

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：32651

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2023

課題番号：20K23170

研究課題名（和文）剖検検体からのアクロレイン定量による脳虚血の診断と浴槽内死亡の原因究明

研究課題名（英文）Diagnosis of cerebral ischemia and investigation of the cause of death in the bathtub by quantifying acrolein from autopsy specimens

研究代表者

松本 紗里（Matsumoto, Sari）

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20754881

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）：アクロレインは脳梗塞時に生成され、臨床で脳梗塞リスク評価に用いられている。しかし、死後検体においてアクロレイン測定の実用性を検討した報告はごく少ない。本研究では、死後検体におけるアクロレイン濃度を測定し、脳卒中診断に有用であるかを検討した。脳梗塞、クモ膜下出血、脳出血と対照例の血清と尿中のアクロレイン濃度をELISAにて測定した。血清中アクロレインは脳梗塞、クモ膜下出血、脳出血例で有意に高値であった。尿中アクロレインはクモ膜下出血と脳出血例で低値であり、尿量増加による濃度希釈の影響と考えた。本研究により死後検体においても血清アクロレイン濃度の測定は脳卒中診断に対し有効であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

浴槽内で突然死する高齢者が非常に多く、原因解明や予防法は長年の課題である。脳虚血が原因という説もあるが、剖検例において急性期脳虚血は診断が困難であり、新たな脳虚血診断法の確立が強く望まれている。アクロレインは脳虚血患者において、血液中濃度が上昇すると言われている物質である。アクロレインが死後検体における脳虚血診断マーカーとなることを証明することで、浴槽内溺死例と脳虚血の関連性を解明し、浴槽内溺予防法の提言に貢献することができる。

研究成果の概要（英文）：Acrolein produced during brain infarction, has been used in clinical settings for brain infarction risk assessment. However, few studies have investigated the diagnostic usefulness of acrolein measurement in postmortem specimens. In this study, we measured the acrolein concentration in postmortem specimens to assess its potential as a marker for stroke diagnosis. Acrolein concentrations in the serum and urine were measured using an ELISA in brain infarction, subarachnoid hemorrhage (SAH), cerebral hemorrhage, and control cases, respectively. The serum acrolein concentrations increased significantly in specimens from brain infarction, SAH, and cerebral hemorrhage cases. Conversely, the urinary acrolein concentrations decreased in specimens from SAH and cerebral hemorrhage cases, suggesting dilution due to higher urine volumes. In conclusion, our findings suggest that the measurement of serum acrolein in postmortem specimens is effective in diagnosing stroke.

研究分野：法医学

キーワード：アクロレイン 脳梗塞 クモ膜下出血 脳出血 脳梗塞 死後検体

### 1. 研究開始当初の背景

本邦では、浴槽内に溺没状態で発見される高齢の死亡者が年間で1万人を越え、その原因究明と有効な予防策の提唱は急務である。

**浴槽内死亡と脳虚血**：浴槽内死亡は脳虚血などの病的発作による意識消失に起因するという仮説が提唱されている。しかし、多くの法医解剖例では溺死所見以外に所見がなく、死因を溺死とせざるを得ない。溺没前に脳虚血などの病的失神発作が生じている可能性が高いと推察されるが、発症から死亡まで2時間以内の脳虚血は剖検では診断困難である。生前の脳虚血を診断するための新たな検査方法の確立が強く求められている。

**アクロレイン**：脳に虚血による細胞障害が生じると、細胞内のスペルミンが分解され、アクロレインが生成される。血中のアクロレイン増加がIL-6、CRPを誘導するため、アクロレインは他のマーカーよりも早く濃度上昇する。なおかつ、アクロレインは安定な分子であることから、脳虚血の特異的マーカーとなる。近年、アクロレインは脳梗塞患者や脳梗塞高リスク群において血中濃度の上昇が証明され、脳梗塞リスク評価に広く用いられている。一方、剖検例の診断には利用されておらず、測定法も確立されていない。

### 2. 研究の目的

**剖検例におけるアクロレインの測定法の確立と脳虚血特異性の検証**

剖検検体のアクロレイン測定に適した測定条件を検討する。脳虚血疾患と他の疾患におけるアクロレイン濃度の比較から、脳虚血に特異的なマーカーであるかを検討する。

### 3. 研究の方法

法医解剖により脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血により死亡した症例と、頭部病変以外で死亡したコントロール症例(AMI,敗血症、低体温症、頭部損傷を伴わない外傷、窒息、溺死、中毒)を対象とした。解剖時に診断目的で採取され-20℃で保管されていた血清と尿を用いた。血清中、尿中のアクロレイン濃度は、Acrolein-Lysine Adduct Competitive EIA Kit (TAKARA, Japan)を使用し、according to the manufacturer's protocolに従って Enzyme-linked Immunosorbent Assay(ELISA)にて測定を行った。尿は、ELISA前に3000rpmで10分間遠心分離を行い、上清を測定に用いた。

測定されたアクロレイン濃度と、年齢・性別・死後経過時間 (postmortem time: PMT)・死因において、統計学的検討を行い、 $p<0.05$ を有意とした。

### 4. 研究成果

本研究で対象となったのは、脳梗塞25例、クモ膜下出血19例、脳出血21例、と対照例93例(急性心筋梗塞14例、敗血症11例、低体温症14例、頭部損傷以外の外傷17例、窒息13例、溺水11例、中毒13例)の計158例だった。

血清中アクロレイン濃度は、年齢やPMTと相関性はなく( $y=0.32x+110.1$ ,  $R^2=0.0088$ ,  $p=0.27$ ,  $y=0.10x+123.9$ ,  $R^2=0.0023$ ,  $p=0.57$ )、性別において有意差を認めなかった (male:  $129.58\pm 55.81$ , female:  $127.99\pm 49.81$ ,  $p=0.87$ )。脳梗塞例、SAH例、脳出血例はい

いずれも対照例より有意に血清アクロレイン濃度が高値であった。(それぞれ  $p<0.0001$ ,  $p=0.040$ ,  $p=0.0018$ ) (図 1)。

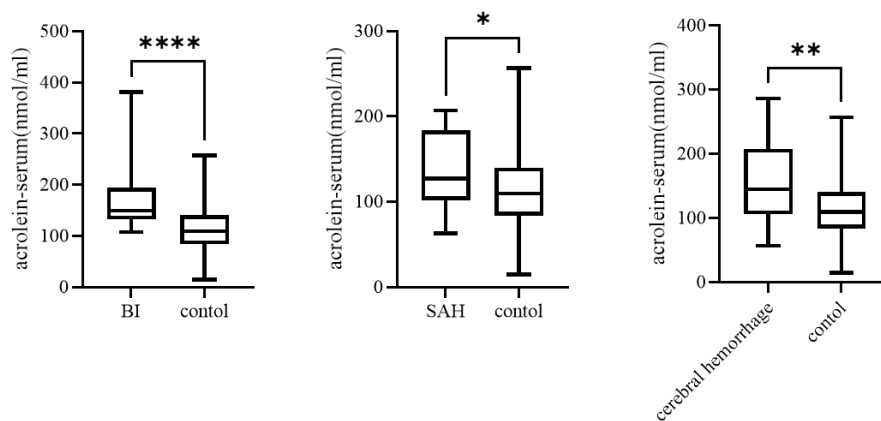


図 1 脳卒中例と対照例における血清中アクロレイン濃度

脳梗塞・SAH・脳出血例とコントロール例の血清中アクロレイン濃度について ROC 曲線をそれぞれ作成した。脳梗塞例の the area under the curve (AUC)は 0.83(95% confidence interval[CI]=0.73-0.93)で、カットオフ値は 117.1nmol/ml(sensitivity, 92.86%; specificity, 62.92%)だった。SAH 例の AUC は 0.65( 95% CI=0.51-0.79)で、カットオフ値は 119.9nmol/ml (sensitivity, 63.16%; specificity, 65.17%) だった。脳出血例の AUC は 0.72 (95% CI 0.58-0.86) で、カットオフ値は 130.3nmol/ml (sensitivity, 70%; specificity, 71.91%) だった。

尿中アクロレイン濃度は、年齢や PMT と相関はなく( $y=-0.35x+208.6$ ,  $R^2=0.0015$ ,  $p=0.65$ ,  $y=0.036x+185.6$ ,  $R^2=0.000069$ ,  $p=0.92$ )、性別において有意差を認めなかった (male:  $212.20\pm 180.49$ , female:  $159.54\pm 122.41$ ,  $p=0.082$ )。また、control 例に対し、脳梗塞例は有意差を認めなかったが( $p=0.87$ )、クモ膜下出血と脳出血において有意に低値を示した ( $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ) (図 2)。

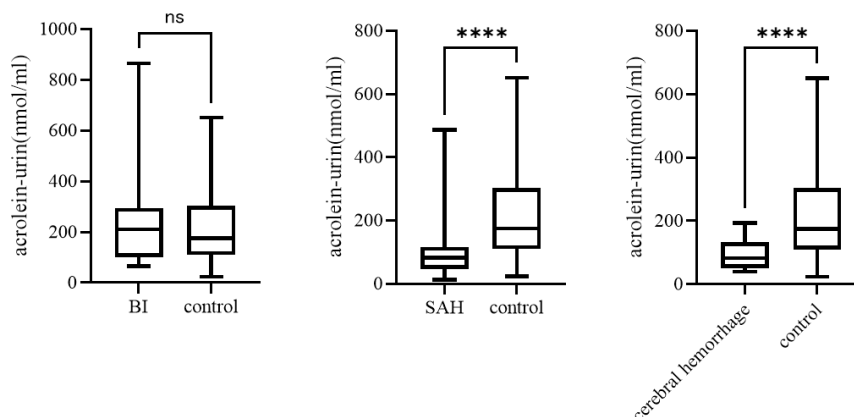


図 2 脳卒中例と対照例における尿中アクロレイン濃度

本研究は、死後検体において血清アクロレイン濃度を測定することで脳卒中診断を試みた初めての報告である。血清アクロレイン濃度は死後 134 時間までであれば死後経過時間に影響を受けることなく、脳梗塞、クモ膜下出血、脳出血例でいずれも高値を示した。我々は

死後検体においても血清アクロレイン濃度の測定が脳卒中診断に対し有効であることを示した。今後は浴槽内における溺死例と河川等における溺死例のアクロレイン濃度を比較することにより、浴槽内溺死例の脳細胞障害についての関与を検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松本紗里, 高須翔志郎, 菅藤裕子, 岩楯公晴
2. 発表標題 死後検体におけるアクロレイン濃度測定の有用性
3. 学会等名 第131回成医会第三支部例会
4. 発表年 2022年

〔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
---------	---------