

令和元年6月23日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21319

研究課題名(和文) 神経変性疾患における血清インスリン様成長因子1と臨床症候との関連

研究課題名(英文) Serum insulin-like growth factor-1 levels in neurodegenerative diseases

研究代表者

鈴木 圭輔 (Suzuki, Keisuke)

獨協医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50458379

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々はパーキンソン病やアルツハイマー病を含む8つの神経変性疾患患者156例を対象に血清インスリン様成長因子(IGF-1)値と臨床症候との関連を調査した。結果、各疾患において血清IGF-1値に有意差はみられなかった。パーキンソン病患者では血清IGF-1値は年齢および日常生活動作の障害と負の相関を示し、線条体におけるドパミントランスポータースキヤンの集積および前頭葉機能と正の相関を示した。またアルツハイマー病患者では血清IGF-1値は年齢、罹病期間、日常生活動作の障害と負の相関を示した。本研究により神経変性疾患における血清IGF-1値の測定が疾患進行の評価に有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インスリン様成長因子(IGF-1)は脳の成長、可塑性や生存に関与する。過去の報告では血清IGF-1値はパーキンソン病、多系統萎縮症やアルツハイマー病などの神経変性疾患で変化することから、神経変性疾患の病態への関与が示唆されている。しかし今まで様々な神経変性疾患を対象に血清IGF-1値と臨床背景因子を検討した研究はなかった。我々は今回初めて、8つの異なる神経変性疾患患者156例を対象にした横断研究を行い、血清IGF-1値と臨床徴候との関連を評価した。この結果により、血清IGF-1値がこれらの神経変性疾患の疾患進行マーカーとなる可能性に関して考察した。

研究成果の概要(英文)：We investigated serum insulin-like growth factor (IGF)-1 levels in patients with neurodegenerative diseases and correlated these levels with clinical parameters. One hundred and fifty-six patients with 8 different neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD), were included in this study and serum IGF-1 levels were determined. Serum IGF-1 levels were not significantly different among the patients with neurodegenerative diseases. In patients with PD, serum IGF-1 levels were negatively correlated with age and modified Rankin scale (mRS) scores and positively correlated with the dopamine transporter (DAT) specific binding ratio in the striatum and the frontal assessment battery score. In patients with AD, serum IGF-1 levels were negatively correlated with age, disease duration and mRS scores. Our findings suggest that serum IGF-1 may be useful for monitoring disease progression in such neurodegenerative diseases.

研究分野：神経内科学

キーワード：インスリン様成長因子1 パーキンソン病関連疾患 認知症疾患

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

### 1. 研究開始当初の背景

インスリン様成長因子(IGF-1)は脳の成長、可塑性や生存に関与する。IGF-1は動物モデルにおいて脳血管障害、てんかんやパーキンソン病などから神経保護的に作用することが多数の研究から報告がなされている。一方、インスリン調節異常は脳における糖代謝を低下させ、炎症や酸化ストレスを増加させ、神経修復を遅らせる。さらに、インスリン調節異常は核内アミロイド放出を抑制したり、黒質ドパミントランスポーターmRNAを減少させ、神経変性疾患発症への関与も示唆されている。我々は過去に多系統萎縮症では血清 IGF-1 が健常者よりも増加していること、パーキンソン病では疾患重症例ほど血清 IGF-1 値が低下することを報告した。またアルツハイマー病では認知機能の低下とともに IGF-1 値が低下することも報告されている。これらの研究から IGF-1 は神経変性疾患の病態へ関与している可能性がある。しかし今まで様々な神経変性疾患を対象に血清 IGF-1 値と臨床背景因子を検討した研究はなかった。

### 2. 研究の目的

様々な神経変性疾患患者を対象に血清 IGF-1 値を測定し、神経変性疾患における血清 IGF-1 値と臨床徴候との関連を明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

対象は当院当科を2016年4月から2018年8月までに受診し、研究に同意の得られた神経変性疾患156例(パーキンソン病73例、進行性核上性麻痺15例、多系統萎縮症22例、アルツハイマー病18例、筋萎縮性側索硬化症6例、レビー小体型認知症14例、前頭側頭型認知症6例、大脳皮質基底核変性症2例)である。認知機能が低下している患者には家族に研究について説明をして参加の同意を得た。本研究の除外基準は悪性疾患、甲状腺疾患、コントロール不良の糖尿病(HbA1c>8%)、高度肥満(body mass index>35 kg/m<sup>2</sup>)である。血液検査は非空腹時に行い、血清 IGF-1 値を免疫放射定量法にて測定した(SRL, Tokyo, Japan)。測定に関しては患者の状態がわからない状態で行い、検体は測定まで20未満で保管した。IGF-1の測定限界値は4ng/mLである。評価項目として認知機能にはMini-Mental State Examination (MMSE)、frontal assessment battery (FAB)を用いた。日常生活の障害度はmodified Rankin scaleで評価した。パーキンソン病関連疾患には重症度の評価にHoehn and Yahr stage (HY重症度)を用いた。また心臓交感神経節後障害の評価にMIBG心筋シンチグラフィーを用い、シナプス前ドパミン神経障害の評価にドパミントランスポータースキャン(DAT scan)を施行した。

統計方法としてカテゴリ変数にはFisher直接法やカイ二乗検定を行い、連続変数には一元配置分散分析の施行後に多重比較としてBonferroni検定を行った。血清 IGF-1 値と他の臨床徴候の相関はスピアマン順位相関係数を用いた。大脳皮質基底核変性症は2例と少なかったため他の臨床因子との相関関係の解析は行わなかった。本研究は探索的研究であるため交絡因子の補正は行わなかった。

### 4. 研究成果

神経変性疾患患者の特徴としては年齢、MMSE、FAB、Hoehn and Yahr stage、DATscan、cardiac MIBGに群間の差がみられた(Table 1)。血清 IGF-1 値はパーキンソン病(73例)112.1±5.1 ng/mL、進行性核上性麻痺(15例)102.9±8.3 ng/mL、多系統萎縮症(22例)103.1±37.6 ng/mL、アルツハイマー病(18例)102.2±9.4 ng/mL、筋萎縮性側索硬化症(6例)105.5±27.4 ng/mL、レビー小体型認知症(14例)82.4±7.4 ng/mL、前頭側頭型認知症(6例)90.0±17.0 ng/mL、大脳皮質基底核変性症(n=2)118.0±14.0 ng/mLであり、各疾患の間には血清 IGF-1 値の有意差はみられなかった(Fig.1)。パーキンソン病患者では血清 IGF-1 値は年齢および日常生活動作の障害(modified Rankin scale)と負の相関を示し、ドパミントランスポータースキャンの線条体における集積および前頭葉機能(frontal assessment battery)と正の相関を示した。またアルツハイマー病患者では血清 IGF-1 値は年齢、罹病期間、日常生活動作の障害(modified Rankin scale)と負の相関を示した(Table 2)。

我々はアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症を含む様々な神経変性疾患を対象に血清 IGF-1 値を測定し、各群の値の比較と臨床症状との関連を調査した。神経変性疾患の中では血清 IGF-1 値に有意差はなかったが、レビー小体型認知症は他の群よりも血清 IGF-1 値は低い傾向がみられた。我々の検討はアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、レビー小体型認知症において、血清 IGF-1 値と年齢との間に負の相関がみられた。加齢の変化として血清 IGF-1 値は10年に14%ずつ低下することが知られている。さらにパーキンソン病ではドパミントランスポータースキャンの線条体の集積および前頭葉機能と血清 IGF-1 が正の相関を示した。このことからパーキンソン病では加齢による IGF-1 シグナル低下が黒質線条体ドパミンニューロンの変性と関連しながら、認知機能の低下に影響を及ぼす可能性が考えられる。他のパーキンソン病を対象にした研究では未治療パーキンソン病と健常者において血

清 IGF-1 値に差はなかったが、パーキンソン病患者においてベースラインの血清 IGF-1 低値は、その後実行タスクの障害と関連がみられた。このことから血清 IGF-1 は疾患の診断マーカーというより疾患進行マーカーとしての有用性が示唆された。

さらに本研究では我々はアルツハイマー病患者において、血清 IGF-1 値が罹病期間と逆相関することを示した。このことから IGF-1 はアルツハイマー病において疾患進行とともに低下することが考えられた。

これらの結果から、神経変性疾患における血清 IGF-1 値の測定が疾患進行の評価に有用である可能性が示唆された。本研究では健常対照者が含まれておらず、サンプル数の少ない神経変性疾患が含まれていた。今後サンプル数を増加し、健常群を含めたさらなる検討が必要である。

**Table 1: 神経変性疾患患者の特徴**

	AD	ALS	PD	MSA	PSP	CBD	DLB	FTD	P value
Sex (M/F)	6/12	2/4	35/38	9/13	9/6	1/1	4/10	3/3	0.70
Age (y)	72.3±10.9	67.7±11.2	69.4±9.5*	67.6±10.2*	73.7±9.0	71.0±8.5	79.4±9.4	69.2±11.7	0.024
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.7±4.7	20.8±3.8	22.9±3.7	21.4±2.9	21.1±3.7	24.5±2.1	21.9±3.8	21.3±3.8	0.43
Disease duration (y)	4.6±3.9	1.5±1.0	4.1±4.3	3.8±3.4	3.3±1.8	3.0±0.0	3.9±3.6	1.8±0.8	0.56
mRS score	2.2±0.9	3.0±1.4	2.1±0.8	3.0±1.1†	3.3±1.0†§	3.0±0.0	2.4±1.1	2.4±0.5	<0.001
Hoehn and Yahr stage	-	-	2.5±0.9	3.4±0.8	3.8±0.7	3.5±0.7	2.9±1.2	-	<0.001
MMSE score	17.3±7.3†¶	24.0±12.0	25.8±5.1	26.3±3.5	23.3±5.2	12±15.6†¶	19.6±4.2†	19.2±6.7	<0.001
FAB score	10.4±4.6†	16.3±2.1#	14.0±3.1	15.1±2.7	11.7±3.4	5.0±7.0†¶	11.3±3.0	8.7±2.7†¶	<0.001
Levodopa (mg/d)	-	-	175±210.6	145±198.6	210.7±309	0.0±0.0	115.4±196.2	-	0.61
DAT scan SBR	-	-	3.2±1.1	4.2±1.1	3.7±0.9	5.4±2.0	4.0±1.1	-	0.016
Cardiac MIBG	-	-	1.64±0.87	3.26±0.42*‡	3.07±0.94*‡	2.85±0.21	1.47±0.81	-	<0.001

AD=アルツハイマー病; ALS=筋萎縮性側索硬化症; PD=パーキンソン病; MSA=多系統萎縮症; PSP=

進行性核上性麻痺； CBS=大脳皮質基底核変性症； DLB=レビー小体型認知症； FTD=前頭側頭型認知症

\*p<0.05, vs DLB; †p<0.05, vs PD; ‡p<0.05, vs MSA; §p<0.05, vs AD; ¶p<0.05, vs DLB; # p<0.05, vs ALS

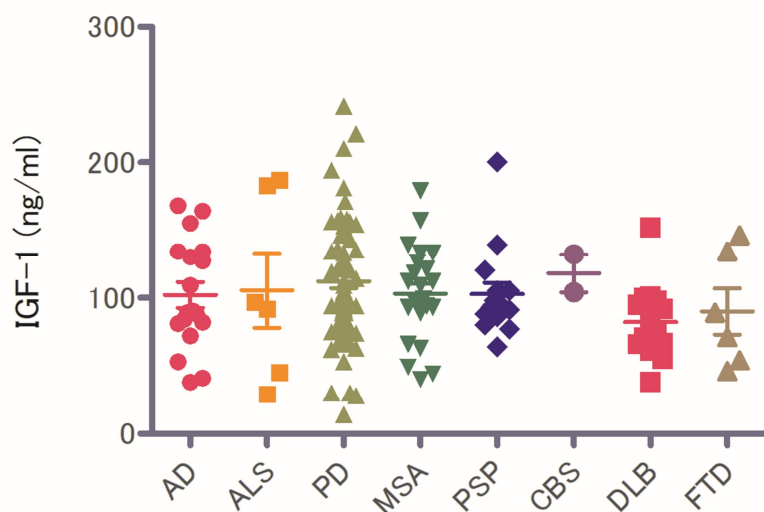
BMI=body mass index; mRS=modified Rankin scale; MMSE=Mini-Mental State Examination; FAB=Frontal Assessment Battery; DAT scan SBR= 123I-ioflupane SPECT specific binding ratio; cardiac MIBG= cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy

**Table 2: 血清 IGF-1 と臨床因子との相関**

	AD (n=18)	ALS (n=6)	PD (n=73)	MSA (n=22)	PSP (n=15)	CBD (n=2)	DLB (n=14)	FTD (n=6)
IGF-1 (correlation coefficient)								
Age	-0.53*	-0.83*	-0.37**	-0.36	-0.20	-	-0.64*	-0.31
BMI	-0.04	0.67	0.13	0.39	0.19	-	-0.62*	0.32
Disease duration	-0.52*	0.79	0.08	-0.21	-0.28	-	0.16	0.80
mRS score	-0.58*	-0.12	-0.31**	-0.11	-0.21	-	0.27	0.01
MMSE score	0.17	0.51	0.21	0.24	0.11	-	0.49	0.20
FAB score	-0.09	0.73	0.46***	0.45	0.37	-	0.48	0.32
DAT scan SBR	-	-	0.36*	-0.34	-0.25	-	0.32	-
Cardiac MIBG	-	-	0.01	-0.64*	-0.41	-	-0.56	-

Spearman's rank correlations; \* p<0.05; \*\* p<0.01; \*\*\*p<0.001.

**Fig.1: 神経変性疾患における血清 IGF-1 値**



AD=アルツハイマー病; ALS=筋萎縮性側索硬化症; PD=パーキンソン病; MSA=多系統萎縮症; PSP=進行性核上性麻痺; CBS=大脳皮質基底核変性症; DLB=レビー小体型認知症; FTD=前頭側頭型認知症

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. Suzuki K, Suzuki S, Ishii Y, Fujita H, Matsubara T, Okamura M, Sakuramoto H, Hirata K. Serum insulin-like growth factor-1 levels in neurodegenerative diseases. *Acta Neurol Scand.* 2019 Apr 14;139(6):563-567. doi: 10.1111/ane.13091 (査読あり)
2. Matsubara T, Suzuki K, Fujita H, Watanabe Y, Sakuramoto H, Matsubara M, Hirata K. Autonomic Symptoms Correlate with Non-Autonomic Non-Motor Symptoms and Sleep Problems in Patients with Parkinson's Disease. *Eur Neurol.* 2018;80(3-4):193-199. doi: 10.1159/000495797. (査読あり)
3. Matsubara T, Suzuki K, Fujita H, Watanabe Y, Sakuramoto H, Matsubara M, Hirata K. Restless legs syndrome, leg motor restlessness and their variants in patients with Parkinson's disease and related disorders. *J Neurol Sci.* 2018 Oct 15;393:51-57. doi: 10.1016/j.jns.2018.08.007. (査読あり)

〔学会発表〕(計 3 件)

1. Suzuki K, Suzuki S, Ishii Y, Matsubara T, Okamura M, Kadowaki T, Fujita H, Watanabe Y, Sakuramoto H, Hirata K: Serum insulin-like growth factor-1 levels in patients with dementia disorders. AD/PD 2019, Lisbon, Portugal, 2019, 3.
2. Suzuki K, Suzuki S, Ishii Y, Matsubara T, Fujita H, Watanabe Yuji, Okamura M, Kadowaki T, Sakuramoto H, Hirata K: Serum insulin-like growth factor-1 levels in parkinsonism or dementia disorders. International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Hong Kong, 2018, 10.
3. Suzuki K, Kadowaki T, Fujita H, Watanabe Y, Matsubara T, Suzuki S, Ishii Y, Okamura M, Shiina T, Sakuramoto H, Hamaguchi M, Matsubara M, Hirata K: Clinical correlation of serum insulin-like growth factor-1 levels in patients with Parkinson's disease and related disorders. XXIII World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Lyon, France, 2018, 8

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕なし

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。