

令和元年5月23日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04798

研究課題名(和文) 心臓・大血管系突然死の分子法医学診断法の確立ーサイトカイン・ケモカインを指標として

研究課題名(英文) Establishment of molecular forensic diagnosis of cardiac sudden death

研究代表者

石田 裕子 (Ishida, Yuko)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：10364077

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：マウス大動脈瘤モデルの大動脈瘤部ではCcl3遺伝子発現が著明に亢進していた。そこで、Ccl3-/-マウスを用いて大動脈瘤を惹起したところ、野生型マウスと比べて大動脈瘤形成が有意に増強していた。また、Ccr1-/-マウスでは野生型と同程度の大動脈瘤形成を認めたのに対し、Ccr5-/-マウスではCcl3-/-マウスと同程度の大動脈瘤形成を認めた。したがって、大動脈瘤形成には、CCL3-CCR5系が重要な役割を担っていることが示唆された。法医学剖検例で収集した大動脈瘤を用いて、CCL3の発現を免疫染色にて検討したところ、CD68陽性マクロファージに発現していることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、心筋梗塞および大動脈瘤・大動脈解離におけるサイトカイン・ケモカインの病態生理学的役割を解明することによりサイトカイン・ケモカインを指標とする突然死の分子法医学診断法を確立することを目的とするものである。最終的に、突然死におけるサイトカイン・ケモカインを指標とする分子法医学診断基準の確立を目指すものであり、本研究結果より、ケモカインCCL3の発現亢進が新規分子指標となり得る可能性を見出した。

研究成果の概要(英文)：In the aortic tissue of the mouse aortic aneurysm model, Ccl3 gene expression was markedly enhanced. When aortic aneurysms were induced using Ccl3 - / - mice, aortic aneurysm formation was significantly exacerbated compared to wild-type mice. Moreover, Ccr1 - / - mice showed aortic aneurysm formation similar to wild type, while Ccr5 - / - mice showed aortic aneurysm formation similar to Ccl3 - / - mice. Therefore, it was suggested that CCL3-CCR5 system plays an important role in aortic aneurysm formation. When the expression of CCL3 was examined by immunostaining using the aortic aneurysm collected in a forensic autopsy case, it was found to be expressed in CD68 positive macrophages.

研究分野：実験病理

キーワード：突然死 ケモカイン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

突然死とは「不意の死」「にわか死」を意味し、「死に至るまでの時間経過が短い」ことを表す用語である。突然死には交通事故や災害死といった外因死は含まれず、WHO は「発症後 24 時間以内の予期せぬ自然死(内因死)」を突然死と定義している。我が国における突然死の発生頻度は、全自然死の 14~17%と決して少ないものではない。突然死の死因を医学的に正確に究明し、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。さらに死因を究明することだけに留まらず、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・予防ならびに治療法開発のための情報を提供することもこれからの法医学が担う新たな使命である。しかしながら、現在法医学を発信源として他分野へ貢献できるような研究成果は、国内国外を問わずほとんど認められない。

2. 研究の目的

突然死は、いつ、どこでも発生し、また死亡したという事実しか把握できず当初は原因不明であるという宿命を有しており、そのほとんどが法医解剖により死因を究明することとなる。突然死の死因の約半数は心臓・大血管系疾患で、急性心筋梗塞や大動脈瘤破裂・大動脈解離はその代表である。法医学において死因の究明は最も重要かつ困難な課題であり、精度の高い診断を行うには可能な限り多くの客観的指標を用いることが重要である。そこで本研究では、まず実験動物モデルを用いて心筋梗塞および大動脈瘤・大動脈解離の分子病態機構を解析し、各疾患において key player となるサイトカイン・ケモカインを見つけ出す。さらに実際の心筋梗塞および大動脈瘤・大動脈解離の剖検試料について、候補となった分子の網羅的解析を展開し、それらの発現動態が突然死の診断のための有用な指標となり得る可能性を検証することによって、新たな分子法医診断学確立を目指す。

3. 研究の方法

本研究では、心筋梗塞および大動脈瘤・大動脈解離におけるサイトカイン・ケモカインの病態生理学的役割を解明することによりサイトカイン・ケモカインを指標とする突然死の分子法医診断法を確立することを目的とするもので、実験的研究と実務的研究に大別される。前者では、実験動物を用いた基礎的研究を行い、心筋梗塞および、大動脈瘤・大動脈解離における種々のサイトカイン・ケモカインの発現様態を検討する。さらに遺伝子欠損マウスあるいは中和抗体を用いた実験により、各疾患特異的に応答するいくつかのサイトカイン・ケモカインを見つけ出す。その結果に基づき後者では、実際の法医解剖事例で収集した各種臓器および血清について、候補となったサイトカイン・ケモカインの発現様態を検討し、最終的にはそれらが病態もしくは死のメカニズム解明のための有用な指標となり得るか否かについて検討する。

4. 研究成果

マウス大動脈瘤モデルの大動脈瘤部では Ccl3 遺伝子発現が著明に亢進していた。そこで、Ccl3-/-マウスを用いて大動脈瘤を惹起したところ、野生型マウスと比べて大動脈瘤形成が有意

に増強していた。また，Ccr1-/-マウスでは野生型と同程度の大動脈瘤形成を認めたのに対し，Ccr5-/-マウスでは Ccl3-/-マウスと同程度の大動脈瘤形成を認めた。したがって，大動脈瘤形成には，CCL3-CCR5 系が重要な役割を担っていることが示唆された。法医剖検例で収集した大動脈瘤を用いて，CCL3 の発現を免疫染色にて検討したところ，CD68 陽性マクロファージに発現していることが判明した。

5. 主な発表論文等

なし

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：木村章彦

ローマ字氏名：Kimura Akihiko

所属研究機関名：和歌山県立医科大学

部局名：医学部

職名：博士研究員

研究者番号（8桁）：60136611

(2)研究分担者

研究分担者氏名：野坂みずほ

ローマ字氏名：Nosaka Mizuho

所属研究機関名：和歌山県立医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号（8桁）：00244731

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。