

第14号：脳梗塞予後予測マーカー

国立病院機構・九州医療センターと九州プロサーチ有限事業責任組合は脳梗塞の予後を占うバイオマーカー研究に取り組み、酸化ストレスの指標である「酸化型アルブミン」と、神経伸張因子である「CRTAC-1」が脳梗塞後遺症と強く相関することを見出しました。本研究成果は2021年11月に神経学分野の科学誌「*Frontiers in Neurology*」にて発表されました。

研究の背景

脳梗塞の神経学的重症度を評価する尺度として、世界的に広く利用されている指標が "National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)" です。主に患者の視野、麻痺、言語、感覚、運動能力の状態から総合的な障害度を導きます。一方、これら運動能力の評価ではなく、脳内の生化学的指標により、回復具合をより正確かつ客観的に把握するバイオマーカーが求められてきました。当研究グループでは酸化ストレス度を反映する「酸化型アルブミン」と、神経伸張因子である「CRTAC-1」に着目し、これらが患者の回復とともにどのように変化するか、または退院後の後遺症

(modified Rankin Scale : mRS) とどのように相関するかを調べました (図1)。

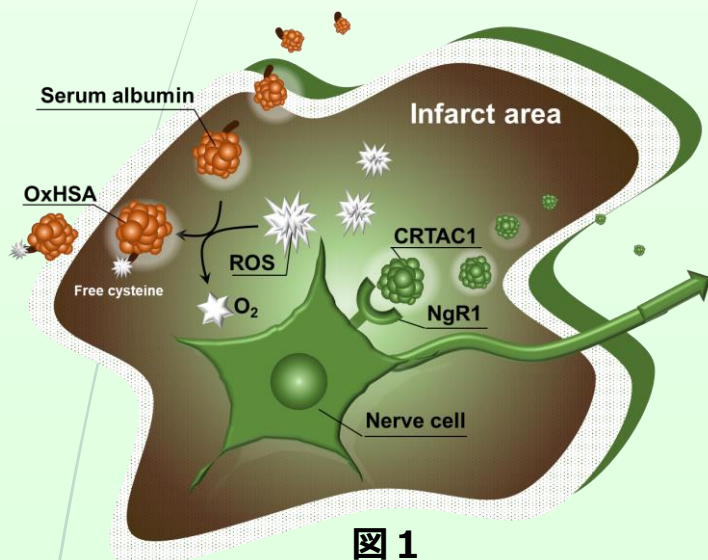


図1

酸化アルブミン

アルブミンは、アミノ酸配列中に35個のシステイン残基を有し、そのうち34個 (17対) は分子内にジスルフィド結合を形成します。残りの一つがフリーになっている状態を「還元型アルブミン (正常型)」、遊離システイン (アミノ酸) とジスルフィド結合を形成しているものを「酸化型アルブミン」と呼びます。全アルブミンに対する酸化型アルブミンの比率を酸化ストレスの指標とします (酸化アルブミン比)。

健常人の酸化アルブミン比が10~30%程度であるのに対し、肝疾患、腎不全など、高いレベルの酸化ストレスを抱える患者は、酸化アルブミン比が50%を超えることもあります。

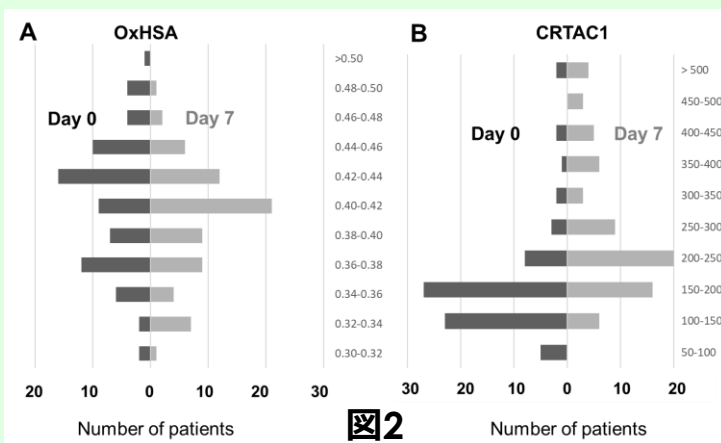


図2

CRTAC1

CRTAC-1は神経表面にあるNogo receptor-1 (NgR1) に結合し、本来のリガンドであるNogoの結合を妨げます。NogoはNgR1に結合し、神経再生を抑制する作用があるため、Nogoの結合を妨げるCRTAC-1は、結果として神経再生を促すこととなります。横浜市立大学の竹居教授らは多発性硬化症患者の脳脊髄液においてCRTAC1が変動することを発見しました。

入院時と入院一週間後の酸化アルブミン比とCRTAC1値の比較

74名の脳梗塞患者に研究に参加頂き、入院時に生化学検査およびNIHSSテストを実施しました。その後、①治療前、②治療3日後、③治療7日後、④治療14日後（退院者は除く）の4回にわたり、血液に含まれる酸化アルブミンとCRTAC1を測定しました。入院時（治療前）と治療後一週間の酸化アルブミンとCRTAC1の変化を調べたところ、図2に示す通り、酸化アルブミンは微減（ $p = 0.15$ ）に留まったものの、CRTAC1は大幅に増加（ $p < 10^{-5}$ ）することがわかりました。神経再生を促すため、CRTAC1の血中濃度が増加したと推測されます。

主成分分析

酸化アルブミン、CRTAC1に加え、その他生化学検査値を含めた主成分分析を行ったところ、退院後3か月のmRSの値が2以上の患者（後遺症が残った患者群）は2未満の患者（ほとんど後遺症がない群）に対し、Scoreプロットが左上にずれることがわかりました。

次にLoadingプロットと比較すると、酸化アルブミン（%OxHSA）、CRTAC1およびD-dimerが左上に位置することがわかりました。これは退院3か月後のmRSの悪い人ほど、入院中の酸化アルブミンやCRTAC1の値が高いことを示します。

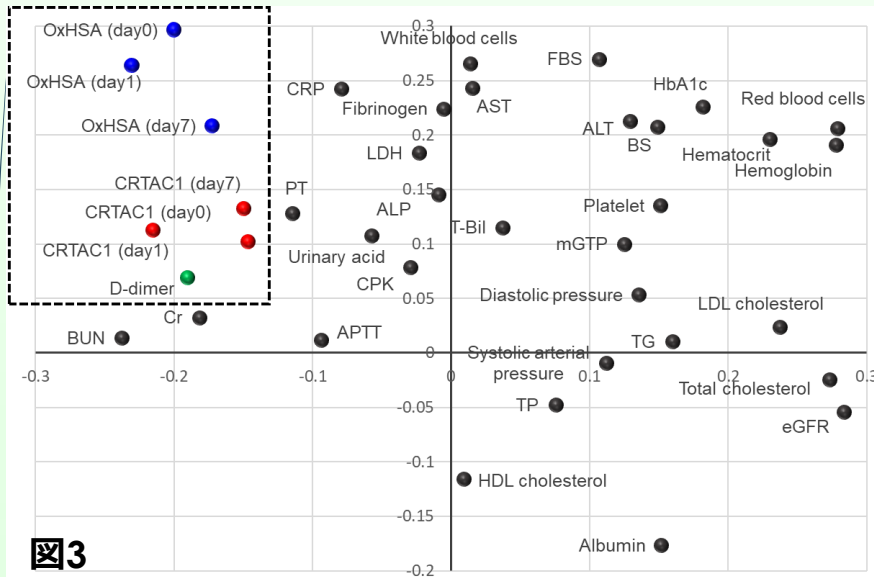


図3

次に退院3か月後のmRSが2以上の群、および2未満の群にわけ、入院1週間後の酸化アルブミンおよびCRTAC1の値をボックスプロットに表しました。その結果図4に示す通り、酸化アルブミン（%OxHSA）、CRTAC1ともに有意にMRS $\geq$ 2群において増加していることがわかりました。さらに酸化アルブミン、CRTAC1、D-dimerの3項目を統合した「mRS-prediction index(mRS-PI)」ではp値が0.0004と有意に低くなり、これらの指標が後遺症を占う有用な指標になることを示しました。

今後の展望

本研究は比較的症状の軽い74名の被験者に参加頂きました。今後、被験者数を増やすこと、および重症者を含め、本指標の精度を上げることが課題となります。また入院中にこれらの指標が悪化した場合、何らかの介入（治療）を行った場合、予後が改善するかの評価も重要な課題となります。

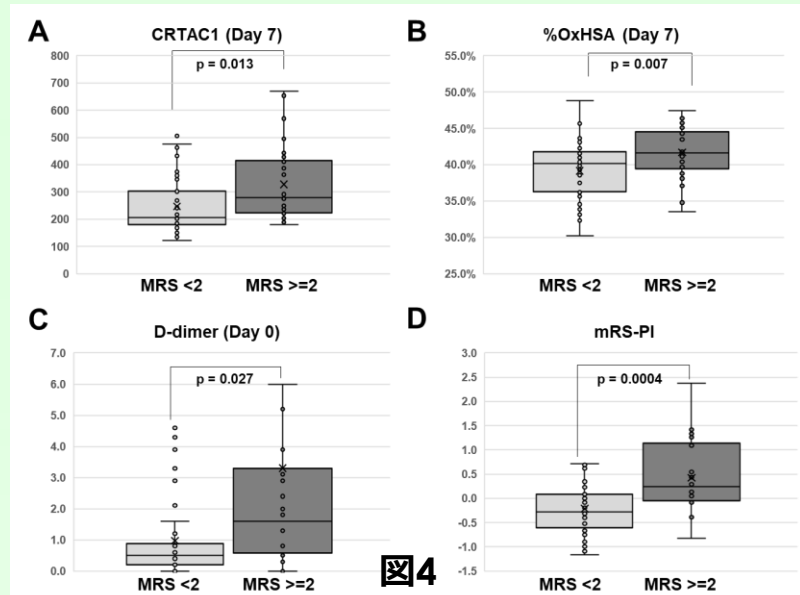


図4

KPSLは各種バイオマーカー測定・網羅解析を提供します。

医学・生命科学研究でお困りの際はお気軽にご相談ください。

KPSL News バックナンバー

- Vol.1 プロテオミクス特集
～次世代定量的プロテオミクス『iMPAQT』分析始めました～
- Vol.2 メタボロミクス特集
～網羅分析からターゲット分析へ～
- Vol.3 高感度マルチタイムノアッセイ特集
- Vol.4 遺伝子解析特集
～次世代シーケンサーの基本原理と新たな技術の紹介～
- Vol.5 リキッドバイオプシ特集
～細胞外小胞(Extracellular Vesicles)の新たな展開～
- Vol.6 リキッドバイオプシ特集②
～ctDNA解析について～

【お問い合わせ先】

九州プロサーチ有限責任事業組合

〒819-0388 福岡県福岡市西区九大新町4-1

TEL:092-805-3239 FAX:092-805-3239

MAIL: info@kpsl.jp

←URL: <https://kpsl.jp/>



KPSL
九州プロサーチLLP