

論 文 内 容 要 旨

題目 Differences in amyloid- β and tau/p-tau deposition in blood-injected mouse brains using micro-syringe to mimic traumatic brain microhemorrhages

(外傷性微小出血模倣マウスの脳における, アミロイド β とタウ/リン酸化タウ蛋白の沈着の相違)

著者 Hiroshi Kagusa, Izumi Yamaguchi, Kenji Shono, Yoshifumi Mizobuchi, Eiji Shikata, Taku Matsuda, Takeshi Miyamoto, Keijiro Hara, Keiko T. Kitazato, Yoshihiro Uto, Yasuhisa Kanematsu, Yasushi Takagi.

2023年 3月 15日発行

Journal of Chemical Neuroanatomy に発表済.

Article number: *Volume 130, July 2023, 102258.*

DOI: 10.1016/j.jchemneu.2023.102258.

内容要旨

背景: 頭部外傷に伴う脳内微小出血は, amyloid- β ($A\beta$)や Tau 蛋白など認知症関連蛋白の蓄積に関係すると報告され, 認知症の危険因子と考えられている. 一方, 認知症関連蛋白によっては蓄積機序が同一でない可能性も報告されているが, 十分な研究がなされていない. そこで, 申請者は外傷による脳損傷及び脳内微小出血が炎症反応や認知症関連蛋白の蓄積に関係すると仮定し, 外傷性脳内微小出血模倣モデルを独自で創製し認知症関連蛋白の蓄積機序と制御方法の検討を行った.

方法: 6週齢の C57BL/6J 系雄性マウスを用い, 右前頭葉 (bregma より 3mm 外側, 深さ 2mm の部位) に自己血 $15\mu\text{l}$ を定位的に注入し外傷性脳内微小出血模倣モデルを独自に創製. 自己血の代わりに生食: $15\mu\text{l}$ を注入したマウスと比較しながら, 脳損傷及び血腫による炎症性変化, 認知症関連蛋白蓄積との関連性を免疫組織学的に評価した. 更に認知症関連蛋白蓄積と炎症反応との関連性をより詳しく調べるため, 抗炎症性 M2 タイプマクロファージ賦活化物質 (GcMAF) を外傷性微小出血模倣モデルマウスの腹腔内に投与し, 炎症反応や認知症関連蛋白蓄積の抑制効果について control 群と比較評価した.

様式(8)

結果：外傷性脳内微小出血模倣モデルマウスの血液注入後急性期において、損傷部位周辺にて $A\beta$ の発現が有意に増加し、かつ、炎症性細胞である $Iba-1^+$ 及び $S100B^+$ 細胞の増加と相関した事から、 $A\beta$ の発現・沈着と炎症反応との関連性が示唆された。一方、Tau やリン酸化 Tau (p-Tau) 蛋白の蓄積は血液注入後慢性期において血腫周囲で認められた。更に抗炎症性 M2 マクロファージによる $A\beta$ の貪食作用が観察された事から、自己血注入後の day7-28 の間、抗炎症性 M2 タイプマクロファージ賦活化物質を腹腔内投与すると、 $Iba-1^+$ 及び $S100B^+$ 細胞発現の減少と共に $A\beta$ 発現・沈着の減少を認めた。この事から $A\beta$ の発現・沈着と炎症性反応との関連性が強く示唆されたが、Tau や p-Tau 蛋白沈着に対しては抗炎症性 M2 タイプマクロファージ賦活化物質を投与しても発現に影響を認めなかった。

考察・結論：脳内微小血液注入後急性期に局所的な炎症反応が生じ、 $A\beta$ 蓄積の要因となる可能性が示唆された。更に抗炎症性 M2 マクロファージの賦活化により $A\beta$ 蓄積が制御される事を実証した。しかし抗炎症性 M2 マクロファージの賦活化を行っても Tau や p-Tau 蛋白には影響しなかった事から、同じ様に認知症関連蛋白と考えられている $A\beta$ の発現・沈着と Tau や p-Tau 蛋白の発現・沈着の機序は異なる事が示唆された。