

氏 名	水岡 直子 (旧姓：亀島)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 甲第 673 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位授与年月日	平成 2 5 年 3 月 7 日
学位論文題目	Correlation of A β deposition in the nasal cavity with the formation of senile plaques in the brain of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease (アルツハイマー病遺伝子改変マウスにおける老人斑形成は鼻腔内 A β 沈着と相関する)
審査委員	主査 教授 山田 尚登 副査 教授 等 誠司 副査 教授 岡部 英俊

論文内容要旨

*整理番号	078	(ふりがな) 氏名	かめしま なおこ 亀島 直子
学位論文題目	Correlation of A β deposition in the nasal cavity with the formation of senile plaques in the brain of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease (アルツハイマー病遺伝子改変マウスにおける老人斑形成は鼻腔内 A β 沈着と相関する)		
<p>【目的】 アルツハイマー病(AD)診断のバイオマーカー確立は、早期診断・早期治療にとって極めて重要である。現在、ADのバイオマーカーとして、脳脊髄液(CSF)や血液を用いた研究が主に試みられている。一方、1990年代、嗅上皮へのAβ沈着が報告されるなど、鼻腔内でのAD診断の可能性が示されたが、病態との関係は未だ不明である。我々はより簡便に測定できるバイオマーカーの開発を目指し、アルツハイマー病遺伝子改変マウス(Tg2576)の鼻粘膜Aβ42の測定を行い、脳内Aβ42蓄積量との相関を検討した。</p> <p>【方法】 4.7-28ヶ月齢のTg2576マウス14匹およびWildマウス3匹を用いた。深麻酔下に大槽からCSFを採取し、次いで心臓から採血した。血液の影響を除くため10mMリン酸緩衝液(PB)にて脱血し、脳および鼻中隔を含む鼻粘膜を骨ごと採取した。その後、Kawarabayashiらの方法(<i>Neurosci.</i>21;372-381, 2001)を基に組織からAβをギ酸(FA)抽出し、ELISA法にて各組織中のAβ42量を測定した。また、一部のマウスは、4%パラホルムアルデヒドを含むPBで灌流固定した後、脳と鼻腔組織を採取して組織化学検索に供した。</p> <p>【結果】 Tg2576マウスの脳および鼻粘膜のギ酸抽出画分におけるAβ42は、月齢に伴い増加傾向を示した($P < 0.001$, $P = 0.029$)。更に、12ヶ月齢以降では脳と鼻粘膜のAβ42量の間、強い正の相関が認められた($P = 0.015$)。一方、CSFと脳または鼻粘膜の間ではAβ量に相関は認められなかった($P = 0.701$, $P = 0.704$)。28ヶ月齢のTg2576マウス鼻腔組織における免疫組織化学的解析の結果、嗅上皮と気道上皮にAβの沈着が認められた。一方、10および18ヶ月齢ではAβの沈着は認められなかった。脳組織では、18および28ヶ月齢において、大脳皮質および海馬、嗅球にAβの沈着が認められた。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【考察】

本研究では鼻粘膜の A β 量が脳のア β 量と正の相関関係にあり、CSF および血液のア β と相関しないことを示した。一般に、血液のア β 42は、脳由来であることは明確にされておらず、正確な診断は難しいと考えられている。CSF のア β 42は、CSF 中の総タウ、リン酸化タウの測定と併せて用いることで、AD のサロゲートバイオマーカーになり得る可能性が報告されている。一方、本研究において、12 ヶ月齢以降の Tg2576 マウスでは、鼻粘膜のア β 量は脳のア β 量と強い正の相関を認め、18 および 28 ヶ月齢において、大脳皮質および海馬、嗅球にア β の沈着を認めた。従って、鼻粘膜のア β 量が脳の老人斑形成を反映する可能性があると考えられる。この仮説は、鼻粘膜のア β がギ酸処理により抽出されることから支持される。すなわち、鼻粘膜のア β は凝集し沈着していると考えられる。また、我々は本研究より前に、放射線標識ア β のラットの体内動態を評価し、血液を介すことなくア β が脳から鼻腔へ排出されることを確認した。しかしながら、鼻粘膜のア β の由来は未だ不明であり、今後、更なる研究が必要である。

【結論】

Tg2576 マウスの鼻粘膜ア β 量は、脳でのア β の蓄積に伴い増加し、嗅上皮および気道上皮に存在していた。これらの結果は、鼻粘膜ア β の測定量から脳内のア β 蓄積量を推察することで、AD 診断の簡便なツールになる可能性を示唆している。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	678	氏名	水岡 (亀島) 直子
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>アルツハイマー病を診断するためのバイオマーカーの確立は、早期診断・早期治療の観点から重要であり、これまでにバイオマーカーとして様々な方法が研究されてきた。</p> <p>申請者は、アルツハイマー病のバイオマーカーの開発を目指し、アルツハイマー病遺伝子改変マウス (Tg2576) の鼻粘膜のアミロイドベータ (Aβ) 量と脳内 Aβ 量との関連性の検討を免疫組織学的及び ELISA 方により行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) アルツハイマー病遺伝子改変マウス (Tg2576) では、加齢に伴い鼻粘膜及び脳で Aβ の沈着が認められたが、コントロールマウスでは認められなかった。 2) 脳の Aβ 量は、鼻粘膜の Aβ 量に正の相関が認められたが、髄液や血液の Aβ と相関しなかった。 3) これらの点から、鼻粘膜の Aβ はアルツハイマー病の早期診断の有力なツールになり得る可能性を示唆した。 <p>本論文は、アルツハイマー病の早期診断のためのバイオマーカーとして、鼻粘膜 Aβ の測定の有用性について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 482 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 25 年 1 月 30 日)</p>			