

Transmission of amyloid β protein pathology in the brain among individuals

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-05-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Hamaguchi, Tsuyoshi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00066101

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【総説】

アミロイド β タンパク質病理の個体間伝播

浜 口 毅

金沢大学大学院医学系研究科脳病態医学講座脳老化・神経病態学 (脳神経内科学)

Transmission of amyloid β protein pathology in the brain among individuals

Tsuyoshi Hamaguchi

はじめに

プリオン病, Alzheimer病 (Alzheimer's disease: AD), パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD), ハンチントン舞踏病 (Huntington's disease), 筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) といった神経変性疾患において, ある特定の蛋白の構造異常あるいはフォールディング異常によって, 蛋白がミスフォールディング, 即ち立体構造 (コンフォメーション) を変化させて凝集することによって疾患が引き起こされると考えられている (protein conformational disorders)¹⁾. プリオン病は, 脳における海綿状変化と異常プリオン蛋白蓄積を特徴とする神経変性疾患である. ウシ海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy: BSE) からヒトへ伝播したと考えられる変異型Creutzfeldt-Jakob病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) やヒト屍体由来の硬膜移植や下垂体成長ホルモン製剤を使用した治療等によって伝播したと考えられる医原性CJDのように, プリオン病は同種間あるいは異種間で伝播するという特徴を有し, それらはしばしば大きな社会問題となっている²⁾. プリオン病の伝播は, 通常感染症のように細菌, 真菌, ウイルスといった核酸を持つ生物が媒介するのではなく, 正常なプリオン蛋白 (PrP^C) とは異なる構造を持つ異常プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) が関与していると考えられている³⁾. PrP^{Sc}はPrP^Cと全く同じアミノ酸配列を持つが, その立体構造は大きく異なる. PrP^Cは α -helixes構造に富み, β -sheet構造をほとんど持たないが, 逆にPrP^{Sc}は α -helixesが少なく, β -sheet構造を豊富に含んでいる³⁾. この立体構造上の違いにより, PrP^{Sc}は, 蛋白分解酵素による分解に抵抗性を示し, アミロイド線維化しやすいといったPrP^Cとは異なる特徴を有し³⁾, そのことがプリオン病発症メカニズムに関与していると考えられている. PrP^{Sc}がPrP^Cに何らかの理由で接触すると, そのPrP^{Sc}を鋳型

としてPrP^Cのフォールディング異常が引き起こされPrP^{Sc}に変化していくことによって, PrP^{Sc}は複製・増殖していくと考えられている³⁾.

また, 近年ADやPDといった疾患も, プリオン病と同様に原因となる異常蛋白の伝播が1個体の中枢神経系内のみならず, 個体間でも可能であるという実験的報告が増加してきている⁴⁾. これらの蛋白質の中でも, 特にアミロイド β 蛋白 (amyloid β protein: A β) は脳実質及び脳血管に沈着し (脳 β アミロイドーシス), 認知症や脳血管障害を引き起こす. 脳 β アミロイドーシスはADの中心的な脳病理所見であるが, プリオン病と同様に脳 β アミロイドーシスも個体間で伝播することを示す動物実験の結果がこれまでに多数報告されている. 更に, 最近, ヒトの医原性プリオン病の剖検例の検討にて, 屍体由来の下垂体製剤の筋肉注射や屍体由来乾燥硬膜移植と行った医療行為によって脳 β アミロイドーシスが伝播した可能性が報告されている. 脳血管へのA β 沈着である脳 β アミロイドアンギオパシー (cerebral amyloid angiopathy: CAA) は通常高齢者に見られ, CAA関連脳出血の診断基準 (Boston criteria)⁵⁾でもprobable CAA関連脳出血の診断には55歳以上であることが含まれているが, 近年, 我々を含む複数の研究グループが, CAA関連脳出血として報告された複数の症例で幼少期に脳外科手術の既往があり, その中には硬膜移植が行われていない症例が複数含まれていたことが報告し, 脳外科手術自体でCAAが個体間伝播している可能性を指摘している⁶⁾⁻⁸⁾. 以上のように, 医療行為等によってA β -CAAは個体間伝播している可能性があり, 我々はこの病態を獲得性CAA (acquired CAA) と呼ぶことを提唱した⁹⁾. 本稿では, 脳 β アミロイドーシスの個体間伝播について, 動物実験およびヒトでのこれまでの報告や我々が提唱している獲得性CAAについて概説する.

1. 遺伝子改変 AD モデルマウスを用いた脳βアミロイドーシスの個体間伝播

ADは最も頻度の高い神経変性疾患で、その神経病理学的な特徴の1つがAβの脳への沈着である。Aβ凝集体に神経毒性があることや、家族性ADの原因遺伝子としてAβの前駆体蛋白 (amyloid precursor protein: APP) やAPPからのAβの切り出しにかかわるγセクレターゼの活性部位を構成するpresenilin 1および2が報告されたことにより、AβがAD発症機序の最上流にあるとするAβカスケード仮説が広く受け入れられてきた⁴⁾。

今までに多数のAPP遺伝子あるいはpresenilin1または2遺伝子の変異を導入した遺伝子改変モデルマウスが作成され、多くのモデルマウスで脳へのAβ沈着が再現されている¹¹⁾。1980年、1990年代にもAD脳病理変化の個体間伝播の試みは行われていたが、何れも失敗に終わっていた⁴⁾。しかし、2000年にKaneらは、AD患者脳ホモジネートを3ヶ月齢のAPP遺伝子改変マウス(Tg2576)の脳に注入したところ、何も注入しなかった群や対照症例の脳ホモジネートを注入した群と比較して、5カ月後(8ヶ月齢)に脳実質および脳血管へのAβ沈着が有意に多いことを示し、脳Aβアミロイドーシスが個体から個体への伝播する可能性を初めて報告した¹²⁾。その後、異なるADモデルマウス(APP23, APPPS1)でもこの結果が再現された¹³⁾。また、この伝播はAβを注入してからの時間と注入したAβ濃度に依存すること、免疫沈降法にて脳ホモジネートからAβを取り除くとAβの伝播は起こらなくなることから、この伝播にはAβが不可欠であることが示された¹³⁾。その後の研究では、合成Aβから作成したAβ線維を遺伝子改変モデルマウス脳に注入しても脳にAβ沈着を引き起こすことが報告されている^{14),15)}。さらに、神経病理学的な表現型や沈着したAβの生化学的な特徴は、宿主のADモデルマウスと注入する脳ホモジネートの種類に依存することを示し、このことはプリオン病の表現型がPrP^{Sc}の株の違いに依存していることと類似していた^{13),16),17)}。さらに、試験管内の様々な異なった条件下では、電子顕微鏡による形態が異なるAβ線維を作成でき、その異なるAβ線維をADモデルマウスの脳に注入すると、病理学的な脳βアミロイドーシスの特徴が異なっていた¹⁵⁾。また、異なるAPP遺伝子変異を持つ患者剖検脳のホモジネートをADモデルマウスの脳に注入した時にも異なる病理学的特徴を呈していた¹⁷⁾。これらの報告からは、AβもPrP^{Sc}と同様に株が存在すると考えられている。また、proteinase K (PK) で分解されないAβ線維の不溶性分画やPKで分解される可溶性分画のAβの両方で伝播を引き起こすことが可能である

ことが示され、伝播を引き起こすAβの形態は1つではないことが示された^{4),18)}。この報告では、不溶性分画のAβを超音波でより小さな可溶性のものに破碎すると伝播の効率が上がることも報告されている^{4),18)}。

その後、末梢ルートからのAβ脳アミロイドーシスの伝播についての検討が行われ、脳ホモジネートの腹腔内投与にてAβ脳アミロイドーシスが伝播することを報告し、Aβ脳アミロイドーシスもプリオンと同様に末梢からの投与にて伝播しうることが示された^{19),20)}。これらの報告では、末梢から伝播したAβは、まず血管壁に沈着し、その後脳実質に拡がっていったことが報告されている^{19),20)}。

2. 個体内での脳βアミロイドーシスの拡散

APP23マウスを用いた実験では、嗅内皮質にAβを含む脳ホモジネートを注入すると、3ヶ月後には注入した嗅内皮質へのAβ沈着が始まり、6ヶ月後には注入した局所だけでなく隣接する海馬へもAβ沈着が広がることが示された²¹⁾。しかし、APP23マウスでは6-8ヶ月齢で内因性のAβ沈着が始まってしまうため、Aβを含む脳ホモジネートを注入後6ヶ月以上待って評価することが難しく、それ以上の個体内の進展を評価することが困難であった。そこで筆者らは、内因性のAβ沈着が13-15ヶ月で始まるAPP遺伝子改変マウスであるR1.40マウスを用いて実験を行った²²⁾。この実験では、海馬とその上層の皮質に微量のAβを含む脳ホモジネートを注入したところ、6ヶ月後には注入した海馬とその上層の皮質にAβ沈着は限局していたが、12ヶ月後にはAβ沈着は脳全体に拡がっており、伝播した脳βアミロイドーシスが、個体内で拡散した(図1, 図2)²²⁾。更に、異なる年齢のマウスにAβを含む脳ホモジネートを注入し、加齢によって脳βアミロイドーシス伝播が促進されるかを調べたところ、脳へのAβ沈着の程度は、異なる年齢の宿主間でも差はなく、Aβを含む脳ホモジネートが脳内に存在した期間に依存することを示した(図2)²²⁾。

3. 変異のないヒトAPP遺伝子導入マウスを用いた脳βアミロイドーシス個体間伝播の試み

ここまでは、遺伝子変異を導入したマウスを用いた個体間伝播の実験について述べてきたが、遺伝子変異を持たないヒトAPP遺伝子が導入されたマウスでも個体間の伝播が可能であることが示されている²³⁾。このマウスでは、自然に脳にAβ沈着を認めることはないが、AD患者の脳ホモジネートを脳内接種すると、

接種285日後には脳にA β 沈着を認めた²³⁾。また、接種450日後まではThioflavin S陽性のA β 沈着ははっきりしないが、585日後にはThioflavin S陽性のA β 沈着を認めるようになった²³⁾。この報告によって、プリオン病と同様に、脳 β アミロイドーシスの個体間伝播には遺伝子変異は必要ないことが示された。

4. マウス以外の動物を用いた脳 β アミロイドーシス伝播の試み

これまでマウスを用いた実験について述べてきたが、マウス以外の動物を用いた研究の報告も存在する。1つは人間と同じ霊長類であるマーモセットを用いた研究で、脳内にAD患者の脳ホモジネートを接種

後3年5ヶ月経過した全てのマーモセットで脳にA β 沈着を認めたと報告されている²⁴⁾。さらに、筆者を含むグループは、APP遺伝子改変ラットでもマウスと同様に個体間の伝播が成立することを報告した²⁵⁾。

5. ヒトでの脳 β アミロイドーシスの個体間伝播

近年、医原性プリオン病症例の検討で、脳 β アミロイドーシスのヒトからヒトへの伝播の可能性が報告されている。成長ホルモン製剤関連CJD剖検脳を用いた検討では、8例の若い症例(36-51歳)のうち4例で中等から高度の脳実質および脳血管へのA β 沈着を認め、19例の若い他のプリオン病症例(36-51歳)と比較すると、成長ホルモン製剤関連CJD群で有意にA β 沈着が高度

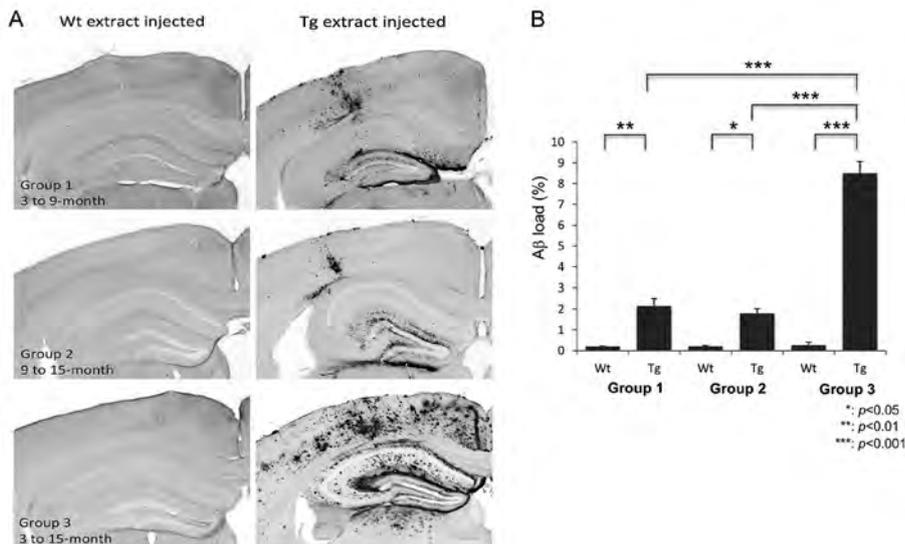


図1. 異なる年齢や潜伏期間による脳 β アミロイドーシス伝播の違い³⁶⁾。Group 1とGroup 3は脳ホモジネートを3ヶ月齢で脳へ注入し、Group 2は9ヶ月齢にて注入した。Group 1とGroup 2は6ヶ月後に、Group 3は12ヶ月後に評価を行った。Wtマウス脳ホモジネートを脳に注入した群では、何れのGroupでも脳へのA β 沈着を認めなかった(A, B)。Tgマウス脳ホモジネートを脳に注入した群では、Group 1とGroup 2は脳へのA β 沈着の程度に差は無かったが、Group 3では他の群と比較して有意にA β 沈着の程度が多かった(A, B)。

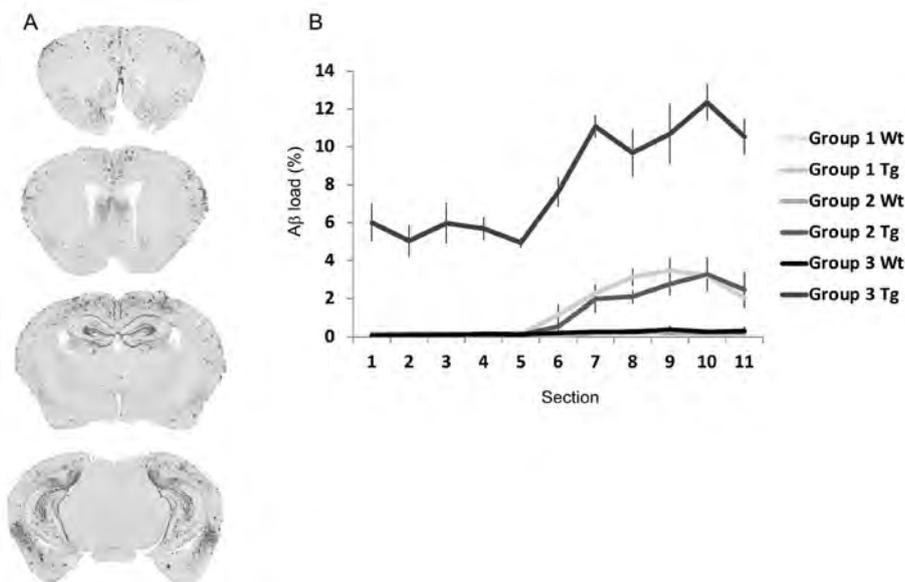


図2. 伝播した脳 β アミロイドーシスの個体内での広がり³⁶⁾。A脳ホモジネートを3ヶ月齢で脳へ注入し、12ヶ月後に評価した(Group 3 Tg)。両側海馬とその上層の皮質に少量(3.5ml)の脳ホモジネートを注入したところ、12ヶ月後には注入した部位のみだけでなく、海馬および大脳皮質全体にA β 沈着が広がった。B前頭部より脳を25mmで冠状断に切り、12スライス毎にA β 沈着の程度を評価した。Wtマウスの脳を注入したマウスではほとんどA β 沈着を認めなかった。Tgマウス脳を注入した群では、6ヶ月後に評価した群では海馬とその近傍にA β 沈着が限局しているが(Group 1 Tg, Group 2 Tg)、12ヶ月後に評価した群ではA β 沈着が脳全体に広がっていた(Group 3 Tg)。

であった²⁶⁾。また、7例の硬膜移植後CJD (28-63歳)のうち5例で脳実質および脳血管へのAβ沈着を認め、その頻度は孤発性CJDと比較して有意に高頻度であった²⁷⁾。わが国の硬膜移植後CJD剖検脳を用いた検討でも、硬膜移植後CJD症例は孤発性CJD症例に比べて髄膜CAAや軟膜下Aβ沈着の程度が高度で(図3)、その程度は硬膜移植から死亡までの期間と正の相関があり、移植硬膜が脳の表面に置かれたことによって脳の表面からAβ沈着が広がったと推測した²⁸⁾。更に、高齢者84例(年齢の中間値84.9歳)の硬膜を免疫染色したところ、13%の症例で硬膜にAβ沈着を認めていたことが報告された²⁹⁾。これらの報告は、医療行為によって脳βアミロイドーシスが伝播した可能性を示している。

6. 獲得性CAA

前述の様に、CAAは若年者に発症することは稀で、CAA関連脳出血の診断基準(Boston criteria)でもprobable CAA関連脳出血の診断には55歳以上であることが含まれている⁵⁾。しかし、2018年に46歳で脳出血を発症した女性が脳生検でAβ-CAAと診断され、2歳の時の頭部外傷で受けた脳外科手術時に硬膜移植を受けていたことが報告され、硬膜移植による脳βアミロ

イドーシスの個体間伝播の可能性が指摘された³⁰⁾。この報告以前の報告は、脳βアミロイドーシスの神経症候を認めていた症例は存在せず、剖検時に偶発的に脳βアミロイドーシスを認めた症例の報告であり、本症例は初めて個体間伝播された脳βアミロイドーシスによる神経症候を認めた症例である。その後、55歳未満でCAA関連脳出血を発症した症例で幼少期に硬膜移植歴がある症例が複数報告されている^{8),31)}。さらに、脳外科手術時に硬膜移植を受けていない症例で若年発症のCAA関連脳出血を認めた症例が報告され、脳外科手術のみで脳βアミロイドーシスが個体間伝播する可能性が報告された⁷⁾。その後、我々を含む複数の研究グループから硬膜移植歴のはっきりしない例が報告されている^{6),32)}。また、脳外科手術ではなく、血管腫の塞栓術や心房中隔欠損閉鎖術に屍体由来のヒト硬膜を使用した症例にも若年性CAA関連脳出血を認めた症例も報告されている^{31),33)-35)}。

以上の様に、ヒト屍体由来成長ホルモン製剤投与、ヒト屍体由来硬膜使用、脳外科手術などの医療行為によって脳βアミロイドーシスがヒトにおいても個体間伝播している可能性が数多く報告されている。我々は、2019年までに英文で報告されていたCJD発症が55歳未満の硬膜移植後CJD剖検例でCAAを含む脳βアミ

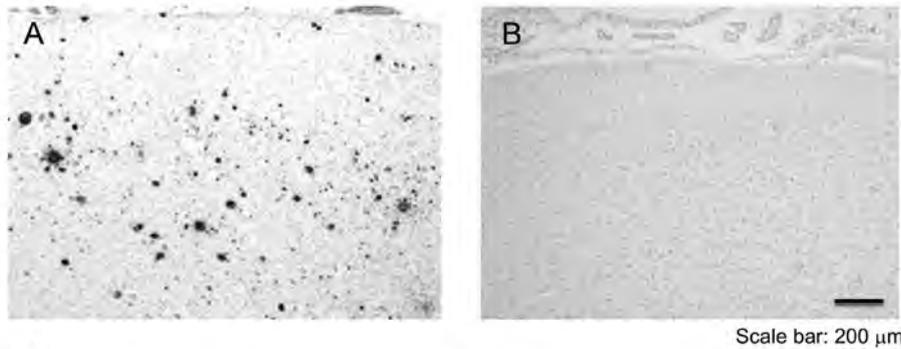
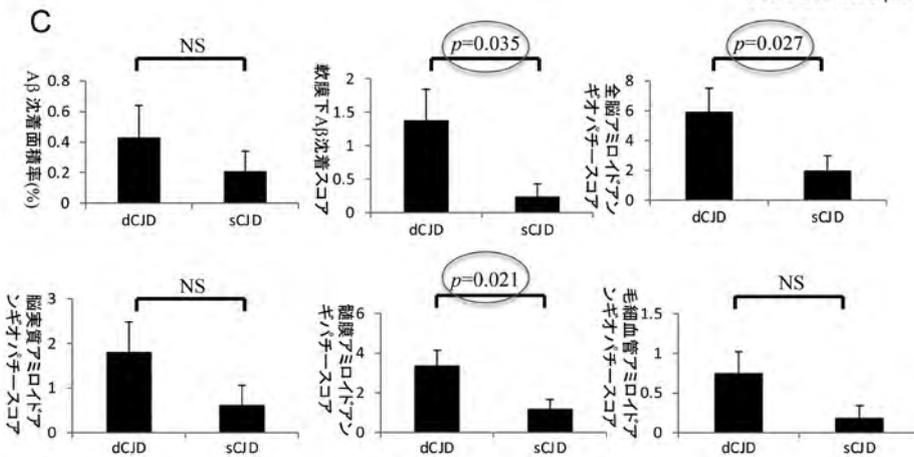


図3. 硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病(CJD)と孤発性CJDの脳βアミロイドーシス⁴⁰⁾。A 硬膜移植後CJD, 死亡時39歳, 男性, 脳実質にアミロイドβ蛋白(amyloid β protein: Aβ)沈着を認める。B 孤発性CJD, 死亡時35歳, 男性, Aβ沈着を認めない。C 硬膜移植後CJD(16例)と孤発性CJD(21例)の脳βアミロイドーシスの程度の比較。軟膜下Aβ沈着スコア、全脳アミロイドアンギオパチースコア、髄膜脳アミロイドアンギオパチースコアは、孤発性CJDと比較して硬膜移植後CJDで有意に高かった。



ロイドーシスを認めた11症例（無症候性）の脳外科手術から剖検までの期間と、脳外科手術歴があるCAA関連脳出血例でCAA関連脳出血発症が55歳未満の11症例（症候性）の脳外科手術からCAA関連脳出血発症までの期間を比較したところ、無症候性の症例は脳外科手術から剖検までの期間が11-25年で、症候性の症例は脳外科手術からCAA関連脳出血発症までの期間が25-44年であったことを報告した⁹⁾。これは、硬膜移植や脳外科手術からA β -CAAが出現するまでに11年かかり、更に症状を認めるまでに25年かかることを示している。このことは、以前に我々が動物実験で示した個体間伝播した脳 β アミロイドーシスの重症度は宿主の年齢ではなく、A β seedsが脳内に存在した期間に依存する³⁶⁾と報告した結果に合致している。

また、ヒト屍体由来成長ホルモン製剤投与、ヒト屍体由来硬膜移植例の剖検所見の検討では、どちらの治療を受けた症例も脳実質より脳血管にA β 沈着を認めやすいことが報告されている³⁷⁾。さらに、前述したように個体間伝播によるCAA関連脳出血を発症した症例は複数報告されているが、これまでに個体間伝播が疑われる症例でADを発症した症例の報告はない。以上のようにヒトにおける脳 β アミロイドーシスの個体間伝播では、A β 病理はA β -CAAとして認めることが多く、我々はこの様に医療行為を含む何らかの外的要因によって脳 β アミロイドーシスの個体間伝播等の機序を介してCAAを生じた病型を獲得性CAAと呼ぶことを提唱した⁹⁾。我が国では、1980年台に年間20,000例の硬膜移植が行われていたことが分かっており³⁸⁾、これまでに報告されている症例で手術からCAA関連脳出血発症までの期間が40年を超えている症例が複数存在することを考えると、今後も症例が増加する可能性が高く、今後詳細な疫学調査が必要である。

また、最近我々は、動物実験にて脳 β アミロイドーシスの個体間伝播では、脳実質へのA β 沈着より脳血管への沈着が多いことを報告した³⁹⁾。この実験では、脳A β 病理が明らかに異なる12例（AD 3例、CAA 3例、AD+CAA 4例、A β 病理なし 2例）のヒト剖検脳ホモジネートをADマウスモデル脳に接種し、その1年後にADマウスモデル脳の脳病理を比較したが、接種したヒト剖検脳の違いにかかわらず、全てのADマウスモデルの脳病理はCAA優位のA β 沈着を認めた³⁹⁾。このことは、ヒトにおける個体間伝播でCAAが多い理由が、伝播したドナーのA β の種類（株）の違いではなく、伝播された方法（医療行為）や宿主側の要因によるものである可能性を示している。

以上からは、脳 β アミロイドーシスの個体間伝播経路は、A β seedsに汚染された屍体由来硬膜や脳外科手術器具から直接脳表面から伝播するものと、末梢から

血流を介して脳血管へ伝播するものの2通りの可能性がある⁹⁾。その後、11年以上経過すると伝播した脳血管へのA β 沈着が始まり、その後25年以上経過するとCAA関連脳出血として発症する症例が出現していると考えられる⁹⁾。今後も獲得性CAAの病態解明を進め、脳 β アミロイドーシスの個体間伝播予防法の確立を急ぐ必要がある。

7. おわりに

動物実験やヒトにおける脳 β アミロイドーシスの個体間伝播のこれまでの報告について概説した。動物実験だけでなくヒトでも脳 β アミロイドーシスの個体間伝播の報告は相次いでおり、ヒトにおける脳 β アミロイドーシスの個体間伝播はほぼ間違いのないものとする。特に脳 β アミロイドーシスの個体間伝播ではCAAが優位に認めており、我々は個体間伝播等の機序を介してCAAを生じた病型を獲得性CAAと呼ぶことを提唱している。今後、獲得性CAAの疫学調査を含む調査研究を推進し、病態解明、予防・治療法開発を早急に進める必要がある。

参 考 文 献

- 1) Soto C. Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 4(1): 49-60, 2003
- 2) Johnson RT. Prion diseases. *Lancet Neurol* 4(10): 635-642, 2005
- 3) Poggolini I, Saverioni D, Parchi P. Prion protein misfolding, strains, and neurotoxicity: an update from studies on Mammalian prions. *Int J Cell Biol* 2013;2013: 910314
- 4) Jucker M, Walker LC. Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Annals of neurology* 70(4): 532-540, 2011
- 5) Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 56(4): 537-539, 2001
- 6) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, et al. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci* 399: 3-5, 2019
- 7) Jaunmuktane Z, Quaegebeur A, Taipal R, et al. Evidence of amyloid-beta cerebral amyloid angiopathy transmission through neurosurgery. *Acta Neuropathol* 135(5): 671-679, 2018
- 8) Yoshiki K, Hirose G, Kumahashi K, et al. Follow-up study of a patient with early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood cadaveric dural graft. *Acta Neurochir (Wien)* 163(5): 1451-1455, 2021
- 9) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: An emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 168: 85-95, 2019

- 10) Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297(5580): 353-356, 2002
- 11) Woodruff-Pak DS. Animal models of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *J Alzheimers Dis* 15(4): 507-521, 2008
- 12) Kane MD, Lipinski WJ, Callahan MJ, et al. Evidence for seeding of beta -amyloid by intracerebral infusion of Alzheimer brain extracts in beta -amyloid precursor protein-transgenic mice. *J Neurosci* 20(10): 3606-3611, 2000
- 13) Meyer-Luehmann M, Coomaraswamy J, Bolmont T, et al. Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. *Science* 313(5794): 1781-1784, 2006
- 14) Stohr J, Watts JC, Mensinger ZL, et al. Purified and synthetic Alzheimer's amyloid beta ($A\beta$) prions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(27): 11025-11030, 2012
- 15) Stohr J, Condello C, Watts JC, et al. Distinct synthetic Abeta prion strains producing different amyloid deposits in bigenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(28): 10329-10334, 2014
- 16) Heilbronner G, Eisele YS, Langer F, et al. Seeded strain-like transmission of beta-amyloid morphotypes in APP transgenic mice. *EMBO Rep* 14(11): 1017-1022, 2013
- 17) Watts JC, Condello C, Stohr J, et al. Serial propagation of distinct strains of $A\beta$ prions from Alzheimer's disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(28): 10323-10328, 2014
- 18) Langer F, Eisele YS, Fritschi SK, Staufenbiel M, Walker LC, Jucker M. Soluble $A\beta$ seeds are potent inducers of cerebral beta-amyloid deposition. *J Neuroscience* 31(41): 14488-14495, 2011
- 19) Eisele YS, Obermuller U, Heilbronner G, et al. Peripherally Applied $A\beta$ -Containing Inoculates Induce Cerebral β -Amyloidosis. *Science* 330(6006): 980-982, 2010
- 20) Eisele YS, Fritschi SK, Hamaguchi T, et al. Multiple factors contribute to the peripheral induction of cerebral beta-amyloidosis. *J Neurosci*. 34(31): 10264-10273, 2014
- 21) Eisele YS, Bolmont T, Heikenwalder M, et al. Induction of cerebral beta-amyloidosis: intracerebral versus systemic Abeta inoculation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(31): 12926-12931, 2009
- 22) Hamaguchi T, Eisele YS, Varvel NH, Lamb BT, Walker LC, Jucker M. The presence of Abeta seeds, and not age per se, is critical to the initiation of Abeta deposition in the brain. *Acta Neuropathol* 123(1): 31-37, 2012
- 23) Morales R, Duran-Aniotz C, Castilla J, Estrada LD, Soto C. De novo induction of amyloid-beta deposition in vivo. *Mol Psychiatry* 17(12): 1347-1353, 2012
- 24) Ridley RM, Baker HF, Windle CP, Cummings RM. Very long term studies of the seeding of beta-amyloidosis in primates. *J Neural Transm* 113(9): 1243-1251, 2006
- 25) Rosen RF, Fritz JJ, Dooyema J, et al. Exogenous seeding of cerebral beta-amyloid deposition in betaAPP-transgenic rats. *J Neurochem* 120(5): 660-666, 2012.
- 26) Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, et al. Evidence for human transmission of amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature* 525(7568): 247-250, 2015
- 27) Frontzek K, Lutz MI, Aguzzi A, Kovacs GG, Budka H. Amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy are frequent in iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting. *Swiss Med Wkly* 146: w14287, 2016
- 28) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, et al. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial Abeta deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132(2): 313-315, 2016
- 29) Kovacs GG, Lutz MI, Ricken G, et al. Dura mater is a potential source of Abeta seeds. *Acta Neuropathol* 131(6): 911-923, 2016
- 30) Herve D, Porche M, Cabrejo L, et al. Fatal Abeta cerebral amyloid angiopathy 4 decades after a dural graft at the age of 2 years. *Acta Neuropathol* 135(5): 801-803, 2018
- 31) Banerjee G, Adams ME, Jaunmuktane Z, et al. Early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood exposure to cadaveric dura. *Ann Neurol* 85(2): 284-290, 2019
- 32) Giaccone G, Maderna E, Marucci G, et al. Iatrogenic early onset cerebral amyloid angiopathy 30 years after cerebral trauma with neurosurgery: vascular amyloid deposits are made up of both Abeta40 and Abeta42. *Acta Neuropathol Commun* 7(1): 70, 2019
- 33) Jaunmuktane Z, Banerjee G, Paine S, et al. Alzheimer's disease neuropathological change three decades after iatrogenic amyloid- β transmission. *Acta Neuropathol* 142(1): 211-221, 2021
- 34) Caroppo P, Marucci G, Maccagnano E, et al. Cerebral amyloid angiopathy in a 51-year-old patient with embolization by dura mater extract and surgery for nasopharyngeal angiofibroma at age 17. *Amyloid* 28(2): 142-143, 2021.
- 35) Raposo N, Planton M, Siegfried A, et al. Amyloid- β transmission through cardiac surgery using cadaveric dura mater patch. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91(4): 440-441, 2020
- 36) Hamaguchi T, Eisele YS, Varvel NH, Lamb BT, Walker LC, Jucker M. The presence of $A\beta$ seeds, and not age per se, is critical to the initiation of $A\beta$ deposition in the brain. *Acta Neuropathol* 123(1): 31-37, 2012
- 37) Cali I, Cohen ML, Haik S, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with Amyloid- β pathology: an international study. *Acta Neuropathol Commun* 6(1): 5, 2018
- 38) Nakamura Y, Aso E, Yanagawa H. Relative risk of Creutzfeldt-Jakob disease with cadaveric dura transplantation in Japan. *Neurology* 53(1): 218-220, 1999
- 39) Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, et al. Exogenous Abeta seeds induce Abeta depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of Abeta strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun* 9(1): 151, 2021
- 40) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, et al. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial Abeta deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132(2): 313-315, 2016