

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16595

研究課題名（和文）脳ミクログリオパチーの病理基盤解明と体系化

研究課題名（英文）Cerebral microangiopathy: To clarify the pathologic basis and pathomechanism

研究代表者

齋藤 理恵 (Saito, Rie)

新潟大学・脳研究所・助教

研究者番号：80829078

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：3D免疫染色について、使用可能な抗体の種類を増やすことに成功し、また症例数を順調に増やして解析できた。脳小血管病のSMA脱落の脳内の病変の進展様式について、CADASILでは白質、HTRA1-SVDでは脳表の太い細動脈、CAAでは脳表から広がることを明らかにした。また、SMAの脱落について、定量解析の実装を進めることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳小血管病の代表的な疾患について、脳内の小動脈の変性パターンを明らかにすることができた。この知見は、今後大脳の白質病変の進展様式を理解し、疾患ごとの血管網の部位特異的な脆弱性をもたらす病態研究をする上で重要な情報を提供する。

研究成果の概要（英文）：We have clarified the progression patterns of SMA loss in cerebral small vessel disease: in CADASIL, lesions predominantly affect the white matter; in HTRA1-SVD, they target the large arterioles on the brain surface; and in CAA, they spread from the brain surface.

研究分野：神経病理学

キーワード：3D neuropathology CADASIL HTRA1-SVD CAA Smooth muscle cells

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

血管性認知症の頻度は、アルツハイマー型認知症に次いで多く病態の解明と予防策が急務とされる。特に、脳実質内の小血管を主座とする脳小血管病は、白質変性から認知症を来す血管性認知症の重要な原因の一つでありながら、未だその定義は定まらず、病態は未解明である。申請者は、脳小血管病を有するヒト疾患脳に対して2D解析手法と組織透明化による高解像度3D病理学的解析手法を用いて、認知症の原因となる白質変性の発生機序解明に取り組んできた(研究活動スタート支援2018-2020)。これにより、脳小血管病における血管平滑筋や白質変性様式が疾患ごとに異なることを明らかにし、新たな分類を提唱するに至った。さらに、これまで未確立であったヒト脳組織の透明化及び免疫染色技術、特に白質部位を広範囲に可視化可能とする技術開発に成功した(1,2)。

2. 研究の目的

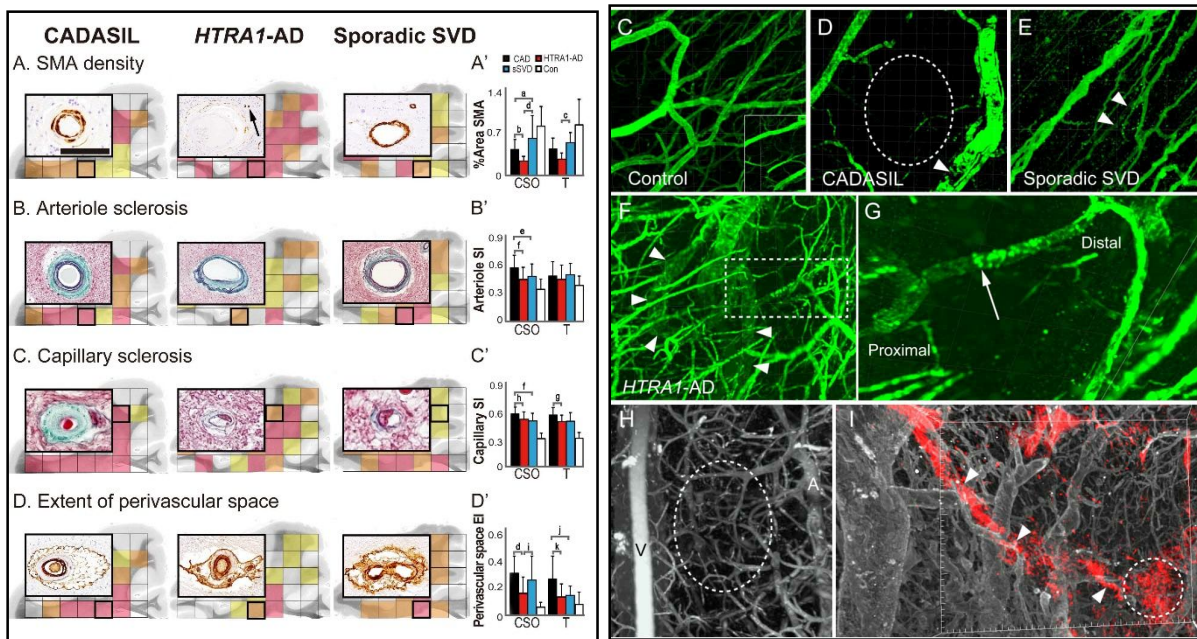
本研究ではその成果を進展させ、ミクロな2D・3D病理像とマクロなMRI画像と臨床像を照合することで、脳内の病変の進展様式と認知症発症の関係を明らかにし、“脳ミクロアンジオパチー”の疾患概念の体系化に向けた基盤を確立する。

3. 研究の方法

2D手法と組織透明化による高解像度3D病理学的解析手法を用いて、CADASIL, HTRA1-SVD, sporadic SVD, CAAの剖検例について、SMA脱落やA蓄積の脳内血管網における空間的分布を解析する。

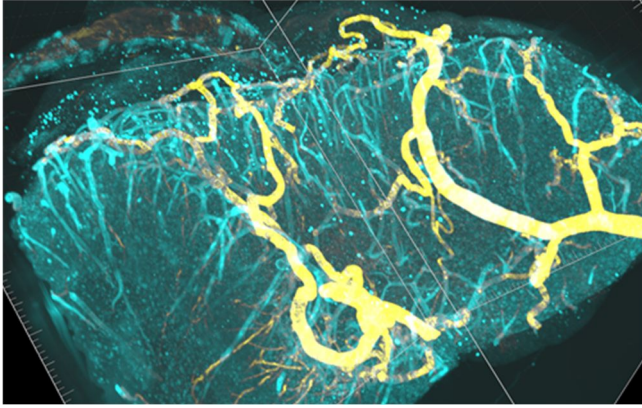
4. 研究成果

CADASIL, HTRA1-SVD, Sporadic SVD



2D定量解析ではHTRA1-SVDにおけるSMA脱落が最も強いことが示され(左図A), 3D解析ではHTRA1-SVDのSMA脱落が、脳表と実質内の太い血管に集中していることが明らかとなった(右図F, G)。一方、CADASILでは脳小血管網の末梢灌流域の変性が強いことが示された(右図I)。

CAA



SMA と A β 抗体の二重蛍光免疫染色で同時に可視化することに成功した。観察の結果、A β 沈着と SMA 脱落は脳表優位におこることを明らかにした。

5 . 今後の予定

上記知見を国際誌に投稿する。また、それぞれの疾患の血管網内における部位特性の脆弱の要因を明らかにする。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 齋藤理恵 小野寺理 柿田明美	4. 巻 40
2. 論文標題 臨床医のための神経病理再入門：CARASIL	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	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 齋藤理恵 柿田明美	4. 巻 -
2. 論文標題 脳小血管病の病理	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 脳神経内科	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 Takeshi Miura, Shoji Saito, Rie Saito	4. 巻 -
2. 論文標題 Long Spinal Cord Lesions Caused by Venous Congestive Myelopathy Associated with Intravascular Large B-cell Lymphoma: A Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	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 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 Rie Saito, Lioutas VA	4. 巻 27
2. 論文標題 Diagnosis and management of monogenic cerebral small vessel diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European journal of neurology	6. 最初と最後の頁 1097-1098
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ene.14222.	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 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 齋藤理恵, 柿田明美
2. 発表標題 脳血管障害の病理
3. 学会等名 神経病理学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rie Saito, Taisuke Kato, Osamu Onodera, Akiyoshi Kakita
2. 発表標題 Fibulin5 immunoprofiles in terms of diagnosis of HTRA1-related small vessel disease
3. 学会等名 The 63rd annual meeting of the Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rie Saito, Kazuki Tainaka, Osamu Onodera, Akiyoshi Kakita
2. 発表標題 Cerebral small vessel disease: white matter degeneration revealed by 3D histopathologic evaluation
3. 学会等名 The 62nd annual meeting of the Japanese Society of Neuropathology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rie Saito, Kazuki Tainaka, Osamu Onodera, Akiyoshi Kakita
2. 発表標題 white matter degeneration revealed by 3D histopathologic evaluation
3. 学会等名 The 62nd annual meeting of the Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rie Saito, Kazuki Tainaka, Akiyoshi Kakita
2. 発表標題 Cerebral small vessel diseases: vascular and white matter degeneration revealed by 3D histopathologic evaluation
3. 学会等名 American Association of Neuropathologists (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rie Saito, Kazuki Tainaka, Akiyoshi Kakita
2. 発表標題 Cerebral small vessel diseases: vascular and white matter degeneration revealed by 3D histopathologic evaluation
3. 学会等名 Asian Oceanian Congress of Neuropathology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rie Saito, Akiyoshi Kakita
2. 発表標題 3D histopathologic analysis of degenerative vasculature and white matter in small-vessel diseases
3. 学会等名 生理研-豊長研-脳研合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rie Saito, Kazuki Tainaka, Akiyoshi Kakita
2. 発表標題 Cerebral small vessel diseases: white matter degeneration revealed by 3D histopathologic evaluation
3. 学会等名 97th American Association of Neuropathologists (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rie Saito, Kazuki Tainaka, Akiyoshi Kakita
2. 発表標題 Cerebral small vessel diseases: vascular and white matter degeneration revealed by 3D histopathologic evaluation
3. 学会等名 第62回神経病理学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

脳小血管病と温故知新 https://www.niigata-u.ac.jp/webmagazine/225133/ 脳小血管病：脳ミクロアンギオパチーの病理基盤の解析 https://pathology-bri-niigata-u.jp/topics/ 若手研究者の活躍 https://www.bri.niigata-u.ac.jp/research/researcher/
--

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

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
---------	---------