

Title	アルツハイマー病患者血液バツフィコート接種により惹起されるハムスター脳内病変
Author(s)	谷向, 知
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38945">https://hdl.handle.net/11094/38945</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	谷向知
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第11298号
学位授与年月日	平成6年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科内科系専攻
学位論文名	アルツハイマー病患者血液バフフィコート接種により惹起されるハムスター脳内病変
論文審査委員	(主査) 教授 西村 健 (副査) 教授 柳原 武彦 教授 荻原 俊男

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

アルツハイマー病の発症要因として、遺伝・免疫異常・金属中毒・感染・頭部外傷などの関与が示されているが、未だ本疾患の原因は明らかにされていない。クロイツフェルト・ヤコフ病の感染性が、接種実験により明らかにされて以来、初老期以降に発症するアルツハイマー病においても患者死後脳を実験動物に接種し、本疾患の病因を明らかにしようと精力的な研究が行われてきたが、接種動物に病変を惹起したという報告はみられない。

本研究では病変惹起因子について検討する目的で、アルツハイマー病患者と家族および健常対照者より採取した血液バフフィコートをハムスター脳内への接種実験を行い、細胞骨格蛋白に対する抗体を用いた免疫組織化学的方法により検討した。

#### 【方法ならびに成績】

家族性アルツハイマー病患者(5名)とその家族(7名)、孤発性アルツハイマー病患者(3名)、および、家族歴に痴呆性疾患のない健常対照者(3名)を対象とした。肘静脈から20mlのヘパリン血を採取し、1000回転、15分の遠沈により分離したバフフィコートを等量のリン酸緩衝液にて懸濁したものを、ペントバルビタール麻酔下のハムスター(6週齢、メス)の左側大脳皮質に50 $\mu$ l接種した。接種18ヶ月後に灌流固定を行い、脳組織について細胞骨格蛋白の抗体を用いた免疫染色を行い検討した。

継代接種実験については、バフフィコート接種により病変が認められたハムスター脳を10倍量のリン酸緩衝液で懸濁したサンプルを、バフフィコート接種時と同様の手技によりハムスター脳内に継代接種し、接種6ヶ月後の脳組織を免疫組織化学的方法により検討した。

アルツハイマー病患者のバフフィコートを接種したハムスターでは、家族内集積発症例あるいは孤発例に関係なく、両側の三叉神経運動核、顔面神経核、前庭神経核などの下部脳幹神経核で抗200kニューロフィラメント抗体で陽性に染色される線維性構造物を胞体内に含む膨化した神経細胞が認められた。健常者では、アミロイド前駆体蛋白遺伝子に点突然変異の認められた家系の健常者1名で陽性の所見を認めたものの、それ以外の健常家族、対照者から採取したバフフィコートを接種したハムスター脳内にはこのような病変は認められなかった。この病変は鍍銀染色だけでなく抗ニューロフィラメント、抗タウ、抗ユビキチン抗体でも陽性に染色された。

陽性所見を認めたハムスター脳はいずれも接種後13.5ヶ月以上経ており、それ以前には抗200kニューロフィラメン

ト抗体で染色される線維を胞体内に含む神経細胞は認められなかった。

病変を認めたハムスター群の体重は病変の認められなかったハムスター群の体重と比較して6ヶ月以降から漸減傾向がみられた。

ハムスター脳内病変の継代接種実験では、バッフィコート接種時でみられたものと同じ性状を持つ増生した線維を含む神経細胞が同様の部位で認められ、この病変形成に要する期間は、第2代、第3代と継代を重ねる度に短縮していた。

#### 【総括】

- ①家族性および孤発性アルツハイマー病患者より採取したバッフィコートをハムスター脳内に接種することにより、異常リン酸化されたニューロフィラメントを胞体内に含む神経細胞が認められた。
- ②この細胞骨格蛋白の変化はアルツハイマー病脳に認められる細胞骨格蛋白の変化と類似していた。
- ③この病変は継代可能であり、ハムスター脳の種類により病変形成までの期間が短縮していた。
- ④遺伝的要因の有無に関わりなく、アルツハイマー病患者のバッフィコートには細胞骨格蛋白異常を惹起する因子が含まれていることが示された。

### 論文審査の結果の要旨

アルツハイマー病（AD）の発症要因として様々な因子の関与が指摘されているが、未だその原因は明かではない。本研究では、ADの病因惹起因子を検索する目的でアルツハイマー病患者および健常者から得たバッフィコートを実験動物に接種し、病変が惹起されるかを検討したものである。

本研究の結果、AD患者および一部の家族からのバッフィコート接種によりハムスター脳内で、リン酸化200kニューロフィラメント、タウ、ユビキチンの抗体で免疫染色される増生した線維を胞体内に含む病変が両側下部脳幹神経核で認められた。この所見はHardy突然変異の有無に関係なかった。非AD家系の健常者では陰性であった。

陽性所見を得たハムスター脳の継代接種でも同様の性状をもつ線維の増生が神経細胞胞体内に認められ、接種後、病変が生じるまでの期間が短縮された。

本研究で認める病変は、これまでの報告の海綿状態とは異なるものである。AD患者バッフィコートの動物脳接種により神経線維類似の変化が生じ、その病変が継代可能であることから、今後この病変惹起因子を明らかにすることはADの病因および病態の研究に貢献するものと考えられる。

以上より、本研究は学位の授与に値すると判断される。