The Influence of Chronic Cerebral Hypoperfusion on Cognitive Function and Amyloid β Metabolism in APP Overexpressing Mice (Abstract_要旨)

AUTHOR(S):
Yamada, Mahito

CITATION:
Yamada, Mahito. The Influence of Chronic Cerebral Hypoperfusion on Cognitive Function and Amyloid β Metabolism in APP Overexpressing Mice. 京都大学, 2011, 博士(医学)

ISSUE DATE:
2011-03-23

URL:
http://hdl.handle.net/2433/142093

RIGHT:
京都大学
博士（医学）
山田真人に

論文題目
The Influence of Chronic Cerebral Hypoperfusion on Cognitive Function and Amyloid β Metabolism in APP Overexpressing Mice
（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β代謝への影響）

（論文内容の要旨）

【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て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ている。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どうかについてはまだ大きな議論が続けられている。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β代謝にどのように影響を与えるかを検証した。

【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、比較検討をおこなった。8ヶ月齢において、認知機能を測定するためのBarnes迷路試験と組織病理学的検査をおこなった。また可溶性分画での重合アミロイドβ量をフィルタートラップアッセイを用いて評価した。

【結果】他の3群にくらべて変異遺伝子と慢性脳低灌流群は有意に認知機能が障害され、また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を減少させ、また認知機能を障害した。認知機能に関する両者の効果が相乗的であった。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Aβ量を増加させた。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乘的に悪化させた事を示している。低酸素がAβ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Aβ）が減少し可溶性重合Aβを増加している事から、重合Aβのうち可溶性分画が神経細胞に関してより重要である事が示唆される。

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考えられる。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。

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。