

審査の結果の要旨

氏名 小澤 真希子

犬の認知機能不全(Canine cognitive dysfunction: CCD)は、見当識障害、睡眠サイクルの変化など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睡眠不足、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。

先行研究から、犬の脳に加齢性組織病変として、 β アミロイドの皮質における斑状沈着（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などが報告され、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 がアルツハイマー病と類似の病態であることが疑われてきた。しかしながら、CCD における β アミロイドの病理学的意義については過去の報告結果に相異があり、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、第一章で CCD の臨床症候を客観的に評価する方法を確立し、次いで、第二章と第三章では、第一章で確立した CCD の評価法を用いて評価した症状と、 β アミロイド沈着を始めとする脳の病理学的変化との関係について検討し、臨床的に CCD と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、獣医師が臨床現場で評価した歩行、姿勢、視覚、聴覚、反応の異常が CCD と関連する症候かどうかの検索を行った。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」が CCD と関連が高い症候であることが明らかとなり、これらの評価を従来の方法に加えることで CCD を客観的に評価できると考えられた。

第二章では、第一章で検討した評価方法で臨床症状を評価し、これと高齢犬の大脳皮質にみられる 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 は β アミロイド沈着、とくに老人斑とは関連がなく、むしろ樹状突起や軸索における蛋白質代謝障害、およびアストロサイトの増生と関連する可能性が考えられた。

第一章で新たに見出された運動、姿勢制御の障害に関する症候は、錐体外路障害で生じるパーキンソニズムと類似すると考えられた。そこで第三章では、人で高齢時に発症しパーキンソニズムを呈する疾患である、パーキンソン病と血管性パーキンソニズムに類似する組織病理変化が、CCD で生じているかどうかを明らかにするために高齢犬の線

条体、黒質および白質の変化と脳出血について検索した。その結果、15歳以上の犬では、線条体の尾状核が高率に萎縮し、ドパミン作動性神経終末の減少、グルタミン酸代謝の異常がみとめられた。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、発生しない犬がいること、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、運動障害症候との関連は低いと考えられた。さらに、白質では重度の萎縮やミエリンの粗鬆化がみられた。この傾向は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の症候と関連する可能性が考えられた。

本研究から得られた一連の成果と、CCDに関するこれまでの報告とを考え合わせ、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症候のない高齢犬と同等か、あるい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た形態的变化は、いずれも加齢による生理的变化の範疇と考えられた。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。

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。