

令和元年6月19日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08812

研究課題名(和文) 血管作動性ペプチド MR-proADMを中心とした血管性認知症の前向き疫学研究

研究課題名(英文) The prospective study about association between mid-regional proadrenomedullin levels and progression of deep white matter lesions in the brain accompanying vascular cognitive decline

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：アドレノメデュリン(ADM)は血管反応性の生理ペプチドである。今回、この前駆体MR-proADMが、認知機能低下を伴う大脳白質病変と関連しているか検討した。対象者は、288名(男194名、70.8歳)。MR-proADM値は、頭部MRI白質病変のgrade進行に伴い高値になった。gradeが高い群では、高MR-proADMのオッズ比は1.73と有意であった。MR-proADM値と脳高次機能は、有意な負の相関を認めた。G3群に関して2008年測定データと比較した所、経年的上昇が認められた。以上より、血中MR-proADMが、認知機能低下を伴う白質病変と関連する臨床指標であることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究成果から、ヒトプロアドレノメデュリン(MR-proADM)測定が、血管性認知症の病態と進行を把握できる生物学的マーカーである可能性が明らかとなった。マウスの基礎実験では、アドレノメデュリン投与により、脳内白質保護と認知機能回復の可能性が示されている。以上より、脳機能保護候補因子であるMR-proADMは、認知機能低下群における鋭敏な予知マーカーとして有用であると考えられる。認知症への対応が社会問題化している現在、認知症の早期予知・診断マーカーとして、学術的に注目される研究成果である。我々は、国内での検査体制の確立と臨床応用の準備を進めており、社会的意義は十分期待できる結果を得た。

研究成果の概要(英文)：Adrenomedullin (ADM) is a vasoreactive physiological peptide. To investigate mid-regional proADM (MR-proADM), a stable fragment of the ADM precursor, and cerebral deep white matter lesions (DWMLs) in association with cognitive decline. The study participants were 288 patients (194 men, 70.8 y.o.). The Fazekas classification system (Grade :G0 [normal] to G3 [severe]) was used for the evaluation of DWMLs on brain MRI. MR-proADM levels significantly increased with DWML grade progression. The odds ratio for high MR-proADM levels was 1.73 in the groups graded G2 and G3 on brain MRI. MR-proADM levels were increased in the G3 group in 2013 compared with 2008. MR-proADM levels were significantly different between the DWML groups and inversely correlated with cognitive function test scores, suggesting that high MR-proADM levels and DWMLs are associated with cognitive decline. The MR-proADM level may be an effective candidate as a potential diagnostic surrogate marker of cognitive decline.

研究分野：認知機能障害、疫学研究

キーワード：軽度認知機能障害 血管作動性物質アドレノデュリン 頭部MRI検査 虚血性深部白質病変 長期追跡調査

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会にとって重要な健康問題である認知症について、根本的な治療が未だ確立していない現在、代替的に、認知低下のリスク因子の早期発見および早期介入の可能性が注目されている。認知症の中では、一定の割合を占め、約 1/3 と報告されている脳動脈硬化による血管性認知症は、臨床的なリスク因子の研究が進んでいる。しかし、この血管性認知症でさえも、臨床での早期診断はまだまだ容易ではなく、それが認知症の疫学研究の成績にみられるばらつきの原因ともなっている。つまり、血管性認知症の病態を的確に把握できる明らかな臨床指標は、まだ明らかではない。

アドレノメデュリン (Adrenomedullin:ADM) は、血管反応性の生理ペプチドである。アドレノメデュリンは、血管内皮細胞や平滑筋細胞といった血管系の細胞のみならず、神経細胞やグリア細胞からも分泌されており、脳内の血管系に広く分布し産生される生理ペプチドであり、その作用機序が注目されている。この ADM をヒトにおいて正確に測定できれば、血管性認知症の診断マーカーとして有用であるが、ADM は血漿中では短い寿命であり、速やかに除去されやすいため、信頼性のある測定は困難である。そこで、ADM 前駆体断片である Midregional proadrenomedullin (中央領域プロアドレノメデュリン:MR-proADM) の測定が注目されている。MR-proADM は、生体内でも安定性があり測定が比較的容易で、臨床応用が期待されている。

## 2. 研究の目的

今回、この MR-proADM が、認知機能低下を伴う大脳深部白質病変と関連しているか、本調査研究への参加者のデータを用いて検討した。

## 3. 研究の方法

対象者は、2008 年、2013 年の計 2 回 5 年間にわたり、同意が得られた動脈硬化症に関する縦断的疫学調査への参加者 288 名(男 194 名、女 94 名、70.8 歳)。2013 年に施行した頭部 MRI 画像上における脳内深部白質病変の評価は、FLAIR・T2 画像での Fazekas 分類 (Grade: G0: 正常~G3: 白質病変高度) を用いた。頭部 MRI 検査に加えて、生活習慣の自記式質問票、脳高次機能検査、血液検査などを実施し、血中 MR-proADM 値との関連を検討した。

## 4. 研究成果

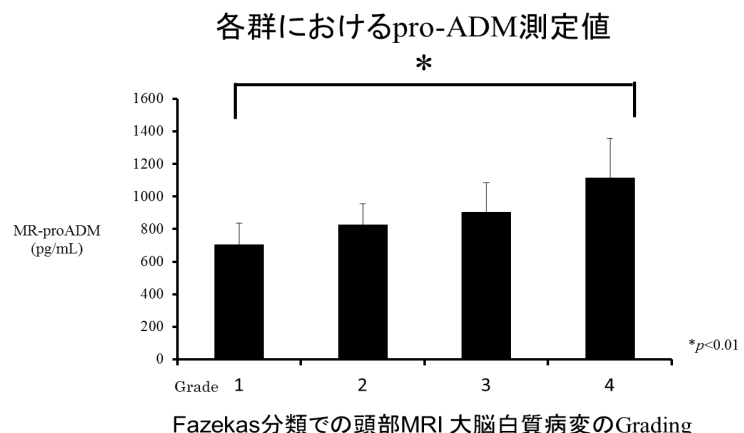
認知症ドック健診の参加者の検体および頭部 MRI 情報を用いて、大脳白質病変の Fazekas 分類別の grade 群 (G0-G3 群) (図) において、血中 MR-proADM 値の関係を調べた。その結果、MR-proADM 値は、G0 群 (72 名): 705.7 pg/ml、G1 (137 名): 825.9、G2 (62 名): 904.8、G3 (15 名): 1115.2 であり、grade の進行に伴い有意に高値であった。高次機能検査である Word fluency test は、G0 群: 17.2 個、G1: 16.0 個、G2: 15.0 個、G3: 14.5 個であり、grade の進行に伴い有意に低値を示した。MR-proADM 値と Word fluency test のスコアは、有意な負の相関を認められた ( $p < 0.05$ )。

つまり、血中 MRproADM 値は、白質病変の grade の進行に伴い、有意に高値であったこと (図) や、MRproADM 上昇と認知機能スコア (語想起課題) の悪化とは負の相関があることなどが明らかとなった。

MR-proADM 高値について、Grade0 群での 90%パーセンタイル値 (860 pg/ml) 以上と定義したところ、頭部 MR 所見の grade が 2 および 3 群で、高 MR-proADM を有するオッズ比が、1.73(95%CI: 1.4-7.4) (年齢性を含む多因子補正後) ( $p < 0.05$ ) であり、MR-proADM 高値が、独立した大脳白質病変の危険因子であった。G3 群に関しては、2008 年の保存検体の血中 MR-proADM 値をあわせて追加測定し、

2013 年測定データとの変化の有無を比較検討したところ、有意な経年的な上昇が認められた。以上より、血中 MR-proADM 高値が、認知機能低下を伴う白質病変と関連し、有用な臨床指標であることが確認された。

結論として、ヒトプロアドレノメデュリン (MR-proADM) 測定は、血管性認知症の病態と進行を把



握できる生物学的なマーカーである可能性が明らかとなった。近年、マウスの基礎実験では、アドレノメデュリンは、脳内白質保護と認知機能回復の可能性が示されている。動物実験でアドレノメデュリン投与にて脳内白質保護及び認知機能回復が認められていることから、アドレノメデュリンは、認知機能増悪因子としてではなく、認知機能低下後、認知機能保持効果のため2次的に上昇すると推定されている。

以上より、脳保護候補因子である MR-proADM は、認知機能低下群における予知候補マーカーとして有用であると考えられる。認知症への対応の遅れが社会問題化している現在、血管性認知症の早期予知・診断マーカーとして、学術的に注目される研究成果である。我々は、国内での検査体制の確立と日常診療での臨床応用を進めており、社会的意義は十分期待できる結果である。

また、現在、本研究で得られた成果を元に、AMED (Japan Agency for Medical Research and Development) 革新的循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業「急性期脳梗塞へのアドレノメデュリンの有効性と安全性を探索する医師主導治験に向けた基盤データの収集」班研究(研究分担者)を通じて、コホート集団を用いた縦断的 MR-proADM 変動の解析、および脳梗塞発症者の MR-proADM 測定が、生体マーカーとして有用かどうかの研究を開始している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

・ **Kuriyama N**, Ihara M, Mizuno T, **Ozaki E**, Matsui D, Watanabe I, Koyama T, Kondo M, Tokuda T, Tamura A, Yamada K, Akazawa K, Takeda K, Takada A, Mizuno S, Nakagawa M, **Watanabe Y**. Association between mid-regional proadrenomedullin levels and progression of deep white matter lesions in the brain accompanying cognitive decline. *J Alzheimers Dis.* 2017 ; 56:1253-1262. (査読有)

〔学会発表〕(計 2 件)

・ **Kuriyama N**, Koyama T, Ihara M, Mizuno T, **Ozaki E**, Matsui D, Watanabe I, Kondo M, Tokuda T, Tamura A, Yamada K, Akazawa K, Takeda K, Takada A, Mizuno S, Nakagawa M, **Watanabe Y**. Mid-regional pro-adrenomedullin levels are associated with progression of deep white matter lesions in the brain accompanying cognitive decline. The 21st International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology (WCE2017). (国際学会) 2018 年

・ **Kuriyama N**, Koyama T, Ihara M, Mizuno T, **Ozaki E**, Matsui D, Watanabe I, Kondo M, Tokuda T, Tamura A, Yamada K, Akazawa K, Takeda K, Takada A, Mizuno S, Nakagawa M, **Watanabe Y**. Vasoactive mid-regional pro-adrenomedullin is associated with cognitive decline accompanying deep white matter lesions in the brain: a cross-sectional brain MRI study. XXIII World Congress of Neurology. (国際学会) 2018 年

〔図書〕(計 1 件)

・ **栗山長門**, **渡邊能行**. 2018. 血管性認知症に関する疫学研究. 京都府立医科大学雑誌 京都府医科大学医学振興会. 京都. 第 127 巻第 7 号 : pp435-449

〔その他〕

ホームページ等

・ 血管性認知症に関する疫学研究 (京都府立医大雑誌)

<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/jkpum/pdf/127/127-7/127-7-01kuriyama.pdf>

・ 京都府立医科大学地域保健医療疫学

<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/epid/%e8%87%aa%e5%b7%b1%e7%b4%b9%e4%bb%8b/nagato/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：渡辺 能行

ローマ字氏名：Watanabe Yoshiyuki

所属研究機関名：京都府立医科大学 (2019 年 4 月より京都先端科学大学)

部局名：医学 (系) 研究科 (研究院)

職名：教授

研究者番号 (8桁): 00191809

研究分担者氏名: 尾崎 悦子  
ローマ字氏名: Ozaki Etsuko  
所属研究機関名: 京都府立医科大学  
部局名: 医学(系)研究科(研究院)  
職名: 助教  
研究者番号 (8桁): 00438219

## (2)研究協力者

研究協力者氏名: 水野 敏樹  
ローマ字氏名: Mizuno Toshiki  
所属研究機関名: 京都府立医科大学  
部局名: 医学(系)研究科(研究院)  
職名: 教授  
研究者番号 (8桁): 30264782

研究協力者氏名: 山田 恵  
ローマ字氏名: Yamada Kei  
所属研究機関名: 京都府立医科大学  
部局名: 医学(系)研究科(研究院)  
職名: 教授  
研究者番号 (8桁): 80315960

研究協力者氏名: 近藤 正樹  
ローマ字氏名: Kondo Masaki  
所属研究機関名: 京都府立医科大学  
部局名: 医学(系)研究科(研究院)  
職名: 講師  
研究者番号 (8桁): 20315964

研究協力者氏名: 小山 晃英  
ローマ字氏名: Toyama Teruhide  
所属研究機関名: 京都府立医科大学  
部局名: 医学(系)研究科(研究院)  
職名: 助教  
研究者番号 (8桁): 40711362

研究協力者氏名: 松井 大輔  
ローマ字氏名: Matsui Daisuke  
所属研究機関名: 京都府立医科大学  
部局名: 医学(系)研究科(研究院)  
職名: 助教  
研究者番号 (8桁): 20613566

研究協力者氏名: 渡邊 功  
ローマ字氏名: Watanabe Isao  
所属研究機関名: 京都府立医科大学  
部局名: 医学(系)研究科(研究院)  
職名: 助教  
研究者番号 (8桁): 10636525