

学位論文の内容の要旨

氏 名

松本 晃一

論文題目

Immunohistochemical analysis of transporters related to clearance of amyloid- β peptides through blood-cerebrospinal fluid barrier in human brain

(論文要旨)

【緒言】

遅発性（孤発性）アルツハイマー病は脳内におけるアミロイド β タンパク（A β ）の凝集・蓄積を特徴とする認知症である。A β の蓄積はその産生亢進よりも脳内からの排除の低下によることが示唆されており、排除機構として①血液脳関門（BBB）、②血管壁を通過する排出経路、③脳内での分解（アストロサイトやミクログリアによる取り込み、ネプリライシンやインスリン分解酵素（IDE）による分解）、④脳内の脂質代謝による間接的な影響（アポリポプロテインEなど）、⑤脳間質液・脳脊髄液の細胞間隙流および血液脳脊髄液関門（BCSFB blood-cerebrospinal fluid barrier）などが想定されている。脈絡叢間質の血管は密着接合 tight junction を欠くが、脈絡叢上皮は密着接合で結合された BCSFB を形成しており、BBB との異同、関連に興味を持たれる。今回、我々はこの BCSFB に着目し、A β の輸送体ないしは受容体と想定されている分子について免疫組織化学的な検討を行った。

【方法】

病理解剖症例7例を用い、A β の輸送体ないしは受容体と想定されているLDLR (low-density lipoprotein receptor), LRP1 (LDLR-related protein 1), LRP2, ABCA1 (ATP-binding cassette (ABC) transporter-A1), ABCB1, ABCC1, ABCG2, ABCG4, FPRL1 (formylpeptide receptor-like1), RAGE (receptor for advanced glycation end products), CD36及び分解酵素であるIDE (insulin-degrading enzyme)の抗原性を免疫染色にて調べた。検体は全脳のホルマリン固定後に脈絡叢、側脳室、海馬を含む部位から採取し、パラフィンにて包埋した。

【結果】

脈絡叢上皮細胞では LDLR, LRP1, LRP2, FPRL1, ABCA1, ABCC1, ABCG4 の発現を 7 例中 7 例に認めしたが、ABCB1, ABCG2, RAGE, CD36 は 7 例中 0~2 例のみに陽性であった。脳室上衣細胞では CD36, LDLR, LRP1, LRP2, FPRL1, ABCA1, ABCC1, ABCG4 の発現を 7 例中 6~7 例に認めしたが、ABCB1, ABCG2, RAGE は 7 例中 0~1 例のみに陽性であった。IDE は脈絡叢上皮細胞で 3 例、脳室上衣細胞で 4 例に発現を認めた。大脳皮質および白質の微小血管では LDLR, ABCB1, ABCG2 が 40%以上、FPRL1, ABCA1, ABCC1, RAGE が 5%以上の微小血管に陽性であったが、CD36; IDE, LRP1, LRP2, ABCG4 に陽性の微小血管は 5%未満であった。

【考察】

病理解剖検体を用いた免疫組織化学的検討であるため、個々の背景疾患や死亡時の状態、検体の保存状態など様々な影響を受けている可能性も考えられたが、脈絡叢上皮細胞および脳室上衣細胞には BBB と同様に多くの A β に関与する輸送体ないしは受容体が免疫組織化学的に発現しており、BCSFB と BBB は A β を含む物質の脳内から血中への排出に共同的ないしは相補的に作用している可能性が示唆され、少なくとも脳室周囲の領域においては何らかの役割を担っている可能性が考えられた。

掲 載 誌 名	Histochemistry and Cell Biology		
(公表予定) 掲 載 年 月	2015 年 10月	出版社 (等) 名	Springer
Peer Review	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1,500字以内にまとめてください。