

京都大学	博士 (医学)	氏 名	岡本 洋子
論文題目	Cerebral hypoperfusion accelerates cerebral amyloid angiopathy and promotes cortical microinfarcts (脳低灌流は、アミロイド血管症の病態を加速し、皮質微小梗塞の形成を促進する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景と目的】アルツハイマー病患者の 90%以上では脳表の血管にβアミロイドが沈着する脳アミロイド血管症を合併している。さらに、βアミロイド沈着血管の近傍には、肉眼では確認できない微小な脳梗塞（皮質微小梗塞）が散在している。皮質微小梗塞は、脳低灌流領域である分水嶺域を中心にみられることから、皮質微小梗塞の形成に脳アミロイド血管症と脳低灌流が協働的に作用するという仮説をたて、ヒト剖検脳と脳アミロイド血管症モデルマウスを用いて検証を行った。</p> <p>【方法】京都大学医学部附属病院および関連病院における 1992 年～2009 年連続 275 剖検脳のうち、脳アミロイド血管症を有する 31 症例を抽出した。この 31 症例において、年齢、疾患（アルツハイマー病もしくは非アルツハイマー病）、脳底部の動脈硬化の程度（4 段階）、脳アミロイド血管症の程度（Vonsattel分類による 4 段階）、老人斑の出現頻度（CERAD分類による 4 段階）、神経原線維変化の程度（Braak 分類による 7 段階）、および白質病変の程度（Englund分類による 4 段階）を評価し、皮質微小梗塞密度との相関について解析を行った。皮質微小梗塞密度は皮質面積 1 cm²あたりの微小梗塞の数として算出した。また生後 6 ヶ月頃からβアミロイドが脳血管に沈着する脳アミロイド血管症モデル（Tg-SwDIマウス）の両側総頸動脈を内径 0.18 mmの微小コイルにて狭窄させることで慢性脳低灌流侵襲を加え、その組織変化をヘマトキシリン・エオシン染色やβアミロイド免疫染色により評価し、偽手術群と比較した。マウスは手術の有無と時期によって 6 群に分類した（n = 4-7）。</p> <p>【結果】ヒト剖検脳の皮質微小梗塞密度は、脳アミロイド血管症軽度群では 0.113/cm²、中等度群では 0.584/cm²、高度群では 4.370/cm²であり、脳アミロイド血管症の重症度により直線的に増加した。皮質微小梗塞密度はアルツハイマー病群と非アルツハイマー病群で有意差がなかった。多変量解析では 7 つの変数（年齢、疾患、動脈硬化、老人斑、神経原線維変化、脳アミロイド血管症、白質病変重症度）のうち、脳アミロイド血管症重症度のみが唯一、皮質微小梗塞密度と有意な相関を示した（p=0.0022）。またこのヒト剖検脳データと一致して、Tg-SwDIマウスでは脳低灌流侵襲後に、一部で微小梗塞が再現され、βアミロイドの血管壁への沈着がより早期に観察された。一方、偽手術群では 32 週齢まで微小梗塞は一切みられなかった。12 週間の脳低灌流後、Tg-SwDIマウスでは脳血流が手術前と比較し 26% 低下していたが、野生型マウスでは 15%にとどまっていた。</p> <p>【考察】皮質微小梗塞の密度は脳アミロイド血管症の重症度と相関していたが、老人斑や神経原線維変化の重症度には相関しなかった。したがって、皮質微小梗塞の形成は、背景疾患としてのアルツハイマー病の有無ではなく、脳アミロイド血管症の有無に関連していることが示された。脳低灌流侵襲を加えた Tg-SwDI マウスの脳血流回復が不良であったことより、βアミロイドの沈着が、血管機能を障害することが示唆された。同様にヒトでも血管壁に沈着したβアミロイドにより、血管壁</p>			

が弾性を失い硬化して、血管支配領域の梗塞に至ったものと推察された。脳アミロイド血管症は認知症への寄与危険度が高いことがすでに報告されており、関連して起こる皮質微小梗塞も高齢者における認知機能低下の重要な背景病理である可能性がある。

【結論】脳低灌流は脳アミロイド血管症の病態を加速し、皮質微小梗塞の形成を促進する。

(論文審査の結果の要旨)

アルツハイマー病 (AD) 患者では脳表血管にβアミロイド (Aβ) が沈着するアミロイド血管症 (CAA) がほぼ必発する。さらに Aβ 沈着血管の近傍に、皮質微小梗塞 (CMI) が散在し、分水嶺に多いことから、CMI の形成に CAA と脳低灌流が協働的に作用するという仮説をたてて検証した。

連続 275 ヒト剖検脳のうち CAA 31 症例を抽出した。年齢、疾患 (ADか非AD)、脳底部動脈硬化、CAA、老人斑、神経原線維変化、および白質病変の程度を評価し、CMI密度 (数/cm²) との相関について解析した。また CAAモデルマウス (Tg-SwDI) の両側総頸動脈を微小コイルで狭窄させることで慢性脳低灌流を加えた。

ヒト剖検脳の CMI 密度は CAA の重症度に相関して増加した。CMI 密度は AD 群と非 AD 群で有意差がなかった。多変量解析では 7 つの変数のうち、CAA 重症度のみが唯一、CMI 密度と有意な相関を示した。

脳低灌流侵襲後の Tg-SwDI において、偽手術群ではみられない CMI が再現でき、血管壁への Aβ 沈着がより早期に観察された。12 週間の脳低灌流後、Tg-SwDI では脳血流が術前と比較し 26% 低下していたが、野生型マウスでは 15%にとどまっていた。

CMI の形成は、背景疾患として AD の有無ではなく CAA の有無に関連していた。Aβ 沈着により血管壁が弾性を失い硬化して、CMI に至る機序が推定された。CAA は高齢者の認知症への寄与危険度が高いことがすでに報告されており、附随して起こる CMI が重要な背景病理である可能性がある。

以上の研究は皮質微小梗塞の形成機序の解明に貢献し認知症の新たな背景病理の探索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 6 月 26 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