

Title	Role of NPPB for recovery post ventricular assist device in paediatric dilated cardiomyopathy: Single-cell multiomics
Author(s)	久呉, 洋介
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105304
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	久 呉 洋 介
論文題名 Title	Role of NPPB for recovery post ventricular assist device in paediatric dilated cardiomyopathy: Single-cell multiomics (小児拡張型心筋症への補助人工心臓装着後の回復過程におけるNPPBの役割：シングルセルマルチオミクス解析)
論文内容の要旨 〔 目 的(Objective)〕 重症心不全患者に対する左室補助人工心臓（left ventricular assist device: LVAD）治療は、心移植への橋渡し（bridge to transplantation）として重要な役割を果たしている。一方で小児例においては、長期間に及ぶ移植待機入院や、免疫抑制薬による副作用の長期累積など多くの課題が存在するため、心移植に代わる治療戦略の確立が強く求められている。 拡張型心筋症(Dilated Cardiomyopathy: DCM)は小児心移植の主要な原因疾患であり、原因遺伝子変異を同定できない症例が40%以上を占めるなど、病態の多様性と難治性を特徴とするが、小児DCMの一部症例において、LVAD装着後に左室機能が回復し、LVAD離脱に至る症例が近年報告されている。このいわゆる「Bridge to Recovery-LVAD」は、小児心不全に対する新たな治療戦略となる可能性を示唆するものの、それを達成する集団の生物学的特徴や分子メカニズムは未だ十分に解明されていない。 本研究では、LVAD植込み時に採取した左室心筋臨床検体を用い、single-nucleus multiomicsによる網羅的解析を行うことで、小児DCM患者におけるLVAD治療後の左室機能回復に関連する分子基盤を明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 2013年から2023年にかけて当施設でLVADを導入した特発性DCM患児25例を対象とした。LVAD離脱後に安定した左室機能を維持した10例を回復群、心移植あるいは死亡に至った15例を非回復群として後方視的に解析した。各群から代表的な3例ずつ、計6例について、LVAD植込み時に採取した左室心筋組織を用いてsingle-nucleus RNA sequencingおよびATAC sequencingを実施した。さらに得られた候補遺伝子については、全25例を対象に組織学的および血清学的手法を用いて検証を行った。 Single-nucleus RNA解析では、回復群の心筋細胞においてNPPB、MYL7、PCDH9などの発現上昇が認められ、特にNPPBは最も高い発現量を示した。ATAC解析においても、NPPB遺伝子座におけるクロマチンアクセシビリティが回復群で有意に亢進していた（log₂ fold change = 1.17、p < 0.01）。さらに遺伝子オントロジー解析により、アポトーシス制御や細胞分裂調節に関連するパスウェイの変動が示された。 全症例での検証では、LVAD植込み直前の血中B型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は回復群で有意に高値であり（3,048 [642-6,032] vs. 732 [372-4,179] pg/mL、p = 0.04）、BNP値はLVAD補助後6か月時点での左室駆出率改善度と正の相関を示した。また、TUNEL染色による組織学的解析では、アポトーシス陰性心筋細胞の割合が回復群で高値であり（0.37 [0.19-0.48] vs. 0.21 [0.02-0.37]、p = 0.03）、心機能回復との関連が示唆された。 〔 総 括(Conclusion)〕 本研究では、小児DCMにおけるLVAD治療後の左室機能回復機構について、single-nucleusマルチオミクス解析を用いて探索的に検討した。左室機能回復を認めた症例では、LVAD装着時の心筋細胞においてNPPB発現が高値であり、血中BNPも高値を示し、さらにLVAD植込み時に採取した左室心筋組織において、非アポトーシス心筋細胞の比率が高いことが明らかになった。これらはBNPが有する抗アポトーシス作用がLVAD補助下での左室機能回復に関与している可能性、あるいはBNP値が左室機能回復を予測する臨床マーカーとして機能し得る可能性を新たに示唆するものであった。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 久呉 洋介			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	宮川 繁 署名
	副 査	大阪大学教授	坂田 泰史 署名
	副 査	大阪大学教授	島津 研三 署名

論文審査の結果の要旨

本研究は、小児拡張型心筋症において左室補助人工心臓（LVAD）治療後に心機能が回復する分子機構を明らかにすることを目的とし、単一細胞レベルのマルチオミクス解析を用いて検討したものである。LVAD治療後の心筋組織を解析した結果、心機能回復症例に特異的な遺伝子発現変化を同定し、特にNPPBを中心とした分子ネットワークが回復過程に重要な役割を果たす可能性を示した。本研究は、従来十分に解明されていなかった小児心不全の可逆性に分子生物学的根拠を与えるものであり、今後の治療戦略や新規治療標的の探索に重要な知見を提供する。以上の成果は学術的意義が高く、博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。