

The acute phase serum zinc concentration is a reliable biomarker for predicting the functional outcome after spinal cord injury

貴島, 賢

<https://doi.org/10.15017/2534391>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :

権利関係 : This is an open access article under the CC BY-NC-ND license
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



氏 名：貴島 賢

論 文 名：

The acute phase serum zinc concentration is a reliable biomarker for predicting the functional outcome after spinal cord injury

(脊髄損傷後の急性期血清亜鉛濃度は運動機能予後を予測する信頼できるバイオマーカーである)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

背景：外傷性脊髄損傷は患者にとって壊滅的なイベントであり、恒久的な運動機能障害および感覚機能障害を引き起こす。有効な治療法を開発するために、多数の基礎動物実験と急性期脊髄損傷臨床試験の両方が行われてきたが、確立された治療法は現在、ほとんど存在しない。脊髄損傷の重症度は患者ごとに大きく異なり、脊髄損傷急性期では自発的な機能回復がしばしば観察されるため、急性期においては、運動機能の予後予測は極めて困難である。事実、軽度の脊髄損傷でも、脊髄損傷の超急性期には、重度の麻痺が一時的に観察され、その後急激な機能回復が見られる。したがって、急性期における患者の重症度評価と、急性期における治療介入効果の正確な評価は、困難を極める。言い換えれば、臨床試験において、運動機能改善が治療効果に起因するものなのか、あるいは単に自発的な機能回復に起因するものなのかは、判断することができないのである。このような脊髄損傷の急性期治療の難しさが数十年前から指摘されているが、現在、脊髄損傷の研究と臨床試験はほとんど急性期のものである。本研究では脊髄損傷後の急性期血清亜鉛濃度を用いて運動機能予後を正確に予測する新しい方法を報告する。

方法：運動機能予後が異なる脊髄損傷マウスモデルを作成し、脊髄損傷の重症度、運動機能予後、および急性期血清亜鉛濃度の関係を調べた。また、human の前向き研究を行い、脊髄損傷後 72 時間以内の血清亜鉛濃度を評価することによって運動機能予後を予測できるかどうかを調べた。

結果：マウスモデルにおいて、損傷後 12 時間の損傷急性期では下肢運動機能スコアを使用して運動機能予後を予測することはできないことがわかった。一方で、損傷後 12 時間の急性期血清亜鉛濃度は脊髄損傷の重症度に比例して減少し、脊髄損

傷後 12 時間の血清亜鉛濃度は運動機能予後を高精度に予測できることがわかった。同時に、損傷後 12 時間の脊髄亜鉛濃度は、脊髄損傷の重症度に比例して増加することがわかった。亜鉛は体内で合成されない必須微量元素であることを考えると、末梢血から損傷脊髄に浸潤する細胞が亜鉛濃度の変化に関与しているのではないかと考え解析を続けると、亜鉛インポーターZIP8 を介して、末梢血から亜鉛を細胞内に取り込んだ monocyte が損傷脊髄に浸潤することがわかり、その浸潤数は損傷強度と比例することがわかった。以上の結果から、血清亜鉛濃度低下と損傷強度が相関するメカニズムが明らかになり、それは、脊髄損傷後に monocyte が亜鉛を細胞内に取り込み、損傷強度依存的に損傷部位へ浸潤するというものであった。さらに、38 人の脊髄損傷患者の非線形回帰分析を行い、急性期の血清亜鉛濃度が長期の運動機能予後を正確に予測し($R^2=0.84$) (図 1)、この精度は他に報告のある急性期バイオマーカーよりも著しく高いことがわかった。また、患者が最終的に独歩可能か否かの予測の精度も極めて高いことがわかった($AUC=0.98$) (図 2)。

結論：急性期血清亜鉛濃度は運動機能予後を予測するための有用なバイオマーカーとなり得る。このシンプルな方法は、より客観的な臨床試験の実現と、脊髄損傷に対する患者に合わせた治療法の開発を可能にするだろう。

図 1

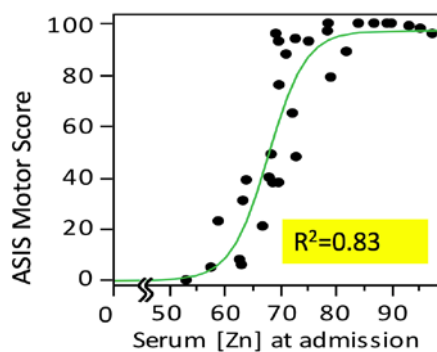


図 2

