

氏 名 SHIBLY ABU ZAFFAR
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第618号
学位授与年月日 令和5年 3月17日
審査委員 主査 教授 藤谷 昌司
副査 教授 京 哲
副査 准教授 桑子 賢一郎

論文審査の結果の要旨

アルツハイマー病 (AD) では、脳内アミロイド β ($A\beta$) 沈着が、病状進行とともに増加することが知られ、細胞機能異常や脳内炎症機転などにより引き起こされる神経細胞死により認知症が進行すると考えられている。 $A\beta$ は神経細胞により産生され、血管周囲腔を介する排泄機序がある。AD進行期では脳血管に $A\beta$ が沈着する脳アミロイドアンギオパチーの病態をとり排泄機構が障害されるが、早期の血管の変化については不明な点が多い。申請者らは、 $A\beta$ 過剰産生アルツハイマー病モデルマウス (J20) と対照マウスを用いて、 $A\beta$ 沈着早期における血管の変化を免疫組織化学染色法およびウェスタンブロッティング法で検討した。 $A\beta$ は2ヶ月齢マウスでは神経細胞内にみられ、3ヶ月齢で血管に局在した。血管数の増加は2ヶ月齢でみられ、tight junctionタンパクclaudin-5の減少と血管増殖因子VEGFの増加は2~9ヶ月齢でみられた。アルブミンの血管外漏出と血管周囲アストロサイトのアクアポリン4 (AQP4) 分布変化は3ヶ月齢以降でみられた。これらの一連の変化はこれまで報告されておらず、 $A\beta$ がアミロイドとして沈着する以前の早期病態においてVEGFの増加や血管脆弱性を引き起こし、血液脳関門の破綻をきたす過程を形態学的に証明したものである。この研究により、ヒトADの脳アミロイドアンギオパチーを引き起こす以前の早期血管病変を新たに見いだしたと考えられ、AD病理を考察するうえでも重要な知見である。本成果は基礎および臨床的観点から重要性が高く、医学博士の学位授与に値する成果であると判断した。