

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏 名	王 小 俐
審 査 委 員	主査 田中 潤也 副査 今井 祐記 副査 大蔵 隆文 副査 小笠原 正人 副査 越智 博文

論 文 名

アンジオテンシン変換酵素2の欠損によりマウス認知機能は低下する。

審査結果の要旨

【背景と目的】

古典的なレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RA) 系は、アンジオテンシン変換酵素 ACE/アンジオテンシン II (Ang II)/Ang II 1 型受容体 (AT1) を介して、心臓血管系だけでなく、中枢神経系にも影響を及ぼす。最近、ACE2/Ang-(1-7)/Mas 受容体系が、RA 系の心血管系に対する作用に拮抗することで注目されるようになった。Ang-(1-7) は、ACE2 の作用で、Ang I が Ang II に分解されることによって生じる。Ang-(1-7) は、Ang II の AT1 受容体を介した血圧上昇作用等に拮抗する。また、RA 系は、AT1 受容体を介して認知機能に影響することが報告されている。一方、ACE2/Ang-(1-7)/Mas 受容体系の認知機能に対する影響については十分分かっていない。本研究では、ACE2/Ang-(1-7)/Mas 受容体系の認知機能に対する役割を解明するため、ACE2 ノックアウトマウスを用いての検討を行った。

【材料と方法】

オス 10 週齢の C57BL6 野生型マウスと ACE2 ノックアウトマウスを用い、認知機能はモリス水迷路試験と Y 迷路試験を用いて検討した。脳血流量は、2 次元レーザー血流画像装置によって測定した。ヘマトキシリン・エオジン染色により脳細胞数を計測した。定量的リアルタイム PCR とウエスタンブロットティングにより mRNA 及びタンパク量を定量した。活性酸素産生量は、ジヒドロエチジウム染色により検討した。AT1 受容体拮抗薬テルミサルタンは飲水に溶解し経口投与、Ang-(1-7) は腹腔内投与した。

氏名 王小俐

【結果】

1. 野生型及び ACE2 ノックアウトマウスの間で、体重、脳重量、血圧に有意差はなかったが、心拍数はノックアウトマウスで増加していた。水迷路及び Y 迷路試験により、ノックアウトマウスで認知機能が低下していることが明らかになった。しかし、野生型とノックアウトマウスの間で、海馬の細胞数や脳血流量に有意な差はなかった。AT1、AT2、Mas 受容体 mRNA 発現を調べたところ、AT1 受容体の mRNA 発現がノックアウトマウスの海馬で上昇していた。活性酸素の産生と、その産生酵素 NADPH オキシダーゼのサブユニットである P22^{phox} 等の mRNA レベルも海馬で上昇していた。一方、SOD3 のタンパク質発現レベルはノックアウトマウスで減少していた。しかし、起炎症性メディエータの TNF α や MCP-1 の発現に変化はなかった。脳由来神経栄養因子(BDNF)の mRNA 及びタンパク質は、ノックアウトマウスで低下していた。Ang-(1-7)の腹腔内投与やテルミサルタンの経口投与はノックアウトマウスの認知機能を改善させたが、血圧には影響を及ぼさなかった。

【考察と結論】

ACE2 の欠損は、マウスの認知機能低下を引き起こした。この認知機能の低下の少なくとも一部は、活性酸素産生増加と BDNF の減少によると考えられた。Ang-(1-7)や AT1 受容体阻害剤の投与は認知機能を改善させたことと合わせると、ACE2/Ang-(1-7)/Mas 受容体系は、認知機能の低下を伴う神経疾患の新規治療の新たな標的になり得るものと考えられた。

本論文の公開審査会は、平成 28 年 7 月 13 日に開催され、申請者は RA 系、ACE2/Ang-(1-7)/Mas 受容体系に関する基本的な背景説明の後、豊富な実験データを明快なスライドを使って英語で分かりやすく発表した。発表後、審査委員からは以下のような質問や指摘がなされた。ACE2 ノックアウトマウスにおける AT1 受容体発現上昇のメカニズム、脳内での ACE2 発現細胞、ACE2 ノックアウトマウスの心拍数上昇、SOD3 ではなく、SOD1 や 2 の関与はあるのかどうか、海馬細胞数の変化がないにも関わらず認知機能改善がみられる理由、Ang-(1-7)の血漿中濃度、ノックアウトマウスで Ang-(1-7)や AT1 受容体阻害剤の投与が認知機能改善につながる理由、ノックアウトマウスで Ang-(1-7)が測定可能なレベルで産生されている理由、脳内での Mas 受容体発現、2 種類の行動実験を選択した理由など。これらの多彩な質問に対して、申請者は広い視野からの説明を行い、全般に非常に明快で丁寧な応答であった。

これらの活発な質疑応答や議論の全般を通じ、申請者は学位授与に値する十分な知識と見識を有することを示した。そのため、審査委員は本論文の意義を高く評価し、全員一致して博士（医学）の学位論文に相応しいと判断した。