

論文の内容の要旨

氏名：大塚直人

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Effect of obesity and epicardial fat/fatty infiltration on electrical and structural remodeling associated with atrial fibrillation in a novel canine model of obesity and atrial fibrillation: A comparative study
(心房細動の電氣的、構造的リモデリングにおける肥満と心外膜脂肪の影響—肥満心房細動イヌモデルによる検討—)

【背景】

糖尿病、高血圧、肥満を含んだメタボリック症候群は、全身の炎症の惹起を通して心房細動（Atrial Fibrillation: AF）の進行に寄与する。また、メタボリック症候群の表現型である心外膜脂肪と心房筋の電氣的、構造的リモデリングに密接な関連があることは報告されているが、肥満と心外膜脂肪が心房細動リモデリングに寄与する機序は十分に解明されていない。

【目的】

本研究では、新たに開発した肥満AFイヌモデルにより、肥満および心外膜脂肪のAF進展に寄与する機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】

ビーグル犬を対象に、24週間高カロリー食を給与し、後半の4~8週間は高頻度心房刺激(Rapid atrial pacing: RAP)を行い臨床的なAFを模擬した肥満合併RAP群（Obese-RAP群：5頭）、通常食に同様のRAPを行う群（RAP群：5頭）、高脂肪食のみを与える肥満群（Obese群：5頭）、通常食のみを与える対照群（Control群：5頭）に分け、電気生理学的検査、組織学的、分子生物学的検証を行った。

【結果】

体重は、Obese-RAP群、Obese群でそれぞれ 17.6 ± 1.5 kg、 18.2 ± 4.6 kgであり、Control群 11.7 ± 1.9 kg、RAP群 10.7 ± 1.4 kgより高値を呈し、肥満イヌモデルの作成に成功した。左房圧は、Control群 11.4 ± 2.1 mmHg、RAP群 11.9 ± 6.4 mmHg、Obese-RAP群 13.5 ± 2.9 mmHg、Obese群 23.4 ± 6.9 mmHgであり、Obese群が有意に上昇していた。電気生理学的検査（Electrophysiologic study: EPS）では、Control群やObese群と比較してRAP群が、心房筋の障害を反映する左房・肺静脈の有効不応期（Effective refractory period: ERP）が短く、Obese-RAP群ではさらに短縮していた。高頻度連続刺激によるAF持続時間は、Control群0(0-1)秒、RAP群0(0-4.5)秒、Obese群2(0-3.5)秒、Obese-RAP群3(0-3.5)秒と段階的に延長した。組織学的には、心外膜脂肪がControl群、RAP群、Obese群、Obese-RAP群で段階的に増加し、心房筋への脂肪浸潤も同様の傾向を認めた。線維化の程度も4群間で有意差を認め、RAP群、Obese-RAP群は他の2群と比較して大きかった。また、組織学的な心外膜脂肪の厚さおよび心房筋への脂肪浸潤の程度が、線維化の程度と中等度の相関がみられた（心外膜脂肪； $r=0.39$ 、心房筋への脂肪浸潤： $r=0.40$ ）。心外膜脂肪の厚さおよび心房筋への脂肪浸潤の程度は左房・肺静脈不応期の短縮とは相関がみられなかったが、線維化の程度は不応期の短縮と有意に相関していた（ $r=-0.33$ ）。分子生物学的検証では、線維化関連マーカーであるI型、III型コラーゲン、TGF- β 1のmRNAの発現は、Control群、Obese群よりもRAP群、Obese-RAP群で増加しており、特にObese-RAP群ではControl群より有意であった（ $P<0.05$ ）。

【結語】

本研究では、肥満単独のObese群においてAF器質を軽度有しており、これは左房圧の上昇や心外膜脂肪/脂肪浸潤の増加が関連していることが示唆された。一方、AF単独のRAP群および肥満合併AFモデルであるObese-RAP群では、組織学的に心外膜脂肪、脂肪浸潤、線維化の進展が見られ、特にObese-RAP群では電気生理学的、構造的リモデリングが進行していた。本研究から、肥満、AF両者はAF進展を亢進さ

せ、心外膜脂肪や脂肪浸潤はAF器質の主体である線維化を促進する律速因子である可能性が示唆された。