

## 糖尿病ラットの心房における不整脈基質とは？

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/19192">http://hdl.handle.net/2297/19192</a>

学位授与番号	甲第 1837 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 22 日
氏 名	加藤 武史
学位論文題目	What Are Arrhythmogenic Substrates in Diabetic Rat Atria? (糖尿病ラットの心房における不整脈基質とは?)
論文審査委員	主 査 教 授 山岸 正和 副 査 教 授 渡邊 剛 山本 博

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

【背景と目的】糖尿病は心房細動発症の独立した危険因子である。しかしながら、糖尿病と心房細動の病理学的な関連については不明であり、これを解明することを目的として本研究を行った。

【方法】本研究では、40週齢の遺伝性2型糖尿病モデルラット（GKラット）と、対照として同週齢のWistarラットを用いた。これらの2群のLangendorff単離灌流心を作成し、心臓電気生理学的検査を施行した。すなわち左心耳表面から双極電位の記録、右心耳表面から単極で単発早期期外電気刺激を行い、洞調律周期、心房有効不応期、心房内伝導時間、心房反復応答数をそれぞれ計測した。また、心房のMasson Trichrome染色による組織学検討を行った。

【結果】GK群とWistar群の血中グルコース濃度とHbA1cは、いずれもGK群が有意に高値であった。単離灌流心に対する心臓電気生理学的検査では、心房単発期外刺激によって、心房細動様の反復性心房興奮がGK群で有意に多く誘発された。心房有効不応期は両群間に差を認めなかった。一方で、右房-左房間の伝導時間は、GK群で有意に延長していた。組織学的検討では、GKラットにおけるびまん性の心房線維化が特徴的であった。実際に、計測したGK群の心房線維化率はWistarと比べて有意に高値であった。

【考察】今回の研究では、糖尿病モデルであるGKラットにおいて、心房単発期外刺激により心房細動様の心房反復応答が誘発可能であり、GKラットが糖尿病関連心房細動の病態モデルとなりうることを示した。GKラットでは心房の線維化が増加しており、これが心房内伝導遅延を介して心房性不整脈の発生に関与していることが想定された。実際に心房の線維化と心房細動発生の関連については、心房で特異的に線維化が増強するTGF- $\beta$ 過剰発現マウスを用いた報告があり、心房活動電位やコネクシン発現の変化を伴わずに心房細動が発生したとされている。つまり、本研究で観察されたような心房の線維化は、それ自体が心房細動の基質になりうると考えられる。

【結論】糖尿病ラットの心房は、ヒトと同様に不整脈源性を有した。糖尿病による心房線維化に起因する心房内伝導異常、すなわち心房の構造的リモデリングがその主たる基質であると考えられた。

本研究は糖尿病と心房細動の関連を基礎的に明らかにした初の報告であり、学位に値するものと評価された。