

2026年2月10日

報道機関 各位

【配信先】新潟県政記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会

新潟大学

ひと剖検脳の三次元イメージングにより 脳アミロイド血管症における血管アミロイド沈着の 空間的分布を解明

新潟大学医歯学総合病院脳神経内科の林秀樹助教、同大学脳研究所脳疾患標本資源解析学分野の齋藤理恵助教、同研究所病理学分野の柿田明美教授らの研究グループは、同研究所システム脳病態学分野の田井中一貴教授と共同で、脳アミロイド血管症（Cerebral amyloid angiopathy : CAA）の患者脳において、血管壁へのアミロイド β （A β ）沈着が脳表から深部血管へと解剖学的に連続して進展することを明らかにしました。本研究では、CAA患者の死後脳を用い、組織透明化と三次元（3D）イメージング解析を実施しました。その結果、従来の二次元病理解析では捉えられなかったA β 沈着の広範な空間パターンが可視化され、脳表血管が病変形成の初期段階として重要な役割を果たすことが、ひとの脳で初めて実証されました。本成果は、CAAおよびアルツハイマー病関連血管病変の病態理解を前進させるとともに、脳表血管を標的とした新たな治療戦略の開発につながるものとして注目されます。

【本研究成果のポイント】

- 高度組織透明化と光シート顕微鏡を組み合わせた先端技術を脳アミロイド血管症の剖検脳へ応用し血管へのアミロイド沈着や老人斑のそれぞれの空間的分布をひとの脳ではじめて詳細に解析した。
- A β 沈着は脳表動脈から深部血管へと解剖学的に連続的に進展することを示した。
- 血管へのA β 沈着と血管周囲脳実質のA β 沈着（老人斑）が、相互に排他的な関係にある可能性を明らかにした。
- CAAおよびアルツハイマー病関連血管病変の病態理解を前進させ、脳表血管を標的とした新たな治療戦略の開発につながる。

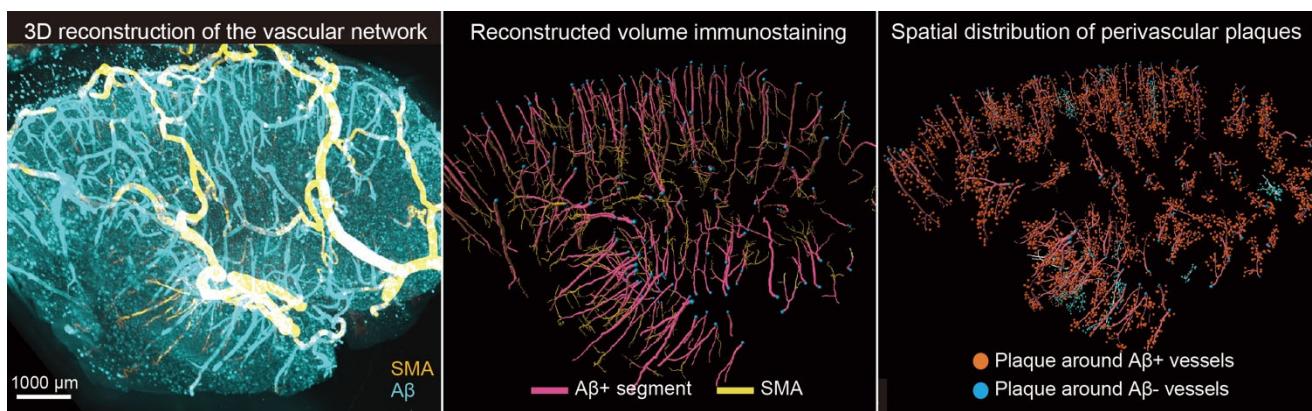
I. 研究の背景

脳アミロイド血管症（Cerebral amyloid angiopathy : CAA）は、脳の血管壁にアミロイド β （A β ）と呼ばれる異常なタンパク質が沈着する疾患で、高齢者における脳出血や認知機能障

害の主要な原因の一つです。A β はアルツハイマー病では脳実質に老人斑として沈着するタンパク質で、CAA はアルツハイマー病と高頻度に併存することが知られており、両者は共通の病理学的基盤を持つと考えられています。これまでの研究から、A β は脳内で産生された後に血管周囲の排出経路を通じて除去されると考えられていますが、この排出機構※1 が破綻すると血管壁に A β が蓄積し、CAA を引き起こすと推測されています。しかし、A β が脳内の血管ネットワークに沿ってどの部位から、どの方向へ、どのように広がるかについては、十分に解明されていませんでした。従来の病理学的研究は、一つの臓器から厚さ数ミクロンというごく薄い標本を作製して観察する二次元解析が中心です。このため、ひとつの脳の血管ネットワークといった大きな構造物を立体的に捉えることが困難でした。CAA の患者脳における空間的進展様式を正確に評価するために、新たな手法が求められていました。

II. 研究の概要・成果

本研究では、CAA 患者 6 例の剖検脳組織を対象に、近年動物実験を中心に発展している組織透明化技術と光シート顕微鏡を組み合わせた三次元（3D）イメージング解析※2 をひとの脳へ応用しました。この手法により、従来法に比べて大きな組織を、切らずに立体構造を保ったまま観察することが可能になります。研究では、血管の構造を示す血管平滑筋アクチンと、A β をそれぞれ蛍光標識し、脳表から白質に至る血管ネットワーク全体を三次元的に観察しました。脳の血管網は脳の表面から脳実質へ貫入した後、分岐を繰り返しながら深部白質へ至ります。本研究では血管分枝を一本ずつ連続的に追跡することで、従来の二次元病理解析では捉えられなかった A β 沈着の血管への沈着が「どの位置で始まり、どのような順序で広がるのか」という進展様式を、血管分枝単位で詳細に解析することを可能にしました。



結果、A β 沈着は脳表に位置する動脈で最も高頻度に観察され、血管が深部の分枝へと進むにつれて、その頻度は徐々に低下することが明らかになりました。重要な点として、深部の血管のみに孤立して A β 沈着が生じる例は極めて少なく、多くの場合、脳表から深部の血管分枝へと連続した沈着パターンを示していました。さらに、A β 沈着血管の周囲では、脳実質内に

形成される球状の老人斑（plaques）の密度が低いことが分かりました。この結果は、血管にたまる A β と、脳実質にたまる A β が相互に排他的な分布をとる可能性を示しており、血管型 A β 沈着と実質型 A β 沈着の関係を三次元的に捉えた重要な知見です。

IV. 今後の展開

病変形成の初期段階である脳表血管を標的とする新たな視点から CAA およびアルツハイマー病関連血管病変の病態理解を前進させ、治療開発につながることが期待されます。また、本研究で確立したひとつの脳を対象とした三次元病理解析手法は、様々な病理構造を本来の立体的な姿のまま高解像度で可視化できる点で大きな意義を持ちます。大きく、複雑な構造を持つひとつの脳の仕組みや病態理解を深める新たな基盤となることが期待されます。

V. 研究成果の公表

本研究成果は、2026年2月7日（日本時間）、米国科学雑誌「Science Advances」のオンライン版に公開されました。

【論文タイトル】 Expansive spatial pattern of A β deposition in patients with cerebral amyloid angiopathy: a three-dimensional surface-to-depth analysis

（脳アミロイド血管症患者脳における A β 沈着の広範な空間パターンを解明：三次元でみる脳表層から深部への解析）

【著者】 Hideki Hayashi, Rie Saito*, Akinori Miyashita, Takeshi Ikeuchi, Mari Tada, Kohei Akazawa, Osamu Onodera, Kazuki Tainaka, Akiyoshi Kakita

* 責任著者

【doi】 10.1126/sciadv.aea7539

VI. 謝辞

本研究は、椿神経疾患研究基金、JSPS 科学研究費助成事業（18H02105, 18K19373, 20K16595, 20K21246, 23H00434, 24K10617, 25K19018）、日本医療研究開発機構（AMED）（JP21zf0127004, JP24wm0625117, JP24dk0207060）などの支援を受けて行われました。

【用語解説】

（※1）アミロイド β (A β) は、脳の神経細胞の活動に伴って日常的に產生されるタンパク質で、健康な状態では脳の外へ排出されています。代表的な排泄経路として、血管周囲排出経路 (IPAD : intra-mural periarterial drainage) とグリンパティック経路が提唱されていま

す。IPADは、脳動脈壁に沿った微細な通路を通じて老廃物が徐々に排出される仕組みです。
(1)、この流れが加齢や病気により滞ると、 $\text{A}\beta$ が血管の周囲にたまりやすくなると考えられています。一方、グリンパティック経路は、脳脊髄液が血管周囲に存在するアストロサイトの足突起から入り、神経組織のすき間を洗い流すように循環し、老廃物を回収する仕組みです
(2)。これらの排出機構の機能低下はアルツハイマー病や脳血管障害と深く関係しています。

(※2) 組織透明化技術と光シート顕微鏡を組み合わせた三次元(3D)イメージング解析：
田井中教授らの研究グループが開発した、組織を薄切せずに内部構造を立体的に観察できる組織透明化手法と光シート顕微鏡を組み合わせた技術です。従来は、脳組織を薄く切片化して観察する必要があり、立体的構造物の連続性の把握には限界がありました。本技術では、組織を透明化したうえでシート状の光を用いて内部を高速・高精細に撮影し、多数の画像を重ねることで三次元構造を再構成します。これにより、ひとの脳における神経細胞や血管の配置、病変に伴う細胞レベルの変化を、全体像を保ったまま詳細に解析することが可能になります。

【参照】

- (1) Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol.* 18(2):123-131 (2017).
- (2) Nedergaard M. Neuroscience. Garbage truck of the brain. *Science.* 28;340(6140):1529-30 (2013).

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学脳研究所病理学分野／脳疾患標本資源解析学分野

助教 齋藤理恵（さいとうりえ）

TEL：025-227-0641

E-mail : riesaito@bri.niigata-u.ac.jp