

学位授与番号：乙 3224 号

氏 名：高根 絃希

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 5 月 9 日

学位論文名：

Detrimental effects of centrally administered Angiotensin II are enhanced in a mouse model of Alzheimer's disease independently of blood pressure.

(アルツハイマー病モデルマウスに対する脳室内アンジオテンシン II 投与による
血圧非依存性の影響)

学位論文審査委員長：教授 井口保之

学位論文審査委員：教授 靱山俊彦 教授 吉村道博

論文要旨

氏名	高根 紘希	指導教授名	横尾 隆
主論文			
<p>Detrimental effects of centrally administered Angiotensin II are enhanced in a mouse model of Alzheimer's disease independently of blood pressure. (アルツハイマー病モデルマウスに対する脳室内アンジオテンシン II 投与による 血圧非依存性の影響)</p> <p>Koki Takane, Yu Hasegawa, Bowen Lin, Nobutaka Koibuchi, Cheng Cao, Takashi Yokoo, Shokei Kim-Mitsuyama.</p> <p>Journal of the American Heart Association. 2017; 6: e004897.</p>			
要旨			
<p>【背景・目的】アルツハイマー病(AD)患者は認知機能低下だけでなく、筋肉量(サルコペニア)や心機能低下を含めた多臓器障害を来すことが示唆されている。脳内のレニン・アンジオテンシン系(RAS)の賦活化が認知機能障害を惹起することが示唆されていることから、本研究ではADの認知機能と臓器障害における脳内RASの賦活化の影響について検討した。</p> <p>【方法】ADモデルマウスである5XFADマウスと野生型マウス(WTマウス)をそれぞれ、(1)vehicle(生理食塩水)投与群、(2)アンジオテンシンII(ATII)投与群に分け、浸透圧ミニポンプにて4週間、脳室内持続注入を施行した。経時的に血圧、体重を測定し、Morris水迷路試験(認知機能の評価)およびRotarod試験(運動機能の評価)、脳血流測定を施行した。さらに脳、腓腹筋および左心室における臓器障害の程度について病理・免疫組織学的に比較検討した。</p> <p>【結果】ATII投与による血圧上昇への影響はWTマウスと5XFADマウス間で差はなかった。一方、ATII投与によって5XFADマウスでは認知機能が有意に低下したが、WTマウスでは低下しなかった。さらに、ATIIは5XFADマウスで海馬のマクロファージ浸潤を増加し、血液脳関門の破綻、脳皮質動脈でのアミロイドβの沈着増加を惹起したが、WTマウスでは認めなかった。ATIIにより5XFADマウスでは筋力低下、腓腹筋線維の萎縮、腓腹筋におけるマクロファージの浸潤増加を認めたが、WTマウスでは認めなかった。一方、ATIIによる左心室肥大や心筋の線維化はWTマウスでのみ認められ、5XFADマウスでは認めなかった。</p> <p>【結語】ADモデルマウスは脳室内ATII持続投与によって認知機能低下が惹起されやすく、ADモデルマウスの脳内RAS賦活化に対する脆弱性は海馬における炎症と酸化ストレスの亢進、そして脳血管におけるAβの沈着と関連していた。またADモデルマウスでは、脳室内ATII投与によって引き起こされた高血圧に対する心臓の代償性変化が起きづらく、脳室内ATII投与にて認知機能が低下するのに伴いサルコペニア(運動機能低下と筋萎縮)が進行する傾向にあった。これらによりADにおける心臓および骨格筋の障害に対する脳内ATIIの潜在的な寄与が示唆された。</p>			

学位論文審査結果の要旨

高根 紘希氏は本学内科学講座 腎臓・高血圧 横尾 隆教授の指導のもとで研究を実施した。高根氏の学位申請論文は主論文1編からなり、学位申請論文題名は「アルツハイマー病モデルマウスに対する脳室内アンジオテンシン II 投与による血圧非依存性の影響」である。成果は2017年 *Journal of the American Heart Association* 誌 (impact factor 5.177) 第6巻4号に発表された。学位申請論文の内容は別添資料を参照されたい。以下、審査委員会における審査結果を報告する。

平成30年4月24日、審査委員長 井口 保之および靱山 俊彦、吉村 道博両審査委員の出席のもとに公開学位審査会を実施した。高根氏から研究概要を発表し、引き続き口頭試験を実施した。口頭試験においては以下の質問があった。1) 抗体反応を用い神経障害部位の同定を進めたか、2) 脳室内投与した AT-II の作用点、3) 脳室内投与でなぜ尿量が増加するか、4) 食塩の嗜好性変化について、5) なぜ心肥大がおきないのか、6) 他のホルモンの変化について、7) 心拍数の変化について、8) AD モデルマウスで認知機能障害が進行した理由について、など多数の質疑応答を行った。

これらの質問に対して、高根氏は適切に回答するとともに、関連する知見について幅広く意見を述べ、学位申請論文の内容に関する有益な議論を展開した。その後、審査委員会において慎重に審議した結果、高根氏の研究は、認知機能障害、サルコペニア、心機能障害など高齢化社会における重要な課題に対し、基礎研究の立場から新たな知見を示し得たと判断した。審査委員は本研究内容を学位論文として価値があるものと判定する次第である。