

令和 元年 5 月 22 日現在

機関番号：12301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15653

研究課題名（和文）超高精度プロテオーム解析を用いた圧迫性神経障害の新規血中バイオマーカーの確立

研究課題名（英文）Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Lumbar Spinal Stenosis Identified by an Exhaustive search with High-Resolution Mass Spectrometry

研究代表者

筑田 博隆（Chikuda, Hirotaka）

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30345219

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：通常の治療の過程で採取した検体の一部を用いて、高感度質量分析器を用いて網羅的に脳脊髄液中のペプチドを同定した。腰部脊柱管狭窄症手術患者と対照群との間で、有意差がみられた29種類のバイオマーカー候補分子について、別セットの検体を用いて再現性を確認した。その結果、腰部脊柱管狭窄症におけるバイオマーカー候補として7種の分子が同定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会の日本において、高齢者に多くみられる腰部脊柱管狭窄症の病態解明および適切な診断・治療は極めて重要である。腰部脊柱管狭窄症を脳脊髄液中バイオマーカーにより客観的・定量的に評価する方法を確立することによって、腰部脊柱管狭窄症の病態解明や早期診断および治療効果の正確な評価等に寄与することができる。

研究成果の概要（英文）：We sought to identify proteins whose levels in the CSF in lumbar spinal stenosis patients were significantly different from those in the control group by performing an exhaustive search with high-resolution mass spectrometry. Further validation using an independent sample identified 7 proteins. These proteins may be utilized as bio-markers for lumbar spinal stenosis.

研究分野：整形外科学

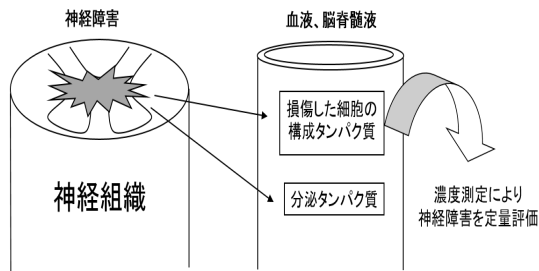
キーワード：バイオマーカー 脊椎脊髄疾患 プロテオーム

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

1. 研究開始当初の背景

腰部脊柱管狭窄症は高齢者の代表的な脊椎変性疾患で、本邦の人口の約 10%にみられる。腰部脊柱管狭窄症では、変性した椎間板や肥厚した靭帯により神経が圧迫され、下肢の麻痺、疼痛、しびれなどの症状が出現する。歩行能力の低下から、自立した生活が困難となることも少なくない。MRI 等の画像検査は、神経の圧迫の高位や程度を評価するために有用であるものの、画像所見と臨床症状とは、しばしば乖離することが知られている。

近年、神経障害の重症度を評価するための髄液中または血中バイオマーカーが注目されている。神経組織が破壊された際に、髄液中や血中に漏出した細胞成分や分泌タンパク質の濃度を測定し、神経障害の程度を定量的に評価するものである(図1)。



プロテオーム解析では、目的のタンパク質に照準を絞ることで、 10^{-18} mol/ μ g という極めて微量濃度の物質まで検出でき、超高感度の定量が可能となるが、これまで脊椎疾患における神経障害のバイオマーカーをプロテオーム解析で探索した報告はない。

図1 バイオマーカー測定による神経障害の定量化

2. 研究の目的

本研究では、超高精度プロテオーム解析によって腰部脊柱管狭窄症のバイオマーカー候補分子を同定し、高齢者にみられる腰部脊柱管狭窄症の神経障害の定量化をおこなうことを目的とした。

3. 研究の方法

専門医により腰部脊柱管狭窄症と診断された9名より、脊髄造影検査時に脳脊髄液を採取した。対照群として、神経圧迫がないことが確認された若年脊柱側弯症患者8名の脳脊髄液を用いた。まず、この2群の検体について、高感度質量分析器を用いて網羅的にペプチドを同定した(図2)。含有タンパク質は全検体のミックスに対する比として評価した。さらに加齢による影響を考慮し、腰部脊柱管狭窄症患者の年齢に近い間質性膀胱炎患者18名から腰椎麻酔時に採取した脳脊髄液を用いて3群による比較をおこなった。その結果、腰部脊柱管狭窄症患者において、有意に増加あるいは減少していたバイオマーカー候補分子については、新規に腰部脊柱管狭窄症患者7名から採取した脳脊髄液を用いて、結果の再現性を確認した。



図2 高感度質量分析器を用いた網羅的解析によるバイオマーカー候補の絞り込み

4. 研究成果

疾患群と対照群（若年脊柱側弯症患者）との比較で有意差がみられ（ $P<0.05$ ）かつ年齢間比較（若年脊柱側弯症患者と間質性膀胱炎患者との比較）で有意差がみられなかった脳脊髄液中バイオマーカー候補分子は29種類であった。それら29種類のバイオマーカー候補分子のうち、新規の疾患群でも有意に増加あるいは減少し再現性が得られたバイオマーカー候補分子は7種類であった。今後は、本研究で絞り込まれたバイオマーカー候補分子について、血中濃度の測定や他の脊椎疾患との関連の評価等を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件) 投稿準備中

〔学会発表〕(計 1 件)

Iizuka Y., Ode K., Nagashima Y., Oichi T., Ohya J., Mieda T., Tsunoda D., Ishiwata S., Honda A., Ueda H., Sumitani M., Tanaka S., Chikuda H., Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Lumbar Spinal Stenosis Identified by High-Resolution Mass Spectrometry, ORS 2019 Annual Meeting, 2019

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 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 0 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：大出 晃士

ローマ字氏名：ode koji

所属研究機関名：東京大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：助教

研究者番号 (8桁): 40612122

(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。