

Title	Circulating p53-Responsive MicroRNAs Are Predictive Indicators of Heart Failure After Acute Myocardial Infarction
Author(s)	松本, 専
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34203
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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

〔論文題名：Thesis Title〕

Circulating p53-Responsive MicroRNAs Are Predictive Indicators of Heart Failure After Acute Myocardial Infarction

(循環p53反応性マイクロRNAは心筋梗塞後心不全発症を予測する)

専攻名 : 内科系臨床医学
Division

学位申請者 : 松本 専
Name

〔目的(Purpose)〕

近年の急性期治療の進歩に伴い急性心筋梗塞 (AMI) の院内死亡率は減少傾向を認めるが、心筋梗塞後の心不全発症率は増加傾向を認めており、AMI生存退院後の虚血性心不全の予防は非常に重要な課題となっている。マイクロRNA (miRNA) とは、わずか20数塩基からなるnon-coding RNAであり、標的臓器において標的メッセンジャーRNAの翻訳制御や変性など様々な役割を果たす事が報告されている。近年循環血液中に安定して存在しているmiRNAが癌領域において診断・治療・予後におけるバイオマーカーとして活用できる可能性が報告されている。心臓領域においては、急性心筋梗塞の診断マーカーとして様々なmiRNAが提案されているが、心筋梗塞後心不全発症を予測するようなmiRNAは検討されていない。そこで我々は心筋梗塞後心不全発症を予測するような循環miRNAを同定する事を目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

1998年4月から開始している急性心筋梗塞症例の多施設共同前向き観察研究である大阪急性冠症候群研究会 (OACIS) の登録症例から血液解析・予後追跡調査に同意を得られた血清検体 (中央値：発症後18日) を用いた。心筋梗塞発症後1年以内に心不全を発症した群 (心不全発症群) と、これら心不全発症群と症例背景 (年齢・性別・古典的冠危険因子 (糖尿病の既往・高血圧の既往・脂質異常症の既往・喫煙歴)・梗塞サイズ・再灌流療法施行率・退院時処方率) をプロベンシティスコアを用いて調整させた対照群として、心筋梗塞を発症し生存退院後2年間は心血管イベントを起こさなかった群の2群を抽出して血清miRNA発現の差異を検討した。まず、7例対7例の一次スクリーニングにおいてTaqManアレイを用いて377種のmiRNAから14種のmiRNAを候補とした。続いて心不全発症群21例対対照群65例の合計86症例として、二次スクリーニングとし定量PCRを施行し差異を検討した。その結果、心不全発症群において血清miRNA-192レベルは対照群と比較して有意に高値であった ($p < 0.05$)。このmiRNA-192はこれまでp53に反応する事が報告されており、今回in vitroにおいてもp53の活性化に伴い細胞内miRNAの発現増加を確認し得た2つのmiRNA、miRNA-194とmiRNA-34aを追加候補とした。その結果、心不全発症群において対照群と比較して血清miRNA-194レベルと血清miRNA-34aレベルは共に高値を示した ($P < 0.01$)。これらのmiRNAは互いに相関関係を認めており、p53シグナル経路による心不全発症に関係している可能性が示唆された。更に血清miRNA-194レベルと血清miRNA-34aレベルは退院約1年後の心エコー上の左室拡張末期径と正の相関関係を認めた (miR-194: $r = 0.33$, $P = 0.01$, miR-34a: $r = 0.38$, $P = 0.003$)。一方、基礎的検討ではこれら3つのmiRNAを含む上清と共培養させると心筋細胞死が加速し、これら全てを抑制すると心筋生存性は向上した。更に、これら3つのmiRNAを用いた心不全予測精度において、ROC曲線の曲線下面積が0.68 (miRNA-192), 0.75 (miRNA-194), 0.72 (miRNA-34a) と良好な値を示した。

〔総括(Conclusion)〕

AMI生存退院時の血清中p53関連miRNAレベルは心筋梗塞後の心不全発症予測に有用である。

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松本 専	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 小室一哉
	副 査 梁木 宏 実
	副 査 熊ノ 郎 淳

論文審査の結果の要旨

近年の治療の進歩に伴い急性心筋梗塞（AMI）の院内死亡率は減少傾向を認めるが、AMI後の心不全発症率はむしろ増加傾向を認めている。マイクロRNA（miR）とは約20塩基からなるnon-coding RNAであり、循環血液中でも安定して存在し、かつ標的臓器において標的メッセンジャーRNAの翻訳制御など様々な役割を果たす事が明らかにされている。今回、急性心筋梗塞の多施設共同前向き観察研究を行っている大阪急性冠症候群研究会の血清検体を用いて、AMI後心不全発症を予測するmiRの同定を目的とした検討を行った。一次スクリーニングから14種のmiRを選出し、二次スクリーニングにおいて検証を行った結果、p53関連miRであるmiR-192が心不全発症群において高値を示した。既知のp53関連miRであるmiR-194とmiR-34aも同様に高値を示し、これらはROC曲線による評価でも良好な値を示した。基礎的検討でも3つのmiRは細胞死と関連を示した。以上の研究は、AMI生存退院時に心不全発症予測に有用な血清バイオマーカーの開発に寄与すると考えられ、本論文は学位に値するものと認める。