	4.6 ± 1.8	2.6 ± 1.7
心房細動	AVS	AVS +Pyr3	AVS +Aldo	AVS +Aldo+Pyr3
発生個体数の割合	0/5 (0%)	0/5 (0%)	2/5 (20%)	0/5 (0%)

図 2. 上室性不整脈の発生個体数

TRPC3 チャンネル阻害薬 pyrazole-3 (Pyr3)の持続投与は、アルドステロン負荷・動静脈瘻ラット

(AVS + Aldo) で認める心室期外収縮の発生個体数および発生回数を減少させた。

興味深いことに、本モデルラットで観察される心重量の増加および心房細動周期の短縮に対する抑制効果が両薬物に共通して観察されたが、心室期外収縮の発生に対する抑制効果は TRPC3 チャンネル阻害薬のみに認められた。以上より、本モデルラット心房におけるトリガーの発生には、TRPC3 チャンネルおよび NFAT 系シグナル以外の TRPC3 チャンネルを介した細胞内応答が関与する可能性が考えられた。

本研究は、心房細動の発生基盤としてトリガーに焦点をあてた新規の試みであり、TRPC3 チャンネルの活性化がトリガーの発生に関わる不整脈基質の構築に関与するという知見が得られた。今後、トリガーを基盤とする心房リモデリングの構築に関わるメカニズムに関する理解が深まり、難渋する心房細動治療を打開する新たな治療戦略開発への展開へつなげることを期待したい。

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 Aimoto Megumi, Yagi Keita, Ezawa Aya, Tsuneoka Yayoi, Kumada Kohei, Hasegawa Takeshi, Kuze Tetsuo, Chiba Toshiki, Nagasawa Yoshinobu, Tanaka Hikaru, Takahara Akira	4. 巻 45
2. 論文標題 Chronic Volume Overload Caused by Abdominal Aorto-Venocaval Shunt Provides Arrhythmogenic Substrates in the Rat Atrium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 635 ~ 642
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b22-00031	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Megumi Aimoto, Ryohei Suzuki, Yuka Taneichi, Yoshinobu Nagasawa, Akira Takahara
2. 発表標題 Manifestation of proarrhythmic properties of IKACH blocker tertiapin in the rat dilated atria caused by chronic volume overload
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相本恵美、永澤悦伸、高原章
2. 発表標題 心房におけるトリガー発生は慢性的なaldosterone負荷と容量負荷の共存により増強する
3. 学会等名 第145回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Megumi Aimoto, Ai Utsunomiya, Rina Kikuchi, Yoshinobu Nagasawa, Akira Takahara
2. 発表標題 Aldosterone enhances stability of atrial fibrillation in the rat model of chronic volume overload
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022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
---------	---------