

論 文 要 旨

Dynamics of Soluble Thrombomodulin and Circulating miRNAs in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation

高周波カテーテルアブレーション治療を施行した心房細動患者における

可溶性トロンボモジュリンと循環 miRNA の動態

波野 史典

【序論及び目的】

心房細動 (AF) は最も一般的な不整脈の一つであり、加齢により罹患率は増加する。AF は心源性脳梗塞の原因になることも多いため、早急な治療介入が重要である。現在の AF に対する薬物療法の主流は、直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants : DOAC) による抗凝固療法である。AF 患者の DOAC の内服により心原性脳梗塞予防は可能であるが、同時に脳出血のリスクが上昇する。また、AF を完治に導く治療法ではない。現在、カテーテルアブレーション治療が AF の完治を見込める唯一の治療法である。AF を洞調律化することで、心機能の改善、塞栓症の予防となるだけでなく、血管内のずり応力増加による血管内皮機能障害の抑制・機能回復効果も期待されている。しかしながら、アブレーションによる効果判定は、心電図による洞調律化の所見のみであるため、的確なアブレーション治療効果、術後予後判定のバイオマーカーが模索されている。

今回我々は、血管内皮機能評価のバイオマーカーとして4種類の血中分子、マイクロ RNA (microRNA) そしてその前駆体の primary microRNA に焦点を当てて、心房細動アブレーション前後のこれら分子らの変化を検討し、新たな心房細動アブレーションにおけるバイオマーカーの確立を目的とした研究を行った。

【材料及び方法】

鹿児島大学病院にて2014年11月から2015年8月の間で薬剤抵抗性 AF に対し complex fractionated atrial electrogram (CFAE) を指標としてカテーテルアブレーション治療を施行した78例を対象とした。アブレーション治療施行前と施行後6か月に上腕より静脈採血を行い、血清と血漿を採取して4種類の分子、asymmetric dimethylarginine (ADMA) 、soluble thrombomodulin (s-TM) 、high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) 、total plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の測定を行った。また得られた血清から total RNA を抽出し、real time PCR にて3種類の microRNAs (miR-22、miR-126、miR-142) 、および各々の前駆体である primary microRNAs (pri-miR-22、pri-miR-126、pri-miR-142) の測定を行った。

アブレーション術後6か月の外来受診の状態で成功群、再発群に分類し、測定された各パラメーター値の比較検討を統計学的に行った。尚、有意水準については Bonferroni 法により、各パラメーターの群間解析、アブレーション前後解析は $P < 0.0025$ を有意とし、パラメーター間の相関解析は $P < 0.0042$ を有意とした。

【結果】

アブレーション術後6か月にて成功群は32名(41%)、再発群は46名(59%)であった。術前の患者背景の比較では、左房径(LAD)は再発群に比べ成功群で短く(42.88 ± 5.71 mm vs. 38.51 ± 5.69 mm; $P = 0.003$)、左房容積(LAV)は再発群に比べ成功群で有意に小さかった(76.49 ± 23.84 mL vs. 57.36 ± 20.11 mL; $P < 0.001$)。

術前の両群間における各パラメーター値の比較では、s-TM値が再発群に比べ成功群で高値であり(10.28 ± 2.78 U/mL vs. 11.55 ± 2.92 U/mL; $P = 0.030$)、hs-CRP値が再発群に比べ成功群で低値であった(187.7 ± 371.4 mg/dL vs. 120.5 ± 245.5 mg/dL; $P = 0.038$)。また、術前のmicroRNAsそしてprimary microRNAsの両群間の発現レベルに有意差は見られなかった。術前s-TM値におけるAF再発についてROC解析を行い($AUC = 0.645$)、AF再発に対するカットオフ値を10.07 U/mLと設定したところ、感度および特異性はそれぞれ68.8%および58.7%であった。

術前と術後6か月の各パラメーター値の比較ではs-TM値とPAI-1値は成功群、再発群共に術前に比べ術後6か月にて有意に増加した($P < 0.001$)。また、術前と術後6か月の比較にてmicroRNAsは有意な変化がみられなかったものの、pri-miR-126の発現レベルは、再発群においてのみ有意に減少した(3.394 ± 4.831 vs. 0.941 ± 0.438 ; $P < 0.001$)。

各パラメーターの術前と術後6か月の変化量における相関関係については、miR-22とmiR-126間で強い正相関を認め($R = 0.873$, $P < 0.001$)、同様にpri-miR-22とpri-miR-126間でも正相関を認めた($R = 0.298$, $P = 0.008$)。しかしながらmiR-22とpri-miR-22間、miR-126とpri-miR-126間では相関関係は見られなかった。また、s-TM値の変化量はmiR-22、miR-126と逆相関し($R = 0.341$, $P = 0.002$; $R = 0.255$, $P = 0.024$)、ADMA値の変化量はmiR-22、miR-126と正相関していた($R = 0.533$, $P < 0.001$; $R = 0.510$, $P < 0.001$)。さらに、pri-miR-126の変化量は、s-TM値の変化量と逆相関し($R = -0.320$, $P = 0.004$)、hs-CRP値の変化量と正相関していた($R = -0.299$, $P = 0.008$)。

【結論及び考察】

本研究で得られた主な所見は以下の通りであった。(1) 成功群における術前のs-TM値は、再発群より高値であった。(2) s-TM値とPAI-1値は術前に比べ術後6ヶ月にて増加した。(3) pri-miR-126は術後6ヶ月にて再発群においてのみ減少した。

Thrombomodulinは内皮細胞膜表面上に発現し、血栓症の調節に中心的な役割を果たしており、s-TMは内皮損傷のバイオマーカーとして認識されている。今回、成功群における術前のs-TM値が再発群より高値であったことについては、内皮損傷ではなく再発群の内皮機能低下を示唆していると考えられた。

AFの発生におけるmicroRNAの関与についてのメカニズムは完全には明らかになっていない。miR-126は主に内皮細胞および血小板において発現しており、末梢血液中のmiR-126は内皮機能マーカーと考えられる。今回、アブレーション治療前後においてmiR-126の有意な変化は見られなかったが、pri-miR-126は再発群においてのみ術後6ヶ月にて有意に減少し、pri-miR-126が、AF再発における独立した有用なパラメーターであり得ることが示唆された。

成功群の術前s-TMが再発群に比べ高値であったこと、さらにpri-miR-126の発現レベルが再発群で減少したことからAFアブレーションの奏功に血管内皮機能が重要な役割を果たしていることが示唆され、血中のs-TMおよびpri-miR-126の測定がAFアブレーション効果判定を反映するための有用なツールであった。