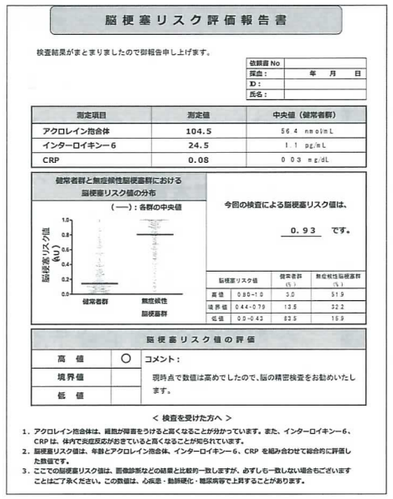
脳梗塞の世界初のバイオマーカー〝アクロレイン〟患者を減らし、さらなる応用へ



脳梗塞・無症候性脳梗塞のスクリーニング方法

■開発の経緯

アミンファーマ研究所は、五十嵐が千葉大学薬学部退職後、大学時代の基礎研究の医療への応用を目指し、設立した千葉大学発ベンチャー企業である。千葉大学時代は、細胞増殖因子ポリアミン（2 価カチオンのプトレスシン、3 価カチオンのスペルミジン、4 価カチオンのスペルミンより成る）の細胞増殖促進作用を分子生物学的手法を用いて研究していた。

その過程で、スペルミンが代謝されスペルミジンになる際に、活性酸素の 1 種である過酸化水素（H_2O_2）とアクロレイン（CH_2=CH-CHO）が産生される（図 1 a）。この 2 種の毒性物質のうち、どちらが毒性が強いかを検討したところ、一般的に世間で言われている活性酸素ではなく、アクロレインの方が毒性が強いことが判明した（図 1 b）。

日本の高齢者における三大生活習慣病は“がん”、“心臓病”、“脳梗塞”である。この中で、病気の重症度を判定する精度の高いバイオマーカーが存在しないのは脳梗塞のみであった。私共は、血漿中アクロレインと、アクロレインをスペルミンから産生するポリアミンオキシダーゼが脳梗塞のバイオマーカーとなるかどうか検討してみたところ、血漿中の蛋白質に結合して存在するアクロレイン、すなわち PC-Acro (protein conjugated acrolein) とポリアミンオキシダーゼ活性が脳梗塞患者の血漿中で統計学的有意に上昇していた（図 2）。しかも、PC-Acro とポリアミンオキシダーゼの積算値が MRI 等画像で測定した脳梗塞の大きさと強く相関していた。すなわち、PC-Acro が脳梗塞の世界初のバイオマーカーとなることが明らかとなった。現在は、脳梗塞の入院患者の PC-Acro を経時的に測定して、脳梗塞の治療マーカーとなるかどうかを検討しているところである。

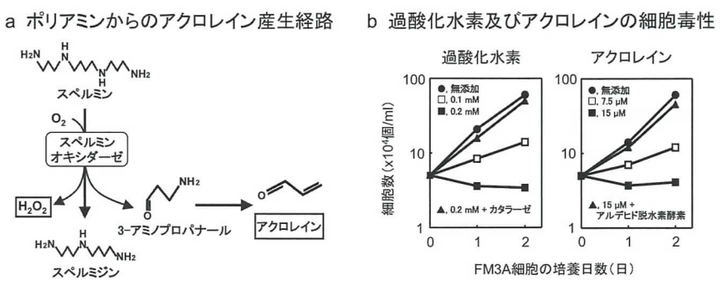


図 1　スペルミンからのアクロレインと過酸化水素（H_2O_2）の産生と細胞毒性

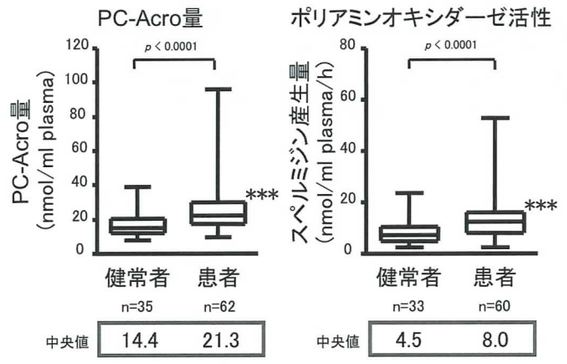


図 2　脳梗塞患者血漿中での PC-Acro 量及びポリアミンオキシダーゼ（アクロレイン産生酵素）活性の上昇

■早期発見、治療を可能に

御存知のように、脳梗塞は予後が悪く、入院期間が長くなり、日本の医療費の中の大きな割合を占めている。この状況を改善するために、脳梗塞を小さい無症候性のうちに見つけ、適切なる処置をすることにより、脳梗塞にならないように努力することが大切である。私共は小さい無症候性脳梗塞（通常直径 1 cm 以内）を高い精度で見つけることができるバイオマーカーを探索した。その結果、PC-Acro に加え、アクロレインの毒性を軽減する炎症マーカーであるインターロイキン -6（IL-6）と C 反応性蛋白質（CRP）を測定し、年齢もファクターに入れると、約 84% の感度と特異度で無症候性脳梗塞を見つけることが出来ることが明らかとなった（図3 a）。脳に無症候性脳梗塞が見つかると、健常者に比べ、脳梗塞になる確率が約 10 倍、大脳白質病変が見つかると、確率が約 5 倍上昇すると言われている。従って、私共のバイオマーカーを用いて脳梗塞のリスク値（0 ～ 1 で表記し、1 に近づくにつれて脳梗塞になる確率が高くなる）を求めてみた。脳梗塞リスク値は健常者の中央値が 0.14 に対し、無症候性脳梗塞を有する人は 0.80、頸部動脈硬化が認められる人は 0.76、大脳白質病変を有する人は 0.46 となった（図3 b）。

■将来への展望

この脳梗塞リスク評価事業を私共の研究所で、この数年間実施しており、平成 25 年度は約 200 か所の病院、人間ドック施設で、約 18,000 人が受診され、受診者の皆さんにとても好評である。また、その精度は日本医科大学神経内科で確認され、学会で発表された。

現在、日本における脳梗塞患者は約 150 万人であるのに対し、認知症の患者は約 450 万人と言われている。認知症も脳の細胞が壊れる病気であり、血漿中の PC-Acro とアミロイドベータ（A β）40/42 比を測定すると、認知症を精度よく見つけることが判った。将来的には PC-Acro と A β 40/42 の測定を認知症の診断に応用し、高齢者の皆さんの QOL（Quality Of Life）維持に貢献しようと考えている。

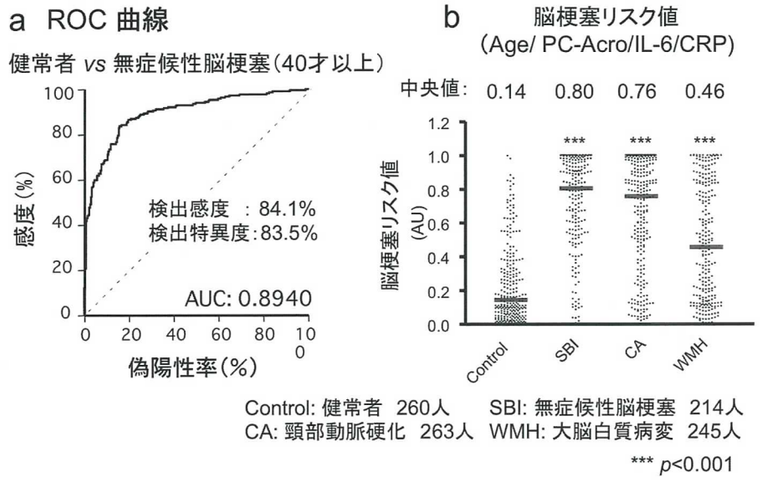


図 3　血漿中 PC-Acro, IL-6, CRP 測定による無症候性脳梗塞の検出

受賞者

㈱アミンファーマ研究所
代表取締役社長
五十嵐（かずえい） 一衛

㈱アミンファーマ研究所
代表取締役社長
五十嵐 一衛

〒 260-0856
千葉県千葉市中央区
亥鼻 1-8-15
千葉大亥鼻イノベーション
プラザ 402
TEL：043-224-7500