

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461066

研究課題名(和文)心房細動における異所性巣状興奮とリエントリーの役割について

研究課題名(英文)The role of focal discharge and reentry on 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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：急性の心房伸展により心房細動誘発率が上昇した。心房伝導の不均一化と心房の有効不応期の短縮を伴っていた。心房内の伝導は、左心房と肺静脈の接合部を越え、4本の全ての肺静脈にも伝播することが確認できた。不整脈(特に伸展による心房細動)の発生基板として、肺静脈が重要な役割を担っている。伸展活性化チャンネルとカルモジュリン依存性蛋白キナーゼは、心房細動治療において重要なターゲットであることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Inducibility of atrial fibrillation (AF) was increased by an acute stretch of atrium with the heterogeneous conduction pattern and the shortening of effective refractory period. The elevation of atrial pressure caused the shortening of effective refractory period of atrium. Conduction of atrium spread throughout all pulmonary veins. The pulmonary vein may be the key factor for AF occurrence and maintenance. Stretch activated channel and calmodulin kinase might be the targets for the therapy for AF.

研究分野：循環器内科

キーワード：心房細動 急性心不全

### 1. 研究開始当初の背景

本邦においては、急速な高齢化に伴い心房細動の患者数は増加し続けている。このため、心房細動の機序について解明し治療戦略を確立していくことは、社会的にも重要なテーマである。

心房伸展(拡大)が、心房細動の発生・維持に関連していることは、よく知られている。

一方、不整脈には、異所性巣状興奮とリエントリーが重要な役割を担っていると考えられている。(Dobrev D, Nattel S. Lancet, 2010)。イオンチャネルや心筋の構造的な変化により不整脈基質が形成され、異所性巣状興奮とリエントリーを発生しやすく、持続しやすくさせている。また、Ca ハンドリングの異常は、EAD(早期後脱分極)やDAD(遅延後脱分極)による異所性巣状興奮を誘発するとされている。さらに、異所性巣状興奮が、きっかけ(トリガー)となり、リエントリーを引き起こすことになる。

しかし、心房細動の発生・維持に関するメカニズムに関しては、十分に解明されていないのが現状である。

### 2. 研究の目的

本研究は、心房細動における異所性巣状興奮とリエントリーの関与を検討することを目的としている。さらに、伸展活性化チャネルやカルシウム/カルモジュリンの影響について評価することにより、心房伸展誘発性の心房細動に対する治療戦略の確立も視野にいれている。

### 3. 研究の方法

深麻酔下においてウサギの心臓を摘出し、大動脈にカニューレを挿入した後に、37度維持したランゲンドルフ灌流を行った。心室筋と心房筋の活動電位への影響を避けるために、特にカリウム値やカルシウム値が同じであることに留意した。全例において、右側

にみられる上大静脈とともに左上大静脈が存在していた。このため、左上大静脈にもカニューレを行なった。排出口を上下させることにより心房内圧を任意に調節することを可能とした。上大静脈および肺動脈幹にカニューレを行い、これらを1つのルートにして水柱計に接合した。このことにより、心房内圧を持続的に、またリアルタイムに計測することができた。肺静脈のマッピングの際には肺静脈へのカニューレを行わず、可及的に長く肺静脈を残存させて、全ての肺静脈を結紮した。肺静脈へのカニューレを行わないことにより全ての肺静脈において、同時に活動電位を記録することが可能となった。

左右の心房内圧を同じ圧とするために、左心房と右心房の間に人工的な心房中隔穿孔を作成した。この処置により、左心房と右心房の間の圧較差を生ずることなく、実験を遂行できた。心房内圧は、0-20 cm 水柱程度の範囲で調節し、不可逆的な損傷を避けるために25 cm 水柱を越えるような高い圧を設定しなかった。

心房細動誘発は、Bachmann 束における高頻度バースト刺激により行った。

心房の不応期(ERP)は、Bachmann 束におけるペーシングにより計測した。

高分解能光学マッピングにより、心房と肺静脈の伝導について解析した。膜電位感受性色素での染色の後、光照射により励起された蛍光を256×256点において、1ミリ秒ごとに記録した。この光学マッピング実験では、灌流液に2,3-butanedione monoximeなどを添加し心房の収縮・拡張に伴う機械的なアーチファクトを停止させた。

伸展活性化チャネル(SAC)阻害にガドリニウムを、カルモジュリンキナーゼ(CaMK)阻害にKN-93を用いた検討を行い、心房伸展に関連した心房細動の発生・維持のメカニズムを探索した。

#### 4. 研究成果

圧負荷による心房伸展モデルを用いたことにより、下記の成果を得ることができた。

(1) 心房伸展により、心房細動誘発率が上昇した。心房内伝導速度の低下と心房内伝導の不均一化、心房のERP短縮がみられた

(2) 心房内の伝導は、左心房と肺静脈の接合部を越え、肺静脈にも伝播することが確認できた。不整脈（特に伸展による心房細動）においての発生基板として、肺静脈が重要な役割を担っていることが明らかとなった。

(3) SAC阻害あるいはCaMK阻害は、心房細動受感性を軽減した。SAC阻害あるいはCaMK阻害は、伝導の不均一性を改善した。SAC阻害あるいはCaMK阻害は、心房のERPには有意の影響はみられなかった。伸展活性化チャンネルとカルモジュリン依存性蛋白キナーゼは、心房細動治療において重要なターゲットであることが明らかとなった。

#### 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) IIDA Masato, YAMAMOTO Mitsuru, Ishiguro Yuko, Yamazaki Masatoshi, Ueda Norihiro, Honjo Haruo, Kamiya Kaichiro. Association of left atrial phasic volumes with systemic arterial stiffness and ankle-brachial index in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 4: 270-277, 2017.  
(doi: 10.1038/jhh.2016.74)
- 2) UEDA Norihiro, YAMAMOTO Mitsuru, HONJO Haruo, KODAMA Itsuo, KAMIYA Kaichiro: The role of gap junctions in stretch-induced atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 104: 364-370, 2014.

(doi: 10.1093/cvr/cvu202)

[学会発表](計3件)

- 1) 植田典造、丹羽良子、本荘晴朗、神谷香一郎. 心房細動における伸展活性化チャンネルとカルモジュリン依存性蛋白キナーゼの役割について. 日本循環器学会 第149回東海地方会, 2017. 10. 名古屋
- 2) Ueda Norihiro, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kamiya Kaichiro. Inhibition of Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin dependent protein kinase (CaMK II) reduced vulnerability to stretch-induced atrial fibrillation. APHRS 2017 (The 10<sup>th</sup> Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session), 2017. 9. Yokohama, Japan.
- 3) 植田典造, 小川貴史, 櫛山泰規, 丹羽良子, 山崎正俊, 本荘晴朗, 神谷香一郎: 心房細動における伸展活性化チャンネルの関与について. 日本循環器学会第146回東海・第131回北陸合同地方会, 2015.10. (名古屋)

[図書](計1件)

- 1) 植田典造: 特殊心電図 運動負荷心電図. 森博愛, 丸山徹(編): 徹底解説! 心電図 - 基礎から臨床まで -. 東京: 医学出版社, 227-231, 2015

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]なし

ホームページ等

#### 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

(4)研究協力者 なし