

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17831

研究課題名(和文) 軸索損傷マーカーを用いた術後せん妄の病態解明と予防・治療法開発の創薬標的の探索

研究課題名(英文) Elucidation of the pathogenesis of postoperative delirium using axonal injury markers and development of preventive and method of treatment.

研究代表者

井上 玲央 (Inoue, Reo)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10845267

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：術後せん妄においてpNF-H測定を症例を限定し経時的に測定・比較することで、せん妄診断への応用の可能性や臨床像との対応付けを明らかにした。血液脳関門における炎症細胞の中枢神経移行を規定する血管内皮接着因子が、中枢神経ダメージの発症と重症化に関連することを明らかにし、また術前からpNF-Hが増加している患者では術後せん妄の発症odds比が高まり、年齢と術前pNF-Hを用いることで発症リスクを感度70%、特異度91%で予測できる診断マーカーとしての有用性も示した。したがって、pNF-Hは術後せん妄～高次脳機能障害の発生を予防するための術後急性期における中枢神経保護戦略のバイオマーカーになり得る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上述のように術後せん妄とpNF-Hの関連について明らかにしたことにより、精神症状を血液検査で診断することに繋がり国際的にも画期的な成果といえる。本研究は高い新規性が提案でき、また神経障害を背景とする術後以外のせん妄・認知機能障害(がん化学療法や放射線療法によって発症し、遷延化することのあるがん治療後の認知機能障害)においてもpNF-H測定の有用性の可能性を示すものである。本研究を経て我々は臨床患者を対象として脳認知機能および神経傷害についてpNF-Hを用いた病態解明に継続的に取り組み、十分な研究体制を構築するに至っている。今後はこの体制を生かし、様々な方面への応用を期待できる。

研究成果の概要(英文)：By measuring and comparing pNF-H measurements over time, we clarified the usefulness of pNF-H in delirium diagnosis and the correspondence with the clinical features of delirium, brain dysfunction. Specifically, we revealed that several vascular endothelial adhesion factors that regulate migration of inflammatory cells to the central nervous system at the blood-brain barrier are associated with the onset and severity of central nervous system damage. In addition, we found that the odds ratio of postoperative delirium development increased in patients with increased pNF-H levels before surgery, and that the risk of developing delirium increased with age and preoperative pNF-H, with a sensitivity of 70% and a specificity of 91%. The usefulness as a diagnostic marker that can be predicted by % was also shown. Therefore, measuring pNF-H can be a biomarker for CNS protective strategies in the acute postoperative period to prevent the development of delirium and higher brain dysfunction.

研究分野：せん妄に対する血清バイオマーカー研究

キーワード：術後せん妄 pNF-H 血清バイオマーカー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

せん妄とは身体の急性病態(もしくは薬剤)に起因し、短期間で変動する脳の機能障害・機能不全状態である。せん妄の発症機序は解明されておらず、予防法も未開発であるため、せん妄の正確な臨床評価とより詳細な病態解明が必要である。現在術後せん妄の臨床診断にはCAM-ICU等の評価ツールが用いられているが、その診断は患者の臨床症状や測定者の主観に影響を受けるため、比較的発症は多いとされるICUでもせん妄の検出率は低い。さらに、検出率が低い理由として、せん妄には過活動型、低活動型、混合型といった臨床症状の異なる3つのサブタイプが存在することも影響している。そのうち過活動型のせん妄は、点滴類の自己抜去や運動活動性の亢進など医療管理上の問題となるため十分に認識されているが5%未満とされており、臨床症状が傾眠傾向と意識混濁のみで医療管理上の問題とならない低活動型せん妄が約70%(残りの30%は混合型)と大半を占めるため臨床現場では多くが気にも留められずに見落とされている(Br J Anaesth 2014)。低活動型せん妄の診断は丁寧かつ経時的なモニタリングが必要であるため習熟した集中治療医でも感度30%程度の判定率とする報告もある(Crit Care Med 2009)。これらの諸問題に対応するべく、せん妄に対するより客観的で定量・定性的な評価指標の開発とともに、その病態・発症および重症化機序を解明が求められている。

### 2. 研究の目的

せん妄はその正確な発症機序は不明であり、採血検査のように定性・定量的な診断及び評価方法がいまだに確立していない。しかしせん妄は入院期間延長、退院後のADL低下、再入院率、死亡率などに関連しているため臨床予後や医療経済の面で大きな社会問題であり、その診断・予防法の確立は極めて重要である。我々は、術後せん妄の重症度評価に軸索損傷バイオマーカーである血清リン酸化ニューロフィラメント(pNF-H)値が有用であることを報告し、せん妄による血液脳関門(blood-brain barrier:BBB)破綻にP-セレクチンやPECAM-1などの細胞接着分子が寄与することを報告した。これら研究成果を踏まえて、本研究ではpNF-Hを基軸とした術後急性期せん妄及び炎症関連バイオマーカーを経時的に評価(前向き観察研究)し、術後せん妄の客観的診断および重症度に関する血清学的評価指標の開発と術後せん妄の発症機序の解明を目指す。

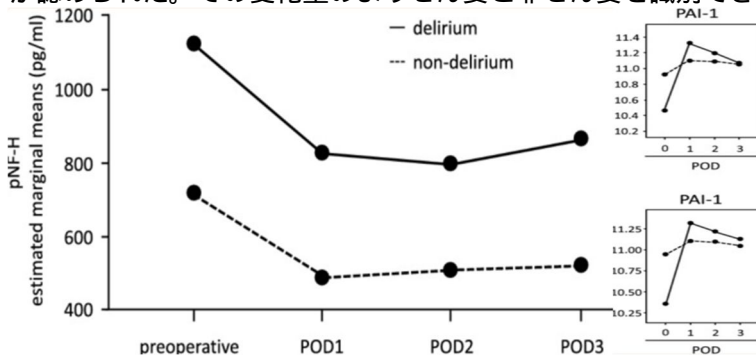
### 3. 研究の方法

我々の施設で食道癌手術を受ける20歳以上かつ85歳未満の患者を対象とし、手術開始直前および術後集中治療室滞在期間(最大7日間)に血液2mlを経時的に収集した。術後せん妄の診断はCAM-ICU日本語版を用いて評価を行った。その他、術後痛の強さ、オピオイド鎮痛薬や抗精神病薬他の使用状況等の臨床情報を合わせて記録した。血液試料からはpNF-HとS100、NSE以外に、非特異的炎症性サイトカインを計測。加えて我々のこれまでの研究より、肥満におけるメタボリック症候群関連サイトカイン(adiponectin, leptin, resistin, MCP-1)や血小板機能と相互作用のある血液-脳関門(血管内皮細胞)の指標である接着因子[selectin類, cell adhesion molecule(CAM)類]も計測する。その他、認知症との関連が示されているアポリポ蛋白質E(ApoE)他の機能性脂質を計測する。これらの計測項目について、pNF-H陽性(即ち術後せん妄による神経傷害の発症)とpNF-H高値(即ち術後せん妄による神経傷害の重症度)を目的変数とした多変量解析を実施し、術後せん妄の病態解明と予防・治療法開発の創薬標的を探索する。

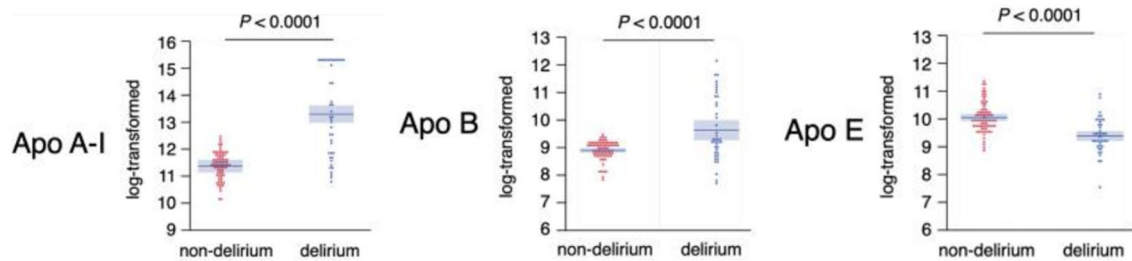
### 4. 研究成果

術後せん妄の評価に軸索損傷バイオマーカーであるリン酸化ニューロフィラメント重鎖(pNF-H)を指標とすることで、せん妄患者の中枢神経ダメージを定量化できる可能性を発見し、せん妄と血液脳関門(BBB)の破壊とミクログリアの活性化の関連を提示した。

1)せん妄患者において術後3日までのpNF-H値を検討した。周術期全体を通してpNF-Hが高値であり、また血液脳関門の細胞透過性を規定するケモカインの一つであるPAI-1の急激な上昇が認められた。その変化量のよりせん妄と非せん妄を識別できる可能性がある。



2) 炎症や脳機能に関連するアポリポ蛋白の内、術後3日目のせん妄患者において ApoA-1、ApoB が上昇し、ApoE が減少していることが判明した。それらは pNF-H 上昇とも関連していた。



本研究は、術後せん妄の発症リスクが高い食道癌手術を受ける患者を対象とし、せん妄発症の有無において過活動型だけでなく低活動型と混合型のせん妄を含むスクリーニングを行い、軸索の主要な構造タンパク質である pNF-H を経時的に測定し縦断的に比較を行った。それにより術後せん妄の臨床診断への応用の可能性や臨床像との対応付けを明らかにすることに大きく貢献したといえる。これまで術後せん妄の病態解明と早期診断バイオマーカーとして非特異的炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$  や IL-6、IL-1、IL-8) の他には、神経グリア細胞の活動指標である S100- $\beta$ 、神経細胞損傷の指標である neuron-specific enolase (NSE) などの神経科学領域で一般的に用いられる分子について検討されてきたが、いずれも十分な感度・特異度を示せておらず、血液中での安定性についても課題が残っていた。我々の注目した神経軸索の構造蛋白質であるリン酸化ニューロフィラメント重鎖 (pNF-H) は解剖学的神経損傷の特異的マーカーであり、術後せん妄患者の約 70%で血清 pNF-H が陽性となり、臨床症状の重症度が血清 pNF-H 値と相関する。血液脳関門における炎症細胞の中枢神経移行を規定する血管内皮接着因子 (P-selectin や PECAM-1) が中枢神経ダメージの発症と重症化に関連することをあわせて、術後せん妄の急性期において解剖学的神経損傷 (神経細胞死) が起こっていることを証明した画期的な発見であるといえる。本研究によって血清 pNF-H 値に関する研究体制がより明確に構築され、術後せん妄や術後認知機能障害を診断・予防するための中枢神経保護戦略バイオマーカーとしての精度を今後高めることが可能になった。今後、報告した BBB 接着因子や代謝リック関連炎症サイトカインなどを主軸である血清 pNF-H 値と組み合わせることで診断性能を向上させ、長年不明であったせん妄の病態解明につながることを期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Mietani Kazuhito, Hasegawa-Moriyama Maiko, Inoue Reo, Ogata Toru, Shimojo Nobutake, Kurano Makoto, Yatomi Yutaka, Uchida Kanji, Sumitani Masahiko	4. 巻 101
2. 論文標題 Serum levels of apolipoprotein A-I and E are associated with postoperative delirium: A post hoc analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e29906 ~ e29906
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MD.0000000000029906	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 Mietani Kazuhito, Hasegawa-Moriyama Maiko, Yagi Koichi, Inoue Reo, Ogata Toru, Shimojo Nobutake, Seto Yasuyuki, Uchida Kanji, Sumitani Masahiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Elevation of serum plasminogen activator inhibitor-1 predicts postoperative delirium independent of neural damage: a sequential analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 e1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-21682-7	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0件

〔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
---------	---------