

# 脳梗塞発症マーカーの発見

研究代表者 日和佐 隆樹

共同研究者 (①氏名、②フリガナ、③ローマ字表記、④所属部局名、⑤職名、⑥専門分野)

①町田 利生、②マチダ トシオ、③Machida Toshio、④千葉県循環器病センター、⑤脳神経外科部長、⑥脳神経外科



日和佐 隆樹 Hiwasa Takaki

千葉大学大学院医学研究院准教授

専門分野：生化学

1980年 東京大学理学部卒、理学博士

## — どのような研究内容か？

私達の体の中にはたくさんの種類の抗体があり、それぞれ別の抗原を認識しています。どのような種類の抗体がどの程度存在するかを調べることによって、病気の診断が可能になります。これを抗体マーカーと呼びます。

今回、RPA2というタンパク質に対する抗体の量を測定することにより、脳梗塞を早期に診断できることがわかりました。

## — 何の役に立つ研究なのか？

脳の血管が詰まったり破れたりする脳血管疾患は平成26年の日本人の死因の第4位を占め、たとえ死に至らなくても長期のリハビリを余儀なくされる場合が多く、中でも脳血管が詰まる脳梗塞は寝たきりになる原因の第1位です。つまり、

一度脳梗塞を発症すると大変な事態になるわけですが、一方で、脳梗塞は発症前に診断できればほとんど予防できる病気でもあります。

そこで、高血圧、糖尿病、肥満度、中性脂肪量、喫煙歴などのさまざまなリスクファクターが報告されてきましたが、これらが陽性であっても直ちに脳梗塞を発病するわけではありません。私達の抗体マーカーを用いれば、脳梗塞の微細な前兆を捉えることができ、発症を高い確率で予測することができます。

## — 今後の計画は？

今回発見したRPA2は、高血圧を反映して脳梗塞を発症する場合のマーカーです。脳梗塞発症の原因はその他にもありますので、RPA2のみで全ての脳梗塞を予測することはできません。現在までに、喫煙による脳梗塞マーカーBMP1、善玉コレステロール減少による脳梗塞マーカーTUBB、動脈硬化性の脳梗塞マーカーXRCCなどを見つけていますが、更にたくさんのマーカーを発見して脳梗塞検出率を100%に近づけたいと考えています。

更にこれまで脳梗塞の他に、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病、食道癌、脳腫瘍、多発性硬化症などの抗体マーカーを発見し、報告してきました。そこで今後は胃癌、大腸癌などその他のがん、リウマチ、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患、うつ病、認知症などの神経疾患の抗体マーカーも見つけていきたいと考えています。

## — 関連ウェブサイトへのリンク URL

▶ 遺伝子生化学

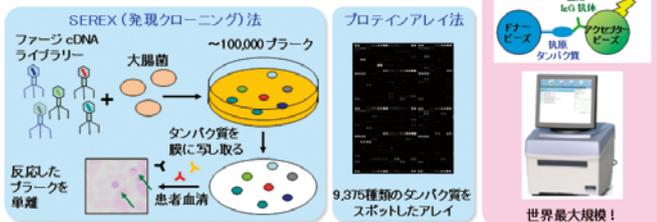
■血清 1μL で各種疾患を高感度に検出できる抗体マーカーを探索しています。

### ■対象疾患

- ・動脈硬化関連疾患(脳梗塞、心筋梗塞、糖尿病、腎臓病など)
- ・がん(食道癌、胃癌、大腸癌、脳腫瘍など)
- ・自己免疫疾患(リウマチ、SLE、多発性硬化症、シェーグレン症候群など)
- ・精神疾患(認知症、うつ病、強迫症など)

### ■方法

- ・SEREX(発現クローニング法)とプロテインアレイ法による一次スクリーニングにより候補マーカーを選択し、アルファライザ法で血清抗体レベルを測定することで有用マーカーを選別します。



—— 成果を客観的に示す論文や新聞等での掲載の紹介

この度、千葉県循環器病センター・脳神経外科の町田利生部長及び千葉大学大学院医学研究院・遺伝子生化学の日和佐隆樹准教授らの研究グループは、脳梗塞発症マーカーを発見したと報告した。まず、SEREXと呼ばれる発現クローニング法によりRPA2という抗原タンパク質を同定した。次に、その抗体レベルを調べたところ、脳梗塞患者血清では健常者血清に比べて有意に高いことを発見した(図1)。動脈硬化を起こして血流が悪くなると(図2)組織が虚血(酸素欠乏)に陥り、DNAの二重鎖切断が生じる。この修復酵素であるRPA2が高発現して血中に漏れ出し、その抗体が出現すると考えられる。脳梗塞の発症直後の患者血清にRPA2抗体は検出され、発症直後に新たな抗体が出現することはないので、この抗体は発症以前から存在していたと考えられる。即ち、RPA2抗体を測定することにより脳梗塞発症を予測することが可能となる(図3)。リスクマーカーと異なり、高い確率で予測することができる。(科学新聞 2015年3月27日号に掲載された内容から抜粋)

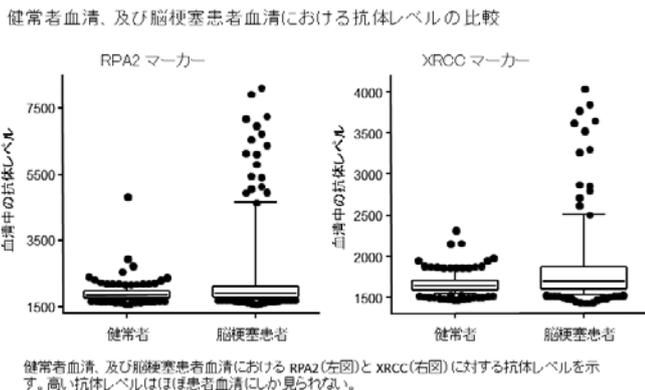


図1

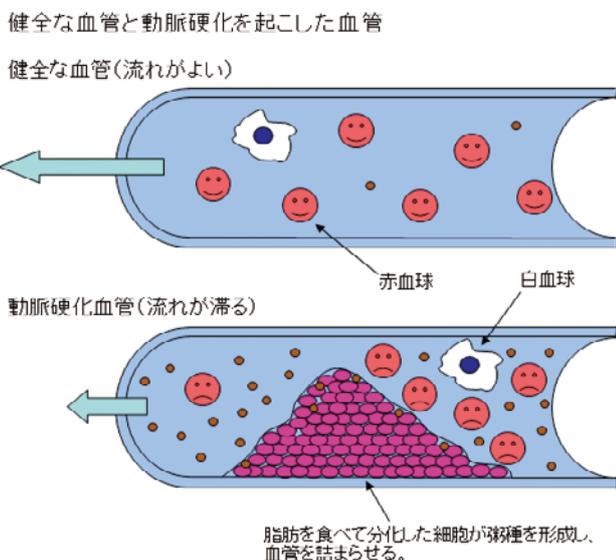


図2

—— この研究の「強み」は？

私達の研究室は、抗体マーカーの一次スクリーニングに用いるSEREX法と、抗体レベルを正確に測定できるアルファライザ法について卓越した技術を保持しており、これらを世界最大規模で実施しています。このことにより、いろいろな病気の抗体マーカーの発見が可能です。

—— 研究への意気込みは？

ある程度重篤な病気には必ず特異的抗体マーカーが存在すると考えています。さらに研究範囲を広げ、最終的に血液1滴の各種抗体を測定するだけで、ほとんどの重篤な病気が診断できるようにしたいと思っています。

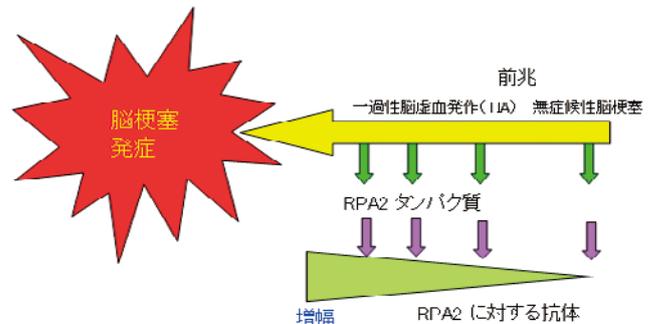
—— 学生や若手研究者へのメッセージ

医学生物学の研究では、同じ原因を与えても結果が異なるということは珍しくありません。1例や2例の結果を報告しても、それは嘘ではありませんが、一般に適用できる事実ではありません。10例よりも100例、100例よりも1,000例の結果を得ればより普遍的な事実に近いということになります。研究者は努力を惜しまず。

—— その他

脳梗塞、心筋梗塞などの循環器系疾患は国民医療費の約20%を占め、がんの約13%よりもはるかに多い。一方で脳梗塞、心筋梗塞は発症を予測さえ出来れば、ほぼ救命できます。これらの発症者/死亡者を1割でも減らすことができれば1兆円規模の節約になります。

血清抗体マーカーで脳梗塞発症を予測することができる。



一過性脳虚血発作(TIA)や無症候性脳梗塞のような前兆の段階で RPA2 タンパク質が血中に漏れ出し、抗体ができる。それが繰り返される度に抗体レベルは増幅し、検出可能となる。そのレベルが高いほど、脳梗塞発症が迫っていると考えられる。

図3