心筋リモデリングと不整脈発生基盤

Myocardial Remodeling and Arrhythmogenesis

本荘晴朗

《Abstract》

頻拍や細動などの頻脈性不整脈は、器質的疾患のない正常心臓においても発生しうるが、血行力学的負荷に対する代償機転が破綻した心不全では、その発生率が著しく高くなる。また心房細動は、その持続に伴う心房筋の高頻度興奮が心房細動の発生・持続をさらに促すことが知られている。心不全や心房細動などの病態では、神経体液性因子や酸化ストレス、機械的負荷などに対応して心筋細胞や線維芽細胞の遺伝子発現が変化し、心臓に電気生理学的・構造的変化が生じる。このリモデリングは、循環動態を維持するための適応現象であるが、triggered activityをはじめとする異所性興奮生成やリエントリーなどの異常な電気現象を発生させる基盤の形成にもかかわる。

I. はじめに

頻拍や細動の発生には、心筋細胞のイオンチャネルやギャップ結合の異常、細胞内 Ca^{2+} 調節機能の変化、間質線維化など様々な機能的・構造的基盤(不整脈発生基質)が関与しており、その形成には、遺伝的な背景に加えて環境因子の作用が重要な役割を果たしている(図1)。心筋収縮機能が低下した病態心では、生体の恒常性を維持するため、急性・慢性の適応反応が生じる。その主体は、交感神経やカテコラミン、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系などの神経体液性因子、サイトカイン、細胞の機械的伸展などを介した調節機構であり、それが長期間持続すると、心筋細胞や線維芽細胞のタンパク発現に影響を与える。心筋リモデリングは、低下した心筋収縮機能を改善しようとする代償機構であるが、一方で不整脈発生を促す電気生理学および構造的な変化をもたらす。また、心房細動(AF)では、高頻度興奮の持続自体が心房筋のリモデリングを介してAFの発生・持続を促進することが知られている。本稿では、細動や頻拍の発生基盤に関与する心筋リモデリングについて、活動電位光学マッピング

を用いたわれわれの動物実験の結果を交えて概説する。

II. 心房細動に伴う心房筋リモデリング

AFの多くは、発作性AFとして発症し、その持続時間や発生頻度が徐々に増し、持続性、永続性AFへと移行する。動物実験においても、高頻度ペーシングによるAFの誘発を持続的に行うと、誘発されるAFの持続時間が次第に延長し、ついには持続性AFに至ることが知られている(AF begets AF)。これは、AFの持続に伴う心房筋細胞の電気生理学的変化や間質の線維化、心房筋の機械的伸展が、リエントリーの形成とtriggered activityによる異所性興奮の生成を促すためと考えられている(図2, 3)^{1)~4)}。

リエントリーの成立・持続は、興奮波長(不応期と興奮伝導速度の積)の長さによって規定される。AFが持続すると、心房筋の活動電位持続時間と不応期が短縮し、それに伴って興奮波長も短縮するため、リエントリーの成立・持続が促進される。この活動電位持続時間短縮の機序は、主に、L型 Ca^{2+} チャネルの発現低下によるものであり、頻脈に伴う細胞内への Ca^{2+} 流入増

名古屋大学環境医学研究所 心・血管分野 (〒464-8601 愛知県名古屋市中種区不老町)

Haruo Honjo

●Key words: リモデリング, 心房細動, 心不全

図 1
頻拍・細動の発生機序

図 2
心房細動に伴う心房筋リモデリング：
リエントリーの形成・持続
〔文献 2〕より引用改変〕

加を防ぐ代償機転と考えられる。また、AFの持続に伴う Na^+ チャンルの発現低下やギャップ結合の異常、間質線維化や筋線維芽細胞増殖は、興奮伝導遅延による興奮波長の短縮をもたらし、リエントリーの成立・持続を一層促進する。さらに、心房の拡張は複数のリエントリー経路の共存を可能とし、自然停止しにくい multiple circuit reentry への移行を促す。

AFが持続すると、triggered activityによる異所性興奮生成も促進される。持続性 AF患者や心房高頻度ペーシングを行った動物の心房筋では、CaMKIIによる筋小胞体 ryanodine 受容体(Ca^{2+} 放出チャンネル)のリン酸化が亢進し、自律的な筋小胞体からの Ca^{2+} 放出(Ca^{2+} leak)による遅延後脱分極(delayed afterdepolarization : DAD)が起きやすくなることが報告されている(図 3A)。また、心房筋では、活動電位の延長

に伴う早期後脱分極(early afterdepolarization : EAD)は生じにくい。副交感神経興奮による活動電位持続時間の著しい短縮に、交感神経興奮による細胞内 Ca^{2+} 過負荷が加わると、活動電位再分極相終末付近から late phase 3 EADが発生する(図 3B)⁵⁾。これは、増大した Ca^{2+} transientが、深い膜電位レベルで、大きな内向き $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換電流を出現させるためと説明されている。活動電位持続時間の短い肺静脈周囲心筋では late phase 3 EADが発生しやすく、AF持続に伴う活動電位持続時間の短縮は、その発生を促す。

Ⅲ. ヒツジ持続性心房細動モデル

前項で概説したように、AFの持続に伴う心房筋リモデリングは、リエントリーと異所性興奮生成の両者の発生を促進すると考えられる。われわれは、持続性

図3 心房細動に伴う心房筋リモデリング：triggered activityの発生

A：Ryanodine 受容体過リン酸化と DAD の発生

B：交感神経および副交感神経活動亢進に伴う phase 3 EAD の発生〔文献5〕より引用改変〕

AFにおけるそれぞれの関与について、ヒツジ持続性心房細動モデルを用いた活動電位光学マッピング実験で検討した(図4)^{6)~8)}。この実験では、ヒツジ摘出ランゲンドルフ灌流心の左心房内に内視鏡を挿入し、左心耳あるいは左心房後壁の活動電位光学シグナルを、2台の高速カメラを用いて、心内膜と心外膜の両側から同時に記録した(図4A)。心房に軽度の圧負荷(12 cmH₂O)伸展刺激を加えた状態でAFを誘発し、心内膜と心外膜両面の興奮パターンから興奮波の発生機序を推定した(図4B)。心内膜面と心外膜面に対応する旋回興奮波(rotor)が認められる場合、心筋壁を貫くようなI型の旋回中心(フィラメント)を有する3次元旋回興奮波(scroll wave)が形成されていると考えられる。Scroll waveのフィラメントが心筋壁内で屈曲している(L型あるいはU型フィラメント)場合、心内膜面あるいは心外膜面のどちらか一方でrotorが生じ、他面では同心円状に広がるbreakthrough型や一方向へ伝播する興奮波となる。一方、心内膜面と心外膜面でほぼ同時にbreakthrough型の興奮波が認められる場合には、その興奮波は異所性興奮生成(focal activity)の機序により発生したものと推定される。

正常ヒツジ摘出灌流心の圧負荷誘発AFでは、肺静

脈を含む左心房後壁の局所興奮頻度が最も高かった。この領域における興奮伝播の解析では、様々なパターンの混在が見られた(図5A)⁷⁾。I型フィラメントのscroll waveが最も多く、心筋壁内ではフィラメントが屈曲したscroll waveも認められた。また、focal activityによるbreakthrough型の興奮波や、肺静脈内からの一方向性伝播パターンも見られた。したがって、正常動物における圧負荷AFでは、肺静脈を含む左心房後壁での3次元scroll waveとfocal activityの両者が関与し、その相互作用によってAFが持続されていると考えられた。

心房筋に高頻度ペーシングを与えて作成したヒツジ持続性心房細動モデルでは、心房筋の活動電位持続時間が短縮するとともに、興奮伝導速度が低下し、興奮波長が有意に短縮した。また、組織学的検討では、間質の線維化が認められたが、その程度は比較的軽度であった。摘出灌流心に軽度の心房筋伸展を加えた状態でAFを誘発し、心内膜面と心外膜面における興奮伝播を観察した(図6)⁷⁾。左心房後壁では、肺静脈内から左心房へ伝播する興奮波やrotorが混在する複雑なパターンが見られた。一方、AF中の局所興奮頻度が最も高い左心耳では、rotorが安定して旋回し続ける様

図 4
ヒツジ摘出灌流心の心房筋
活動電位光学マッピング
A：心内膜面と心外膜面の同時
マッピング
B：興奮伝播パターンと興奮発
生機序
〔文献 8) より引用改変〕

図 5
心房伸展誘発心房細動中の
心房興奮パターン
〔文献 7) より引用改変〕

図 6
ヒツジ持続性心房細動モデルにおける心房伸展誘発心房細動時の興奮伝播
左心房後壁心内膜面と左心耳心外膜面の同時光学マッピングによる位相図。

〔文献 7〕より引用改変〕

子が観察された。同部位における興奮パターンの分類では I 型フィラメント scroll wave が全体の約 3/4 を占め (図 5B)⁷⁾、その旋回中心 (フィラメント) は櫛状筋の辺縁に沿って局在していた (図 7A)⁷⁾。以上の結果から、心房ペーシングによるヒツジ持続性心房細動モデルでは、心房筋リモデリングが scroll wave の櫛状筋へのアンカリングを促し、AF の持続に関与すると考えられた。

Scroll wave フィラメントが櫛状筋辺縁にアンカリングする機序は、scroll wave ダイナミクスと伸展活性化チャネルにより説明することができる (図 7B)⁷⁾。正常の心筋組織では、3次元 scroll wave のフィラメントは短縮しようとする性質 (positive tension) を示す。このため、scroll wave のフィラメントは心筋壁の厚い領域から薄い領域へ向かって移動する。一方、心筋壁が薄い心筋領域では、圧負荷に伴って心筋組織が伸展されるため、心筋細胞の伸展活性化チャネルが開口し、興奮性が低下する。この状態では、scroll wave のフィラメントはむしろ延長しようとする性質 (negative tension) を示し、scroll wave のフィラメントは心筋壁の薄い領域から厚い領域へ移動する。これらの結果、3次元 scroll wave の I 型フィラメントは、櫛状筋の辺縁部や左心房と肺静脈との境界領域など、心筋壁厚が急激に変わる部位に定在化する。

IV. 心不全に伴う心室筋リモデリング

心不全では多彩な不整脈が出現するが、持続性の心室性不整脈の発生は致命的となることが多い。不全心では、心室筋に様々な電気的・構造的変化が生じ、それらが複合して心室頻拍 (VT) や心室細動 (VF) の発生基質を形成する (図 8)^{1), 9)~11)}。心不全は種々の心疾患・病態の終末像である。頻拍・細動の発生基質も基礎疾患・病態により異なるが、不全心にはほぼ共通して見られる電気生理学的変化は、心室筋の活動電位持続時間の延長である。これは Ca^{2+} transient を延長・増大させて心筋収縮能を保つための代償機構のひとつと考えられるが、活動電位再分極予備能の低下は不応期の空間的・動的不安定化をもたらし、リエントリーの形成を促す。また、活動電位持続時間の過度の延長は EAD による triggered activity の発生を促す。さらに、不全心では、筋小胞体への Ca^{2+} 取り込み機能の低下と細胞膜 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換活性の亢進に、ryanodine 受容体の過リン酸化に伴う筋小胞体からの Ca^{2+} leak が加わり、DAD タイプ triggered activity による異常興奮が発生しやすい状態が形成されている。その他、心筋ギャップ結合の異常や間質の線維化は、興奮波伝播の不均一性をもたらし、リエントリーの形成に関与する。

A Scroll wave フィラメントの位置 (ヒツジ持続性心房細動モデル左心耳)

図 7 Scroll waveの心房櫛状筋へのアンカリング(ヒツジ持続性心房細動モデル)
〔文献 7) より引用改変〕

図 8 不全心における心室筋リモデリングと不整脈発生基質
〔文献 11) より引用改変〕

V. 不全心における遺伝子発現変化と不整脈発生基質

不全心では、ANP、BNP、 α -skeletal actinや胎児型イオンチャネル(T型 Ca^{2+} チャネルや I_f チャネル)など心筋胎児型遺伝子の発現が亢進する。病態心における心筋胎児型遺伝子の再発現には、calcineurin-NFAT系とともに、NRSF (neuron-restrictive silencer factor) による転写調節が重要な役割を果たす(図9)^{12), 13)}。NRSFの dominant negative 変異体(dnNRSF)を心筋特

図9 心不全に伴う心筋胎児型遺伝子の再発現：NRSFによる転写抑制の解除

NRSF : neuron-restrictive silencer factor, NRSE : neuron-restrictive silencer element, HDAC : histon deacetylase, CaMK II : Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II

[文献12), 13)より引用改変]

異的に発現させた遺伝子改変マウス(dn-NRSF-Tgマウス)では、ヒトの拡張型心筋症と類似した心筋収縮不全を呈するとともに、心不全代償期においてもVT/VFによる突然死が高率に発生する(図10A)¹⁵⁾。これまでの単離心筋細胞を用いたパッチクランプ実験や分子生物学的研究(図10B)では、活動電位持続時間の延長、静止電位の脱分極、T型 Ca^{2+} チャネルおよび I_f チャネルの発現亢進と電流増加、 I_{K1} の減少などの変化が報告されている^{14)~16)}。さらに、イソプロテレノール負荷によりEADが生じるものの、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換阻害はこのEADの発生を抑制することから、dn-NRSF-Tgマウス心室筋では、活動電位再分極予備能が低下し、細胞内 Ca^{2+} 上昇に伴い容易にEADタイプ triggered activity による異常興奮が発生すると考えられる¹⁶⁾。

われわれは、dn-NRSF-TgマウスにおけるVT/VFの発生機序を明らかにするため、活動電位光学マッピングを用いて心室における興奮伝播の解析を行った¹⁷⁾。dn-NRSF-Tgマウスのランゲンドルフ灌流心では心室期外収縮やVT/VFが頻発した。その第1拍目の興奮波はEADタイプ triggered activityにより発生した。一方、持続性VT/VFでは安定して巡回するrotorが観察された。定常刺激下の心室筋興奮伝導速度は著しく低下しており、興奮波長の短縮がrotorの安定化に寄与していると推測された。また、dn-NRSF-Tgマウスにレニン阻害薬アリスキレンを持続投与すると、心室筋活動電位の短縮や伝導遅延の改善が認められ、不整脈突然死が減少した。dn-NRSF-Tgマウスの心不全代償

図10 dn-NRSF-Tgマウスにおける心室頻拍・細動の発生(A)と心室筋活動電位・イオンチャネルの変化(B)

[文献14)~16)より引用改変]

期における不整脈発生基質形成には、レニン-アンジオテンシン系が重要な役割を果たすことが示唆された。この dn-NRSF-Tgマウスの VT/VF 発生のイオン電流機序については、いまだ不明の部分も多く残されており、今後さらに検討が必要である。

〔文 献〕

- 1) Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh YH : Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart : heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev*, 2007 ; 87 : 425 ~ 456
- 2) Nattel S, Burstein B, Dobrev D : Atrial remodeling and atrial fibrillation : mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008 ; 1 : 62 ~ 73
- 3) Wakili R, Voigt N, Käb S, Dobrev D, Nattel S : Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest*, 2011 ; 121 : 2955 ~ 2968
- 4) Dobrev D, Carlsson L, Nattel S : Novel molecular targets for atrial fibrillation therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2012 ; 11 : 275 ~ 291
- 5) Patterson E, Lazzara R, Szabo B, Liu H, Tang D, Li YH, Scherlag BJ, Po SS : Sodium-calcium exchange initiated by the Ca^{2+} transient : an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 : 1196 ~ 1206
- 6) Yamazaki M, Vaquero LM, Hou L, Campbell K, Zlochiver S, Klos M, Mironov S, Berenfeld O, Honjo H, Kodama I, Jalife J, Kalifa J : Mechanisms of stretch-induced atrial fibrillation in the presence and the absence of adrenergic stimulation : interplay between rotors and focal discharges. *Heart Rhythm*, 2009 ; 6 : 1009 ~ 1017
- 7) Yamazaki M, Mironov S, Taravant C, Brec J, Vaquero LM, Bandaru K, Avula UM, Honjo H, Kodama I, Berenfeld O, Kalifa J : Heterogeneous atrial wall thickness and stretch promote scroll waves anchoring during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2012 ; 94 : 48 ~ 57
- 8) Yamazaki M, Filgueiras-Rama D, Berenfeld O, Kalifa J : Ectopic and reentrant patterns in the posterior left atrium during stretch-related atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol*, 2012 ; 110 : 269 ~ 277
- 9) Janse MJ, Vermeulen JT, Opthof T, Coronel R, Wilms-Schopman FJ, Rademaker HM, Baartscheer A, Dekker LR : Arrhythmogenesis in heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 496 ~ 499
- 10) Janse MJ : Electrophysiological changes in heart failure and their relationship to arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*, 2004 ; 61 : 208 ~ 217
- 11) Coronel R, Wilders R, Verkerk AO, Wiegman RF, Benoist D, Bernus O : Electrophysiological changes in heart failure and their implications for arrhythmogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 2013 ; 1832 : 2432 ~ 2441
- 12) Kuwahara K, Saito Y, Takano M, Arai Y, Yasuno S, Nakagawa Y, Takahashi N, Adachi Y, Takemura G, Horie M, Miyamoto Y, Morisaki T, Kuratomi S, Noma A, Fujiwara H, Yoshimasa Y, Kinoshita H, Kawakami R, Kishimoto I, Nakanishi M, Usami S, Saito Y, Harada M, Nakao K : NRSF regulates the fetal cardiac gene program and maintains normal cardiac structure and function. *EMBO J*, 2003 ; 22 : 6310 ~ 6321
- 13) Kuwahara K : Role of NRSF/REST in the regulation of cardiac gene expression and function. *Circ J*, 2013 ; 77 : 2682 ~ 2686
- 14) Kuratomi S, Kuratomi A, Kuwahara K, Ishii TM, Nakao K, Saito Y, Takano M : NRSF regulates the developmental and hypertrophic changes of HCN4 transcription in rat cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007 ; 353 : 67 ~ 73
- 15) Kinoshita H, Kuwahara K, Takano M, Arai Y, Kuwahara Y, Yasuno S, Nakagawa Y, Nakanishi M, Harada M, Fujiwara M, Murakami M, Ueshima K, Nakao K : T-type Ca^{2+} channel blockade prevents sudden death in mice with heart failure. *Circulation*, 2009 ; 120 : 743 ~ 752
- 16) Takano M, Kinoshita H, Shioya T, Itoh M, Nakao K, Kuwahara K : Pathophysiological remodeling of mouse cardiac myocytes expressing dominant negative mutant of neuron restrictive silencing factor. *Circ J*, 2010 ; 74 : 2712 ~ 2719
- 17) Yamazaki M, Honjo H, Kodama I, Nakagawa K, Kuwahara K, Kamiya K : Mechanism of lethal arrhythmias in a transgenic mouse model with heart failure and sudden cardiac death (Abstract) . *J Atrial Fibrillation*, 2014(in press)