

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第	号	氏名	鹿草 宏
審査委員	主査 富田 江一 副査 森野 豊之 副査 和泉 唯信			

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.
 令和 5 年 (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.
 (主任教授 高木 康志)

要旨 頭部外傷により生じる外傷性脳損傷 (traumatic brain injury: TBI) の患者では認知症を発症するリスクが高まる事が明らかになり、深刻な社会問題になっている。また TBI 後には脳内微小出血 (cerebral microbleeds: CMBs) を来す場合があり、慢性期に認知症を発症した患者の脳内には Tau 蛋白 (Tau)、リン酸化 Tau 蛋白 (p-Tau)、amyloid- β ($A\beta$) 等の認知症関連蛋白が蓄積している事も示唆されてきた。一方、アルツハイマー型認知症においても脳内に認知症関連蛋白の蓄積を認め、既に治療薬も開発されている。しかし TBI 後の CMBs と認知症関連蛋白の蓄積機序についての詳細な研究は行われていない。

そこで申請者らは、TBI 後の CMBs で生じた炎症性変化が認知

症関連蛋白の蓄積に関係すると仮説を立て、6 週齢マウスの右前頭葉に自己血を注入する方法で TBI による CMBs を模した外傷性脳内微小出血 (TBI-CMBs) 模倣モデルを新たに確立し、認知症関連蛋白と炎症性細胞 (Iba-1 陽性ミクログリア、S100B 陽性アストロサイト) との関連や抗炎症性マクロファージ賦活化物質 (GcMAF) の TBI-CMBs 模倣モデルへの腹腔内投与による炎症抑制が認知症関連蛋白に与える影響を解析した。得られた結果は以下の 1-3 の通りである。

1. 自己血注入後の急性期に注入部位の周囲で $A\beta$ の発現が有意に増加し、炎症性細胞の増加と相関した。
2. 一方で Tau と p-Tau の蓄積は注入後慢性期に血腫周囲で認められた。
3. GcMAF を投与した群で炎症細胞の減少と共に $A\beta$ 蓄積の減少を認めたが、Tau と p-Tau に変化は認めなかった。

以上の結果から以下 a-d と考えるに至った。

- a. TBI-CMBs の急性期には炎症性変化が生じ $A\beta$ の蓄積が起こる。
- b. 亜急性期以後には炎症が抑制され、それに伴い $A\beta$ の蓄積も抑制される。
- c. 炎症を抑制しても Tau/p-Tau の蓄積に変化を認めない。
- d. TBI における認知症関連蛋白の蓄積の機序が、 $A\beta$ と Tau/p-Tau で異なる。

本研究は TBI 後に発症する認知症に対する新たな治療法開発に有用な知見を与えており、臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。