

脳梗塞及び隠れ脳梗塞のバイオマーカー

アミンファーマ研究所

五十嵐一衛 Kazuei IGARASHI

日本における社会的背景

日本は超高齢社会に突入し、高齢者の生活の質 (Quality of Life : QOL) の向上が重要な問題となるであろう。なかでも、三大生活習慣病である“がん”、“心筋梗塞”、“脳梗塞”の早期発見と適切な治療は、重症化を防ぎ、QOL を高めることに繋がる。

その方策の一つとして、三大生活習慣病を初期に見つけられる、信頼性の高いバイオマーカーの開発が大切である。現在、三大生活習慣病のなかで有効なバイオマーカーが存在しないのは、脳梗塞のみである。そのため、我々は脳梗塞のバイオマーカーの開発を試みた。

バイオマーカーの開発と結果

1. アクロレイン ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$) の細胞障害作用は活性酸素よりも強い

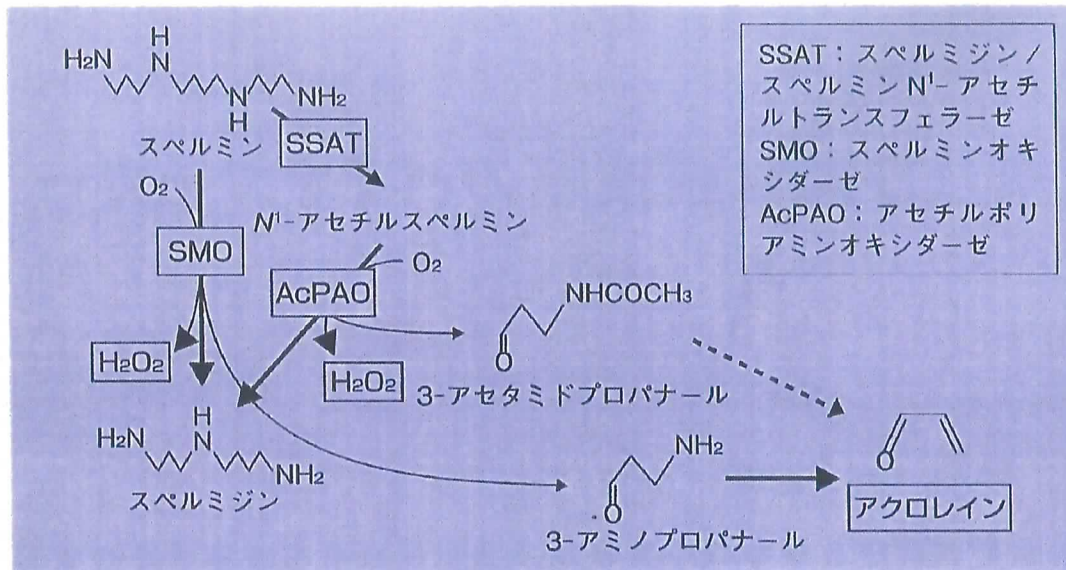
現在、高齢時の細胞障害は、主として活性酸素 (O_2^- : スーパーオキシドアニオンラジカル、 H_2O_2 : 過酸化水素、 $\cdot\text{OH}$: ヒドロキ

シラジカル) で起こると考えられている。

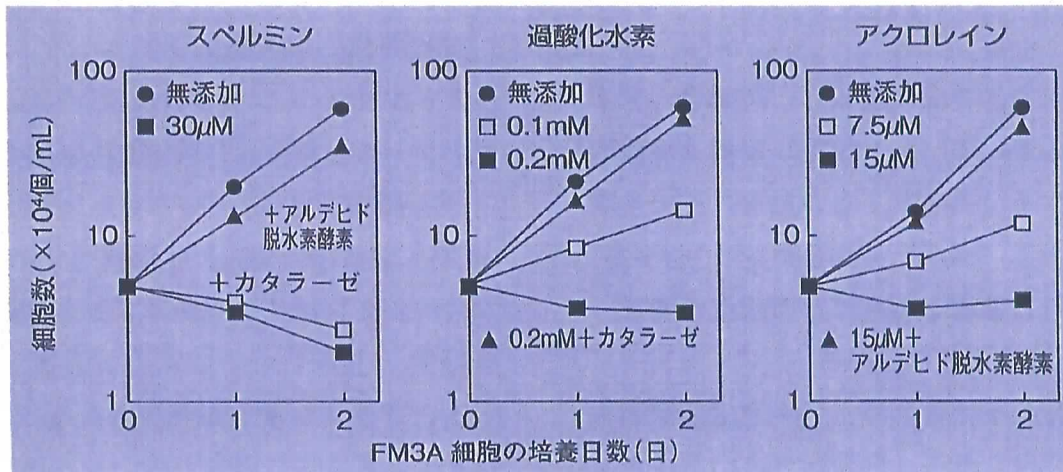
細胞増殖必須因子ポリアミン¹⁾ [2 価カチオン・プトレスシン $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、3 価カチオン・スペルミジン $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、及び 4 価カチオン・スペルミン $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ より構成されている] のスペルミンは、スペルミジンへ代謝される過程で、1 分子ずつの細胞障害因子である H_2O_2 とアクロレインが産生される (図 1 a)。我々は、どちらの毒性が強いかを検討した。

すなわち、マウス乳がん FM3A 細胞を、スペルミンを分解するアミノオキシダーゼを含む牛血清存在下で培養したところ、スペルミンにより細胞増殖が阻害された (図 1 b)。この細胞増殖の阻害は、 H_2O_2 を分解するカタラーゼでは解除されず、アクロレインを分解するアルデヒドデヒドロゲナーゼの添加により解除された (図 1 b)²⁾。

実際、細胞障害を引き起こす H_2O_2 とアクロレインの濃度を測定したところ、 H_2O_2 が 0.2 mM であるのに対し、アクロレインは $15\mu\text{M}$ と 1/10 以下の濃度で細胞増殖を阻害した。



a: ポリアミンからのアクロレイン産生経路



b: スペルミン、過酸化水素水及びアクロレインの細胞の毒性

図1 ab ポリアミン、特にスペルミンから産生されるアクロレインと過酸化水素の細胞毒性比較

生体内における主たる活性酸素は H_2O_2 であるので、この結果はアクロレインのほうが活性酸素より細胞障害に強くかかわっていることを支持する結果であった。

2. 脳梗塞では血漿中にアクロレインが抱合した蛋白質が増えてくる

アクロレインが強い細胞障害作用を有していたので、アクロレインが脳梗塞のバイオマーカーになり得るかどうかを、脳梗塞患者の

血漿を用いて検討した。

アクロレインはシステイン、リジン等と迅速に反応するので、アクロレインが蛋白質中のリジン残基に結合した FDP-リジン (図 2 a) を認識する抗体を用いて、血漿中の蛋白質に抱合したアクロレイン (protein-conjugated acrolein: PC-Acro) 量を酵素免疫定量法 (ELISA) で測定した。

その結果、血漿中の PC-Acro 量は、脳梗

