

令和元年6月20日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09248

研究課題名(和文)アルツハイマー病の発症機構におけるNeurovascular Unitの関与

研究課題名(英文)The role of neurovascular unit in pathogenesis of Alzheimer's disease

研究代表者

木村 成志(Kimura, Noriyuki)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：30433048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：大脳白質病変(WMLs)は、生活習慣病、特に高血圧と関連し、アルツハイマー病(AD)発症の前段階から認知機能低下および脳機能低下に影響する。WMLsを有するアミロイド陽性の軽度認知障害では、blood-brain barrier(BBB)に関連する血漿中のMMP、fibrinogen、plasminogenが増加し、TIMPが低下する。さらに、脳髄液中のMMPが増加し、TIMPが低下する。WMLsの重症度とBBB障害マーカーは、脳内アミロイド蓄積と相関しない。従って、細動脈硬化や慢性炎症によるBBBの障害はADのWMLsの成因に関連し、アミロイド蓄積とは独立して脳機能に影響する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー型認知症の前段階であるMCI due to ADでは、生活習慣病によってNeurovascular unit (NVU)の破綻が生じ、虚血性大脳白質変性が生じていることが推測された。さらに、この大脳白質病変は、前頭葉機能および認知機能障害の進行に影響することが明らかとなった。この研究成果により、NVUの関連分子が症状進行のバイオマーカーだけでなく、新規治療薬のターゲットとなる可能性が示された。従って、本研究はNVU protectionによる脳保護療法という新たな予防法の開発に繋がる。

研究成果の概要(英文)：White matter lesions are associated with vascular risk factors, especially hypertension. These lesions affect cognitive function and brain function in patients with Alzheimer's disease at the early stage of disease. Amyloid-positive MCI subjects with cerebral white matter lesions showed increased MMP2, 8, 9, and fibrinogen as well as plasminogen and decreased TIMPs 1 and 2 in the plasma, which related to blood-brain barrier (BBB) damage. In addition, they showed increased MMP12 and decreased TIMP4 in cerebrospinal fluid. The severity of cerebral white matter lesions and BBB damage markers do not correlate with cerebral amyloid deposition. Therefore, we speculated that the BBB damage due to arteriosclerosis and chronic inflammation is related to pathogenesis of cerebral white matter lesions in Alzheimer's disease. Moreover, BBB damage and white matter lesions may affect independently the brain function and cognitive function.

研究分野：認知症

キーワード：Neurovascular unit Alzheimer's disease MCI MRI PIB-PET FDG-PET Blood-brain barrier Biomarker

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

1. 研究開始当初の背景

高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病は、脳血管疾患だけでなくアルツハイマー病(AD)の危険因子でもある。その病態として神経細胞、アストロサイト、毛細血管から構成されるneurovascular unit(NVU)の障害が注目されている。このNVUの障害は、虚血性大脳白質病変の形成に関与し、さらに、ADの発症機構の最上流に位置するアミロイド 蛋白(A β)の脳内蓄積にも影響することが報告されている(Michelle A Erickson; Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2013)。しかし、ADの発症前段階から画像検査およびバイオマーカー解析により研究した報告はない。

2. 研究の目的

生活習慣病による Neurovascular Unit の障害が AD および虚血性大脳白質病変の成因に関与しているという仮説を立てた。従って、本研究の目的は、先端画像検査および血液・脳脊髄液バイオマーカー解析により Neurovascular Unit の障害と大脳白質変性および脳内アミロイド蓄積の関連を明らかにすることである。

3. 研究の方法

- Petersen による Amnesic mild cognitive impairment (amnesic MCI) 断基準を満たし、Clinical Dementia Rating 0.5、65 以上 90 歳未満の者を対象とした。心理検査、3.0T-MRI、PiB-PET、FDG-PET、AD の血液・脳脊髄液バイオマーカー測定を施行した。
- MRI の T2 強調画像により大脳白質病変 (white matter lesions: WMLs) を評価した。全例を WMLs (-)群と WMLs (+)群に分類し、Blood-brain barrier(BBB)に関連するバイオマーカーを比較した。
- NVU の破綻に関連するバイオマーカーと PiB 集積量、全脳代謝量、大脳皮質体積の相関を解析した。

4. 研究成果

【軽度認知障害者のデータベース構築】

Amnesic MCI 107 例(男:女=45:62,平均年齢 74.8 歳)を登録した。この内、79 例(男:女=36:43,平均年齢 74.4 歳)に対して MMSE、ADAS、WMS-R による心理検査および 3.0TMRI、PiB-PET、FDG-PET による画像検査が施行可能であった。アミロイド PET 陽性の MCI 者(MCI 陽性群)は 47 例(男:女=21:26,平均年齢 74.8 歳)で全体の 59%であり、アミロイド PET 陰性の MCI 者(MCI 陰性群)は 32 例(男:女=15:17,平均年齢 73.7 歳)であった。これにより認知症発症の前段階である MCI では、約 6 割に脳内アミロイド沈着を認めることが明らかとなった。3.0TMRI の T2 強調画像における大脳白質病変 (white matter lesions: WMLs)を Fazekas 分類で評価した結果、WMLs は MCI 陽性群 47 例中 18 例(38.3%)、MCI 陰性群 32 例中 13 例(40.6%)に検出された。MCI における WMLs の合併頻度は、アルツハイマー病における WMLs の合併頻度(58%)よりも低値であった。WMLs を有する群では高血圧の頻度が有意に高く、ADAS や WMS-R による認知機能が有意に低値であった。WMLs の重症度と脳内アミロイド蓄積、脳糖代謝、大脳皮質体積、海馬体積に有意な相関はなかった

【WMLs と NVU の破綻に関連するバイオマーカーの関連】

アミロイド PET 陽性 MCI における WMLs と BBB 障害マーカーとの関連を検討した。アミロイド PET 陽性 MCI のうち血漿を採取した 35 例、脳関門液を採取した 21 例を対象とした。PiB-PET 画像から脳内アミロイド蓄積量を Standard Uptake Value Ratio (SUVR) 値で評価した。MRI の T2 強調画像をもとに、Fazekas 分類を用いて WMLs を評価した。血漿および髄液中の Plasminogen、Fibrinogen、VCAM1(vascular cell adhesion molecule-1) を ELISA 法、MMP 1-13 (matrix metalloproteinase)、TIMP 1-4 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase) を Bio-Plex multiplex system を用いて測定した。症例を WMLs(-)群と WMLs(+群)に分類し、Plasminogen、Fibrinogen、VCAM1、MMP、TIMP を Mann-Whitney U test を用いて比較検討した。2 群間で年齢、性別、教育歴、認知機能、脳内アミロイド蓄積量、全脳糖代謝量、皮質体積、海馬体積に有意差はなかった。WMLs(+群)では、WMLs(-)群と比較して血漿中の MMP2、8、9、Fibrinogen、Plasminogen が有意に高値であり、TIMP 1、2 が有意に低値であった。さらに、WMLs(+群)では WMLs(-)群と比較して髄液中の MMP12 が高値であり、TIMP4 が低値であった。MMP はタンパク質分解や炎症の惹起に関連し、TIMP は MMP の抑制をする、Fibrinogen と Plasminogen は血管内皮細胞周辺に存在するため脳血液関門の破綻を表すマーカーとなることが報告されている。WMLs を合併した MCI では、脳血液関門の破壊が生じている可能性が推測された。

【NVU の破綻に関連するバイオマーカーと PiB 集積量、脳代謝、大脳皮質体積の相関】

血漿および髄液中の Plasminogen、Fibrinogen、VCAM1、MMP、TIMP と PiB 集積量、脳代謝、大脳皮質体積の相関を Spearman's correlation coefficient by rank により検討した。MRI 画像から皮質および海馬の体積を測定し、FDT-PET 画像から全脳糖代謝量を SUVR 値で評価した。Plasminogen、Fibrinogen、VCAM1、MMP、TIMP と PiB 集積量、脳代謝、大脳皮質体

積に相関を認めなかった。このため、慢性虚血モデルラットで確認されている血管内皮マーカー-vWF (von Willebrand factor)、KCNJ8 (potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 8)、PTPRB (protein tyrosine phosphatase, receptor type, B)を追加測定した。現在、これらの因子と PIB 集積量、脳代謝、大脳皮質体積の関連を検討している。

【結果のまとめ】

- 大脳白質病変は、認知症発症の前段階から認知機能低下および脳機能低下に影響する。
- 大脳白質病変は、脳血管疾患の危険因子、特に高血圧と関連する。
- ADにおけるWMLsの成因にBBBの障害が関与している可能性が推測される。
- 大脳白質病変の重症度とBBB障害マーカーは、脳内アミロイド蓄積、全脳糖代謝、大脳皮質体積、海馬体積と相関しない。しかし、これまでの我々の検討から、WMLsは大脳全体の機能ではなく、前頭葉機能低下と関連することが明らかとなっている。従って、大脳白質病変はアミロイド蓄積とは異なる機序で脳機能や認知機能に影響することが考えられる。さらに、我々はアミロイドPET陽性MCIにおいて脳脊髄液中の炎症性サイトカインが増加していることを確認している。従って、WMLsの成因には、生活習慣病による細動脈硬化や慢性炎症が関与している可能性が考えられる。

5. 主な発表論文等〔雑誌論文〕(計16件)

1. Kimura N, Aso Y, Yabuuchi K, Ishibashi M, Hori D, Sasaki Y, Nakamichi A, Uesugi S, Fujioka H, Iwao S, Jikumaru M, Katayama T, Sumi K, Eguchi A, Nonaka S, Kakumu M, Matsubara E. Modifiable Lifestyle Factors and Cognitive Function in Older People: A Cross-Sectional Observational Study. *Front Neurol*. 査読有. 2019 Apr 24;10:401. doi: 10.3389/fneur.2019.00401.
2. Ishibashi M, Kimura N, Sumi K, Aso Y, Matsubara E. Comparison of brain perfusion patterns in dementia with Lewy bodies patients with or without cingulate island sign. *Geriatr Gerontol Int*. 査読有. 2019 Mar;19(3):197-202. doi: 10.1111/ggi.13586.
3. Aso Y, Chikazawa R, Kimura Y, Kimura N, Matsubara E. "Recurrent multiple cerebral infarctions related to the progression of adenomyosis: a case report". *BMC Neurol*. 査読有. 2018 Aug 21;18(1):119. doi: 10.1186/s12883-018-1117-1.
4. Ishibashi M, Kimura N, Aso Y, Matsubara E. Effects of white matter lesions on brain perfusion in patients with mild cognitive impairment. *Clin Neurol Neurosurg*. 査読有. 2018 May;168:7-11. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.02.030.
5. 中道 淳仁, 木村 成志, 石橋 正人, 藪内 健一, 麻生 泰弘, 松原 悦朗. 辺縁系症状を呈した脳炎・脳症のSPECT所見の検討. *NEUROINFECTION*. 査読有. 23. 2018. 140-145.
6. Takemaru M, Kimura N, Abe Y, Goto M, Matsubara E. The evaluation of brain perfusion SPECT using an easy Z-score imaging system in the mild cognitive impairment subjects with brain amyloid- deposition. *Clin Neurol Neurosurg*. 査読有. 2017 Sep;160:111-115. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.06.018.
7. Abe Y, Kimura N, Takahashi R, Gotou M, Mizukami K, Uchida H, Matsubara E. Relationship between cytokine levels in the cerebrospinal fluid and 11C-Pittsburgh compound B retention in patients with mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*. 査読有. 2017 Nov;17(11):1907-1913. doi: 10.1111/ggi.12991.
8. Aso Y, Nakamura K, Kimura N, Takemaru M, Arakawa R, Fujiki M, Hirano T, Kumamoto T, Matsubara E. Induction of Genes Expressed in Endothelial Cells of the Corpus Callosum in the Chronic Cerebral Hypoperfusion Rat Model. *Pathobiology*. 査読有. 2017;84(1):25-37. doi: 10.1159/000446876.
9. 角 華織, 堀 大滋, 花岡 拓哉, 麻生 泰弘, 仲田 崇, 軸丸 美香, 木村 成志, 松原 悦朗. 当科における破傷風の臨床的検討. *NEUROINFECTION*. 査読有. 22. 2017. 126-130
10. 木村 成志. 認知症と間違われやすい病態 Treatable dementia を見逃さない. 10. 2017. 57-63.
11. 木村 成志. アルツハイマー病の発症を予測する血漿バイオマーカーの候補(解説/特集). 31. 2017. 67-78.
12. Abe Y, Kimura N, Goto M, Aso Y, Matsubara E. Brain Perfusion in Corticobasal Syndrome with Progressive Aphasia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 査読有. 2016 Apr 15;6(1):133-41. doi: 10.1159/000443329.
13. Hanaoka T, Kimura N, Aso Y, Takemaru M, Kimura Y, Ishibashi M, Matsubara E. Relationship between white matter lesions and regional cerebral blood flow changes during longitudinal follow up in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 査読有. 2016 Jul;16(7):836-42. doi: 10.1111/ggi.12563.
14. Abe Y, Kimura N, Aso Y, Matsubara E. Brain SPECT Findings at the Acute Stage of Disease in Patients with Wernicke Encephalopathy. *J Gerontol Geriatr Res*. 査読有. 2016, 5:6 DOI: 10.4172/2167-7182.1000357
15. 木村成志, 松原悦朗. アルツハイマー病の病態における無症候性白質病変の意義. *細胞*. 48.

16. 木村成志, 松原悦朗. アルツハイマー病の無症候性白質病変が脳機能および臨床症状に及ぼす影響. BIO Clinica 31. 2016. 93-99.

〔学会発表〕(計 21 件)

1. 木村 成志, 佐々木 雄基, 堀 大滋, 藪内 健一, 麻生 泰弘, 軸丸 美香, 石橋 正人, 松原悦朗. 軽度認知障害における画像バイオマーカーの検討. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年.
2. 角 華織, 木村 成志, 麻生 泰弘, 石橋 正人, 軸丸 美香, 松原 悦朗. DLB の診断における Cingulate island sign(CIS)の有用性と問題点. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年.
3. 堀 大滋, 木村 成志, 衛藤 圭純, 岩尾 禎太郎, 角 華織, 中道 淳仁, 藤岡 秀康, 佐々木雄基, 藪内 健一, 松原 悦朗. 若年性アルツハイマー型認知症と晩発性アルツハイマー型認知症の臨床・画像的比較検討. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年.
4. 麻生 泰弘, 相川 未希, 衛藤 圭純, 岩尾 禎太郎, 角 華織, 中道 淳仁, 藤岡 秀康, 佐々木 雄基, 堀 大滋, 天野 優子, 石橋 正人, 木村 有希, 藪内 健一, 軸丸 美香, 木村 成志, 松原 悦朗. MCI due to AD における無症候性白質病変の臨床的意義. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年.
5. 麻生 泰弘, 安部 芳武, 木村 成志, 佐々木 雄基, 堀 大滋, 渡部 優子, 石橋 正人, 藪内 健一, 軸丸 美香, 松原 悦朗. Wernicke 脳症急性期における 99mTc-ECD 脳血流 SPECT 所見の検討. 第 37 回日本認知症学会学術集会. 2018 年.
6. 木村 成志, 佐々木 雄基, 藪内 健一, 堀 大滋, 麻生 泰弘, 軸丸 美香, 石橋 正人, 松原悦朗. 脳内アミロイド蓄積と認知機能・脳萎縮・脳糖代謝の関連. 第 37 回日本認知症学会学術集会. 2018 年.
7. 中道 淳仁, 木村 成志, 松原 悦朗. Creutzfeldt-Jakob Disease(CJD)における脳血流 SPECT 所見の検討. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 2018 年.
8. 中道 淳仁, 木村 成志, 佐々木 雄基, 藪内 健一, 堀 大慈, 麻生 泰弘, 松原 悦朗. 血管危険因子と脳内アミロイド蓄積および脳糖代謝の関連. 第 37 回日本認知症学会学術集会. 2018 年.
9. 木村 成志, 松原 悦朗. アミロイド PET 陽性の早期認知症に対する薬物療法の効果. 第 8 回日本認知症予防学会. 2018 年.
10. 木村 成志, 軸丸 美香, 麻生 泰弘, 堀 大滋, 松原 悦朗, 藤野 孝雄. 地域在宅高齢者に対する認知症啓発および検診の重要性. 第 115 回日本内科学会総会・講演会. 2018 年.
11. 木村 有希, 佐々木 雄基, 堀 大滋, 片山 徹二, 麻生 泰弘, 仲田 崇, 軸丸 美香, 花岡 拓哉, 木村 成志, 松原 悦朗. 脳血流 SPECT により脳内アミロイド沈着の予測は可能か? 第 114 回日本内科学会総会・講演会. 2017 年.
12. Abe Y, Kimura N, Takahashi R, Gotou M, Matsubara E. Relationship between cytokine levels in the cerebrospinal fluid and 11C-Pittsburgh compound B retention in patients with mild cognitive impairment. XXIII World Congress of Neurology. 2017 年.
13. Aso Y, Arita Y, Miura S, Iwao K, Sumi K, Nakamichi A, Fujioka K, Sasaki Y, Hori D, Amano Y, Ishibashi M, Yabuuchi L, Abe Y, Jikumaru M, Kimura N, Matsubara E. Relationship between white matter lesions and cognitive function in subjects with mild cognitive impairment. XXIII World Congress of Neurology. 2017 年.
14. Kimura N, Takemaru M, Aso Y, Hanaoka T, Matsubara E. Predicting brain amyloid-deposition using easy Z-score analysis. XXIII World Congress of Neurology. 2017 年.
15. Yabuuchi K, Kimura N, Miura Y, Matsubara E. Characteristics of patient population of dementia with Lewy bodies (DLB) and Parkinson's disease with dementia (PDD) exhibiting frontal hypoperfusion in brain perfusion SPECT. XXIII World Congress of Neurology. 2017 年.
16. 木村成志. AD 発症リスクの解明を目指した白杵市研究. 第 57 回日本神経学会総会. 2016 年.
17. 木村 成志. Treatable dementia(治癒の期待できる認知症)の再考 神経内科の立場から認知症と間違われやすい病態 『treatable dementia を見逃さない』. 第 17 回日本早期認知症学会(招待講演) 2016 年.
18. 中道 淳仁, 木村 成志, 後藤 恵, 軸丸 美香, 麻生 泰弘, 花岡 拓哉, 松原 悦朗. 地域在宅高齢者を対象とした認知症早期診の取り組み(白杵市研究). 第 17 回日本早期認知症学会. 2016.
19. 木村 成志. AD 発症リスクの解明を目指した白杵市研究. 第 57 回日本神経学会総会. 2016 年.
20. 石橋 正人, 木村 成志, 安倍 芳武, 高橋 竜一, 片山 徹二, 藪内 健一, 軸丸 美香, 松原悦朗. アミロイド PET を用いた Plasma biomarker の検討. 第 57 回日本神経学会総会. 2016 年.
21. 木村 成志, 佐藤 龍一, 佐々木 雄基, 堀 大慈, 片山 徹二, 後藤 恵, 仲田 崇, 麻生泰弘, 軸丸 美香, 花岡 拓哉, 松原 悦朗. 脳微小出血の有無による認知機能および脳血

流の比較. 第7回日本脳血管・認知症学術大会. 2016年.

〔図書〕(計4件)

1. 木村 成志 『認知症の医学的知識の概要』『認知症予防のための地域づくり(専門職と行政の連携)』『認知症予防のための地域づくり(住民への啓発)』よくわかる地域包括ケア. 2018; 120-121, 130-133. ミネルヴァ書房.
2. 木村 成志、松原 悦朗. 認知症疾患診療ガイドライン. 2017;142-143. 医学書院
3. 木村 成志. 『アルツハイマー病におけるアミロイド血管症と血管炎との関連について教えてください』. 神経内科 Clinical Questions & Pearls. 認知症. 2016;359-363. 中外医学社
4. 木村 成志. 『SPECT と PET』. ポケット版神経内科検査・処置マニュアル(改訂第2版) 2016;30-36. 新興医学出版社

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：麻生 泰弘

ローマ字氏名：Aso Yasuhiro

所属研究機関名：大分大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号(8桁)：80555194

研究分担者氏名：花岡 拓哉

ローマ字氏名：Hanaoka Takuya

所属研究機関名：大分大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号(8桁)：40433057

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。