

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	池内 佳裕
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主 査	教授 高橋 信也	印	
審査委員	教授 有廣 光司		
審査委員	講師 小久保 博樹		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>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、ブルガダ症候群の患者は心電図が日差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かったブルガダ症候群の患者が致死的不整脈を発症する事例も報告されている。</p> <p>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原因遺伝子が報告されている。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が 11～28%にとどまり、その他の遺伝子については変異保有率がまれであるため、ブルガダ症候群の症例の 7 割程度は原因が明らかにされず、ブルガダ症候群は遺伝子診断が出来ない疾患である。</p> <p>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。</p> <p>近年、遺伝子の発現を制御する機能性非コード RNA である miRNA が注目されている。miRNA 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 miRNA 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、いくつかの miRNA が心不全、不整脈やイオンチャネルとの関連が報告されている。</p> <p>そこで申請者らは、血漿中 miRNA 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。</p> <p>まず、日本人のブルガダ症候群の患者 70 人および日本人の年齢と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 miRNA 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 種類の miRNA が検出され、ブルガダ症候群の患者と健常対照の間で miRNA の発現量について比較した。ブルガダ症候群の患者は健常対照よりも 8 種類の miRNA(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, hsa-miR-30d-5p)の発現量が減少しており、1 種類の miRNA(hsa-miR-873-3p)の発現量が増加していた。更に RT-PCR を行い検証したところ、6 種類の miRNA(hsa-miR-223-3p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-221-3p, hsa-miR-423-3p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-30d-5p)の発現量が減少していた。その後、日本人のブルガダ症候群の患者 72 人</p>			

および日本人の年齢と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い同様の結果を得た。

ロジスティック回帰分析で多変量解析を行ったところ、3 種類の miRNA(hsa-miR-423-3p、hsa-miR-223-3p、hsa-miR-23a-3p)が独立してブルガダ症候群と関連していた($P < 0.0001$)。交差検証を行った上で ROC 曲線を作成したところ、AUC は 0.834 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。

以上の結果から、3 種類の血漿中 miRNA(hsa-miR-423-3p、hsa-miR-223-3p、hsa-miR-23a-3p)がブルガダ症候群を識別するための予測モデル構築に有用であることが分かった。本論文は、これらの血漿中 miRNA がブルガダ症候群の非侵襲的バイオマーカーとなる可能性があることを示した非常に臨床的意義のある研究である。審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士(医学)の学位を授与するのに十分な価値があるものと認めた。