

令和元年6月27日現在

機関番号：74314

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10378

研究課題名（和文）特発性正常圧水頭症の髄液不均等分布・脳白質障害とL-PGDSについての研究

研究課題名（英文）Study on the CSF distribution disequilibrium, white matter integrity, and its relationship with L-PGDS in iNPH

研究代表者

西田 南海子（NISHIDA, Namiko）

公益財団法人田附興風会・医学研究所 第7研究部・主任研究員

研究者番号：80450237

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：特発性正常圧水頭症における高位円蓋部狭小化と関連が深い二つの髄液マーカー、tauとL-PGDSに着目し、その相互作用、共局在を確認した。また、水頭症の臨床症状を引き起こす白質障害を評価する手法としてMRI拡散テンソル画像を用い、fractional anisotropy (FA)、mean diffusivity (MD)、axial diffusivity (AD)、radial diffusivity (RD)の各マップと相関する特徴量及び脳局在をTract-Based Spatial Statisticsを用いて算出した所、L-PGDSと相関する部位が半球間裂に沿って分布する事を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢に伴う脳の髄液循環不全から恒常性の破綻に至る病態の表現型の一つとして特発性正常圧水頭症は重要な疾患である。本疾患を特徴づける形態である高位円蓋部狭小化とL-PGDSの分布の相関は、本物質の脳機能恒常性維持における重要な役割を裏付けると共に、病理学的特徴に乏しく捉え所の難しい本疾患の一面を可視化する手段と考えられる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to investigate the role of L-PGDS in idiopathic normal pressure hydrocephalus and in brain homeostasis. Previously, we found the intimate relationship between L-PGDS and tau as a CSF biomarker obtained through tap test. In this study, we confirmed the co-precipitation and co-localization of L-PGDS with tau. In addition, we found the characteristic distribution of fibers in tight high convexity which significantly correlate with L-PGDS on MRI FA map. These findings will further elucidate the underlying mechanism of idiopathic normal pressure hydrocephalus as a CSF circulation and homeostasis failure, particularly in aged patients accompanied by white matter damage and neurodegenerative disorders.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：特発性正常圧水頭症 白質障害 髄液循環不全 脳の恒常性 L-PGDS tau 拡散テンソル画像

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

特発性正常圧水頭症 (idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: iNPH) は高齢化社会において診断・治療の重要性が高い疾患であるが、症候学的にアルツハイマー病等変性疾患・脳血管性認知症との鑑別が困難な場合も多く、治療が奏功しても、効果の維持が難しい場合がある(1, 2)。iNPH の特徴的画像形態として高位円蓋部狭小化と評される脳脊髄液不均等分布があるが、機序は不明であり、特に実地臨床の現場において髄液排除の臨床効果を見るタップテストは今でも診断上重要な意味を持つ(3)。本研究者は、先行研究 (若手研究 B #23791619) において、認知症に随伴する睡眠障害に着目、睡眠学的見地より本疾患の髄液中 L-PGDS (Lipocalin-type prostaglandin D synthase (beta-trace)) を検討し、その濃度が前頭葉機能テストの成績、脳脊髄液不均等分布の指標である脳梁角、髄液中 tau 濃度、白質障害指数と相関することを見出した(4)。L-PGDS は NPH 全般 (続発性 NPH を含む) で低値を示すことが示されているが認知機能との関連は報告がなく、アルツハイマー病において amyloid beta の沈着より脳を保護するシャペロン機能を果たしているという基礎研究成果が報告されているが(5)、tau との関連については未解明でもあった。

2. 研究の目的

本研究では、iNPH の発症メカニズムに L-PGDS が重要な役割を演じているという仮説のもとに、MRI 定量解析と臨床 DATA の相関解析を継続、既に報告のある amyloid beta と L-PGDS の相互作用と同様、tau と L-PGDS の in vitro における相互作用の評価を行う事とした。先行研究において iNPH の重要な形態・臨床要素と相関を示し、くも膜細胞及び乏突起膠細胞で産生されるという点でも、髄液循環・白質障害と脳のコンプライアンス低下に関与する可能性の高い L-PGDS を軸に、in vitro から imaging までを網羅して本疾患の発症メカニズムに迫る事を目的とした。本研究過程において、新たな診断のキーポイントや発症メカニズムの解明、更にはヒトの脳脊髄液循環動態の解明につながる知見を得られれば、社会的・学術的意義も大きいと考えた。

3. 研究の方法

脳室拡大を呈し、ADL 低下の主要因として iNPH が疑わしく、髄液排除テストが必要な患者に対し、三徴 (歩行障害・排尿障害・認知機能低下) 評価、睡眠評価、MRI による髄液腔容積・白質障害の定量解析を行う。更に、髄液排除テストにおいてルーチンで 30cc 採取 (排除) する脳脊髄液の一部を用いて L-PGDS、amyloid beta 及び tau の値を測定する。これらを基礎データとして蓄積検証しながら、手術症例を中心にフォローし、臨床・画像・髄液マーカー及び治療予後との相関を検証する。平行して L-PGDS と tau の相互作用の有無を in vitro より検証し、組織学的にも確認する。通常三徴 (歩行障害・排尿障害・認知機能低下) の評価 (iNPH Grading Scale/MMSE/ FAB/ up & go test) PSQI・ポリソムノグラフィ (PSG) による睡眠評価、及び定量解析用 MRI 撮像を施行し、FSL の解析システムを用いて、volumetric analysis 及び diffusion tensor analysis の手法で脳室拡大、脳萎縮、白質障害を定量評価する。L-PGDS と tau の相互作用については免疫沈降実験、免疫染色を用いる。

4. 研究成果

共同研究者は L-PGDS と tau の相互作用を確認し、ブレインリソースの整備と活用支援よりサポートを受けて、変性疾患の大脳皮質における L-PGDS と tau の局在を確認した。従来、クモ膜及び白質髄鞘に存在すべき L-PGDS であるが、共同研究者のグループでは、過去にも神経細胞への局在を確認しており、再現性のある結果と捉えている。しかし、リソースの検体における検証では、慢性水頭症の病理を見ている事にはならない事は念頭におく必要があ

る。そこで、主たる研究者は疾患脳の治療前MRIのテンソル画像を用いた検討を行い、上記皮質の病理と白質の変化のつながりを探る事とした。Advanced Bioimaging Support (ABiS)先端バイオイメージング支援プラットフォーム)の支援を受けて、50名の治療前の症例でQuality Check (QC)を行い、検討可能な45名にて臨床症状及び目的とする髄液マーカーと相関する局在及びDTIのパラメータを同定した。この結果は、2019年秋の脳神経外科学会に抄録として提出し、報告する予定である。その後、治療前後の変化の画像のQCを済ませ、合わせて論文報告を準備している。また、もう一つの重要な特徴量として糖代謝に着目した。具体的には日常的に行っている昼食開始時刻の3時間後のタップテスト(髄液排除)を目的とした腰椎穿刺で得られる髄液中の糖濃度について、55名を対照集団として、耐糖能異常と認知症の観点より改めて検討を行った。結果として同時間帯に採取する髄液中糖濃度(72.2 ± 15.4mg/dl)は、tau濃度(264.8 ± 223.2 pg/ml)と正の相関を示した。これについては、2019年の第20回正常圧水頭症学会で報告したが、髄液中の糖代謝が、神経変性のマーカーと連動している可能性を示唆するデータと考える。従来、糖尿病などの細径の血管障害を来す病態は、脳に加齢性変化を進める点において、本疾患の発症メカニズムに寄与する可能性が言及されてきている(6)が、その他にも髄液中の浸透圧上昇などいくつかの要因を考慮する必要がある。

引用文献

1. Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, et al. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS*. 2013;10(1):22.
2. Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(11):775-809.
3. Ishikawa M, Oowaki H, Matsumoto A, Suzuki T, Furuse M, Nishida N. Clinical significance of cerebrospinal fluid tap test and magnetic resonance imaging/computed tomography findings of tight high convexity in patients with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(2):119-23; discussion 23.
4. Nishida N, Nagata N, Toda H, Jingami N, Uemura K, Ozaki A, et al. Association of lipocalin-type prostaglandin D synthase with disproportionately enlarged subarachnoid-space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS*. 2014;11(1):9.
5. Kanekiyo T, Ban T, Aritake K, Huang ZL, Qu WM, Okazaki I, et al. Lipocalin-type prostaglandin D synthase/beta-trace is a major amyloid beta-chaperone in human cerebrospinal fluid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(15):6412-7.
6. Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(5):1078-89.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)いずれも Abstract (学会抄録)

Nishida N, Murakami T, Watanabe Y, Toda H, Matsumoto S, Iwasaki K. Improved sleep structure after cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Mov Disord*. 2018;33 (Suppl 2).

Nishida N, Sano Y, Kandori A, Toda H, Matsumoto S, Iwasaki K, et al. Finger tapping distance in

idiopathic normal pressure hydrocephalus changes in parallel with frontal lobe function. *Mov Disord.* 2016;31 (Suppl 2).

Nishida N, Toda H, Okumura R, Hashikata H, Ikeda N, Kang Y, et al. Anatomical differences in white matter integrity between idiopathic normal pressure hydrocephalus and secondary obstructive hydrocephalus: Diffusion tensor study. *Mov Disord.* 2015;30 (suppl 1).

〔学会発表〕(計2件)

西田南海子、永田奈々恵、陣上直人、戸田弘紀、石川正恒、松本禎之、岩崎孝一、特発性正常圧水頭症における食後髄液中糖濃度は tau 濃度と相関する、第20回日本正常圧水頭症学会、2019

西田南海子、村上登喜子、渡邊裕子、吉本修也、箸方宏州、後藤正憲、三木義仁、多喜純也、戸田弘紀、岩崎孝一、特発性正常圧水頭症のシャント術前後における睡眠の変化、第19回日本正常圧水頭症学会、2018

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：永田 奈々恵

ローマ字氏名：Nanae Nagata

所属研究機関名：東京大学

部局名：大学院農学生命科学研究科(農学部)

職名：特任研究員

研究者番号(8桁)：80390805

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

戸田 弘紀、岡田 務、植村 健吾、下地 啓五、徳田 隆彦、村山 繁雄

ローマ字氏名：

Hiroki Toda, Tsutomu Okada, Kengo Uemura, Keigo Shimoji, Takahiko Tokuda, Shigeo Murayama