

氏 名（本 籍）	佐 竹 敦 史	（ 岐 阜 県 ）
学 位 の 種 類	博 士（医学）	
学 位 授 与 番 号	甲第 1278 号	
学 位 授 与 日 付	令和 6 年 9 月 18 日	
学 位 授 与 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学 位 論 文 題 目	An Increase in Plasma MicroRNA-143 Levels in the Acute Phase is Positively Correlated with Recovery of Cardiac Function in the Chronic Phase in Patients with Acute Myocardial Infarction	
審 査 委 員	（主査）教授	土 井 潔
	（副査）教授	道 上 知 美 教 授 紙 谷 義 孝

論 文 内 容 の 要 旨

【目的，緒言】

急性心筋梗塞（AMI）は，日本人の主要な死因のひとつである。AMI 患者に対する第一選択治療は，発症早期に経皮的冠動脈インターベンション(PCI)により閉塞した冠動脈を再灌流し，回復可能な心筋細胞を救うことである。AMI により多数の心筋細胞が失われて梗塞サイズが拡大すると，左室機能障害や左室拡大（リモデリング）を引き起こし，心不全に至る。AMI 後の左室駆出率（LVEF）の回復の程度や AMI 後 6 か月における左室拡大は長期予後と関連していることが報告されている。したがって，AMI 後の予後をより良好にするためには，左室機能の改善または左室拡大の抑制が必要である。

microRNA (miR) -143 と miR-145 は平滑筋細胞や心臓に多く存在するが，AMI 患者におけるそれらの挙動や生理的役割は明らかにされていない。AMI 発症の過程では，miR-143 と miR-145 を含む血管平滑筋細胞や心筋細胞が破壊されるため，miR-143 と miR-145 は循環末梢血中に放出される可能性がある。そこで，本研究では，AMI 患者を対象に，急性期における血漿中 miR-143 および miR-145 濃度の変化を測定し，発症から 6 ヶ月後の慢性期における左室機能との関係を検討した。

【対象と方法】

岐阜市民病院または岐阜大学病院に入院し PCI で治療された AMI 患者のうち，6 か月間の追跡が可能であった 25 症例を対象とした（AMI 群）。対照群は有意な冠動脈狭窄のない患者 20 症例とした（Control 群）。AMI 群は入院 0 日目と 7 日目に血漿 miR-143 および miR-145 濃度を測定した。miR は定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応による TaqMan microRNA アッセイと THUNDERBIRD Probe qPCR Mix を用いて測定した。心臓超音波検査を AMI 群の急性期（7 日以内）と慢性期（6 か月）に行い，LVEF，左室収縮末期径（LVSD），左室拡張末期径（LVDd）を測定した。

【結果】

①血漿 miR-143 濃度と血漿 miR-145 濃度は Control 群($0.04792 \pm 0.02032\Delta Ct$)と比較し AMI 発症 7 日目で統計学的に有意に高値を示した（血漿 miR-143 濃度 $0.1071 \pm 0.04861\Delta Ct$ ，血漿 miR-145 濃度 $0.1043 \pm 0.05346\Delta Ct$ ）。また，miR-143，miR-145 とともに AMI 発症 0 日目（血漿 miR-143 濃度 $0.06605 \pm 0.04427\Delta Ct$ ，血漿 miR-145 濃度 $0.06351 \pm 0.03372\Delta Ct$ ）より 7 日目が有意に高値であった。

②急性期の血漿 miR-143 濃度の増加 ($\Delta miR-143$) と急性期から慢性期への LVEF の変化 ($\Delta LVEF$) との間には正の相関があった。急性期の血漿 miR-145 濃度の増加 ($\Delta miR-145$) と $\Delta LVEF$ の間には正相関の傾向があるものの，有意差は見られなかった。AMI 患者のうち，6 ヶ月後の慢性期で LVEF が上昇ま

たは変化がない症例 ($\Delta\text{LVEF} \geq 0$ 群, 16 例) と, 低下した症例 ($\Delta\text{LVEF} < 0$ 群, 9 例) に分けたところ, 急性期の $\Delta\text{miR-143}$ は $\Delta\text{LVEF} \geq 0$ 群で $\Delta\text{LVEF} < 0$ 群より有意に高かった (それぞれ 0.05665 ± 0.03401 , $0.0125 \pm 0.03531 \Delta\text{Ct}$; $P < 0.01$)。

③ $\Delta\text{miR-143}$, $\Delta\text{miR-145}$ と, 急性期から慢性期への LVSD の変化 (ΔLVSD ; 6 ヶ月後の LVSD -急性期の LVSD) あるいは急性期から慢性期への LVDd の変化 (ΔLVDd ; 6 ヶ月後の LVDd -急性期の LVDd) との間には相関関係は認められなかった。

④ 慢性期の ΔLVEF に影響すると考えられる多くの因子を多変量解析で検討したところ, $\Delta\text{miR-143}$ のみが慢性期の ΔLVEF に有意に影響することがわかった。

【考察】

AMI では miR-143 と miR-145 を含む心筋や心筋の血管系がダメージをうけるため, 心筋内の miR-143 と miR-145 は末梢循環血液中に放出されると考えられる。血漿中の miR-143 と miR-145 の濃度は AMI 後に同程度に上昇したが, 血漿 miR-143 の上昇のみが 6 か月後の左室機能改善と有意な相関関係を示した。最近の研究では, miR-143 が血管新生を引き起こし, 酸化ストレスを減衰させ, 抗アポトーシス作用を示し, 心筋細胞の増殖を誘導することが報告されている。 miR-143 のこれらの作用はすべて, AMI 後の LVEF の改善を促進する可能性があり, 急性期の $\Delta\text{miR-143}$ が AMI の慢性期における心機能 (ΔLVEF) の改善と正の相関を示したという本研究の臨床データを支持するものである。 $\Delta\text{miR-143}$, $\Delta\text{miR-145}$ とともに慢性期の ΔLVSD と ΔLVDd とは相関が無く, 左室リモデリングに影響を与えなかったが, その理由として, 本研究の AMI は比較的心機能が悪化しているものが少なかったため左室リモデリングが起こらない症例が多かったためと考えられる。本研究の限界は, miR-143 が AMI 患者の LVEF を改善する正確なメカニズムを明らかにすることが困難であったこと, および前向きコホート研究ではあるが, 6 か月間追跡調査できた AMI 患者の数が比較的少なかったことである。しかし, このような状況であっても, 本研究の結果は, 急性期における血漿 miR-143 濃度の上昇は, 慢性期の LVEF の回復を予測するバイオマーカーとして優れていることを示している。今後はより多くの AMI 患者を対象とした臨床研究が必要である。

【結論】

血漿 miR-143 と miR-145 濃度が AMI の急性期に増加すること, そして血漿 miR-143 濃度の増加 ($\Delta\text{miR-143}$) が慢性期の LVEF の増加 (ΔLVEF) と正の相関があることを明らかにした。急性期における血漿中 miR-143 濃度の増加は, AMI 患者の慢性期における LVEF の改善に寄与する可能性がある。

論文審査の結果の要旨

申請者 佐竹 敦史 は, 急性心筋梗塞発症後に血漿中の miR-143 と miR-145 の濃度が上昇し, 発症後 7 日間までは上昇を続け, miR-143 濃度の増加が慢性期の左室駆出率の増加と正の相関があることを証明した。このことは, 急性心筋梗塞後慢性期の左室駆出率の改善に寄与する可能性があり, 心筋梗塞後の予後を改善する可能性があると考えられ, 循環器病学の発展に少なからず寄与するものであることを認める。

[主論文公表誌]

Atsushi Satake, Shingo Minatoguchi, Kazuki Heishima, Shinji Yasuda, Hirotaka Murase, Ryo Yoshizumi, Hisaaki Komaki, Shinya Baba, Shinsuke Ojio, Toshiki Tanaka, Yukihiro Akao, Shinya Minatoguchi, Hiroyuki Okura: An Increase in Plasma MicroRNA-143 Levels in the Acute Phase Is Positively Correlated With Recovery of Cardiac Function in the Chronic Phase in Patients With Acute Myocardial Infarction
Circ J 2023; 87: 824-833