

学 位 論 文 要 旨

氏 名 檜垣 彰典

論 文 名 アンジオテンシン II₂ 型受容体存在下では Mas 受容体の欠損は血管性認知症マウスモデルにおける認知機能低下を予防する

学位論文要旨

高齢化に伴い認知症治療の重要性が高まっている。高血圧症は認知症発症につながる重要な危険因子と考えられ、疫学的研究からは降圧治療薬が認知症の発症率を低下させる可能性が示唆されている。古典的レニンアンジオテンシン系 (renin angiotensin system, RAS) は高血圧をはじめとした心血管病の病態に深く関わっているが、RAS の亢進が認知機能を低下させることも基礎研究から報告されている。近年、この古典的 RAS とは対照的に臓器保護的作用を有する経路が注目されている。例としてアンジオテンシン II 2 型 (AT₂) 受容体の他、ACE2 / Ang-(1-7) / Mas 受容体系も臓器保護的 RAS と考えられている。Mas 受容体は海馬を中心とした大脳辺縁系および血管組織で豊富に発現していることが知られ、認知機能あるいは認知症の病態との関連が示唆されている。Ang-(1-7)は主に ACE2 の作用により Angiotensin II (AngII)から生成される代謝産物で、Mas 受容体のリガンドとして知られている。我々は ACE2 の欠損により認知機能が低下することや、Ang-(1-7)の投与によって悪化が予防されることを報告している。しかしながら、Mas 受容体が直接的に認知機能に与える影響については未知である。

そこで、Ang-(1-7)が血管への作用を有すること、Mas 受容体が脳血管にも高発現していることから、血管性認知症への影響があると仮説を立て、Mas 受容体欠損マウスを用いて血管性認知症のモデルである慢性脳低還流状態による認知機能を評価し、野生型マウスと比較した。受容体同士の相互作用についても考慮に入れるため、Mas 受容体の単独欠損だけではなく、認知機能に影響を与える AT₂受容体とのダブルノックアウトマウスも用いることとした。

氏名 檜垣 彰典

雄性野生型マウス(WT)、Mas 受容体欠損マウス(MasKO)、AT₂受容体欠損マウス(AT₂KO)、Mas/AT₂受容体欠損マウス(double knockout, DKO)に対して、それぞれ両側総頸動脈狭窄手術(bilateral common carotid artery stenosis, BCAS)および偽手術を施行し、血管性認知症モデルおよびその対照群とした。手術から 6 週間経過後に Y 字迷路試験およびモリス水迷路試験により認知機能を評価した。WT マウスでは BCAS 手術により対照群と比較して Y 字迷路試験におけるワーキングメモリーと水迷路試験における空間認知機能がいずれも有意に悪化した。一方で、MasKO マウスにおいてはいずれの行動学的試験においても BCAS 施行による有意な認知機能の悪化は認められなかった。AT₂KO、DKO マウスでは WT と比較して BCAS 群・偽手術群ともに水迷路試験での空間認知機能が有意に悪く、結果として BCAS 群と偽手術群との間に有意差は認めなかった。脳表血流は BCAS 施行によりいずれのマウスでも偽手術群と比較して有意に低下していたが、マウス群間での有意差は認めなかった。各マウス群で、収縮期血圧・体重に対する脳重量比に差を認めなかった。また、海馬の各領域における細胞数を計測すると、BCAS を施行した WT では歯状回領域において偽手術群よりも有意な細胞数の低下が見られたが、MasKO では BCAS の有無による有意な細胞数の変化は認めなかった。しかしながら DKO でも BCAS による細胞数の変化は認められなかった。免疫組織化学法により海馬歯状回顆粒細胞下層 (SVG) における新生神経細胞数 doublecortin 陽性細胞数を計数したが、マウス群間および各群内における BCAS と偽手術群間のいずれにも有意な差異は認めなかった。海馬での AT₁、AT₂、Mas 受容体の mRNA 発現量は群間に差を認めなかったが、AT₂KO では WT と比較して Mas 受容体の発現が有意に高値であった。また同様に炎症性サイトカインおよび脳由来神経栄養因子の発現も測定したが、いずれも群間に有意な差は認めなかった。

Ang-(1-7) を浸透圧ポンプにより BCAS 後 2 週目から 4 週間腹腔内持続投与を行ったが、生理食塩水を投与した対照群と比較して、いずれのマウス群においても Ang-(1-7) を投与しても空間認知機能に有意差は認められなかった。

以上の結果から、血管性認知症モデルにおいては、Mas 受容体の欠損が認知機能維持に働く可能性が示唆された。一方で、Mas 受容体と AT₂受容体が双方とも欠損すると著明な認知機能の低下が生じることも判明したことから、Mas 受容体欠損による認知機能低下の予防作用には Mas 受容体と AT₂受容体の相互作用が関係している可能性も示唆された。

キーワード (3~5)

レニンアンジオテンシン系
アンジオテンシンII 2型受容体
Mas受容体
血管性認知症