

京都大学	博士（薬学）	氏名	抱 将史
論文題目	血管性認知障害におけるグリア細胞の病態生理学的役割の解明		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>認知症や加齢に伴う認知機能低下は超高齢社会の現代において増加の一途を辿っており、精力的に取り組むべき喫緊の課題となっているものの、その創薬開発の多くは難航している。血管性認知障害は血管病変に起因する認知機能障害で、軽度認知障害からアルツハイマー病や血管性認知症を含む様々な認知症で認められる。血管性認知障害の一因として、加齢や生活習慣病などに伴い認められる慢性的な脳血流の低下（慢性脳低灌流）が挙げられ、あらゆる型の認知症の早期から認められることから認知症の治療を目指す上で無視することのできない病態と考えられるようになってきた。Transient receptor potential (TRP) チャネルはリガンド作動性カチオンチャネルの一群であり、その一部は脳内でグリア細胞に広く分布し、中枢神経系 (CNS) 炎症や活性酸素種などを感知することが知られている。本研究の第1章および第2章では加齢および血管性認知障害におけるTRPM2およびミクログリアに、第3章では血管性認知障害におけるTRPA1とアストロサイトに着目して以下の検討を行った。</p> <p>第1章 加齢に伴う認知機能低下におけるTRPM2の役割</p> <p>加齢に従い、脳血管機能が低下し、CNS炎症を伴う認知機能低下が認められることが知られているもののその詳細なメカニズムは明らかではなかった。そこで本章では、加齢に伴う認知機能の低下やCNS炎症に対して、炎症応答への関与が知られるTRPM2に着目し、高齢マウスを用いた検討を行った。野生型の高齢マウスで認められる認知機能低下、白質傷害、神経細胞数の減少、ミクログリア活性化、炎症性サイトカイン発現の増加がTRPM2遺伝子欠損高齢マウスでは認められなかった。以上の結果より、加齢に伴う認知機能低下にTRPM2が関与することが明らかとなった。</p> <p>第2章 血管性認知障害におけるミクログリアの役割</p> <p>慢性脳低灌流誘発の血管性認知障害において、CNS炎症が認められることが知られていることから、CNSの免疫担当細胞であるミクログリアに着目して研究を行った。慢性脳低灌流誘発血管性認知障害マウスモデルとして微小金属コイル装着による両側総頸動脈狭窄 (BCAS) 処置を施した。血管性認知障害におけるミクログリアの関与を直接的に検討するためミクログリア除去薬のPLX3397を用いた検討を行ったところ、BCAS処置により認められる認知機能障害、白質傷害、ミクログリア活性化、炎症性サイトカイン発現の増加が、PLX3397投与群で抑制された。以上の結果より、血管性認知障害の病態増悪にミクログリアが寄与していることが明らかとなった。</p> <p>第3章 血管性認知障害におけるアストロサイトのTRPA1による保護機能</p> <p>第2章までに血管性認知障害における炎症応答を介した病態増悪メカニズムの一端を明らかにした一方、慢性脳低灌流の早期では認知機能障害が認められないことから、生体に保護メカニズムが備わり機能していると考えた。脳内のアストロサイトなどに発現するTRPA1は僅かな活性酸素種を感知するバイオセンサーとして機能することから、標的分子としてTRPA1に着目して検討を行った。TRPA1欠損マウスおよびアストロサイト特異的TRPA1欠損マウスではBCAS処置により野生型マウスより早期から認知機能障害、白質傷害が認めら</p>			

れた。さらにTRPA1刺激薬の投与により、野生型マウスのBCAS処置後期で認められる認知機能障害、白質傷害が抑制された。野生型マウスではBCAS処置によりアストロサイトの活性化およびアストロサイトでの白血球阻止因子 (LIF) の発現増加を認めたのに対し、TRPA1欠損マウスでは認められなかった。さらに、H₂O₂でTRPA1を刺激した野生型マウス由来初代培養アストロサイトでもLIFの遺伝子発現の増加が認められ、その培養上清が初代培養オリゴデンドロサイト前駆細胞のミエリン化を促進した一方で、TRPA1欠損マウス由来細胞ではこれらの作用は認められなかった。また、H₂O₂でTRPA1を刺激した野生型マウス由来初代培養アストロサイトの培養上清によるミエリン化促進作用は抗LIF中和抗体の処置により抑制された。以上の結果より、アストロサイトのTRPA1を介したLIFの増加により、ミエリン化が促進され血管性認知障害に対して保護的に機能していることが明らかとなった。

以上、著者はマウスモデルを用いて、血管性認知障害におけるグリア細胞の病態生理学的役割の一端を明らかにし、さらにその制御分子としてTRPチャネルの関与を見出した。本研究の成果は、血管性認知障害が関与する様々な中枢神経疾患の病態解明および新薬の創出に資する重要な基礎的知見を提供するものである。

(論文審査の結果の要旨)

認知症や加齢に伴う認知機能低下は超高齢社会の現代において増加の一途を辿っており、精力的に取り組むべき喫緊の課題となっているものの、その創薬開発の多くは難航している。血管性認知障害は血管病変に起因する認知機能障害で、軽度認知障害からアルツハイマー病や血管性認知症を含む様々な認知症で認められる。血管性認知障害の一因として、加齢や生活習慣病などに伴い認められる慢性的な脳血流の低下（慢性脳低灌流）が挙げられ、あらゆる型の認知症の早期から認められることから認知症の治療を目指す上で無視することのできない病態と考えられるようになってきた。Transient receptor potential (TRP) チャネルはリガンド作動性カチオンチャネルの一群であり、その一部は脳内でグリア細胞に広く分布し、中枢神経系 (CNS) 炎症や活性酸素種などを感知することが知られている。本研究の第1章および第2章では加齢および血管性認知障害における TRPM2 およびミクログリアに、第3章では血管性認知障害における TRPA1 とアストロサイトに着目して以下の検討を行った。

第1章 加齢に伴う認知機能低下における TRPM2 の役割

加齢に従い、脳血管機能が低下し、CNS炎症を伴う認知機能低下が認められることが知られているもののその詳細なメカニズムは明らかではなかった。そこで本章では、加齢に伴う認知機能の低下やCNS炎症に対して、炎症応答への関与が知られるTRPM2に着目し、高齢マウスを用いた検討を行った。野生型の高齢マウスで認められる認知機能低下、白質傷害、神経細胞数の減少、ミクログリア活性化、炎症性サイトカイン発現の増加がTRPM2遺伝子欠損高齢マウスでは認められなかった。以上の結果より、加齢に伴う認知機能低下にTRPM2が関与することが明らかとなった。

第2章 血管性認知障害におけるミクログリアの役割

慢性脳低灌流誘発の血管性認知障害において、CNS炎症が認められることが知られていることから、CNSの免疫担当細胞であるミクログリアに着目して研究を行った。慢性脳低灌流誘発血管性認知障害マウスモデルとして微小金属コイル装着による両側総頸動脈狭窄 (BCAS) 処置を施した。血管性認知障害におけるミクログリアの関与を直接的に検討するためミクログリア除去薬のPLX3397を用いた検討を行ったところ、BCAS処置により認められる認知機能障害、白質傷害、ミクログリア活性化、炎症性サイトカイン発現の増加が、PLX3397投与群で抑制された。以上の結果より、血管性認知障害の病態増悪にミクログリアが寄与していることが明らかとなった。

第3章 血管性認知障害におけるアストロサイトのTRPA1による保護機能

第2章までに血管性認知障害における炎症応答を介した病態増悪メカニズムの一端を明らかにした一方、慢性脳低灌流の早期では認知機能障害が認められないことから、生体に保護メカニズムが備わり機能していると考えた。脳内のアストロサイトなどに発現するTRPA1は僅かな活性酸素種を感知するバイオセンサーとして機能することから、標的分子としてTRPA1に着目して検討を行った。TRPA1欠損マウスおよびアストロサイト特異的TRPA1欠損マウスではBCAS処置により野生型マウスより早期から認知機能障害、白質傷害が認められた。さらにTRPA1刺激薬の投与により、野生型マウスのBCAS処置後期で認められる認知機能障害、白質傷害が抑制された。野生型マウスではBCAS処置によりアストロサイトの活性化およびアストロサイトでの白血球阻止因子 (LIF) の発現増加を認めたのに対し、TRPA1欠損マウスでは認められなかった。さらに、H₂O₂でTRPA1を刺激した野生型マウス

由来初代培養アストロサイトでもLIFの遺伝子発現の増加が認められ、その培養上清が初代培養オリゴデンドロサイト前駆細胞のミエリン化を促進した一方で、TRPA1欠損マウス由来細胞ではこれらの作用は認められなかった。また、H₂O₂でTRPA1を刺激した野生型マウス由来初代培養アストロサイトの培養上清によるミエリン化促進作用は抗LIF中和抗体の処置により抑制された。以上の結果より、アストロサイトのTRPA1を介したLIFの増加により、ミエリン化が促進され血管性認知障害に対して保護的に機能していることが明らかとなった。

以上、著者はマウスモデルを用いて、血管性認知障害におけるグリア細胞の病態生理学的役割の一端を明らかにし、さらにその制御分子としてTRPチャネルの関与を見出した。本研究の成果は、血管性認知障害が関与する様々な中枢神経疾患の病態解明および新薬の創出に資する重要な基礎的知見を提供するものである。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。また、令和5年2月14日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降