

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 24 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590809

研究課題名(和文) TGF- β 1を中心とした認知機能低下に関する前向き調査研究

研究課題名(英文) TGF-beta1 is associated with the progression of intracranial deep white matter lesions: a pilot study with 5 years of MRI evaluation

研究代表者

栗山 長門 (Kuriyama, Nagato)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60405264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：認知機能障害や高血圧を認める遺伝性白質脳血管症にて、抗炎症サイトカインである transforming growth factor (TGF)- β 1シグナル伝達制御が注目されている。平成15年と20年の2回連続で頭部MRおよび検診の同意が得られたドック受診者81名において、経時的に、TGF- β 1が上昇する群は、頭部MRI上、白質病変増悪に対する独立した臨床指標になり得ることが明らかとなり、オッズ比でも1.72と有意であった。TGF- β 1上昇には、慢性腎臓病の関与も示唆された。TGF- β 1自体が、白質病変の独立した関連指標であり、認知機能低下や多発性脳梗塞の前段階を反映していると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Elevated expression of transforming growth factor (TGF)-beta1 has been reported in hereditary cerebral small-vessel (HCSV) disease. The aim of this study was to clarify whether TGF-beta1 is a risk factor for intracranial deep white matter lesions (DWLs) and their progression (progression of DWL) (DWLP) in a general elderly population. The subjects included 81 participants with brain MRI in 2003 and 2008. The highest TGF-beta1 levels were found in Group DWLP. The TGF-beta1 levels were significantly higher in Group DWLP than in Group DWL, and DWLP was significantly correlated with elevated TGF-beta1 levels (odds ratio: 1.72). Chronic kidney disease might be involved in the pathogenesis of progression of DWLs and elevated TGF- β 1. Our data suggest that TGF-beta1 is expected to be useful as a clinical indicator reflecting the presence of intracranial white matter lesions or concomitant vascular cognitive decline.

研究分野：成人保健、社会医学

キーワード：TGF-beta1 サイトカイン 脳内深部白質病変 慢性炎症

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

1. 研究開発当初の背景

(1) 脳内深部白質病変(DWL)進行とその細小動脈硬化との関連は知られているが、病態は十分に明らかになっていない。近年、認知機能障害や高血圧を認める遺伝性白質脳血管症(CARASIL)にて特徴的な HTRA1 遺伝子変異が、抗炎症サイトカインである transforming growth factor (TGF) - 1 シグナル伝達制御に関連していること (Hara et al, N Engl J Med, 2009 ; 360: 1729-1739) が明らかになり、高血圧や無症候性白質病変を有する一般成人における TGF- 1 の臨床的意義が注目されている。また、近年、認知症患者剖検脳にて慢性炎症反応が亢進しており、TGF- 1 が注目されている事、アルツハイマー疾患モデルマウス脳のマクログリアとアストロサイトにおいて TGF- 1 の過剰発現が見られ、破綻した血液脳関門を通じ末梢血中でも TGF- 1 亢進が見られる (Town T et al. Nat Med, 2008) 事が報告され、血管性認知症を促進するリスク因子として、TGF- 1 の多彩な炎症性神経障害作用が注目されている。

(2) 一方、慢性腎臓病(CKD)は、脳卒中のリスク因子であり、TGF- 1 ファミリーの関与が提唱されている。また、TGF - 1 は、元来免疫疾患の分野で研究されてきたが、近年は、認知機能低下を呈する脳疾患、および腎臓病のレニンアンジオテンシン系から分泌されるリスク因子として報告されており、脳と腎の関連が示唆されている (Lavoie et al, J Hypertens 2005)。

しかし、いずれも、動物などの基礎実験での報告であり、ヒトを対象とした TGF -

1 の中枢神経系に関する臨床的意義報告は、我々が知る限りではほとんど報告されていない。

2. 研究の目的

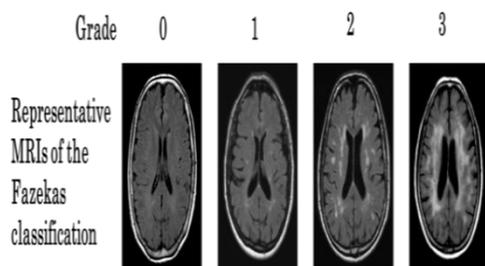
我々は、脳内深部大脳白質病変群の中に、TGF- 1 を主体とした慢性炎症、それに慢性腎臓病などの要因が複合的に関連し、大脳白質病変およびその増悪に促進的に作用する可能性に注目し、ヒトにおける脳内深部大脳白質病変 DWL 群とその DWL の進行 (DWLP ; progression of DWL) 群に、TGF- 1 がどのように関与しているか、CKD もあわせて検討を行った。

3. 研究の方法

今回の研究対象者は、平成 15 年と 20 年の 2 回連続で頭部 MR および検診の同意が得られたドック受診者であった。age-match させた再発を認めない外来通院中のラクナ梗塞後患者 (L 群 ; 27 名, 71.2 ± 5.8 歳)、アテローム梗塞後患者 (A 群 ; 16 名, 69.1 ± 7.1 歳) を併せて対象とした。方法であるが、対象者全例に、基本的な生活習慣や臨床情報に加え、頭部 MRI 検査 (T1WI, T2WI, FLAIR)、血液・尿検査 (総コレステロール値、中性脂肪、リポ蛋白、HDL コレステロール、 γ -GTP、総蛋白質、アルブミン、A/G 比、尿酸、空腹時血糖、HbA1c、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、腎機能簡易測定検査に関連するクレアチニン、BUN、尿検査 (蛋白や潜血、アルブミン) など) を実施した。脳内大脳白質病変の進行に寄与しうる危険因子とし

て、脳卒中危険因子（高血圧、喫煙など）も併せて調べた。TGF- β 1 値は、従来の我々の報告（kuriyama n et al； J Interferon Cytokine Res. 2009）に従って、蛍光 microbeads array system により測定した。CKD は、推算糸球体濾過率 eGFR を用いて、日本腎臓学会診断指針にもとづき eGFR < 60ml/min/1.73m² 未満と定義した。

解析方法としては、脳内大脳白質病変あり、および脳内大脳白質病変進行を認める群を対象に、TGF- β 1、生活習慣指標、慢性腎臓病を含めた臨床情報を含む解析を実施した。上記ドック受診者を、頭部 MR 年齢相応群（C 群；46 名，67.4 ± 3.5 歳）白質変化なし群（DWL 群；23 名，68.6 ± 6.6 歳）頭部 MRI FLAIR・T2 画像上、下記



図のごとく、Fazekas 分類上 1 つ以上の grade 増加有り群（DWLP 群；12 名，69.1 歳）および TGF- β 1 値について、MR 所見との比較検討を行った。

TGF- β 1 について、脳内大脳白質病変に対するマーカーとして有用であるかどうか検証するため、性と年齢に加えて有意性の得られた要因を同時に投入して多変量解析を行った。

4. 研究成果

得られた結果は以下の（1） - （7）の 7 つである。

（1）DWL 群および DWLP 群では、C 群

に比して、高血圧症、高脂血症、糖尿病が有意に多かった。

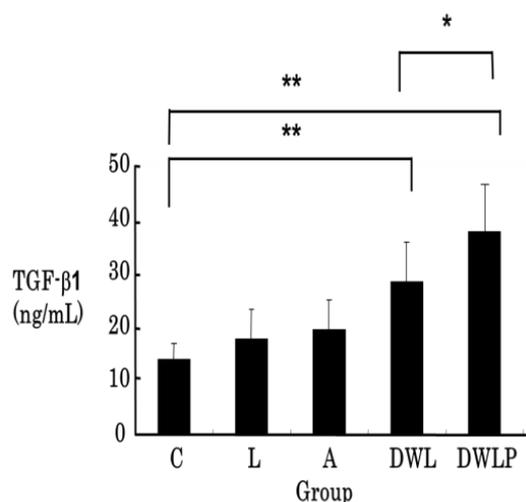
Clinical characteristics and TGF- β 1 levels by group and logistic regression of variables in the DWL and DWLP groups

	C	L	A	OR (95%CI)	
				DWL	DWLP
Numbers	46	27	16	23	12
Age (mean±SD)	67.4±3.5	71.2±5.8	69.1±7.1	68.6±6.6	69.1±4.0
Males/Females	28/18	18/9	12/4	13/10	7/5
HT(%)	7 (15.2)	15 (55.6)**	8 (50.0)**	12(52.2)**	7 (58.3)**
DM(%)	5 (10.9)	7 (25.9)	5 (31.3)	2.13 (1.76-4.95)*	2.37 (1.43-5.19)*
				8 (35.0)*	7 (58.3)**
HL(%)	9 (19.6)	13 (48.1)**	8 (50.0)**	1.71 (1.02-3.13)*	1.96 (1.28-4.07)*
				10 (43.5)**	4 (33.3)*
Smoking(%)	7 (15.2)	3 (11.1)	1 (6.3)	5 (21.7)	3 (25.0)
				0.87 (0.64-2.54)	0.94 (0.62-2.93)
IHD(%)	1 (2.2)	6 (22.2)*	5 (31.3)	1 (4.3)	1 (8.3)
				0.76 (0.47-2.18)	0.91 (0.58-3.15)
PVH(%)	5 (10.9)	6 (22.2)	6 (37.5)*	7 (30.4)*	4 (33.3)*
				1.21 (1.03-3.02)*	1.52 (1.22-2.90)*
TGF- β 1 (>35 ng/ml)(%)	2 (4.3)	2 (7.4)	1 (6.3)	3 (13.0)	8 (66.7)**
				1.03 (0.51-1.89)	1.72 (1.29-4.52)*

Group C, control; Group DWL, group with deep white matter lesions; Group DWLP, progression of DWLs; Group L, lacunar infarction; Group A, atherothrombotic infarction.
HT, Hypertension; DM, Diabetes Mellitus; HL, Hyperlipidemia; IHD, ischemic heart disease; PVH, Periventricular hyperintensity
CI, confidence interval.
*p < 0.05; **p < 0.01 versus Group C
Odds ratio (OR) indicates crude odds ratio versus Group C on logistic regression analysis
* p < 0.05 versus Group C

（2）TGF- β 1 値は、図のごとく、C 群（13.8ng/ml）に対し、DWL 群（28.2ng/ml）および DWLP 群（37.6 ng/ml）で有意に高値を示した。（*p < 0.05、**p < 0.01）

（3）TGF- β 1 高値を、DWL 群の 90% タイルの 35ng/ml 以上と定義したところ、



TGF- β 1 高値に関する odds ratio(OR) は、

表に示す如く、関連する多因子調整後も、C群に比して、DWLP群にて1.72と有意($p < 0.05$)であった。

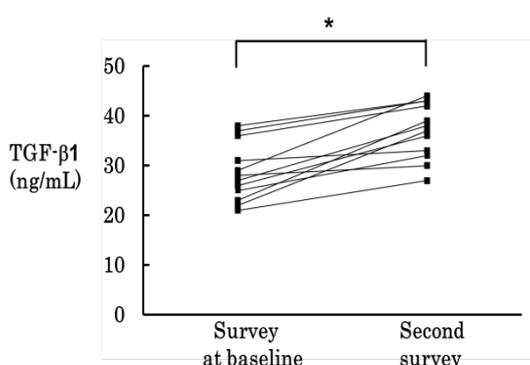
(4) DWLP群は、推算糸球体濾過量 eGFR が $52.1\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ と低く、C群に対する、DWLP群のCKD(+)の odds ratio(OR) は2.41と有意($p < 0.05$)であった。

(5) TGF- β 1 と eGFR との間で有意な負の相関を認めた。

(6) CKD(+)群の TGF- β 1 値は、CKD(-)群に比して有意に高値であった。

(7) 5年間前向きに頭部MRIフォローにてDWLP群と判定された場合、全例にて、baseline と second survey (5年後)の前向きフォローで、下記図のごとく、TGF- β 1 の経時的な上昇を認め、統計的に有意であった (* $p < 0.05$)

本研究結果として、TGF- β 1は、経時的



な白質病変増悪に対する臨床指標になり得ることが明らかとなった。結論として、DWL群やDWLP群は、認知機能低下や多発性脳梗塞の前段階であり、TGF- β 1自体が、独立した認知機能低下や多発性脳梗塞の動脈硬化関連指標であると考えられた。その背景に、直接もしくは間接的にTGF- β 1値上昇をもたらすCKDの病態が関与している可能性も示唆された。CKDにおける

TGF- β 1値上昇の可能性に関しては、症例数を増やし、さらなる前向き調査が必要であると考えられた。

結論として、将来的に、TGF- β 1値測定が、慢性炎症や免疫異常による血液脳関門の破綻を反映する脳ドック検診項目に応用できるといった活用が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

1. Kuriyama N, Mizuno T, Kita M, Yamada K, Ozaki E, Matsumoto S, Takada A, Watanabe A, Kasai T, Nagakane Y, Mitani S, Matsui D, Watanabe I, Takeda K, Nakagawa M, Watanabe Y. TGF-beta1 is associated with the progression of intracranial deep white matter lesions: a pilot study with 5 years of magnetic resonance imaging follow-up. *Neurol Res.* 2014;36:47-52.
2. Kuriyama N, Mizuno T, Ohshima Y, Yamada K, Ozaki E, Shigeta M, Mitani S, Kondo M, Matsumoto S, Takeda K, Nakagawa M, Watanabe Y. Intracranial deep white matter lesions (DWLs) are associated with chronic kidney disease (CKD) and cognitive impairment: a 5-year follow-up magnetic resonance imaging (MRI) study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;56:55-60.

[学会発表] (計3件)

1. 栗山長門, 水野敏樹, 安池博美, 松

野浩之，河下映里，田邑愛子，尾崎悦子，松井大輔，渡邊功，近藤正樹，徳田隆彦，大島洋一，吉田誠克，村西学，赤澤健太郎，高田明浩，武田和夫，山田恵，中川正法，渡邊能行．認知機能低下を伴う大脳白質病変及びその進行における活性化血小板機能の解析．

第 55 回日本神経学会 2014 年 5 月 22 日，福岡

2．栗山長門．生活習慣や血管性認知症に着目した認知機能低下 大脳白質病変、慢性炎症、新規マーカーに関して ．

第 3 回日本認知症予防学会総会(招待講演) 2013 年 9 月 29 日，新潟

3．栗山長門，水野敏樹，尾崎悦子，渡邊功，武田和夫，山田恵，中川正法，渡邊能行．脳深部白質病変進行における慢性炎症の検討 TGF- 1 および hsCRP の関与について．第 17 回日本神経感染症学会総会 2012 年 10 月 20 日，京都

〔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〕

ホームページ等 なし

6．研究組織

(1) 研究代表者

栗山 長門 (Kuriyama, Nagato)

京都府立医科大学大学院医学研究科・准教授

研究者番号：60405264

(2) 研究分担者

渡辺 能行 (Watanabe, Yoshiyuki)

京都府立医科大学大学院医学研究科・教授
研究者番号：00191809

(2) 研究分担者

尾崎 悦子 (Ozaki, Etsuko)

京都府立医科大学大学院医学研究科・助教
研究者番号：00438219

(3) 連携研究者

水野 敏樹 (Mizuno, Toshiki)

京都府立医科大学大学院医学研究科・教授
研究者番号：30264782

(3) 連携研究者

山田 恵 (Yamada, Kei)

京都府立医科大学大学院医学研究科・教授
研究者番号：80315960