

京都大学	博士（医 学）	氏 名	鷲 田 和 夫
論文題目	Nonhypotensive Dose of Telmisartan Attenuates Cognitive Impairment Partially Due to Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Activation in Mice With Chronic Cerebral Hypoperfusion (非降圧量のテルミサルタンはPPAR- γ 活性化作用を部分的に介して マウス慢性脳低灌流モデルの認知機能障害を軽減する)		
(論文内容の要旨)			
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の 1 種であるテルミサルタンはレニン-アンジオテンシン系の抑制による降圧作用に加えて、PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ) 活性化による多面的な効果を持つ事が知られている。レニン-アンジオテンシン系をターゲットにした薬剤は血管性認知症やアルツハイマー病を改善する可能性が SCOPE 試験などの大規模臨床試験で示唆されている。しかし、PRoFESS 試験ではテルミサルタンによる認知機能改善効果が認められなかった。その理由の 1 つとして、テルミサルタンによる過度な降圧・脳血流低下が認知機能を悪化させた可能性があると言われている。そのため本研究では、血管性認知症モデルであるマウス慢性脳低灌流モデルに非降圧量と降圧量のテルミサルタンを投与し、その効果を検討した。 まず、非観血式血圧測定器とレーザースペックル脳血流画像化法により収縮期血圧と脳血流の経時的変化を解析した。マウス慢性脳低灌流モデルにおいて非降圧量テルミサルタン投与群と非投与群では収縮期血圧と脳血流に差はなかったが、降圧量テルミサルタン投与群では有意に収縮期血圧と脳血流が低下した。 次に、慢性脳低灌流により惹起される、脳梁傍正中部や前交連といった白質における炎症を評価するために、星状膠細胞とミクログリアの免疫組織化学画像を解析した。非降圧量テルミサルタンは非投与群に比べ有意に星状膠細胞とミクログリアの活性化を抑制した。この効果は PPAR-γ 拮抗薬の共投与により部分的に相殺されたことから、テルミサルタンの抗炎症作用に PPAR-γ が関与している事が示唆された。一方、降圧量テルミサルタンはその著明な脳血流低下作用により逆に炎症を悪化させた。 更に Klüver-Barrera 染色により白質の脱髄性変化を評価した。非降圧量テルミサルタンは慢性脳低灌流に伴う脱髄性変化を有意に抑制した。この白質保護効果も PPAR-γ 拮抗薬の共投与により部分的に抑制された。抗 GST-π 抗体で乏突起膠細胞を評価したところ、非降圧量テルミサルタンは乏突起膠細胞の減少を阻止した。一方で、降圧量テルミサルタンは白質病変を悪化させた。 マウス脳における MCP-1 やTNF-α といった炎症性サイトカインの mRNA 発現量をリアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法で定量したところ、慢性脳低灌流により増加した炎症性サイトカインの mRNA 発現量が非降圧量テルミサルタンにより抑制された。 次に脳血管内皮に生じる酸化ストレスを抗 8-OHdG 抗体で評価した。慢性脳低灌流により脳血管内皮に生じた著明な酸化ストレス障害は、非降圧量テルミサルタン投与により有意に抑制されたが、PPAR-γ 拮抗薬の共投与により部分的に相殺された。			

最後に作業記憶を Y 迷路試験で評価した。作業記憶は、偽手術群に比べマウス慢性脳低灌流モデルで有意に悪化した。この障害は非降圧量テルミサルタンで改善するも、PPAR-γ 拮抗薬の共投与により部分的に相殺され、その一方で降圧量テルミサルタンにより悪化した。 近年、脳血管内皮細胞が乏突起膠細胞の生存と増殖を促す栄養因子を放出し、白質を保護するという‘oligovascular protection’という概念が提唱されている。本研究の結果は非降圧量テルミサルタンが抗炎症・抗酸化作用により血管内皮を保護し、‘oligovascular protection’を介して白質を保護した可能性を示唆している。
(論文審査の結果の要旨) 血管性認知症を模倣するマウス慢性脳低灌流モデルに対し、アンジオテンシンII 受容体拮抗薬の1種で、PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ)活性化作用を有するテルミサルタンを投与し、その効果を検討した。 免疫組織化学染色および Klüver-Barrera 染色により慢性脳低灌流に伴う白質病変を評価したところ、非降圧量テルミサルタン (1 mg/kg/日)は非投与群に比べ有意に白質病変を緩和した。この効果は PPAR-γ 拮抗薬の共投与により部分的に相殺されたことから、テルミサルタンの白質病変緩和作用に PPAR-γ が関与している事が示唆された。一方、降圧量テルミサルタン (10 mg/kg/日)は脳血流低下作用により逆に白質病変を悪化させた。 炎症性サイトカインの mRNA 発現量をリアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法で定量したところ、慢性脳低灌流により増加した脳内炎症性サイトカインの mRNA 発現量は非降圧量テルミサルタンにより有意に抑制された。また、慢性脳低灌流により脳血管内皮に生じた酸化ストレス障害も非降圧量テルミサルタン投与により抑制された。 マウスの作業記憶を Y 迷路試験で評価したところ、慢性脳低灌流で障害された作業記憶は非降圧量テルミサルタンで改善したが、PPAR-γ 拮抗薬の共投与により部分的に相殺され、その一方で降圧量テルミサルタンにより悪化した。 本研究の結果は非降圧量テルミサルタンがレニン-アンジオテンシン系の抑制および PPAR-γ 活性化作用を部分的に介する抗炎症・抗酸化作用によりマウス慢性脳低灌流モデルの白質病変および作業記憶障害を軽減した可能性を示唆している。 以上の研究は血管性認知症の病態機序の解明に貢献しその治療法の開発に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 22 年 12 月 24 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降