

論文内容要旨

Plasma MicroRNAs as Noninvasive Diagnostic Biomarkers in Patients with Brugada Syndrome
(ブルガダ症候群の患者における非侵襲的診断バイオマーカーとしての血漿中 miRNA)

PLOS ONE, in press

主指導教員：中野 由紀子教授

(医系科学研究科 循環器内科学)

副指導教員：東 幸仁教授

(原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害病理)

副指導教員：吉栖 正生教授

(医系科学研究科 心臓血管生理医学)

池内 佳裕

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

ブルガダ症候群はタイプ 1 心電図 (V1~V3 誘導における coved 型 ST 上昇) の確認により診断されるが、ブルガダ症候群患者は心電図が日内変動を示すため診断に苦慮することがある。タイプ 1 心電図が確認されていないかかったブルガダ症候群患者が致死的不整脈を発症する事例も報告されており、当院においても同様の事例を経験したことがある。

ブルガダ症候群において SCN5A 遺伝子の変異が主要な原因遺伝子として報告されており、その他にもいくつかの遺伝子変異が原因遺伝子として疑われている。一方で、最多である SCN5A 遺伝子の変異についても変異保有率は 11~28%にとどまり、その他の遺伝子変異の保有率は稀であるため、ブルガダ症候群症例の 7 割程度は原因が明らかにされていない。

以上の如くブルガダ症候群の診断およびリスク評価については依然として多くの課題が残されている。

近年遺伝子の発現を制御する機能性非コード RNA であるマイクロ RNA が注目されている。マイクロ RNA はヒトにおける各種疾患の生理的あるいは病理学的過程を調節すると言われており、血漿中に存在する細胞外マイクロ RNA は様々な疾患のバイオマーカーとして注目されている。循環器領域においても各病態でマイクロ RNA がバイオマーカーとして報告されており、いくつかのマイクロ RNA において不整脈やイオンチャネルとの関連が報告されている。

そこで我々は細胞外マイクロ RNA がブルガダ症候群の診断のためのバイオマーカーになるという仮説を立てて検討を行った。

【方法】

まず日本人のブルガダ症候群患者 70 人および日本人の年齢および性別をマッチさせた健常対照 34 人をスクリーニングコホートとして登録した。全 RNA の抽出およびマイクロ RNA の検出には東レ社製のアレイキットを用いた。結果として 2555 のマイクロ RNA が検出され、ブルガダ症候群患者と健常対照の間でマイクロ RNA の発現量について比較した。更に RT-PCR を行った上で顕著にアップレギュレートあるいはダウンレギュレートしているマイクロ RNA がないか検討した。その後日本人のブルガダ症候群患者 72 人および日本人の年齢および性別をマッチさせた健常対照 56 人をレプリケーションコホートとして検証を行った。

【結果】

ブルガダ症候群患者は健常対照と比較して 8 種のマイクロ RNA (hsa-miR-223-3p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-221-3p, hsa-miR-4485-5p, hsa-miR-550a-5p, hsa-miR-423-3p, hsa-miR-23a-3p, and hsa-miR-30d-5p) の発現量が低下しており、1 種のマイクロ RNA (hsa-miR-873-3p) の発現量が増加していた。多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ 3 種のマイクロ RNA (hsamiR-423-3p, hsa-miR-223-3p, and hsa-miR-23a-3p) が独立してブルガダ症候群と関連していた ($P < 0.0001$)。クロスバリデーションを行った上で ROC 曲線を作成したところ、AUC は 0.871 と良好で感度および特異度はそれぞれ 83.5%と 81.1%であった。

【結語】

いくつかの血漿中マイクロ RNA はブルガダ症候群の非侵襲的バイオマーカーとなり、構築されたロジスティックモデルはブルガダ症候群の識別に有用であった。