Osaka University Knowledge Archive

Title	Impact of microRNA Expression in Human Atrial Tissue in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Cardiac Surgery
Author(s)	西, 宏之
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53912
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	西　宏之
論文題名 Title	Impact of microRNA Expression in Human Atrial Tissue in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Cardiac Surgery （心房細動と心房組織におけるマイクロRNA発現との関連―開心術での検討―）

論文内容の要旨

〔目　的〕

心房細動は65歳以上の約5%、85歳以上の約7%に認められる最も多い不整脈であるが、その発症や制御には炎症や線維化、酸化とストレス、自律神経や神経体液性因子といった種々の因子が関与していると考えられており、詳細なメカニズムは明らかにされていない。人工心肺を用いる心臓血管外科手術（開心術）においても、術後約20%に認められる周術期心房細動発症のメカニズムや心房細動根治手術であるメイズ手術の適応、効果判定について不明な点が多い。最近タンパク質をコードしない22塩基程度の1本鎖RNAであるmicroRNA（マイクロRNA）が遺伝子発現を調整していることがわかっており、これが心房細動の発症や制御に関連しているとの報告が動物実験を中心に増えているが、臨床検体を用いた報告は未だ少ないのが現状である。本研究では、心房細動の発症と心房組織におけるマイクロRNAの発現との関連があるとの仮説に基づき、心房組織におけるマイクロRNA発現と心房細動との関連性について、メイズ手術対象症例や術前洞調律の開心術症例を用いて検討した。

〔方法ならびに成績〕

当科にてメイズ手術を含む開心術を施行し、右心房組織を採取した29例を対象とした。これらをメイズ手術不成功または慢性心房細動のA群（n=6）、メイズ手術成功のB群（n=10）、洞調律のC群（n=13）に分け検討を行った。また、A群とB群の16例を術前心房細動群とし、術前洞調律群であるC群との比較検討を行った。

採取組織をマイクロRNA検討用と病理組織学的検討用に分割して検討した。まず、マイクロRNA用に採取した組織にて術前心房細動群と洞調律群において、microarrayにより心房細動に関連するマイクロRNAを網羅的に解析した。次にmicroarrayにより指摘されたマイクロRNAについて、RT-PCR法を用いて定量評価を行った。更に術前心房細動症例の血漿サンプルと正常コントロールとの比較検討も行った。病理組織学的検討用に採取した心房組織については、マッソントリクローム染色を行い、画像解析ソフトを用いて任意の10視野の平均の心房組織における線維化率を算出した。

microarrayでは、マイクロRNA1, 21, 22, 23, 24, 26, 29,30,125, 133, 146, 195, 199, 208, 214, 221, 328, 499, 590, and let7fの発現が術前心房細動群（A群+B群）において術前洞調律群（C群）と比べ上昇しており、特にマイクロRNA21, 23b, 199b, 208bの発現が上昇していた。これらの中ではRT-PCR法においてマイクロRNA21（1.9倍）、マイクロRNA208b（4.2倍）の発現が心房細動群で有意に上昇していた。マイクロRNA21の発現に関しては、洞調律のC群に比べ、B群からA群へと段階的な発現の上昇が見られた（A群：2.1倍、B群：1.8倍、C群:1.0倍）。血漿サンプルの検討では、正常コントロール群と比べ、心房細動患者の血漿中マイクロRNA21の発現が有意に低値であった。

心房組織の線維化率は、C群からA群にかけて段階的に上昇しており（A群: 43.0±12.9%, B群: 21.3±6.1%, C群: 11.9±3.1%）、マイクロRNA21と有意な相関関係を認めた（$r=0.508, p<0.05$）。心房細動の線維化率とメイズ手術の成功率との間に相関関係を認めた。

〔総　括〕

本研究により心房組織におけるマイクロRNA21の発現と心房細動の発症との関連の可能性が示された。マイクロRNA21の発現は心房組織の線維化と相関しており、心房細動の線維化は心房細動の発症やメイズ手術の成功率に影響していると考えられた。以上より、心房組織におけるマイクロRNA発現が心臓血管外科手術における有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　西　宏之

論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	澤　芳樹
	副　査	大阪大学教授	中谷　敏
	副　査	大阪大学教授	坂田泰史

論文審査の結果の要旨

【背景】心房細動は65歳以上の約5%、85歳以上の約7%に認められる最も多い不整脈であるが、その発症や制御に関する詳細なメカニズムは明らかにされていない。また、人工心肺を用いる心臓血管外科手術(開心術)においても、心房細動根治手術であるメイズ手術の適応、効果判定について不明な点が多い。本研究では遺伝子発現を調整しているタンパク質をコードしない22塩基程度の1本鎖RNAであるmicroRNA(マイクロRNA)に心房細動の発症と心房組織におけるマイクロRNAの発現との関連があるとの仮説に基づき、心房組織におけるマイクロRNA発現と心房細動との関連性について、メイズ手術対象症例や術前洞調律の開心術症例を用いて検討した。

【方法】メイズ手術を含む開心術を施行し、右心房組織を採取した29例を対象とした。これらをメイズ手術不成功または慢性心房細動のA群(n=6)、メイズ手術成功のB群(n=10)、洞調律のC群(n=13)に分け検討を行った。また、A群とB群の16例を術前心房細動群とし、術前洞調律群であるC群との比較検討を行った。まず、採取組織はマイクロRNA検討用と病理組織学的検討用に分割。マイクロRNA用に採取した組織にてmicroarrayにより心房細動に関連するマイクロRNAを網羅的に解析し、microarrayにより指摘されたマイクロRNAについて、RT-PCR法を用いて定量評価を行った。更に術前心房細動症例の血漿サンプルと正常コントロールとの比較検討も行った。病理組織学的検討としては、マッソントリクローム染色を行い、画像解析ソフトを用いて任意の10視野の平均の心房組織における線維化率を算出した。

【結果】 microarrayでは、マイクロRNA1, 21, 22, 23, 24, 26, 29,30,125, 133, 146, 195, 199, 208, 214, 221, 328, 499, 590, and let7fの発現が術前心房細動群(A群+B群)において術前洞調律群(C群)と比べ上昇しており、特にマイクロRNA21, 23b, 199b, 208bの発現が上昇していた。これらの中ではRT-PCR法においてマイクロRNA21(1.9倍)、マイクロRNA208b(4.2倍)の発現が心房細動群で有意に上昇していた。マイクロRNA21の発現に関しては、洞調律のC群に比べ、B群からA群へと段階的な発現の上昇が見られた(A群：2.1倍、B群：1.8倍、C群:1.0倍)。血漿サンプルの検討では、正常コントロール群と比べ、心房細動患者の血漿中マイクロRNA21の発現が有意に低値であった。心房組織の線維化率は、C群からA群にかけて段階的に上昇しており(A群: 43.0±12.9%, B群: 21.3±6.1%, C群: 11.9±3.1%)、マイクロRNA21と有意な相関関係を認めた($r=0.508, p<0.05$)。心房細動の線維化率とメイズ手術の成功率との間に相関関係を認めた。

【まとめ】 本研究により心房組織におけるマイクロRNA21の発現と心房細動の発症との関連の可能性が示された。マイクロRNA21の発現は心房組織の線維化と相関しており、心房細動の線維化は心房細動の発症やメイズ手術の成功率に影響していると考えられた。以上より、心房組織におけるマイクロRNA発現が心臓血管外科手術における有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

上記研究は、今後の心房細動のメカニズムの解明や心臓血管外科手術の臨床上有用な因子として貢献する可能性が高いと考えられ、学位に値するものと認める。