

[別紙 2]

## 論文審査の結果の要旨

論文題目 Comparative pathological study on brain lesions relating to dementia of human

(ヒトの認知症に関連する脳病変の比較病理学的研究)

氏 名 チェンバーズ ジェームズ

ヒトのアルツハイマー病 (AD) の 99% は孤発性で、その最大のリスク因子は老化である。AD 患者の脳では、 $\beta$  アミロイド ( $A\beta$ ) 蛋白質が細胞外に蓄積した老人斑 (SP) と神経細胞内においてタウ蛋白質が過剰にリン酸化されて生じる神経原線維変化 (NFT) が形成され、その結果神経細胞が脱落する。この 3 つの病変を加齢性に発現する動物モデルがないことが AD の病態解明および治療法開発の障害になっている。本研究は動物の脳に自然発生する老化病変を比較することによって、AD の病態理解を試みたものである。

第 1 章では、動物の SP を構成する  $A\beta$  サブタイプを調べた。その結果、サル、イヌ、クマの SP は、N 末端が切断された  $A\beta$  ( $A\beta_{pN3}$ ) と生理的老化で観察される N 末端が切断されていない  $A\beta$  ( $A\beta_{N1}$ ) で構成されていた。次に、1 歳から 20 歳のイヌ (47 頭) を検索したところ、15 歳以上のイヌでは SP の中心部に主に  $A\beta_{pN3}$  が沈着していた。また、鳥類 (キツツキ) の脳においても  $A\beta_{pN3}$  の沈着がみられた。

第 2 章では、リスザルの脳に沈着する  $A\beta$  の分布を血管分布と関連してしらべた。髄膜から大脳皮質に向かう小型動脈とそれから分枝する毛細血管で構成される血管樹を単位として  $A\beta$  が沈着しており、1 つの血管樹の排出機能低下によってその血管の支配域に  $A\beta$  が沈着することが示された。また、凝集性が強い  $A\beta_{42}$  が血管周囲排出路 (perivascular drainage system) の上流に、それより凝集性が弱い  $A\beta_{40}$  が下流部に沈着することがわかった。

第 3 章では、ヒトで知られている ApoE4 に関連した血管病変および白質病変についてイヌの脳を用いてしらべた。イヌの毛細血管壁には ApoE4 と結合した  $A\beta_{42}$  が沈着し、内腔が閉塞する像が観察された。さらに、年齢および毛細血管壁の  $A\beta$  沈着程度が増加すると大脳白質のミエリン量が有意に減少することがわかった。ミエリンが減少した個体では、白質の軸索に沿ってユビキチン陽性顆粒が多数観察され、大脳白質の血管周囲には酸化脂質を貪食したマクロファージが集塊状に観察された。以上のことから、加齢に伴い  $A\beta$ -ApoE4 が毛細血管壁に沈着し大脳深部の血流が低下、白質のミエリン脂質が酸化、脱落することが示された。

第 4 章では、イエネコの脳老化病変について検索した。イエネコでは SP はみられず、大脳皮質の細胞外に  $A\beta$  が微細顆粒状に沈着していた。一方で、海馬では錐体細胞内に  $A\beta$  oligomer

が蓄積することがわかった。A $\beta$  沈着を認めたネコの一部で神経細胞内に過剰リン酸化タウも観察され、その分布およびタウのアイソフォームはADと同じであった。また、過剰リン酸化タウ凝集物はガリアス・ブランク染色陽性であり、NFTであると考えた。海馬にNFTを認めた個体では錐体細胞数が有意に減少していた。以上のことから、イエネコでは神経細胞内に蓄積したA $\beta$  oligomerによってNFTが誘導され、それにより海馬の神経細胞が脱落すると考えられた。ADの病態を再現するモデル動物としてのイエネコの有用性が示された。

第5章では、ツシマヤマネコにおいてもイエネコと同様にSPは形成されず、A $\beta$ が顆粒状に沈着している個体の一部でNFTが形成されることを明らかにした。また、A $\beta$ のN末端の7番目のアミノ酸残基がイエネコとツシマヤマネコではグルタミン酸であることも分かった（ヒト型はアスパラギン酸）。以上より、ネコ型A $\beta$ はヒト型A $\beta$ に比べてNFT誘導活性が高いと推察された。

サルやイヌなどヒト型A $\beta$ を産生する動物ではA $\beta$ pN3がSPを構成し、ADと同質のSPが形成されるが、NFTや神経細胞脱落はみられない。サルやイヌでNFTが観察されないのはヒトに比べて寿命が短く、NFTを形成する前に死亡するためと考えられた。これに対し、ヒトと異なるA $\beta$ を産生するネコ亜科の動物ではSPは形成されないが、神経細胞内にA $\beta$  oligomerが蓄積し、これがタウを過剰リン酸化してNFTを形成すると考えられた。したがって、SPは、毒性の強いA $\beta$  oligomerを細胞外で隔離しNFTによる神経細胞死を抑制していると考えられた。本研究論文の結果から、イヌはヒトの血管型認知症の、ネコはADの病態を再現する動物モデルとして有用であることが示された。これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。