

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：16201

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16550

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 the choroid plexus in dementia

研究代表者

植村 直哉（Uemura, Naoya）

香川大学・医学部・助教

研究者番号：20795124

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：高侵襲手術後に集中治療室（ICU）に入室した2071名を対象に血清尿酸値と術後せん妄に関する後ろ向き観察研究を行った。中枢神経疾患、脳神経外科術後、複数回の手術、緊急手術、末期腎不全などの患者を除外し、558名で統計学的解析を行なった。CAM-ICUをせん妄評価方法とした。CAM-ICU（+）の患者は78名（約14%）であった。T検定、Mann-Whitney U検定の単変量解析では年齢、重症度（ASA-PS、APACHE スコア）、術中オピオイド総量などに有意差があったが、傾向スコア分析では、血清尿酸値が低いことが術後せん妄のリスクファクターとはならなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、股関節骨折手術を受ける高齢患者において術前血清尿酸値の低下が術後せん妄の危険因子である可能性があると報告された（BMC Anesthesiol 2022；22(1)：282）。また、血清尿酸/クレアチニン比が尿路結石を受け高齢患者において術後せん妄の独立した危険因子であると報告され（Clin Interv Aging 2023；18：81-92）、血清尿酸値と術後せん妄の関係が注目されている。尿酸の認知機能への影響の解明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・治療法開発につながるという創造性がある。

研究成果の概要（英文）：Our laboratory conducted a retrospective observational study on 2,071 patients admitted to the intensive care unit (ICU) after high-invasive surgery, investigating the relationship between serum uric acid levels and postoperative delirium. After excluding patients with a history of central nervous system diseases, postoperative neurosurgery, multiple surgeries, emergency surgeries, and end-stage renal failure, statistical analysis was performed on 558 patients. Delirium evaluation was conducted using the CAM-ICU, a monitoring tool for delirium in ICU patients. There were 78 patients (approximately 14%) who were CAM-ICU (+). In univariate analyses using t-tests and Mann-Whitney U tests, there were significant differences in age, severity (ASA-PS, APACHE II score), and total intraoperative opioid dose, but propensity score analysis did not identify low serum uric acid levels as a risk factor for postoperative delirium.

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 術後せん妄

#### 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いる (J Neurosci Res 1998; 53: 613-625)。近年、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 24% 低下することが報告された (Arthritis Res Ther 2015; 17: 139)。さらに、急性虚血性脳障害に対する尿酸投与により脳梗塞巣の大きさが減少することも報告された (Stroke 2015; 46: 2162-2167)。これら最新の知見は、尿酸の抗酸化作用や神経保護作用の可能性を支持する結果である。

これまで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が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) を通過して脳室内に移行しうると考えられ、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、“血清尿酸値が高値の患者は、脳脊髄液中の尿酸値が高くなるため、脳室周囲組織において抗酸化作用、神経保護作用により術後せん妄、術後認知機能障害を起こしにくい”との仮説を立てた。

#### 2. 研究の目的

手術をきっかけとして起こる合併症に術後せん妄がある。術後早期または数日経過してから急激に錯乱、幻覚、妄想状態を起こし、失見当識などの認知機能の障害や注意力の障害、意識障害、感情の障害、精神運動の障害が問題となる。高齢者の術後合併症の中では最も多く、術後の回復期に起こるため、術後の看護、ケアの妨げになる問題がある。結果、入院期間の延長や死亡率の上昇、医療費の増大が大きな問題となっているが、現在のところ有効な治療法はない。近年、股関節骨折手術を受ける高齢患者において術前血清尿酸値の低下が術後せん妄の危険因子である可能性があると報告された (BMC Anesthesiol 2022; 22(1): 282)。また、血清尿酸/クレアチニン比が尿路結石を受ける高齢患者において術後せん妄の独立した危険因子であると報告され (Clin Interv Aging 2023; 18: 81-92)、血清尿酸値と術後せん妄の関係が注目されている。尿酸の認知機能への影響の解明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・治療法開発につながるという創造性がある。

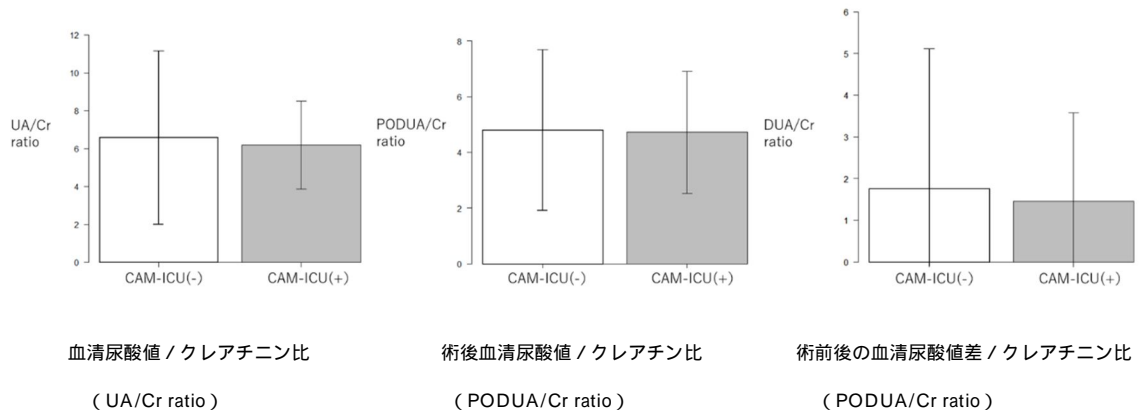
#### 3. 研究の方法

心臓外科や消化器外科などの種々の高侵襲手術後に集中治療室に入室した患者を対象として、血清尿酸値と術後せん妄に関する後ろ向き観察研究を行い、統計学的に検討する。

#### 4. 研究成果

高侵襲手術後に集中治療室での術後管理を行った患者 2071 名を対象に術後せん妄と血清尿酸値に関する後ろ向き観察研究の解析を行ったところ、CAM-ICU (せん妄のスクリーニングツール) で評価した術後せん妄の発生率は約 14% であった。T 検定、

マンホイットニーU 検定の単変量解析では年齢、重症度 (ASA-PS、APACHE スコア)、術中オピオイド総量などに有意差があった。しかし、傾向スコア分析では、血清尿酸値が低いことが術後せん妄のリスクファクターとはならなかった。腎機能の差を考慮し、血清尿酸値 / クレアチニン比 (UA/Cr ratio)、術後血清尿酸値 / クレアチニン比 (PODUA/Cr ratio)、術前後の血清尿酸値差 / クレアチニン比 (DUA / Cr ratio) で T 検定を行ったが、CAM-ICU(-)群と CAM-ICU(+ )群でいずれの値も有意差はなかった。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6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 1件）

1. 著者名 Wakamatsu Keiji, Chiba Yoichi, Murakami Ryuta, Miyai Yumi, Matsumoto Koichi, Kamada Masaki, Nonaka Wakako, Uemura Naoya, Yanase Ken, Ueno Masaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Metabolites and Biomarker Compounds of Neurodegenerative Diseases in Cerebrospinal Fluid	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 343 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo12040343	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 Murakami Ryuta, Chiba Yoichi, Nishi Nozomu, Matsumoto Koichi, Wakamatsu Keiji, Yanase Ken, Uemura Naoya, Nonaka Wakako, Ueno Masaki	4. 巻 741
2. 論文標題 Immunoreactivity of receptor and transporters for lactate located in astrocytes and epithelial cells of choroid plexus of human brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135479 ~ 135479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135479	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 Wakamatsu Keiji, Chiba Yoichi, Murakami Ryuta, Matsumoto Koichi, Miyai Yumi, Kawauchi Machi, Yanase Ken, Uemura Naoya, Ueno Masaki	4. 巻 42
2. 論文標題 Immunohistochemical expression of osteopontin and collagens in choroid plexus of human brains	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 117 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12791	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 Chiba Yoichi, Murakami Ryuta, Matsumoto Koichi, Wakamatsu Keiji, Nonaka Wakako, Uemura Naoya, Yanase Ken, Kamada Masaki, Ueno Masaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Glucose, Fructose, and Urate Transporters in the Choroid Plexus Epithelium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7230 ~ 7230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21197230	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ueno Masaki, Chiba Yoichi, Murakami Ryuta, Miyai Yumi, Matsumoto Koichi, Wakamatsu Keiji, Takebayashi Genta, Uemura Naoya, Yanase Ken	4. 巻 15
2. 論文標題 Distribution of Monocarboxylate Transporters in Brain and Choroid Plexus Epithelium	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 2062 ~ 2062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics15082062	査読の有無 無
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 Takebayashi Genta, Chiba Yoichi, Wakamatsu Keiji, Murakami Ryuta, Miyai Yumi, Matsumoto Koichi, Uemura Naoya, Yanase Ken, Shirakami Gotaro, Ogino Yuichi, Ueno Masaki	4. 巻 45
2. 論文標題 E-Cadherin Is Expressed in Epithelial Cells of the Choroid Plexus in Human and Mouse Brains	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Issues in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 7813 ~ 7826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cimb45100492	査読の有無 無
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 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 植村直哉 上野正樹
2. 発表標題 ヒト脳における尿酸輸送の実体と尿酸の術後せん妄への影響
3. 学会等名 第54回日本痛風・尿酸核酸学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹林玄太ほか
2. 発表標題 ヒトおよびマウス脳の脈絡叢上皮細胞間におけるE-カドヘリンの局在について
3. 学会等名 第113回日本病理学会総会
4. 発表年 2024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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------