

# 心外膜脂肪と心房細動

吉良晋太郎<sup>1</sup> 安部一太郎<sup>1</sup> 高橋尚彦<sup>1\*</sup>

心外膜脂肪(epicardial adipose tissue : EAT)は心房細動の発症と密接に関与する。筆者らは、心臓血管外科で開胸手術を受けた際に、左心耳切除を施行された心房細動を有する連続59症例を解析した。EAT自体の線維化(fibrotic remodeling of EAT)には大きな個人差があり、EAT自体の線維化が顕著であるほど、隣接する心房筋の線維化も顕著であった。またEAT中のインターロイキン6(IL-6)、単球走化性因子(MCP-1)、腫瘍壊死因子(TNF- $\alpha$ )など、多くの炎症性サイトカイン/ケモカインおよびMMP2、MMP9の濃度が心房筋の総コラーゲン量と正相関を示した。EAT中のアンギオポエチン様因子2(Angptl2)濃度は、EATの炎症性サイトカイン/ケモカイン、MMP2、MMP9および心房筋の総コラーゲン量と正相関を示した。次に、器官培養法を用い、Angptl2が心房線維化を惹起するかについて検討した。病理解剖が行われた9症例の左房周囲のEATおよび腹部の皮下脂肪(subcutaneous adipose tissue : SAT)から培養実験に用いるconditioned mediumを作成した。一方、8週齢の雄性ラットから左心房を単離し、シャーレ内で1週間、器官培養した。EAT由来のconditioned medium(以下、EAT)は、滴下負荷開始から5~7日後に、器官培養したラット左心房の心外膜側から線維化を惹起した。SAT由来のconditioned medium(以下、SAT)を負荷した左心房には線維化が認められなかった。器官培養したラット左心房にヒトリコンピナントAngptl2(5 ng/ml)を心外膜側から滴下負荷したところ、7日後には心外膜側に線維化が惹起され、この線維化はAngptl2の中和抗体を同時投与することで抑制された。

(心電図, 2021 ; 41 : 165-172)

## Keywords

- 心外膜脂肪
- 心房線維化
- 炎症
- アンギオポエチン様因子2

大分大学医学部循環器内科・臨床検査診断学講座  
 (〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1丁目1番地)  
 \*は責任者を示す

*Epicardial Adipose Tissue and Atrial Fibrillation*  
 Shintaro Kira, Ichitaro Abe, Naohiko Takahashi

## I. はじめに

心房細動は日常診療で多く遭遇する不整脈である。近年、肥満、高血圧、糖尿病、睡眠呼吸障害といった生活習慣病が、電気的リモデリングおよび構造的リモデリングを惹起し、心房細動を発症させることが明らかになってきた<sup>1)</sup>。本論文では、生活習

2021年3月6日 原稿受領 / 2021年10月4日 掲載承認

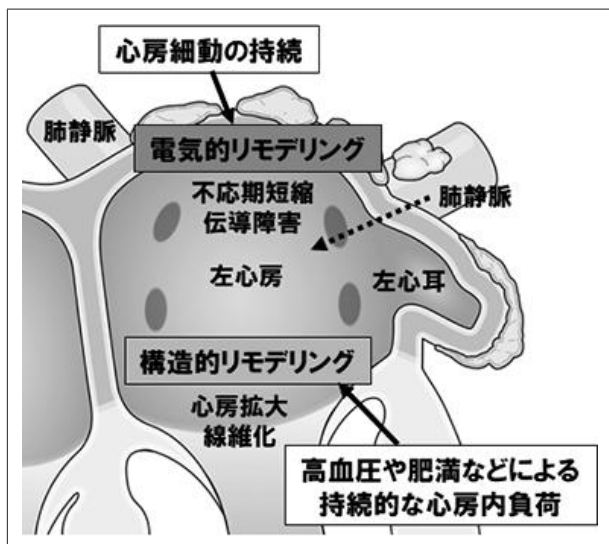


図1 心房リモデリングのシエーマ

心房細動が持続すると心房の不応期が短縮する(電気的リモデリング)。また、高血圧や肥満などによって心房内負荷が持続的に加わると、心房の拡大とともに線維化が進行する(構造的リモデリング)。

慣病と関連した心房細動の病態における、心外膜脂肪組織(epicardial adipose tissue : EAT)の役割について概説する。

## II. 心房細動の病態と心房リモデリング

1998年、フランスのHaïssaguerreらは、発作性心房細動患者の90%以上において、肺静脈からの異所性自発興奮が心房細動の発症に関与することを報告した<sup>2)</sup>。心房細動患者では、心房の構造的・機能的変化である心房リモデリングを認める。心房細動が持続すると、心房の不応期が短縮する(電気的リモデリング)。また、高血圧や肥満などによって心房内負荷が持続的に加わると、心房の拡大とともに線維化が進行する(構造的リモデリング)。心房リモデリングは、心房細動における異常興奮・旋回興奮の基質となり、心房細動の発症と維持に関与する(図1)。

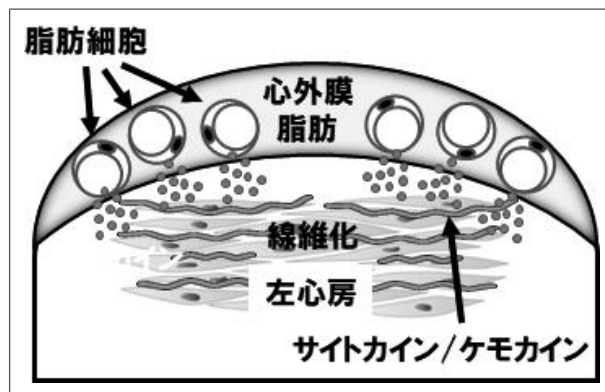


図2 EATが心房線維化をきたすシエーマ

EATから分泌される炎症性のサイトカイン/ケモカインがパラクライン効果によって左心房に線維化をきたす様子を示している。

## III. EATが心房細動に関与する病態

近年、EATが構造的リモデリングをきたす因子として、注目を集めている<sup>3)</sup>。図2にEATが心房線維化をきたすシエーマを示す。EAT中の脂肪細胞から分泌される炎症性のサイトカイン/ケモカインが、パラクライン効果によって左心房に線維化をきたす様子を示している。

### 1. 炎症

CRP, IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ やTNF- $\alpha$ などの血清中の炎症マーカーが、心房細動の頻度、重症度、再発と関与することが知られている<sup>4), 5)</sup>。これらはEATから分泌され、隣接する心房筋に炎症を惹起し、催不整脈性をきたす。冠動脈バイパス術を受けた患者のEATはSATに比較して、IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1, TNF- $\alpha$ を豊富に含んでいると報告されている<sup>6)</sup>。EATは、SATや他の内臓脂肪と異なり、PET検査において18-fluorodeoxyglucose (FDG)の取り込みが高いとの興味深い報告もある<sup>7)</sup>。コルチコステロイドの全身投与が心臓手術後の心房細動発症を予防したとの報告もあるが、これにもEATが関与している可能性がある<sup>8)</sup>。

### 2. 線維化

EATから分泌されるアディポカインは心房筋に

傍分泌(パラクライン)され、心房筋に線維化をもたらす。TGF- $\beta$ スーパーファミリーに属するアクチビンAは、EATから分泌され線維化を惹起し、この効果は抗アクチビンA抗体で阻害された<sup>9)</sup>。心房筋に生じた線維化は伝導遅延をもたらす、心房細動発症の原因となる。Nalliahは最近、冠動脈バイパス術を受けた患者の右房前壁心外膜側を電気生理学的に高解像度マッピングし、局所EATの量が多いほど心房内伝導遅延が顕著で、局所分裂電位が認められたことを報告している<sup>10)</sup>。さらに切除された心房標本から、局所EATの量が多いほど心房の線維化が顕著で、心房筋細胞においてコネキシン-40の側面移動(lateralization)が顕著であったとの報告もある<sup>10)</sup>。心房内伝導の不均一性は、EAT含量の多い箇所が顕著であった。EATが局所のパラクライン効果によって、心房筋に線維化や接着分子の分布異常といった構造的リモデリングを引き起こし、心房内伝導障害から心房細動を惹起することを直接的に証明した<sup>10)</sup>。

### 3. 脂肪細胞の直接浸潤

EATを構成する脂肪細胞の心房筋への直接浸潤も、心房細動発症の病態となりうる。心房筋の結合を疎にし、微細な線維化とともに伝導遅延をもたらす。高脂肪食を与えた肥満羊モデルで、左房後壁および肺静脈との接合部に脂肪の直接浸潤が認められ、長時間持続する心房細動が誘発されたことが報告された<sup>11)</sup>。この肥満羊モデルは対照羊モデルに比し、EAT中のTGF- $\beta$ 1の発現が多かったという。フラミンガム研究によると、EATの増加は、女性において、PR間隔延長、P波幅拡大と関連し、男性においては、P波幅拡大、P波減高と関連したという<sup>12)</sup>。

### 4. 自律神経障害

EATは、心房の電気生理学的特性に大きく影響する自律神経叢(ganglionated plexi: GP)を広範囲に覆う。EAT欠損マウスでは、心臓自律神経のバランス異常が生じ、催不整脈的な電気的および構造的リモデリングが生じた<sup>13)</sup>。心臓自律神経の指標で

ある心拍変動がEATの厚さと関連したとの報告もある<sup>14)</sup>。開心術を受けた患者において、手術中にボツリヌストキシンをEATに直接注入したところ、術後心房細動の頻度が減少したことが報告され、ボツリヌストキシンがEAT中のGPに作用した可能性が考えられている<sup>15)</sup>。

### 5. 酸化ストレス

虚血性心疾患患者における検討で、SATに比較するとEATの活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)産生能が亢進していたとの報告がある<sup>16)</sup>。高頻度心房ペーシング動物モデルにROS阻害薬を投与すると、心房リモデリングが抑制され、心房細動誘発性が減弱したことも報告されている<sup>17)</sup>。

## IV. 筆者らの研究結果と当該分野における位置付け

### 1. ヒト左心耳組織におけるEATの検討

2015年から2017年までに大分大学医学部附属病院心臓血管外科で開胸手術を受けた際に、左心耳切除を施行された心房細動を有する連続59症例(女性31例、平均年齢73.5 $\pm$ 7.8歳)を解析した<sup>18)</sup>。組織学的検討から、多少の差はあるもののEATは普遍的に存在し(図3)、マッソントリクローム染色を行うと、EATに隣接する心房筋組織に顕著な線維化を認めた。興味深いことに、EAT自体の線維化(fibrotic remodeling of EAT)には大きな個人差があり(図4)、EAT自体の線維化が顕著であるほど、隣接する心房筋の線維化も顕著であった。生化学検討では、左心耳組織を、EATと隣接する心房筋に切り分け、EAT中の炎症性サイトカイン/ケモカインおよびマトリックスメタロプロテイナーゼ(matrix metalloproteinase: MMP)2、9濃度と心房筋の総コラーゲン量の間を調べた。EAT中のインターロイキン6(IL-6)、単球走化性因子(MCP-1)、腫瘍壊死因子(TNF- $\alpha$ )など、多くの炎症性サイトカイン/ケモカインおよびMMP2、MMP9の濃度が心房筋の総コラーゲン量と正相関を示した。筆者らは、アンジオポエチン様因子2(Angptl2)に注目した。



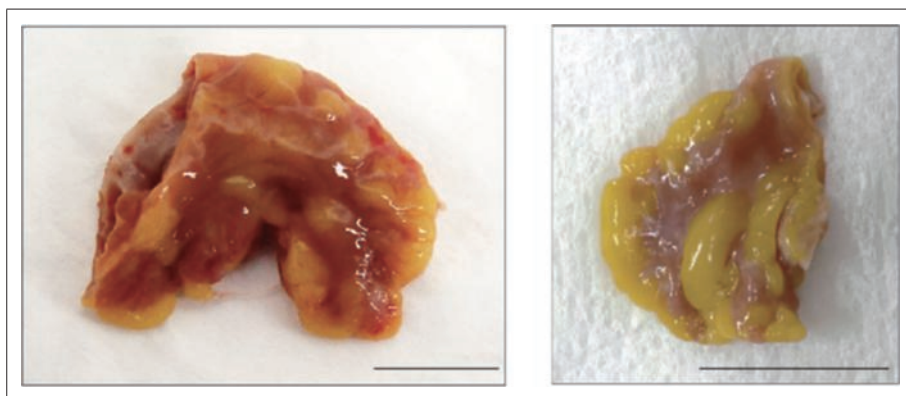


図3  
左心耳切片の肉眼像  
EATは肉眼的に黄色～褐色を呈し、  
広範に心房筋に浸潤していた。 Scale  
bar = 1 cm.

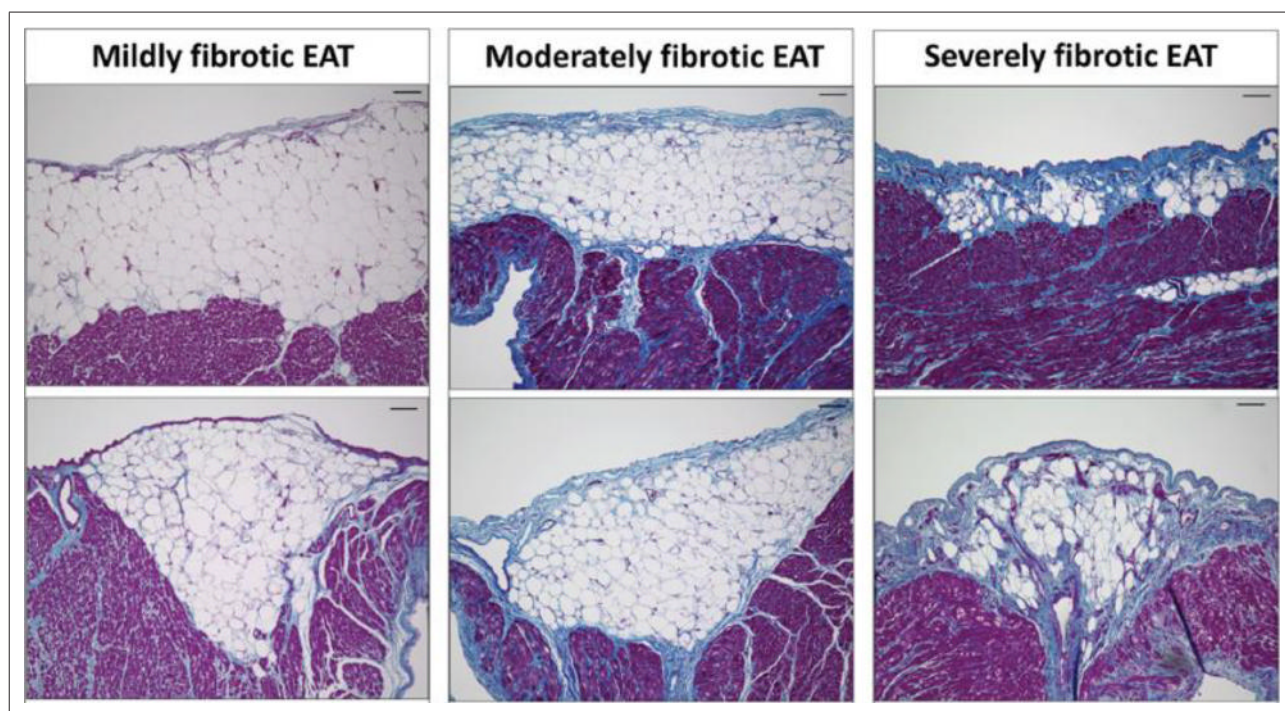


図4 EAT自体の線維化

マッソントリクローム染色. EAT自体の線維化(fibrotic remodeling of EAT)には大きな個人差があり, その程度を mildly, moderately, severelyの三分位法を用い, 解析した. EAT自体の線維化が顕著であるほど, 隣接する心房筋の線維化も顕著であった. Scale bar = 100  $\mu$ m.

[文献18より引用改変]

Angptl2は脂肪組織, 心臓などから分泌されるタンパク質で, 肥満関連のインスリン抵抗性に関するメディエーターである. また, 心筋から分泌されるAngptl2は心不全を悪化させ, 血清のAnptl2の上昇は冠動脈のリスクファクターでもある. 筆者らの検討では, EAT中のAngptl2濃度は, EATの炎症

性サイトカイン/ケモカイン, MMP2, MMP9および心房筋の総コラーゲン量と正相関を示した<sup>18)</sup>.

## 2. 器官培養法によるEAT中のAngptl2の役割

上述した筆者らの知見から<sup>18)</sup>, EAT中のAngptl2が心房線維化に強く関与することが示唆されたので, 器官培養法を用いてこれを証明した<sup>19)</sup>. 大分大

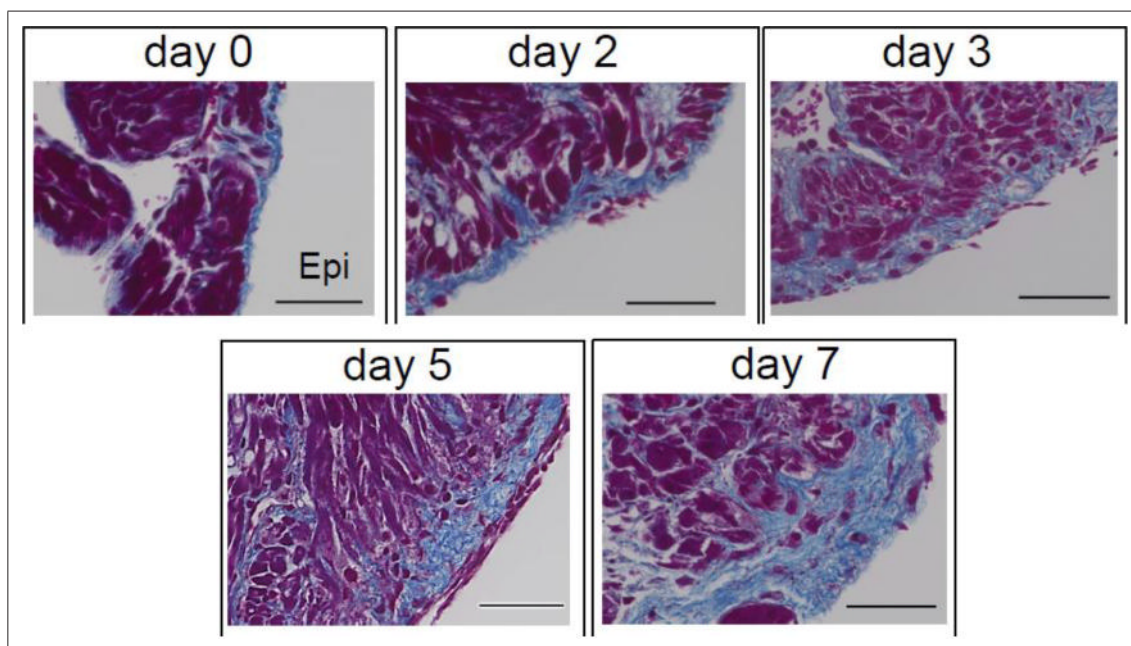


図5 ヒト EAT 由来の conditioned medium を負荷したラット左心房に惹起された心房線維化マッソントリクローム染色。ヒト EAT 由来の conditioned medium は、滴下負荷開始から 5～7 日後に、器官培養したラット左心房の心外膜側に線維化を惹起した。Scale bar = 50  $\mu$ m.

[文献 19 より引用改変]

学医学部附属病院で病理解剖が行われた 9 症例の左心房周囲の EAT および腹部の皮下脂肪 (subcutaneous adipose tissue : SAT) から培養実験に用いる conditioned medium を作成した。また、8 週齢の雄性ラットから左心房を単離し、シャーレ内で 1 週間器官培養し、EAT 由来、SAT 由来の conditioned medium およびヒトリコンビナント Angptl2 を 1 日 1 滴、心外膜側から滴下負荷した。EAT 由来の conditioned medium (以下、EAT) は、滴下負荷開始から 5～7 日後に、器官培養したラット左心房の心外膜側から線維化を惹起した (図 5)。負荷 7 日後の観察で、この線維化惹起は EAT を負荷したラット左心房に特異的に認められ、SAT 由来の conditioned medium (以下、SAT) を負荷した左心房には線維化が認められなかった。EAT 負荷 7 日後のラット左心房を透過電子顕微鏡で観察すると (図 6)、心外膜側に粗面小胞体の発達した細胞が出現しており (図 6A, B)、細胞内にゴルジ体が認められた (図 6B,

白矢印)。強拡大では、この細胞からアクチン線維が産生・分泌されている様子が観察された (図 6C)。これらの特徴的所見からこの細胞を筋線維芽細胞と同定した。SAT を負荷したラット左心房に、このような筋線維芽細胞出現は認められなかった。さらに、器官培養したラット左心房にヒトリコンビナント Angptl2 (5 ng/ml) を心外膜側から滴下負荷したところ、7 日後には心外膜側に線維化が惹起され、この線維化は Angptl2 の中和抗体を同時投与することで抑制された。

## V. 臨床的意義

筆者らは、EAT 中の Angptl2 が心房線維化を惹起し、Angptl2 の中和抗体が線維化を抑制することを報告した<sup>19)</sup>。この結果から、心房細動治療において EAT や Angptl2 が新たな標的となり、新薬の開発につながる可能性があると思われた。また、画像テクノロジーの進歩によって、CT や MRI を用い



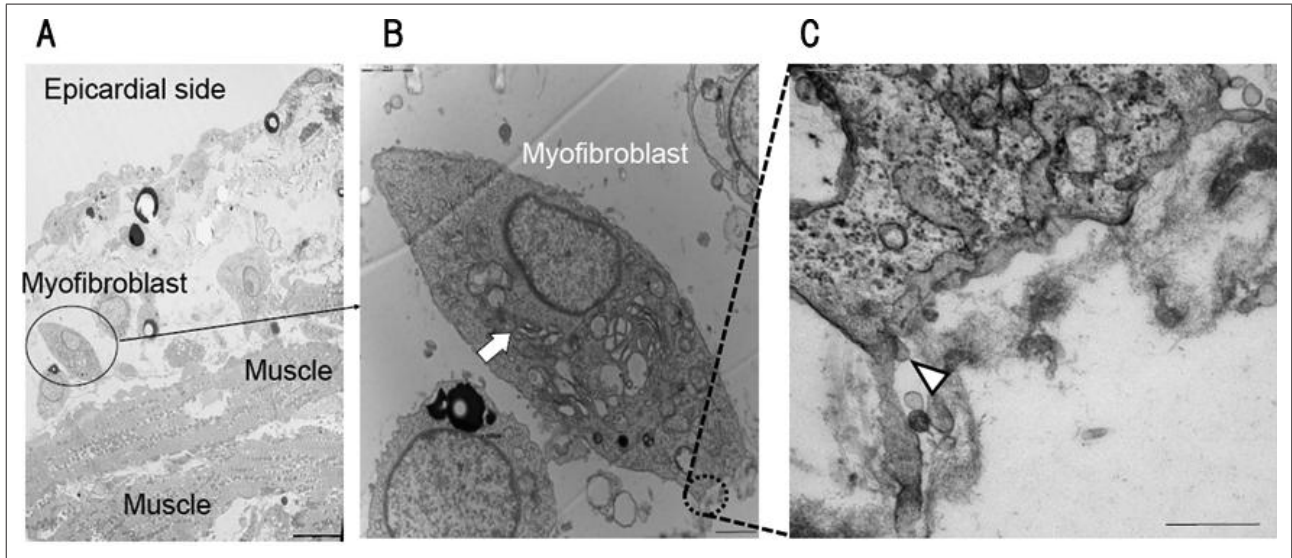


図6 透過電子顕微鏡所見

図5と同じ実験系. EAT負荷7日後のラット左心房標本.

A: 心外膜側(Epicardial side)に粗面小胞体の発達した細胞が出現していた(円の中). Scale bar = 10  $\mu\text{m}$ .

B: 細胞内にゴルジ体が認められた(白矢印). Scale bar = 2  $\mu\text{m}$ .

C: 強拡大では, この細胞からアクチン線維が産生・分泌されている様子が観察された( $\Delta$ ). これらの特徴的所見から, この細胞を筋線維芽細胞(myofibroblast)と同定した. Scale bar = 2  $\mu\text{m}$ .

[文献19より引用改変]

て, EATの容積を計測できるようになった. EAT容積から, 将来的な心房細動発症リスク, 心房細動の進行, カテーテルアブレーション後の再発リスクなどの予知できる可能性があると考えている. 今後は, CT画像によってEATの容積のみならず, 質(炎症性線維化をきたすEAT)の評価まで可能になることが期待される<sup>20)</sup>.

## VI. おわりに

肥満や高血圧といった因子が, なぜ心房細動をきたすのかについて, EATの役割を中心に述べた. 現在, 世界中の多くの研究者が, この分野の研究に精力的に取り組んでいる. 今後は, 心房細動の診断および治療につながるような成果が望まれる.

## 付記

本稿は, 第25回日本不整脈心電学会学術奨励賞最優秀賞を受賞した論文をもとに, 総説としてまと

めたものである.

## 受賞論文

Kira S, Abe I, Ishii Y, Miyoshi M, Oniki T, Arakane M, Daa T, Teshima Y, Yufu K, Shimada T, Takahashi N: Role of angiotensin-like protein 2 in atrial fibrosis induced by human epicardial adipose tissue: Analysis using an organo-culture system. Heart Rhythm, 2020; 17: 1591-1601

## 【文 献】

- 1) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン: 2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン([https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020\\_Ono.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf)) (2021年12月閲覧)
- 2) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med, 1998; 339: 659-666
- 3) Mahajan R, Wong CX: Obesity and Metabolic

- Syndrome in Atrial Fibrillation : Cardiac and Noncardiac Adipose Tissue in Atrial Fibrillation. *Card Electrophysiol Clin*, 2021 ; 13 : 77-86
- 4) Chung MK, Martin DO, Sprecher D, C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias : inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*, 2001 ; 104 : 2886-2891
  - 5) Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al : Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*, 2003 ; 108 : 3006-3010
  - 6) Mazurek T, Zhang LF, Zalewski A, et al : Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*, 2003 ; 108 : 2460-2466
  - 7) Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, et al : Relation of proinflammatory activity of epicardial adipose tissue to the occurrence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2014 ; 113 : 1505-1508
  - 8) Halonen J, Halonen P, Jarvinen O, et al : Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2007 ; 297 : 1562-1567
  - 9) Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al : Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J*, 2015 ; 36 : 795-805a
  - 10) Nalliah CJ, Bell JR, Raaijmakers AJA, et al : Epicardial Adipose Tissue Accumulation Confers Atrial Conduction Abnormality. *J Am Coll Cardiol*, 2020 ; 76 : 1197-1211
  - 11) Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al : Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*, 2015 ; 66 : 1-11
  - 12) Friedman DJ, Wang N, Meigs JB, Pericardial fat is associated with atrial conduction : the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*, 2014 ; 3 : e000477
  - 13) Carnevali L, Graiani G, Rossi S, et al : Signs of cardiac autonomic imbalance and proarrhythmic remodeling in FTO deficient mice. *PLoS One*, 2014 ; 9 : e95499.
  - 14) Balcioglu AS, Cicek D, Akinçi S, et al : Arrhythmogenic evidence for epicardial adipose tissue : heart rate variability and turbulence are influenced by epicardial fat thickness. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2015 ; 38 : 99-106
  - 15) Pokushalov E, Kozlov B, Romanov A, et al : Botulinum toxin injection in epicardial fat pads can prevent recurrences of atrial fibrillation after cardiac surgery : results of a randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol*, 2014 ; 64 : 628-629
  - 16) Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernandez E, et al : Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010 ; 299 : H202-H209
  - 17) Kim YM, Guzik TJ, Zhang YH, et al : A myocardial Nox2 containing NAD (P) H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circ Res*, 2005 ; 97 : 629-636
  - 18) Abe I, Teshima Y, Kondo H, et al : Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2018 ; 15 : 1717-1727
  - 19) Kira S, Abe I, Ishii Y, et al : Role of angiotensin-like protein 2 in atrial fibrosis induced by human epicardial adipose tissue : Analysis using an organo-culture system. *Heart Rhythm*, 2020 ; 17 : 1591-1601
  - 20) Ishii Y, Abe I, Kira S, et al : Detection of Fibrotic Remodeling of Epicardial Adipose Tissue in Patients with Atrial Fibrillation : Imaging Approach Based on Histological Observation. *Heart Rhythm O2*, 2021 ; 2 : 311-323

## Epicardial Adipose Tissue and Atrial Fibrillation

Shintaro Kira, Ichitaro Abe, Naohiko Takahashi

Department of Cardiology and Clinical Examination, Oita University Faculty of Medicine

Epicardial adipose tissue (EAT) is associated with atrial fibrillation (AF), but the underlying mechanisms remain to be fully elucidated. <Study 1> Left atrial appendage (LAA) samples were obtained from 59 consecutive AF patients during cardiovascular surgery. Histology revealed that the severity of fibrotic remodeling of EAT was associated with left atrial (LA) myocardial fibrosis. Protein concentration analysis demonstrated that the total collagen in the LA myocardium was positively correlated with proinflammatory and profibrotic cytokines/chemokines including interleukin-6, monocyte chemoattractant protein-1, tumor necrosis factor- $\alpha$ , vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in EAT. The proinflammatory and profibrotic cytokines/chemokines in EAT and the total collagen in the LA were also positively correlated with angiotensin-like protein-2 (Angptl2) in EAT. <Study 2> We tested the hypothesis that Angptl2 contained in peri-left atrial EAT can induce atrial myocardial fibrosis. Human peri-left atrial EAT and abdominal subcutaneous adipose tissue (SAT) were collected from 9 autopsy cases. EAT- or SAT-conditioned medium was dropped onto the rat left atrial epicardial surface using an organo-culture system. EAT-conditioned medium induced atrial fibrosis in organo-cultured rat atrium with a progressive increase in the number of myofibroblasts. The profibrotic effect of EAT was greater than that of SAT. EAT in patients with AF induced a more significant atrial fibrosis than in those without. Treatment with human recombinant Angptl2 induced fibrosis in organo-cultured rat atrium, which was suppressed by concomitant treatment with Angptl2 antibody. Our results suggested that antagonizing the expression of Angptl2 in EAT could be a useful therapeutic approach to prevent AF.

**Keywords :** Epicardial adipose tissue, Atrial myocardial fibrosis, Inflammation, Angiotensin-like protein-2