

博士論文 (要約)

血管炎症の認知機能への影響を評価する

新たなモデルの構築

橋詰 剛

我が国は未曾有の超高齢社会を迎え、国民の3人に1人が65歳以上、5人に1人が75歳以上という「2025年問題」は喫緊の課題となっており、老化研究の重要さは論を俟たない。厚生労働省の発表では、心・脳血管疾患が死因の約25%(平成26年)、また、心・脳血管疾患と認知症が要介護の原因の約40%(平成22年)を占めており、特に心血管・脳の老化及び老化関連疾患に関する研究は社会的需要が増大している。

老化及び老化関連疾患の基盤として炎症が考えられており、“inflammaging”(inflammation + aging) という概念は近年注目されている。炎症は血管及び脳の老化においても中心的な役割を果たし、“inflammaging”ではマクロファージが中心的な役割を果たし、加齢により様々なストレスに晒されるとマクロファージからの炎症性サイトカイン分泌が亢進して老化を促進すると考えられている。血管老化は様々な臓器の老化に寄与し、特に血管老化と脳の老化との関連を示唆する臨床的な報告が近年増加している。しかし、血管老化を代表する病態の一つである腹部大動脈瘤と認知機能低下との関連を含めて、これらは臨床的な報告に限定されており、基礎的な研究による報告はほとんどない。

腹部大動脈瘤は、腹部大動脈の局所的な慢性炎症に伴う脆弱性に起因する腹部大動脈径の拡大を特徴とする。腹部大動脈瘤は血管老化・血管炎症を基盤とした臨床的に極めて重要な老化関連疾患であり、進展においてマクロファージを主体とする炎症細胞の浸潤、血管炎症が不可欠である。さらに、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は、血管の慢性炎症による老化を再現性高く評価

できるモデルである。

本研究では、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事を目的とした。若齢・中齢の C57BL/6J マウスに対して腹部大動脈瘤モデル (CaCl<sub>2</sub>+AngII) 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を行い、また、老化促進モデルマウス (SAMP8) に対する腹部大動脈瘤の誘導実験(CaCl<sub>2</sub>+AngII)においても、血管炎症が加齢の因子と相まって脳の老化に与える影響について検討した。

最初に、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を行った。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)の低下を認めた。また、海馬を Nissl 染色および NeuN 染色により観察し、老齢マウスでは海馬 CA3 領域における神経細胞数の低下を観察し、更に抗 Iba1 抗体、抗 MHC II 抗体の免疫染色を行った結果、マクログリアの活性化、**neuroinflammation** を確認した。大動脈の老化に関しては、EVG 染色により老齢マウスで腹部大動脈径の軽微な拡大と線維組織の沈着を観察し、抗 Mac3 抗体の免疫染色を行なってマクロファージの集積も観察した。

次に、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た。また、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認めた。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が低下していた。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は負の相関関係があった。

最後に、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 処置をおこなったところ、SAMP8 の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観察した。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は負の相関関係を認めた。

本研究では、腹部大動脈瘤の誘導により惹起される血管炎症が、加齢という因子と相まって、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。C57BL/6J マウスでは、若齢マウスと比べて中齢マウスにおいて著明な腹部大動脈瘤が誘導され、腹部大動脈瘤が誘導された中齢マウスでは海馬 CA3 領域での神経細胞数の減少、シナプス機能と認知機能の低下を確認した。同様に、老化促進モデルマウスである SAMP8 に

においても、正常老化マウスである SAMR1 と比較して著明な腹部大動脈瘤が誘導され、腹部大動脈瘤が誘導された SAMP8 ではシナプス機能と認知機能の低下を認めた。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。以上より、加齢に伴う血管炎症は脳の老化を促進する事が示唆され、血管炎症に起因する neuroinflammation を増強する液性因子の同定により、病的老化及び老化関連疾患の予防・治療に寄与する事が期待できる。