

学位論文要旨

氏名 佃 架奈

論文名 認知機能障害に対するレニン・アンジオテンシン系よりのアプローチ

学位論文要旨

【背景】わが国では高齢化とともに認知症患者の急激な増加が進行しており、その予防対策や治療法の確立が急務となっている。高血圧や糖尿病が認知機能を低下させることが多数報告されており、生活習慣病が認知機能障害発症の危険因子であることが明らかとなりつつある。ところで、レニン・アンジオテンシン (RA) 系は血圧の調節だけでなく、インスリン抵抗性発症にも関与していることが知られている。最近の臨床研究、コホート研究によりアンジオテンシン II 型受容体拮抗薬 (ARB) が、認知症の発症、進展を他の降圧薬に比べて強く抑制することが知られてきている。我々の研究室では、RA 系が血管、神経に及ぼす影響についての研究を継続して行っているが、ARB 投与による認知機能障害改善機構に関してはいまだ不明なところが多い。

【目的】ARB による認知機能低下改善機構を 2 型糖尿病マウスモデル、アルツハイマーマウスモデルで、検討することを目的とした。

【方法】**実験 1** ; 2 型糖尿病マウスモデルの KK- A^y マウスと、対照として野生型マウス (C57BL/6J) を用いた。ARB のカンデサルタンは血圧に影響を与えない量を混餌で投与した。認知機能は毎週 1 回、電撃回避試験により評価し、コレステロール・血糖値を比色法で、インスリン値を ELISA 法で測定した。また、脳内の mRNA の発現をリアルタイム PCR 法で検討した。

実験 2 ; ddY マウスの脳室内に 200 pM のアミロイドベータ ($A\beta$) を投与し、アルツハイマー病モデルを作製した。 $A\beta$ 投与の 2 週間前より、peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ の活性化作用を持つ ARB のテルミサルタンを血圧に影響を与えない濃度で飲水で投与した。 $A\beta$ 投与から 4 週間後に Morris 水迷路による空間認知機能の試験を行った。脳血流を 2D レーザー血流計で、脳内の mRNA の発現をリアルタイム PCR 法で、脳内の $A\beta$ の沈着を ELISA 法で検討した。

【結果】**実験 1** ; 野生型マウスは電撃回避試験の回数とともに認知機能の上昇が認められたが、KK- A^y マウスではその上昇が認められず、14 週齢から認知機能の低下を認めた。8 週齢からカンデサルタンを投与すると、低用量 (0.001%)・高用量 (0.005%) どちらの群においても認知機能

氏名 佃 架奈

の上昇が認められた。低用量群では 15 週齢から、高用量群では 9 週齢から KK-A^y の無投与群との間に有意差が認められ、高用量群では野生型マウスとほぼ同程度の認知機能を示した。次に、すでに認知機能の低下が認められた KK-A^y マウスにおけるカンデサルタンの効果について検討を行ったところ、15 週齢からカンデサルタンを投与した群では認知機能の低下が有意に抑制された。カンデサルタンは KK-A^y マウスで認められる高血糖・高インスリン状態を改善した。KK-A^y マウスでは脳内のアンジオテンシン II₂ 型 (AT₂) 受容体の発現、神経分化を誘導する因子である MMS2 の発現が減少していたが、カンデサルタン投与によりその発現は有意に増加した。以上の結果から、カンデサルタンは高血糖やインスリン抵抗性の是正に加え、直接神経保護作用により、糖尿病に起因する認知機能の低下を予防する可能性が示唆された。

実験 2 ; PPAR- γ には、神経保護、血管保護作用が報告されているので以下の実験においては、内因性リガンドとして PPAR- γ 刺激作用を有するテルミサルタンを ARB として用い、RA 系と PPAR- γ のクロストークにも焦点を当てた。A β の脳室内投与により空間認知機能の顕著な低下が認められたが、テルミサルタン (0.35mg/kg/day) 投与によりその低下は有意に抑制された。一方、PPAR- γ のアンタゴニストである GW9662 (0.35mg/kg/day) を投与すると、テルミサルタンの認知機能改善作用は減弱された。また、テルミサルタン投与群では脳血流の有意な増加、炎症性サイトカインである TNF- α の有意な減少が認められ、GW9662 同時投与によりその効果は減弱した。脳内の A β の沈着について検討したところ、テルミサルタン投与群では他の群と比較して A β の沈着が有意に減少していた。これらのことから、テルミサルタンは脳血流の増加により、脳内投与された A β のクリアランスを増強し、脳内の A β 沈着を抑制すること、加えて、抗炎症作用により認知機能障害を抑制する可能性が示唆された。これらの作用には、PPAR- γ の活性化作用も関連していることが示唆された。

【結論】 以上の結果から、RA 系は糖尿病やアルツハイマー病に伴う認知機能の低下に関与しており、ARB の投与により、こうした認知機能の低下が抑制される可能性が示唆された。本研究は、今後さらに増加することが予想される認知症の予防対策や、新たな治療法の一つとして有益となることが期待される。

キーワード (3~5)	認知機能障害 レニン・アンジオテンシン系 アンジオテンシン III 型受容体拮抗薬
-------------	---