

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 山田 亮 |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 甲第 1257 号 |
| 学位授与の日付 | 2021年3月14日 |
| 学位論文題名 | Effect of cardiac rehabilitation on circulating microRNAs expressions in heart failure: a preliminary study 「心不全患者の血清マイクロRNAにおける心臓リハビリテーションの影響に関する予備研究」 Fujita Medical Journal. in press |
| 指導教授 | 井澤 英夫 |
| 論文審査委員 | 主査 教授 高木 靖 副査 教授 長崎 弘 教授 伊藤 弘康 |

論文内容の要旨

【緒言】

本邦では心不全患者が急増している。心不全患者の生命予後改善および入院予防を進めるために運動療法が極めて重要であることを示すエビデンスが蓄積されつつある。しかし、運動療法の分子メカニズムは未だ明らかではない。マイクロRNA(miRNA)は、分化、増殖、アポトーシスなどの細胞過程に関係しており、また血清中でもmiRNAが存在していることから様々な疾患のバイオマーカーとしての臨床応用に期待が高まっている。

【目的】

心不全患者の運動療法前後で発現が変化する血清miRNAを同定することで運動療法の分子メカニズムを解明すること。

【対象】

藤田医科大学ばんだね病院に心不全増悪で入院した左室駆出率が低下した心不全患者3例(60.0±12.2歳；平均±SD)と健常対照3例(58.7±0.6歳)を対象とした。

【方法】

心不全患者群は入院中に血行動態が安定した後、20分間の自転車エルゴメーターを1日2回、週5日、14日間の運動療法を実施した。心不全患者群の運動療法前後、および健常対照群3例の血清中における2565個のmiRNA発現についてマイクロアレイにより網羅的に比較検討した。マイクロアレイにより得られたmiRNA発現の比較ではボルケーノプロットを作成し、発現レベルの変化倍率が> 2または<0.5、かつp値<0.05の場合に有意と定義した。本研究は藤田医科大学医学研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

【結果】

運動療法前の心不全患者群では、健常対照群と比較して41個の血清miRNAの発現が有意に低下し、20個のmiRNAの発現が有意に亢進した。次に心不全患者群における運動療

法前後の血清miRNAの発現を比較検討した結果、3個の血清miRNAの発現が有意に低下し、2個の血清miRNAの発現が有意に亢進した。これらの中でmiR-125b-1-3pの発現は心不全患者群では有意に低下し、運動療法後は有意に発現が亢進した。またmiR-1290の発現は心不全患者群では有意に亢進し、運動療法後は有意に発現が低下した。さらに運動療法により心不全患者群の血清NT-proBNP濃度は有意に改善した。

【考察】

本研究において、心不全患者のmiR-125b-1-3p, miR-1290の2種類の血清miRNAの発現が運動療法後により正常方向へ有意に変化することが認められた。miR-125ファミリーはミトコンドリアのアポトーシス過程に関与することが報告されている。本研究において運動療法後にmiR-125の発現が亢進した結果からは、運動療法が心筋アポトーシスを抑制している可能性が示唆される。また、miR-1290は低酸素状態下における細胞の生存に関与することが報告されている。本研究において運動療法後にmiR-1290の発現が減少した結果からは、運動療法により骨格筋細胞の低酸素状態への抵抗性が改善している可能性が示唆される。本研究では、さらにmiR-24, -196b, -30の発現が統計学的に有意ではないものの正常方向へ変化する傾向が認められた。miR-24が心筋細胞のアポトーシス抑制に関与すること、miR-196bが骨格筋ミトコンドリア機能の改善に関与すること、miR-30が線維化抑制に関与することが報告されている。これらは、心筋リモデリング抑制、骨格筋ミトコンドリア機能改善等、運動療法の臨床における有効性と一致しており、今後はサンプル数を増やし、定量的PCRを用いて更なる解析を進める予定である。

【結語】

心不全患者において運動療法により2個の血清miRNAの発現が正常方向へ変化することが示された。血清miRNAの発現解析により運動療法の分子メカニズム解明に寄与できる可能性があると考えられる。

論文審査結果の要旨

心不全患者に対する運動療法の分子メカニズムは未だ不明であるが、マイクロRNA(miRNA)は、細胞の分化、増殖、アポトーシスなどに関係しているとされ、血清中のmiRNAが心不全のバイオマーカーとして臨床応用されることに期待が高まっている。

本研究は、左室機能が低下した心不全患者3例と健常対照者3例を対象とした。血行動態が安定した状態で、20分間の自転車エルゴメーターを1日2回、週5日、14日間の運動療法を実施した後、患者の血清中における2565個のmiRNA発現をマイクロアレイにより網羅的に比較検討した。運動療法前の心不全患者群では、健常対照群と比較して41個の血清miRNAの発現が有意に低下し、20個のmiRNAの発現が有意に亢進した。心不全患者群における運動療法前後の血清miRNAの発現を比較検討した結果、3個の血清miRNAの発現が有意に低下し、2個の血清miRNAの発現が有意に亢進していた。これらの中で、miR-125b-1-3pは運動療法後有意に発現が正常方向へ亢進し、miR-1290は運動療法後有意に発現が正常方向に低下した。

運動療法により改善することが示された2つの血清miRNAは、ミトコンドリアのアポトーシス過程や低酸素状態下における細胞の生存に関与するとされており、運動療法が心筋アポトーシスを抑制し、心筋細胞の低酸素状態への抵抗性を改善していることが示唆された。本研究により、血清中のmiRNAが運動療法の分子メカニズム解明に寄与できる可能性があることが示され、学位論文として十分な内容と評価した。