

令和 6 年 5 月 27 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：21K06770

研究課題名（和文）洞房結節線維化を引き起こす病態メカニズムの解明とその進展を予防する治療の開発

研究課題名（英文）Elucidation of pathomechanisms causing fibrosis of sinus node and development of treatment for prevention of progression

研究代表者

篠原 徹二（SHINOHARA, TETSUJI）

大分大学・医学部・講師

研究者番号：60457629

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：洞結節のリズム発生に関しては、Membrane clockとCa<sup>2+</sup> 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。今回の我々の研究によって12誘導心電図で認められ、心筋線維化を示していると考えられたnotched P波を有している場合は、電気的除細動後に心房細動が早期再発しやすいことを確認した。このことは、実臨床において心房筋の線維化が心房細動発生に関与していることを示唆する所見であった。また、心外膜脂肪組織による洞結節細胞およびその周辺の心房筋細胞の線維化誘導を起こし、そのことが心房細動の誘発に関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満およびメタボリックシンドローム患者の増大が引き起こす合併症は解決すべき課題となっている。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く、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示唆される。今回の我々の研究によって心房筋組織の線維化および興奮伝導障害が洞結節機能障害、および心房細動の出現に関与していることが確認された。このことは、心房筋線維化の原因となりうる肥満およびメタボリックシンドロームがリズムに及ぼす影響を証明することができたと考えられる。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繋げていくことができる。

研究成果の概要（英文）：It is believed that the membrane clock, which is centered on If channels, and the Ca<sup>2+</sup> clock, which is mediated by spontaneous Ca<sup>2+</sup> release from the sarcoplasmic reticulum, function in a complementary manner to generate sinus rhythm. Our study confirms that patients with notched P waves, which are seen on 12-lead ECG and considered indicative of myocardial fibrosis, are more likely to have early recurrence of atrial fibrillation (AF) after electrical cardioversion. This finding suggests that atrial fibrosis is involved in the development of AF in real-life clinical practice. In addition, epicardial adipose tissue induced fibrosis of sinus node cells and surrounding atrial myocytes, suggesting that this is involved in the induction of AF.

研究分野：不整脈

キーワード：心房筋線維化 洞結節機能障害 心房細動

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

洞結節のリズム発生に関しては、If チャンネルを中心とした 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、心不全に伴う心臓リモデリングが、これら Membrane clock や  $Ca^{2+}$  clock に障害を与えて洞結節機能を抑制することが研究代表者らの研究で明らかになっている (Shinohara et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010)。

脂肪組織は、腹部内臓組織周囲のみでなく心臓周囲の心外膜脂肪にも存在しているが、その量が多いと心房細動を起こしやすい。我々は手術中に摘出されたヒト左心耳検体(心筋と心外膜脂肪で構成)を解析することで、心外膜脂肪が心房筋の線維化を誘導して心房細動を引き起こすメカニズムを明らかにした (Abe, Shinohara, et al. Heart Rhythm, 2018)。

さらに、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が、我々は IL-10 が高血糖によって引き起こされる洞結節機能障害を抑制することを報告した (Kondo, Shinohara et al. Cardiovasc Res. 2019)。これまでの研究結果から、心外膜脂肪量が多いとされる肥満およびメタボリックシンドローム患者においては、心外膜脂肪組織による洞結節およびその周辺の心房筋細胞の線維化誘導によって、洞結節機能障害が起こっているのではないかと考えた。

そして、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たてた。そのことを実証するために、心外膜脂肪が 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洞結節機能障害が生じていることを確認し、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実験を計画した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、肥満およびメタボリックシンドローム患者における洞結節リモデリングのメカニズムを解明することにより、従来のペースメーカー植込み術以外の新しい治療方法開発へ繋げることであった。

### 3. 研究の方法

まず、心房筋の線維化が心房細動発生に関与していることを確認するために、大分大学附属病院で持続性心房細動患者に行われた電気的除細動の経過を評価した。その際、心房線維化のマーカーとして、12 誘導心電図における notched P 波所見を評価項目に加えた。

### 4. 研究成果

169 例の持続性心房細動患者に対して、電気的除細動を行い洞調律に復帰し、その後経過を観察することができた 128 例で検討した。そのうち 69 例で心房細動の早期再発を認めた。電気的除細動後の早期再発群 (68 例) と非早期再発群 (59 例) の比較では早期再発群において有意に notched P 波所見を多く認めた ( $P < 0.001$ 、図 1)。

	Early recurrence (n = 69)	Non early recurrence (n = 59)	p value
<b>12-lead ECG</b>			
PQ interval, ms	192 (180 - 214)	192 (176 - 216)	0.89
P wave duration in lead II, ms	126 ± 19	128 ± 18	0.43
P wave duration in lead V1, ms	129 ± 20	124 ± 20	0.12
P wave amplitude in lead II, mV	0.12 (0.09 - 0.14)	0.11 (0.09 - 0.14)	0.86
P wave negative amplitude in lead V1, mV	0.08 (0.06 - 0.10)	0.09 (0.06 - 0.11)	0.83
Fragmented QRS, n %	47 (68)	37 (62)	0.52
Early repolarization pattern(ERP), n %	33 (47)	21 (35)	0.16
Notched P, n %	54 (78)	17 (28)	<b>&lt;0.001</b>

図 1. 電気的除細動後の早期再発群と非早期再発群の比較

次に多変量解析において、notched P 波所見が心房細動再発の独立した予測因子であった (OR 11.6, 95%CI 4.90-30.2, P<0.0001、図 2 )

Dependent variable : AF recurrence by 10 days			
	Odds ratio	95% confidence interval	P value
<b>Independent variables</b>			
Age (1 year old increase)	1.03	0.99 – 1.08	0.12
Male sex (vs. female)	0.55	0.18 – 1.68	0.30
CHADS <sub>2</sub> score (1 point increase)	1.18	0.55 – 1.30	0.48
Fragmented QRS (vs. none)	1.45	0.57 – 3.70	0.43
ERP (vs. none)	2.92	1.19 – 7.67	<b>0.02</b>
Notched P (vs. none)	11.6	4.90 – 30.2	<b>&lt;0.0001</b>

図 2 . 電氣的除細動後の早期再発における多変量解析

これらのことは、実臨床において心房筋の線維化が心房細動発生に関与していることを示唆する所見であった。また、心外膜脂肪組織による洞結節細胞およびその周辺の心房筋細胞の線維化誘導を起こし、そのことが心房細動の誘発に関与していることが示唆された。

今回の我々の研究によって心房筋組織の線維化および興奮伝導障害が洞結節機能障害、および心房細動の出現に関与していることが確認された。このことは、心房筋線維化の原因となりうる肥満およびメタボリックシンドロームがリズムに及ぼす影響を証明することができたと考えられる。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。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Hirochika Yamasaki, Keisuke Yonezu, Tetsuji Shinohara, Masaki Takahashi, Nozomi Kodama, Miho Miyoshi, Kei Hirota, Ichitaro Abe, Hidekazu Kondo, Akira Fukui, Hidefumi Akioka, Yasushi Teshima, Kunio Yufu, Mikiko Nakagawa, Naohiko Takahashi
2. 発表標題 Impact of the notched P wave on early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miho Miyoshi, Hidekazu Kondo, Yumi Ishii, Kei Hirota, Akira Fukui, Tetsuji Shinohara, Mikiko Nakagawa, Shinji Miyamoto, Naohiko Takahashi
2. 発表標題 Potential Role of Baroreflex Sensitivity in Patients with Atrial Fibrillation
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
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
---------------------------	-----------------------	----

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