

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08056

研究課題名（和文）心房細動症例における心房筋の組織学的評価

研究課題名（英文）Histological evaluation of atrial substrate in patients with atrial fibrillation

研究代表者

山口 尊則（YAMAGUCHI, TAKANORI）

佐賀大学・医学部・准教授

研究者番号：70834810

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）：我々は心腔内超音波内視鏡ガイド下の心内膜心房生検手法を開発し、心房筋の病理組織学的評価を可能とした。243症例の心房生検検体の解析において、線維化だけでなく、線維化に先行する細胞間隙の拡大、心筋粗鬆化、心筋細胞数の代用となる心筋核密度の減少、そしてアミロイド沈着が心房変性のサロゲートである心房電位波高低下と関連する組織因子であることを世界で初めて明らかにした。心房組織内のアミロイド沈着は4%の症例で認められた。今後、マルチオミクス解析を進め、心房細動の機序解明・患者層別化・予後予測などを目指していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心房細動は我が国において近い将来100万人に達すると予想され、脳梗塞や心不全を合併し、社会・経済的負担の大きな疾患である。心房細動に対する薬物療法および非薬物療法（カテーテルアブレーションなど）への治療反応性は個体差があり、個別化医療を目指すべき疾患である。壁の薄い心房からの生検は不可能とされてきたが、我々は心房生検を開発し、心房細動症例の心房筋の病理組織学的解析が可能となった。この心房生検による病理組織学的解析は、マルチオミクス解析とともに、心房細動の機序の解明治療反応性や予後予測など、個別化医療への足掛かりとなるであろう。

研究成果の概要（英文）：We have developed an intracardiac echocardiography-guided endomyocardial atrial biopsy technique that enables histopathological evaluation of atrial tissue. A total of 243 atrial biopsy specimens were analyzed.

We revealed that not only fibrosis, but also an increase in intercellular space that precedes fibrosis, myofibril loss, decreased myocardial nuclear density as a surrogate for myocardial cell number, and amyloid deposition were associated with atrial voltage reduction, which is a surrogate marker for atrial degeneration. Amyloid deposition in atrial tissue was observed in 4% of cases. In the future, multi-omics analysis will be conducted to elucidate the mechanism of atrial fibrillation, stratify patients, and predict prognosis.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心房細動 線維化 心房生検 構造的リモデリング 病理組織学 脳梗塞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化に伴い心房細動患者が増加し、合併する脳塞栓症や心不全が社会経済的な負担となっている。心房細動に対するカテーテルアブレーション治療は広く行われているが、20%程度に再発を認める。再発の最大のリスク因子はアブレーション時に評価される心房電位波高の低下であることがわかっていた。しかし、心房壁は薄く、心房生検による病理組織学的評価は不可能とされてきた。剖検例や開心術時の得られた心筋サンプルから心房変性の組織学的背景は線維化と推測されてきたが、心房細動の大多数を占める非弁膜症性心房細動における心房変性の組織学的背景は不明であった。

### 2. 研究の目的

本研究は、1 心房細動アブレーション時に心房生検を行うことで、心房変性のサロゲートである心房電位波高低下と関連する組織学的因子を明らかにすること、2 心房変性の機序を組織学的に解明すること、3 心房筋の組織学的所見に基づき、アブレーション後の再発リスクを予測することを目的とした。

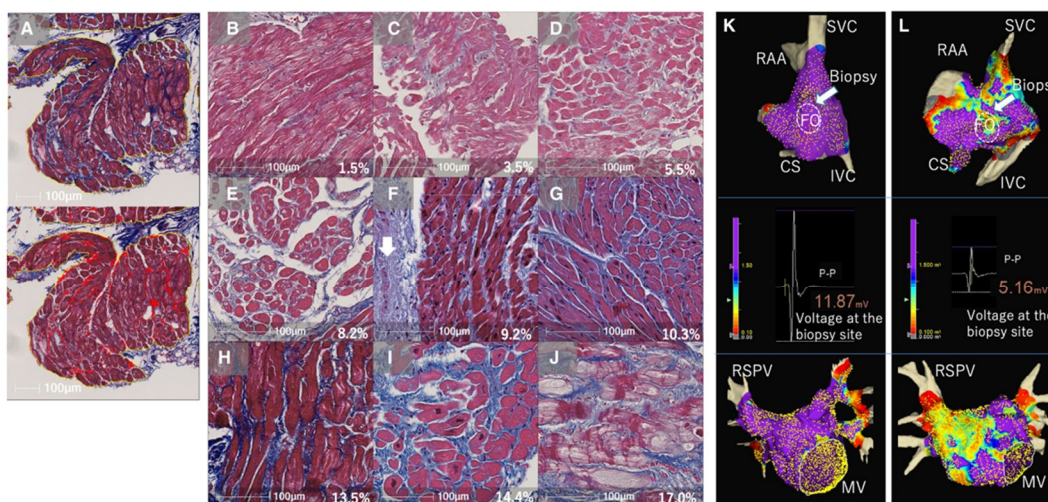
### 3. 研究の方法

まずは28例の心房細動アブレーション症例に心房生検を施行し、得られた生検サンプルの病理組織学的解析を行った。心房電位波高と組織学的線維化率の関連を評価した。その後、心房変性と関連する組織学的変化は線維化だけではないことが判明し、さらに243症例に心房生検症例において、心房電位波高と線維化率および線維化率以外の組織学的因子との関連を評価した。また電子顕微鏡検査、免疫染色化学染色を行い、心房変性のプロセスを評価した。さらに心房細動アブレーション後の再発と関連する組織学的因子を評価した。

### 4. 研究成果

当初の28例の心房生検症例の解析において、心房生検サンプルの組織学的線維化率は心房電位波高と関連することを確認した。これは組織学的線維化の進行に伴い、心房電位波高が低下することを確認した世界で初めての報告であった (Yamaguchi et al. JAHA 2022)。図1に線維化率と心房電位波高低下の関連を示す。

図1



Takanori Yamaguchi. Journal of the American Heart Association. Atrial Structural Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation Is a Diffuse Fibrotic Process: Evidence From High-Density Voltage Mapping and Atrial Biopsy, Volume: 11, Issue: 6, DOI: (10.1161/JAHA.121.024521)

さらに、243症例の心房生検検体の解析において、線維化だけではなく、線維化に先行する細胞間隙の拡大、心筋粗鬆化、心筋細胞数の代用となる心筋核密度の減少、そしてアミロイド沈着が心房電位波高の低下と関連する組織因子であることを世界で初めて明らかにした (Takahashi, Yamaguchi et al. European Heart Journal 2023) (図2)。

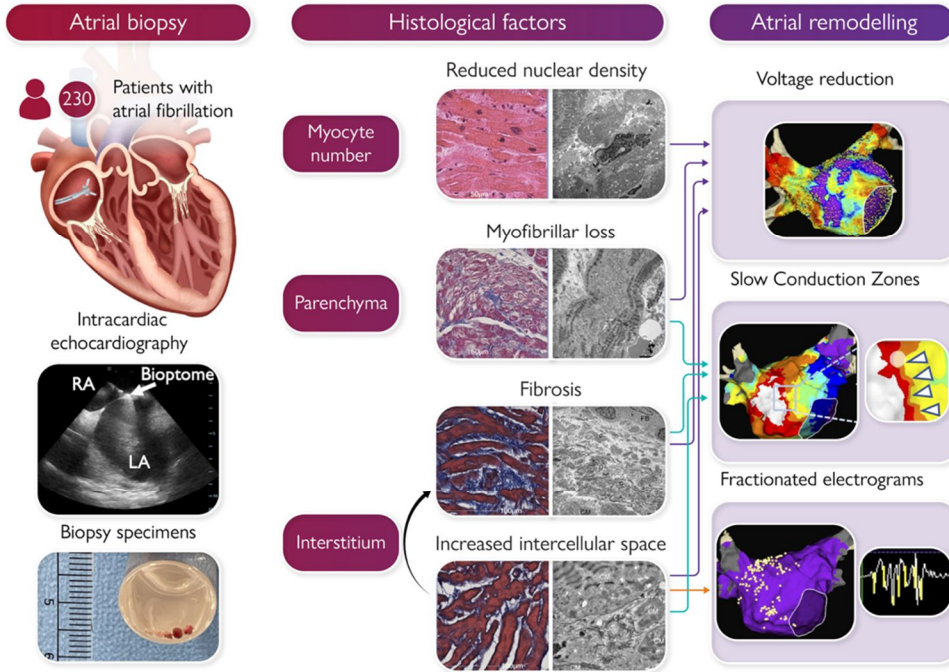
電子顕微鏡検査により拡大した細胞間隙には、血漿成分の漏出と幼弱なコラーゲンを認めた。細胞間隙の拡大はコラーゲンの重合、すなわち線維化に先行する間質リモデリングであることが推察された。この細胞間隙の拡大の程度ならびに線維化の程度はいずれも心房細動の持続期間と関連し、さらに心房細動アブレーション後の再発とも関連したことから、間質リモデリングこそが心房細動を維持するための心房細動基質であることも明らかとなった。この細胞間隙の増大から始まる間質リモデリングの機序解明は今後の最も重要な研究課題である。

また電子顕微鏡検査により、心筋粗鬆化は、筋フィラメントが何らかの理由で融解していることを確認した。この病的意義は現時点で不明であった。

心筋細胞数の減少は、心筋細胞肥大を伴っていた。心房筋における心筋肥大は細胞数減少に伴う代償性の反応であることが示唆された。今後、細胞数減少の意義を解明していく必要がある。

アミロイド沈着は心房生検症例の4%に認められた。心房細動症例には少なからずアミロイドの沈着を認めることを示唆する。アミロイドのタイピング等により、アミロイド沈着の機序や心房細動の発症に及ぼす影響を検討していく必要がある。

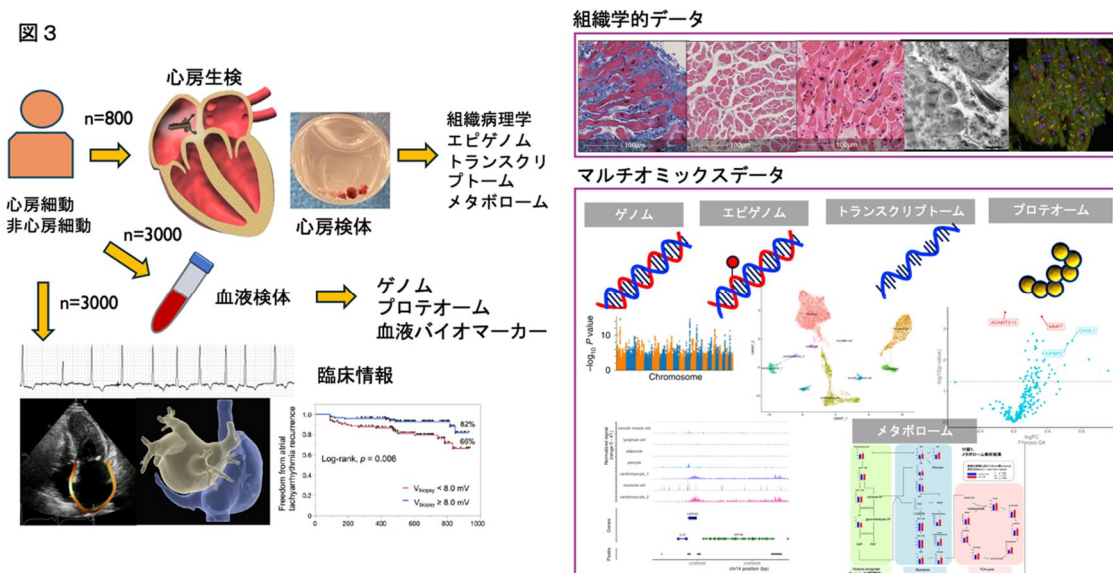
図2



*Eur Heart J*, Volume 44, Issue 35, 14 September 2023, Pages 3339–3353, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad396>

本研究では世界で初めて多数例の非弁膜症性心房細動症例において心内膜心房生検により心房細動の組織学的評価を行った。前述のような心房変性と関連する様々な組織学的因子が明らかになり、世界に大きなインパクトを与えた。今後は、心房生検症例を800例において、ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームなどマルチオミックス解析を介して、心房細動の機序解明や患者層別化・予後予測のための研究を進めていく(図3)。また、心房生検は侵襲的検査であるため、心房病理を反映するバイオマーカーの探索は極めて重要であり、今後、プロテオーム解析等を進めていく。

図3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takahashi Yuya, Yamaguchi Takanori, Otsubo Toyokazu, Nakashima Kana, Shinzato Kodai, Osako Ryosuke, Shichida Shigeki, Kawano Yuki, Fukui Akira, Kawaguchi Atsushi, Aishima Shinichi, Saito Tsunenori, Takahashi Naohiko, Node Koichi	4. 巻 44
2. 論文標題 Histological validation of atrial structural remodelling in patients with atrial fibrillation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 3339 ~ 3353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurheartj/ehad396	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 -

1. 著者名 Yamaguchi T, Otsubo T, Takahashi Y, Nakashima K, Fukui A, Hirota K, Ishii Y, Shinzato K, Osako R, Tahara M, Kawano Y, Kawaguchi A, Aishima S, Takahashi N, Node K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Atrial Structural Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation Is a Diffuse Fibrotic Process: Evidence From High-Density Voltage Mapping and Atrial Biopsy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.121.024521	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 -

1. 著者名 Yamaguchi T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Atrial structural remodeling and atrial fibrillation substrate: A histopathological perspective	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2024.05.007	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10件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山口尊則
2. 発表標題 Pathology of Atrial Fibrillation: Evidence from Atrial Biopsy
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takanori Yamaguchi
2. 発表標題 Histological Evidence of Atrial Cardiomyopathy in Patients with Atrial Fibrillation
3. 学会等名 The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toyokazu Otsubo, Takanori Yamaguchi, Yuya Takahashi, Kana Nakashima, Kodai Shinzato, Ryosuke Osako, Shigeki Shichida, Yuki Kawano, Akira Fukui, Kei Hirota, Naohiko Takahashi, Koichi Node
2. 発表標題 Is Aging a Determinant of Atrial Fibrosis? -Evidence from Atrial Biopsy in Patients with Atrial Fibrillation
3. 学会等名 The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kana Nakashima, Takanori Yamaguchi, Toyokazu Otsubo, Yuya Takahashi, Kodai Shinzato, Ryosuke Osako, Shigeki Shichida, Yuki Kawano, Akira Fukui, Kei Hirota, Naohiko Takahashi, Koichi Node
2. 発表標題 Impact of Atrial Amyloid Deposition on Left Atrial Voltage in Patients with Atrial Fibrillation -Evidence from Atrial Biopsy-
3. 学会等名 The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuya Takahashi, Takanori Yamaguchi, Toyokazu Otsubo, Kana Nakashima, Kodai Shinzato, Ryosuke Osako, Shigeki Shichida, Yuki Kawano, Akira Fukui, Kei Hirota, Naohiko Takahashi, Koichi Node
2. 発表標題 Strong Association between Left Atrial Strain and the Extent of Atrial Histological Fibrosis in Patients with Atrial Fibrillation
3. 学会等名 The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2022年

1 . 発表者名 Yuya Takahashi, Takanori Yamaguchi, Toyokazu Otsubo, Kana Nakashima, Kodai Shinzato, Ryosuke Osako, Shigeki Shichida, Yuuki Kawano, Akira Fukui, Kei Hirota, Naohiko Takahashi, Koichi Node
2 . 発表標題 Histological Determinants of Atrial Bipolar Voltage in Patients with Atrial Fibrillation
3 . 学会等名 The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Yuki Kawano, Takanori Yamaguchi, Toyokazu Otsubo, Yuya Takahashi, Kana Nakashima, Kodai Shinzato, Ryosuke Osako, Shigeki Shichida, Akira Fukui, Kei Hirota, Naohiko Takahashi, Koichi Node
2 . 発表標題 Relationship between Atrial Electrograms and Histological Fibrosis in Atrial Fibrillation -Evidence from Atrial Septum Biopsy
3 . 学会等名 The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Kodai Shinzato, Takanori Yamaguchi, Toyokazu Otsubo, Yuya Takahashi, Kana Nakashima, Ryosuke Osako, Shigeki Shichida, Yuki Kawano, Akira Fukui, Kei Hirota, Naohiko Takahashi, Koichi Node
2 . 発表標題 What are the histological changes associated with aging in atrial myocardium in patients with atrial fibrillation? — Evidence from Atrial Septal Biopsy—
3 . 学会等名 The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Ryosuke Osako, Takanori Yamaguchi, Toyokazu Otsubo, Yuya Takahashi, Kana Nakashima, Kodai Shinzato, Shigeki Shichida, Yuki Kawano, Akira Fukui, Kei Hirota, Naohiko Takahashi, Koichi Node
2 . 発表標題 Relationships between histological fibrosis and persistency of atrial fibrillation -Evidence from Atrial Biopsy-
3 . 学会等名 The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4 . 発表年 2022年

1. 発表者名 Kei Hirota, Akira Fukui, Takanori Yamaguchi, Masaki Takahashi, Yumi Ishii, Toyokazu Otsubo, Yuya Takahashi, Kana Nakashima, Koichi Node, Naohiko Takahashi
2. 発表標題 Relationship between histological changes of atrial mitochondria and atrial bipolar voltage in atrial fibrillation patients -sub-analysis of HEAL-AF
3. 学会等名 The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
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
研究分担者	野出 孝一 (Node Koichi) (80359950)	佐賀大学・医学部・教授  (17201)	
研究分担者	白木 綾 (Shiraki Aya) (50638252)	佐賀大学・医学部・特任教授  (17201)	
研究分担者	福井 暁 (Fukui Akira) (70631381)	大分大学・医学部・助教  (17501)	
研究分担者	石井 悠海 (Ishii Yumi) (20835607)	大分大学・医学部・客員研究員  (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
---------	---------