

(第7号様式)

## 学位論文審査結果の要旨

|      |  |
|------|--|
| 氏名   | 檜垣 彰典  |
| 審査委員 | 主査 大澤 春彦<br>副査 田中 潤也<br>副査 藤野 貴広<br>副査 伊賀瀬道也<br>副査 松原 裕子 |

### 論文名

アンジオテンシン II 2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

### 審査結果の要旨

#### 【背景・目的】

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の重要な危険因子と考えられている。疫学的研究により、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する心血管病の病態に深く関わる。基礎研究により、RAS 亢進が認知機能を低下させることが報告されている。一方、この古典的 RAS とは対照的に、臓器保護作用を有する RAS 経路が注目されている。その一つとして、アンジオテンシン II 2型 (AT<sub>2</sub>) 受容体が知られているが、ACE2 / Ang-(1-7) / Mas 受容体系も可能性がある。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、認知機能あるいは認知症の病態と関連する。Ang-(1-7)は、主に ACE2 の作用により angiotensin II (AngII)から生成され、Mas 受容体のリガンドとして知られている。申請者らは、ACE2 欠損により認知機能が低下すること、Ang-(1-7)投与により悪化が予防されることを報告してきた。しかしながら、Mas 受容体が直接認知機能に与える影響については不明である。

申請者は、Mas 受容体は、脳血管に高発現しており、そのリガンドである Ang-(1-7)が血管への作用を有することから、血管性認知症への影響があるという仮説を立てた。そこで、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への影響を解析した。

#### 【方法】

Mas 受容体欠損マウス(MasKO)に加え、受容体同士の相互作用を考慮し、AT<sub>2</sub>受容体欠損マウス(AT<sub>2</sub>KO)、Mas/AT<sub>2</sub>受容体欠損マウス(double knockout, DKO)を用いた。対照として雄性野生型マウス(WT)を用いた。各マウスに、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、Y字迷路試験によりワーキングメモリーを、モリス水迷路試験により空間認知機能を評価した。

#### 【結果】

WT マウスでは、BCAS 手術により対照群と比較してワーキングメモリーと空間認知機能がいずれも悪化した。一方、MasKO マウスにおいてはいずれの試験においても BCAS 施行による認知機能悪化は認められなかった。AT<sub>2</sub>KO、DKO マウスでは、WT と比較して BCAS 群・偽手術群ともに空間認知機能が著しく悪化した。そのため、偽手術群と比較し、BCAS 群においてさらなる悪化は認められなかった。いずれのマウスにおいても、BCAS 群において偽手術群と比較して、脳表血流は低下していたが、マウス群間での差は認めなかった。なお、各マウス群で、収縮期血圧・体重に対する脳重量比には差を認めなかった。また、海馬の各領域における細胞数を計測すると、WT では歯状回領域において偽手術群に比し、BCAS 群で細胞数の低下が見られたが、MasKO では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ところ、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差を認めなかった。海馬において、AT<sub>1</sub>、AT<sub>2</sub>、Mas 受容体の mRNA 量は群間に差を認めなかったが、AT<sub>2</sub>KO では WT と比較して Mas 受容体の mRNA 量が高かった。なお、炎症性サイトカインおよび脳由来神経栄養因子の mRNA 量はいずれも差を認めなかった。

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。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) 投与による空間認知機能に差は認めなかった。

#### 【考察】

以上の結果から、血管性認知症モデルマウスにおいて、Mas 受容体の欠損が認知機能に保護的に働く可能性が示唆された。一方、Mas 受容体と AT<sub>2</sub>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 AT<sub>2</sub>受容体の相互作用が関係している可能性が示唆された。

本論文の公開審査会は、平成 30 年 2 月 6 日に開催された。申請者は、本研究の意義と内容について英語で明確に発表した。各審査員からは、認知機能評価法の妥当性、慢性と急性の脳血流低下の違い、全身 Mas 受容体 KO であることによる他臓器を介した影響の可能性、Mas 受容体 KO による認知機能保護作用のメカニズム、アゴニストを含めた Mas 受容体を標的とした臨床応用の可能性等についての広範に渡る質問がなされた。申請者は、これらに対し、いずれにも的確に回答した。審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。