

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：16201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15896

研究課題名(和文) 認知症における脈絡叢を介した尿酸の脳内移行の影響について

研究課題名(英文) Effects of uric acid transfer into the brain via choroid plexus in dementia

研究代表者

植村 直哉 (Uemura, Naoya)

香川大学・医学部・協力研究員

研究者番号：20795124

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：申請者の研究室では、実験動物とヒト剖検脳において免疫染色を行い、尿酸の輸送体であるURAT1, GLUT9が脈絡叢に存在する可能性のあることを新規に見出してきた (Neurosci Lett 2017; 659: 99-103)。よって、尿酸は血液脳脊髄液関門(BCSFB)を通過し、脳室内に移行しうると考えられるので、その血中濃度が高まれば、海馬を含む脳室周囲組織に影響を及ぼすと推測される。以上の知見から、痛風や高尿酸血症のように尿酸の血中濃度が過剰に高まれば、脈絡叢上皮細胞を介して脳室内に移行し、抗酸化作用により脳室周囲組織に直接影響を与えることで神経保護作用を示すのではないかと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

尿酸の輸送体であるURAT1, GLUT9が脈絡叢に存在する可能性のあることを新規に見出してきた (Neurosci Lett 2017; 659: 99-103)。尿酸の脳内での輸送体を明らかにし、神経細胞への影響を解明することを目的に研究を行っている。尿酸の認知機能への影響を明らかにすることで患者の予後を改善し、認知症、せん妄や他の難治性神経疾患の新たな予防法・治療法につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In the laboratory of the applicant, immunostaining was performed in experimental animals and human autopsy brains, and it was newly found that URAT1 and GLUT9, which are urate transporters, may be present in the choroid plexus (Neurosci Lett 2017; 659: 99-103). Therefore, it is considered that uric acid can pass through the blood-cerebrospinal fluid barrier (BCSFB) and move into the ventricles. Therefore, if its blood concentration increases, it is presumed that it affects the tissues around the ventricles including the hippocampus. From the above findings, if the blood concentration of uric acid is excessively high, such as gout or hyperuricemia, it is transferred to the ventricles via choroid plexus epithelial cells and directly affects the tissues around the ventricles by the antioxidant effect. I think that giving it may have a neuroprotective effect.

研究分野：老年医学

キーワード：尿酸 認知症 脈絡叢 抗酸化作用 神経保護作用

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

尿酸は痛風や高尿酸血症の原因因子とであり、高尿酸血症が長期間続くと動脈硬化が促進し心血管障害につながると知られている(Nutr Metab Cardiovasc Dis 2013; 23: 1195-1201)。一方で、強力な抗酸化物質として神経保護作用を持つことが知られており、痛風に罹患していることがアルツハイマー病発症のリスクを低下すること(Arthritis Res Ther 2015; 17: 139)や脳梗塞巣の縮小に尿酸投与が有用であったこと(Stroke 2015; 46: 2162-2167)が報告された。しかし、脳における尿酸の輸送機構は不明である。我々は、尿酸の輸送体である Urate transporter1 (URAT1)、Glucose transporter9 (GLUT9) が脈絡叢に存在する可能性をヒト剖検脳で新規に見出した。これらの知見から、“脈絡叢における尿酸の輸送動態の変化が、脳室周囲組織において抗酸化作用により認知症改善に寄与する”との仮説を立てた。脈絡叢における種々の尿酸の輸送体の局在を解明すること、尿酸の認知機能への影響を明らかにすることでこの仮説を検証する。

2. 研究の目的

(1) 尿酸の中枢神経系への影響を考える上で、尿酸の輸送体の局在を明らかにする必要がある。申請者の研究室では、ヒト剖検脳において免疫染色を行い、尿酸の輸送体である URAT1、GLUT9 が脈絡叢に存在する可能性があることを新規に見出した。ヒト脈絡叢上皮細胞における尿酸輸送体の発現の有無、局在を明らかにすることが第一の目的である。

(2) 尿酸は尿酸輸送体の脈絡叢での局在から血液脳脊髄液関門(BCSFB)を通過して脳室内に移行しうると考えられる。血中濃度が高まれば、海馬を含む脳室周囲組織に影響を及ぼすと推測される。高侵襲手術後に集中治療室に入室し、認知機能障害や術後せん妄を起こした患者において、血清尿酸値の推移を調査し、症状や発生率に関係があるか観察研究を行う。これにより尿酸の抗酸化作用、神経保護作用を明らかにすることが第二の目的である。

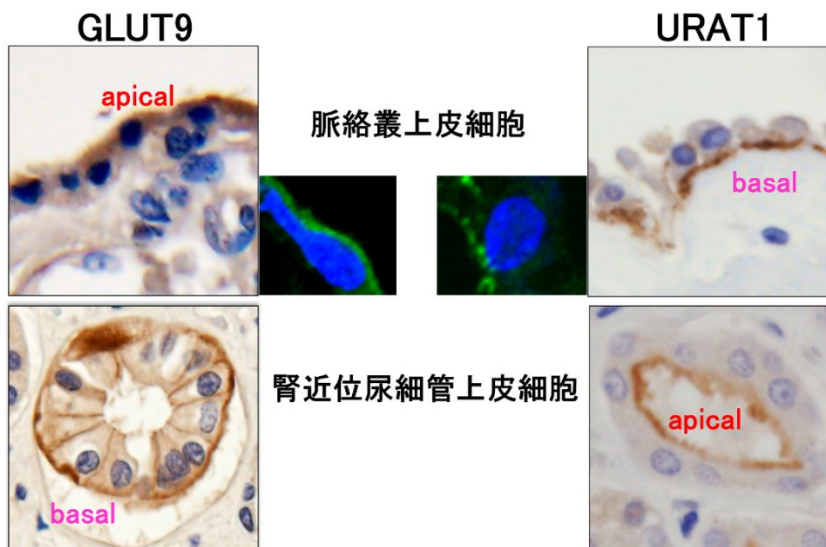
3. 研究の方法

(1) ヒトの剖検脳を使用し代表的な再吸収性の尿酸輸送体 URAT1 と GLUT9 を調査する。ヒト脳のパラフィン切片は熱による抗原賦活後、1次抗体と反応させる。抗 URAT1 抗体あるいは抗 GLUT9 抗体と 4 で一昼夜反応の後、2次抗体である酵素標識抗体あるいは蛍光標識抗体と反応させる。免疫組織化学染色後の切片を光学顕微鏡あるいは共焦点レーザー顕微鏡で観察する。脈絡叢上皮細胞、脳室上衣細胞、微小血管における局在を検討する。

(2) 統合型臨床情報システム (PrimeGAIA) に登録された集中治療室入室患者約 2000 名を対象としデータを解析する。術後せん妄の診断は CAM-ICU を利用する。年齢、性別、既往歴、血清尿酸値、ASA-PS、APACHE スコア、周術期の出血量やベンゾジアゼピンの使用などロジスティック回帰分析を行って CAM-ICU に影響する因子を検討する。

4. 研究成果

(1) 尿酸輸送体の脈絡叢上皮における局在
GLUT9 の免疫反応は脈絡叢上皮細胞の細胞質の apical side (脳室側) と脳室上衣細胞の cilia (絨毛) に観察された。URAT1 の免疫反応は脈絡叢上皮細胞の細胞質の basal side (基底膜側) に観察された。GLUT9 と URAT1 の免疫反応は脳の微小血管では観察されなかった。脈絡叢と腎臓の近位尿管での GLUT9/URAT1 の免疫反応は細胞質の膜の面 (apical/basal) では対称的であった。



(2) 高侵襲手術後の患者での認知機能障害、術後せん妄と血清尿酸値に関する研究
中枢神経疾患の既往がある、脳神経外科術後、複数回の手術を受けた、末期腎不全などの患者を除外した558名の患者を対象とした。CAM-ICU+の患者は78名(約14%)であった。CAM-ICUに対する影響をロジステック回帰分析により分析した。多変量解析において、単変量解析で有意差が認められた変数を変数増加法：尤度比で投入した。結果、CAM-ICUに関連した因子として年齢(オッズ比1.059、95%CI:1.018-1.102、P=0.004)、うっ血性心不全(オッズ比2.056、95%CI:1.101-3.840、P=0.024)、APACHEスコア(オッズ比1.072、95%CI:1.003-1.145、P=0.039)、硬膜外麻酔(オッズ比0.204、95%CI:0.048-0.863、P=0.031)、術後総輸血量(オッズ比1.335、95%CI:1.012-1.760、P=0.041)が抽出された。術前にうっ血性心不全があればCAM-ICU+となる患者は2.056倍となった。また、術後鎮痛に硬膜外麻酔を利用することでCAM-ICU+となる患者が減少した。年齢、APACHEスコア、術後総輸血量は過去の報告と同様の結果となった。今回の検討では血清尿酸値を含む他の因子にCAM-ICUへの有意な影響はなかった。

<引用文献>

Uemura N, Murakami R, Chiba Y, Yanase K, Fujihara R, Mashima M, Matsumoto K, Kawauchi M, Shirakami G, Ueno M. Neuroscience Letters. Oct 17; 659: 99-103 2017

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Uemura Naoya, Murakami Ryuta, Chiba Yoichi, Yanase Ken, Fujihara Ryuji, Mashima Masato, Matsumoto Koichi, Kawauchi Machi, Shirakami Gotaro, Ueno Masaki	4. 巻 659
2. 論文標題 Immunoreactivity of urate transporters, GLUT9 and URAT1, is located in epithelial cells of the choroid plexus of human brains	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 99 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2017.09.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueno Masaki, Chiba Yoichi, Murakami Ryuta, Matsumoto Koichi, Fujihara Ryuji, Uemura Naoya, Yanase Ken, Kamada Masaki	4. 巻 20
2. 論文標題 Disturbance of Intracerebral Fluid Clearance and Blood?Brain Barrier in Vascular Cognitive Impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2600 ~ 2600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20102600	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanase Ken, Uemura Naoya, Chiba Yoichi, Murakami Ryuta, Fujihara Ryuji, Matsumoto Koichi, Shirakami Gotaro, Araki Nobukazu, Ueno Masaki	4. 巻 40
2. 論文標題 Immunoreactivities for hepcidin, ferroportin, and hephaestin in astrocytes and choroid plexus epithelium of human brains	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 75 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12611	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 KURODA Jurio Kenji, UEMURA Naoya, KITAJO Maho, OKABE Yugo, TAKEDA Toshihiro, SHIRAKAMI Gotaro	4. 巻 39
2. 論文標題 A Patient Who Developed Extrapyramidal Symptoms after Continuous Epidural Droperidol Administration But Not after Its Intravenous Administration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 THE JOURNAL OF JAPAN SOCIETY FOR CLINICAL ANESTHESIA	6. 最初と最後の頁 131 ~ 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.2199/jjsca.39.131	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 植村直哉 小川純 築瀬賢 白神豪太郎
2. 発表標題 認知症における尿酸輸送の解明－脈絡叢での尿酸輸送体の局在について－
3. 学会等名 第三十回日本老年麻酔学会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 築瀬賢 植村直哉 白神豪太郎 上野正樹
2. 発表標題 ヒト剖検脳における鉄関連蛋白質の局在に関する研究
3. 学会等名 第2回四国4大学合同研究発表会
4. 発表年 2019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
---------	---------------------------	-----------------------	----