

鑑別が困難である脳梗塞の一病型に対する 『新しい脳梗塞診断マーカー』を発見

新潟大学脳研究所脳神経内科学分野の二宮格 特任助教、金澤雅人 准教授らの研究グループは、炎症性蛋白質の一つである PTX3^(注1) が、脳梗塞の病型の一つである BAD^(注2) では超急性期に高値となり、診断バイオマーカーとなることを初めて明らかにしました。重篤な後遺症を残すことが多くある BAD は、発症早期はラクナ梗塞と類似した症状を示し鑑別が極めて困難であり、ラクナ梗塞と異なり治療開始後からも症状が悪化することが多く、BAD を早期に鑑別できることは、今後の治療開発にも大きく貢献するものと期待されます。

鑑別が困難である脳梗塞に対する、この“新しい脳梗塞診断マーカーの発見”についての研究成果が、European Journal of Neurology 誌に 2020 年 4 月 6 日（日本時間）に掲載されました。

本研究成果のポイント】

- 炎症性タンパク質の一つである血清ペントラキシン 3 (PTX3) が branch atheromatous disease (BAD) の超急性期診断バイオマーカーであることを初めて明らかにした。
- BAD は発症後数日をかけて症状が進行し、重篤な後遺症を残すことも多い。
- 発症早期に BAD を鑑別できることは治療の選択肢の幅が広がり、かつ今後の新しい治療法開発にも大きく貢献する。

I. 研究の背景

- 脳卒中は、日本での死因の第 4 位、寝たきりの原因の 1 位となっています。高齢化社会を迎え、脳卒中患者は急増し、3 人に 1 人が脳卒中を発症する時代に突入しました。
- 脳梗塞のなかでも、BAD は発症時に症状が軽いことが多く、特にラクナ梗塞との鑑別が困難で、入院後から症状が悪化し、最終的に重篤な後遺症を残すことも多いです。
- 現在までに脳梗塞発症時に BAD を鑑別できる有効なバイオマーカーはなく、通常は発症数日後に、症状が進行することを確認して初めて BAD と診断されます。

II. 研究の概要

- BAD とラクナ梗塞はその病態機序が異なっており、ラクナ梗塞が穿通枝動脈遠位のリポヒアリノーシス^(注3) による動脈破綻であるのに対し、BAD は穿通枝動脈の開口部のアテローム硬化性変化^(注4) が主体であるといわれています。
- Pentraxin 3 (PTX 3) は炎症性蛋白質の一つであり、炎症反応の初期に関与します。近年で

は頸動脈内の不安定プラーク内免疫細胞^(注5)は、BAD 病態に関与することが指摘されており、プラークの不安定化に伴い、炎症を反映し、BAD の早期診断バイオマーカーとなりえます。

- PTX 3 が BAD のバイオマーカーとなりうるかどうかを検証するために、我々は 93 名の脳梗塞入院患者について、入院時の血清 PTX 3 を ELISA 法^(注6)により測定しました。その結果 BAD 患者で、血清 PTX 3 濃度が発症から 24 時間までの入院時に有意に高値であることを明らかにしました (図 1)。
- 血清 PTX3 値に関して 2778 pg/ml をカットオフ値^(注7)とすると、感度 77%、特異度 77% で BAD を入院時に診断できることを明らかにしました (図 2)。

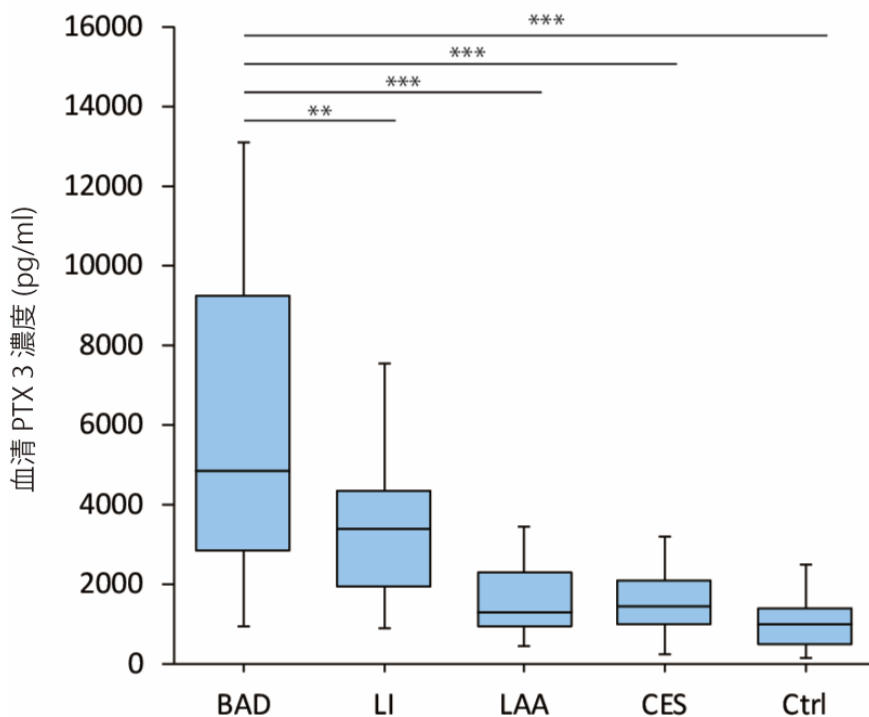


図 1 各病型における入院時血清 PTX3 濃度

入院時に採血した検体を用いて、ELISA 法で血清 PTX3 値を測定した。

BAD は他の病型 (LI: ラクナ梗塞、LAA: 大血管粥状硬化型、CES: 心原性塞栓症、Ctrl; 健常者) と比べて有意に入院時 PTX3 が高値であった。

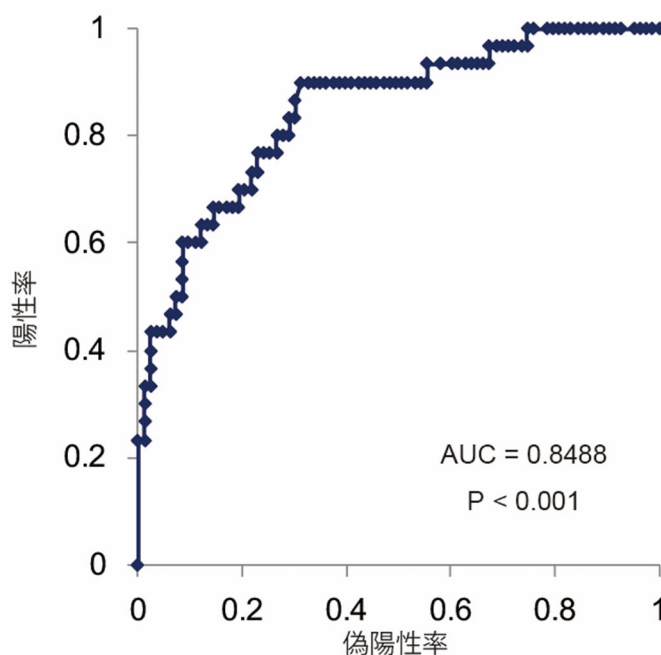


図 2 入院時 PTX 濃度と BAD 診断についての ROC 曲線

最適なカットオフ値を求めるために BAD 診断と入院時 PTX 3 濃度についての ROC 曲線を求め解析した。2778 pg/ml をカットオフ値とすると、感度 77%、特異度 77%であった。(ROC: Receiver Operating Characteristic Curve, AUC: area under the curve, ROC 曲線下面積)

Ⅲ. 研究の成果

- 脳梗塞の病型の一つである BAD において、他の病型と比較して有意に血清 PTX3 が入院時に高値であることを明らかにしました。
- BAD は現在までに有効な診断バイオマーカーがありません。今回の研究成果から PTX3 を用いて BAD を発症早期に鑑別することができます。

Ⅳ. 今後の展開

- PTX3 を用いて早期に BAD が鑑別できることで、新しい治療法に対する前向き研究を計画することが可能となり、現在治療が極めて困難な、今後の BAD の治療開発にも大きく貢献することができます。
- より診断に寄与できるキット開発を産学共同で検討しており、特許出願を行い、臨床応用することを目指して研究を進めています。

Ⅴ. 研究成果の公表

本研究成果は、新潟大学脳研究所脳神経内科学分野の二宮格 特任助教、金澤雅人 准教授らの研究によるものです。脳梗塞に対する新しい診断マーカー発見についての論文が、European Journal of Neurology 誌※に日本時間の 2020 年 4 月 6 日に公開されました。

※欧州神経学会アカデミーの機関誌で、神経学のあらゆる側面をカバーする査読付き医学ジャーナル。

論文タイトル：Elevated serum pentraxin 3 levels might predict the diagnosis of branch atheromatous disease at a very early stage

著者：Itaru Ninomiya, Masato Kanazawa, Masahiro Uemura, Osamu Onodera

doi: 10.1111/ene.14249

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.14249>

本件に関するお問い合わせ先

<研究に関すること>

新潟大学脳研究所脳神経内科学分野

金澤 雅人 准教授

E-mail: masa2 @ bri.niigata-u.ac.jp

<報道担当>

新潟大学広報室

Tel: 025-262-7000

E-mail: pr-office@adm.niigata-u.ac.jp

用語解説

(注1) : PTX3

ペントラキシン3。体内の炎症により産生される蛋白の一つ。

(注2) : BAD

適切な日本語がなく Branch Atheromatous Disease (BAD)と呼ばれている。発症時は、症状は軽いことがあるが、数日の経過で症状が増悪する。脳梗塞の一病型。

(注3) : 穿通枝動脈遠位のリポヒアリノーシス

とても細い血管の先の方で生じる血管変性。

(注4) : アテローム硬化性変化

血管に主に脂肪で構成される沈着物がたまること。

(注5) : 不安定プラーク内免疫細胞

脂肪で構成される動脈硬化の塊が壊れるところにある免疫調整する細胞のこと。

(注6) : ELISA 法

Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay の略で、血液などのサンプル中ある目的とする物質を定量的に検出する方法。

(注7) : カットオフ値

検査結果の値を、明らかに異常とする境界値。