

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 27 日現在

機関番号：32622
研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2008～2012
課題番号：20590585
研究課題名（和文） 虚血変性アルブミンを慢性的低酸素血症の指標として応用する技術の開発
研究課題名（英文） Application of ischemia modified albumin and its related proteins for new indicators of tissue ischemic state
研究代表者
木村 聡 (KIMURA SATOSHI)
昭和大学・医学部・准教授
研究者番号：30255765

研究分野：医学

科研費の分科・細目：医学一般・病態検査学

キーワード：虚血変性アルブミン、Paraoxonase-1、動脈硬化

1. 研究計画の概要

IMA (ischemia-modified albumin) は、体内の虚血状態において、アルブミンの N 末端アミノ酸 8 個に変性をきたした蛋白である。アルブミンの虚血状態における IMA への変性は不可逆的なため、ちょうど血糖値におけるグリコアルブミンの如く、IMA が長期における虚血マーカーとして応用できる可能性を我々は想定した。睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) では、睡眠中は動脈血中酸素濃度が低下するため IMA 高値が予想され、有効性が証明されている経鼻持続陽圧呼吸 (nCPAP) 等の治療が奏功すれば、IMA も下がる可能性がある。そこで OSAS 患者の IMA 濃度を、倫理委員会の承認と患者のインフォームド・コンセントを得た上で治療の前後、さらに健常者と比較を試みた。さらに、他の慢性的な呼吸不全状態の病態や動脈硬化性疾患での変動を観察、関連マーカーである Paraoxonase-1 (PON1) の変動とともに、その病勢と血中濃度の変動を検討した。

2. 研究の進捗状況

(1) OSAS 患者と健常人の比較検討

10 名の OSAS 患者 (52±4 歳、男女各 5 名)

と、10 名の年齢・性別が合致する健常者集団を対象とした。患者には日中の嗜眠傾向、慢性的な疲労症状、頻回の睡眠中断等の症状に加え、ポリソムノグラフィーにおいて毎時 15 回以上の閉塞型無呼吸が観察された。内服加療は高血圧症の 1 名でのみ行われていた。OSAS 群の治療は nCPAP を採用し、治療開始前と半年後に採血を行った。IMA 測定は、IMA が 2 価の金属との結合能が低下することを応用した Bhagavan らの方法に従った。すなわち、患者血清とブランクを既知量の塩化コバルトとともにインキュベートの後、DTT を加え結合に与らなかったコバルトの濃度を 470nm の吸光度で定量した。測定は 96-well プレートを用いて二重測定で行った。検定は t-test により、危険率 5% を有意水準とした。

(2) 分析の結果

観察期間中、患者群に心血管イベントの発生は無かった。nCPAP により、患者群の動脈血酸素飽和度 SpO_2 は、睡眠中の最低値が 79.0 ± 7.5 から $90.0 \pm 5.6\%$ と有意に改善した ($p=0.027$)。一方、IMA 値は健常人で $0.690 \pm 0.079AU$ であったのに対し、患者群では治

療前で 0.649 ± 0.102 AU と有意差はみられず、治療後も 0.643 ± 0.104 AU と変化は見られなかった。なお治療前後における患者群と健常者群の間に血中アルブミン濃度の有意な差はみられなかった。また OSAS 患者の body mass index や HDL コレステロール濃度は、治療前後で有意な変化を認めなかった。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している

根拠：

検体の収集・分析：現在も進行中

発表：すでに OSAS 症例における IMA の動向については、国内外の学会に発表済みである。関連マーカーである PON1 の変動については、査読のある一流英文雑誌に掲載済みである。

4. 今後の研究の推進方策

今回の検討では被験者数が少なく観察回数も充分ではないが、少なくとも OSAS 症例においては、観察し得た範囲を見る限り IMA の値に変化が生じない可能性が示唆された。したがって、今後は症例数をさらに増やしてこれを確認するとともに、目的の病態を反映する他のマーカーの検討も同時に進行させる予定である。すでに有力な候補として、PON1 活性が nCPAP 治療により睡眠中の SpO₂ とともに上昇する現象をみつけており、有力な代用指標と考えている。さらに、脳血管障害によって人工呼吸器等の呼吸管理が行われた症例を集め、IMA, PON1 の両面から検討を行っている。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Kotani K, , Gugliucci A, Kimura S:
Reduced paraoxonase 1/arylesterase activity and its post-therapeutic increase in obstructive sleep apnea syndrome: A preliminary study. Clinica Chimica Acta (査読あり) 395 (2008) 184-185

[学会発表] (計 3 件)

1) Kimura S, Ikeda H, Menini T, Gugliucci A: **Changes of Serum Paraoxonase-1 and Ischemia Modified Albumin Levels in Acute Cerebrovascular Damage, a Pilot Study.**
The 7th World Stroke Congress
Oct.13-16, 2010, Seoul, Korea

2) Kimura S, Kotani K, Gugliucci A: **Serum ischemia-modifiedalbumin levels in obstructive sleep apnea syndrome; a pilot study.**
The 10th International Congress of the Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine, Sept. 10-11, 2008, Ulaanbaatar, Mongolia

3) 木村 聡, 小谷和彦, Gugliucci A: **睡眠時無呼吸症候群患者の血中 ischemia-modified albumin 濃度**
第 55 回日本臨床検査医学会学術集会
平成 20 年 11 月 27-30 日(名古屋国際会議場)
臨床病理 56 (補) 152, 2008

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]
現在専門機関にて可能性を検討中

[その他]
なし