

京都大学	博士 (医学)	氏名	北村 彰浩
論文題目	Selective white matter abnormalities in a novel rat model of vascular dementia 選択的白質障害を呈する新規ラット血管性認知症モデルの作成		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】血管性認知症はアルツハイマー型認知症に次いで多い認知症であり増加の一途をたどっている。慢性脳低灌流による広範な白質障害を特徴とする皮質下血管性認知症 (SIVD) は血管性認知症の約半数を占める。動物モデルとしてラット両側総頸動脈閉塞モデル (2-Vessel Occlusion; 2VO) が頻用されるが、術直後に脳血流の急激かつ高度な低下を認め、急性脳虚血の要素を多分に有する点が、SIVD の病態に即していないとされる。</p> <p>【目的】本研究ではアミロイドコンストラクターを用いて両側総頸動脈を緩徐に閉塞させることで、急性脳虚血の要素を伴わない新規ラット SIVD モデルの作成を試みた。</p> <p>【方法】Wistar-Kyotoラットの両側総頸動脈にアミロイドコンストラクター装着術を施すことで 2-Vessel Gradual Occlusion (2VGO) 群を作成し、2VO 群、Sham群と比較した。解析項目として、脳血流 (レーザースペックル血流計)、糖代謝 (^{18}F-FDG PET)、空間作業記憶 (Y迷路試験)、炎症・脱髄・グリオシス等の組織学的検索を経時的に行った。またCT アンギオグラフィで術前後の総頸動脈血流変化を経時的に評価し、術後急性期の炎症性反応はリアルタイムRT-PCR, ELISAで、慢性期脱髄性変化はウエスタンブロッティングでも評価を行った。</p> <p>【結果】アミロイドコンストラクターの内腔は再現性を持って緩徐に狭小化した。2VGO 群の総頸動脈血流は術 3 時間後から徐々に低下し 3 日後に完全途絶を認めた。脳血流は 2VO 群で認める急激で過度な低下が無く、術 3 時間後から徐々に低下し、術 3 日後に前値の約 70%に至った。以降は 2VO 群と同様に徐々に回復するが、術 28 日後でも前値の約 85%と依然低下を認めた。その結果、2VO 群で認めた急性期の炎症性変化は 2VGO 群では観察されなかったが、両群ともに術 28 日後でも白質の炎症性変化は持続していた。術 28 日後の白質障害は、2VGO 群、2VO 群ともに著明に観察されるものの、2VGO 群で 2VO 群に比し有意に軽度であり、急性期の脳血流低下が抑制された結果と考えられた。同時期の 2VGO 群、2VO 群の空間作業記憶は、Sham 群と比べて、有意に、かつ同程度に障害されていた。一方、海馬や皮質の糖代謝低下、組織変化は、2VO 群と比較して 2VGO 群では極めて軽微であり、2VGO 群の空間作業記憶の障害は主に白質障害に起因していると考えられた。また、</p>			

2VGO 群では 2VO 群に比し有意に死亡率は減少し体重減少も軽度であった。

【結論】新規ラット 2VGO モデルは、急性脳虚血の要素を排除し、慢性脳低灌流状態のみを再現し得た。その結果、個体への侵襲は軽減し、選択的白質障害とそれに起因する著明な空間作業記憶障害を認め、ヒト SIVD の病態をより忠実に再現していると考えられた。ヒト SIVD の病態の解明や今後の治療法の開発研究により有用である可能性が示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

皮質下血管性認知症 (SIVD) は慢性脳低灌流による大脳白質病変を特徴とする。本研究では、SIVD モデルであるラット両側総頸動脈閉塞モデル (2-vessel occlusion; 2VO) の弱点と言われる急性脳虚血の要素を除去し慢性脳低灌流状態のみを再現する新規ラット SIVD モデルの作成を試みた。

新規モデルでは、両側総頸動脈をアミロイドコンストラクターにより 3 日間で緩徐に狭窄させた (2-vessel gradual occlusion; 2VGO)。脳血流は 2VO モデルで認められる術後の急激な低下がなく、術 3 時間後から徐々に低下し術 3 日後に前値の約 60%へと低下した。その後は 2VO モデルと同様に徐々に回復するも、術 28 日後でも前値の約 80%に低下していた。その結果、2VGO モデルの死亡率や体重減少は有意に改善し、白質の炎症性変化はより緩徐に出現し、術 28 日後の白質は偽手術群に比し有意に障害されていた。しかし、術 28 日後の空間作業記憶は 2VO モデルと同程度に有意な障害を再現しえた。2VGO モデルの海馬や皮質の糖代謝低下と組織変化は 2VO モデルに比し極めて軽微であったことから、2VGO モデルでの空間作業記憶の障害は主に白質障害に起因すると考えられた。

新規ラット 2VGO モデルでは、急性脳虚血の要素を排除し、慢性脳低灌流状態のみを再現しえた結果、個体への侵襲は軽減し、選択的白質障害とそれに起因する有意な空間作業記憶障害を認め、ヒト SIVD の病態をより忠実に再現していると考えられた。

以上の研究はヒト SIVD の病態の解明に貢献し、その治療の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 3 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降