

# 研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : (株) 先端生命科学研究所

研究責任者 : 岩手医科大学 人見 次郎

研究開発課題名 : 頸動脈プラークの危険度判定のための新しい血液診断法の開発

## 1. 研究開発の目的

我が国において脳卒中の死亡率はがん・心疾患に次いで第3位であるが、重篤な後遺症を持つ「ねたきり」の状態にある脳卒中後遺症の患者は、全ての「ねたきり」患者の40%を占め、「ねたきり」にならずとも脳梗塞患者の約半数は、後遺症として片麻痺が残り高度なリハビリテーションを要する。すなわち、脳卒中の予防は高齢化社会の医療保障の国家的課題と言える。脳卒中の原因疾患の一つが頸動脈プラークであり、現在、頸動脈の動脈硬化巣(プラーク)の程度を正確に評価できる診断マーカーは無い。そこで我々は、MR診断装置を使った新しいMRプラークイメージングの開発と並行して、外科手術により摘出したプラークを病理学的に評価しながら、血液中の新しいマーカー蛋白、或いは血液細胞のmRNAを測定することで頸動脈プラークの存在とその危険度を判定できる新しい診断法を開発することを目的とした。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

頸動脈プラークの内膜剥離術の適応患者について、新規MRプラークイメージングとプラークの病理所見とを比較解析し、出血、脂肪沈着、線維化について相関を得た。また、血液中の新しいマーカー候補について測定系を構築し、プラーク群(約50例)と非プラーク群(約50例)の両群を比較した。まず、カルシウム結合蛋白の統計学的評価を行ったところ、プラーク群と非プラーク群の両群を区分することができ( $p < 0.0001$ )、プラークの診断マーカーとしての有用性が確認できた。また、特定の補体成分を追加した解析では、カットオフ値(正常値)を設定することにより、感度82.4%、特異度70.8%で両者を診断でき( $p < 0.0001$ )、頸動脈プラークの有無を評価できる可能性が示唆された。一方、RNA定量法の検討では、アッセイ間誤差の解消に至らず、現在、ターゲットRNAとReference RNAのcDNA合成率、PCR増幅率を加味したアッセイ間の補正方法を検討中である。

### ②今後の展開

血液中のマーカー分子候補の測定系による頸動脈プラークのスクリーニング用診断薬の開発を目指す。平成24年度以降、「不安定プラークの血液中のスクリーニングマーカーを用いた血液診断薬の開発」、「プラークの性状を明らかにできる高コントラストMRプラークイメージング法の開発」を行い、頸動脈プラークの新しい診断法を確立するとともに、「サロゲートマーカー・コンパニオン診断薬としての利用価値の評価」を実施し、バイオマーカーとプラークの性状と病態との関係を明らかにしていく予定である。血液細胞のmRNA診断法は有望であるが、解決すべき問題点が未だ多く、長期に開発研究を継続する必要がある。

## 3. 総合所見

成果は十分ではなかった。予期せぬ震災による影響は否めないが、プラーク診断マーカーに特異的な抗体の取得、測定法の改良において成果が限定的であった。今回確認できたMRプラークイメージングと病理初見の相関を含め、今後の検討に際しては、今回の各種未達成要因の分析を十分に行っていただきたい。