




## 論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

① · 乙	氏名	SHIBLY ABU ZAFFAR	
学位論文名	Analysis of Cerebral Small Vessel Changes in AD model mice		
学位論文審査委員	主査	藤谷 昌司	 印
	副査	京 哲	 印
	副査	桑子 賢一郎	 印
<b>論文審査の結果の要旨</b>			
<p>アルツハイマー病 (AD) では、脳内アミロイドβ (Aβ) 沈着が、病状進行とともに増加することが知られ、細胞機能異常や脳内炎症機転などにより引き起こされる神経細胞死により認知症が進行すると考えられている。Aβは神経細胞により産生され、血管周囲腔を介する排泄機構がある。AD進行期では脳血管にAβが沈着する脳アミロイドアンギオパチーの病態をとり排泄機構が障害されるが、早期の血管の変化については不明な点が多い。申請者らは、Aβ過剰産生アルツハイマー病モデルマウス (J20) と対照マウスを用いて、Aβ沈着早期における血管の変化を免疫組織化学染色法およびウェスタンブロッティング法で検討した。Aβは2ヶ月齢マウスでは神経細胞内にみられ、3ヶ月齢で血管に局在した。血管数の増加は2ヶ月齢でみられ、tight junctionタンパクclaudin-5の減少と血管増殖因子VEGFの増加は2~9ヶ月齢でみられた。アルブミンの血管外漏出と血管周囲アストロサイトのアクアポリン4 (AQP4) 分布変化は3ヶ月齢以降でみられた。これらの一連の変化はこれまで報告されておらず、Aβがアミロイドとして沈着する以前の早期病態においてVEGFの増加や血管脆弱性を引き起こし、血液脳関門の破綻をきたす過程を形態学的に証明したものである。この研究により、ヒトADの脳アミロイドアンギオパチーを引き起こす以前の早期血管病変を新たに見いだしたと考えられ、AD病理を考察するうえでも重要な知見である。本成果は基礎および臨床的観点から重要性が高く、医学博士の学位授与に値する成果であると判断した。</p>			
<b>最終試験又は学力の確認の結果の要旨</b>			
<p>申請者は、J20アルツハイマー病モデルマウスを用いて、血管異常に着目して基礎的な研究を行った。予備審査時の指摘事項に対する対応も丁寧で、しっかり行われていた。プレゼンテーションも、わかりやすくまとめられており、質疑応答も明瞭で、基礎的な周辺知識も豊富であった。これらのことから博士の学位授与に値すると判断した。 (主査：藤谷 昌司)</p>			
<p>申請者はADモデルマウスを用い、Aβ沈着早期の脳の微小血管周囲の変化を観察し、Aβのクリアランスが低下して沈着を増幅する悪循環サイクルを形態学的に証明した。AD病態解明の一助となる知見であり、質問にも的確に答えており、学位授与に値すると判断した。(副査：京 哲)</p>			
<p>本研究は、血管周囲腔を介したAβ除去機構の破綻がアルツハイマー病の発症に寄与する可能性を示したもので、新規治療法の開発につながる重要な知見と言える。また、申請者は本研究領域の知識も十分であることから博士の学位授与に値すると判断した。(副査：桑子 賢一郎)</p>			

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。