

曹 成 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Chronic Angiotensin 1-7 Infusion Prevents Angiotensin-II-Induced Cognitive Dysfunction and Skeletal Muscle Injury in a Mouse Model of Alzheimer's Disease

(アンギオテンシン 1-7 の慢性投与はアルツハイマー病モデルマウスのアンギオテンシン II による認知機能障害と骨格筋傷害を抑制する)

近年の研究によって、アルツハイマー病は脳だけの疾患ではなく、全身性疾患であるとの考え方が生まれた。これに一致して、血圧調節に重要なレニン-アンギオテンシン系がアルツハイマー病に関与すると報告されるようになった。例えば、アンギオテンシン II (AII) の生成に働くアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬や、AII 受容体阻害薬の服用が認知症発症リスクを低減させることや、脳室内への AII 投与が野生型動物やアルツハイマー病モデル動物である 5XFAD マウスにおいて、脳血管アミロイド β ($A\beta$) 蓄積と認知障害を引き起こすことが報告されている。また、AII と反対の働きをすることで知られているアンギオテンシン 1-7 (A(1-7)) は、老齢 5XFAD マウスの認知機能を改善することが報告されている。しかし、これまで A(1-7) が AII の有害作用を減弱させるか否かに関して、研究した例はない。本研究は、主に 5XFAD マウスにおいて、全身投与した AII が引き起こす脳・心臓・骨格筋の傷害に対する A(1-7) の作用を明らかにする目的で行われた。

実験は三つの動物群を用いて行い、群間を比較することによって、AII の効果やそれに対する A(1-7) の効果を調べた。三つの動物群は、1) 生理食塩水投与群、2) AII 投与群、3) AII と A(1-7) の同時投与群であった。投与方法は浸透圧ポンプを用いて、4 週間に亘って全身投与した。結果、1) AII 投与が野生型マウスと 5XFAD マウスの両方において、高血圧を引き起こした。2) 5XFAD マウスに対する AII 投与が、空間学習、空間記憶および巣作りに障害を生じさせ、大脳血流の低下、皮質動脈における $A\beta$ 蓄積、海馬の炎症と細胞脱落、および腓腹筋の萎縮を引き起こした。3) AII と同時に投与した A(1-7) は、脳と骨格筋に対する AII の有害効果を減弱させたが、血圧の変化に影響を与えなかった。4) AII によって心臓左室肥大が引き起こされたが、それに対する A(1-7) の効果は見られなかった。

審査では、1) AII と A(1-7) に注目した理由、2) AII と A(1-7) の投与量の妥当性と用量依存性の有無、3) AII による細胞死・脳血流低下・血管 $A\beta$ 蓄積の分子メカニズム、4) A(1-7) が AII の効果を減弱させるメカニズム、5) $A\beta$ 除去に関わるタンパク質に対する AII と A(1-7) の影響、6) $A\beta$ mRNA の変化の有無、7) アルツハイマー病発症のメカニズムおよび AII・A(1-7) とアルツハイマー病との関係、8) ACE と $A\beta$ 蓄積との関係、9) 器官によって A(1-7) の効果が異なる理由、10) 動物の月齢による影響、11) 脳以外の器官も研究した理由、12) A(1-7) の臨床応用の可能性、13) 骨格筋の萎縮が行動テストに対する影響、などについて質疑応答が行われ、申請者からは概ね適切な回答が得られた。

本研究はアルツハイマー病モデルマウスにおいて、AII の脳に対する有害作用と、その作用を A(1-7) によって減弱できることを示し、レニン-アンギオテンシン系がアルツハイマー病に関与するさらなる証拠を示したことで、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 知覚生理学担当教授

宋 文 杰