

血管性認知症モデルマウスの病態進行に対する酸化脂質の関与

阿部, 真紗美

<https://hdl.handle.net/2324/7182408>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (創薬科学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名	阿部 真紗美			
論 文 名	血管性認知症モデルマウスの病態進行に対する酸化脂質の関与			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	濱瀬 健司
	副 査	九州大学	教授	松永 直哉
	副 査	九州大学	准教授	石井 祐次
	副 査	九州大学	講師	山下 智大

論文審査の結果の要旨

血管性認知症 (VaD)は、脳血管障害を起因として生じる、アルツハイマー病に次いで患者数の多い認知疾患であり、若年性認知症の要因としては最多となっている。本疾患に対する承認薬は現状存在せず、有効な治療ターゲットが求められている疾患である。その一方で、脳は酸化されやすい多価不飽和脂肪酸を豊富に含む臓器であり、重量に対する酸素消費量が多いため、脂質過酸化反応が亢進しやすい環境下にある。実際に、VaD 患者や認知機能障害患者において脂質過酸化反応代謝産物の有意な増加、蓄積が観察されている。加えて、脂質過酸化反応によって生じる酸化脂質が神経細胞やオリゴデンドロサイトの細胞死を誘発すること、酸化脂質や代謝産物がミクログリアやアストロサイトの活性化を誘導し、その結果炎症反応が亢進することが報告されている。しかしながら、VaD 病態下で実際に酸化脂質がどのように関与しているのかは不明であった。

この VaD における酸化脂質の関与を明らかにするためには、病態下でいつ、どこでどのような酸化脂質が生成するかを明らかにする必要があると考えられる。実際に、脳は領域毎に脂質の組成が異なるため、傷害時にもその領域毎に異なる酸化脂質が生成することが想定できる。また実際に組織傷害時には多種の構造を有する酸化脂質が生成すると報告されている一方、その評価はほとんど急性的な病態モデルを用いて行われてきた。VaD のサブタイプとして最も患者の多い皮質下血管性認知症は慢性的な脳の低灌流が発症の要因となる。そのため、慢性病態を再現するモデルにおける酸化脂質の生成機構について評価する必要がある。

以上の背景から、申請者は、VaD の病態進行に対する酸化脂質の関与を明らかにするために、以下の研究を行った。

1) 脂質過酸化反応抑制剤による血管性認知症モデルマウスの病態保護効果

2) 血管性認知症モデルマウスにおける酸化脂質生成および化合物投与による抑制機構の解析

1) にて申請者は、所属研究室のスクリーニング評価にて探索された高い脂質過酸化反応抑制能を有する化合物の内、血液脳関門を通過可能である 2 種を選択した。VaD モデルである両側総頸動脈狭窄 (BCAS)モデルへ経口投与した結果、術後 4 週で生じる脳白質病変および作業記憶障害を各化合物が有意に抑制した。さらに、術後 1 週で生じるグリア細胞活性化マーカータンパクの発現量増加も化合物の投与により抑制された。以上、脂質過酸化反応抑制剤が病態保護を示したことより、VaD において脂質過酸化反応が有用な治療ターゲットとなり得ることを示した。

2) では、1) で用いた BCAS マウスを用いて、いつどこでどのような酸化脂質が生成するか調べることにした。脂質過酸化反応最終産物である 4-hydroxynonenal 修飾タンパクの発現を測定した結果、グリア細胞の活性化が観察される術後 1 週に脂質過酸化反応が最大となることが示唆された。生じた酸化脂質種の探索のため、BCAS マウスの術後 1 週までを経時的に、また脳部位ごとに測定した結果、術後 3 日および 1 週の脳梁において一部酸化ホスファチジルコリンの生成量増加が観察された。この術後 3 日において、1) で用いた化合物の内 1 種を投与したところ、さらなる酸化リン

脂質の生成量増加をもたらした一方で、リン脂質を分解して遊離脂肪酸の生成に関わる酵素ホスホリパーゼの一種の発現増加を抑制することを明らかにした。

以上、申請者は VaD モデルマウスを用いて、本疾患において脂質過酸化反応が有用なターゲットであることを提案し、慢性病態の初期に脂質過酸化反応が亢進することを示した。今後、VaD 病態下で増加した酸化リン脂質種について構造同定、分取、さらにはターゲット分子を合成することで、酸化脂質が疾患を誘導する作用点を明確に出来るであろう。さらに、本手法で用いた技術を用いることで、これまで酸化ストレスや脂質過酸化反応に関わっている可能性のある疾患に応用できることも期待される。以上の点から、申請者は博士（創薬科学）の学位を授与するに相応しいと判断した。