



Title	A Development of Nucleic Chromatin Measurements as a New Prognostic Marker for Severe Chronic Heart Failure
Author(s)	神崎, 万智子
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55765
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。

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	神崎 万智子
論文題名 Title	A Development of Nucleic Chromatin Measurements as a New Prognostic Marker for Severe Chronic Heart Failure (重症慢性心不全の新しい予後予測指標となりうる心筋細胞核クロマチン計測法の開発)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 心不全重症度評価(予後規定因子)として、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)を始めとする多くの指標が知られている。一方、重症心不全の治療抵抗性や心機能不可逆性の指標としては、未だ多くの議論が重ねられている。病理指標に着目しても、心筋細胞形態や心筋線維化面積率・線維化タイプが予後予測因子であるとする報告や、予測しえないとの報告が混在しているのが現状である。 また、左室補助循環は、適応症例において最重症心不全の最終治療手段として標準治療となっている。しかし、最重症症例の補助循環の必要性を見分ける指標は未だ不十分であるため、心臓死や心不全悪化を防ぐために心機能の可逆性(reverse remodeling viability)を正確に知り得る指標の開発が望まれている。 現在までに我々が実施した病理学的検証の中で、新たに得られた心筋細胞核クロマチンの微細構造に関する知見をもとに、心筋細胞核クロマチン構造の定量評価法を新規に開発し、その評価法により拡張型心筋症症例の予後を予測することができるかを検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 対象は、2009年4月から2013年2月まで、大阪大学医学部附属病院で右室心筋生検を施行したNYHA (New York Heart Association) 分類Ⅱ度以上かつ左室収縮能35%以下の拡張型心筋症患者63名。心筋組織電子顕微鏡標本から観察される心筋細胞核クロマチン形態を定量評価するために新たに開発したクロマチン電子密度自動計測法を利用し、心筋生検12か月以内の心臓イベント(左室補助人工心臓装着または心臓死)の発生との関連性や、BNPなど従来の心不全指標との関連性について検討した。 核内及び核膜周囲クロマチン形態に着目したところ、拡張型心筋症患者の心筋細胞核は、A群(核周囲クロマチンの不整・間隙拡大、癒合したクロマチン粒子を呈する)とN群(A群以外)の2群に分けることができた。 A群全例(11例)において、12か月後のイベント発生率が有意に高かった($p<0.01$)。 更にN群(52例)の心筋細胞核クロマチン形態を、独自の自動デジタル解析指標(核内クロマチンスコア・核膜周囲クロマチンスコア)を用いて解析した結果、2つのクロマチンスコアが低値を示す症例において、心筋生検12か月後以内にイベントが有意に発生していた。 また、これらのクロマチンスコアは、ともに従来の心不全臨床指標とは相関を認めず、より鋭敏な予後予測指標である可能性が示唆された。 〔総括(Conclusion)〕 心筋細胞核クロマチン構造の定量解析を行うことにより、拡張型心筋症心不全患者の12か月後の心イベント(補助循環装着、心臓死)を予測することができ、重症心不全治療方針の策定に有用であ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) 神崎 万智子		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	坂田 泰史
	副 査 大阪大学教授	築木 宏実
	副 査 大阪大学教授	猪阪 孝隆

論文審査の結果の要旨

心不全重症度評価(予後規定因子)として多くの指標が知られているが、重症心不全の心機能不可逆性や補助循環の必要性を見分ける指標としては、未だ多くの議論が重ねられている。心臓死や心不全悪化を防ぐために予後を正確に知り得る指標の開発が望まれている。

本研究では、拡張型心筋症患者の心筋組織電子顕微鏡標本から観察しえる心筋細胞核クロマチン構造を、新規に開発した定量評価法を用いて解析し、その評価指標により心筋生検12か月以内の心臓イベント(左室補助人工心臓装着または心臓死)を予測できる可能性を示している。また、この評価指標は、従来の心不全予後予測指標より鋭敏な指標である可能性を示している。

心筋細胞核クロマチン構造の定量解析という新たな手法を用いることにより、拡張型心筋症心不全患者の予後を予測することができ、重症心不全治療方針の策定に有用となる可能性を示した本研究は、学位の授与に値すると思われる。