尿酸による心房筋の電氣的リモデリングの分子機構

久留 一郎¹⁾ Nani Maharani¹⁾ 浜田 紀宏²⁾
 桑原 政成³⁾ 水田栄之助⁴⁾ 太田原 顕⁴⁾
 宮崎 聡⁵⁾ 山本 康孝¹⁾ 加藤 雅彦⁶⁾
 荻野 和秀⁷⁾ 市田 公美⁸⁾ 安西 尚彦⁹⁾
 土橋 卓也¹⁰⁾ 山本 一博⁶⁾

背景

心房細動には高尿酸血症が合併しやすいことが知られ、尿酸は心房細動発症の独立した危険因子であるという報告もある。循環器疾患症例を対象とした報告では高尿酸血症は女性の心房細動発症の危険因子であり、健常者を対象とした報告では男女ともに慢性心房細動の予測因子と報告された。尿酸が心房細動を惹起する機序は不明である。心房細動の発生には心房特異的KチャンネルであるKv1.5の発現亢進に伴う心房筋活動電位持続時間の短縮による電氣的リモデリングという病態が重要である。

目的

本研究の目的は尿酸が心房筋のKv1.5の発現を亢進させ、電氣的リモデリングを惹起するという仮説を検証する事である。方法：マウス心房筋細胞株(HL-1細胞)を用いて、Kv1.5の発現をRT-PCRおよびimmunoblotにより測定した。細胞内の活性酸素(ROS)をフローサイトメーターで、イオンチャンネルはパッチクランプ法により測定した。

結果

心房筋には尿酸取り込み型のトランスポーターであるURATv1とMCT9及び尿酸排出型のトランスポーターであるABCG2とMRP4が発現していた。培養液中に尿酸を7mg/dl添加するとHL-1細胞のカリウムチャンネル(Kv1.5)のmRNAならびに蛋白レベルの発現増加や図に示す心房筋のKv1.5電流の増加並びに、活動電位持続時間の短縮(電氣的リモデリング)を観測した。尿酸のこの効果

- 1) 鳥取大学・院医・再生医療
- 2) 鳥取大学医学部地域医療学
- 3) 虎の門病院循環器科
- 4) 山陰労災病院・循環器科
- 5) 米子東病院
- 6) 鳥取大学医学部附属病院・循環器科
- 7) 鳥取大学医学部附属病院検査部
- 8) 東京薬科大学・病態生理学教室
- 9) 獨協医科大学・薬理学
- 10) 製鉄記念八幡病院

Ichiro Hisatome, Nani Maharani, Yasutaka Yamamoto
 Toshihiro Hamada
 Masanari Kuwabara
 Einosuke Mizuta, Akira Ohtahara
 Satoshi Miyazaki
 Masahiko Kato, Kazuhiro Yamamoto
 Kazuhide Ogino
 Kimiyoshi Ichida
 Naohiko Anzai
 Takuya Tuchihashi

は, URATv1 の阻害で減少し, ABCG2 の阻害で増強することから, 細胞内尿酸の蓄積が重要であった. 尿酸添加は心房筋の ROS を増強したが, 抗酸化薬 NAC, NOX 阻害薬及び XO 阻害薬により細胞内の ROS を抑制すると尿酸の Kv1.5 に及ぼす効果は抑制された. 尿酸は Kv1.5 の増加に伴って ERK のリン酸化を促進し, ERK 阻害薬により ERK のリン酸化が抑制されると, Kv1.5 の増加も抑制された.

結 語

高尿酸血症は心房筋での Kv1.5 の蛋白レベルならびに活性を増加させ, 電気的リモデリングを発生する可能性とその機序が示された.