

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                |     |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 博士（医学）                                                                                                                                                                                         | 氏 名 | 山 田 真 人 |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | The Influence of Chronic Cerebral Hypoperfusion on Cognitive Function and Amyloid $\beta$ Metabolism in APP Overexpressing Mice<br>(アミロイド前駆体タンパク質過剰発現マウスにおける、慢性脳低灌流の認知機能とアミロイド $\beta$ 代謝への影響) |     |         |
| (論文内容の要旨)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                |     |         |
| <p>[背景・目的] 脳血管障害による認知機能障害は血管性認知機能障害と呼ばれ、神経変性疾患であるアルツハイマー病とは明らかに区別されると一般に受け止められてきた。しかしながらこの単純な二分法は、アルツハイマー病と血管性認知機能障害がともに加齢により増加し、しばしば合併し、また多くの症候、病理像、併存症、危険因子を共有しているなどの共通の特徴を持つことが明らかになるにつれ変更を迫られている。例えば糖尿病、高脂血症、喫煙など血管障害因子は血管性認知機能障害の危険因子であるが、同時にアルツハイマー病の危険因子でもある。またアルツハイマー病の皮質においては微小血管の狭小化や変性が見られ、皮質血管の異常がアルツハイマー病において重要な役割をはたしている事が示唆される。さらに脳低灌流は酸化ストレス、ミトコンドリア機能障害、神経炎症などのアルツハイマー病を悪化させる因子を増強させる事が知られている。実際、Nun study においてはアルツハイマー病患者が脳梗塞を持つ場合、認知症発症の危険性が20倍に増加する事が示されている。ただし血管性認知機能障害とアルツハイマー病の病態が独立であるか否かについては未だ大きな謎が残されている。そこで本研究では、慢性脳低灌流が変異アミロイド前駆体タンパク質遺伝子を導入されたアルツハイマー病モデルマウスの認知能力やアミロイド<math>\beta</math>代謝にどのように影響を与えるかを検証した。</p> <p>[方法] Swedish 変異と Indiana 変異の両方を持つヒトアミロイド前駆体タンパク質遺伝子を過剰発現する雄のアルツハイマー病モデルマウス（APPSw/Ind-Tg mice）とその野性型同腹仔を用いた。2ヶ月齢において、慢性脳低灌流を負荷するため、微小コイルをマウスの両側総頸動脈に巻き付けることにより総頸動脈を狭窄させる手術（bilateral common carotid artery stenosis (BCAS)）、もしくは偽手術を行った。変異アミロイド前駆体タンパク質遺伝子の有無と、慢性脳低灌流の有無に応じて、2×2の4群を作成し、比較実験をおこなった。8ヶ月齢において、認知機能を計測するための Barnes 迷路試験と組織病理学的検索をおこなった。また可溶性分画での重合アミロイド<math>\beta</math>量をフィルタートラップアッセイを用いて評価した。</p> <p>[結果] 他の3群にくらべて変異遺伝子＋慢性脳低灌流群は有意に認知能力が障害され、またこの二要因間には二元配置分散分析において有意な交互作用が認められた。認知機能は有意に神経密度と相関した。慢性脳低灌流は神経細胞密度と、銀染色もしくは抗アミロイド<math>\beta</math>抗体により染色される老人斑の密度を減少させた。しかし遺伝子変異マウスにおいて、慢性脳低灌流は可溶性分画での重合アミロイド<math>\beta</math>の量を偽手術群と比較して有意に増加させた。</p> <p>[考察] この結果は慢性脳低灌流がアルツハイマー病モデルマウスの神経細胞を減少させ、認知機能障害を加速した事を示している。また慢性脳低灌流とアルツハイマー病態は非独立に認知機能を障害した。低灌流によりアミロイド前駆体タンパク質<math>\beta</math>位切断酵素活性が上昇しアミロイド<math>\beta</math>量が増加する事が報告されているが、これが障害を加速す</p> |                                                                                                                                                                                                |     |         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| <p>る一因と思われる。本研究の慢性脳低灌流群において老人斑(非可溶性重合アミロイド<math>\beta</math>)が減少し、可溶性重合アミロイド<math>\beta</math>が増加している事から、重合アミロイド<math>\beta</math>では可溶性分画が神経障害により重要である事が示唆される。</p> <p>〔結論〕 慢性脳低灌流と変異ヒトアミロイド前駆体タンパク質遺伝子は、神経脱落を促進させる事とアミロイド<math>\beta</math>代謝を変容させる事により、マウスの認知機能障害において相互作用を持つ事が示唆される。</p> <p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>血管性認知症とアルツハイマー病（AD）は全く異なる病態であると考えられてきたが、血管危険因子の多くがADの危険因子でもある事や、類似した組織病理的特徴を持つ事などの共通点が明らかになりつつある。そこで本研究では、慢性脳低灌流が変異ヒトアミロイド前駆体タンパク質遺伝子を発現するADモデルマウスの認知機能やアミロイド<math>\beta</math>（A<math>\beta</math>）代謝にどのような影響を与えるかを検討した。</p> <p>2ヶ月齢のモデルマウスとその野性型同腹仔の両側総頸動脈に微小コイルを巻き付けることにより慢性脳低灌流とする手術、もしくは偽手術を行い、8ヶ月齢において認知機能、組織病理、可溶性重合A<math>\beta</math>量の比較検討を行った。</p> <p>その結果、変異遺伝子と慢性脳低灌流は神経細胞密度を減少させ、また認知機能を障害した。認知機能に対する両者の効果は相乗的であった。さらに認知機能は神経細胞密度と相関した。また慢性脳低灌流は老人斑の密度を減少させ、可溶性重合A<math>\beta</math>量を増加させた。</p> <p>この結果は慢性脳低灌流がADモデルマウスの認知機能障害を相乗的に悪化させた事を示している。低酸素がA<math>\beta</math>量を増加させる事が障害を加速する一因と思われる。また慢性脳低灌流群において、老人斑（不溶性重合A<math>\beta</math>）が減少し可溶性重合A<math>\beta</math>が増加している事から、重合A<math>\beta</math>のうち可溶性分画が神経障害に関してより重要である事が示唆される。</p> <p>以上の研究はアルツハイマー病の病態の解明に貢献しその治療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みとめる。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成23年2月14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。</p> |  |  |  |
| 要旨公開可能日：                      年                      月                      日以降                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |  |  |