

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591038

研究課題名(和文)心房細動の発生と維持におけるカルシウム動態の関与について

研究課題名(英文)Role of intracellular calcium handling on the occurrence and maintenance for atrial fibrillation

研究代表者

植田 典浩 (UEDA, Norihiro)

名古屋大学・環境医学研究所・助教

研究者番号：10456709

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：心房内圧が可変である圧負荷モデルにおいて実験を行った。心房内圧の上昇により心房細動の誘発率は上昇し、有効不応期(ERP)が短縮した。カルモジュリン依存性蛋白キナーゼ(CaMK)に関連した検討を行った。CaMK阻害剤であるKN-93は、心房細動誘発率を有意に低下したが、圧負荷依存性のERP短縮には影響しなかった。細胞内カルシウム動態は、心房細動の発生と維持に重要な役割を担っていることが明らかとなった。今後の心房細動治療には、細胞内カルシウム動態への介入が鍵となる。

研究成果の概要(英文)：Inducibility of atrial fibrillation (AF) was increased by an elevation of atrial pressure in the pressure changeable preparation. The elevation of atrial pressure caused the shortening of effective refractory period (ERP) of atrium. KN-93, as inhibitor of calmodulin kinase (CaMKII) reduced the inducibility of AF. KN-93 did not affect to the pressure-induced shortening of ERP. Intracellular calcium handling should have an important role in the occurrence and maintenance of AF. Intervention to the intracellular calcium handling may be the key factor for AF treatment.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：心房細動 カルシウム 心房拡大

## 1. 研究開始当初の背景

心房細動発生・維持のメカニズムとして異所性巣状興奮、リエントリー、リモデリングの3つが相互に関連して重要な役割を担っていると考えられている。心房の伸展(拡大)は、これらの全てに作用して、心房細動の発生を促し、停止を妨げる。従って、心房の伸展(拡大)により惹起される変化に直接的に作用することで、心房細動の治療が画期的に改善することが見込める。

急性の心房拡大は、伸展刺激活性化チャネルなどに影響し、有効不応期の短縮と伝導速度の低下をもたらすことが知られており我々も同様の結果を得ている。このことは不応期と伝導速度の積であらわされる興奮波長が短くなることを意味している。つまり、多数のリエントリー回路が形成され、心房細動は誘発されやすくなり持続も容易となる。これらの過程でカルシウム過負荷がみられることが推測されているが、カルシウム動態がどのような役割を果たすかについては未だ十分に解明されていない。

## 2. 研究の目的

心房細動は、年齢とともに有病率が上昇する疾患であり、本邦においても高齢化に伴い心房細動の患者数は増加を続けている。しかし、心房細動の発生と維持機構については、未だ解明されていない部分が多い。本研究は、急性の心房拡大が心房細動基質の形成を促すメカニズムとしてのカルシウム動態の役割を明らかにすることを目的としている。

## 3. 研究の方法

体重 1.5-2.2 kg の家兎において麻酔下に

心臓を摘出した後、37 °C の条件下でランゲンドルフ灌流を行った。心房筋の圧負荷モデルは Ravelli らの方法 (Circulation 1997) に準じて作成した。左右心房の圧を同じ状態にするため、人工的に心房中隔穿孔を作成した。心房内圧は 0-20 cm 水柱の範囲内で段階的に変化させた。

Bachmann 束に双極電極を装着し、心房の電気生理学的な特性を観察した。心房筋の有効不応期 (ERP) を計測し、心房細動を高頻度バースト刺激により誘発した (40 Hz、約 10 秒間)。

心房の興奮伝播過程は高分解能心筋膜電位光学マッピングシステム (256×256 点) を用いて記録した。この光学マッピング実験では、灌流液に 10-15 mM の 2,3-butanedione monoxime (DAM) を添加し心房の収縮・拡張にともなう機械的な動きを停止させた。

## 4. 研究成果

### 洞調律時の心拍数と心房有効不応期 (ERP)

心房内圧を段階的に上昇させて心房を伸展させると、薬物を投与していない状態 (Control) では有効不応期 (ERP) が次第に短縮することを確認した。

また、洞調律時の心拍数は、心房内圧を上昇させると徐々に増加することも確認した。

### 心房細動の誘発

Control では心房内圧を段階的に上昇させると、バースト刺激による持続性心房細動の誘発率が次第に増加した。12 cm 水柱程度で全例 (100%) において、持続性心房細動の誘発が可能となることを確認した。

### 心房の伝導性 - 光学マッピングによる検討

Control において、圧負荷を加えない状態での心房興奮は、ペーシング部位 (左心耳頂

部)からスムーズに伝播することを確認した。ほぼ同心円状の等時線図がみられた。心房内圧を上昇させると、伝導は不均一となり伝導速度は低下した。伝導ブロックも観察され、ブロックのみられた部位は伸展により心房壁が薄くなる部位に一致していることも確認した。

#### カルモジュリン依存性蛋白キナーゼ (CaMK) の作用

細胞内カルシウム動態に重要な役割を担っているカルモジュリン依存性蛋白キナーゼ (CaMK) に関連した検討を行った。CaMK 阻害剤であるKN-93を使用した。KN-93は、心房細動の誘発率を有意に低下させた。しかし、圧負荷依存性の心房筋のERP短縮に対する影響はみられなかった。また、KN-93は圧負荷時の心房筋の伝導速度の低下を改善した。これらの結果から、心房細動にはCaMK が関連していることが明らかとなった。すなわち、細胞内カルシウム動態への介入が心房細動治療に重要な役割を果たしていることを示唆している。

#### 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3件)

1) TAKEMOTO Yoshio, TAKANARI Hiroki, HONJO Haruo, UEDA Norihiro, HARADA Masahide, KATO Sara, YAMAZAKI Masatoshi, SAKUMA Ichiro, OPTHOF Tobias, KODAMA Itsuo, KAMIYA Kaichiro: Inhibition of intercellular coupling stabilizes spiral-wave reentry, whereas enhancement of the coupling destabilizes the reentry in favor of early termination. American

Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology 303(5): H578-H586, 2012.

2) SUZUKI Tomoyuki, MORISHIMA Mikio, KATO Sara, UEDA Norihiro, HONJO Haruo, KAMIYA Kaichiro: Atrial selectivity in Na<sup>+</sup> channel blockade by acute amiodarone. Cardiovascular Research 98 (1): 136-144, 2013.

3) HIBINO Shin, UEDA Norihiro, HORIBA Mitsuru, YASUI Kenji, KAGAMIHARA Yusuke, FUNAHASHI Shuji, KAMIYA Kaichiro, HONDA Hiroyuki: Detection of QT prolongation through approximation of the T wave on Gaussian mixture modeling. Circulation Journal 77(11): 2728-2735, 2013.

[学会発表](計12件)

1) UEDA Norihiro: Approximation of ECG T-wave by using Gaussian mixture models and measurement of QT interval. The 39<sup>th</sup> International Congress on Electrocardiology, 2012.8. (Beijing)

2) KUSHIYAMA Yasunori, HONJO Haruo, NIWA Ryoko, TAKANARI Hiroki, YAMAZAKI Masatoshi, TAKEMOTO Yoshio, UEDA Norihiro, OKUNO Yusuke, SAKUMA Ichiro, KODAMA Itsuo, KAMIYA Kaichiro: Partial blockade of I<sub>K1</sub> destabilizes the rotation center of spiral wave reentry without enhancement of wavefront-tail interaction in the arm. European Society of Cardiology Congress, 2012.8. (Munich)

3) SUZUKI Tomoyuki, MORISHIMA Mikio, KATO Sara, TAKEMOTO Yoshio, TAKANARI Hiroki, UEDA Norihiro, TSUJI Yukiomi, HONJO Haruo, KAMIYA Kaichiro: Atrial selectivity in sodium channel block by amiodarone. Biophysical Society 57<sup>th</sup> Annual Meeting,

2013.2. (Philadelphia)

- 4) YAMAZAKI Masatoshi, HONJO Haruo, KUSHIYAMA Yasunori, OGAWA Takashi, NIWA Ryoko, UEDA Norihiro, KODAMA Itsuo, KAMIYA Kaichiro, KALIFA Jerome: Atrial fibrillation in sheep hearts with regional atrial ischemia is maintained by reentrant activities in the ischemic border zone. The 77<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2013.3. (Yokohama)
- 5) UEDA Norihiro, HIBINO Shin, HONJO Haruo, KAGAMIHARA Yusuke, FUNAHASHI Shuji, KODAMA Itsuo, KAMIYA Kaichiro: Approximation of ECG T-wave by using Gaussian mixture models and accurate automated QT measurement. The 77<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2013.3. (Yokohama)
- 6) 丹羽良子, 櫛山泰規, 本莊晴朗, 山崎正俊, 鈴木智之, 植田典造, 神谷香一郎:  $I_{K1}$  遮断が心室筋の活動電位とスパイラル・リエントリーに及ぼす作用. 第 139 回日本循環器学会東海地方会, 2012.7. (浜松)
- 7) 植田典造, 日比野新, 本莊晴朗, 鏡原有祐, 舟橋修司, 本田裕之, 児玉逸雄, 神谷香一郎: 混合正規分布モデルによる心電図 T 波の近似と QT 延長の検出精度評価. 第 29 回日本心電学会学術集会, 2012.10. (千葉)
- 8) 植田典造, 山本充, 本莊晴朗, 小川貴史, 櫛山泰規, 山崎正俊, 丹羽良子, 児玉逸雄, 神谷香一郎: 心房細動におけるギャップ結合の役割について. 第 29 回日本心電学会学術集会, 2012.10. (千葉)
- 9) 宋 顕信, 植田典造, 小川貴史, 丹羽良子, 山崎正俊, 本莊晴朗, 神谷香一郎: 心房伸展による心房細動発生のメカニズムとカルモジュリン依存性蛋白キナーゼの関与.

第 141 回日本循環器学会東海地方会, 2013.6. (名古屋)

- 10) 植田典造, 本莊晴朗, 神谷香一郎: 心房伸展により誘発される心房細動におけるギャップ結合の割合について. 第 61 回日本心臓病学会学術集会, 2013.9. (熊本)
- 11) UEDA Norihiro: The role of gap junction in atrial fibrillation caused by atrial stretch. 6<sup>th</sup> Asia Pacific Heart Rhythm Society and CardioRhythm Meeting 2013, 2013.10. (Hong Kong)
- 12) 植田典造, 宋 顕信, 小川貴史, 丹羽良子, 山崎正俊, 本莊晴朗, 神谷香一郎: 心房伸展による心房細動発生のメカニズムとカルモジュリン依存性蛋白キナーゼの関与について. 第 30 回日本心電学会学術集会, 2013.10. (青森)

〔図書〕(計 1 件)

植田典造: J 波を示す例の予後. 森博愛, 丸山徹 (編): J 波症候群. 東京: 医学出版社, 189-209, 2013.

〔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 (計 0 件)

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

植田 典浩 (UEDA, Norihiro)

名古屋大学・環境医学研究所・助教

研究者番号 : 10456709

### (2)研究分担者 なし

### (3)連携研究者

本荘晴朗 (Honjo, Haruo)

名古屋大学・環境医学研究所・准教授

研究者番号 : 70262912