

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22790623

研究課題名（和文） 心房細動における自律神経の薬理学的修飾

研究課題名（英文） The role of autonomic nervous system on atrial fibrillation and its pharmacological modification

研究代表者

元田 博之 (MOTODA HIROYUKI)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：60571544

研究成果の概要（和文）：

心房細動の発生・維持の機序として、心房細動の持続に伴う心房の電気生理学的変化（電気的リモデリング）や心房の線維化などの構造的変化（構造的リモデリング）が重要な役割を果たしていることが報告されている一方で、自律神経の関与も示唆されている。しかしながら、心房細動における交感神経や副交感神経の神経量の変化や形態・機能変化に関してはいまだ不明な点が多く、またそれらが心房細動の発生・維持にどのように関与するかは明らかにされていない。本研究では、イヌ孤発性心房細動モデルを用いて、心房細動の細動基質としての自律神経の変化とそれに対する薬理学的修飾としての α ・ β 遮断薬の効果を検討した。

心房高頻度刺激の持続に伴い、心房の電気的リモデリングおよび心房細動誘発性は増加した。抗 neurofibrinogen 抗体を用いてイヌ心房の自律神経線維を免疫染色では、心房高頻度刺激の持続に伴い、心房内の自律神経線維、特に交感神経線維が増加していることが示された。

α ・ β 遮断薬であるカルベジロールを前投与したところ、カルベジロールは心房の電気的リモデリングおよび心房細動誘発性を抑制した。

研究成果の概要（英文）：

There have been reported that electrophysiological (electrical remodeling) and structural changes (structural remodeling) caused by rapid atrial firing play an important role in the development and maintenance of atrial fibrillation. Recent evidence suggests that autonomic nervous system may also contribute to the mechanisms of atrial fibrillation. However, the relationship between atrial fibrillation and the autonomic nervous system changes is yet elucidated.

In this study, the authors evaluated the changes of autonomic nervous system as a substrate of atrial fibrillation by using canine atrial tachypacing model. Prolonged atrial tachypacing caused atrial electrical remodeling and atrial fibrillation promotion accompanying by increased atrial autonomic nerve sprouting, especially sympathetic nerve sprouting. Carvedilol, an alpha and beta blocker, significantly attenuated atrial remodeling and atrial fibrillation promotion, suggesting that autonomic nervous system may play an important role on atrial remodeling and its pharmacological modification could be a possible approach to prevent atrial fibrillation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心見医学）

キーワード：医学、循環器内科、心房細動

1. 研究開始当初の背景

心房細動（AF）は、臨床において最も頻繁に遭遇する不整脈の1つである。心房細動の罹患率は年齢と共に増加し、心血管死亡率や脳血管障害のリスクを上昇させることが報告されており、その予防・治療が急務と考えられる。心房細動には、基礎疾患を合併しないもの（孤発性心房細動）のみならず、心不全、冠動脈疾患、僧房弁膜症、高血圧、高齢といった病態が独立したリスクファクターとして関与することが知られている。近年、動物を用いた *in vivo* 研究において、各々の病態によって、心房細動を発生・持続させやすくする要因（substrate:基質）は異なることが一部解明されつつあり、心房細動のメカニズムは多様性を極めることが示唆される。

AFの発生・維持の機序として、AFの持続にともなう心房の電気生理学的変化（電気的リモデリング：electrical remodeling）や心不全や心筋のストレッチにともなう心房筋の線維化などの構造的変化（構造的リモデリング：structural remodeling）が重要な役割を果たしていることが報告されている一方で、自律神経の関与も示唆されている。臨床的にも、日中発症するAFでは交感神経緊張が亢進していることが多いのに対して、夜間

に発症するAFでは副交感神経緊張を認めるなど、AFの発症に自律神経活動の変化が関与することが報告されているまた、副交感神経刺激を行うと、心房の不応期が短縮し、実験的にAFを誘発できることも知られており、AFの発生・維持に自律神経機能が関与することが示唆されている。

2. 研究の目的

心房細動（AF）における交感神経や副交感神経の神経量の変化や形態・機能変化に関してはいまだ不明な点が多く、またそれらがAFの発生・維持にどのように関与するかは明らかにされていない。心不全においては、交感神経から副交感神経への転換が実験的に示唆されているが、AFにおいても交感神経から副交感神経への転換がおきている可能性がある。

そこで、本研究では、イヌを用いた孤発性AFモデルを用いて、AFに伴う心房の交感・副交感神経の変化および交感神経から副交感神経への転換の有無を検討し、それに対する薬理的修飾を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

孤発性心房細動モデルとして心房高頻度刺激モデルを用いた。心房高頻度刺激モデルは、右心房および右心室にペースメーカーリードを留置し、房室ブロックを作成の上、右心室を毎分 80 回で刺激し、また右心房には毎分 400 回の高頻度刺激を継続することによって作成した。

交雑犬を

(1) 対照群、

(2) 心房高頻度刺激群

と、2 群に分け、心房高頻度刺激群に対しては 2 週間の心房高頻度刺激を行った。刺激開始前、開始後 1 週間、開始後 2 週間で経時的に電気生理学的検査を行い、心房の電気生理学的パラメーターおよび心房細動 (AF) の発生につき検討した。

刺激開始 2 週間後に心臓を摘出し、抗 neurofibrament 抗体を用いてイヌ心房の自律神経線維を免疫染色し、その結果を検討した。交感神経を抗 tyrosine hydroxylase (TH) 抗体で染色し、副交感神経を抗 choline acetyltransferase (ChAT) 抗体で染色し、自律神経の分布および心房細動の頻度による影響の関連性を検討した。

また、自律神経に対する薬理的修飾を検討するため、同様のモデルを用いて、刺激開始 3 日前から、 $\alpha \cdot \beta$ 遮断薬であるカルベジロールを投与した群

(3) 心房高頻度刺激 + カルベジロール群を作成し、同様の検討を行った。

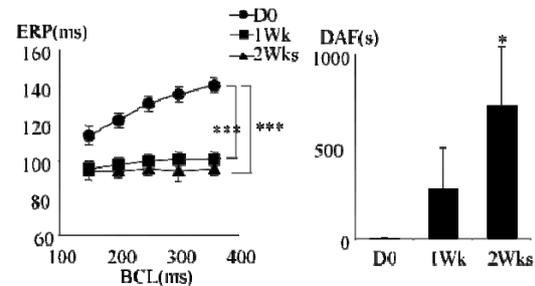
4. 研究成果

2 週間の心房高頻度刺激により、心房の有効不応期は有意に短縮し、また心房細動持続

時間は著明に延長、心房細動の受攻性も有意に増加した (図 1)。

図 1.

2 週間の心房高頻度刺激による心房のリモデリングおよび心房細動の発症



ERP: 心房有効不応期

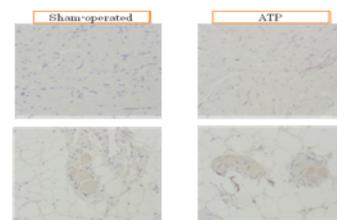
BCL: 基本刺激周期

DAF: 心房細動持続時間

抗 TH 抗体、および抗 ChAT 抗体により神経組織が染色されることを確認した (図 2)。

図 2

2 週間の心房高頻度刺激による自律神経線維の変化



Sham-operated : 対照群

ATP : 心房高頻度刺激群

心房高頻度刺激群では、対照群に比し、心房内の自律神経線維、特に交感神経線維が増加していることが示された。心房内の副交感神経線維の変化については、現時点で心房高頻度刺激群と対照群で明らかな差を認めていない。

心房高頻度刺激 + カルベジロール投与群では、心房有効不応期の短縮や心房細動の発生などの心房のリモデリングが抑制された。

以上より、心房細動に対する自律神経、特に交感神経のnerve sproutingが心房細動の発生・維持に重要である可能性が示された。また、β遮断薬などの交感神経遮断薬が、心房のリモデリングの抑制に有効である可能性が示され、心房細動治療への新たなアプローチにつながると思われる。

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2件)

① Hiroyuki Motoda, Shiroshita-Takeshita A, et al, omparable Effects of Beta-blockers on Atrial Fibrillation Promotion and Atrial Remodeling in Dogs with Atrial Tachycardia -Beyond the Beta-blocking Action-, American Heart Association, 2010. 11. 16 (USA, Chicago)

② Hiroyuki Motoda, Akiko Shiroshita-Takeshita, et al, Do beta blockers prevent atrial fibrillation promotion and atrial tachycardia remodeling in dogs with atrial tachycardia?, 第75回日本循環器学会総会・学術集会, 2011. 8. 3-4 (神奈川)

[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

元田 博之 (MOTODA HIROYUKI)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：60571544