

## 反復する心室細動(電氣的ストーム)の病態を分子レベルで解明

### 【ポイント】

早急に対策を講ずべき重篤な心臓疾患“反復する心室細動(電氣的ストーム)”を実験モデル動物で再現して、その病態の分子基盤を世界で初めて解明したこと。

### 【背景】

心臓突然死の原因となる重症不整脈の治療として、植込型除細動器(ICD)が広く普及しその有効性が明らかにされている。一方で、重症不整脈が繰り返し発生して ICD が連続作動(電氣的ストームと呼ばれる状態)する症例が存在する。電氣的ストームは緊急処置を要する重篤な状態であるばかりでなく、心機能低下や新たな不整脈の惹起、生活の質の著しい悪化の原因となり生命予後にも重大な影響を及ぼしている。その機序や病態の解明と有効な対策の開発が早急にもとめられているが、電氣的ストームに関する知見は極めて乏しい。

### 【研究の内容】

臨床症例に類似した電氣的ストームを再現した実験モデル動物を確立することに成功し、これを用いて、電氣的ストームの病態、特に予後不良をもたらすメカニズム、を心筋細胞内カルシウム動態異常の観点から解析した。電氣的ストームの発生により、心筋細胞内リン酸化酵素カルモジュリンキナーゼ活性が著しく亢進しカルシウム制御蛋白のリン酸化異常を引き起こす結果、さらなる不整脈の発生や心収縮・拡張障害が促進されることをつきとめた。

### 【成果の意義】

他に類をみない電氣的ストームのモデル動物を用い、その病態に関する実験研究を世界に先駆けて実施し、重篤な不整脈の発生基盤に関する知見、ICD 頻回通電によってもたらされる心筋障害のメカニズムといった、従来のモデル動物からでは解明できない重要な知見を提供した。これまで、電氣的ストームは心臓疾患の終末像を反映したものであると考えられていたが、今回の研究により、電氣的ストームの発生それ自体が心臓疾患をさらに悪化させることが判明した。電氣的ストーム患者の生命予後改善、ICDの有効性向上をもたらすには、カルモジュリンキナーゼを抑制する治療法の開発が必要であるといえる。

### 【用語説明】

#### 植込型除細動器(ICD)

体内植え込み式で、ペーシングや電気ショックによって感知した重症不整脈を停止させる医療機器。現在の年間植込み術数は 55,000 例以上に及ぶ。

#### カルモジュリンキナーゼ

心筋収縮・弛緩を調節する重要な細胞内リン酸化酵素。

### 【論文名】

Ca<sup>2+</sup>-related signaling and protein phosphorylation abnormalities play central roles in a new experimental model of electrical storm.

Yukiomi Tsuji, Mayumi Hojo, Niels Voigt, Ali El-Armouche, Yasuya Inden, Toyoaki Murohara,

Dobromir Dobrev, Stanley Nattel, Itsuo Kodama, and Kaichiro Kamiya  
Circulation 2011.