

審査の結果の要旨

氏名 橋詰 剛

本研究は腹部大動脈瘤の誘導により惹起される血管炎症が認知機能やシナプス機能に与える影響について明らかにするため、若齢・中齢 C57BL/6J マウス及び老化促進モデルマウス (SAMP8) に対し、腹部大動脈への塩化カルシウムの塗布とアンジオテンシン II の持続皮下投与 (CaCl<sub>2</sub>+AngII) による腹部大動脈瘤モデルを用いる事で、加齢に伴う血管炎症が認知機能やシナプス機能に及ぼす影響に関して検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. C57BL/6J マウスにおける脳と大動脈の正常老化に関する検討の結果、若齢(3ヶ月)、中齢(12ヶ月)、老齢(24ヶ月)の C57BL/6J マウスにおける脳の老化では老齢マウスでのみ Morris 水迷路試験によって測定される空間記憶能力やシナプス伝達強度(fEPSP slope)が低下していた。また、海馬の Nissl 染色および NeuN 染色による観察では老齢マウスで海馬 CA3 領域における神経細胞数が低下しており、更に抗 Iba1 抗体、抗 MHC II 抗体の免疫染色によりマイクログリアの活性化、neuroinflammation を示した。大動脈の老化に関しては、老齢マウスにおいて EVG 染色により腹部大動脈径の軽微な拡大と線維組織の沈着を、抗 Mac3 抗体の免疫染色によりマクロファージの集積を示した。
2. 若齢 C57BL/6J マウスと中齢 C57BL/6J マウスに対して CaCl<sub>2</sub>+AngII 処置をおこなったところ、若齢マウスと比較して中齢マウスで著明な腹部大動脈の瘤化がみられ、中齢マウスの処置群で弾性線維の破壊と線維組織の沈着、弾性線維破壊部位へのマクロファージの集積を示した。なお、CaCl<sub>2</sub>+AngII 処置により、若齢マウスと中齢マウスは差異無く収縮期血圧が上昇していた。CaCl<sub>2</sub>+AngII 処置による血管炎症の惹起が認知機能・シナプス機能に与える影響については、中齢マウスの処置群でのみ空間記憶能力やシナプス伝達強度の低下を示した。さらに同群において、海馬 CA3 領域における神経細胞数の低下や、マイクログリアの活性化、neuroinflammation を確認した。なお、空間記憶能力と腹部大動脈径の間における負の相関関係を認めた。
3. 老化促進モデルマウスである SAMP8 と正常老化マウスである SAMR1(ともに 4ヶ月)に対しても CaCl<sub>2</sub>+AngII 処置をおこない、SAMP8 の CaCl<sub>2</sub>+AngII 処置群で腹部大動脈の瘤化、弾性線維の破壊と線維組織の沈着、弾性線維破壊部位へのマクロファージの集積を示した。さらに、同群で空間記憶能力とシナプス伝達強度の低下を確認し、空間記憶能力と腹部大動脈径の間に負の相関関係を認めた。

以上、本論文は腹部大動脈瘤の誘導により惹起される血管炎症が、加齢の因子と相まって **neuroinflammation** を介してシナプス機能と認知機能の低下をもたらす可能性について明らかにした。機序としては、大動脈瘤におけるマクロファージを介した血管炎症が海馬におけるマイクログリアの活性化を惹起し、シナプス機能・認知機能の障害を招いた可能性が考えられる。加齢に伴う血管炎症は脳の老化を促進しうる事が示唆され、血管炎症に起因する **neuroinflammation** を増強する液性因子や炎症性細胞の同定により、病的老化及び老化関連疾患の予防・治療への寄与が期待でき、学位の授与に値するものと考えられる。