心房筋のリモデリングの立場から

Atrial Remodeling in Atrial Fibrillation

小野克重

《Abstract》

心房細動(AF)が持続すると、AFの発症と持続はさらに容易になる。この病態は、「Atrial fibrillation begets atrial fibrillation」という言葉で理解される。AFの持続によって心房筋細胞の電位依存性 Na^+ チャンネル、L 型 Ca^{2+} チャンネルおよび I_{Kr} チャンネルの発現が減少し、 I_{K1} チャンネルの発現が増加する。これを AF に伴うイオンチャンネルのリモデリングという。その結果、心房筋細胞の活動電位持続時間は短縮し、不応期も短くなる。AF による頻拍は、心房筋細胞内の Ca^{2+} 濃度の上昇を伴う。細胞内の Ca^{2+} 過負荷は、短期的には triggered activity による異常自動能の亢進を惹起するとともに、長期的にはカルモジュリンキナーゼの活性の上昇や転写因子 NFAT を介した病的遺伝子プログラムの作用によって、イオンチャンネルの発現が制御される。一方、心房筋は線維化されて、心房筋組織ではリエントリー回路の形成が促進される。これを心房筋の構造的リモデリングという。

I. はじめに

心房細動(AF)はしばしば認められる不整脈でありながら、その治療戦略は確立していない。それは AF の発症機序が明確に理解されていないことに起因する。AF の発症は個々の臨床背景に従うとともに、遺伝性素因をはじめとする様々な誘因に修飾された多様な発症メカニズムに依存する。AF が発症し、それが持続すると、仮に洞調律に復したとしても、再度 AF の発症する確率が高まる。この現象は、「Atrial fibrillation begets atrial fibrillation」と呼ばれる¹⁾。AF の持続によって、心房筋はイオンチャンネルの発現が変化し、不応期が短縮したり伝導が遅延したりしやすくなるような電気的性質を獲得する。これは心房筋の電気的リモデリング、あるいはイオンチャンネルのリモデリングとして理解されている。ここでは、心房筋の電気生理学的性質がいかに心室筋と異なるか、さらに AF の持続によって、どのような機序で心房筋がリモデリングを受けるかに関して、近年の報告を踏まえて解説する。

II. 心房筋の活動電位とイオンチャンネルの働き

心房筋細胞は、形態・構造と電気生理学的性質が心室筋細胞と異なる(表 1)²⁾。心房内圧は心室内圧に比べてはるかに低く、生理的条件下で 30 mmHg を超えることはなく、筋細胞の大きさも短く幅が狭い。細胞を構成するミオシンは、重鎖と軽鎖の両方が未熟な胎児型を示す。心房筋の活動電位波形は三角波を示し、心室筋に比べて活動電位持続時間が短い²⁾。また、静止膜電位は、心室筋が $-85 \sim -90$ mV であるのに対して、心房筋では $-75 \sim -80$ mV 程度である。心室筋や心房筋の静止膜電位の発生には、ナトリウム(Na^+)とカリウム(K^+)の細胞膜透過性の違いが重要な役割を果たしている。すなわち、興奮していないとき(静止時)は K^+ の透過性が高く、 Na^+ をほとんど通さない。心室筋細胞の静止電位(約 -85 mV)は、 K^+ の平行電位(E_{K})の値に近い。この静止膜電位付近で K^+ 透過性を担っているのは、心室筋細胞では主に内向き整流 K^+ チャンネル(I_{Kr})であり、心房筋細胞では主にアセチルコリン誘発 K^+

大分大学医学部病態生理学講座 (〒 879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1 丁目 1 番地)

Katsushige Ono

● **Key words** : 心房細動, 電気的リモデリング, 構造的リモデリング, 肺静脈

表1 心房筋と心室筋の違い

項目	心房	心室
腔内圧の発生	低い, 15~30 mmHg	高い, >100 mmHg
心筋細胞の大きさ	20×5 μm	70×(10~25) μm
ミオシン重鎖	胎児型, α (V ₁)	成人型, α (V ₃)
ミオシン軽鎖	胎児型, (心房型ミオシン軽鎖 1)	成人型, (心室型ミオシン軽鎖 1)
ANP の合成	生理的	病的 (BNPも同様)
活動電位波形	三角波 (尖型第 I 相, 短いプラトー)	四角形 (小さい第 I 相, 長いプラトー)
静止膜電位	-75~-80 mV	-85~-90 mV
活動電位持続時間	100~200 msec	300~400 msec
伝導速度	0.5~1.0 m/sec	1.0 m/sec

〔文献2)より引用改変〕

チャンネル($I_{K,ACH}$)である。心房筋細胞には内向き整流 K^+ チャンネル(I_{K1})が乏しく、 $I_{K,ACH}$ の発現も完全に I_{K1} の機能を補うほどのものではない。その結果、細胞膜電位を深く維持する機構が作動しがたいため、静止膜電位は -75~-80 mV 程度に脱分極している。心房筋細胞の膜電位は -75 mV 付近から +20 mV 付近まで急激に変化し、速やかに元の静止膜レベルに戻るが、この一連の膜電位の変化(活動電位)の過程は心室筋細胞では 300~400 msec を要するのに比べ、心房筋細胞は 100~200 msec 程度である。この短い活動電位は、心房筋に存在するイオンチャンネルの分布が心室筋細胞と異なることに起因する(表1)²⁾。

1. 電位依存性 Na^+ チャンネル(SCN5A)

Na^+ チャンネル電流(I_{Na})は活動電位の立ち上がり相、すなわち第0相を規定し、伝導速度を決定する。心房筋の Na^+ チャンネル密度は心室筋に比べて疎であり、かつ静止膜電位が比較的に浅いため、チャンネルが不活性化されている割合も多く、心房での刺激伝導速度は心室筋での刺激伝導速度よりやや遅い。Vaughan-Williams分類I群抗不整脈薬は、このチャンネルを遮断し興奮伝導を遅延させて、リエントリー性不整脈の停止にはたらく³⁾。

2. 電位依存性 Ca^{2+} チャンネル($Ca_v1.2$, $Ca_v1.3$)

心房筋には、電位依存性L型 Ca^{2+} チャンネル電流($I_{Ca,L}$)と電位依存性T型 Ca^{2+} チャンネル電流($I_{Ca,T}$)という2つの Ca^{2+} 電流を介して、細胞内に Ca^{2+} が流入する。T型 Ca^{2+} チャンネルは -60 mV 付近の活性化閾値電位を有しており、低電位活性化型 Ca^{2+} チャンネルとも称される。結節細胞ではペースメーカ電位形成の一翼を担っていると考えられているが、ヒト心房筋における作用は明確

ではない。 $I_{Ca,T}$ はむしろ肺静脈に多く発現しており、肺静脈起源の異常自動能の責任チャンネルとみなされている。肺静脈の自動能を形成するイオンチャンネルとその役割は明確には証明されていないため、心臓結節細胞のモデルを参考にすると、肺静脈においても、 $I_{Ca,L}$ と $I_{Ca,T}$ を介する内向き電流がペースメーカ電位の形成に主要な役割を果たすことが示唆される⁴⁾。L型 Ca^{2+} チャンネルは、-30 mV より脱分極側で活性化を受ける $Ca_v1.2(\alpha_{1C})$ チャンネルと -45 mV より脱分極側で活性化を受ける $Ca_v1.3(\alpha_{1D})$ チャンネルの、2種のアイソフォームが発現している。交感神経緊張下では、 β 受容体を介して、cAMP依存性蛋白キナーゼ(PKA)の作用でリン酸化され、電流量が増大する。

3. 過分極誘発内向き電流(HCN2, HCN4)

過分極誘発内向き電流(I_f あるいは I_h)は結節細胞、心房筋細胞および肺静脈に存在する。-60 mV より過分極したときに活性化される内向き電流で、主として Na^+ と K^+ によって運ばれる。細胞内のcAMPはチャンネル蛋白に結合することで、電位依存性を脱分極側に偏位させ、コンダクタンスを増加させる。

4. 一過性外向き K^+ 電流($K_v4.3$)

一過性外向き K^+ 電流の速い成分(I_{to})はすべての心筋細胞に発現しているが、特に心房筋細胞には豊富に分布しており、心房筋活動電位持続時間を短く維持するために重要な役割を果たす。

5. 超急速活性化遅延整流 K^+ チャンネル($K_v1.5$)

超急速活性化遅延整流 K^+ チャンネル(I_{Kur})は、細胞膜の脱分極側への電位変化により超急速に活性化を生じ、その後急速に不活性化を起こすチャンネルである。心室筋細胞には認められず、心房筋細胞のみに発現する。

図1 肺静脈の局所自動能の発生が心房細胞に発展し、心房細胞による電氣的リモデリングが局所自動能とその維持を継続させる機序の概念図

肺静脈内の myocardial sleeve では、細胞内の Ca^{2+} 過負荷やカテコラミンの作用を受けて一過性内向き電流 (I_{Ti}) を生じ、遅延後脱分極 (DAD) から撃発活動が生じる。また、歩調取りを形成する膜電流である T 型 Ca^{2+} チャネル電流 ($I_{\text{Ca-T}}$) や I_f 電流によって生じた自動能は、遅延した伝導速度と短縮した不応期の間隙を巡って、マイクロリエントリー波を形成する。 I_{K1} の AF に伴う up-regulation は、心房筋の静止膜電位を過分極して Na^+ 電流に依存する伝導速度を促進させる可能性がある。しかし現実的には、 I_{K1} の増大は活動電位持続時間を短縮して、リエントリー回路周辺の non-uniform anisotropy の増大にかかわる。心房細胞の持続に伴うイオン電流の増減を、↑または↓で示す。

〔文献3〕より引用改変〕

6. 急速活性化遅延整流 K^+ チャネル (HERG+MiRP1)

脱分極への電位変化で急速に活性化を生じ、その後急速に不活性化を起こす遅延整流 K^+ チャネルを急速活性化遅延整流 K^+ チャネル (I_{Kr}) という。HERG チャネルとも称される。Vaughan-Williams 分類によるⅢ群抗不整脈薬の多くは、このチャネルを遮断する。

7. 緩徐活性化遅延整流 K^+ チャネル ($\text{K}_v\text{LQT1}+\text{minK}$)

脱分極への電位変化で活性化を受ける遅延整流 K^+ チャネルのなかで、最も活性化が遅い成分を I_{Ks} という。 $\text{K}_v\text{LQT1}$ は minK と複合体を形成して、 I_{Ks} チャネルとして機能する。

8. 内向き整流 K^+ 電流 (Kir2.1 , Kir2.2)

内向き整流 K^+ 電流 (I_{K1}) は静止膜電位より脱分極側で外向きに流れるが、 -40 mV より脱分極側では電流量が減少して、心室筋では安定したプラトー相の維持にはたらく。心房筋では電流密度が小さく、通常は活動電位持続時間の維持に対しても作用は小さい。

9. アセチルコリン (ムスカリン) 作動性 K^+ チャネル (Kir3.1 , Kir3.4)

チャネル単体では機能せず、G 蛋白によって活性化 (開口) するチャネルファミリーを GIRK ファミリーと

称するが、心臓ではアセチルコリン (ムスカリン) 作動性 K^+ チャネル ($I_{\text{K-ACh}}$) が見いだされている。アセチルコリン (副交感神経作動物質) やアデノシンは受容体と本チャネルが G 蛋白を介して直接結合しているため、 $I_{\text{K-ACh}}$ を増大させて活動電位持続時間を短縮させる。

10. $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交換機構 (NCX1)

心筋細胞は $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交換機構電流 ($I_{\text{Na/Ca}}$) を介して細胞内の Ca^{2+} を細胞外に排出し、細胞内 Ca^{2+} 濃度を一定に保持している。細胞外の 3 個の Na^+ と細胞内の 1 個の Ca^{2+} が交換されるため、結果として 1e^+ の流入となり、活動電位第 I 相を除き内向き電流となる。

Ⅲ. 心房細胞の発症機序と電氣的リモデリング

AF は心房筋そのもの、あるいは肺静脈起源の心房期外収縮が、その発症起源であると考えられている。Haïssaguerre らの意見に従うと、持続性および慢性 AF においても、細胞の引き金となる心房期外収縮の約 90% は肺静脈起源であるという⁵⁾。肺静脈内の myocardial sleeve と呼ばれる部位には、T 型 Ca^{2+} チャネル電流、 I_f 電流、あるいはカテコラミンなどに誘発される一過性内向き電流 (I_{Ti}) が引き金となって、局所自

図2 心房細胞による心房筋細胞内 Ca^{2+} 過負荷によって惹起される遅延後脱分極(DAD)と Ca^{2+} ハンドリング異常に伴う異常シグナル

頻脈に伴って細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇すると、 Na^{+} - Ca^{2+} 交換機構(NCX)が活性化され、一過性内向き電流(I_{Ti})が生じる。その結果、遅延後脱分極(DAD)が発生し、AFの受感性が高まる。一方、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇はカルモジュリン(CaM)とCaMキナーゼII(CaMKII)の作用を増強し、筋小胞体からの Ca^{2+} 放出を高めて、転写因子HDACをはじめとする異常シグナルの活性化をもたらし、AFの発生しやすい状況が継続される。

[文献6)より引用改変]

動能が生じると、脱分極によって伝導遅延した回路を通り短縮した不応期の間隙を追って、リエントリー波が回旋する(図1)³⁾。一度生じたAFはAFの発生と持続をもたらし、「atrial fibrillation begets atrial fibrillation」と呼ばれる現象が生じる。図1にAFの持続がいかに関与し、AFの持続のために有利に作用するかを概念的に示した。後述するイオンチャネルのリモデリングによって局所自動能は生じやすくなり、不応期の空間的不均一性と伝導速度の遅延はリエントリーの形成を助ける。一方、慢性心不全はAFの発症と持続に対して促進的に作用し、AFの持続は心房の線維化という構造的リモデリングを生じることで、ますますAFの持続が促進される⁶⁾。

AFの持続がいかにして心房筋の電気的リモデリングを制御するかに関しては、これまでも数多くの報告

がなされてきたが、心房筋細胞内の Ca^{2+} 過負荷が病態の中心であることは、衆目の一致するところである。この細胞内 Ca^{2+} 過負荷は、AFが発症して時間～日単位で急激に上昇し、日～週単位で一定に達すると見なされている。細胞内 Ca^{2+} 過負荷は遅延後脱分極(DAD)および早期後脱分極(EAD)を介して心房筋の不整脈受感性を高め、AFの持続を容易にしている(図2)⁶⁾。一方、細胞内 Ca^{2+} 過負荷は、長期的に心房筋内で病的転写機構を活性化し、NFATやほかの転写因子の産生・賦活化を伴って、イオンチャネルの発現を制御する(図2, 3)^{6), 7)}。これを、転写制御によるイオンチャネルのリモデリングと呼ぶ。さらに、特定のmicroRNAの増減を伴って、イオンチャネルの発現が制御される場合がある。これを転写後制御によるイオンチャネルのリモデリングと呼ぶ(図3)⁷⁾。どのようなmicroRNA

図3 心房細胞に伴う心房筋細胞と線維芽細胞内の Ca^{2+} 濃度の上昇によって生じる microRNA (miR) を介した転写後制御機構

心房筋細胞では、miR-1やmiR-26などを介してコネキシン (GJA)やイオンチャネル (KCNJ2など)の電気的リモデリングが生じる。一方、線維芽細胞ではmiR-26やmiR29などを介した制御によって、コラーゲンなどの細胞外マトリックス (ECM)の増加が惹起され、心房が線維化されて構造的リモデリングを受ける。

[文献7)より引用改変]

がどのような仕組みで特定のイオンチャネルの転写後制御にかかわるのかに関して、目下急速に研究が進められており、近年のうちに病態が解明するものと期待されている。以下に、個々のイオンチャネルのリモデリングの様式について述べる。

1. Na^+ チャネルリモデリング

AFの持続は心房筋細胞を減少させ、心房は線維組織によって占められる。その結果、心房の伝導は遅延し、リエントリーを介したAFの発症は生じやすくなる。しかし、AFに伴うイオンチャネルリモデリングのなかでは、電位依存性 Na^+ チャネルに関する報告は限られている。Goughらは高頻度心房刺激を行ったイヌを用

いた実験で、数週間後に Na^+ チャネル電流と伝導遅延が生じていることを報告した⁸⁾。Yueらは同様の実験で、 Na^+ チャネルの α サブユニット (SCN5A) の mRNA と SCN5A 蛋白の減少の報告により追試した⁹⁾。しかしながら、ヒト心筋では、AFによる Na^+ チャネルの減少は明確に示されていない。AFでヒト Na^+ チャネルは変化しないという報告がある一方¹⁰⁾、SCN5Aは不変だが、 β サブユニット ($\text{Na}_v \beta 2$) が減少することを報告した臨床研究もある¹¹⁾。電位依存性 Na^+ チャネルのリモデリングは、AFの持続時間や付加病態などの様々な影響を受けている可能性があると同時に、種差に依存しているのかもしれない。

2. Ca^{2+} チャネルリモデリングと細胞内 Ca^{2+} 調節

Na^+ チャネルの場合と異なり、電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの AF による作用減弱は、動物実験やヒト心房筋を用いた多数の報告で詳細に検討されている¹⁰⁾。頻拍は心房筋細胞内の Ca^{2+} 濃度を上昇させるため、細胞内の Ca^{2+} 過負荷が L 型 Ca^{2+} チャネルの down-regulation の主要因子であることは疑いない¹²⁾。AF を生じた心房筋の L 型 Ca^{2+} チャネル電流の減少は、内向き電流の減少であるため、活動電位持続時間を短縮させる。ヒトや動物実験での AF モデルの多くでは、L 型 Ca^{2+} チャネルの孔形成 α_1 サブユニットである $\text{Ca}_v1.2$ mRNA の減少を伴っている¹³⁾。一方、細動心房筋では $\text{Ca}_v1.2$ 蛋白の減少が多く研究者によって確認されているが、L 型 Ca^{2+} チャネル蛋白質の減少を認めない報告も散見される¹⁴⁾。細胞内の Ca^{2+} 過負荷は Ca^{2+} -activated protease (calpain) の活性を高めるが、calpain の作用増大が L 型 Ca^{2+} チャネルの down-regulation にかかわっていると考えられる¹⁵⁾。慢性心不全では AF の合併を伴う例が多いが、慢性心不全の心室筋細胞の電気的リモデリングと AF における心房筋の電気的リモデリングは、活動電位持続時間で判断する限り、根本的に異なるようである (表 2)²¹⁾。不全心の心室筋では I_{Ks} が減少するが、 I_{K1} は変化せず、結果として活動電位持続時間は延長する。一方、細動心房筋では I_{Ks} は変化せず I_{K1} は増大し、結果として活動電位持続時間は短縮する。不全心から得られた心房筋の Na^+ - Ca^{2+} 交換機構を介する電流は増大しており¹⁶⁾、撃発活動による不整脈が生じやすい状態に置かれる。以上のように、心不全を伴う AF と心不全を伴わない AF では、心房筋の電気的リモデリングの発現機構が異なることが示唆されており、頻拍性刺激と不全心によって生じる心房の電気的リモデリングを惹起するシグナルの cross-talk が、様々な病態下で異なる電気的機能障

表2 心不全, 陳旧性心筋梗塞および心房細動でのイオンチャネルリモデリングの比較

	心不全 (心室筋)	陳旧性心筋梗塞 (心室筋)	心房細動 (心房筋)
I_{to}	↓↓	↓↓	↓↓
I_{K1}	↓	↓	↑
I_{Kr}	↔	↓	↔
I_{Ks}	↓	↓	↔
I_{CaL}	↔ (↓)	↓	↓↓
SERCA	↓	↓	??
Ca ²⁺ 放出チャネル(RyR)	リン酸化↑	不規則な放出	リン酸化↑
Na ⁺ -Ca ²⁺ 交換機構	↑	↔	↔ (↑)
I_{Na}	↓	↓	↔ (↓)
Connexins	↓	↓	??
活動電位持続時間	↑	↑	↓
伝導速度	↓	↓	↓ (↔)
EAD	+	+	—
DAD	+	+	+
リエントリー	+	+	+

↓↓は大幅な減少, ↓は減少, ↑は増大, ↔は不変を表す. + および—はそれぞれの病態下でのイオンチャネルリモデリングによって生じる不整脈の成因の有無を示す.

[文献 21)より引用改変]

害を引き起こしていると考えられる.

細動を有する心房筋の細胞内 Ca²⁺ 動態異常を報告した研究は数多いが, その結果は必ずしも一致していない. 細胞内 Ca²⁺ 動態を請け負う蛋白, 例えば phospholamban, calsequestrin, SERCA2a, あるいはリアノジン受容体の mRNA や蛋白は, AF の病態下で増減しないという報告もあるが, SERCA2a やリアノジン受容体の減少を示した研究も報告されている¹⁷⁾. これは前述の通り, 複数のシグナルの cross-talk が, その背景にかかわることを示唆しているのかもしれない.

3. K⁺チャネルリモデリング

AF を有する心房筋で, K⁺チャネルの広範なりモデリングが生じることが知られている. 動物実験では, 心房頻拍が続くと 24 時間で I_{to} が減少し, 6 週間を過ぎると逆に増加するという¹⁸⁾. 一方, ヒト心房筋では I_{to} が減少することが明確に記されている¹⁰⁾. I_{to} は, 活動電位波形の形成に重要な役割を果たすことが示唆されているが, ヒト心筋では I_{to} の減少が活動電位持続時間に及ぼす作用は比較的小さい. ヒト I_{to} チャネルの標準名である Kv4.3 チャネルの mRNA および蛋白レベルでの減少も, AF 心筋で減少することが知られており, 電気生理学的評価と一致している¹³⁾.

心房筋に特有のイオンチャネルである I_{Kur} チャネルの

AF でのリモデリングの有無は報告によって異なり, かつその活動電位波形に対する作用は複雑である. AF を有するヒト心房筋の I_{Kur} チャネルの発現は増大, 減少, あるいは不変という様々な結果が報告されているが, これは AF の病態が一樣でないことに起因すると考えられる. I_{Kur} チャネルをコードする Kv1.5 チャネルは, AF において mRNA と蛋白レベルで多数検討されているが, その結果は多様であり^{11), 13)}, 電気生理学的に評価された I_{Kur} の多様な結果と類似の機構がはたっているものと推測される. I_{Kur} チャネルは心房筋細胞の活動電位の再分極相の形成にかかわるが, 仮に I_{Kur} チャネルがリモデリングを受けて減少した状況でも, AF による活動電位持続時間の短縮は, I_{Kur} チャネルの活動電位持続時間に対する再分極の促進作用をより大きなものにするため, I_{Kur} チャネルのリモデリングについては注意深い解析が求められる¹⁸⁾.

遅延整流 K⁺チャネルの 2 つの成分, I_{Kr} と I_{Ks} は AF によってリモデリングを受けないとみなされている. mRNA を用いた動物実験の評価では, ERG と KvLQT1 の減少と minK の増大を示す報告がある一方^{11), 19)}, ERG と minK 蛋白の減少を示した報告もある¹³⁾. しかしながら, I_{Kr} と I_{Ks} の AF における電流変化としての評価が得られておらず, ヒト心房筋での報告例もない.

よって、現時点ではこの2つの電流がAFにおける活動電位持続時間の短縮にかかわる可能性は低いと考えられる。

内向き整流 K^+ チャンネル (I_{K1}) は正常心房筋では発現密度が低い、AFを有する心房筋では動物実験およびヒト心房筋で電流が増大することが、多くの報告で明らかにされている^{10), 11)}。 I_{K1} に対応する分子 Kir2.1 の mRNA および蛋白の増大もヒト心房筋で報告されており¹¹⁾、同電流の増大は活動電位の短縮と静止膜電位の過分極への変化として現れる。

アセチルコリン感受性 K^+ チャンネル (I_{K-ACh}) の AF に伴うリモデリングに関しては、意見の一致が得られていない。 I_{K-ACh} をコードする分子 Kir3.1 あるいは Kir3.4 の mRNA が AF で減少し、ムスカリン (M_2) 受容体蛋白の減少も報告されている²⁰⁾。一方、AF によって I_{K-ACh} (Kir3.1) が減少するという報告もある。AF の持続時間や発症の状況によって、 I_{K-ACh} の制御様式が変化する可能性が示唆される。

4. コネキシン機能変調

介在板は隣接した心筋細胞同士の境界部が互いに接触するための場であり、ここに存在するギャップ結合を介して隣り合った細胞に対し、細胞質からの電気的連絡を可能にしている。脱分極によって活性化された Na^+ チャンネルを通過する電流が、細胞間を急速かつ直接的に広がることができるのは、ギャップ結合の存在による。このギャップ結合を構成する蛋白をコネキシンと呼び、6つのコネキシンが集まって小孔を形成し、小分子を通過させる。心房筋では、コネキシン 40 とコネキシン 43 がその役割を負う。AF の持続によってコネキシンの発現が調節を受けるという報告は多いが、コネキシン 40 とコネキシン 43 の増加、減少、不変、あるいは isoform によって受ける調節が異なるなど、その結果は極めて多様である²¹⁾。そのなかで、細胞の側面のコネキシンの発現が増加し、発現分布の不均一性が増大するという所見は、多くの報告による意見の一致を見ている。コネキシンの発現の不均一性は、興奮伝播の異常とリエントリーの受攻性の増大につながり、AF の永続化にかかわるメカニズムの一つであると考えられる。

5. 発現制御因子としての microRNA

microRNA (miR) によるイオンチャンネルの発現制御は、近年に急速に理解が深まった分野の一つである。microRNA とは 21 ~ 25 塩基の 1 本鎖 RNA 分子であり、遺伝子の転写後発現調節に関与する。ヒトゲノムには 1000 以上の miR がコードされていると考えられてい

図4 心房に存在する線維芽細胞が心房細動によって活性化される経路の模式図

AF が持続すると、線維芽細胞膜の TRPM7 チャンネルなどを介して細胞内に Ca^{2+} が流入する。その結果、線維芽細胞は、活性化(分化転換)され、筋線維芽細胞(myofibroblast)となって細胞外マトリックスの産生(ECM)が促進されるとともに、 $TGF\beta$ や IL-6 などのサイトカインの分泌を伴って心房筋を攻撃し、最終的には心房細胞に置き換わって心房に大量のコラーゲンが蓄積し、構造的リモデリングが完成する。

[文献 23) より引用改変]

る。miR はその標的 mRNA に対して、不完全な相同性をもって結合して、標的 mRNA を不安定化するとともに、翻訳抑制を行うことでタンパク質産生を抑制する^{7), 22)}。AF におけるイオンチャンネルの発現の増減には、これまでの研究で数種の miR の関与が示されている。AF 心房筋細胞内での miR-328 の増加が L 型 Ca^{2+} チャンネル $\alpha 1$ サブユニット (*CACNA1C*) の発現を抑制すること、miR-1 および miR-26 の減少が内向き整流 K^+ チャンネル (*KCNJ2*) の発現を増加させることなどが知ら

れているが、AFの持続や誘因の種別にどのように依存するかに関しては、十分に解明されていない(図3)⁷⁾。

IV. 心房筋の構造的リモデリング

心房には、心房筋細胞とほぼ同数の線維芽細胞が存在するとされる。AFが持続すると線維芽細胞が活性化され、様々な病的シグナルを経て細胞外マトリックスの産生(ECM)が増し、その結果として心房は線維化されて、心房内での電氣的伝導が不均一に妨げられる。この刺激伝導の障害がAFの発症と持続を容易にしている⁷⁾。心房に存在する線維芽細胞の活性化は、心房筋の電氣的リモデリングの原因と類似しており、細胞内Ca²⁺の増加が引き金となる。心不全やAFの病的環境下ではTGFβシグナリングが活性化されていることが、ヒトでも報告されている(図4)²³⁾。心臓線維芽細胞では、TGFβはシグナル伝達因子Smad2/3を介して、細胞外マトリックスの産生を亢進させる。一方、アンジオテンシンIIを介しても、ERK1/2の活性化を経て線維化が促進される。線維芽細胞には、心筋と異なり電位作動性Ca²⁺チャネルは存在しないが、TRPチャネルやSACチャネルがCa²⁺流入路となり、細胞内がCa²⁺過負荷状態に陥る。細胞内Ca²⁺の増加は、転写因子NFATの活性化や複数種のmiRの関与を経て、線維芽細胞の増殖と細胞外マトリックスの産生の増加を惹起させる(図3)⁷⁾。

V. おわりに

以上のように、心房細胞のイオンチャネルのリモデリングの有無や増減のメカニズムについての報告は様々であり、AFにおける分子メカニズムの解明の道りは長い。それはAFが単一病態で説明されるものではなく、多種多様な遺伝子背景と体液性因子、自律神経機能、あるいは栄養因子などが複雑に関与して、発症と持続を制御しているからにほかならない。さらに、AFの罹患期間の長短がその制御因子の強弱を規定していると考えられる。細胞内のCa²⁺過負荷がイオンチャネルの長期的制御にかかわり、その中心としてカルシニューリン/NFAT系と数種のmiRのかかわりが示されているが、病的遺伝子プログラムの一部の発現を制御しているにすぎない。AFの発生にかかわる網羅的多因子分析と、その機能解析がAFの分子メカニズムの解明の手がかりを与えてくれるものと期待される。

〔文 献〕

- 1) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA : Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 1995 ; 92 : 1954 ~ 1968
- 2) Opie LH : Heart physiology : from cell to circulation, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998, pp343 ~ 389
- 3) 小野克重, 森島真幸 : 心房細動の発症・維持に関する心房筋イオンチャネルとそのリモデリング. *分子心血管病*, 2008 ; 9 : 440 ~ 448
- 4) Lo CP, Horng TL, Luk HN, Tien HC, Yuan JM, Lee D : A Computational Model of the Canine Pulmonary Veins Sleeves. *J Med Biol Engineer*, 2006 ; 26 : 125 ~ 130
- 5) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J : Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998 ; 339 : 659 ~ 666
- 6) Nattel S, Dobrev D : The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology : mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J*, 2012 ; 33 : 1870 ~ 1877
- 7) Nattel S, Harada M : Atrial remodeling and atrial fibrillation : recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 2014 ; 63 : 2335 ~ 2345
- 8) Gough WB, Hu D, el-Sherif N : Effects of clofilium on ischemic subendocardial Purkinje fibers 1 day postinfarction. *J Am Coll Cardiol*, 1988 ; 11 : 431 ~ 437
- 9) Yue L, Melnyk P, Gaspo R, Wang Z, Nattel S : Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation. *Circ Res*, 1999 ; 84 : 776 ~ 784
- 10) Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kühlkamp V : Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 1999 ; 44 : 121 ~ 131
- 11) Gaborit N, Steenman M, Lamirault G, Le Meur N, Le Bouter S, Lande G, Léger J, Charpentier F, Christ T, Dobrev D, Escande D, Nattel S, Demolombe S : Human atrial ion channel and transporter subunit gene-expression remodeling associated with valvular heart disease and atrial fibrillation. *Circulation*, 2005 ; 112 : 471 ~ 481
- 12) Sun H, Chartier D, Leblanc N, Nattel S : Intracellular calcium changes and tachycardia-induced contractile dysfunction in canine atrial myocytes. *Cardiovasc Res*, 2001 ; 49 : 751 ~ 761
- 13) Brundel BJ, Van Gelder IC, Henning RH, Tieleman RG,

- Tuinenburg AE, Wietes M, Grandjean JG, Van Gilst WH, Crijns HJ : Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 2001 ; 103 : 684 ~ 690
- 14) Christ T, Boknik P, Wöhrle S, Wettwer E, Graf EM, Bosch RF, Knaut M, Schmitz W, Ravens U, Dobrev D : L-type Ca^{2+} current downregulation in chronic human atrial fibrillation is associated with increased activity of protein phosphatases. *Circulation*, 2004 ; 110 : 2651 ~ 2657
 - 15) Brundel BJ, Ausma J, van Gelder IC, Van der Want JJ, van Gilst WH, Crijns HJ, Henning RH : Activation of proteolysis by calpains and structural changes in human paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2002 ; 54 : 380 ~ 389
 - 16) Li D, Melnyk P, Feng J, Wang Z, Petrecca K, Shrier A, Nattel S : Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation*, 2000 ; 101 : 2631 ~ 2638
 - 17) Uemura N, Ohkusa T, Hamano K, Nakagome M, Hori H, Shimizu M, Matsuzaki M, Mochizuki S, Minamisawa S, Ishikawa Y : Down-regulation of sarcolipin mRNA expression in chronic atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest*, 2004 ; 34 : 723 ~ 730
 - 18) Bosch RF, Scherer CR, Rüb N, Wöhrle S, Steinmeyer K, Haase H, Busch AE, Seipel L, Kühlkamp V : Molecular mechanisms of early electrical remodeling : transcriptional downregulation of ion channel subunits reduces $I(\text{Ca}_L)$ and $I(\text{to})$ in rapid atrial pacing in rabbits. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 41 : 858 ~ 869
 - 19) Lai LP, Su MJ, Lin JL, Lin FY, Tsai CH, Chen YS, Tseng YZ, Lien WP, Huang SK : Changes in the mRNA levels of delayed rectifier potassium channels in human atrial fibrillation. *Cardiology*, 1999 ; 92 : 248 ~ 255
 - 20) Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Villeneuve L, Hébert TE, Nattel S : Characterization of a hyperpolarization-activated time-dependent potassium current in canine cardiomyocytes from pulmonary vein myocardial sleeves and left atrium. *J Physiol*, 2004 ; 557 : 583 ~ 597
 - 21) 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
 - 22) Harada M, Luo X, Murohara T, Yang B, Dobrev D, Nattel S : MicroRNA regulation and cardiac calcium signaling : role in cardiac disease and therapeutic potential. *Circ Res*, 2014 ; 114 : 689 ~ 705
 - 23) Yue L, Xie J, Nattel S : Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2011 ; 89 : 744 ~ 753