

令和 6 年 10 月 15 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05313

研究課題名（和文）心外膜脂肪の遺伝子及び分泌因子解析による術後心房細動の発症機序解明と抑制剤開発

研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenesis of postoperative atrial fibrillation by analysis of epicardial adipocyte derived secreted factors

研究代表者

原田 泰輔（Harada, Taisuke）

大分大学・医学部・医員

研究者番号：40897518

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：心臓血管外科の手術中に患者様から心外膜脂肪組織を一部回収し、心外膜脂肪細胞の培養を行った。培養した心外膜脂肪細胞の遺伝子発現を網羅的に解析した結果、一部の遺伝子発現の変化が術後心房細動の発症に関わる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後心房細動は入院中および退院後の患者の予後増悪との関連が示唆されているものの、その機序は未だ明確にされておらず、治療法についても確立されたものがない。本研究の成果は術後心房細動の機序解明の一助となり、術後心房細動に対する新しい治療戦略の確立につながる可能性を秘めている。

研究成果の概要（英文）：We obtained epicardial adipose tissue from the patients who underwent open heart surgery and extracted epicardial adipocytes from them. We evaluated the gene expression profiles of those epicardial adipocytes, and found that specific gene expression in epicardial adipocytes was associated with the occurrence of postoperative atrial fibrillation.

研究分野：循環器内科

キーワード：術後心房細動 心外膜脂肪

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「術後心房細動」は周術期に新規に診断された心房細動を指し、心臓血管外科手術後の 20-50% に認められる。術後心房細動は術後の血行動態の不安定化や脳卒中リスクの増加、入院期間・集中治療室滞在期間の延長につながる。さらに、入院中のみならず、退院後遠隔期における心不全入院や脳血管イベント、心血管死・全死亡のリスク因子になることが近年報告されており、注目を集めている。しかしながら、術後心房細動の発症機序については未だ不明瞭であり、さらに術後心房細動の予防・治療について確立されたものはない。

2. 研究の目的

研究代表者らはこれまでに心筋に直接附着している脂肪組織である「心外膜脂肪」からの分泌因子が、隣接する心筋に影響を与え、一般的な心房細動の発症に関わることを研究し、報告してきた。それらの研究基盤を活かし、今回は術後心房細動の発症に関わる心外膜脂肪中の分泌因子を探索し、それが術後心房細動に与える影響を解明するとともに、術後心房細動の発症機序解明および新規治療法開発につなげることを目的として本研究を開始した。

3. 研究の方法

心臓血管外科の手術中に、同意が得られた患者様より心外膜脂肪組織を回収した。それらの組織より心外膜脂肪細胞に分化する能力をもつ、未分化な前駆脂肪細胞を単離・培養した。培養した前駆脂肪細胞を成熟脂肪細胞へと分化させ、mRNA および細胞培養液を回収して解析に用いた。mRNA の発現については、まずは術後心房細動群・非術後心房細動群で患者背景を一致させた 6 症例ずつを対象に、マイクロアレイ解析を用いて網羅的に解析した。マイクロアレイ解析の結果は、本研究の対象症例全症例を対象に、qPCR 法で検証を行った。

4. 研究成果

術後心房細動は対象患者のうち 36% に認められた。マイクロアレイ解析で解析したタンパクをコードする遺伝子群 (13750 遺伝子) のうち、術後心房細動群・非術後心房細動群で Fold change 2 倍以上かつ P 値が 0.05 未満の発現変動がみられた遺伝子群を対象を絞り込み (132 遺伝子)、それらの中で心外膜脂肪から分泌可能なタンパクをコードする遺伝子に絞り込んでいくと、最終的に 11 の遺伝子群が術後心房細動の発症に関わっている可能性が示唆された。それらの遺伝子群について、全対象症例で qPCR 法を用いて発現を検証し、術後心房細動の発症のキーとなる可能性のある遺伝子を抽出することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名	Taisuke Harada, Hidekazu Kondo, Hirochika Yamasaki, Masaki Takahashi, Masayuki Takano, Hidefumi Akioka, Yasushi Teshima, Kunio Yufu, Mikiko Nakagawa, Shinji Miyamoto, Naohiko Takahashi.
2. 発表標題	Human Epicardial Adipocyte-derived SPARCL1 Plays an Important Role in Suppression of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiovascular Surgery.
3. 学会等名	Heart Rhythm 2023 (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Taisuke Harada, Hidekazu Kondo, Hirochika Yamasaki, Masaki Takahashi, Masayuki Takano, Hidefumi Akioka, Yasushi Teshima, Kunio Yufu, Mikiko Nakagawa, Shinji Miyamoto, Naohiko Takahashi
2. 発表標題	Cardiac Protective Effect of Human Epicardial Adipocyte-derived SPARCL1 in Suppression of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiovascular Surgery.
3. 学会等名	European Society of Cardiology Congress 2023 (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Harada, Hidekazu Kondo, Hirochika Yamasaki, Masaki Takahashi, Masayuki Takano, Hidefumi Akioka, Tetsuji Shinohara, Yasushi Teshima, Kunio Yufu, Mikiko Nakagawa, Shinji Miyamoto, Naohiko Takahashi
2. 発表標題	Role of Human Epicardial Adipocyte-derived SPARCL1 in Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiovascular Surgery.
3. 学会等名	日本不整脈心電学会学術集会2023
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	原田泰輔、高橋 正起、高野 正幸、石井 悠海、近藤 秀和、秋岡 秀文、手嶋 泰之、油布 邦夫、中川 幹子、首藤 敬史、和田 朋之、穴井 博文、宮本 伸二、高橋 尚彦
2. 発表標題	術後心房細動の発症予測におけるJapanSCOREの有用性の検討
3. 学会等名	心電学関連春季大会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 原田泰輔、近藤 秀和、高橋 正起、高野 正幸、石井 悠海、秋岡 秀文、篠原 徹二、手嶋 泰之、油布 邦夫、中川 幹子、首藤 敬史、和田 朋之、穴井 博文、宮本 伸二、高橋 尚彦
2. 発表標題 術後心房細動の発症に寄与する臨床背景と、発症予測におけるJapanSCOREの有用性の検討
3. 学会等名 第131回 日本循環器学会九州地方会
4. 発表年 2021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
研究 分 担 者	近藤 秀和 (Hidekazu Kondo) (90724170)	大分大学・医学部・助教 (17501)	

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