

## 【要約】

**RNA-sequencing identifies novel myocardial biomarkers predicting left ventricular reverse remodeling in advanced non-ischemic heart failure**

(次世代シーケンサーを用いた重症心不全における左室逆リモデリング  
予測因子の探索)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：小林 欣夫教授)

岩花 東吾

【背景】心不全は多様な原疾患に起因し、成人の主要な死因の一つである。とりわけ非虚血性拡張型心筋症(non-ischemic dilated cardiomyopathy, 以下 NIDCM)は心不全標準的治療に対してしばしば抵抗性であり、本邦において心臓移植や補助人工心臓(ventricular assist device, 以下 VAD)導入の主要な原因疾患である。しかし、一部の症例では $\beta$ 遮断薬やACE阻害薬、また心臓再同期療法などの最適化された治療の後、心機能の改善を認めることがあり、左室逆リモデリング(left ventricular reverse remodeling, 以下 LVRR)と呼ばれている。LVRRの可能性について事前に予測できることは臨床的に重要であるが、従来の検査手法では完全な予測は難しい。これまで、心不全心筋の遺伝子発現解析については様々な手法で行われてきたが、NIDCM症例において、LVRRの可能性を予測する因子を同定するために、網羅的手法であるRNA-sequencingを用いて解析した研究はない。本研究ではNIDCMの患者より採取した心筋組織を次世代シーケンサーによるRNA-sequencingの手法を用いて解析し、LVRRの可能性を予測する因子の同定を行った。

【方法】2014年9月から2016年5月の間に千葉大学医学部附属病院に入院した、左室駆出率30%未満かつ左室より心筋生検を施行されたNIDCMの患者17症例を対象とした。登録患者は心筋生検後最適な心不全治療を受け、6ヶ月毎に心エコー図で心機能の評価を行った。患者はLVRRの有無により2群(RR群、non-RR群)に分けられた。LVRRの定義は、心エコー図で10%以上の左室駆出率の改善を認め、かつ30%以上となることとした。左室心筋検体は次世代シーケンサーHiSeq1500を用いたRNA-sequencingにより解析を行い、2群間の発現変動遺伝子の同定を行った。そのうちバイオマーカーの候補遺伝子については、RT-PCRに

より検証を行った。また、発現変動遺伝子の機能的解析を行うために、the Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery (DAVID) データベースを用いて解析を行った。

【結果】全 17 症例(平均年齢 46.6 ± 11.6 歳)のうち、8 症例が RR 群、9 症例が non-RR 群に分類された。心筋採取方法は、4 症例が経カテーテル的、3 症例が弁膜症手術時、10 症例が VAD 装着時であった。2 群間で年齢・性別・罹病期間・心エコー図による左室駆出率や Swan-Ganz カテーテルによる血行動態各指標に有意な差は認めなかった。一方で強心薬使用症例および VAD 装着症例は RR 群に比較して non-RR 群で有意に多かった。RNA-sequencing により、22,416 の遺伝子が検出され、2 群間で 155 の発現変動遺伝子が同定された。non-RR 群において、*Nicotinamide adenine dinucleotide ubiquinone oxidoreductase subunit (NDUF) S5* および *Growth arrest and DNA-damage-inducible protein (GADD) 45G* の発現が RR 群に比較して有意に亢進しており、LVRR の可能性を予測し得ると考えられた(Area Under the Curve それぞれ 0.931, 0.903)。これらの遺伝子については、RT-PCR でも同様の傾向を認めた。また、DAVID による機能的解析では、non-RR 群においてミトコンドリア呼吸鎖およびリボソームに関連する遺伝子群の有意な発現亢進を認めた。

【結論】NIDCM の重症心不全症例において、*GADD45G* および *NDUFS5* の発現が亢進していることは LVRR の可能性が低いことを予測するバイオマーカーとなりうることが示唆された。