

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	西 尾 佳 子
論文題目	A mouse model characterizing features of vascular dementia with hippocampal atrophy (海馬萎縮を伴う血管性認知症を再現するモデルマウス)		
(論文内容の要旨)			
虚血性皮質下血管性認知症は高齢者の血管性認知症の主因であり、先進国では認知症全体の少なくとも 10～20%を占めている。本疾患は長期にわたる小血管の動脈硬化性変化により脳血流の低下をきたし、虚血性白質病変やラクナ梗塞を起こすことが特徴である。 虚血性皮質下血管性認知症に見られる変化を再現するために、マウスの両側総頸動脈に微小コイルを装着し(bilateral common carotid artery stenosis; BCAS)、30 日間脳血流を減少させると、白質特異的な障害に伴い、作業記憶が障害されることが報告されている。しかし、ヒトの虚血性皮質下血管性認知症は十数年にわたり緩徐に進行していくため、脳血流が長期にわたり低下した場合の解析がマウスモデルにおいても必要と考えられる。そこで、マウスに BCAS 手術を行い 8 ヶ月後までの、放射線学的・行動学的・組織学的解析を行った。 レーザースペックル脳血流画像化法や¹⁸F-FDG-PET 早期像による脳血流解析では、BCAS 手術 2 時間後の大脳皮質血流は一過性に偽手術群の 60～70%に低下したが、1～3 ヶ月後に 80%以上に回復した。一方、海馬の血流は 6 ヶ月後に低下した。¹⁸F-FDG-PET 後期像による糖代謝の評価では、BCAS 手術 2 ヶ月後に、大脳皮質、線条体の糖代謝は低下し始めたが、海馬では 6 ヶ月時点において初めて糖代謝の低下を認めた。 行動実験は BCAS 手術 2～8 ヶ月後に一般神経学的検査、感覚、情動、運動機能、認知機能等の評価を連続的に行った。一般神経学的検査、感覚検査において BCAS 手術群と偽手術群に差は認められなかった。BCAS 手術 2 ヶ月後の情動機能検査では、BCAS 手術群は偽手術群に比し有意な多動性が認められた。また BCAS 手術 3 ヶ月後の運動機能検査では、BCAS 群は偽手術群に比し有意な移動速度の低下と歩容異常を呈した。BCAS 手術 5～6 ヶ月後の認知機能検査は、偽手術群に比し BCAS 手術群で認知機能の低下を認め、作業記憶障害に加え参照記憶障害が見られた。 組織学的検査では BCAS 手術 8 ヶ月後において神経細胞の核濃縮像が皮質や海馬に多数認められた。さらに偽手術群に比し海馬の有意な萎縮を認めたが、大脳皮質や脳梁には有意な萎縮像を認めなかった。抗一本鎖 DNA 抗体を用いた免疫蛍光染色では、断片化かつ萎縮した神経細胞核は海馬の CA1、CA3 部分で偽手術群に比し有意に増加していたが、歯状核では変化を認めなかった。また海馬や皮質にアミロイド β やアミロイド前駆体タンパク質の蓄積は認め			

なかった。コリン作動性線維の免疫組織学的検討では外包のアセチルコリン陽性コリン作動性線維はBCAS 手術群、偽手術群ともに同様に染色されたが、近接する大脳皮質部分ではBCAS 手術群に線維走行の乱れと密度の減少を認めた。マイネルト核のコリンアセチル基転移酵素陽性細胞は両群で有意差を認めなかったがBCAS 手術群に減少傾向を認めた。

以上の結果から長期 BCAS モデルマウスは、ヒト皮質下血管性認知症の進行期に極めて類似しており、その病態解明に有用なモデル動物であることが示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

皮質下血管性認知症では、小梗塞の多発や白質の不全軟化に加えて、アルツハイマー病の特徴である海馬の変性もしばしば認められる。本研究で申請者は、マウスの両側総頸動脈に微小コイルを装着して脳低灌流状態を誘発し、長期間の脳虚血が及ぼす影響について検討した。

大脳皮質血流は虚血手術後一時的に低下したが、その後は回復した。一方、海馬血流は術後6 ヶ月以降で低下傾向であった。大脳皮質、線条体の糖代謝は術後2 ヶ月より低下したが、海馬では6 ヶ月で遅延性に低下の傾向を示した。術後の情動機能検査で多動性がみられ、運動機能検査で移動速度の低下と歩容異常を認めた。術後5～6 ヶ月で認知機能の低下が出現し、作業記憶障害に加え、参照記憶障害も認めた。手術群で海馬の萎縮を認めたが、大脳皮質や脳梁に変化はなかった。組織学的検討では海馬神経細胞のアポトーシスの有意な増加を認めたが、アミロイド β やアミロイド前駆体タンパク質の蓄積は認めなかった。また、大脳皮質のコリン作動性線維走行の乱れと密度の減少がみられ、マイネルト核のコリンアセチル基転移酵素陽性細胞の減少傾向も認めた。以上より長期脳低灌流マウスは、ヒト皮質下血管性認知症の進行期に極めて類似した表現型を示し、その病態解明に有用であることが示された。

以上の研究は、慢性脳虚血により誘導される海馬萎縮の機序解明に貢献し、皮質下血管性認知症の病態解明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23年2月25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。