

厚生省科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

（総括、分担）研究報告書

慢性心房細動患者の心房筋における筋小胞体Ca²⁺制御蛋白の変化に関する研究

主任研究者 松崎益徳、山口大学医学部内科学第二講座教授

分担研究者 大草知子、山口大学医学部内科学第二講座助手

研究要旨

慢性心房細動の病態に関与する心房筋細胞内の分子生物学的な詳細なメカニズムを解明する目的で、慢性AF患者の心房筋を用いて細胞内Ca²⁺動員機構の中心である筋小胞体(SR)のCa²⁺制御蛋白の変化を解析し、臨床データとの比較検討を行った。その結果、慢性心房細動を合併した僧帽弁膜疾患では、心房への機械的負荷はRyR数及びRyRやCa²⁺-ATPaseの遺伝子発現量の減少を引き起こすことが示された。従来よりAFの発生、維持に心房細胞膜の電気生理学的特性の異常や細胞内Ca²⁺ overloadが論じられてきたが、本研究は細胞内のCa²⁺ handlingやCa²⁺制御因子の変化を直接証明した初めての報告である。

分担研究者氏名、所属施設名、役職

大草知子、山口大学医学部内科学第二講座助手

矢野雅文、山口大学医学部内科学第二講座助手

A. 研究目的

心房細動(AF)は日常臨床で最もよく見かける不整脈である。AFが持続すると、心房筋の不応期が短縮し電気生理学的特性が変化してAFがより持続しやすくなること(AF begets AF)が報告されており、AFの心房筋における不応期短縮等の電気生理学的特性の変化はelectrical remodelingと呼ばれている。一方、細胞内Ca²⁺は心房細胞の興奮-収縮連関におけるsignal mediatorとして重要な役割を担っている。近年、細胞内Ca²⁺ホメオスタシスの異常が細胞膜の電気生理学的特性に変化をきたし、AFの発生、維持に関与すると報告されているが、その細胞内の分子生物学的な詳細なメカニズムは不明である。今回我々は、慢性AF患者の心房筋を用いて細胞内Ca²⁺動員機構の中心である筋小胞体(SR)のCa²⁺制御蛋白の変化を解析し、臨床データとの比較検討を行った。

B. 研究方法

対象は13例の僧帽弁膜置換術中に得られた慢性AF患者の右、左心房筋(RA, LA)で、対照として9例の正常洞調律(NSR)患者の右心房筋(RA)を用いた。SRのCa²⁺放出チャンネル(リアノジン受容体, RyR)の結合実験及びRyR、Ca²⁺-ATPaseの遺伝子発現量の解析をRT-PCR法にて行った。加えてこれらの蛋白質、遺伝子発現量と臨床データの比較検討を行った。

C. 研究結果

慢性AF患者では1)両心房筋のRyR最大結合数(B_{max})はNSR患者のRAのB_{max}に比べ有意に低下していた。2)LAのB_{max}はRAのそれに比べ有意に低下していた。3)LAのB_{max}は肺動脈楔入圧の上昇に伴い低値を示した。4)RyR mRNA発現量は両心房筋において、NSR患者のRAに比べ有

意に低下していた。5)Ca²⁺-ATPase mRNA発現量も両心房筋において、NSR患者のRAに比べ有意に低下していた。

D. 考案

以上の結果より、僧帽弁膜疾患による心房への機械的負荷は、RyR数及びRyRやCa²⁺-ATPaseの遺伝子発現量の減少を引き起こすことが示された。

E. 結論

慢性AFにおいては細胞内Ca²⁺ handlingに異常が生じ、心房筋の電気生理学的特性が変化してAFの発生、維持につながると考えられた。従来よりAFの発生、維持に心房細胞膜の電気生理学的特性の異常や細胞内Ca²⁺ overloadが論じられてきたが、細胞内のCa²⁺ handlingやCa²⁺制御因子の変化を直接検討した報告は少ない。今回、我々はAF慢性患者の心房筋SRのCa²⁺制御蛋白の異常を報告するが、これらがAFの直接的な原因であるのか、または結果であるのかについてはさらなる検討を要するが、少なくともAF begets AFの一つの要因となりAFの発生、維持に関与しているものと考えられた。

F. 研究発表

1. 学会発表

1) Alteration in cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ releasing channels (ryanodine receptors) of the atrial myocardium in patient with atrial fibrillation, J Am Coll Cardiol, 31(2) Suppl A, p.422A, 1998

2) Alteration in cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ regulatory proteins in the atrial tissue of patients with chronic atrial fibrillation, Circulation, Vol.98(17), Suppl I, I-406, 1998

3) 慢性心房細動患者の心房筋における筋小胞体Ca²⁺制御蛋白の変化、第63回日本循環器学会総会、学術集会シンポジウム、1999

