

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06856

研究課題名(和文)心不全が引き起こす洞結節機能障害のメカニズム解明と新たな治療方法の開発

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism of sinus node dysfunction caused by heart failure and development of new treatment methods

研究代表者

篠原 徹二 (Shinohara, Tetsuji)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：60457629

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：心不全患者は洞不全症候群および心房細動などのリズム異常を合併することが多い。そのメカニズムとして洞結節細胞の線維化およびリモデリングなどの関与が考えられている。今回の我々の研究によって心不全を併発している心房細動患者に対してカテーテルアブレーション治療を行うことで、心房細動を治療することが心不全再入院を抑制できることを明らかにした。また、我々は心不全と同様に糖尿病は洞不全症候群を引き起こすことを以前明らかにしていたが、インターロイキン10の補充療法が洞結節機能保持に効果的であるメカニズムを明らかにして報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全患者は洞不全症候群および心房細動などのリズム異常を合併することが多い。そのメカニズムとして洞結節細胞の線維化およびリモデリングなどの関与が考えられている。今回の我々の研究によって心不全を併発している心房細動患者に対してカテーテルアブレーション治療を行うことで、心房細動を治療することが心不全再入院を抑制できることを明らかにした。このことは、心不全がリズムに及ぼす影響を証明することができた。今後さらにそのメカニズムを明らかにしていくことで、新しい治療方法の開発につなげていくことができる。

研究成果の概要(英文)：Patients with heart failure often have sinus node dysfunction and rhythm abnormalities such as atrial fibrillation. It is known that the fibrosis and remodeling of sinus node cells is involved in the mechanism. Our study revealed that catheter ablation treatment can suppress heart failure re-admission in patients with atrial fibrillation who have heart failure. (Fukui A, Shinohara T, et al. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020;31:682-688). We have previously demonstrated that diabetes, like heart failure, causes sinus node dysfunction. Furthermore, we reported that interleukin 10 replacement therapy is effective in maintaining sinus node function (Kondo H, Shinohara T, et al. Cardiovasc Res. 2019;115:57-70).

研究分野：循環器内科

キーワード：心不全 洞結節機能障害 心房細動

1. 研究開始当初の背景

心不全は、心血管イベントの重要な危険因子である。これらの病態は動脈硬化を介して心機能に障害を与えるのみでなく、心臓リモデリングを引き起こして心機能障害を引き起こす。洞結節のリズム発生に関しては、 I_f チャンネル中心とした Membrane clock と筋小胞体からの spontaneous Ca^{2+} release による Ca^{2+} clock が相補的に機能して洞調律を作り出していると言われている。そして、心不全はそれぞれの主要構成因子である I_f チャンネルおよびリアノジンレセプターのリモデリングを引き起こすとされている。我々はこれまで心不全状態が洞結節における Ca^{2+} clock を障害して洞結節機能活性化を抑制することを報告した (Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010)。しかし、心不全が引き起こす洞結節機能低下に関するメカニズムの詳細はいまだ明らかではない。また、インターロイキン 10 (IL-10) は主に単球系細胞に作用して炎症性サイトカインの産生を始めとする免疫機能を抑制的に制御している。我々は IL-10 が圧負荷モデルマウス (心不全モデル) における心臓リモデリングを抑制しており、心臓機能制御にも関与していることを報告した (Heart Rhythm, 2016)。さらに、糖尿病状態における洞結節機能障害に IL-10 の不活性化が関与していることを明らかにした。これまでの結果を踏まえて、申請者は心不全患者においては、心不全による洞結節細胞への参加ストレスおよび炎症ストレスから、リズム発生に関与する蛋白のリモデリングが起こっているのではないかと着想し、そのメカニズムに IL-10 の不活性化が関与しているという仮説を立てた。

2. 研究の目的

このことを実証するために、心不全が Membrane clock や Ca^{2+} clock に関与する蛋白のリモデリングを引き起こして洞結節機能障害が生じていることを確認し、さらに IL-10 の補充がそのリモデリングを抑制して洞結節機能障害の発生を抑制できることを明らかにする研究を計画した。これまで高齢化社会に伴い患者数の増加が想定される洞不全症候群患者に対する治療には、現在ペースメーカー移植術しか存在していない。ペースメーカー移植術は高額医療であるため、洞結節機能を保持して洞不全症候群を予防する新たな治療の確立は重要である。IL-10 活性化を利用して洞結節機能障害の進展抑制および機能回復することで、本来ペースメーカー移植術が必要とされる洞不全症候群患者に対して効果的な代替治療法を提案できる。このことにより、患者の QOL を改善するとともに、医療経済的問題の解決の一助に繋がることを目的とした。

3. 研究の方法

まず方法 1 として、コントロールマウスに対してストレプトゾトシン静注を用いて糖尿病モデルを作成した。そして、4 週間後にそれぞれを使用して実験を行った。これらのマウスの左心房組織から組織の線維化および関連シグナル因子を評価した。さらに、IL-10 の投与が洞結節リモデリングを抑制し、洞結節機能障害出現を抑制できるかを検討した。方法 2 では、実臨床における心不全併発心房細動患者に対して、カテーテルアブレーションによる心房細動治療を行うことで、心房細動治療が心不全入院の抑制および予後改善に寄与できるかどうかを検討した。

4. 研究成果

(1) 方法 1 : 高血糖が誘導する洞結節機能障害発症のメカニズム解明と IL-10 投与の効果
ストレプトゾトシンによって誘導された高血糖は細胞線維化、マクロファージ浸潤および酸化ストレスが誘導されるとともに、HCN4 の発現が低下していた。そして、ランゲンドルフ装置を用いて洞結節回復時間を計測したところ、洞結節機能の低下を認めた。次に、IL-10 の関与について検討したところ、糖尿病モデルマウスに対する IL-10 補充療法はこの障害発生を抑制した。培養細胞を用いた検討では、IL-10 は p38 の活性および STAT3 リン酸化の抑制を介して、高血糖が誘導するアポトーシスおよび酸化ストレスを抑制することが示唆された。この結果は、下記の論文に報告した。Kondo H, Shinohara T, et al. Cardiovasc Res. 2019;115:57-70.

(2) 方法 2 : 実臨床における心不全併発心房細動患者に対して、心房細動治療としてカテーテルアブレーションを行った 35 名と薬物治療を中心とした従来標準治療を行った 50 名を後ろ向きに、その後の心不全入院を一時エンドポイントとして検討した。平均観察期間は 792 ± 485 日で、 Kaplan-Meier 生存解析は、カテーテルアブレーション治療群の方が、有意に心不全再入院率が低いことを示した (log-rank $P = .0039$)。さらに、多変量解析は心房細動に対するカテーテルアブレーション治療が心不全の再入院を抑制する唯一の因子であることを示した (OR = 0.15; 95% CI: 0.04-0.46; $P < .001$)。この結果は、下記の論文に報告した。Fukui A, Shinohara T, et al. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020;31:682-688.

(3) 結論

以上の結果から、洞結節機能が炎症および心房の線維化を介することで機能障害を引き起こしている。そして、IL-10 補充療法は細胞線維化、マクロファージ浸潤および酸化ストレスを抑制することで、洞結節機能障害出現を抑制し維持することができる可能性が示唆された。

現在社会問題となっている心不全患者において、心房細動に対するカテーテルアブレーション治療は心不全再入院を抑制することができる利点がある。

(4) 今後の展望

心臓リモデリングを引き起こす心不全患者では心房細動および道化説機能障害の発症が多いことが報告されている。今回の研究結果から、その機序として細胞線維化マクロファージ浸潤および酸化ストレスの進展が関与していることが考えられた。これらのシグナル伝達の阻害は、心不全に関連したリズム障害を予防するための新規な治療標的になり得ると思われる。培養細胞およびマウスを用いた IL-10 補充療法がその抑制に効果的であった。実際のヒトに対して有用であるかどうかの検証が今後必要である。また、心房細動を併発している心不全患者では、心房細動に対するカテーテルアブレーション治療が心不全増悪抑制に効果があることを確認した。適切なリズムコントロールを行っていくことが将来的な心不全発症リスク軽減を含めた予後改善につながることを期待される。現在社会問題となっている心不全患者において、IL-10 を用いた洞結節機能維持療法および心房細動に対するカテーテルアブレーション治療は心不全進展を予防する新しい治療方法開発に繋がっていくことが期待できる。今後さらなる研究が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fukui Akira, Tanino Tomomi, Yamaguchi Takanori, Hirota Kei, Saito Shotaro, Okada Norihiro, Akioka Hidefumi, Shinohara Tetsuji, Yufu Kunio, Takahashi Naohiko	4. 巻 31
2. 論文標題 Catheter ablation of atrial fibrillation reduces heart failure rehospitalization in patients with heart failure with preserved ejection fraction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 682 ~ 688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.14369	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 Kondo Hidekazu, Kira Shintaro, Oniki Takahiro, Gotoh Koro, Fukui Akira, Abe Ichitaro, Ikebe Yuki, Kawano Kyoko, Saito Shotaro, Aoki Kohei, Okada Norihiro, Nagano Yasuko, Akioka Hidefumi, Shinohara Tetsuji, Akiyoshi Kumiko, Masaki Takayuki, Teshima Yasushi, Yufu Kunio, Nakagawa Mikiko, Takahashi Naohiko	4. 巻 115
2. 論文標題 Interleukin-10 treatment attenuates sinus node dysfunction caused by streptozotocin-induced hyperglycaemia in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 57 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvy162	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 Kondo Hidekazu, Shinohara Tetsuji, Takahashi Naohiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Interleukin 10 Treatment Ameliorates High-Fat Diet-Induced Inflammatory Atrial Remodeling and Fibrillation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	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/CIRCEP.117.006040	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 Abe Ichitaro, Teshima Yasushi, Kondo Hidekazu, Kaku Haruka, Kira Shintaro, Ikebe Yuki, Saito Shotaro, Fukui Akira, Shinohara Tetsuji, Yufu Kunio, Nakagawa Mikiko, Hijiya Naoki, Moriyama Masatsugu, Shimada Tatsuo, Miyamoto Shinji, Takahashi Naohiko	4. 巻 15
2. 論文標題 Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 1717 ~ 1727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2018.06.025	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6件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Shinohara T, Fukui A, Harada T, Tanino Y, Mitarai K, Kawano K, Ishii Y, Yoshimura S, Akioka H, Teshima Y, Yufu K, Nakagawa M, Takahashi N
2. 発表標題 Baroreflex sensitivity is associated with the incidence of ventricular fibrillation in patients with the augmentation of J-wave
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinohara T, Ishii Y, Kawano K, Hirota K, Zaizen T, Fukui A, Harada T, Tanino Y, Yoshimura S, Akioka H, Teshima Y, Yufu K, Nakagawa M, Takahashi N
2. 発表標題 Baroreflex sensitivity and J point elevation response are associated with ventricular fibrillation occurrence in patients with early repolarization syndrome
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinohara T, Yoshimura S, Takahashi M, Hirota K, Kira S, Abe I, Kondo H, Fukui A, Akioka H, Teshima Y, Yufu K, Nakagawa M, Takahashi N
2. 発表標題 Effect of Cryoballoon Ablation on Cardiac Autonomic Nervous System in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fukui A, Saito S, Kondo H, Shinohara T, Teshima Y, Takahashi N
2. 発表標題 Histamine 1 Receptor Signaling Exacerbates Pressure Overload-Mediated Acute Atrial Inflammation Leading to Atrial Fibrosis and Fibrillation
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kira S, Abe I, Ishii Y, Miyoshi M, Oniki T, Fukui A, Shinohara T, Teshima Y, Yufu K, Shimada T, Nakagawa M, Takahashi N
2. 発表標題 Human Epicardial Adipose Tissue Induces Rat Atrial Myocardial Fibrosis through Paracrine Effects: Results of Organo-culture Experiments
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukui A, Tanino T, Yamaguchi T, Shinohara T, Hirota K, Saito S, Okada N, Akioka H, Yufu K, Takahashi N
2. 発表標題 Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Reduces Heart Failure Re-hospitalization in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) Patients
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019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
---------	---------