

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670620

研究課題名(和文) RAGEが水頭症発生に及ぼす影響に関する研究

研究課題名(英文) Study on the effect of RAGE on development of hydrocephalus

研究代表者

喜多 大輔 (Kita, Daisuke)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：10377385

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、水頭症発生とRAGEの関与につき探求することを目的とした。内因性分泌型esRAGE遺伝子導入マウスにおける水頭症浸透率は3%程であった。ヒト特異性正常圧水頭症でRAGEの関与は見いだせなかった。ヒトでの長期に渡る水頭症患者において脳実質破壊の度合いが脳室の形状に相関があり、RAGE発現との相関が示唆された。本研究とともに、ヒトにおける脳室拡大の継時的変化に関する研究、長期にわたる水頭症患者における髄液吸収能の保持に関する論文、さらに脳室拡大と脳室形状に関する国際学会発表を行った。

研究成果の概要(英文)：The main aim of this study was to investigate whether there is co-relation between RAGE and hydrocephalus. In endosecretory RAGE (esRAGE) transgenic mice, we identified about 3% of penetration rate of hydrocephalus, while in human hydrocephalus patients, we couldn't find such relationship because of difficulty in measuring expression levels of esRAGE from human cerebrospinal fluid. Next, we focused on expression of esRAGE in brain and the way of enlargement of ventricular system. We found that esRAGE was expressed abundantly in human choroid plexus, though there was no relationship between the expression of RAGE and development of hydrocephalus in human. Besides RAGE study, we published two papers on developmental process of hydrocephalus in a young adult, and retention of CSF absorptive capacity in long-standing hydrocephalus patients. We presented a paper on relationship between white mater damage and hydrocephalus in the elderly in an international meeting on hydrocephalus.

研究分野：医学、脳神経外科

キーワード：RAGE 水頭症 白質変化

1. 研究開始当初の背景

特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus; INPH)は、高齢者に発症し、認知症、歩行障害、排尿障害を3徴候とする進行性の病気である。国内の調査によれば70歳以上の高齢者での有病率は1 - 3%と推定されている。これは、同じく高齢者に発生するパーキンソン病(PD)やアルツハイマー病(AD)が、それぞれ5%、10%程度と推定されるのと比較してもかなりの数であり、高齢化社会の到来により、患者数の増加が確実な疾患である。この病気は特発性(idiopathic)の病名が示すように、発症機序や予防法は不明である。しかし、病理所見や脳脊髄液中の biomarker の探索により、AD 同様、脳内に A β の集積があることが示され、本疾患における認知症の発症の原因となっている可能性が示唆されている。

協力研究者らが Alzheimer 病や糖尿病性血管障害のシグナル伝達経路を阻害する目的で作成した内因性分泌型 RAGE (以下 endosecretary receptor for advanced glycation end products; esRAGE)発現マウスにおいて、水頭症を発生する個体が生じることが明らかとなった。esRAGE は脳室内脈絡叢の細胞膜表面に多く存在し、脳への Amyloid β -peptide (A β)沈着を防ぐ働きをすることから、この分子が髄液微小動態障害に関与していることが示唆されていた。AGE が加齢とともに蓄積していくことから、その受容体シグナルと高齢者での病気の関連に興味を持たれていた。また、脳の加齢に伴う白質変化にも関わっていることから、INPH に特徴的な脳室拡大パターンとの関連に興味を持たれていた。

2. 研究の目的

本研究は、INPH の発症原因に高齢に RAGE が関与するか否かを探求することを第一の目的とした。さらに、副次的な研究として水頭症に至るまでの経時変化を検討し、白質変化と脳室拡大についてその形態学的変化のパターンを探ることも目的とした。

3. 研究の方法

1.内因性分泌型 RAGE(esRAGE)発現マウスモデルを用い、esRAGE 発現量と脳室拡大の相関の有無を検討した。2.ヒト水頭症患者および正常者の髄液検体から RAGE の発現を検討した。3.脳内の RAGE 発現について、免疫染色法で検討した。4.脳室拡大に至ったヒト症例について、画像所見を継時的に検討し、白質病変と脳室拡大パターンの関係を検討した。5.髄液シャント不要となった症例について、その要因を検討した。

4. 研究成果

esRAGE マウス水頭症の浸透率は3%であり、水頭症の発生に有意であるかどうかの判定は不可能であった。RAGE、esRAGE とともにヒト INPH 患者において ELISA 法、RT-PCR 法による mRNA の定量とともに発現を定量するに至らず、髄液からの検出は不可能と判断した。組織検体を免疫染色にて検討を行ったところ、高齢者水頭症患者から得られた脈絡叢において RAGE 発現が非常に豊富であることが示された(Fig.1)。



Fig. 1

しかし、高齢者での検討に限られており、果たして若年者での発現、非水頭症患者の検体が得られなかったことから、比較という面では困難であった。そのため、RAGE と水頭症発症についてはマウスでの実証以外にヒトでの効果を立証することはできず、当初目的を断念せざるを得なかった。

副次的に行った実臨床での水頭症発症仮定に関する検討では、水頭症の発症起点が若年であるほど骨変化が進行すること、高齢になるほど

歩行障害、認知症、尿失禁といった徴候で発症することをパターン別に示した (Fig.2)。

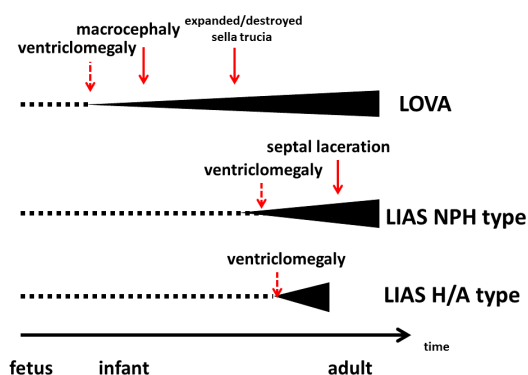


Fig. 2

この結果の一部を論文として発表した(Kita D., et al, Child Nervous System 2014)。

続いて長期にわたり脳室腹腔シャントが働いていた症例について、内視鏡的手術によって髄液自然吸収能が復活し水頭症のコントロールが行われた例を検討、報告した(Kita D., et al, Child Nervous System 2016)。

人工髄液使用による術後水頭症発症予防についても研究を行っており、人工髄液が止血に有利であること、血栓溶解剤の溶解液としても有用であるデータを得た(Fig. 3)。

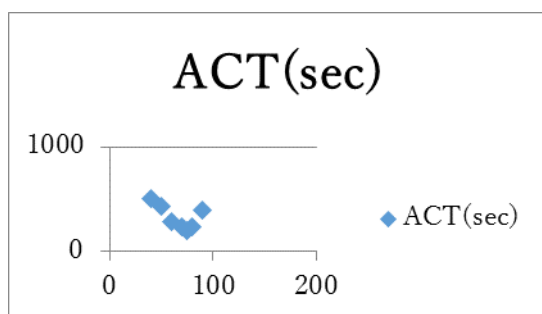


Fig. 3

その他、ヒトの NPH と慢性硬膜下血腫に総説 (喜多 認知症の最新医療 2016 年 1 月号) を発表、くも膜嚢胞における血腫形成機構(Hayashi, Kita, et.al., Surgical Neurology International 2015)や脳腫瘍におけるチロシンキナーゼシグナルに関する論文 (Nakada, Kita, et.al., Brain Tumor Pathology 2014) 、他を発表した。

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 7 件)

1. Kita, D., Hayashi, Y., Fukui, I., Oishi, M., Nakada, M. (2016)

Simultaneous ventriculoperitoneal shunt removal and endoscopic third ventriculostomy for three patients previously treated for intracranial germ cell tumors more than 20 years ago. Childs Nerv Syst. 2016 Mar 18. [Epub ahead of print] 【査読有】

2. 喜多大輔 (2015) 認知症と鑑別を要する他疾患—治療可能な認知機能障害を見逃さないために

「特発性正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫」

認知症の最新医療 16 号 (Vol.5, No.1, p6-12) 【査読無】

3. Hayashi, Y., Kita D., et al. (2014).

"Endoscopic removal of subgaleal hematoma in a 7-year-old patient treated with anticoagulant and antiplatelet agents." Surgical neurology international 5: 98. 【査読有】

10.4103/2152-7806.134911

4 . Hayashi, Y., Kita. D., et al. (2015).

"Symptomatic foramen of Magendie arachnoid cyst in an elderly patient." Surgical neurology international 6: 7. 【査読有】

10.4103/2152-7806.149611

5. Kita, D., Hayashi, Y., Kitabayashi, T.,

Kinoshita, M., Okajima, M., Taniguchi, T. and Hamada, J. (2014). "Detection of the

development of late-onset idiopathic aqueductal stenosis (LIAS) by chronological magnetic resonance imaging: a case report." Child's nervous system 30(7): 1317-1319. 【査読有】

DOI 10.1007/s00381-014-2354-2

6. Nakada, M., Kita, D., Watanabe, T., Hayashi, Y. and Hamada, J. (2014). "Mechanism of chemoresistance against tyrosine kinase inhibitors in malignant glioma." Brain tumor pathology 31(3): 198-207. [査読有]
10.1007/s10014-013-0174-9

7. Arakawa, Y., Kita, D., Ezuka, I., Hayashi, Y. and Hamada, J. (2013). "Regression of cerebellar tonsillar descent and hydrocephalus after endoscopic third ventriculostomy in a patient with a quadrigeminal arachnoid cyst." Surgical neurology international 4: 142. [査読有]
10.4103/2152-7806.119883

[学会発表] (計 25 件)

1. 喜多大輔、林 康彦、牧野 勇、朴 在鎬、中田光俊
膵癌術後に逆行性シャント感染を来した1例
腹部術後シャント感染症例の報告とその取扱いについて
第 17 回日本正常圧水頭症学会、平成 28 年 3 月 19-20 日、山形 (山形テルサ)

2. 喜多大輔、林 康彦、福井一生
VP シャント後に両側眼瞼下垂を生じた 1 例
第 10 回石川 CSF フォーラム、平成 28 年 1 月 8 日、かほく市 (かほく市中央図書館)

3. 喜多大輔、林 康彦、福井一生、大石正博、中田光俊、朴 在鎬、橋本正明
20 年以上前に VP シャントが行われた頭蓋内胚細胞性腫瘍患者に対するシャント離脱 3 例の経験より
第 8 回日本水頭症脳脊髄液学会、平成 27 年 11 月 22 日、東京 (順天堂大学)

4. 喜多大輔、林 康彦、福井一生、大石正博、中田光俊、朴 在鎬、橋本正明
特発性正常圧水頭症の脳室内所見に関する検討
第 74 回日本脳神経外科学会総会、平成 27 年 10 月 14-16 日、札幌 (ロイトン札幌)

5. D. Kita, Y. Hayashi, I. Fukui, M. Oishi, C. Park, and M. Nakada
Comparison between pre-operative MRI and intra-operative endoscopic findings for idiopathic normal pressure hydrocephalus
The 7th Meeting of the International Society for Hydrocephalus and CSF Disorders, September

19 -21, Banff, Canada (Fairmont Banff Springs Hotel)

6. 喜多大輔、林 康彦、牧野 勇
膵癌術後に逆行性シャント感を来した 1 例
第 9 回石川 CSF フォーラム、平成 27 年 7 月 3 日、金沢 (ヴィアイン金沢)
[図書] (計 0 件)

7. 喜多大輔、南部 育、朴 在鎬、橋本正明
虚血性脳血管障害と脂質異常症 特に Branch atheromatous disease(BAD)に注目して
第 18 回千里浜脳循環代謝カンファレンス、平成 27 年 5 月 10 日、金沢 (ホテル金沢)

8. 喜多大輔、林 康彦、福井一生、林 裕、中田光俊、橋本正明
特発性正常圧水頭症の内視鏡所見と画像所見に関する検討
第 16 回正常圧水頭症研究会、平成 27 年 2 月 28 日、岡山 (岡山コンベンションセンター)

9. 喜多大輔、林 康彦、佐野宏樹、篁 俊成、岡島正樹、谷口 巧
妊娠中に下垂体卒中を呈し、術後管理に難渋した1例
第 42 回日本集中治療医学会学術集会、平成 27 年 2 月 10 日、東京 (ホテル日航東京)

10. 喜多大輔、林 康彦、福井一生、木下雅史、林 裕
以前の病歴および継時的画像が得られた若年中脳水道狭窄症の検討
第 7 回日本水頭症脳脊髄液学会学術集会、平成 26 年 10 月 26 日、東京 (東京医科大学)

11. 喜多大輔、林 康彦、福井一生
浸透圧利尿剤が ETV の適応 screening に有効であった若年頭痛症例
第 23 回中部神経内視鏡研究会、平成 26 年 9 月 20 日、名古屋 (ウィンクあいち)

12. 喜多大輔、林 康彦、福井一生、木下雅史、林 裕
経時的画像が得られた若年中脳水道狭窄症の 3 例
第 73 回日本脳神経外科学会総会、平成 26 年 10 月 18 日、東京 (グランドプリンスホテル新高輪)

13. Daisuke KITA, Yasuhiko HAYASHI, Yutaka HAYASHI, and Masaaki Hashimoto
Young Adult Aqueductal Stenosis Spectrum Hydrocephalus 2014, Sep. 7, Bristol, U.K. (Bristol University)

14. 喜多大輔、林 康彦
若年中脳水道狭窄症スペクトラム
京都髄液フォーラム 2014、平成 26 年 8 月 3 日、京都 (京都府立医科大学)

15. 喜多大輔、林 康彦、福井一生、大石正博、林 裕、丸田高広、大江真史
下垂体卒中にて発症した
silent mixed corticotroph and somatotroph
macroadenoma の 1 例
第 20 回北陸間脳下垂体腫瘍研究会、平成 26
年 8 月 30 日、金沢（金沢都ホテル）

16. 喜多大輔、佐野宏樹、林 康彦、谷口 巧
脚性幻視の 2 例
第 41 回日本集中治療医学会学術集会、平成
26 年 2 月 27 日、京都（国際会議場）

17. 喜多大輔、林 康彦、木下雅史、林 裕
脚性幻視を呈した胚細胞腫の 2 例
第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会、平成 26 年 2
月 21 日、福岡（福岡国際会議場）

18. 喜多大輔、林 康彦、林 裕、渡辺卓也、橋
本正明
複数回シャント手術を行った INPH 症例
第 14 回正常圧水頭症学会、平成 26 年 2 月 1
日、大阪（大阪コンベンションセンター）

19. 喜多大輔、林康彦、福井一生、濱田潤一郎
特発性中脳水道狭窄症の 5 例
第 20 回日本神経内視鏡学会、平成 25 年 11 月
2 日、甲府（富士屋ホテル）

20. 喜多大輔、林康彦、濱田潤一郎
幼少期以降に発症した中脳水道狭窄症例
第 11 回新都心神経内視鏡研究会、平成 25 年
11 月 2 日、東京

21. 喜多大輔、林 康彦、福井一生、岩戸雅之、
立花 修、濱田潤一郎
眼球運動障害で発症した下垂体腺腫の検討
第 72 回日本脳神経外科学会総会、平成 25 年
10 月 18 日、京王プラザホテル(東京)

22. 喜多大輔、林康彦、濱田潤一郎
中脳水道狭窄症 LOVA vs. LIAS
京都髄液フォーラム 2013、平成 25 年 8 月 4 日、
京都（京都府立医科大学）

23. D.Kita, Y. Hayashi, T. Kitabayashi, M.
Kinoshita, J. Hamada
Detection of late-onset idiopathic aqueductal
stenosis (LIAS) by magnetic resonance images
Hydrocephalus 2013, Jun. 29- Jul. 3, Athenes,
Greece (Intercontinental Hotel Athens)

24. 喜多大輔、林 康彦、会田泰裕、中田光俊、
林 裕、濱田潤一郎
第 3 脳室内腫瘍の 1 例
第 49 回北陸脳腫瘍懇話会、平成 25 年 6 月 22
日、金沢（金沢大学）

25. 喜多大輔、林 康彦、北林朋宏、木下雅史、
濱田潤一郎
幼少時以降に中脳水道狭窄を発症した水頭症
の 1 例
第 41 回日本小児脳神経外科学会、平成 25 年 6
月 8 日、大阪（大阪国際会議場）

〔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

[http://kurt.kanazawa-u.ac.jp/souran_ku/info.p
hp?teacher_id=240](http://kurt.kanazawa-u.ac.jp/souran_ku/info.php?teacher_id=240)

6. 研究組織

(1)研究代表者
喜多 大輔(KITA DAISUKE)
金沢大学・医学系・協力研究員
研究者番号:10377385

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし