

学位論文審査結果の要旨

氏名	佃 架奈
審査委員	主査 前山 一隆 副査 満田 憲昭 副査 小原 克彦 副査 大蔵 隆文 副査 大沼 裕

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 審査結果の要旨

【目的】わが国では急速な高齢社会の進行とともに認知症患者が増加しており、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。最近の研究からレニン・アンジオテンシン(RA)系は血圧の調節だけではなく、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おり、アンジオテンシンⅡ1型受容体拮抗薬(ARB)が認知症の発症、進展を抑制することが報告されているがARB投与による認知機能障害改善の機構に関しては不明な点が多い。申請者は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、アルツハイマー病マウスモデルを用いて検討した。

【方法】実験(1)2型糖尿病マウスモデルとしてKK-A^y系マウスを用い、対照野生型マウス(C57BL/6j)と比較した。ARB(カンデサルタン)を混餌にて投与し、認知機能は毎週1回、電撃回避試験により評価した。

実験(2)アルツハイマー病モデルの作製にはアミロイドベータ(A β)200 pmolを*ddY*系マウスの脳室内に投与した。A β 投与の2週間前からperoxisome proliferator-activated receptor(PPAR)- γ の活性化作用を有するARB(テルミサルタン)を飲水にて投与し、A β 投与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。脳血流は2Dレーザー血流計で測定した。脳内のA β 沈着ならびに脳内のmRNAの発現はそれぞれELISA法、リアルタイムPCR法で検討した。いずれのARBも血圧に影響を与えない用量を用いた。

【結果】実験(1)野生型マウスでは電撃回避試験の回数を増すごとに認知機能の上昇が認められたが、KK-A^y系マウスでは上昇は認められず、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%）では15週齢から、高用量（0.005%）では9週齢から認知機能の上昇が認められ、高用量群では野生型マウスと同程度の認知機能を示した。すでに認知機能の低下が認められた KK-A^y 系マウスに対し、カルデサルタンを15週齢から投与した群では認知機能の低下が有意に抑制された。カルデサルタンは KK-A^y 系マウスに認められる高血糖・高インスリン状態を改善した。KK-A^y 系マウスにおいて脳内のアンジオテンシン II 2型受容体受容体と神経分化誘導因子である methyl methanesulfonate sensitive 2 の発現が減少するが、カンデサルタン投与により発現は有意に増加した。

実験（2）ARBとして PPAR- γ 刺激作用を有するテルミサルタンを用い、RA系と PPAR- γ のクロストークを検討した。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 投与によりテルミサルタンの認知機能改善作用は減弱した。テルミサルタン投与群では脳血流の有意な増加と TNF- α の減少が認められたが、GW9662 同時投与によりその効果は減弱した。テルミサルタン投与群では脳内 A β の沈着が減少した。

【考察】 実験（1）より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）からテルミサルタンは脳血流の増加により A β のクリアランスを増すことで脳内の A β 沈着を抑制していると考えられる。さらに認知機能障害の抑制には抗炎症作用が関わっており、これらの作用には PPAR- γ の活性化が関与することが示唆された。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 投与が認知機能障害の改善につながると考えられる。

本学位審査は平成 25 年 9 月 27 日に開催され、申請者は、糖尿病によって誘発される認知機能障害ならびにアルツハイマー病による認知機能障害に対する ARB の改善作用についてそれぞれの疾患モデルマウスを用いて検討し、その成果を発表した。

（1）認知機能障害改善における ARB の血圧低下による影響、（2）血糖をコントロールすることにより認知障害が改善するか、（3）ヒトと実験モデルマウスの違いと使用したモデルマウスの選択、（4）それぞれの認知障害実験モデルの解析手法の違い、（5）A β 脳室内投与後の沈着部位、（6）他の ARB 製剤との比較、等について質疑応答があり、申請者は的確に答えた。

申請者が糖尿病やアルツハイマー病の疾患モデルマウスを用いて ARB の認知機能障害を抑制する機序を分子生化学ならびに薬理学的手法から明らかにした点は特記でき、急速な高齢化社会の進行に伴う認知症患者の増加に対し、認知機能障害の予防・治療の面で大いなる寄与をもたらす点を評価し、審査員は全員一致で本研究が学位(医学)に値すると判定した。