




報告番号

香大医博乙 第 274 号

## 学位論文審査の結果の要旨

平成 28年 1月 22日

審査委員	主査	三木 崇 晃	
	副主査	田宮 隆	
	副主査	今井田 克己	
申請者	松本 晃一		
論文題目	Immunohistochemical analysis of transporters related to clearance of amyloid- $\beta$ peptides through blood-cerebrospinal fluid barrier in human brain		
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 ・ <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)		

## 〔 要 旨 〕

〔緒言〕 遅発性（弧発性）アルツハイマー病は脳内におけるアミロイド $\beta$ タンパク（A $\beta$ ）の凝集・蓄積を特徴とする認知症である。A $\beta$ 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ipoprotein 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 $\beta$ 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 $\beta$ 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。脳室上皮細胞では 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、脳室上皮細胞で 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  $A\beta$  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  $A\beta$  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。

平成28年1月19日に行われた学位論文審査委員会においては、以下に示す様々な質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

1. 判定の基準について
2. 症例の選択に関して (ブランク分類の程度など)、アルツハイマー病との比較検討について、 $A\beta$  の確認とトランスポーターの局在との関係について
3. 若年者での染色性について
4. アルツハイマー病における変化について
5. アルツハイマー病の治療として排出機構をコントロールすることに関して
6. 海馬近傍の脈絡叢上皮と海馬から離れた部位に存在する脈絡叢上皮との比較検討について
7.  $A\beta$  の CSF や血中への出現、CSF による生前診断に関して
8. 検体の保存性、染色性の影響について
9. CD36 が脳室上衣細胞で陽性となる意義について
10. 血管と脈絡叢の表面積を考慮に入れた染色性の違いについて
11. ラットなどでの実験に関して
12. 糖尿病の症例における血管障害の影響に関して
13. ApoE ノックアウトマウスにおけるトランスポーターの変化に関して

本論文は血液 - 脳脊髄液関門に関する研究であり、脈絡叢上皮細胞および脳室上衣細胞にはアミロイド  $\beta$  タンパクのクリアランスに関与する多くの輸送体ないしは受容体の抗原性が免疫組織化学的に存在することを解明した。アミロイド  $\beta$  タンパクの排出機構を知るうえで意義があり、本審査委員会では審査員全員一致して博士 (医学) 論文に相応しいものと判断し、合格とした。

掲 載 誌 名	Histochemistry and Cell Biology		第 144 巻, 第 6 号
(公表予定) 掲 載 年 月	2015年 12月	出版社 (等) 名	Springer

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。