

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：24701

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19694

研究課題名(和文) 法医解剖における致死性不整脈診断への挑戦

研究課題名(英文) Preliminary study on diagnosis of fatal arrhythmia in forensic autopsy

研究代表者

近藤 稔和 (Kondo, Toshikazu)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：70251923

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：法医剖検例において、死因が急性心臓死である事例を抽出して検討を行なった。対照として非心臓死群(溺死、窒息、焼死、薬物中毒)とした。免疫組織化学的にHeme oxygenase-1 (HO-1)の発現を検討したところ、急性心臓死群の78.2%において心筋細胞の核でのHO-1陽性所見が認められたのに対し、非心臓死群では24.2%においてのみ陽性所見を認めた。一方、心筋におけるミオグロビン発現および心臓への白血球浸潤については、急性心臓死群と非心臓死群の間に有意な差を認めなかった。したがって、心臓におけるHO-1発現を検討することが、致死性不整脈の診断に有用であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

法医実務において死因確定は最も重要な実務の一つであり、その際、客観性且つ正確性が求められる。致死性不整脈の法医診断法については未解決で、その最大の理由は生前に致死性不整脈が生じていたか否かの客観的証拠が極めて乏しいものであるからである。突然死の死因の約半数は、心臓・大血管系疾患で占められている。しかしながら、心臓性突然死例と考えられる事例で形態学的に明らかな変化を伴わない、心室細動等の「致死性不整脈」で死亡したと推測される事例にしばしば遭遇する。本研究では、酸化ストレスによる細胞傷害に関与するHO-1の心臓における発現を、心臓死と非心臓死群で検討した。

研究成果の概要(英文)：We examined the immunohistochemical expression of Heme oxygenase-1 (HO-1) in the heart samples to discuss their forensic significance to determine acute cardiac ischemia. The heart samples were obtained from 23 acute ischemic heart diseases (AIHD) cases and 33 non-AIHD cases as controls. HO-1 positive signals in cardiomyocyte nuclear were detected in 78.2% of AIHD cases, however, that were detected in only 24.2% control cases with statistical difference between AIHD and non-AIHD groups. In contrast to HO-1 protein expression, there was no significant difference in the appearance of myoglobin pallor regions and leukocyte infiltration in the hearts between AIHD and non-AIHD groups. From the viewpoints of forensic pathology, intracardiac HO-1 expression would be considered a valuable marker to diagnose AIHD as the cause of death.

研究分野：法医学

キーワード：突然死 致死性不整脈 急性心筋梗塞 HO-1

1. 研究開始当初の背景

法医学は、臨床医学と同様に実務的な応用医学としての特色を持った学問であり、常に最先端の基礎研究の知見が応用されなければならない。特に、法医実務において死因確定は最も重要な実務の一つであり、その際、客観性且つ正確性が求められることは言うまでもない。

しかしながら、死因判定は肉眼所見、病理組織所見を中心に、限られた検査所見に基づいて行われているのが現状であった。そこで申請者は、生活反応の分子指標としてのサイトカイン・ケモカインに焦点をあて、局所的にはこれらが受傷後経過時間判定のための有用な指標であることを実証した。また、種々の外因死（外傷性ショック、敗血症性ショック、薬物中毒、溺死、窒息死）や突然死の原因疾患である急性心筋梗塞、深部静脈血栓や大動脈解離などについても、全身性生活反応としてのサイトカイン・ケモカインの病態生理学的役割を解析してきた。さらには、種々病態とサーカディアンリズムの関係についても検討し、時間病態学の法医実務への応用を目指してきた。一方、心臓性突然死事例において、明らかな形態学的変化を伴わない、いわゆる致死性不整脈死と考えられる事例に遭遇するなかで、単なる除外診断ではなく、積極的診断指標に基づいた致死性不整脈の法医診断法（致死性不整脈の死後診断）確立の必要性を感じながらも、未解決であった。その最大の理由は生前に致死性不整脈が生じていたか否かの客観的証拠が極めて乏しいものであったからである。

法医実務において、「致死性不整脈」という診断名がしばしば見受けられるものの、その実情は、明らかな形態学的変化がなく急死した事例について、除外的に付けられる診断名であり、法医剖検例において致死性不整脈と診断するための積極的所見は皆無であると言っても過言ではない。

本研究では種々の分子について、実際の法医剖検で採取した心臓について検索することによって、これまでは極めて困難であるとされていた致死性不整脈の法医診断法確立を目指す。

2. 研究の目的

突然死とは、発症後 24 時間以内の予期せぬ自然死・病死（内因死）とされ、我が国における突然死の発生頻度は全自然死・病死の 14 から 17% と言われている、突然死は、いつ、どこでも、誰にでも発生し、また死亡したという事実しか把握できず、当初は死因不明であるということが多い。そのために、その大半は法医解剖により死因究明がなされる。申請者の施設においても過去 15 年間の全 2572 法医解剖例のうち 579 例（22.5%）が突然死であった。このように突然死の死因

を医学的に究明し、死亡者の周囲で発生してくる種々の社会的問題を解決することは法医学の使命であることは言うまでもない。さらに、死因究明だけにとどまらず、突然死例およびそれに関連する実務的および基礎的研究を通じて、突然死の予知・予防並びに治療法開発のための情報を提供することも、法医学に課せられた新たな使命である。

突然死の死因の約半数は、心臓・大血管系疾患で占められている。しかしながら、心臓性突然死例と考えられる事例で形態学的に明らかな変化を伴わない、心室細動等の「致死性不整脈」で死亡したと推測される事例にしばしば遭遇する。心室細動の原因は心筋梗塞や心臓弁膜症など心臓病の既往がある場合が多く、急性心筋梗塞の初発症状であったり、また若年者ではブルガダ症候群やQT延長症候群など先天性遺伝子異常を背景とする事例も知られている。ただし、現時点で致死性不整脈の法医学的診断は除外診断で、推定の域を脱出できないことから、法医実務的に致死性不整脈の積極的診断法の確立が望まれている。

しかしながら、心室細動が生じたという客観的証拠は生存時の心電図でのみ観察されることから、剖検例の心臓において心室細動が生じたという客観的根拠を見出せないことが大きな障害となっていた。本研究では、酸化ストレスによる細胞傷害に関与する Heme oxygenase-1 (HO-1) をヒトの剖検心で検索することで、法医解剖における致死性不整脈の診断法の確立を目指す。

3. 研究の方法

法医剖検例において、死因が急性心臓死 (acute ischemic heart diseases (AIHD)) である事例を抽出して検討を行なった。対照として非心臓死群 (溺死, 窒息, 焼死, 薬物中毒) とした (下表)。

Cause of death	No.	Male/Female	Age (years)		PMI (h)	
			Range	Mean	Range	Mean
non-AIHD	33	20/13	30-93	63.5	10-72	27.8
AIHD	23	18/5	29-100	71.8	7-96	27.2
Total	56	38/18	29-100	67.6	7-96	27.5

免疫組織化学的にミオグロビン, 好中球, および Heme oxygenase-1 (HO-1) の発現を検討した。

4. 研究成果

免疫組織化学的に Heme oxygenase-1 (HO-1) の発現を検討したところ、急性心臓死群の 78.2% において心筋細胞の核での HO-1 陽性所見が認められたのに対し、非心臓死群では 24.2% においてのみ陽性所見を認めた (図 1)。一方、心筋におけるミオグロビン発現および心臓への白血球浸潤については、急性心臓死群と非心臓死群の間に有意な差を認めなかった (図 2)。したがって、心臓における

H0-1 発現を検討することが、致死性不整脈の診断に有用であることが示唆された。

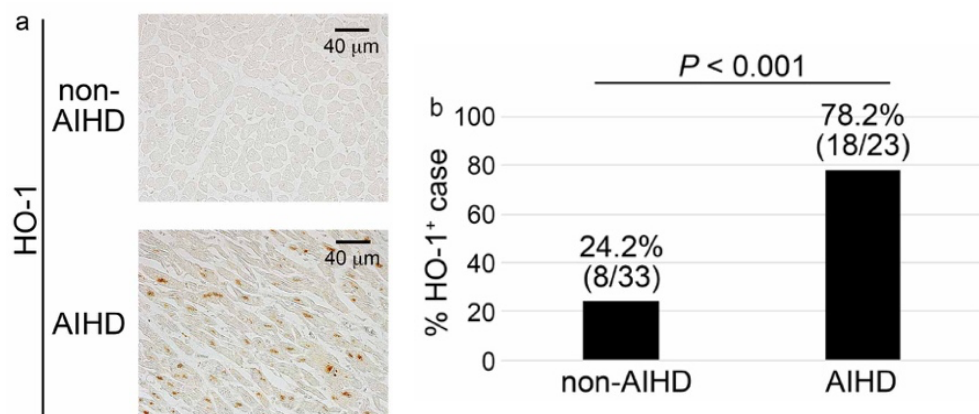


図 1. H0-1 発現

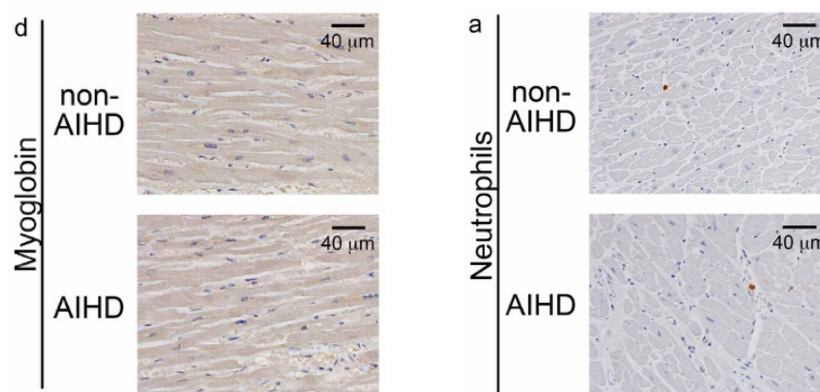


図 2. ミオグロビン発現 (左) および好中球浸潤 (右)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件(うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件)

1. 著者名 Kimura A, Ishida Y, Furuta M, Nosaka M, Kuninaka Y, Taruya A, Mukaida N and Kondo T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Protective Roles of Interferon- in Cardiac Hypertrophy Induced by Sustained Pressure Overload.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc	6. 最初と最後の頁 pii: e008145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.117.008145	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 木村章彦, 石田裕子, 野坂みずほ, 佐々木 泉, 樽谷 玲, 山本寛記, 國中由美, 加藤 喬, 福田有里, 改正恒康, 近藤稔和.
2. 発表標題 圧負荷による心不全の病態形成におけるSpi-Bの役割解析 - プロテオグリカンと炎症性サイトカインの発現制御 -
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuko Ishida, Yumi Kuninaka, Mizuho Nosaka, Emi Shimada, Akiko Ishigami, Akihiko Kimura, Hiroki Yamamoto, Fukumi Furukawa, Mariko Kawaguchi, Toshikazu Kondo
2. 発表標題 Immunohistochemical detection of heme oxygenase-1 in acute myocardial infarction
3. 学会等名 25th Congress of the International Academy of Legal Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	石田 裕子 (Ishida Yuko) (10364077)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授 (24701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	野坂 みずほ (Nosaka Mizuho) (00244731)	和歌山県立医科大学・医学部・講師 (24701)	
連携研究者	木村 章彦 (Kimura Akihiko) (60136611)	和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員 (24701)	
連携研究者	辻 幸臣 (Tsuji Yukiomi) (60432217)	長崎大学・医歯（薬）学総合研究科・講師 (17301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関