

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 12 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24791453

研究課題名(和文) 心臓手術後の心房細動とインスリン抵抗性との関連

研究課題名(英文) Postoperative Atrial Fibrillation and Insulin Resistance

研究代表者

新宮 康栄 (Shingu, Yasushige)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：30617064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：対象は心臓手術を施行した患者38例。術後1週間24時間心電図モニターし心房細動の発生の有無を監視。右心房筋の糖及び脂肪酸代謝に関連する遺伝子の発現を検討。38例中18例(47%)に術後心房細動を認めた。心房細動群では非心房細動群に比べて術前空腹時血糖が高い傾向。心筋細胞内脂肪酸輸送蛋白の遺伝子発現が心房細動群で有意に低かった。耐糖能異常を示す12症例の検討では、脂肪酸の細胞膜内への移送に關与する蛋白の遺伝子発現が術後心房細動群において高い傾向にあった。インスリン抵抗性に加えて心筋細胞の脂肪酸輸送蛋白の異常と心臓大血管術後の発作性心房細動の発生との関連が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Subjects were 38 patients who underwent cardio-thoracic surgery. Twenty-four-hours monitoring by electrocardiogram was conducted for the detection of postoperative atrial fibrillation for 7 days after surgery. Excised right atrial muscle was quickly frozen and stored for the gene expression analysis of glucose and fatty acid metabolism. Eighteen patients (47%) presented with postoperative atrial fibrillation (POAF group). The gene expression of fatty acid binding protein 3 (FABP3: fatty acid transporter in myocytes) was significantly reduced in the POAF group than in the non-POAF group. Moreover, in the analysis of 12 patients with insulin resistance, the gene expression of fatty acid translocase (CD36: fatty acid transporter into myocytes) tended to be higher in the POAF group than in the non-POAF group ($P=0.08$). We demonstrated that there is a correlation between POAF and abnormal gene expression of fatty acid metabolism in the myocardium.

研究分野：心臓血管外科

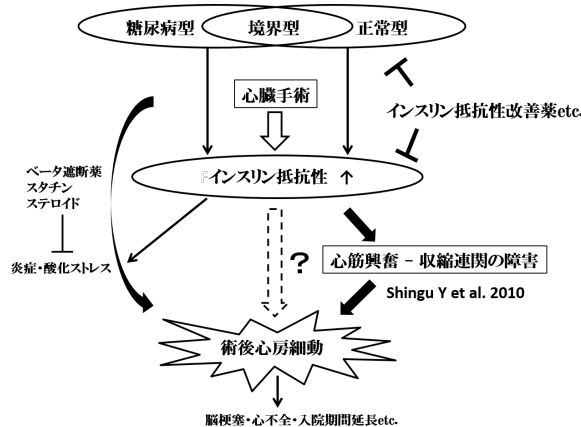
キーワード：術後心房細動 インスリン抵抗性

1. 研究開始当初の背景

(1) 心臓手術後の心房細動は 30% から 40% の患者に発生するとされ、術後脳梗塞や心不全の原因となり医療費の多大な負担となっている。術後心房細動のメカニズムとその治療に関しては未だに議論が絶えない。現時点で有効とされる予防薬はベータ遮断薬のみであるがその陰性変力作用などから一般には広く用いられていない。近年、術後心房細動のメカニズムとして炎症、酸化ストレスなどが注目されているが一定の見解は得られておらず、それらに対するさまざまな予防薬の効果も依然として限定的なものである。

(2) われわれは以前に術後心房細動と心筋興奮収縮連関の遅延が関連していることを報告した。心筋興奮収縮連関の遅延の原因の一つには細胞内カルシウム動態の障害があげられることから、われわれは術後心房細動の発生が、細胞内カルシウム動態の障害をきたすインスリン抵抗性と関連しているのではないかとこの着想に至り本研究を計画した。

図 1



2. 研究の目的

術後心房細動の発生とインスリン抵抗性との関連を、採取したヒト心筋組織を用いて分子生物学的にあきらかにし術後心房細動予防薬の開発の一助とすること。

3. 研究の方法

(1) 対象:

2013年から2015年に待機的に心臓手術(大動脈弁手術、胸部大血管手術)を施行した患者 38 例を対象とした。術後発作性心房細動の発生を検討するため、左房切開を要した症例、慢性心房細動と発作性心房細動の既往のある患者は対象外とした。

(2) 方法:

対象患者から院内の倫理委員会を通じた本研究におけるインフォームドコンセントを取得後、糖尿病(治療中)患者と非糖尿病患者に分類し、非糖尿病患者に対しては空腹時血糖・遊離脂肪酸値、およびブドウ糖負荷試験を施行し負荷 2 時間後の血糖値を測定した。さらにインスリン抵抗性の指標である HOMA-R (homeostasis model assessment) を算出した。術前経胸壁心エコーにて心筋興奮収縮連関を測定した。人工心臓開始時に採取した右心房筋を液体窒素で凍結後に -80 度で保存し、後に RT-PCR 法により心筋の糖及び脂肪酸代謝に関連する以下の遺伝子発現を検討した:

- ① GLUT4 (glucose transporter type 4)
- ② PPAR- (peroxisome proliferator-activated receptor-)
- ③ CD36 (cluster of differentiation 36 / fatty acid translocase)
- ④ CPT1B (carnitine palmitoyltransferase 1B)
- ⑤ FABP3 (fatty acid binding protein 3)

4. 研究成果

(1) 術後心房細動と心筋細胞内脂肪酸輸送蛋白遺伝子発現との関連:

38 例中 18 例 (47%) に術後 1 週間以内に 5 分以上持続する発作性心房細動を認めた(心房細動群)。心房細動群では非心房細動群に比べて術前空腹時血糖が高い傾向にあった (107 ± 20 vs. 98 ± 10 mg/dl, $P=0.08$)。一方、血中遊離脂肪酸値および負荷 2 時間後の血糖値に差はなかった。HOMA-R は両群間で差はなかったが(心房細動群 1.7 ± 1.2 vs. 非心房細動群 1.3 ± 0.8 , $P=0.27$)。糖尿病患者 5 例中 4 例に術後心房細動を認めた ($P=0.17$)。術前心筋興奮収縮連関に両群間に差はなかった。心筋の糖及び脂肪酸代謝に関連する遺伝子のうち細胞内脂肪酸輸送蛋白である FABP3 の遺伝子発現が心房細動群で有意に低かった(心房細動群 1.46 ± 0.45 vs. 非心房細動群 1.92 ± 0.57 arbitrary unit, $P=0.013$)。他の遺伝子発現において両群間に差はなかった。

図 2

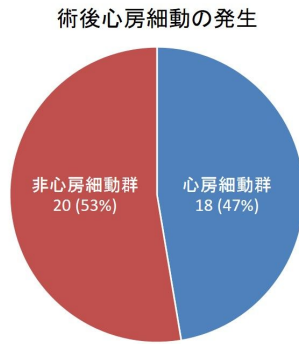
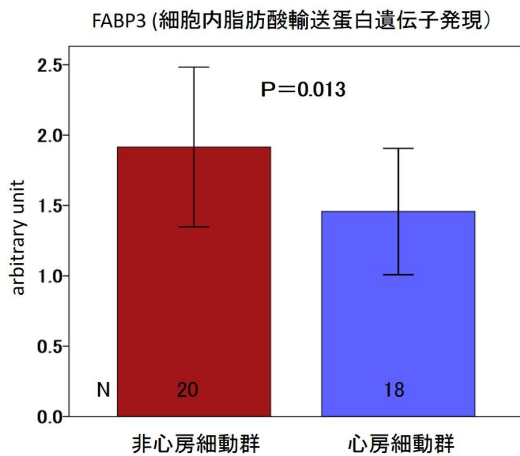


図 3



(2) インスリン抵抗性を有する患者における術後心房細動と脂肪酸代謝関連遺伝子:

耐糖能異常を示す HOMA-R が 1.6 以上の 12 症例 (心房細動群 5 例; 非心房細動群 7 例) の検討では、脂肪酸の細胞膜内への移送に参与する CD36 が心房細動群において高い傾向にあった (心房細動群 1.62 ± 0.80 vs. 非心房細動群 0.93 ± 0.41 arbitrary unit, $P=0.08$)。他の遺伝子発現において両群間に差はなかった。

図 4

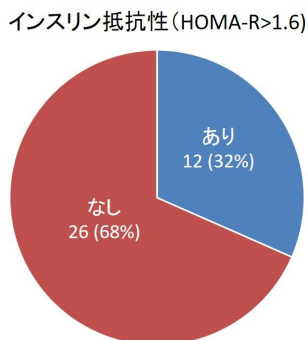
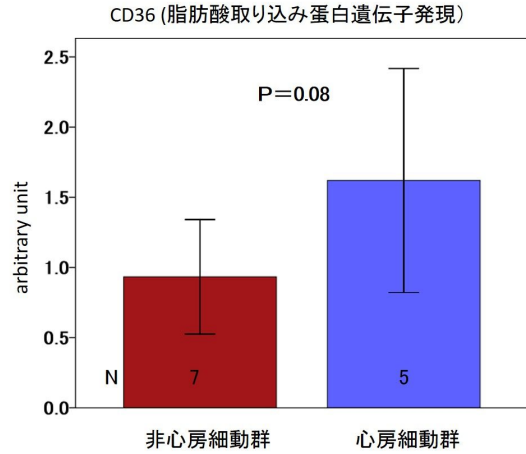


図 5



(3) 主な成果と今後の展望

心筋細胞内の脂肪酸輸送蛋白遺伝子発現 (FABP3) の低下と、心臓大血管術後の発作性心房細動の発生との関連を認めた。

さらに、インスリン抵抗性 (糖尿病) を有する患者での検討で術後心房細動群では、脂肪酸の細胞内取り込み蛋白遺伝子発現 (CD36) が高い傾向にあった。

CD36 の亢進と FABP3 の低下はいずれも心筋細胞内に脂肪酸関連分子が蓄積する、いわゆる「脂肪毒性」をきたす可能性がある。

「脂肪毒性」は心機能障害や不整脈の原因となることが、多くの糖尿病モデルの動物実験であきらかとなっている。

術前から心房筋の「脂肪毒性」が亢進している患者群が術後心房細動の危険因子である可能性がある。「脂肪毒性」と術後心房細動との関連を示した報告はこれまでに国内外で認めないことから、本研究の意義があると考えられる。

術前から患者の「脂肪毒性」を改善することで術後心房細動を抑制できる可能性があり、今後の予防薬開発の一助となると期待できる。

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 0 件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等：なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

新宮 康栄 (SHINGU YASUSHIGE)

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号：30617064

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし