

論文の内容の要旨

獣医学専攻

平成 24 年度博士課程入学

氏 名 小澤 真希子

指導教員名 中山 裕之

論文題目 犬の認知機能不全の症候と病態メカニズムに関する研究

犬の認知機能不全(Canine cognitive dysfunction: CCD)は、「見当識障害, Disorientation」、「社会的交流の変化, Social-environmental interaction」、「睡眠サイクルの変化, Sleep wake cycle」、「不適切な排泄, House soiling, House training」、「活動性の変化, Alterations in activity」を呈する高齢犬の症候群である。犬が CCD を発症すると飼い主は夜鳴きによる騒音、食事の補助、排泄の世話などで身体的・精神的負担に苦しめられ、飼育の放棄や安楽死を選択することもある。一般社団法人ペットフード協会の全国犬猫飼育実態調査の報告では、犬の平均寿命は 2015 年度で 14.17 歳であり、5 年前と比較し 0.27 歳延びている。このため、高齢犬で生じるこの問題も、増加傾向にあると予想される。過去の研究から、CCD の発症は加齢性に増加することが分かっている。Salvin らがオーストラリアを中心に、アメリカ合衆国、ニュージーランド、イギリスで行った調査の結果、8～10 歳では 3.4%であった CCD を示す犬の発生率が、14 歳以上では 41%であった。また Neilson らがカリフォルニア大学デービス校の Veterinary Medical Teaching Hospital のクライアントデータベースから選別した犬を対象に行った調査の結果では、11～12 歳の 10%に、15～16 歳では 35%に複数の CCD 症候がみられたという。日本では柴犬や柴系雑種に CCD

が多いという報告 (Uchino, 2005) があるが、多くの報告では犬種や性別による発生の差はみられず、加齢以外の明確な発症要因は明らかではない。CCD の進行のパターンには個体差があり、症候の出現パターンは不規則であり、早期診断や病期の判定は困難である。

病理組織の検索から、犬の脳に加齢性変化として、 β アミロイドの皮質への斑状沈着 (老人斑) や髄膜および皮質の細動脈あるいは毛細血管への沈着 (Cerebral amyloid angiopathy : CAA) 、大脳皮質および白質の萎縮、大脳皮質神経細胞のアポトーシスが報告され、これらは CCD の原因となりうると示唆されてきた。このうち大脳皮質の老人斑と CAA は人のアルツハイマー病の根幹をなす病変と考えられており、臨床面の類似性から、CCD の病因として最も疑われてきた。人のアルツハイマー病は記憶障害、見当識障害などの認知機能の低下と、徘徊、夜間せん妄などの行動・心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of dementia : BPSD) を示し、主要病理所見は大脳皮質および海馬の老人斑、神経細胞体内の過リン酸化タウ凝集物 (神経原線維変化)、顆粒空胞変性、神経細胞脱落であり、CAA も高率で併発する。CCD とアルツハイマー病の症候は類似しており、いずれも脳に老人斑や CAA が観察されることから、CCD でも β アミロイド沈着が責任病変であることが疑われてきた。しかしながら、CCD と β アミロイド沈着の相関について過去の報告結果には相異があり、CCD における β アミロイドの病理学的意義については十分解明されていないのが現状である。

そこで、本研究では CCD の病態解明を目的として、CCD の症候および脳病理変化の相関について検索した。CCD の病態解明が困難な理由として、これまでの生前の CCD の評価方法に客観性が乏しかったためと考え、本研究の第一章では獣医師が客観的に評価可能な CCD の症候を改めて検討した。次いで、第二章と第三章では、第一章で確立した CCD の評価法と脳の病理学的変化との関係について検討し、CCD と臨床的に診断される症候群の病理学的特徴を明確にして、その病態の解明を試みた。

第一章では犬の飼い主から得た質問票に対する回答を用いて、CCD の評価をするとともに、獣医師が臨床現場で評価した歩行、姿勢、視覚、聴覚、反応の異常に関する回答結果との関連を解析し、これらの中から CCD と深く関連する症候の検索を行った。この結果、四肢の動きが緩慢／ぎこちない、頭部と尾の下垂、重心が頭側に偏るといった「歩行／姿勢の異常」と、「視覚異常」、「聴覚異常」、「呼びかけへ

の反応の異常」を有する犬は CCD の評価スコアが高い傾向がみられ、獣医師が CCD を客観的に評価するのにこれらが有用な項目と考えられた。またこれらの項目に複数あてはまる犬は CCD の可能性、あるいは CCD に進行する可能性が高く、一方上記の異常がない犬は CCD の可能性が低いと考えられた。また、収集したデータをもとに発生状況を解析した結果、スコアは加齢性に増加し 15 歳以上で顕著に高いこと、スコアに性別、体重、品種による差はみとめられないこと、てんかん発作や前庭障害の既往歴を持つ例ではスコアが高いことが明らかとなった。

第二章では第一章で検討した評価を用い、CCD スコアと高齢犬の脳皮質にみられる β アミロイド沈着などの病理学的変化との関連を検討した。その結果、CCD スコアは老人斑との重症度と関連せず、CAA の重症度と関連する傾向が認められた。また老人斑の数は 14 歳頃までは加齢ともなって増加したが、14 歳以上ではむしろ減少し、15 歳以上の犬で増加した CCD の症候とは異なる変動を示した。CAA については、CCD の評価スコアとの相関よりも、加齢との相関がより高かったことから、CCD の症候の原因となる変化ではなく、むしろ加齢に伴う変化と考えられた。これに対し神経網へのユビキチン陽性顆粒の沈着や GFAP 陽性アストロサイト数の増加は、加齢との相関以上に、CCD との相関が高かった。ユビキチン陽性顆粒は樹状突起や軸索に認められることから、これらの部位における異常蛋白質の増加あるいはユビキチン-プロテアソーム系の障害が示唆された。また、アストロサイトの増加は神経炎症を示すものと考えられた。これらの結果から、 β アミロイド沈着、とくに老人斑は CCD の病因ではないことが示され、CCD の病態に樹状突起や軸索における蛋白質の変性や蛋白質分解系の障害、およびアストロサイトの増生が関与する可能性が考えられた。

第一章において、CCD では「四肢の動きが緩慢／ぎこちない」、「頭部と尾の下垂」、「重心が頭側に偏る」といった運動、姿勢制御の障害が高率でみられることが明らかになった。これらの症候は人のパーキンソニズムと類似すると考えられた。人でパーキンソニズムを呈する主要疾患は黒質神経細胞の脱落により線条体でドパミン量の低下が生じるパーキンソン病と、血管病変により生じ、白質病変を高率に伴う血管性パーキンソニズムがあり、これらの疾患では認知症の併発も多くみられる。そこで第三章では CCD でもパーキンソン病に類似する病理変化が生じているかを明らかにするために、15 歳以上の CCD 犬 4

例、同年齢で CCD を示さない 4 例、および 10 歳以下の犬 4 例について比較しながら、線条体、黒質および白質の変化と脳出血の発生について検索した。その結果、15 歳以上の犬では、黒質線条体系の尾状核が高率に萎縮し、同部ではドパミン作動性神経のマーカであるチロシン・ヒドロキシラーゼの発現が顕著に低下していた。またシナプス間隙のグルタミン酸をアストロサイト内に回収するグルタミン酸トランスポーターGLT-1 の発現も顕著に低下し、さらにアストロサイト内でグルタミン酸をグルタミンに代謝するグルタミン合成酵素の発現も CCD スコアの高い犬で低下していた。これらのことから、15 歳以上の犬の線条体ではドパミン作動性神経、グルタミン酸作動性神経ともに機能障害を生じていることが示唆された。これに対し黒質ではドパミン作動性神経細胞数の変化はみられなかった。また微小出血は 15 歳以上の犬で認められたが、発生のない犬がいることや、発生部位が脳血管パーキンソニズムの好発部位とは異なることから、CCD の病態への関連は低いと考えられた。さらに側脳室周囲白質、内包および放線冠には重度の萎縮やミエリンの粗鬆化がみられた。これらの傾向は CCD スコアの高い犬で顕著であった。

以上のことから、高齢犬の運動・姿勢障害は、人のパーキンソン病や血管性パーキンソニズムの病態とは一致しないものの、加齢による線条体の機能低下や白質の減少によって引き起こされる可能性が示唆された。これらの変化は CCD スコアの高い犬で顕著であり、CCD の症候にも関連する可能性が考えられた。

本研究で得られた一連の成果と、CCD に関するこれまでの報告を考え合わせ、CCD の病態を以下のように考察した。CCD と称される症候群では、これを特徴付ける異常蛋白質や、特異的な病変はなく、脳の様々な病理学的変化は CCD の症候のない高齢犬と比べて同等か、あるいは両者の間には軽度の差しかみとめられなかった。このため、CCD スコアの高い犬の脳に認められる形態的变化は、いずれも加齢による生理的变化の範疇の病変と考えられた。すなわち、CCD は特定の神経変性疾患ではなく、犬の加齢性変化により生じる臨床症候と考えられた。CCD スコアが高い犬の発生が加齢と強く関連することもこれを支持すると考えられる。

本研究の成果は高齢犬にみられる臨床症候の病態についての理解を大いに深めるものであり、また同時に脳における加齢性病理変化と臨床症状との関連に関する知見を供与するものであると考える。