

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09062

研究課題名(和文) 虚血性心不全の増悪および死亡リスク予測に有用なマイクロRNAの探索

研究課題名(英文) Exploration for microRNAs to predict prognosis in ischemic heart failure

研究代表者

坂田 泰彦 (SAKATA, YASUHIKO)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：90379206

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：世界に先駆けて超高齢化社会に突入した我が国に於いては近年、虚血性心不全患者が急増し、医療経済を圧迫している。本研究ではこのように現在社会問題となっている虚血性心不全症例の生活の質と生命予後改善のため、虚血性心不全の予後予測に有用なマイクロRNAの同定とその作用機序の解明を通じて治療への応用を検討した。具体的には虚血性心不全症例の血清を用い、種々の病態において遺伝子発現制御に関与することが明らかになり、また近年バイオマーカーとしても注目を集めている非コードRNAであるマイクロRNAの網羅的解析を行い、虚血性心不全症例の心不全増悪・および死亡リスク予測に有用なマイクロRNAを同定を試みた。

研究成果の概要(英文)：Along with aging of the society, the number of patients with heart failure, particularly those with ischemic heart failure is increasing in Japan. We explored microRNAs which are associated with prognosis of patients with ischemic heart failure using microarray of microRNAs.

研究分野：循環器内科

キーワード：虚血性心不全 マイクロRNA

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会への突入に伴い、我が国における虚血性心不全症例の増加は大きな社会問題となっている。

従来、我が国における心不全は基礎疾患に心筋症あるいは弁膜症を有し、冠動脈疾患にともなう心不全すなわち虚血性心不全は少ないとされてきた。しかしながら研究代表者らは東北大学が関連施設と共同で行っている東北慢性心不全登録研究(CHART研究)データベースを用いて検討を行い、我が国に於いても基礎疾患に冠動脈疾患を有する心不全の頻度は2000-2005年の25%から2006-2010年には約40%へと上昇し、虚血性心不全が急増していることを明らかにした(Sakata Y and Shimokawa H. *Circ J* 2013;77:2209-17.)。

すなわち本邦では戦後急激に生活習慣の欧米化が進み心筋梗塞発症率が増加してきたが、それに伴い我が国においても虚血性心不全が2000年以降に急激に増えている。そのため社会の超高齢化に伴い国民医療費が膨張し続ける昨今、虚血性心不全を中心とした慢性心不全の管理は我が国の医療政策における最重要課題の一つとなっている。

2. 研究の目的

世界に先駆けて超高齢化社会に突入した我が国に於いては近年、虚血性心不全患者が急増し、医療経済を圧迫している。

本研究ではこのように現在社会問題となっている虚血性心不全症例の生活の質と生命予後改善のため、虚血性心不全の予後予測に有用なマイクロRNAを同定し、その作用機序の解明を通じて治療への応用を検討した。

具体的には虚血性心不全症例の血清を用い、種々の病態において遺伝子発現制御に関与することが明らかになり、また近年バイオマーカーとしても注目を集めている非コードRNAであるマイクロRNAに着目し、マイクロアレイを用いた網羅的解析を行い、虚血性心不全症例の心不全増悪・および死亡リスク予測に有用なマイクロRNAを同定し、心不全症例の治療・予後改善に役立てることを目的とした。

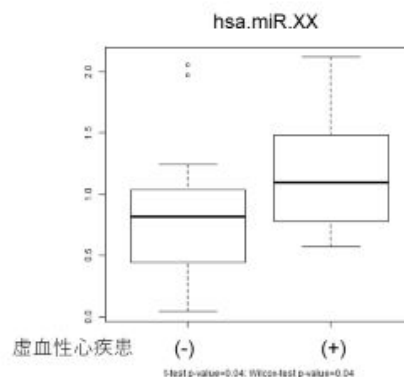
3. 研究の方法

研究代表者が事務局代表を務める東北慢性心不全登録(CHART)研究(図2)では東北大学と関連24施設で10217例の慢性心不全およびその予備軍である生活習慣病症例を登録し、追跡調査を行い、毎年患者基本情報、身体所見、心疾患、心エコー、血液学検査、疫血清検査、尿検査、尿アルブミンクレアチニン換算値、BNP、生化学検査、75gOGTT、その他の検査、薬物療法、非薬物療法、冠動脈疾患、合併症・既往症、等の情報を収集している(Sakata Y and Shimokawa H. *Circ J*. 2013;77:2209-17.; Sakata Y et al. *Circ J*. 2014;78(2):428-35.ほか)。CHART研究ではサブ解析として約1000症例から血清の凍結保存に関しても事前に同意取得を行い、研究目的に使用している(倫理委員会承認済み)。

本研究ではこれらの凍結保存血清を用いてmiRNAのプロファイリングを行い、心室リモデリングや心不全発症と関連するmiRNAを探索した。

4. 研究成果

二標本検定の結果、虚血性心疾患を有する心不全群と有さない心不全群で血中レベルに差を認めるマイクロRNA(miR)を複数認められた(図)。中でもmiR.XXは左心機能の指標である左室駆出率(LVEF)の高低によりイベントとの関連に差を認めることも示されており、LVEFの高低と虚血性心不全のイベント発生との関わりについて現在検討中であり、できる限り早期に成果を公表したいと考えている。



(図) 虚血性心疾患の有無で血中レベルに差を認めるマイクロRNAの一例

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)

(計 11 件: 英文原著 8、英文総説 (Editorial) 1、和文総説 2)

(英文原著)

1. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Comparable prognostic impact of BNP levels among HFpEF, Borderline HFpEF and HFrEF: a report from the CHART-2 Study. *Heart Vessels*. 2018 Mar 22. doi: 10.1007/s00380-018-1150-4. [Epub ahead of print] (査読有)
2. Nochioka K, Sakata Y, Shimokawa H. Combination Therapy of Renin Angiotensin System Inhibitors and -Blockers in Patients with Heart Failure. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1067:17-30. doi: 10.1007/5584_2018_179. (査読有)
3. Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART 2 investigators. Prognostic Impact of Statin Intensity in Heart Failure Patients With Ischemic Heart Disease: A Report From the CHART-2 (Chronic Heart Failure Registry and Analysis in the Tohoku District 2) Study. *J Am Heart Assoc*. 2018 Mar 14;7(6). pii: e007524. doi: 10.1161/JAHA.117.007524. (査読有)
4. Sakata Y, Tsuji K, Nochioka K, Shimokawa H. Transition of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1067:5-15. doi: 10.1007/5584_2018_178. (査読有)
5. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T,

Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H;

CHART-2 Investigators.

Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2

Study. *Eur J Heart Fail*. 2017

Oct;19(10):1258-1269. doi:

10.1002/ejhf.807. Epub 2017 Mar 31.

(査読有)

6. Cui Y, Hao K, Takahashi J, Miyata S, Shindo T, Nishimiya K, Kikuchi Y, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Ito K, Sakata Y, Shimokawa H. Age-Specific Trends in the Incidence and In-Hospital Mortality of Acute Myocardial Infarction Over 30 Years in Japan - Report From the Miyagi AMI Registry Study. *Circ J*. 2017 Mar 24;81(4):520-528 . doi: 10.1253/circj. CJ-16-0799. Epub 2017 Feb 2. (査読有)
7. Ohtsuki T, Satoh K, Omura J, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Yaoita N, Aoki T, Tatebe S, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic Impacts of Plasma Levels of Cyclophilin A in Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Apr;37(4):685-693. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308986. Epub 2017 Feb 2. (査読有)
8. Gallego A, Hartasánchez DA, Brasó-Vives M, Garcia-Ramallo E, Lopez-Valenzuela M, Baena N, Guitart M, Fernández-Bellón H, Kondova I, Bontrop R, Kawahara Y, Espinosa-Parrilla Y. RNA editing independently occurs at three mir-376a-1 sites and may compromise the stability of the microRNA hairpin. *Gene*. 2017 Sep 10;628:109-116. doi: 10.1016/j.gene.2017.07.032. Epub 2017 Jul 12. (査読有)

(英文総説 (Editorial))

1. Nakatani D, Sakata Y. Are beta blockers still necessary for all survivors of acute myocardial infarction? *J Thorac Dis*. *J Thorac Dis*.

2017 Oct;9(10):3616-3619. doi:
10.21037/jtd.2017.09.93. (査読有)

(和文総説)

1. 坂田泰彦 オミックス解析を用いた虚血性心不全の病態解明と予後予測. Bio Clinica. 2017年11月号 CLINICAL TOPICS. 64-69頁. (査読無)
2. 坂田泰彦 オミックス解析を用いた虚血性心不全の病態解明と予後予測 (再掲). 別冊 Bio Clinica 慢性炎症と疾患 通巻18号 第7巻第1号 CLINICAL TOPICS. 2018年. 9-14頁. (査読無)

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

- 東北大学大学院・医学系研究科・循環器内科学分野 / 東北大学病院・循環器内科ホームページ (URL : <http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/>)

- 東北心不全協議会ホームページ (URL : <http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/>)

6. 研究組織

(1)研究代表者

坂田 泰彦 (SAKATA, YASUHIKO)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号: 90379206

(2)研究分担者

宮田 敏 (MIYATA, SATOSHI)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号: 60360343

(3) 研究分担者

杉村 宏一郎 (SUGIMURA, KOICHIRO)
東北大学・病院・院内講師

研究者番号: 60375079

(4) 研究分担者

三浦 正暢 (MIURA, MASANOBU)
東北大学・病院・特任講師

研究者番号: 70647677

(5) 研究分担者

河原 行郎 (KAWAHARA, YUKIO)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 70647677