

PRESS RELEASE

文部科学記者会、科学記者会、
名古屋教育医療記者会、名古屋市政記者クラブと同時発表

令和2年7月21日
名古屋市立大学事務局企画広報課広報係
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1
TEL:052-853-8328 FAX:052-853-0551
MAIL: ncu_public@sec.nagoya-cu.ac.jp
URL : <https://www.nagoya-cu.ac.jp/>

血液脳関門の機能障害を画像化することに成功

(一遺伝性脳小血管病患者に、最新の画像技術を応用した研究結果を発表一)

研究成果は、米国科学誌「Neurology (ニューロロジー)」に2020年6月25日掲載

超高齢化社会を迎え、認知症診断・治療法開発は喫緊に解決すべく社会問題の一つになっています。認知症の約6割がアルツハイマー病です。近年の分子生物学的手法を用いた基礎的研究の進歩により、根本的な治療法として病態に基づいた分子標的治療法(抗アミロイド薬)開発が現実味をおびてきています。根本的な治療薬を開発するためには、生体(生きている状態)での背景病理を明らかにする必要があります。「脳」は他の臓器と異なり、生検により病理組織を確認することが、原則として難しい臓器です。現在、生検に変わる手段として、髄液中アミロイドβやリン酸化タウ測定、アミロイドPET検査により背景病理の把握が間接的に可能です。しかし、これらの検査は未だ保険収載されていないことや侵襲性の点から、日常診療への応用が困難な状況です。実臨床でより使いやすく、安価で簡便な客観的指標であるバイオマーカーの開発が不可欠です。

血液脳関門は、脳を保護するために生体が備えているバリア機構です。身体の至る所まで張り巡らされている体循環系の毛細血管は有窓性であり、組織との必要な物質交換が円滑に行われています。一方で、中枢神経系の毛細血管は血液脳関門の存在により無窓性の構造をとります。この血液脳関門の機能的な役割は、①有害物質の中枢神経系への流入制限、②必須物質の選択的な取り込み、③有害物質の排出の大きく3つに分けられます。最近の研究では、アルツハイマー病患者脳における神経機能障害の原因と考えられるアミロイドβの蓄積に、血液脳関門の排泄機能障害が関与していることが明らかにされました。ヒトを対象とした血液脳関門機能の評価方法を確立することは、アルツハイマー病の新たなバイオマーカーとして、治療薬の開発に寄与できる可能性が期待されています。

今回、名古屋市立大学松川則之教授、打田佑人研究員(神経内科学分野)らの研究チームは、血液脳関門を構成する脳小血管に異常を呈する遺伝性疾患(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy : CADASIL)を有する患者を対象に、最新の画像技術を駆使した磁気共鳴画像(Magnetic Resonance Image : MRI)を用いて、血液脳関門機能を評価する観察研究を行いました。名古屋市立大学および関連病院との多施設共同画像研究において、① 遺伝性の脳小血

管病である CADASIL 患者において血液脳関門の機能障害とその部位が MRI で測定できること、② 血液脳関門の機能障害が認知機能に悪影響を及ぼすことを世界で初めて明らかにし、米国科学誌「Neurology」に報告しました。

CADASIL は、遺伝性脳小血管病の代表的疾患であり、*Notch3* のミスセンス変異により引き起こされる常染色体優性遺伝性疾患です。中枢神経組織の微小循環系における血液脳関門の機能障害を有する点において、アルツハイマー病と共通の病態機序が想定されています。本研究により、血液脳関門の機能障害とその部位を MRI で測定できたことは、脳小血管病の疾患バイオマーカーとして、治療・予防法の開発に役立つ重要な発見です。今後、この方法を応用して、アルツハイマー病の背景病理の可視化に向けた更なる研究が期待されます。

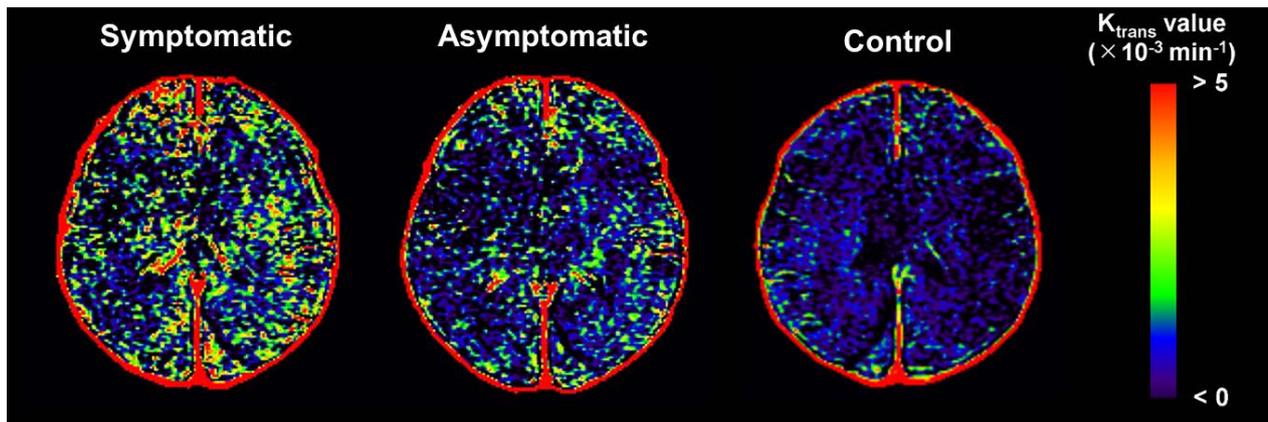
ポイント

- 血液脳関門は、脳を保護する中枢神経組織特有のバリア機構です。
- 血液脳関門の障害は、認知機能に悪影響を及ぼします。
- 血液脳関門機能の評価方法は確立されておらず、ヒトを対象とした画像バイオマーカーの開発が望まれています。
- 脳小血管病は、血液脳関門を含む脳の微小循環に障害のある疾患の総称です。
- 本研究では、遺伝性脳小血管病を対象に、最新の画像技術を用いて血液脳関門の機能障害とその部位の特定に成功しました。
- 本研究の成果により、これまでは難しかったヒトにおける血液脳関門の評価が可能になり、血液脳関門の機能維持に向けた治療・予防法の開発が期待されます。

【研究成果の概要】

名古屋市立大学大学院医学研究科の松川則之教授、打田佑人研究員（神経内科学分野）らの研究チームは、ヒトの血液脳関門機能を測定する画像技術の開発を目指して、MRI を応用した研究を行ってきました。このたび、名古屋市立大学および関連施設と共同で行った多施設共同画像研究において、遺伝性の脳小血管病である Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) 患者において血液脳関門の機能障害とその部位の特定に成功し（図1）、血液脳関門の機能障害が認知機能に悪影響を及ぼしていることを新たに見出しました。

図1 血液脳関門機能画像



認知機能障害を有する CADASIL 患者 (Symptomatic) では、認知機能障害が軽度である CADASIL 患者 (Asymptomatic) や健常者 (Control) と比較して、血液脳関門透過性指数 (K_{trans} value) の上昇が明らかです。

【掲載された論文の要旨】

背景

血液脳関門の障害は、認知機能に悪影響を及ぼすことが知られています。私たちは、遺伝性の脳小血管病である CADASIL 患者において、血液脳関門の機能を評価する多施設共同画像研究を行い、同患者における認知機能との関連を調べました。

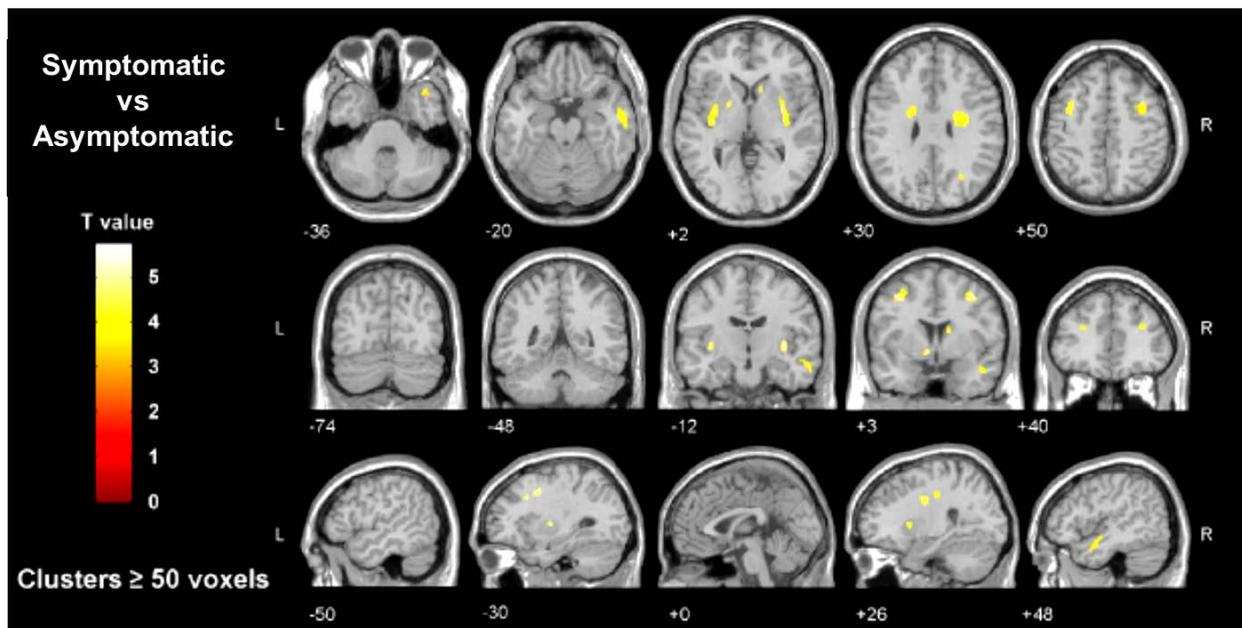
方法

はじめに、21名の CADASIL 患者の背景と身体学的検査、神経学的検査、高次脳機能検査、血液検査を記録しました。続いて、脳卒中の既往がある10名の CADASIL 患者を Symptomatic 群、脳卒中の既往がない11名の CADASIL 患者を Asymptomatic 群に分類し、21名の健常者と合わせて、42名を対象に脳 MRI を施行しました。脳 MRI では、コンピュータ上の解析により、血液脳関門透過性指数 (BBB permeability K_{trans} value) と、血液脳関門の破綻により漏出する脳内鉄蓄積量 (Quantitative susceptibility mapping value : QSM value) を測定しました。

結果

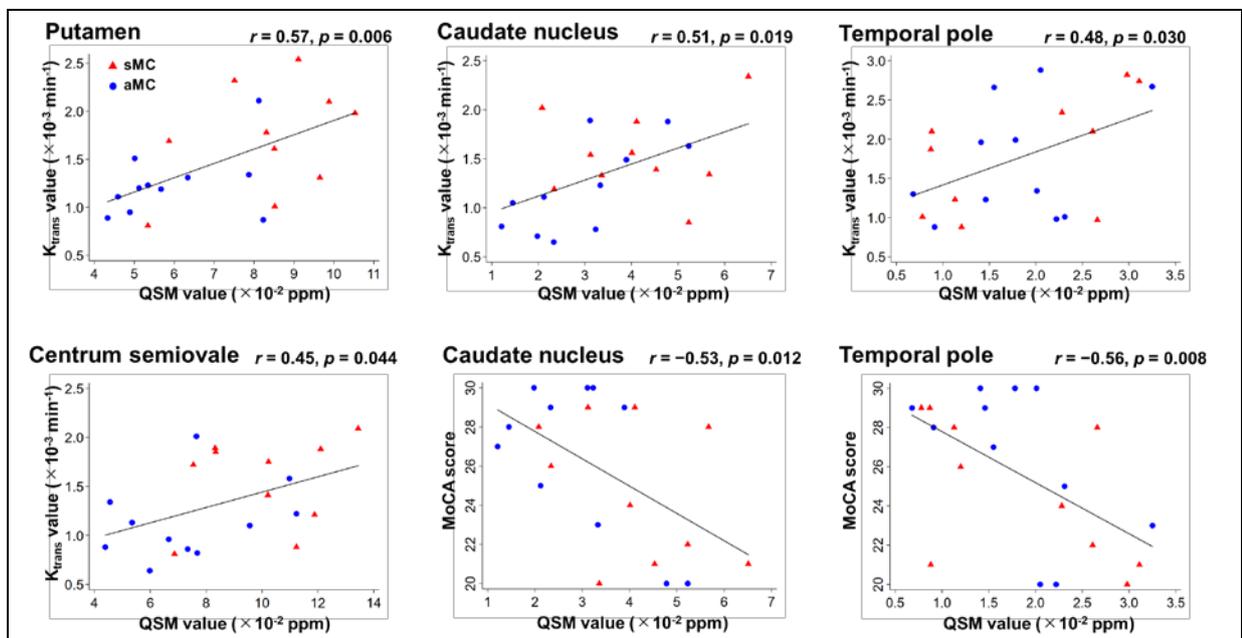
認知機能は、3群間で Montreal Cognitive Assessment (MoCA) スコアに有意な差を認めました。脳 MRI 解析の結果、被殻や尾状核、側頭極、半卵円中心といった認知機能に影響を与え得る部位において、Symptomatic 群で有意に脳内鉄蓄積量が増えていることがわかりました (図2)。さらに、同部位における QSM value と K_{trans} value は正の相関を認めており、脳内鉄蓄積量と血液脳関門透過性に関連性があることが示されました。一方で、QSM value と MoCA スコアは負の相関を認めており、血液脳関門の障害部位から漏出した鉄蓄積が認知機能に悪影響を及ぼしていることが明らかになりました (図3)。

図2 脳内鉄蓄積量の全脳解析結果



認知機能障害を有する CADASIL 患者 (Symptomatic) では、認知機能障害が軽度である CADASIL 患者 (Asymptomatic) と比較して、被殻・尾状核・側頭葉・半卵円中心といった認知機能に影響を及ぼす部位での鉄蓄積量の増大が明らかです。

図3 認知機能との相関解析結果



被殻 (Putamen)、尾状核 (Caudate nucleus)、側頭極 (Temporal pole)、半卵円中心 (Centrum semiovale) では、QSM value と K_{trans} value は正の相関を示しています。一方で、Caudate nucleus と Temporal pole では、QSM value と MoCA スコアは負の相関を示しています。

結論

本研究では、遺伝性脳小血管病の CADASIL 患者を対象として、最新の画像技術を用いて血液脳関門の機能障害とその部位の特定に成功しました。本研究成果により、これまででは難しかったヒトにおける血液脳関門の機能評価が可能になり、血液脳関門の機能維持に向けた治療・予防法の開発が期待されます。

【研究助成】

本研究は、文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金(JSPS 科研費 JP 19K17148、17K15805)による助成を受けて行われました。

【掲載された論文の詳細】

【論文タイトル】

Iron leakage owing to blood-brain barrier disruption in small vessel disease CADASIL
「脳小血管病 CADASIL における血液脳関門の機能障害と鉄漏出」

【著 者】

打田佑人^{1,2}、菅博人³、櫻井圭太⁴、荒井信行³、戌亥章平⁵、小林晋⁶、加藤大輔¹、植木美乃⁷、松川則之^{1*} (*Corresponding author)

(以下、論文投稿時の所属機関)

1. 名古屋市立大学大学院医学研究科 神経内科学分野
2. 豊川市民病院 神経内科
3. 名古屋市立大学病院 放射線科
4. 帝京大学 放射線科
5. 東京大学 放射線科
6. 豊川市民病院 放射線科
7. 名古屋市立大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学分野

【掲載学術誌】

「Neurology (ニューロロジー)」 DOI: 10.1212/WNL.00000000000010148

【お問い合わせ先】

松川 則之 (まつかわ のりゆき)

名古屋市立大学大学院医学研究科 神経内科学分野 教授

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

E-mail : norim@med.nagoya-cu.ac.jp