

令和 3 年 5 月 18 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K24197

研究課題名(和文)一酸化炭素中毒死事例の血中CO濃度とミトコンドリア機能に関するマルチオミクス解析

研究課題名(英文) Multi-omics analysis on the relationship between carboxyhemoglobin and mitochondrial mutations in carbon monoxide poisoning deaths

研究代表者

磯部 悠 (ISOBE, YU)

大阪大学・医学系研究科・特任助教(常勤)

研究者番号：30848627

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：一酸化炭素(CO)中毒死事例は年間2,000人前後であり、日本の中毒死亡者の半数近くを占める。法医学解剖事例においてもCO中毒が死因と見られる事例が散見されるが、その中には血中一酸化炭素ヘモグロビン濃度(CO-Hb)が致死的高濃度でないにも関わらず、死に至った事例が複数存在する。本研究では、致死的高濃度でないCO-Hb濃度で死に至る機序の解明を目的とし検討を行った。CO中毒死事例において、各種臓器所見および検査所見に相関のある有効な因子を認めなかったが、1例ミトコンドリアの遺伝子変異が検出された。このことから、ゲノム変異により一酸化炭素がミトコンドリア機能障害を起こしたのではないかと示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ゲノム検査を詳細に検討することによって、より詳細な死因究明および病態の理解が進み、将来的に救命の一助となることと示唆された。今後、各種検査記録のデータやゲノム検査を通じて得られた結果を今後蓄積することで、相関のある有効な因子をみつけられ、より正確な死因究明が可能となり、詳細な病態についての知見を臨床に還元することで死亡数の減少に繋がることが考えられた。さらに本研究を通じて得られた知見は、火災などの致死的一酸化炭素中毒死事例に限らず、発電機などの内燃機関やガス溶接・ガス溶断などの作業環境などその他の血中一酸化炭素ヘモグロビン濃度が上昇し得る状況においても応用が可能であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The number of carbon monoxide (CO) poisoning deaths is around 2,000 per year. It accounts for nearly half of all poisoning deaths in Japan. In forensic autopsy cases, there are several cases in which CO poisoning appears to be the cause of death. There are several cases in which the carboxyhemoglobin concentration (CO-Hb) in the blood was not lethally high, but death still occurred. In this study, the relationship between CO-Hb concentration and mitochondrial mutations in carbon monoxide poisoning deaths was investigated. In cases of carbon monoxide poisoning deaths, there were no valid factors that correlated with various organ and laboratory findings. In one case, mitochondrial mutations were detected. It was suggested that genomic mutations may have caused CO induced mitochondrial dysfunction.

研究分野：法医学

キーワード：一酸化炭素中毒死 血中CO-Hb濃度 ミトコンドリア遺伝子変異

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

一酸化炭素中毒死は、すべての化学物質中毒死のなかで最も多く、約50%を占める。原因は火災、不完全燃焼による事故、練炭などさまざまである((特集)一酸化炭素中毒、中毒研究、2006;19(1):11-39)。既往歴や喫煙歴、空气中に占める一酸化炭素濃度や一酸化炭素への暴露状況・原因や暴露時間などが血中一酸化炭素ヘモグロビン濃度に関係(CARBON MONOXIDE POISON INDEX Vol.128.2006)することが知られており、一般に血中一酸化炭素ヘモグロビン濃度が50%を超えると死亡するとされている(法医学 南山堂 2002)。法医学領域においては血中一酸化炭素ヘモグロビン濃度が高く、解剖でその他に死因となる明らかな病変や損傷が見当たらない場合、一酸化炭素中毒を死因としていることが多い。しかしながら、重篤な火傷や熱傷が認められず、かつ血中一酸化炭素ヘモグロビン濃度が致死濃度に達していなくても死亡する事例も散見される。一方、一酸化炭素そのものが生体に与える影響に関する研究は非常に多く行われており、一酸化炭素がミトコンドリアの酸化的リン酸化を抑制し、酸素利用能を低下させることがわかっている。一酸化炭素がミトコンドリアに与える影響についての報告は多数存在するが、ミトコンドリア遺伝子変異が酸化的リン酸化反応に与える影響についてマルチオミクス解析を用いて評価する報告はない。

2. 研究の目的

本研究では、致死的ではない濃度で死に至る機序の解明を目的とし検討を行った。

仮説: ミトコンドリア遺伝子の変異によって、一酸化炭素によるミトコンドリア酸化的リン酸化能に影響を与えるのか。

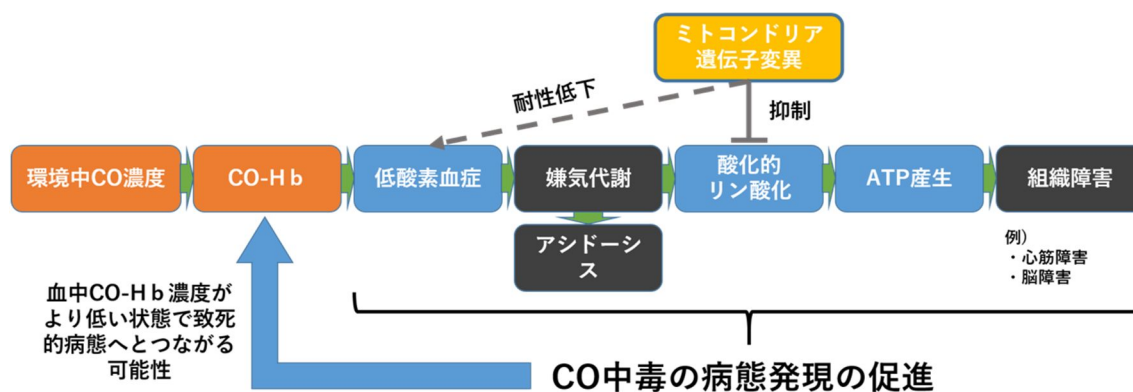


図: CO中毒の病態発生機序と遺伝子変異による病態の促進

3. 研究の方法

- 1) 一酸化炭素中毒死事例の抽出及び各種臓器所見・検査所見データベース化
- 2) 上記事例の全エクソーム解析の実施によるミトコンドリア遺伝子変異の抽出

1) 一酸化炭素中毒死事例の抽出及び各種臓器所見・検査所見データベース化

法医解剖事例のうちの一酸化炭素中毒死事例の性別、年齢、既往歴、火災情報（火元、発見状況など）、心臓や脳組織を中心とする臓器所見と各種生化学検査、メタボローム解析検査所見などのデータベース化を遂行した。

2) 上記事例の全エクソーム解析の実施によるミトコンドリア遺伝子変異の抽出

一酸化炭素中毒死事例の血液を使用して DNA の抽出を行い、ゲノム DNA サンプルを増幅させ、次世代シーケンシングのためのライブラリー調整（DNA の断片化、DNA の末端修復など）後、DNA の品質確認を行った。その後、次世代シーケンサーによる全エクソーム解析を行った。4 種類の公開データベースで日本人におけるアレル頻度が 0.5%未満の変異を検出した。さらに、解析ソフトウェアにて「有害変異」を判定した。既知の変異については、HGVD（Human Genome Variant Database）と米国臨床遺伝・ゲノム学会（ACMG：American College of Medical Genetics and Genomics）のガイドラインを用いて評価した。未知の変異については、有害性を人工知能で予測した。

4. 研究成果

一酸化炭素中毒死事例群では対照群と比較して、各種臓器所見および検査所見においては相関のある有効な因子を認めなかった。法医解剖に伴うゲノム検査の結果を用いた解析において、1 例ミトコンドリア遺伝子変異が検出された。致死的ではない血中一酸化炭素ヘモグロビン濃度であったが、ゲノム変異により一酸化炭素がミトコンドリア機能障害を起こしたのではないかと示唆された。一酸化炭素の発生状況・程度は各事例さまざまであり、血中一酸化炭素ヘモグロビン濃度が教科書的な致死濃度を示さず、他に有意な所見がみられないにも関わらず死亡する事例データを今後はさらに集積することで、相関のある有効な因子をみつけられ、より正確な死因究明が可能となり、詳細な病態についての知見を臨床に還元することで死亡数の減少に繋がることが考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------