

▼頭部MRIの変化について

前回EI	今回EI	認知症あり	認知症なし
<0.3	→ <0.3	19	16
<0.3	→ >0.3	8	0
>0.3	→ >0.3	25	4

・EIが>0.3のまま推移した29例のうち、新たに定型的なiNPH画像を呈した例はなかった

▼頭部MRIの変化について

前回EI	今回EI	認知症あり	認知症なし
<0.3	→ <0.3	19	16
<0.3	→ >0.3	8	0
>0.3	→ >0.3	25	4

・認知症診断なく、EIが>0.3のまま推移した4例

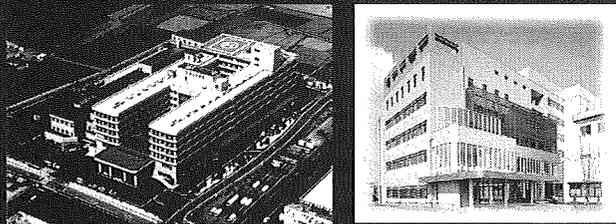
	基礎疾患	EI変化	萎縮パターン	歩行	排尿
1	脳梗塞後遺症	0.32 → 0.32	患側優位	寝たきり	おむつ
2	MCI	0.30 → 0.30	びまん性	自立	無症状
3	MCI	0.33 → 0.34	びまん性	自立	無症状
4	SMON	0.33 → 0.34	びまん性	自立	無症状

3年の追跡期間において、新たなiNPHへの進展はなし

【まとめ】

- ◆死亡転帰については、基礎疾患等の影響を無視できないが、脳萎縮・脳室拡大の程度が反映される可能性が示唆された
- ◆ある時点でEI <0.3であっても、iNPHの病態を有する症例が存在する可能性がある
- ◆前回調査でEI >0.3であった例で、3年の経過で新たに定型的なiNPHに進展した例は認めなかった

急性期病院における正常圧水頭症患者入院診療の動向



済生会熊本病院 神経内科 稲富雄一郎

背景

潜在的に一定数のNPH, iNPH診断未確定患者が存在.

- ・地域悉皆調査 画像上iNPH 61歳1.3%,70-72歳1.8%
臨床的iNPH 0.51% (山形県, 井関ら)
- ・老健施設調査 平均85歳の画像上iNPH 2%(徳島県, 和泉ら)
- ・検診患者調査 画像上E1>0.3 2.8% (熊本県, 稲富ら)

しかし患者発見から治療に至る診断経路の検証は不十分.

目的

急性期病院におけるiNPH入院患者の動向を検証.

対象

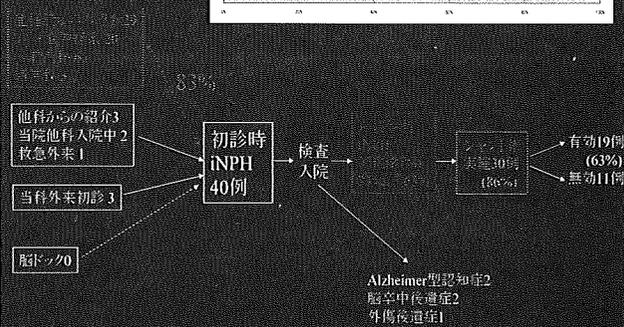
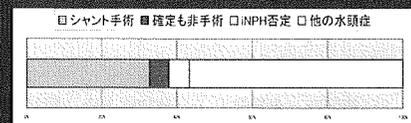
当院脳卒中センターに2003-2009年の7年間に入院した入院時主病名がNPHであった患者

方法

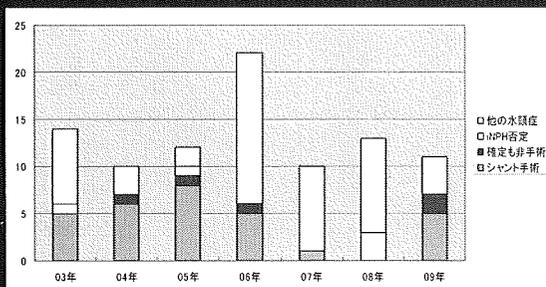
背景, 初診時症候, 診断経緯, NPHの原因, 入院時診療について後方視的に調査した.

結果

92例
(平均72歳,男性46%)



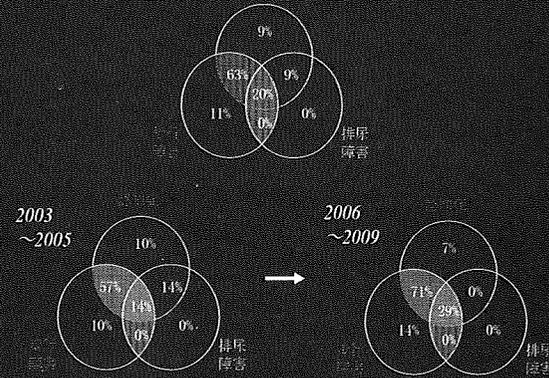
患者数の年次推移



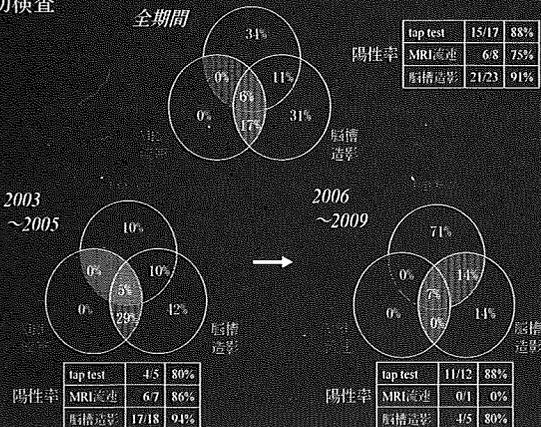
本年になり再増加傾向

入院時症候

全期間



補助検査



補助検査の治療結果予測指標

	感度	特異度	陽性反応的中度	陰性反応的中度	的中精度
tap test (n=13)	99%	88%	75%	59%	71%
MRI流速 (n=7)	67%	85%	40%	50%	43%
脳構造影 (n=21)	92%	11%	58%	89%	57%

false positive が多く全般に特異度が低い, tap testがいずれも優れる

考察 急性期病院におけるNPH患者入院診療の動向

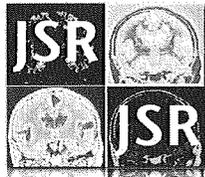
1. 初回指摘の多くが一般病院(≠急性期病院, 脳ドック)
iNPH発見は一般病院の地域での役割が大
2. 主要症候が認知症から歩行障害へ
本疾患概念が紹介元である一般病院も含め,
treatable dementiaからtreatable gait disturbanceの認識へ
3. 補助検査の主流が脳槽造影からtap testへ
tap test自体の認知度上昇に加え, よりシャント治療効果
予測に有用であるとの通念に変化している?

考察 急性期病院におけるNPH患者入院診療の動向

1. 発見端緒の多くが一般病院
2. 主要症候は歩行障害
3. 補助検査の主流はtap test

- JSR -

特発性正常圧水頭症の前向き観察研究
「Japan Shunt Registry of iNPHの始動」



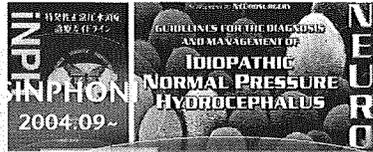
JSR研究グループ・運営委員会

：新井 一, 松前光紀, 伊達 勲, 橋本正明, 宮嶋雅一
「正常圧水頭症の疫学、病態と治療に関する研究」班会議

iNPH movements in 2009.12

1995 ~ UK Hydrocephalus Shunt Registry
2004 05~ THE SWEDISH LONGITUDINAL ADULT HYDROCEPHALUS SURGERY REGISTRY

2004.0501 2005.0901



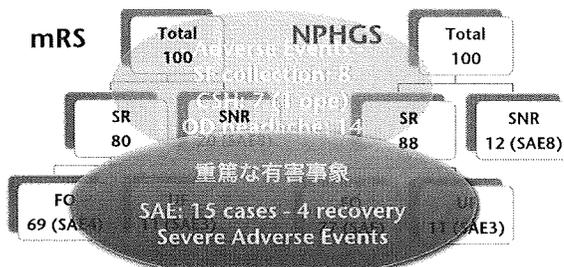
Hydrocephalus 2006/08/09

JSR 2008. ISHCSF
International Society for Hydrocephalus and CSF
2009.10 International movements



厚生労働省難治性疾患克服研究事業

SINPHONI Outcome Measurement by mRS or NPHGS



* SR: shunt responder SNR: shunt non-responder
* FO: favorable outcome UF: unfavorable outcome

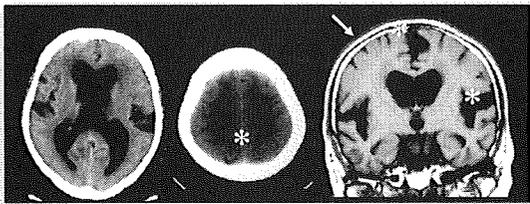
Outcome of SINPHONI (DESH cohort) comparison between S100 and 85 without SAE

Outcome scale	Outcome	Intention to treat 100 patients	Efficacy analysis 85 without SAE
mRS	shunt responder	80 (80%)	73 (85.9)
	Favorable outcome	69 (69%)	65 (76.5%)
iNPH grading scale	shunt responder	89 (89%)	77 (90.6%)
	Favorable outcome	77 (77%)	68 (80%)

* mRS is low sensitivity and limited in inter-rater reliability.
* iNPH grading scale = iNPH specific evaluation. : more sensitive.

Proposal from SINPHONI

DESH (Typical, Major group of iNPH image)
disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus



The MRI-based diagnostic scheme is highly valid, and the VP shunt with CHPV is beneficial. Enlarged sylvian fissures together with ventriculomegaly and tight high-convexity and medial subarachnoid spaces, defined as disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH), are valid MRI features of iNPH.

Historical comparison of iNPH study

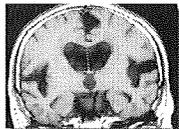
year	name	No.	criteria	shunt	system	Follow	Outcome measurement	R%
1980	Black	62	Triad, CT, L pres. (180mmH2O)/ RIC	VAS7/VP5	Hakim med.	36.5m	SLGS	61.3
1990	Benzel	37	Triad, CT (V size, PVL atrophy)/ P1 Cist	VP	DP - high	2 m		70
1995	Malm	35	Triad (GSI) / CTI	VP	DP - high	2 m	Barthel index and gait score	72
1996	Krauss	21	Triad, CT, L pres. (180mmH2O)/ RIC	VP	DP - high	2 m	3 ordinal score	90
2000	Boon	23	Triad, CT, L pres. (180mmH2O)/ RIC	VP	DP - high	2 m	iNPH scale and mRS	76
2002	Anderson	20	Triad, CT, L pres. (180mmH2O)/ RIC	VP	DP - high	2 m		100
2002	Kahlon	51	Triad, CT, L pres. (180mmH2O)/ RIC, tap test	VP	CHPV	6 m		84
2007	SINPHONI	100	iNPHGS, CT, MRI, tap test, CTC, CBF,	VP	CHPV	12m	mRS& NPHGS	90%

3 Major prospective multicenter iNPH study
Dutch/SINPHONI/ EU

3 Major multicenter prospective study

study	Inclusion criteria	No.	Shunt & system	mRS FO (1Y)	G.Scale FO (1Y)	comp. AE-SAE (ope)	death
Dutch (4)	30% < EI tight sulci	101	VP DPV (L/M)	59	57	79 (8)	15
SINPHONI (26)	DESH 30% < EI	100	VP CHPV	69	77	15+15 30 (1)	2
EU (12)	30% < EI typical or questionable	146	VP CHPV	68	86		

	Age	range	Evans Index	range
Dutch	73.7 ± 6.3	50-85	39 ± 0.6	30-55
SINPHONI	74.5 ± 5.1	60-84	35.6 ± 4.0	32-48
EU	median 72	30-87		



Inclusion criteria safety and efficacy

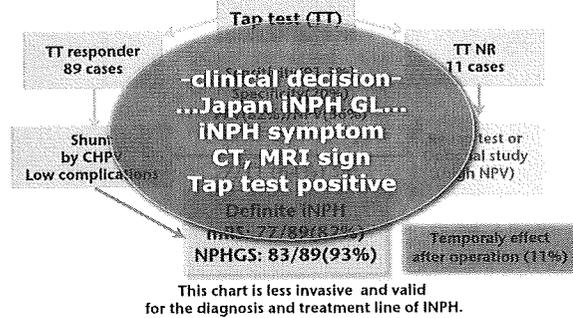


Study	No. of shunt (1Y data)	Intention to treat		Efficacy analysis			
		mRS	Grading scale	mRS	Grading scale	mRS	Grading scale
Dutch	101(84)	SR	FO	SR	FO	SR	FO
SINPHONI	100 (90)	80	69	89	77	85.9	76.5
EU	146 (-)		68		86		

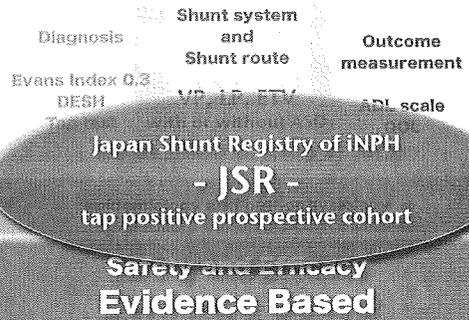
* それぞれのstudy designや対象、術後managementの違いによる結果の比較。

Flow chart of Japan iNPH Guidelines and SINPHONI results.

iNPH symptom and typical MRI signs. 100 cases



Validity of iNPH treatment



臨床研究に関する倫理指針質疑応答集 (Q&A) 平成20年12月26日

医学研究に関わる倫理指針

他の法令及び指針の適用範囲に含まれない、かつ、漏れ不可推察な化された診療情報だけを用いる研究ではない医学系研究

医学系研究: 疾病の予防・診断・治療方法の改善、疾病原因及び発症の経路並びに患者のQOL向上が目的か

Q1.2: 病院内で、診療（＝、投薬を含む）で得られた患者の診療情報等を用いる臨床研究は本指針の適用範囲に該当するか。

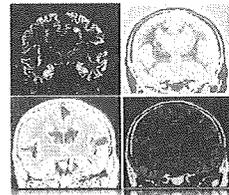
A1.2: 治療法や医薬品、医療機器の有効性や安全性を直証することを意図した場合には、一般に本の適用範囲にすると考えられます。

JSR: tap responder - prospective cohort study
研究デザインとして臨床研究の倫理指針に対応する。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
「正常圧水頭症の疫学、病態と治療に関する研究」班会報

特発性正常圧水頭症の前向き観察研究

- Japan Shunt Registry of iNPH -
UMIN ID: 000002374 (0824.2009)



主任研究者：順天堂大学 脳神経外科 新井 一
研究グループ・運営委員会：松前光紀、伊達 勲、橋本正明、宮嶋雅一

Project - JSR
Japan Shunt Registry of iNPH



- 0801 順天堂 IRB通過
- 0824 UMIN - ID: 000002374
- 0919 JSR protocol v.2.0 - Web. open
- 0924 NGH IRB

研究グループ



主任研究者：順天堂大学医学部 脳神経外科 新井 一
運営委員会：松前光紀、伊達 勲、宮嶋雅一、橋本正明
統計解析責任者：富山大学医学部 バイオ統計学・臨床疫学 折笠秀樹
支援機構・助成：厚生労働省
研究事務局：順天堂大学医学部 脳神経外科
登録開始日：2009.9.1 追跡終了日：2010.8.31
参加施設：全国250施設



Japan Shunt Registry of iNPH

Study type: Observational
Study design: prospective
Phase: Phase IV

全国250施設
目標症例数：500 over
現状把握と新しい仮説の探索

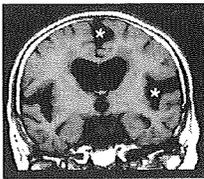
- Data Bank - 時点でのOutcome
SINPHONI標準化指標の利用
高次元かつ臨床経過一貫の視覚化
最新の手術法、シャント・システム
シャント管理、手術後合併症管理
SAE and AE (必要なら別紙で)

基本情報 シャントシステム情報

年齢:	才	性別:	M	F	身長(cm):	体重(kg):	BMI:
初発症状:頭痛、ふらつき、歩行障害、認知症状、尿失禁	シャント年月日: 20 年 月 日						
発症から登録までの時期:	月	シャント法:	VP	VA	LP	ETV	
進行経過: 緩徐進行 波状進行 急性増悪 停止性	使用システム バルブ位置: 頭部、胸部、腹部						
背景因子: 糖尿病 高血圧 高脂血症 喫煙	固定差圧バルブ()						
制薬薬: その他()	圧可変式バルブ: CHPV SOPHY Poraris progAV						
	OD対象: STRATA SG SA DSV						

画像情報

画像所見	Evans Index	特
シルビウス裂	狭小化	正常 軽・中等 高度拡大
大脳横裂狭小化	顕大	正常 軽・中等 高度狭小
円錐形脳溝	顕大	正常 軽・中等 高度狭小
脳溝閉鎖的拡大	有	無
脳室周囲: 白質	層 capのみ	軽・中等 高度顕大
脳硬膜	有	無



術前・術後経過

必須項目	OPTION	登録時 (tap test, TT, drainage tes, DT)					
		TT前	TT後	退院時	3ヶ月		
身体項目		初圧(cm)	設定圧(cm)	退院時	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
ADL scale	mRS	歩行	歩行				
iNPHGS		検出回数	圧変更回数				
その他評価		失熱	失熱				
3mHVF歩行(秒)		scale合計	scale合計				
MMSSE(点)		Shunt効果	Shunt効果				
認知スケール		無・有	無・有				
認知機能		夜たきり度	夜たきり度				
認知		日常生活自立度	日常生活自立度				
		家族のQOL	家族のQOL				

Evans Index

有害事象 (有・無) 年月日

SAEは別紙報告

対応法

Japan Shunt Registry of INPH

参加しやすく、必要最低限の基本情報！！

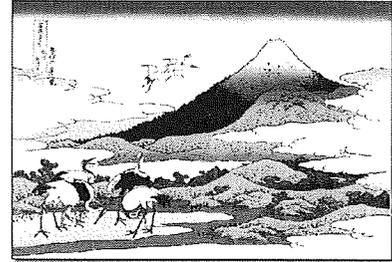
- 1) cohort study of Tap positive group.
INPH vs shunt の安全性と有効性
- 2) any shunt valves and routes の特徴確認
- 3) Shunt responder: 術後の評価は6ヶ月。
- 4) variation of Evans Index
- 5) sampling of SAE/ AE :
historical comparison

#1. 次期、INPH診療への新提案。

#2. 目標症例数 = 500 over



JSR Japan shunt registry of iNPH



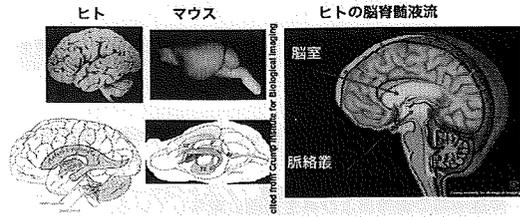
ご清聴ありがとうございました。

神経再生過程における
脳脊髄液中の蛋白質の役割と作用機構

名古屋市立大学・大学院医学研究科・再生医学分野
澤本和延

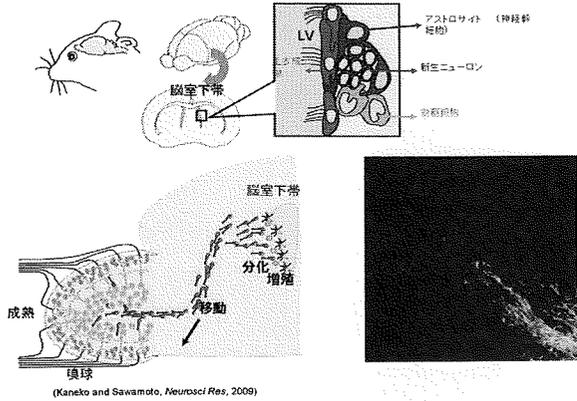


脳脊髄液の循環と上衣細胞纖毛

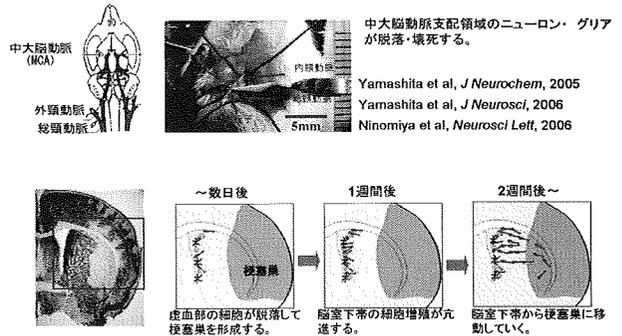


上衣細胞纖毛の運動は脳室壁表面の液流を発生させる

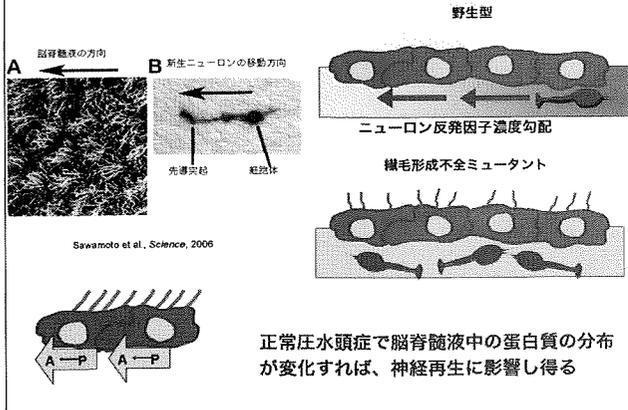
脳室下帯では持続的にニューロンが産生される



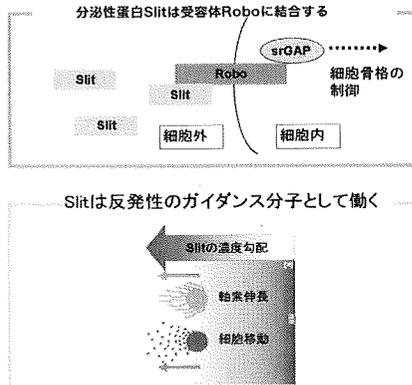
脳室下帯の幹細胞が傷害で失われたニューロンを再生する



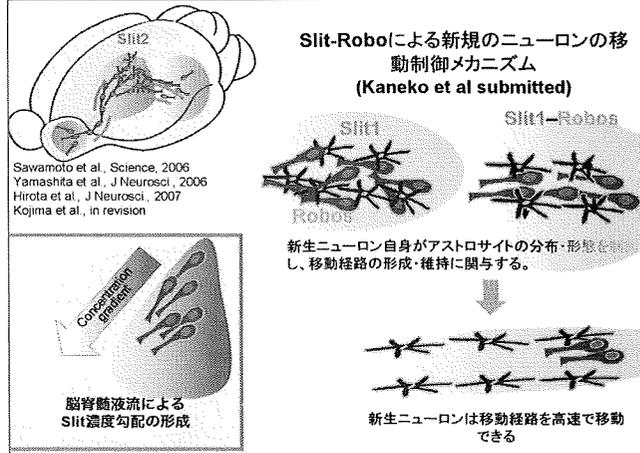
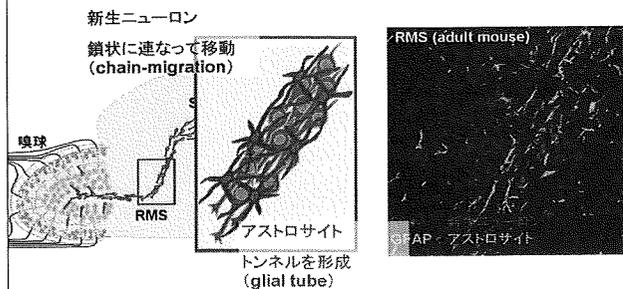
上衣細胞纖毛が脳脊髄液流を作り出し、ニューロン移動をガイドする



脳脊髄液中の蛋白質SlitはRoboに結合しニューロンの移動を制御する



新生ニューロンはアストロサイトトンネルの中を移動する



まとめ

脳室壁に存在する繊毛は、脳脊髄液をコントロールしている。この機能が異常になると、水頭症の原因になる可能性がある。

脳脊髄液流は、脳脊髄液中の蛋白質（SLITなど）の脳内分布に影響を与える。水頭症では脳脊髄液が異常になるので、これらの蛋白質の脳内分布が変化すると考えられる。

脳室に面した脳室下帯には幹細胞が存在し、傷害で失われた細胞を再生する。

移動するニューロンにも発現するSLITは、「アストロサイトトンネル」を形成し、神経回路の維持および再生過程に関与している。

水頭症における脳の損傷と再生にも同様のメカニズムが関与している可能性がある。 CB

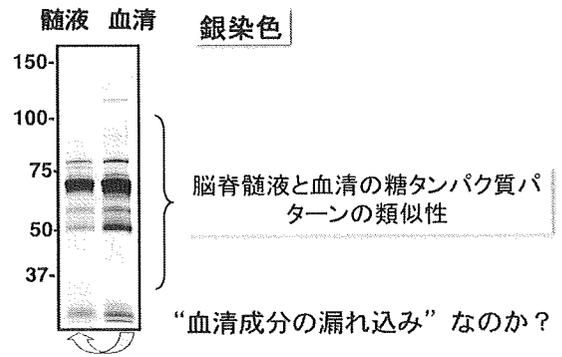
特発性正常圧水頭症の糖鎖マーカー

「正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究」班会議
平成21年12月12日

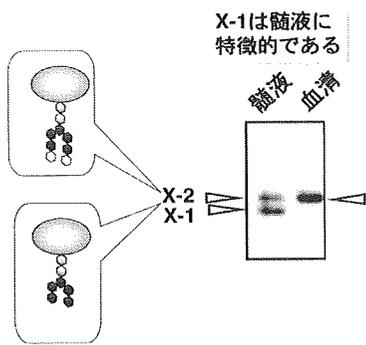
- ① 髄液型糖鎖を持つX-1タンパク質の診断的意義
- ② 髄液型糖鎖を持つタンパク質の網羅的解析
- ③ 新規バイオマーカーとしてのタンパク質Yの同定

福島医科大学 橋本康弘 城谷圭朗 奈良清光 二川了次	順天堂大学 新井 一 宮嶋雅一	鎌ヶ谷総合病院 湯浅龍彦
--	-----------------------	-----------------

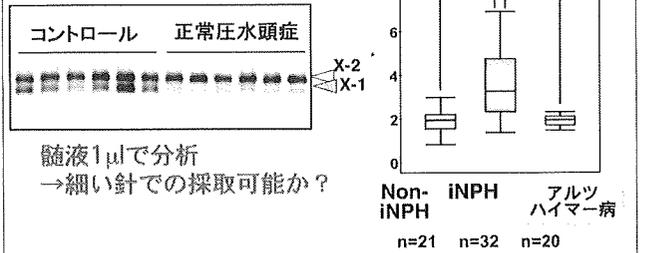
脳脊髄液と血清のタンパク質パターンの類似性



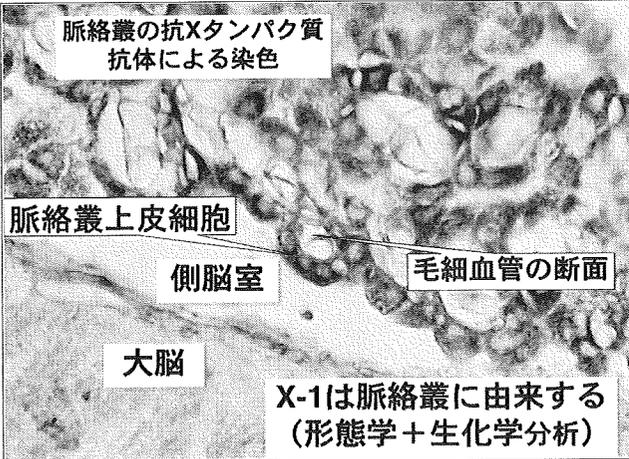
診断マーカーとしてのXタンパク質



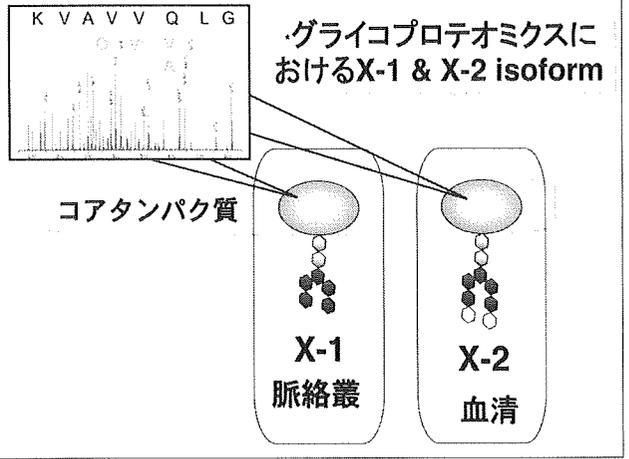
iNPHにおけるX-1量



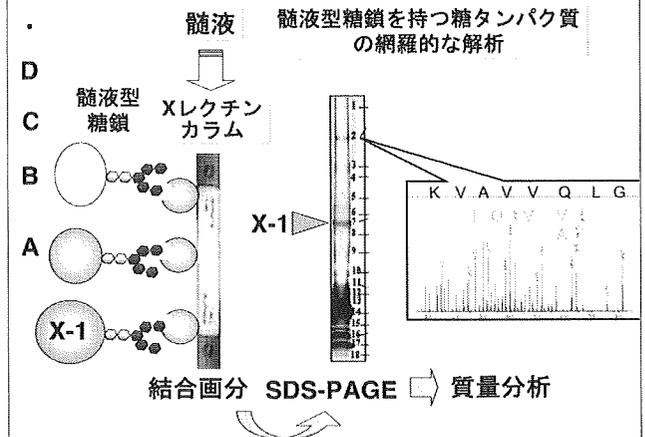
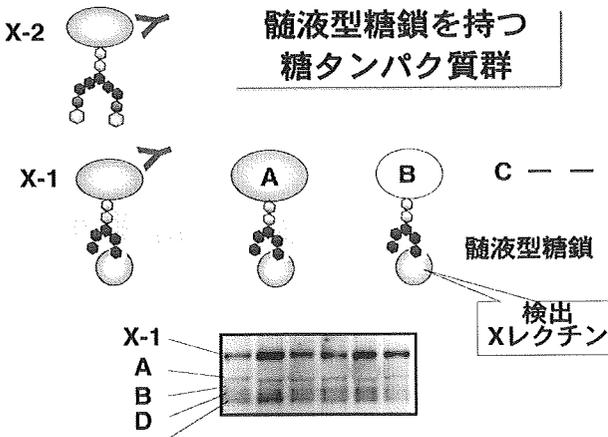
脈絡叢の抗Xタンパク質抗体による染色



グライコプロテオミクスにおけるX-1 & X-2 isoform



髄液型糖鎖を持つ糖タンパク質群



まとめ

- ① X-1は髄液型糖鎖を持ち、脈絡叢に由来する。一方、X-2は血清型糖鎖を持ち血清に由来する。
- ① X-2/X-1比はINPHで上昇、ADでは変化しないので両者の鑑別診断マーカーとなる。
- ② 髄液中には髄液型糖鎖を持つ20種類以上のタンパク質が存在する。
- ④ 新たな診断マーカー候補であるYタンパク質が見いだされた。

謝辞

福島医科大学
城谷圭朗
奈良清光
森 努
遠山ゆり子
星 京香
高島 晶
亀高 愛
二川了次

鎌ヶ谷総合病院
湯浅龍彦

産総研
伊藤浩美
松崎 英樹
久野 敦
平林 淳
成松 久

順天堂大学
新井 一
宮嶋雅一

免疫生物研究所
萩原良明
木下薫明

理研
北爪しのぶ
立田由里子
岡 律子
小川加寿子
今牧理恵

理研・脳研
西道隆臣

東北大学
荒井啓行

Probable iNPH における白質病変の分布, アクアポリンの発現および大脳深部白質微小血管の電子顕微鏡的検討

○宮田 元¹, 大浜栄作², 宮嶋雅一³, 新井 一³, 高瀬 優⁴, 八尾隆史⁴

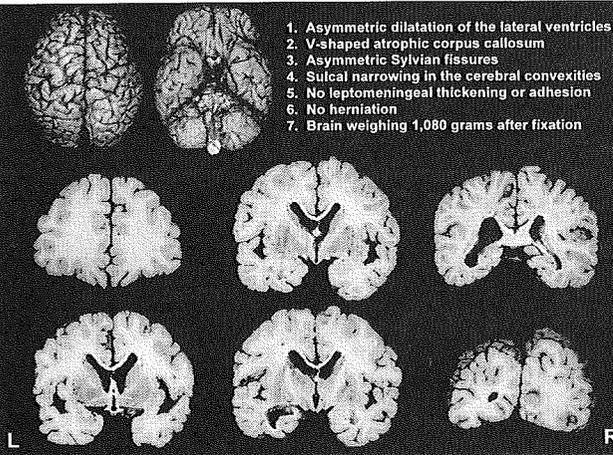
1. 秋田県立脳血管研究センター脳神経病理学研究所
2. 倉敷平成病院・倉敷老健
3. 順天堂大学医学部脳神経外科
4. 同 人体病理病態学

68y M / 'probable' iNPH with 6 months clinical course

MRI



1. Ventricular dilatation (Evans index > 0.3)
2. Tight high convexity (narrowing of SAS)
3. Asymmetric Sylvian fissures



1. Asymmetric dilatation of the lateral ventricles
2. V-shaped atrophic corpus callosum
3. Asymmetric Sylvian fissures
4. Sulcal narrowing in the cerebral convexities
5. No leptomeningeal thickening or adhesion
6. No herniation
7. Brain weighing 1,080 grams after fixation

Comparison of iNPH cases with Binswanger disease

	iNPH (present case)	iNPH (reported in 2006)	Binswanger disease
Age / Sex	68 / M	76 / F	57-92 (mean 74) M:F=16:5
Clinical duration	6 months	15 years	20 months - 15 years (mean 6 y 5 m)
History of hypertension	+	+	21 / 23 cases (91.3%)
VP-shunt operation	+	+	effective in 4 of 6 operated cases
Brain weight (g)	1,080	820	
Ventricular dilatation	asymmetric	symmetric	symmetric or asymmetric
V-shaped atrophic corpus callosum	+	S	S
Sulcal narrowing in convexity	+	+	S
White matter degeneration			
Lesion distribution	F >> convexity, P > T, O periventricular > deep >> convolutional	F >> P, T, O convexity, convolutional > deep, periventricular	F >> P >> O > T deep
U-fibers	preserved	partially involved	preserved
Convolutional white matter	focal mild rarefaction & gliosis	local severe rarefaction and gliosis, cystic change (strygmocephalia)	preserved
Loss of myelinated fibers	+	+	+
Loss of oligodendroglial cells	+	+	+
Gliosis	+	+	+
Gliosis	+, mild to moderate, patchy	+, mild, patchy	inactive and patchy
Lacunar infarcts	S	+	22 / 23 cases (95.7%) in DWM, basal ganglia and/or thalamus
Vascular changes			
Athero- and arteriosclerosis	+	+	+
Arteriosclerosis in WM	+	+, confined to the lesion	+
Pericapillary sclerosis	+	+, confined to the lesion	+
Fibrinoid degeneration / angioneurosis	S	S	+, basal ganglia, thalamus

検討項目と方法

1. 白質病変の分布に関する追加検討

- 1) 半球切片の作製
両側: 被殻前縁, 前交通
右側: 脳梁膨大部より1cm後方
側脳室後角後端
- 2) 染色法: LFB-CV (KB), LFB-HE, Holzer

2. アクアポリン (aquaporin; AQP) の発現

- 1) 検討部位: 前頭葉, 頭頂葉, 側頭葉の一部
- 2) 抗原脱注: microwave in 15mM sodium citrate buffer
- 3) 抗体反応: incubation with and without microwave for 10 and 30 min, respectively, at 37°C
- 4) 標識方法: ポリマー標識法 (DAKO EnVision), DAB発色
- 5) 一次抗体: AQP1 (mouse mono, dilution 1:80, Santa Cruz)
AQP4 (rabbit poly, dilution 1:80, Santa Cruz)
GFAP (rabbit poly, dilution 1:300, DAKO)

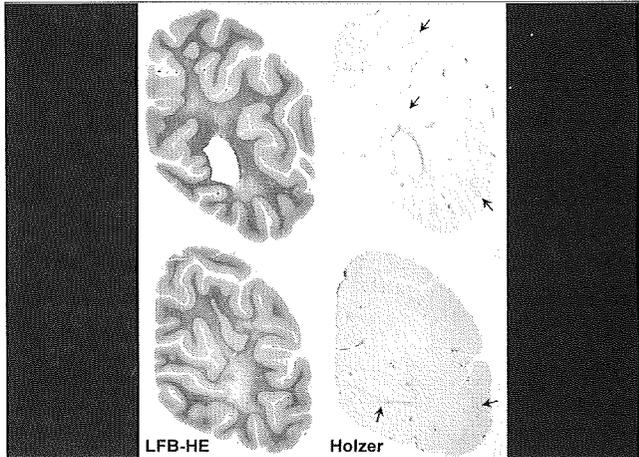
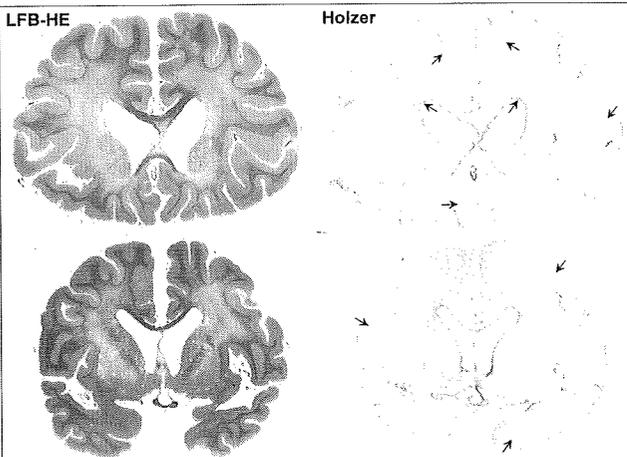
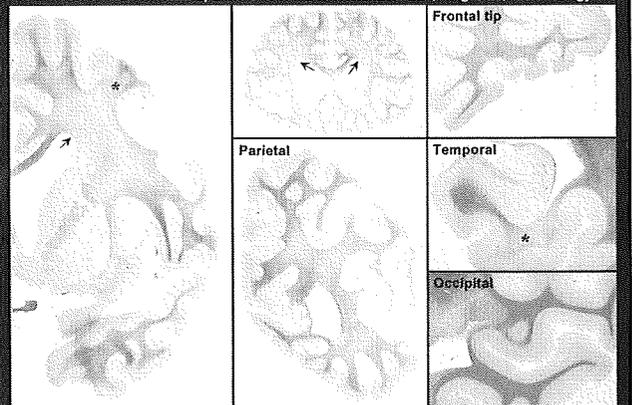
3. 大脳深部白質微小血管の変化

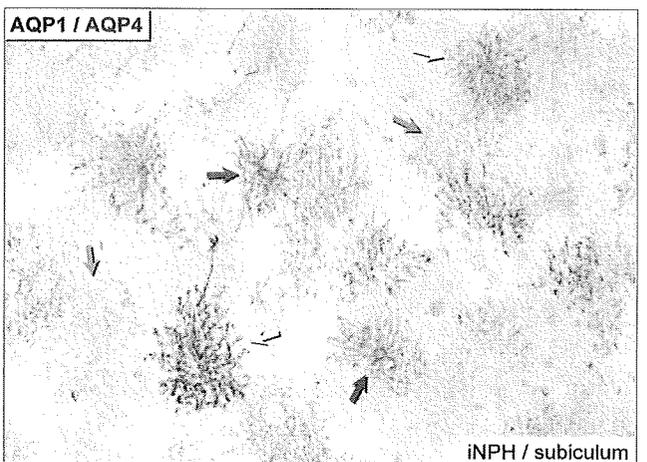
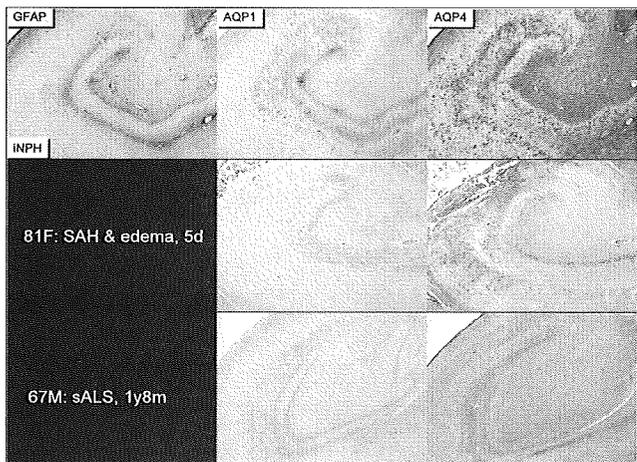
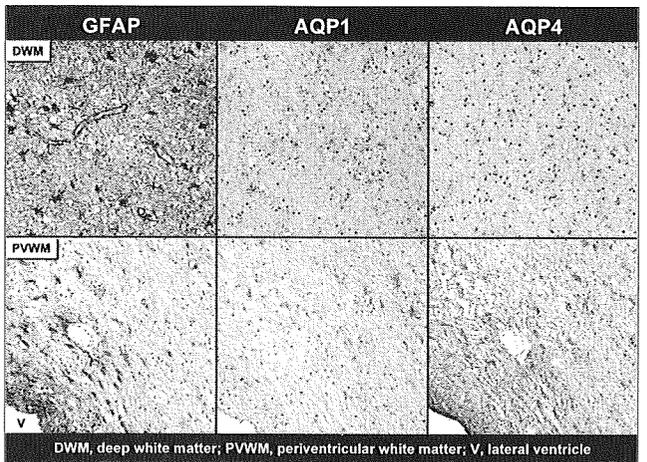
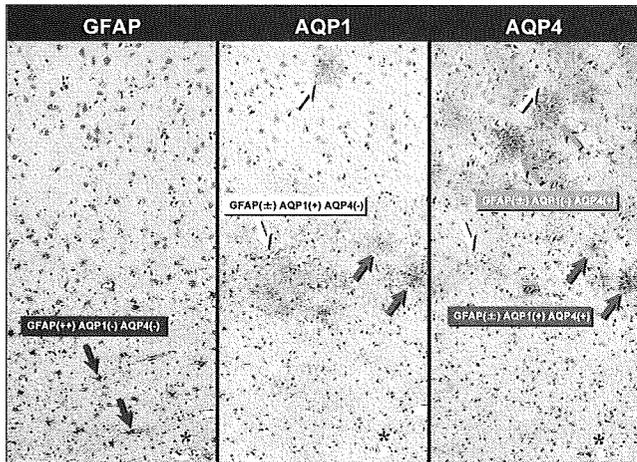
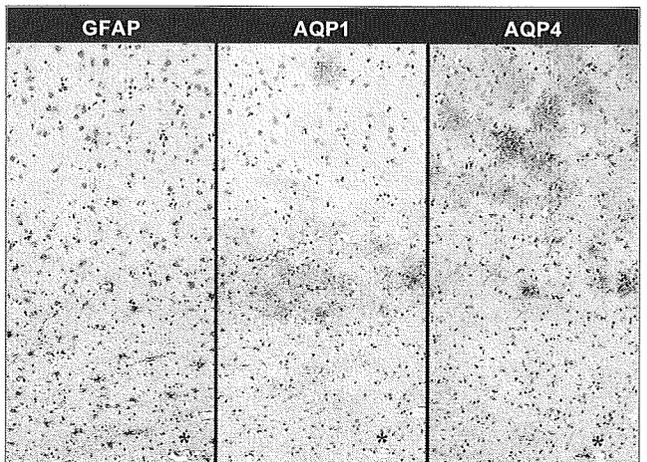
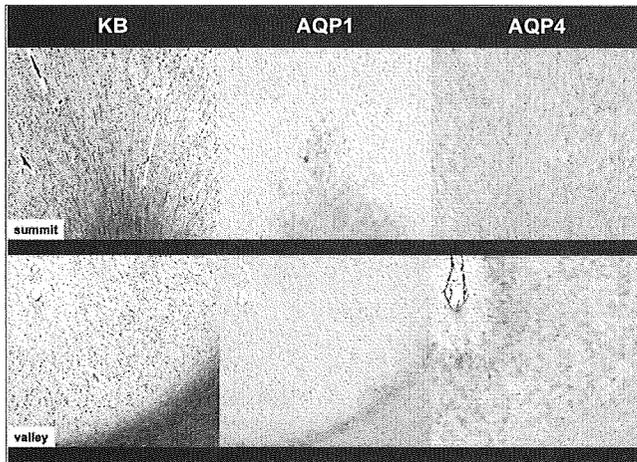
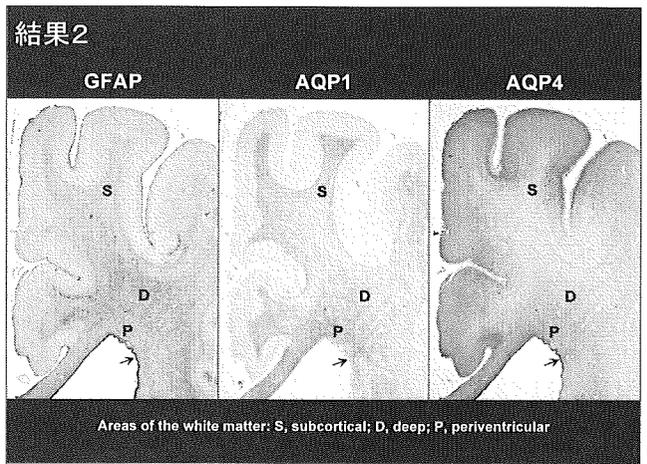
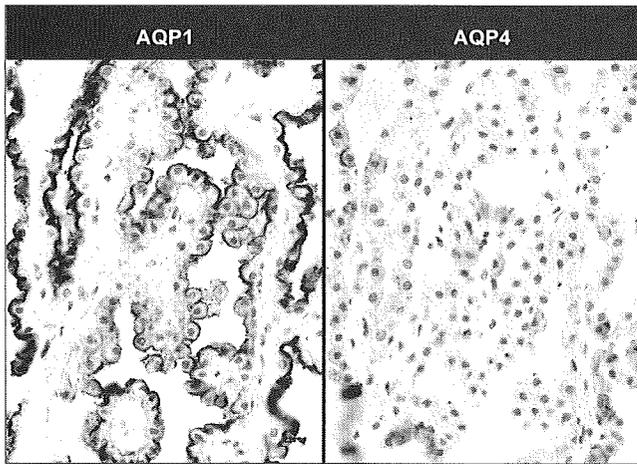
- 1) Collagen IV (mouse mono, dilution 1:50, DAKO) の免疫組織化学
- 2) 電子顕微鏡的観察: 前頭葉深部白質の毛細血管

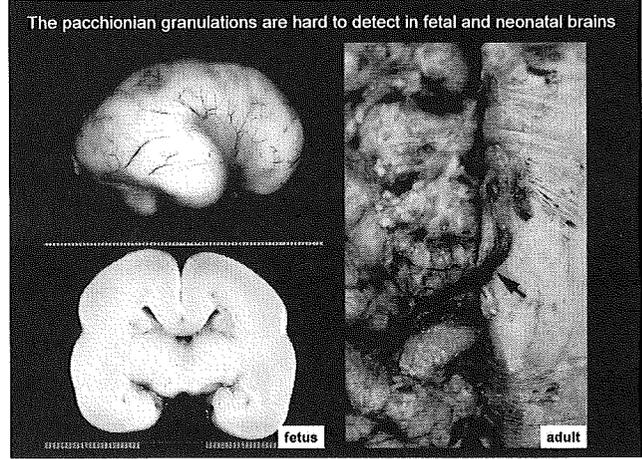
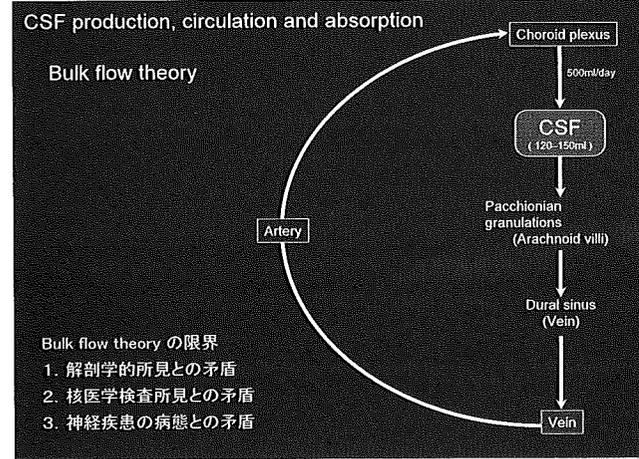
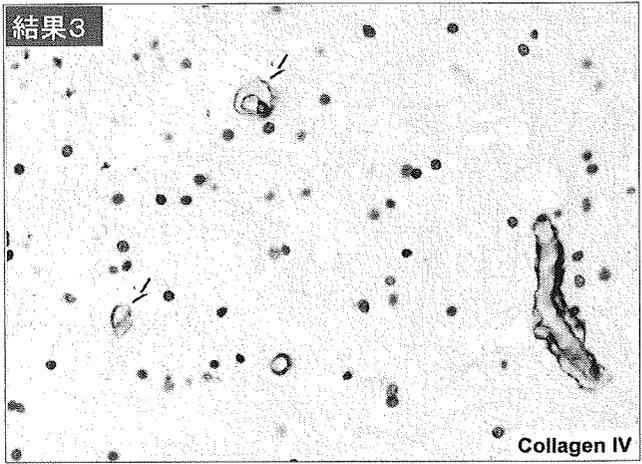
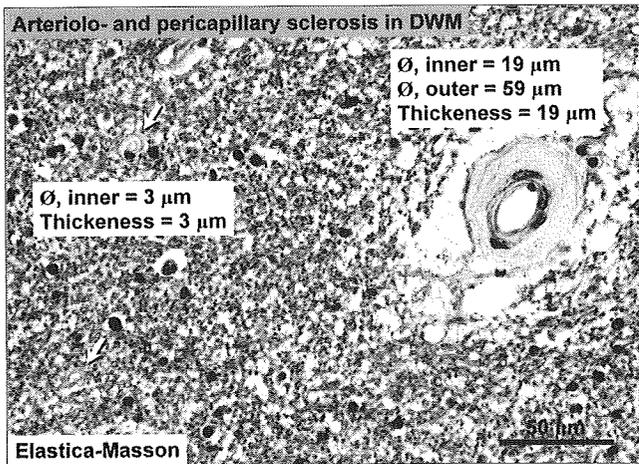
結果 1

Loss of myelin staining in ...

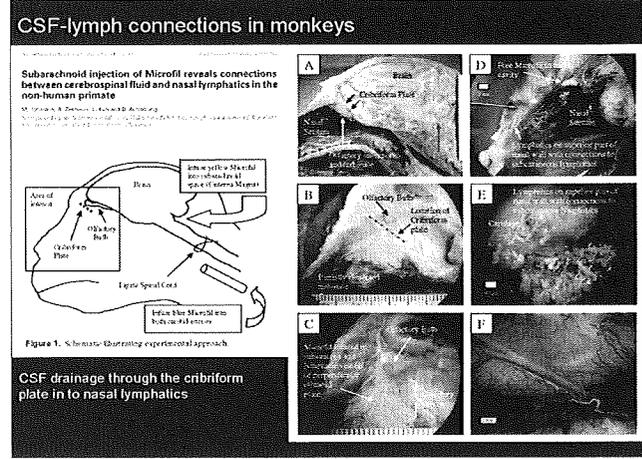
- 1) cerebral deep white matter: F-convexity, P > O > F-tip, T
- 2) subcortical white matter: frontal, cingulate, fusiform gyrus







- Blood brain barrier (-)
- Circumventricular organs – fenestrated capillaries
1. Posterior pituitary
 2. Median eminence
 3. Pineal gland
 4. Subfornical organ
 5. Subcommissural organ
 6. Vascular organ of the lamina terminalis (or supraoptic crest)
 7. Area postrema



Distribution of radioactively labeled tracer

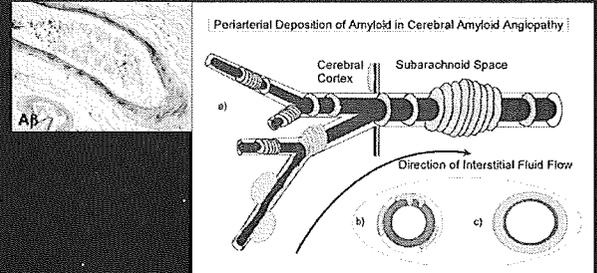
Injection at lumbar SAS

- 1h basal cistern
- 2-6h frontal pole, Sylvian fissure
- 12h cerebral convexity
- 24h sagittal sinus area

1. ^{99m}Tc-albumin appears in blood within minutes after injection into the lumbar CSF
2. 80-90% of the injected radioisotope is absorbed in the spinal canal
3. Late accumulation the radioisotope in the lumbosacral area

Greitz & Hannerz: AJNR Am J Neuroradiol 17:431-438, 1998

Cerebral amyloid angiopathy: amyloid β accumulates in putative interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease



Weller RO et al. Am J Pathol 153: 725-733, 1998

Substances passing through the blood-brain barrier

Mineral ions
NH₃

HRP

Glucose : C₆H₁₂O₆

Sucrose : C₁₂H₂₂O₁₁

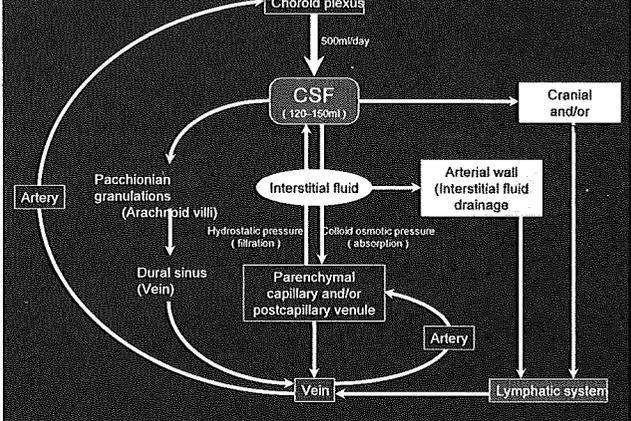
Inulin : (C₆H₁₀O₅)_n

Albumin

Aβ

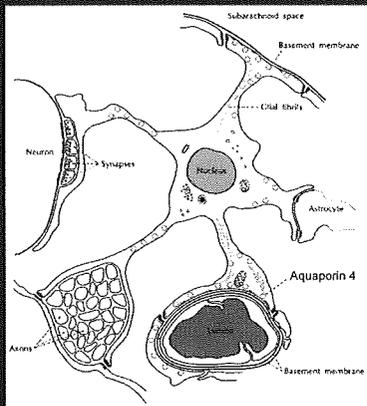
etc...

Hydrodynamic theory



H₂O ?

1. Non-fenestrated capillaries
Blood brain barrier
Blood-CSF barrier
2. Water channel protein (aquaporin 4)
Astrocyte
Cytotoxic brain edema ?
3. Increased permeability
Endocytosis
Vasogenic brain edema
BBB destruction
4. Unknown mechanisms



平野朝雄 著 神経病理を学ぶ人のために(著者改定)

水頭症

脳浮腫

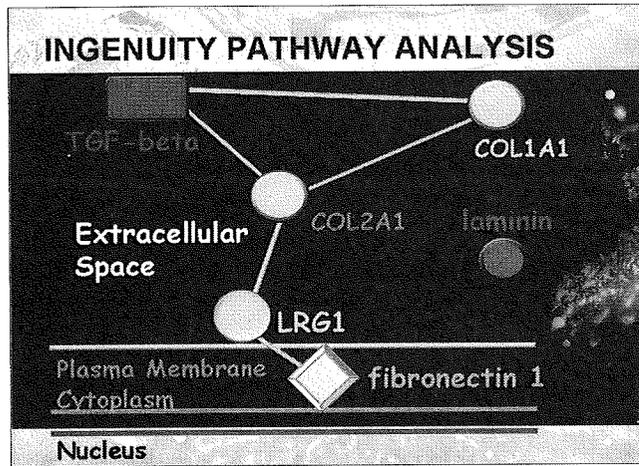
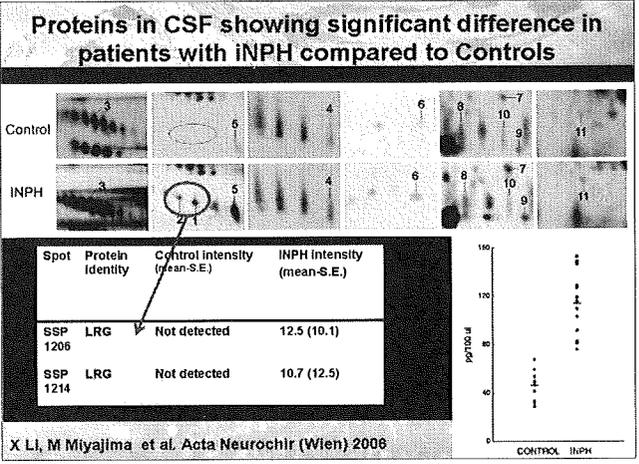
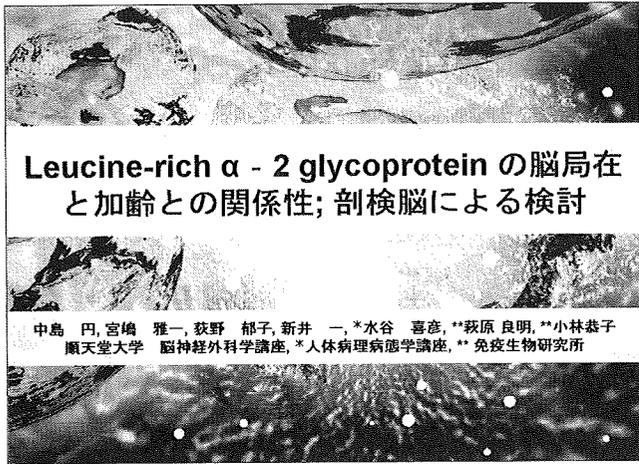
液体成分	髄液	血漿成分を含む
貯留部位	脳室・くも膜下腔	白質
皮質AQP4	⊖	⊖
白質AQP1	⇒ or ⊖	⊖

結語

1. probable iNPH(経過6ヶ月)では脳内白質の広範囲に線維性グリオーシスが認められ、脳実質の柔軟性・弾力性が既に失われつつあったことが示唆された。
2. iNPH では、AQP1 は主として脳内白質の、AQP4 は主として皮質の組織学的に正常なアストロサイトで発現が増強し、その分布も変化していたことから、髄液循環動態異常との関連が示唆された。
3. 経過6ヶ月の iNPH でも経過15年の症例と同様に白質の反応性アストロサイトの多くで AQP4 の発現は低下～消失しており、同所見は罹病期間の長短に関連しない可能性がある。
4. 深部白質の微小血管硬化像は高血圧性血管症として矛盾しないが、血管病変のみで iNPH の白質病変を説明することは困難である。

今後の課題

1. definite iNPH(経過15年)症例との比較検討
2. 対照例との比較検討
 - 1)脳卒中を含む各種神経疾患剖検脳
 - 2)神経疾患のない高齢者正常剖検脳
3. iNPH 剖検脳の蓄積



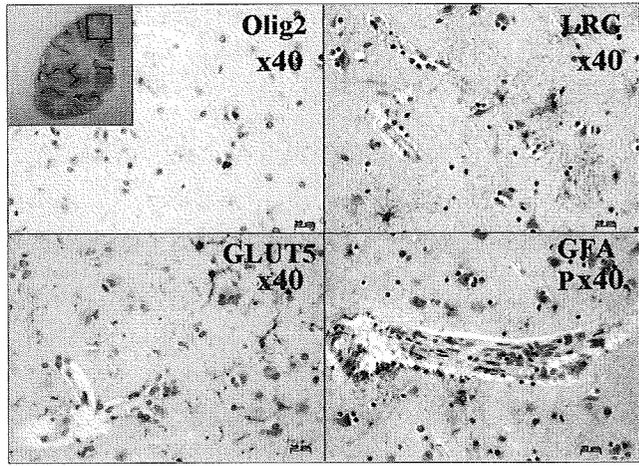
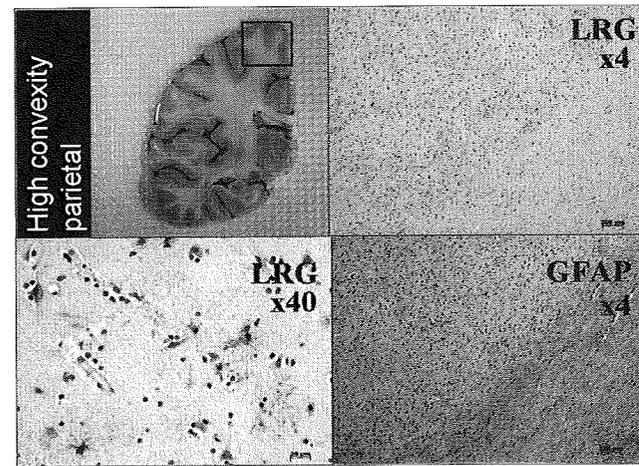
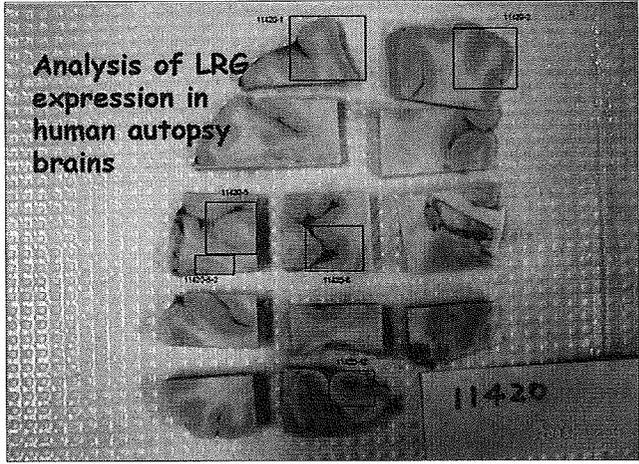
Leucine-rich α - 2 - Glycoprotein

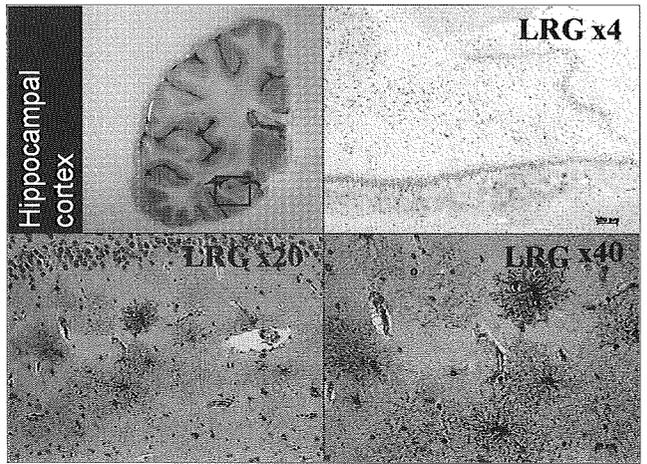
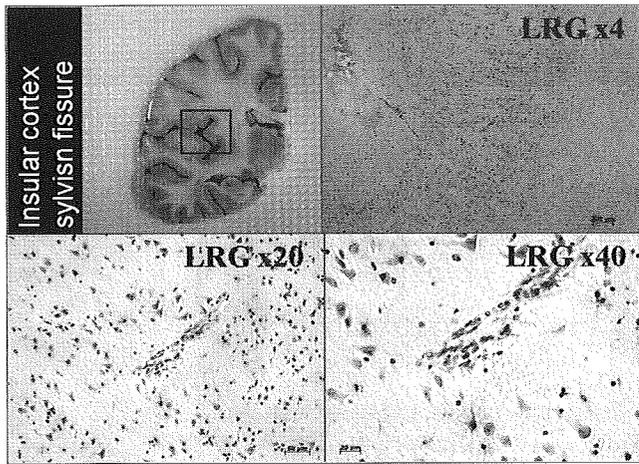
- Molecular Class: Unclassified
- Molecular Function: Unknown
- Biological Process: Unknown
- Molecular Weight (Da): 38180 (38KD)
- Gene Map Locus: 19p13.3
- Localization: Extracellular

Human Protein Reference Database

Objective

- To examine the localization of LRG in the human brain - cerebral areas where LRG is expressed.
- Age-related change in the LRG expression level in the brain.





LRG Localization
Human: 70yo male, unknown

LRG **MBP** White Matter
(Myelin Basic Protein)

LRG is highly expressed in the deep cerebral cortex.

Autopsy case of 70yo man

GFAP **LRG**

The cells that express LRG showed a similar morphology to astrocytes.

Astrocyte

Cultured Human Astrocyte
LRG expression was observed in astrocytes.

GFAP **LRG**

Cultured Human Astrocyte PCR

— 208bp — 452bp

LRG **GAPDH**

Astrocytoma (Grade2)

GFAP **LRG**

x4

LRG expression in some astrocytes and capillary vessels

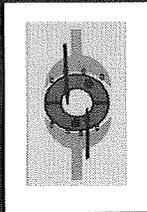
capillary vessels

Astrocyte

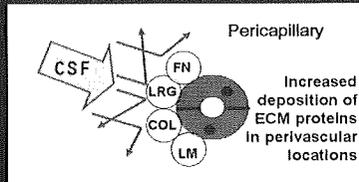
Pericyte
Astrocyte
Microglia
Neuron

Hypothesis

LRG is one of the extracellular matrix proteins and engages in the absorption disorder of CSF.



Normal

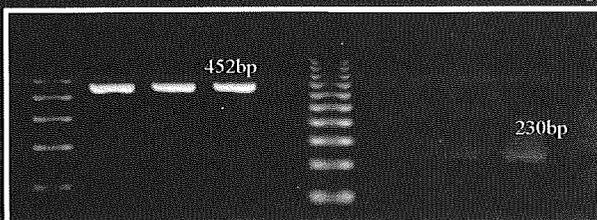


Hydrocephalus

LRG

Age-related change?

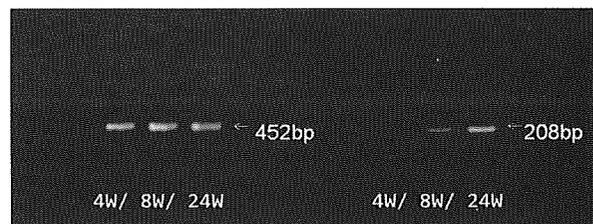
RT-PCR C57B6 mouse



11W 18W 48W
GAPDH

11W 18W 48W
LRG

Rat RT-PCR



4W/ 8W/ 24W
GAPDH

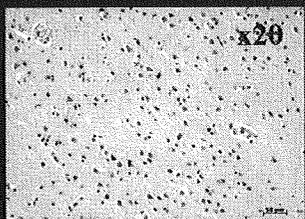
4W/ 8W/ 24W
LRG

The protein expression level of LRG increased in the cerebrum with advancing age.

LRG expression in the brain

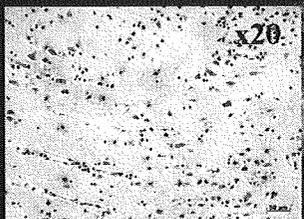
67yo M

Cerebral Infarction



82yo M

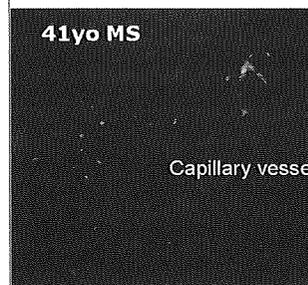
CBD



High convexity parietal

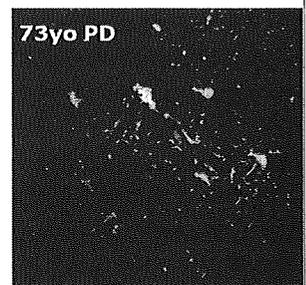
LRG / CD31

41yo MS



Capillary vessel

73yo PD



The expression levels increased as age advanced.

Conclusions

- LRG expression in the brain increases with advancing age.
- LRG is highly expressed in the cortico-medullary boundary and deep cortex.
- LRG is expressed in astrocytes, with high expression observed in the periphery of vessels to which astrocytic process grows, and in the extracellular matrix.

脳MRIで特発性正常圧水頭症(iNPH)の特徴が認められた高齢者の前頭葉機能検査

伊関千書¹ 高橋賛美¹ 川並透¹ 鈴木匡子²
加藤丈夫¹

¹山形大学第3内科

²山形大学医学部大学院医学系研究科高次脳機能障害学

symptomatic entriculomegaly with features of NPH on MRI

脳MRI上で特発性正常圧水頭症の特徴が認められる無症候性脳室拡大

INPH患者の画像所見

1 脳室拡大

Evans index > 0.3

Evans Index = A/B



2 高位円蓋部の脳溝と

くも膜下腔の狭小化



Kitagaki et al. AJNR 1998

Ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (VIM) について

1 Evans index > 0.3

2 高位円蓋部の脳溝、くも膜下腔の狭小化が認められる。
(Kitagaki et al. AJNR 1998)

症状あり

画像上、iNPHが疑われる所見 = VIM

症状なし

Symptomatic VIM

Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM)

対象



- 山形県高島町の61歳全住民306人 (男性156人、女性150人)
- 高島町と寒河江市の70~72歳住民836人 (男性356人、女性480人)

合計 1142人

方法(2000年~2004年)

全員を対象として

生活歴調査

神経学的診察

血液生化学検査

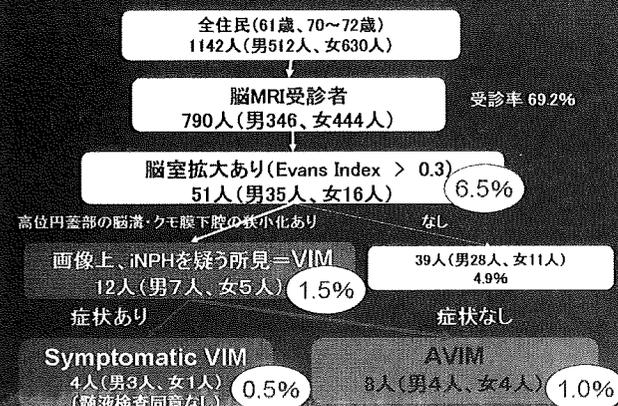
MMSE (mini-mental state examination 日本版)

HDS-R (改訂長谷川式簡易知能評価スケール)

頸動脈超音波

脳MRI

高島町・寒河江市住民調査(2000年~2004年)から



AVIMの頻度

AVIM

8人 / 790人

約1%

(平均年齢 68±4歳)

追跡調査の方法

2000年～2004年に
asymptomatic ventriculomegaly
with features of iNPH on MRI (AVIM)
であった受診者(8人)を、



4～8年後の2007年～2008年に
追跡調査した。

AVIMの追跡調査結果

・ 初回検診時の年齢

受診者	年齢*	性別	2000-04	2007-08
1	72	男	なし	D
2	70	女	なし	D+G+U
3	70	男	なし	なし
4	70	女	なし	なし
5	72	女	なし	なし
6	70	男	なし	なし
7	61	女	なし	なし
8	61	男	なし	なし

D = 認知症、G = 歩行障害、U = 排尿障害

高齢地域住民における 無症候性脳室拡大について まとめ

- ・ 地域の高齢者の約1%にAVIMが認められた。
(Iseki et al. J Neurol Sci 2009(277):54-57)

65歳以上の高齢者人口 2815万人
2008年総務省統計より

全国では
約28万人のAVIMの存在が推定される。

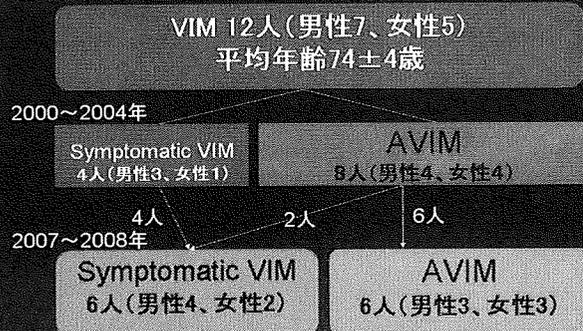
高齢者の約1%は、
臨床的には水頭症の症状を認めないのに
脳MRIでiNPHの特徴を呈し(AVIM)、さらに
その一部は数年でiNPHになる可能性がある。



目的

無症候性の時点で潜在的な認知機能低下を
捉えることができないかを検討する。

方法



方法

- ・ 対照群は、健診において次に述べる認知機能検査を全て受診し、かつHDS-RとMMSEがカットオフ以上であった21名である。

対照21名(男性11、女性10)
平均年齢78歳

方法

- ・ frontal assessment battery (FAB) trail making test A(TMT-A) およびB(TMT-B)を施行した。
- ・ 対照群とAVIM, 対照群と symptomatic VIM, それぞれ2群間の比較にはMann-WhitneyのU検定を用いた。

結果

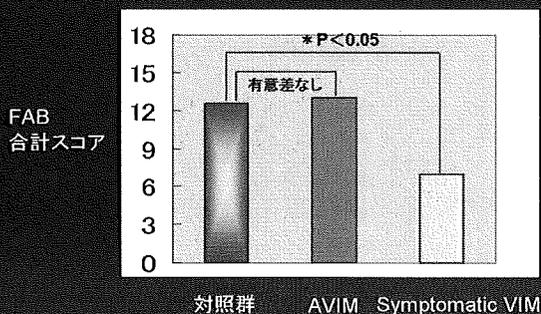
Frontal assessment battery (FAB)

	概念化	柔軟性	Fist-edge-palm (FEP)	意味指示	抑制	把握反射	FAB合計	TMT-A (秒)	TMT-B (秒)	TMT-Bエラー数
対照群 (n = 21)	18±0.9	19±0.8	22±0.8	26±0.6	14±0.5	27±0.7	126±22	74.8±23	231.7±95	1.2±1.5
AVIM (n = 6)	22±1.0	20±0.9	15±1.0	25±0.8	18±1.0	30±0.0	130±25	68.0±35	140.0±51	1.7±1.5
Symptomatic VIM (n = 6)	18±1.0	19±0.6	12±0.3	12±1.3	9±0.5	18±1.4	70±19	107.1±52	136.0±57	1.5±1.5

* P < 0.05

- ・ 対照群とAVIMの比較では、FAB、TMT-A/Bの成績において明らかな差を認めなかった。
- ・ symptomatic VIM群は、対照群と比較してほとんどの検査項目で有意に成績が低下していた。

FAB合計スコアの平均値の比較



考察

- 今回使用した前頭葉機能検査(FAB,TMT)では、AVIMで明らかな異常を検出できなかったことがわかった。
- これらの検査で異常が明らかになるのは、歩行障害を含め、水頭症の症候が臨床的にも認められるようになった段階であった。

考察(AVIMにおいて、前頭葉機能検査での異常が認められなかった理由)

- 検査の感度が不十分であった可能性
- 画像上はiNPHを疑わせる所見でも、明らかな認知機能低下を伴わない高齢者(AVIMのままにいる高齢者)が存在する可能性
- AVIMの時点では前頭葉機能低下がないが、その後低下してくる時点が存在する可能性

を考えた。

まとめ

AVIMの自然経過について
さらに検討を積み重ねる必要があると思われる。

Symptomatic VIM

・ 初回検診時の年齢

受診者	年齢*	性別	2000-04	2007-08
1	72	男	なし	D
2	70	女	なし	D+G+U
9	70	男	D	D
10	72	女	G	G
11	70	男	D	D)
12	61	男	D+G	D+G

D = 認知症、G = 歩行障害