

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22593

研究課題名(和文)脳神経外科手術による続発性脳アミロイドアンギオパチー

研究課題名(英文)Acquired cerebral amyloid angiopathy due to neurosurgery

研究代表者

山田 正仁(Yamada, Masahito)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：80191336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：(1)CAAモデル動物による脳神経外科手術の影響に関する実験的研究(浜口、山田)：モデルマウスを用いたA β 病理の脳外科手術による個体間伝播についての実験では、脳実質や脳血管のA β 病理の程度の違いに関わらず、個体間伝播後には脳血管へのA β 沈着(CAA)が脳実質へのA β の沈着より優位であった。

(2)CAA全国調査による脳神経外科手術等の影響に関する疫学的研究(坂井、山田)：全国疫学調査の症例について、474例中18例(3.8%)で頭部外傷歴が認められ、発症年齢の中央値は83歳。頭部外傷から脳出血発症までの期間の中央値は27ヶ月。55歳未満で発症した症例で頭部外傷歴等がある症例はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

外部からA β 病理が伝播した場合は、A β は脳実質に比べて脳血管に沈着しやすいことが動物実験によって示され、ヒトでの脳外科手術等による医原性のA β 伝播が考えられている症例でCAAが多いことと一致した。この動物モデルはヒトにおける脳外科手術による続発性CAAを忠実に再現出来ており、今後の予防法および治療法開発に大きく寄与する。

わが国のCAA全国調査例では、55歳未満でCAAと診断された若年発症例では脳外科手術等の影響は明らかではなかった。一方、高齢発症のCAA症例の3.8%で過去に頭部外傷歴が認められた。CAA発症と頭部外傷歴や脳外科手術歴の関連について、今後も継続的な調査が必要である。

研究成果の概要(英文)：(1)Experimental study on the effects of neurosurgery on CAA animal model (Hamaguchi and Yamada): In an experimental study using model mice, exogenous A β seeds from different A β pathologies of the human brain induced A β deposition on blood vessels rather than brain parenchyma regardless of the A β strain-specific information, which might be a reason why CAA is a predominant feature of A β pathology in the iatrogenic transmission cases.

(2)Epidemiological study regarding relationship between CAA-related intracerebral hemorrhage (CAA-related ICH) and previous history of head trauma and neurosurgery (Sakai and Yamada): Eighteen out of 474 CAA-related ICH patients (3.8%), who were identified in the nationwide survey on the CAA-related ICH in Japan, had past history of head trauma. Median age of ICH onset was 83 (range, 70-94) years. Median interval between head trauma and the onset of ICH was 27 (range, 0-446) months.

研究分野：脳神経内科、脳外科、脳血管障害、認知症

キーワード：脳アミロイドアンギオパチー(CAA) 脳神経外科手術 アミロイド タンパク質(A β) A β 排泄経路 全国調査

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳アミロイドアンギオパチー (CAA) は加齢、Alzheimer 病 (AD) でしばしばみられる。さらに、近年、申請者らを含む複数のグループは、ヒト屍体由来の成長ホルモン製剤や硬膜移植例において「 $A\beta$ 凝集体の個体間伝播」の可能性を報告している (Hamaguchi T, et al. Acta Neuropathol 2016)。本研究は、脳神経外科手術 (手術の原因疾患の影響を含む) そのものにより CAA が誘発することを解明するものであり、それが検証された場合、脳神経外科手術等による「獲得性 CAA」という新しいコンセプトが確立する。

2. 研究の目的

本研究は、脳外科手術によって CAA が誘発されるかどうかを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) CAAモデル動物による脳神経外科手術の影響に関する実験的研究

モデルマウス脳に手術侵襲を加えた影響をみる実験

3ヶ月齢の R1.40 APP transgenic マウス (ホモ接合体) (R1.40 マウス) の脳に PBS (リン酸緩衝液 [pH7.4] 0.01M, KCl 0.0027M, NaCl 0.137M) と PBS に NaOH を加えた溶液 (リン酸緩衝液 [pH7.4] 0.01M, NaOH 0.006M) を 30日間室温で放置したものをハミルトンシリンジで注入し、12ヶ月後にそれぞれのマウス脳の脳および脳血管への $A\beta$ 沈着を評価した。

モデルマウス脳に様々な程度の $A\beta$ 沈着を認めた脳組織を注入した影響をみる実験

3ヶ月齢の R1.40 マウスの脳にヒトの AD、CAA、AD + CAA、 $A\beta$ 病理なしの4群の異なる脳病理を持つ症例の脳ホモジネートと PBS を注入し、12ヶ月後にそれぞれのマウス脳の脳および脳血管への $A\beta$ 沈着を評価した。

(2) CAA全国調査による脳神経外科手術等の影響に関する疫学的研究

CAA全国調査で診断された症例の解析

2015年に「アミロイドーシスに関する調査研究班」の主導で CAA 関連脳出血および CAA 関連炎症・血管炎の全国調査が行われた。2012年1月1日から2014年12月31日の間に日本全国の多施設で CAA 関連脳出血と診断された症例の情報を個人票を用いて収集した。全国調査の二次調査で詳細な臨床情報を収集しえた474症例を対象として解析を行った。

金沢大学附属病院のもの忘れ外来で CAA が疑われた症例の解析

金沢大学附属病院では「もの忘れ外来」を開設し、認知症高齢者の診療を行っている。もの忘れ外来では、頭部MRIの他に脳脊髄液バイオマーカーの解析、アミロイドPETおよびFDG-PET、詳細な神経心理検査などを行い、高い診断確実度での認知症診療を行っている。2013年1月から2019年4月に「もの忘れ外来」を受診し、probable AD dementiaと診断され頭部MRIでT2*強調画像が撮影されていた症例について、CAAと頭部外傷や脳外科手術歴などについて検討した。

4. 研究成果

(1) CAAモデル動物による脳神経外科手術の影響に関する実験的研究

モデルマウス脳に手術侵襲を加えた影響をみる実験

3ヶ月齢時にPBSを注入したR1.40マウスの脳には、脳および脳血管への $A\beta$ 沈着を認めなかった。

しかし、PBSにNaOHを加えた溶液を注入したR1.40マウスの脳には脳実質へのA β 沈着は認めなかったが脳血管にA β 沈着を認めた。

モデルマウス脳に様々な程度の A β 沈着を認めた脳組織を注入した影響をみる実験
注入したヒト脳ホモジネートの脳病理の違い (AD、CAA、AD+CAA、A β 病理なし) に関わらず、R1.40マウスの脳にはdiffuse A β プラークとCAAを認め、特にCAAの程度はPBSを注入したマウスと比較して有意に強かった。また、ヒト脳およびマウス脳ホモジネートのA β をプロテイナーS K で処理するとヒト脳ではそれぞれの病理変化によって異なるA β 組成であったが、マウス脳は注入した脳病理の違いに関わらずA β 組成に違いを認めなかった。

以上、 の実験結果からは、手術侵襲だけでは脳および脳血管への A β 沈着を認めないが、化学的侵襲や A β を含む他患者の脳組織が混入することによって脳組織への A β 沈着を認め、特に脳実質に比べて脳血管への A β 沈着を認めやすいことが分かった。これらの結果は、我々が提唱している「獲得性 CAA」の概念を支持する結果である。

(2) CAA全国調査による脳神経外科手術等の影響に関する疫学的研究

CAA全国調査で診断された症例の解析

474 例中 11 例 (2.3%) が 55 歳未満に発症した症例であった。男性 6 例で女性 5 例。発症年齢の中央値は 48 歳 (範囲 37-54)。CAA 関連脳出血に対する Boston criteria における診断カテゴリーは 1 例が probable で 10 例は possible であった。出血部位は前頭葉が 6 例で、頭頂葉と側頭葉がそれぞれ 2 例、側頭頭頂部が 1 例であった。CAA や脳血管障害の家族歴を有する症例はなかった。また、脳血管障害や頭部外傷を既往に持つ症例はなく、脳神経外科的な手術を受けた症例もなかった。

CAA 関連脳出血の全国疫学調査の二次調査で、55 歳以上で頭部外傷歴がある症例を検討した。該当症例は 474 例中 18 例 (3.8%) で、男性 7 例で女性 11 例。発症年齢の中央値は 83 歳 (範囲 70-94)。CAA 関連脳出血に対する Boston criteria における診断カテゴリーは definite が 1 例、probable CAA with supporting pathology 1 例、probable 7 例で、9 例が possible であった。外傷の時期が判明している 12 例の検討で、頭部外傷から脳出血発症までの期間の中央値は 27 ヶ月 (範囲 0-446) であった。

金沢大学附属病院のもの忘れ外来で CAA が疑われた症例の解析

Probable AD dementia と診断され頭部 MRI で T2*強調画像が撮影されていた 76 例を検討した。微小出血は 10 例 (13.1%)、限局性脳表へモジデリン沈着は 4 例 (5.3%) に認められ、両者がみられたのは 1 例 (1.3%) であった。既往に脳外科手術や頭部外傷歴がみられた症例はなく、脳外科手術等によって CAA を生じたと考えられる症例は確認されなかった。

今回の疫学的研究で使用した症例群において、全国調査で情報収集した 474 例の 3.8%で頭部外傷歴が確認された。頭部外傷から脳出血発症までの中央値は 27 ヶ月であり、過去の脳外科手術や頭部外傷がその後の CAA 関連脳出血の発症に関連したことが確認された症例は明らかではなかった。また、55 歳未満で CAA 関連脳出血と診断された症例について、頭部外傷や脳外科手術歴と CAA 関連脳出血の発症に関連があると考えられた症例は確認されなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hamaguchi Tsuyoshi, Kim Jee Hee, Hasegawa Akane, Goto Ritsuko, Sakai Kenji, Ono Kenjiro, Itoh Yoshinori, Yamada Masahito	4. 巻 9
2. 論文標題 Exogenous A seeds induce A depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A strain-specific information	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-021-01252-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hamaguchi Tsuyoshi, Ono Kenjiro, Yamada Masahito	4. 巻 -
2. 論文標題 Transmission of Cerebral β -Amyloidosis Among Individuals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochemical Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11064-022-03566-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sakai Kenji, Yamada Masahito	4. 巻 12
2. 論文標題 Cerebral amyloid angiopathy related inflammation and dementia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 101 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen3.12634	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 坂井健二、濱口 毅、山田正仁	4. 巻 39
2. 論文標題 脳アミロイドアンギオパチー	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 132-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 坂井健二、山田正仁	4. 巻 73
2. 論文標題 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症・血管炎	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 489-495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 坂井健二	4. 巻 -
2. 論文標題 脳アミロイドアンギオパチー：最近のトピックス	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 老年期認知症会誌	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Ikeda T, Hamaguchi T, Ono K, Yamada M.	4. 巻 143
2. 論文標題 Cerebrospinal fluid cytokines and metalloproteinases in cerebral amyloid angiopathy related inflammation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neurologica Scandinavica	6. 最初と最後の頁 450 ~ 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ane.13382	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 坂井健二、山田正仁	4. 巻 35
2. 論文標題 脳アミロイドアンギオパチー (脳アミロイド血管症)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 21-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M.	4. 巻 399
2. 論文標題 Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 3-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.01.051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai K, Ueda M, Fukushima W, Tamaoka A, Shoji M, Ando Y, Yamada M.	4. 巻 26
2. 論文標題 Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Neurol	6. 最初と最後の頁 1487-1493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.14031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K.	4. 巻 168
2. 論文標題 Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prog Mol Biol Transl Sci	6. 最初と最後の頁 85-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.pmbts.2019.05.012	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 濱口 毅、山田正仁
2. 発表標題 Acquired CAA (病態、概念)
3. 学会等名 第30回日本脳ドック学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Ikeda T, Hamaguchi T, Ono K, Yamada M
2. 発表標題 Cerebrospinal fluid inflammatory markers in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation
3. 学会等名 第62回日本神経学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂井健二、山田正仁
2. 発表標題 孤発性A型脳アミロイドアンギオパチー
3. 学会等名 第8回日本アミロイドーシス学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田正仁
2. 発表標題 プレナリーレクチャー6・認知症の臨床病理学
3. 学会等名 第40回日本認知症学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂井健二、山田正仁、小野賢二郎
2. 発表標題 アルツハイマー病における疾患修飾療法と脳アミロイドアンギオパチー
3. 学会等名 第63回日本神経学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Tanaka H, Ikeda T, Hamaguchi T, Kakita A, Yamada M, Ono K
2. 発表標題 Elimination of vascular A in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation/vasculitis
3. 学会等名 第63回日本神経学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamada M.
2. 発表標題 Transmission of A pathology leading to early-onset cerebral amyloid angiopathy in humans.
3. 学会等名 2nd AAT-AD/PD Focus Meeting 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂井健二、山田正仁
2. 発表標題 脳アミロイドアンギオパチーにおける炎症と認知症
3. 学会等名 第32回日本神経免疫学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂井健二、山田正仁
2. 発表標題 脳間質液の排出障害と脳アミロイドアンギオパチー
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hamaguchi T, Yamada M.
2. 発表標題 Evidence of A β propagation in human and animal models.
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田正仁
2. 発表標題 アミロイド 蛋白質のプリオン様伝播
3. 学会等名 第35回日本老年精神医学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sakai K, Yamada M.
2. 発表標題 Cerebral amyloid angiopathy-related cognitive impairment and inflammation.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂井健二、山田正仁
2. 発表標題 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症と頭痛
3. 学会等名 第47回日本頭痛学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱口 毅、山田正仁
2. 発表標題 脳アミロイドアンギオパチーの個体間伝播の可能性
3. 学会等名 第7回日本アミロイドーシス学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakai K, Ueda M, Fukushima W, Tamaoka A, Shoji M, Ando Y, Yamada M.
2. 発表標題 CAA-related intracerebral hemorrhage in younger patients: a nationwide study in Japan.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱口 毅、小松潤史、坂井健二、篠原もえ子、山田正仁、青木 悟、池内 健
2. 発表標題 若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血の2例
3. 学会等名 第155回日本神経学会東海北陸地方会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Yamada M, Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 291
3. 書名 Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	坂井 健二 (Sakai Kenji) (00572306)	金沢大学・附属病院・講師 (13301)	
研究分担者	濱口 毅 (Hamaguchi Tsuyoshi) (70452109)	金沢大学・医学系・准教授 (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関