

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 30 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤（C）

研究期間：2008 年度～2012 年度

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 as an indicator of hypoxia

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

研究成果の概要（和文）：

虚血変性アルブミン(ischemia-modified albumin:IMA) は、虚血状態において N 末端アミノ酸 8 個に非可逆的変性をきたしたアルブミンである。呼吸不全で測定される血液ガスや酸素飽和度は、その瞬間での酸素濃度を示す指標であり、長期間の低酸素状態を反映するものではない。アルブミンの血中半減期は約 1 週間であるため、糖尿病における血糖値とグリコアルブミンの関係の如く、IMA が過去一週間の低酸素状態の指標となるかもしれないと申請者は推定した。測定方法は申請者の既報によった。同意の得られた被験者より血液 1ml を採取し、比色法で定量する簡便な分析法である。種々の慢性呼吸不全患者で臨床経過との対応を検討した結果、今回検討した範囲では有意な変動を認めることはできなかった。その原因として、採血から分析までの経時的変化、検体保管条件の関与が推定され、引き続き検討が行われている。今回の研究を通じ、低酸素による組織虚血状態に関わるマーカーを幅広く渉猟した結果、血清 paraoxonase1 (PON1)活性や、soluble receptor for advanced glycation end-product (sRAGE)が有望な代替候補として浮上しており、長期低酸素状態のマーカーだけでなく動脈硬化や脳血管障害のマーカーとなり得る可能性が示されつつある。

研究成果の概要（英文）：

Ischemia-modified albumin (IMA) is produced inside human body especially peripheral tissue during ischemic damage. We hypothesized IMA could be an indicator of hypoxia to increase during progress of respiratory disease. Assaying serum IMA obtained from 12 respiratory patients, we could not detect significant difference. However, other markers such as paraoxonase1 and soluble receptor for advanced glycation end-product seemed to be candidates of tissue ischemia and atherosclerosis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
2012 年度	300,000	90,000	390,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

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：IMA、アルブミン、虚血、慢性呼吸不全

1. 研究開始当初の背景

慢性呼吸不全の患者では、長期間の低酸素血症を呈した上で、突然病状が悪化することがしばしばみられる。低酸素状態の指標として酸素飽和度や血液ガス検査による酸素濃度測定がベッドサイドで測定されるが、これらは「その瞬間」の指標に過ぎない。このためもっと長期間に遡った低酸素状態や虚血の指標が臨床現場では求められてきた。

2. 研究の目的

虚血変性アルブミン (IMA) は、組織の虚血状態において、N末端アミノ酸 8 個に非可逆的変性をきたしたアルブミンである。IMA は非可逆的に生成されるが、血中半減期が約 1 週間であることを考慮すれば、糖尿病における血糖値とグリコアルブミンの如く、過去約一週間の低酸素状態を反映する指標となる可能性がある。この仮説をもとに、呼吸不全における長期コントロール指標として IMA の有用性を検討するのが本研究の目的である。

3. 研究の方法

慢性呼吸不全や脳卒中等で呼吸不全を呈した患者・家族より、十分な説明と文書に拠る同意を得た上で患者血清の提供を受け、血中 IMA および関連マーカーの測定を行った。測定方法は申請者の既報 (Clin Chim Acta. 2005 362:155-160.) によった。血液約 1ml を採取後すぐに血清分離し密封、分析まで冷凍保存した。測定は IMA がコバルト、銅など 2 価の金属との結合能が低下することを用いた Bhagavan らの方法に従った。すなわち、血清を既知量の塩化コバルトとともにインキュベートののち、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一括して行なった。

4. 研究成果

種々の慢性呼吸不全患者で臨床経過との対応を検討した結果、今回検討した範囲では有意な変動を認めることはできなかった。しかし、低酸素、虚血状態に関わるマーカーを幅広く渉猟した結果、以下のような注目すべき指標を見出した。まず、血清 paraoxonase 1 (PON1) 活性が末期腎不全の透析患者で低下し、人工透析で上昇することを報告した。また脳血管障害で低酸素状態となった症例をもとに、soluble receptor for advanced glycation end-product (sRAGE) の変動を追跡し

た結果、病状の悪化に伴い sRAGE の上昇がみられ、脳血管障害のマーカーとなる可能性が示された。今後はこれらのマーカーの動態を幅広い病態で追跡し、低酸素血症との関連を含め幅広い臨床応用への道を探る予定である。

5. 主な発表論文等

(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 3 件)

(1) Kotani K, Kimura S, et al : Reduced paraoxonase 1/arylesterase activity and its post-therapeutic increase in obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. Clin Chim Acta 395:184-5, 2008.

(2) Gugliucci A, Kimura S: Serum paraoxonase 1 (PON1) lactonase activity is lower in end-stage renal disease patients than in healthy control subjects and increases after hemodialysis. Clin Chem Lab Med 49: 61-7, 2011.

(3) Menini T, Kimura S: Circulating soluble RAGE increase after a cerebrovascular event. Clin Chem Lab Med Mar 13:1-8, 2013.

[学会発表] (計 9 件)

① Kimura S: Serum ischemia-modified albumin levels in obstructive sleep apnea syndrome; a pilot study. The 10th International Congress of the Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine 10 - 11 September, 2008 Kempinski Hotel Khan Palace, Ulaanbaatar, Mongolia

② 木村 聡、小谷和彦、津崎こころ、駒田一朗、坂根直樹、北舘克憲、鷹取明美、Alejandro C. Gugliucci: 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

③ Gugliucci A, Kotani, Kimura S: Changes on the physiological lactonase activity of serum paraoxonase-1 in healthy overweight and obese women after weight loss. The 7th World Congress on Insulin Resistance. November 5-7, 2009. San Francisco, California, USA

④ Gugliucci A, Kotani K, Kimura S: Ischemia modified albumin levels in obstructive sleep

apnea patients before and after treatment: a pilot study. The 7th World Congress on Insulin Resistance. November 5-7, 2009. San Francisco, California, USA

⑤ Kimura S: How your clinical samples are prepared. Tuoro University Research Seminar Mar. 31, 2010. Tuoro University California, Mare Island, CA, USA

⑥ 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. COEX Center, Seoul, Korea,

⑦ Kimura S, Ikeda H, Menini T, Caccavello R, Gugliucci A: Circulating soluble receptor for advanced glycation end products increases after a cerebrovascular accident and may be a marker for encephalic inflammation: a follow-up pilot study. The 8th World Stroke Congress, 10-13 October, 2012, Brasilia, Brazil

⑧ Kimura S, Ikeda H, Menini T, Gugliucci A: Changes of Serum Paraoxonase-1 and Ischemia Modified Albumin Levels in Acute Cerebrovascular Damage. The 8th World Stroke Congress, 10-13 October, 2012, Brasilia, Brazil

⑨ Ikeda H, Matsumoto H, Kimura S, Menini T, Gugliucci A: Can we detect ischemic lesion in acute stage of cerebral infarction using Serum Paraoxonase-1 and Ischemia Modified Albumin Levels? The 8th World Stroke Congress, 10-13 October, 2012, Brasilia, Brazil

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
患者さんにわかりやすく説明できる明確な
成果がまとめ次第、病院のホームページ等
で紹介してゆく予定である。

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者
なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者
なし ()

研究者番号：