髄液中リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) 濃度は特発性正常圧水頭症 (iNPH) における狭脳梁角, 白質障害, 前頭葉機能低下と相関する

西田 南海子¹⁾, 永田 奈々恵³⁾, 戸田 弘紀¹⁾, 尾崎 彰彦²⁾, 松本 禎之²⁾, 石川 正恒⁴⁾, 裏出 良博³⁾, 岩崎 孝一¹⁾

1) 公益財団法人田附興風会北野病院脳神経外科, 2) 同 神経内科, 3) 大阪バイオサイエンス研究所分子行動生物学部門, 4) 洛和会音羽病院正常圧水頭症センター

Potential Role of L-PGDS as a Surrogate Marker of Narrow Callosal Angle, Age Related White Matter Change, and Frontal Lobe Dysfunction in iNPH

Namiko Nishida, M.D.¹⁾, Nanae Nagata, Ph.D.³⁾, Hiroki Toda, M.D.¹⁾, Akihiko Ozaki, M.D.²⁾, Sadayuki Matsumoto, M.D.²⁾, Masatsune Ishikawa, M.D.⁴⁾, Yoshihiro Urade, Ph.D.³⁾, and Kohichi Iwasaki, M.D.¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Tazuke Kofukai Foundation, Medical Research Institute, Kitano Hospital, 2) Department of Neurology, Tazuke Kofukai Foundation, Medical Research Institute, Kitano Hospital, 3) Department of Molecular Behavioral Biology, Osaka Bioscience Institute Foundation, 4) Department of Neurosurgery and Normal Pressure Hydrocephalus Center, Rakuwakai Otowa Hospital

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is a treatable cause of dementia, gait disturbance, and urinary incontinence in elderly with ventriculomegaly, and its unique morphological feature, called disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH), is reported to be diagnostic. Lipocalin-type prostaglandin D synthase (L-PGDS) is a major protein in cerebrospinal fluid (CSF), produced mainly by arachnoid cells, and its concentration in CSF was reportedly decreased in iNPH. L-PGDS is a PGD2-producing enzyme, and is a lipophilic ligand carrier acting as a chaperone to prevent aggregation of neurotoxic agents, such as amyloid β ($A\beta$). The aim of this study was to confirm the L-PGDS decrease in DESH type iNPH and to clarify its relationship with clinico-radiological features. We evaluated 22 patients (Age 75.7 ± 7.8 , M 10/F 12) referred for ventriculomegaly without CSF pathway obstruction, and conducted CSF tap test to determine the surgical indication. NPH symptoms were evaluated by idiopathic NPH grading scale, MMSE, FAB and the timed up and go test. The extent of DESH was approximated by callosal angle, and the severity of parenchymal damage was evaluated by age related white matter change (ARWMC) score. L-PGDS levels are significantly decreased in DESH patients compared to non-DESH patients (14.4 ± 1.0 vs. $20.8 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$, $p=0.01$). Among clinical profiles, FAB negatively correlated with L-PGDS levels in whole patients (Spearman $r=-0.59$, $p=0.005$) and DESH patients (Spearman $r=-0.68$, $p=0.02$). Moreover, L-PGDS levels positively correlated with callosal angle (Spearman $r=0.59$) and ARWMC (Spearman $r=0.65$). Our data not only support the diagnostic value of L-PGDS as a CSF biomarker of iNPH, but also propose the potential role of this protein as a surrogate marker of frontal lobe dysfunction, DESH feature and white matter damage.

(Received December 10, 2013 ; accepted January 14, 2014)

Key words : iNPH, L-PGDS, DESH, CSF biomarker, frontal lobe dysfunction

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 23 : 492-497, 2014

連絡先: 西田南海子, 〒530-8480 大阪府北区扇町 2-4-20 公益財団法人田附興風会北野病院脳神経外科

Address reprint requests to: Namiko Nishida, M.D., Department of Neurosurgery, Tazuke Kofukai Foundation, Medical Research Institute, Kitano Hospital, 2-4-20 Ohgimachi, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 530-8480, Japan

はじめに

特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH) は原因不明の成人慢性水頭症であり、歩行障害、排尿障害、認知機能低下を三徴候とし、外科的脳脊髄液短絡 (シャント) 術後に症候が改善することで診断確定に至る疾患である⁶⁾¹³⁾。タップテスト反応性で治療効果が予見できるのはごく一部であり⁷⁾、現在適切に診断・治療されているのは氷山の一角とされ、高齢化社会において診断・治療の社会的意義は大きい。一方、そのメカニズムは加齢に伴う脳のコンプライアンス低下やくも膜機能障害に伴う脳脊髄液循環障害と仮定されるものの、病理学的特徴に乏しく、生物学的マーカーは未解明であり、年齢的にも症候・形態学的に似た傾向を示すアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) 等神経変性疾患や脳血管性認知症の合併・鑑別が困難な場合も多く、それらが必ずしも除外基準とまではなっていない¹⁰⁾。しかしながら、その中に「くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症 (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus: DESH)」⁴⁾と呼ばれる均一な画像所見を呈する一群が存在することは着目すべきであり、第2版の診療ガイドライン¹⁴⁾でも主軸を成している。

iNPH の疾患概念は DESH という形態的指標によりいくぶん明確となったかにみえるが、それ以外の脳室拡大を呈する iNPH 候補症例との違いを形態以外の面で検証した研究はなく、その発生機序も不明である。そこで本研究では、タップテストにて評価する三徴候の評価項目や患者背景の違い等を DESH 所見の有無で検証することとした。さらに、得られた髄液を用いて生物学的マーカーを検討することとし、すでに特発性正常圧水頭症全般にて低値が報告されている L-PGDS (lipocalin-type prostaglandin D synthase, 別名 beta-trace)¹⁾¹¹⁾を選択した。結果として、DESH 症例での低値を確認するとともに、画像所見・臨床所見の興味深い関連現象を確認したため、ここに報告する。

対象と方法

脳室拡大・三徴候を契機に受診され、ご本人および介護者よりタップテスト同意の得られた22名 (年齢 75.7 ± 7.8 歳 男性10/女性12名) を対象とした。症状の評価には、iNPH Grading Scale (iNPHGS)⁹⁾、Mini-Mental State Examination (MMSE)³⁾、Frontal Assessment Battery (FAB)²⁾、Timed Up & Go Test (TUG)¹⁶⁾を用いた。

タップテストは通常の腰椎穿刺の手技で行い、30 ml あるいは圧が0 cm 水柱となるまで排除した。得られた髄液の一般所見に異常のないことを確認し、後半部分で得られた余剰髄液を -80°C で凍結保存した。髄液中 L-PGDS の測定は ELISA 法を用いた¹²⁾。分注した髄液 $10 \mu\text{l}$ を 3,000~10,000 倍に希釈し、1次抗体として MAb-7F5、2次抗体として horseradish peroxidase-conjugated MAb-1B7 を用いた。タップテストの施行前には、MRI T2 の軸位断に加えて冠状断・矢状断および CINE 画像を施行した。軸位断で脳室拡大の指標として Evans index (%) を測定、矢状断および CINE 画像を参考にして明らかな閉塞機転を除外した。さらに、冠状断で DESH⁴⁾の所見の有無を判定、その定量的指標として後交連中脳水道入口部を含む冠状断を参照し、脳梁角⁵⁾を測定した。問診・既往歴に明らかな脳卒中の病歴を確認できるものは除外したうえで、全般的な白質障害の程度を age-related white matter changes (ARWMC) 指数¹⁹⁾として数値化した。かかりつけ医によりすでに投与開始されているコリンエステラーゼ阻害薬が存在する場合は、AD を合併しているとして取り扱い、投薬は続行した。統計学的評価には GraphPad Prism 5.01 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, USA) を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。本研究は公益財団法人田附興風会北野病院倫理委員会 (承認番号 E11-05-006, 平成23年5月17日) により承認された。

結 果

Fig. 1 に典型例として示すように、DESH と non-DESH は脳室拡大を認めるものの、くも膜下腔の髄液分布に差異がある。まず、22 症例を DESH 所見の有無で2群に分けた結果を Table 1 に提示した。年齢・性別に明らかな違いはなかったが、コリンエステラーゼ阻害薬を内服されている AD 合併の可能性のある症例が DESH では3名、non-DESH では5名含まれていた。DESH 群では80%がタップテスト陽性であったのに対し、non-DESH 群では41.7%と陽性率は低かった。それを反映して、シャント手術に至った例は、DESH では70%、non-DESH では25%となった。Evans index で表される脳室拡大の程度は両群で差がなかったが、脳梁角は DESH 群で 79.9° と、non-DESH 群の 101.2° より有意に狭小であった。ARWMC で表される白質障害の程度は DESH で軽症の傾向であるが有意ではなく、MMSE、FAB、iNPHGS 等の臨床的尺度も DESH で軽症の傾向を認めたが、有意ではなかった。TUG で評価した

Fig. 1 Representative MR image of DESH and non-DESH ventriculomegaly

Table 1 Demographics of DESH and non-DESH patients

	DESH	non-DESH	p<0.05
Gender (m/f)	4/6	6/6	
Age	75.7±4.4	77±9.3	
Tap positive %	80	41.7	
Shunt op %	70	25	
Evans index	34.5±2.8	32.7±4.3	
Callosal angle	79.9±5.5	101.2±4.3	*
ARWMC	9.2±1.6	13.3±2.0	
Possible comorbidity	AD (3)	AD (5)	
MMSE	22.5±4.6	18.1±6.4	
FAB	11.4±4.0	9.9±4.0	
TUG (sec)	17.8±0.8	29.8±5.7	*
TUG (step)	24.2±0.6	38±5.0	*
iNPHGS	7.3±0.9	9.1±1.0	
L-PGDS (μg/ml)	14.4±1.0	20.8±2.0	*

Values are mean±SD

歩行障害は、non-DESH で有意に重症となっていた。TUG が困難なレベルの歩行障害症例が non-DESH で 12 例中 4 例あり、10 例対 8 例での解析となった。また、髄液中の L-PGDS 濃度は DESH で 14.4 μg/ml となり、non-DESH の 20.8 μg/ml より有意に低値であった。

そこで、DESH と non-DESH で有意差を呈した脳梁角、髄液中 L-PGDS 濃度、TUG の秒数・歩数の診断学的意義を評価するため、receiver operating characteristic

(ROC) 解析を行った。結果として Fig. 2 に示されるように、おのおの 89.6 度、15.4 μg/ml、20.7 秒、25.0 歩をカットオフとして尤度比 4.8、4.8、3.6、6.4 となった。

さらに、DESH の生物学的マーカーとしての L-PGDS の意味を検証すべく、患者背景、臨床症状、画像所見との相関を検討した。結果、患者背景では年齢と有意な正の相関 (Spearman $r=0.60$)、症状では FAB と有意な負の相関 (Spearman $r=-0.64$) を認めた (Fig. 3A) が、年齢と FAB 自体の相関は有意ではなかった。DESH 症例に限定しても、L-PGDS と FAB の相関は有意であった (Spearman $r=-0.68$)。また、画像所見では脳梁角および白質障害 (ARWMC) とそれぞれ有意な正の相関 (おのおの Spearman $r=0.59$ および 0.65) を認めた (Fig. 3B) が、脳梁角と ARWMC の直接的な有意な相関は認めなかった。

考 察

iNPH の疾患概念そのものに、その他の認知症をきたす神経疾患とは若干異なり、「シャント手術が奏効した」段階で診断確定するという特異性があることは、周知の事実ながらこの疾患の理解を難しくしている。手術に至る前の検査はすべて補助診断にしかならないという中で、全例が手術適応となるわけでもなく、本研究で検討

Fig. 2 Receiver operating characteristic (ROC) curves of clinical (TUG), radiological (callosal angle) and CSF (L-PGDS) biomarkers to distinguish DESH and non-DESH ventriculomegaly

Fig. 3 L-PGDS and clinico-radiological features

A : Correlation with FAB and age.

B : Correlation with callosal angle and ARWMC.

した 22 症例がそもそもすべて iNPH として一括してよいものか、白質障害やコリンエステラーゼ阻害薬の内服等を考慮すれば、脳血管性認知症 (vascular dementia: VaD) や AD の合併を考えないわけにはいかない状況があることは、本研究の明白な limitation である。しかしながら、臨床の現場で高齢者の頭部画像で脳室拡大を認

め、彼らが三徴候を呈する場合は多々あるのが現実であり、例えば VaD と AD がしばしば明快に線引きできないのと同様に¹⁵⁾、それらと iNPH を線引きするのが難しく、しばしば合併があっても治療効果が部分的に見出される症例も存在することが現実の問題として認識されつつある¹⁰⁾。その中で、DESH⁴⁾という形態学的指標が提案され

たことは画期的であり、そのシャント反応性の確実性が iNPH をより把握しやすい疾患概念としたが、それに対応した髄液マーカーの検討は今までなかった。今回、L-PGDS が DESH で低値を示し、DESH の指標の一つである脳梁角と同等の診断学的精度を示し、脳梁角と関連したことは、DESH の集団の均一性を示唆するとともに、今後、新たな角度からこの物質を追究する意義を示すと考えられる。

L-PGDS の低値については、当初くも膜下出血後水頭症を主体とした NPH 全般での低値¹¹⁾、次いでタップテスト陽性を指標とした iNPH における低値¹⁾が報告されており、前者は本研究と同じサンドウィッチ ELISA 法、後者は免疫比濁法を用いているが、おのおの、正常コントロール平均 15.3 $\mu\text{g/ml}$ および 25.3 $\mu\text{g/ml}$ 、NPH 以外の認知症平均 19.1 $\mu\text{g/ml}$ および 20.1~24.2 $\mu\text{g/ml}$ 、NPH 平均 8.99 $\mu\text{g/ml}$ および 17.5 $\mu\text{g/ml}$ となっている。特に、くも膜下出血後 NPH で著しく低値であり、低下の背景となるメカニズムとしては、くも膜細胞（主たる産生源）の障害が示唆されている。本研究では DESH の所見を基準に脳室拡大症例を区分しているため、DESH で 14.4 $\mu\text{g/ml}$ 、non-DESH で 20.8 $\mu\text{g/ml}$ となっており、そのカットオフ値は 15.4 $\mu\text{g/ml}$ となったが、これは正常コントロールの検討がないこと、また non-DESH は均一な集団と言えないこと、症例数が 22 例と少ないこと等の limitation を認識して、今後も検討追加すべき内容であろう。しかしながら、数値としてはある程度過去の報告に矛盾しない範囲に収まっており、本物質の計測の再現性には問題がないと考えられる。

L-PGDS が特異である点は、近年 AD がアミロイド β やタウといった生物学的マーカーで語られるようになったことを背景に、これらの物質が iNPH に AD を合併したシャント効果の得にくい症例を除外する意味合いで用いられるのとは異なり¹⁷⁾、例えばくも膜細胞障害を示唆するマーカーであるなどとして、さらに積極的に疾患発症のメカニズムに関与する可能性をうかがわせる部分である。そればかりでなく、年齢、前頭葉機能、白質障害との線形の相関を認めたことは、iNPH と VaD との移行に関わる物質である可能性も考慮させる。けだし L-PGDS 低値が iNPH におけるくも膜障害を反映するのであれば、それと相関する DESH もまた、くも膜障害を反映した形態変化であるという仮説は成り立つ。しかしながら、くも膜障害が強いほど L-PGDS 低値に傾くという理論は、L-PGDS 低値であるほど、前頭葉機能が維持されているという本研究結果と矛盾しているようにも思われる。これら一見して相容れない現象は、いまだ解明さ

れない別のメカニズムの可能性を考慮させる。

では、L-PGDS とはそもそもどのような物質であるのか。それは髄液中に最も豊富にあるタンパク質であり、くも膜細胞および乏突起膠細胞で産生されることが知られ、くも膜細胞内で睡眠誘発物質であるプロスタグランジン (PG) D_2 を合成、細胞外に輸送するとされている¹⁸⁾。しかし、その機能は単なる合成酵素にとどまらず、疎水性低分子輸送に関与するリポカリンファミリーに属するという点で、レチノイドやビリベルジン等のさまざまな疎水性低分子と結合するという、際立って広いリガンド選択性を有し、疎水性低分子の輸送タンパク質およびスカベンジャーとしての役割も担っている。その具体例として、AD の発症に関わるアミロイド β ペプチドとも強く結合し、その凝集を阻害するシャペロン機能が報告されており⁸⁾、その役割は中枢神経系の恒常性維持に広範に関わっていると予想されている。

結 語

iNPH の疾患概念の中で特異的とされる DESH の所見をサポートする生物学的マーカーとしての L-PGDS の可能性を見出した。DESH という概念の基盤を補強する所見であるとともに、それ自体がすでに報告されているアミロイド β 等の有害物質の凝集防止機構など、髄液中に存在する中枢神経系の恒常性維持に関わる分子であることが意義深いと考えられた。あくまでも少ない対象をもとにした結果であるが、慎重に症例を積み重ね、長期予後との関連を見出すとともに、DESH や白質障害の MRI 評価をより定量的にする、アミロイド β やタウなどの既知の認知症疾患の生物学的マーカーとの関連を追加検討していく等、より客観的な評価を継続することによって、本疾患の輪郭を明確にする必要があると考えられた。

謝 辞

本研究は、日本学術振興会の科学研究費補助金（若手研究 B23791619）の助成を受けたものである。

文 献

- 1) Brettschneider J, Riepe MW, Petereit HF, Ludolph AC, Tumani H: Meningeal derived cerebrospinal fluid proteins in different forms of dementia: is a meningopathy involved in normal pressure hydrocephalus? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1614-1616, 2004.
- 2) Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B: The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 55: 1621-1626, 2000.

- 3) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**: 189-198, 1975.
- 4) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N: Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* **7**: 18, 2010.
- 5) Ishii K, Kanda T, Harada A, Miyamoto N, Kawaguchi T, Shimada K, Ohkawa S, Uemura T, Yoshikawa T, Mori E: Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol* **18**: 2678-2683, 2008.
- 6) Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N, Mori E, Miyake H, Wachi A, Takeuchi T, Kazui H, Koyama H: Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **48** Suppl: S1-23, 2008.
- 7) Ishikawa M, Oowaki H, Matsumoto A, Suzuki T, Furuse M, Nishida N: Clinical significance of cerebrospinal fluid tap test and magnetic resonance imaging/computed tomography findings of tight high convexity in patients with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **50**: 119-123, 2010.
- 8) Kanekiyo T, Ban T, Aritake K, Huang ZL, Qu WM, Okazaki I, Mohri I, Murayama S, Ozono K, Taniike M, Goto Y, Urade Y: Lipocalin-type prostaglandin D synthase/beta-trace is a major amyloid beta-chaperone in human cerebrospinal fluid. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**: 6412-6417, 2007.
- 9) Kubo Y, Kazui H, Yoshida T, Kito Y, Kimura N, Tokunaga H, Ogino A, Miyake H, Ishikawa M, Takeda M: Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* **25**: 37-45, 2008.
- 10) Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, Owler BK, Tullberg M, Williams MA, Relkin NR: Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus—research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS* **10**: 22, 2013.
- 11) Mase M, Yamada K, Shimazu N, Seiki K, Oda H, Nakau H, Inui T, Li W, Eguchi N, Urade Y: Lipocalin-type prostaglandin D synthase (beta-trace) in cerebrospinal fluid: a useful marker for the diagnosis of normal pressure hydrocephalus. *Neurosci Res* **47**: 455-459, 2003.
- 12) Melegos DN, Diamandis EP, Oda H, Urade Y, Hayaishi O: Immunofluorometric assay of prostaglandin D synthase in human tissue extracts and fluids. *Clin Chem* **42**: 1984-1991, 1996.
- 13) Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, Nakajima M, Hashimoto M, Kuriyama N, Tokuda T, Ishii K, Kajima M, Hirata Y, Saito M, Arai H: Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **52**: 775-809, 2012.
- 14) 日本正常圧水頭症学会, 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会編: 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン 第2版. 東京, メディカルレビュー社, 2011.
- 15) 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会 (編), 日本神経学会 (監): 認知症疾患治療ガイドライン 2010. 東京, 医学書院, 2010.
- 16) Podsiadlo D, Richardson S: The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* **39**: 142-148, 1991.
- 17) Tarnaris A, Toma AK, Chapman MD, Keir G, Kitchen ND, Watkins LD: Use of cerebrospinal fluid amyloid- β and total tau protein to predict favorable surgical outcomes in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* **115**: 145-150, 2011.
- 18) Urade Y, Kitahama K, Ohishi H, Kaneko T, Mizuno N, Hayaishi O: Dominant expression of mRNA for prostaglandin D synthase in leptomeninges, choroid plexus, and oligodendrocytes of the adult rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**: 9070-9074, 1993.
- 19) Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P: A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* **32**: 1318-1322, 2001.

要 旨

髄液中リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) 濃度は特発性正常圧水頭症 (iNPH) における狭脳梁角, 白質障害, 前頭葉機能低下と相関する

西田南海子   永田奈々恵   戸田 弘紀   尾崎 彰彦
松本 禎之   石川 正恒   裏出 良博   岩崎 孝一

特発性正常圧水頭症 (iNPH) の形態的基準である脳室拡大に付随して, DESH (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus) と呼ばれる髄液不均等分布が重要視されている. 一方, くも膜細胞で産生されるリポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) は iNPH の生物学的マーカーとして有力候補である. 今回, 診断目的で得る髄液中の L-PGDS 濃度を評価したところ, DESH 症例において L-PGDS が低値であること, また, L-PGDS が低値であるほど, 脳梁角が狭く, 白質障害および前頭葉機能障害が軽度であることが示された.

脳外誌 **23**: 492-497, 2014

iNPH の病因解明に向けて

順天堂大学脳神経外科 宮嶋雅一

リポカイン型プロスタグランジン D 合成酵素(L-PGDS) は、主にくも膜細胞において、一部はオリゴデンドロサイトから産生され、血液中よりも髄液中に豊富に存在するタンパクである。その機能は睡眠誘発物質であるプロスタグランジン D2 合成のみならず、疎水性低分子の輸送およびアミロイド β ペプチドなどに強く結合し、その凝集を阻害するシャペロン機能を有する。

本論文では髄液中 L-PGDS 濃度は iNPH の

DESH 型で低値を示し、L-PGDS 濃度と脳梁角、さらには前頭葉機能低下との相関を示している。L-PGDS は産生部位からみて、髄液の産生・吸収に関与している可能性が示唆され、iNPH 診断の髄液バイオマーカーのみならず、病因解明にも寄与することが予想される。今後、多施設でのバイオマーカーとしての検証と、病因解明に関連した基礎研究が期待される。