

# アテローム性動脈硬化症の検出方法 動脈硬化症マーカーの発見

育成研究：JSTイノベーションサテライト岩手 平成17年度採択課題  
「脳血管疾患診断マーカーの同定と新規診断薬の研究開発」



代表研究者：岩手医科大学 医学部 解剖学講座；発生学・分子探索学分野  
教授 人見 次郎

## 研究概要

脳血管疾患は脳の血管が血栓などで詰まったり、破綻したりすることで発症する病気で、急激に発症する場合は、「脳卒中」と呼ばれています。日本人の死亡順位の第3位に入る重篤な病気であり、生命の危機を脱した場合もマヒや失語症などの後遺症に悩まされる厄介な病気です。「脳卒中」の半数以上が脳の血管が詰まって生じる脳梗塞によるもので、そのうち動脈硬化が原因となり血栓が生じて、脳の血管を詰まらせる「アテローム血栓性脳梗塞」が近年徐々に増加しています。

本研究では最新プロテオミクス技法やマイクロアレイ法により、「アテローム血栓性脳梗塞」の原因血管となる内頸動脈の動脈硬化症の患者さんの血液から、患者さんと健常者を区別できる血清中分子や血液細胞の遺伝子を探索・同定し、それら分子の脳血管疾患、特に脳血管のアテローム性動脈硬化症の診断マーカーとしての利用法を検討しました。

本研究の成果の「動脈硬化症の検出方法及び動脈硬化症マーカー」の発明は、脳梗塞のリスクの低い患者とリスクの高い患者とを識別することもでき、脳卒中の総合的な病態予測と創薬への利用を可能にする新規診断薬(バイオチップ)の開発につながる知見を得ることができました。

## 研究内容、研究成果

**血液中の診断マーカー分子候補の発見**：内頸動脈硬化症（内頸動脈狭窄症）の手術適応者（狭窄率が70%以上）の方と健常者のボランティアの方の血清中タンパク質とペプチドの解析を、パイオラッド社の表面エンハンス型レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析(SELDI TOF MS)装置プロテインチップシステム(PCS4000)により行ない、血清中の存在する分子の（血清中の濃度を反映している）ピーク強度の比較によるシングルマーカー解析を行なって、内頸動脈狭窄症患者 - 健常者間、及び患者群内における脳梗塞低リスク患者 - 同高リスク患者間で、血清中の存在量が異なり、それぞれのグループを区別できるポリペプチドを検索しました。結果、2つのポリペプチドが発見でき、同定にも成功しました。両者の測定値を比較することにより、健常者から脳梗塞高リスク群である内頸動脈のアテローム硬化の不安定群を87%の確率で区分することが可能です（図1）。この結果は「動脈硬化症の検出方法及び動脈硬化症マーカー」の発明として特許出願しました。

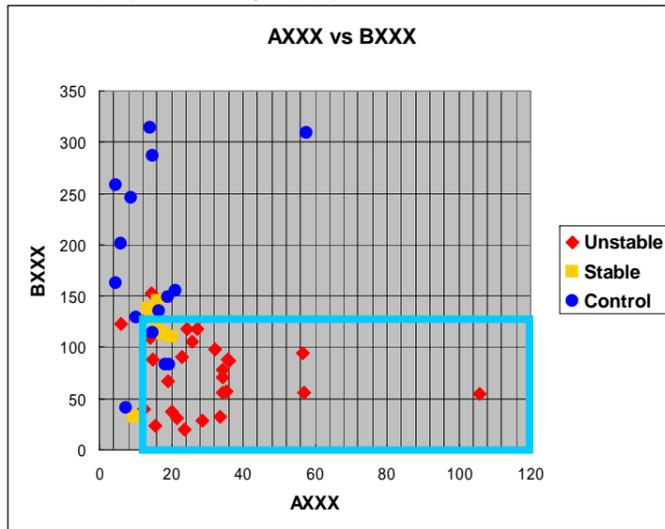


図2. マーカーAXXXとBXXXの測定値の比較  
青い枠の中の高リスク群（赤）の患者さんを健常者や低リスク群から高い確立で選ぶことが出来ることが期待できます。

**血液細胞が発現する遺伝子マーカーの発見**：内頸動脈硬化症（内頸動脈狭窄症）の手術適応者（狭窄率が70%以上）の方と健常者のボランティアの方の血液細胞の遺伝子発現をマイクロアレイで網羅的に解析し比較しました。結果、25000の遺伝子の中から、患者群を区分できる遺伝子のセット（72遺伝子）を発見しました（図2）。これらの遺伝子セットはそのまま診断マーカーとして利用できるとともに、今後、新たな診断マーカー分子候補の探索と測定系の開発に向けて、有用な情報源となります。

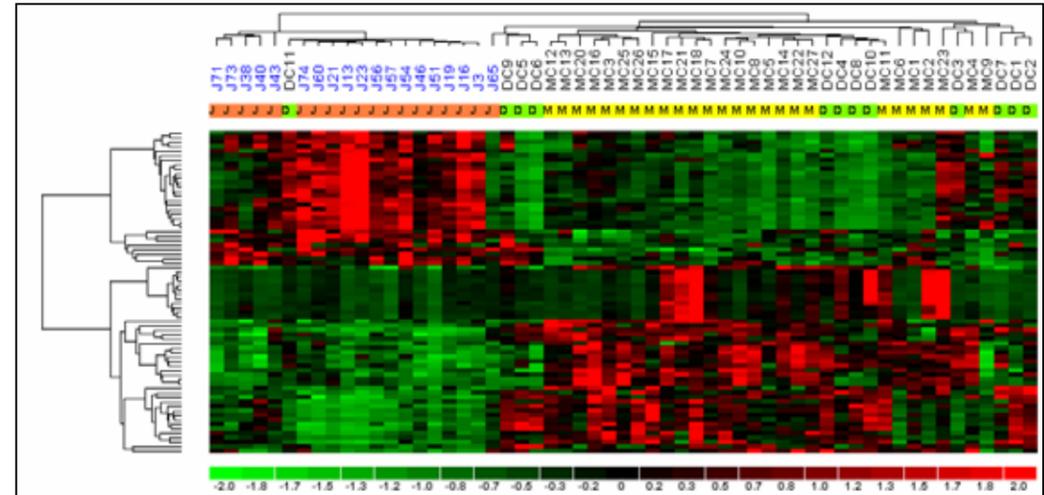


図2. 患者群(J), 脳ドック受診者(D), ボランティア(M). 72遺伝子のデンドログラム  
患者さんで発現量が多い遺伝子は赤で、少ない遺伝子は緑で示している。高い発現量の遺伝子と少ない遺伝子を検査することで危険な動脈硬化のある人をスクリーニングできる可能性があります。

## 今後の展開、将来の展望

脳卒中のみならず、アテローム性動脈硬化症が原因となる心臓の心筋梗塞なども含めたアテローム血栓症の病態予測と創薬への利用を可能にする新規診断薬(バイオチップ)の開発につなげたいと思います。

事業化に向けた課題

- プロトタイプ診断薬の開発
- 血液中のマーカー分子の正確な濃度測定が可能なELISA型の簡易測定系の確立
- リアルタイムPCR装置を用いた血液細胞内の遺伝子発現測定系の確立
- 関連特許の申請（国内・国外）
- 技術移転（大手診断薬企業）
- 臨床試験研究の実施
- 岩手医科大学附属病院治験センターでの臨床試験研究の実施
- 国内多施設臨床試験研究

## 研究体制

- ◆ JST 関連研究者  
松田希（JST 研究員）、及川里百合（JST 研究補助員）、高橋雪枝（岩手医科大学研究補助員）
- ◆ 共同研究機関  
岩手医科大学、(株)バイオス医学研究所、東北化学薬品(株)生命システム情報研究所、バイオ・ラッド ラボラトリーズ(株)

## 研究期間

平成18年 1月 ~ 平成20年 9月