

論文審査の要旨

報告番号	総研第 152 号	学位申請者	波野 史典
審査委員	主査	林 敬人	学位
	副査	垣花 泰之	副査
	副査	郡山 千早	副査
			博士 (医学)
			西尾 善彦
			浅川 明弘

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)

心房細動 (AF) は不整脈の一つで心源性脳梗塞の原因になる頻度が高いことより、早急な治療介入が重要とされる。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が、その治療効果判定は心電図による洞調律化の所見のみで行われるため、アブレーション治療効果、治療後予後判定の的確なバイオマーカーが模索されている。今回、申請者らは、血管内皮機能評価のバイオマーカーが AF アブレーション治療における治療後予後評価の代替バイオマーカーとなる可能性を考え、4 種類の血中分子 (total plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)、asymmetric dimethylarginine (ADMA)、soluble thrombomodulin (s-TM)、high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP))、血管内皮機能に関連する microRNAs (miR-22、miR-126、miR-142)、そしてその前駆体である primary microRNA (pri-miR-22、pri-miR-126、pri-miR-142) に焦点を当て、薬剤抵抗性 AF に対し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、アブレーション治療前と治療後 6 か月に末梢静脈より採血を行い、治療後 6 か月に非再発群、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行った。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) アブレーション治療前の非再発群、再発群間の比較では、s-TM 値が再発群に比べ非再発群で高値 ($p=0.030$) であり、hs-CRP 値が再発群に比べ非再発群で低値 ($p=0.038$) であった。また、治療前と治療後 6 か月の比較では治療後の pri-miR-126 の発現レベルが、再発群においてのみ減少 ($p<0.001$) した。この結果より、s-TM、hs-CRP、pri-miR-126 は各々、アブレーション治療における予後予測因子となる可能性があると考えられた。
- 2) 今回検討した各 microRNA と対応する各 primary microRNA 間の相関は認められず、それぞれの血中動態は異なることが示唆された。このことから primary miRNA は、独立した新たなバイオマーカーに成り得ることが示唆された。
- 3) 治療前後の miR-22 の変化量と s-TM の変化量は負の相関 ($r=-0.341, p=0.002$) があり、miR-22 が s-TM あるいは TM の発現を制御する可能性が示唆された。
- 4) 治療前後の miR-22 及び miR-126 の変化量と ADMA の変化量はそれぞれ正相関 ($r=0.533, p<0.001$; $r=0.510, p<0.001$) しており、miR-22 及び miR-126 と ADMA の間に相互作用、制御機構が存在する可能性が示唆された。

今回、申請者らは AF アブレーション治療において s-TM、hs-CRP、pri-miR-126 が治療後の予後予測因子となる可能性を初めて見出した。また、microRNA と対応する primary microRNA の血中動態の相違から、primary miRNA が独立した新たなバイオマーカーとなり得る可能性を見出した点において非常に興味深く、今後の臨床応用が期待される。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。