

平成 21 年 5 月 22 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007-2008

課題番号：19591649

研究課題名 (和文) 心筋ギャップ結合におけるコネクシン 43 の発現異常と周術期不整脈

研究課題名 (英文) Distribution of connexin43 in cardiac gap junction and arrhythmias associated with cardiac operation

研究代表者

菅野 重人 (KANNO SHIGETO)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号 20291718

研究成果の概要：

心臓手術に付随して発生する不整脈は主として心筋細胞の虚血性変化によるところが大きい。現在この周術期不整脈を完全に予防することは困難であるが、今回行った一連の実験系を通して分子標的治療の可能性が開かれた。すなわち虚血心筋における心筋細胞間チャンネルの構造変化を制御することにより、危険な周術期不整脈を回避する道筋が得られたと考えることができる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：1) ギャップ結合、2) コネクシン 43、3) 不整脈

## 1. 研究開始当初の背景

古典的な資料 (Framingham study, 1988) によれば心不全患者の 40%は心臓突然死の危険に晒されている。またこの場合死の危険は、治療が奏効して症状の訴えが無い患者にも同じように訪れるという事実がある。もとより心不全の著しい患者や血行再建を要する虚血性心疾患患者ではさらに高率に突然死の危険が訪れる。本邦においても突然死の 80%近くを占めるのは心臓死である。しかしその絶対的な解決法の道筋は見えていない。近年ある種の不整脈死には遺伝子が関与していることが判明し、この方面における研究の進展には目を見張るものがある。しかしそ

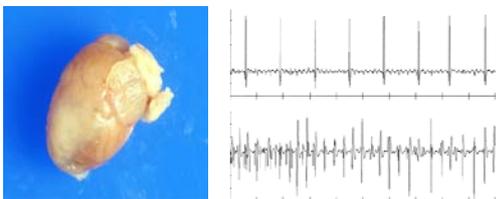
ういった状況下でも、最も高い致命率を示す虚血性心疾患合併患者の不整脈死に関しては、未だに決定的な予防法は見出されていない。この点において対策が急務であるもののひとつが心臓手術である。いかに周到に心筋保護を施したとしても、個々の心筋細胞レベルでの虚血障害状態は理論的に不可避であり、それを誘因とする不整脈は心房起源、心室起源を問わず周術期管理における最難関の問題であるとともに予期せぬ周術期不整脈死を招く可能性があると考えられている。この問題に対し、近年分子レベルでのアプローチが世界的に盛んになってきている。

## 2. 研究の目的

心臓の電気現象は、心筋細胞間介在板に集中する細胞接合装置である Gap Junction channel (GJ) を介して伝達される。単に電氣的興奮だけではなく、隣接細胞間の情報伝達に主要な役割を担う GJ は 2 つの膜貫通ドメインを有する蛋白である Connexin により構成されているが、心室では Connexin43 (Cx43) の動態が致死性不整脈の発生に本質的な役割を果たす事が既に知られている。心房、心室及び刺激伝導系にはこの他にも Connexin Family の存在が証明されているが、量的に他を圧倒する Cx43 が主体的な役割を果たすことは既によく知られている。本研究の目的は虚血心筋において発生する予測困難な不整脈の発生メカニズムを、GJ における Cx43 の動態を追跡することにより検討し、致死性不整脈の予防手段を発見することにある。

## 3. 研究の方法

遺伝子操作マウスを用いて虚血モデルを作成し、GJ の時間的な変化を組織学的に分析して追跡すると同時に、様々な条件下において虚血心に発生する不整脈を電気生理学的に解析する。雄 C57BL/6J マウス (Cx43 wildtype 及び heterozugous) に対し、全身麻酔 (腹腔内投与)、気管内挿管下にレスピレーター管理とし、左前下行枝の第一対角枝分枝直後を結紮して人工的な前壁急性心筋梗塞モデルを作成する (図 A)。虚血心筋の形態学的データを光顕的・電顕的に行い、GJ における Cx43 の動態を詳細に検討する。不整脈は体内植込み型トランスミッターを用いたモニター実験と摘出心筋を用いた不整脈誘発実験 (図 B) を行い、各種条件下における不整脈発生気基質の構造を GJ に着目して検索した。



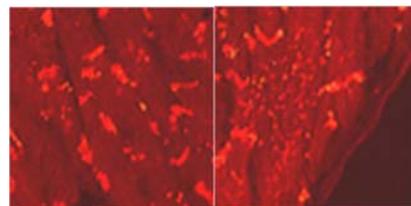
(図 A) 虚血心筋 (図 B) 誘発不整脈

## 4. 研究成果

心筋細胞は隣接する細胞同士の電気伝導性 (物質透過性) を GJ チャネルにおける Cx 量の増減によって制御していると推察され、Cx43 がその主体的な役割を担っている。組織に傷害が生じると GJ の開閉システムは組織の恒常性維持を目的として機能する。今回の

実験において、虚血に対応する GJ の構造変化は極めて速やかであり、虚血傷害後 30 分の時点では既に Cx43 の分布に大きな変化が起きていることがわかった (図 C)。この瞬時の変化は隣接細胞間のコミュニケーションを制御 (抑制) することを目的としているが、同時に電気伝導性の不均一性を生じることから不整脈基質を生じるという問題を内包している。実際の心臓手術では実験条件に加えて低体温や人工心肺装着等の要素が加わり、やや複雑となるが、基本的に心筋障害 30 分以内の時期における Cx43 量の調節を目的とした分子標的治療が周術期不整脈の予防に有効であることは確実である。

(今後の展望) 虚血心筋における Cx43 の発現異常とそれに伴う GJ の構造変化がチャネルにおける伝導遅延現象を生じ、心室頻拍に代表される致死的な周術期不整脈を生じることが証明されたが、最近の知見では心筋細胞間 GJ には Cx43 と相互補完的な役割を果たす可能性のある Cx family (Cx45, Cx40, Cx32 等) の役割が報告されるようになり、また各種 Cx によって構成される GJ それぞれに固有の開閉システム (ゲーティングモデルと称される) において新たな展開が見られる。これらの知見は周術期不整脈の予防及び回避に極めて密接に関連する事項であり注目値する。また GJ を介する細胞間コミュニケーションの変化には Cx 分子のリン酸化が重要な役割を果たしていることが種々の実験から証明されてきている。これらの方面からさらに詳細な知見が得られれば、周術期不整脈の分子標的治療はさらに実現に近づくであろう。



(図 C) Cx43 の細胞内移動

## 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 2 件)

① Jeffrey Saffitz, Kiyomi Hames, Shigeto Kanno, Remodeling of gap junctions in ischemic and non-ischemic forms of heart disease, Journal of Membrane Biology, Vol 218 No.1-3, 65-71, 2007, 有

② 菅野重人、心筋細胞間 Gap Junction における Connexin43 の発現異常と周術期不整脈、心電図、27 巻 3 号、216-220、2007 年、無

〔学会発表〕(計 2 件)

①菅野重人、Gap Junctionチャンネル制御による術後不整脈予防、2007年11月10日、秋田

②菅野重人、Gap Junctionチャンネル制御による術後不整脈予防、第107回日本外科学会定期学術集会、2007年4月12日、大阪

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

菅野 重人 (KANNO SHIGETO)  
日本医科大学・医学部・講師  
研究者番号 20291718

### (2) 研究分担者

清水 一雄 (SHIMIZU KAZUO)  
日本医科大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号 20133440

新田 隆 (NITTA TAKASHI)  
日本医科大学・医学部・教授  
研究者番号 40256954

大森 裕也 (OHMORI HIOYA)  
日本医科大学・医学部・助教  
研究者番号 40343587

### (3) 連携研究者