

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11084

研究課題名(和文) 一過性の脳虚血障害が脳内アミロイド 代謝と認知症発症に与える影響についての検討

研究課題名(英文) Effects of transient cerebral ischemia on intracerebral amyloid beta metabolism and cognitive decline

研究代表者

関 莉娟 (Min, Li-Juan)

愛媛大学・医学系研究科・講師

研究者番号：80726175

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は脳虚血がアミロイド(A $\beta$ )の存在下により、脳血管老化さらにA $\beta$  クリアランス障害を増加し、認知障害を悪化させる可能性及びアンジオテンシン(Ang) II受容体の一つであるAT2受容体の認知機能低下への抑制作用を検討することを目的とした。これらの結果により、A $\beta$  の存在下では脳虚血により、認知障害を悪化させることが示唆された。そのメカニズムとしては、脳血管老化を促進させることにより脳内炎症・酸化ストレスを増加すること、RAGEを介したA $\beta$  クリアランスを軽減することで脳内A $\beta$  と神経細胞障害が増加すると考えた。血管AT2受容体の活性化はこの認知障害を抑制する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、脳血管障害とADの病態を繋ぐメカニズムの一端が解明されるだけでなく、血管病の視点からも認知症の新しい予防・治療戦略に繋がるものと考えられる。例えば、A $\beta$  を標的とする効果的な開発には、脳血管機能の維持を考慮する必要があるというコンセプトの確立に貢献すると予想される。さらに、レニン-アンジオテンシン系(RAS)調節薬、例えば、Ang IIのAT1受容体阻害薬ARBやAT2受容体活性化剤C21は脳血管保護薬として、トランスレーショナル研究にあたり有効と考えられる。本研究結果は高齢者において、手術や麻酔後認知障害のメカニズムの解明にも結び付く可能性があり、大変有意義であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Our study examined the possibility that cerebral ischemia may increase A $\beta$ -induced cognitive decline by increasing cerebrovascular senescence and A $\beta$  clearance impairment, and the possible ameliorative role of angiotensin (Ang) II type 2 (AT2) receptor activation in this worsening of cognitive function. We demonstrated that cerebral ischemia potentially worsens A $\beta$ -induced cognitive decline involving enhancement of oxidative stress and inflammation, impairment of RAGE-mediated A $\beta$  clearance system, and exaggeration of cerebral A $\beta$  level and neuronal degeneration. AT2 receptor activation in the cerebrovasculature could play a preventive role in this worsening of cognitive function through inhibition of oxidative stress, inflammation, impaired RAGE-mediated A $\beta$  clearance system and neuronal degeneration.

研究分野：生化学・加齢・循環器疾患・脳神経疾患

キーワード：脳血管障害 脳虚血 A $\beta$  タンパク 認知障害 神経炎症 神経変性 AT2受容体 脳血管保護作用

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、超高齢社会の進展に伴って認知症患者が増加し、大きな社会問題となっており、発症の予防及び進展の抑制対策が急がれているが、発症後の対症療法が主であり、根本的な疾患の治療には繋がっていないのが実状である。認知症の原因の多くはアルツハイマー病と血管性認知症が占めるが、昨今血管障害を介して両者が密接に関連していることが報告されている。アルツハイマー病 (AD) はアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) 蛋白の脳組織への蓄積とタウ蛋白の貯留による神経細胞の破壊が原因と考えられている。近年、脳内  $A\beta$  の血管クリアランス経路が脳内  $A\beta$  の代謝に主要な役割を担っていることが示唆され、血管の低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 1 (LRP1)、serum response factor (SRF)、myocardin (MYOCD) が  $A\beta$  の血管クリアランスに関連していることが報告されている (J Neurosci 32:16458-16465, 2012) (Nat Cell Biol 11:143-153, 2009)。血管からの  $A\beta$  のクリアランス経路が破綻すると、脳内の毛細血管や小動脈の血管壁に沈着した  $A\beta$  は血管構造や機能に影響し、アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy, CAA) や血管障害を誘導すると考えられている。近年、動脈硬化などの加齢性血管病の発症・進展に血管平滑筋細胞の老化が深く関与していることが報告されているが、 $A\beta$  の代謝と血管細胞の老化が関連している可能性も示唆されている (FASEB J 24:2385-2395, 2010)。血管壁に  $A\beta$  が沈着することが血管細胞の老化に影響し、血管の機能が減弱あるいは破綻することにより、脳内で産生された  $A\beta$  が血管周囲の perivascular space からのクリアランス経路で排出され難くなり、脳内  $A\beta$  の蓄積がさらに亢進し、AD の病理が加速する可能性が考えられる。

(2) 最近、Langdon と Kocki らのグループは総頸動脈閉塞術による一過性全脳虚血を起誘導したラットを用いた検討において、T-maze 試験による認知機能が低下し、海馬の  $\beta$ -及び  $\gamma$ -セクレターゼと APP の発現が虚血後の時間とともに増加することを報告した (EJN 28:2310-2318, 2008) (J Alzheimers Dis 47:1047-1056, 2015)。一方で、周術期の低酸素血症や低炭酸血症、麻酔薬などが  $A\beta$  の産生・蓄積を促進し、AD の病理に関わることが示唆されている (J Alzheimers Dis 22:91-104, 2010)。こうしたことから、周術期において一過性の脳虚血が起きた場合、脳血管からの  $A\beta$  のクリアランスに影響を与えることにより、脳内の  $A\beta$  の蓄積の増加に繋がり、将来のアルツハイマー病発症の危険に繋がるのではないかと作業仮説を立てた。これまで、一過性の脳虚血が  $A\beta$  の代謝に関連し、AD 発症に繋がる可能性について、動物実験により検討した報告はほとんどないが、私たちはこれまでの先行実験から、脳室内  $A\beta$  投与後に一過性の全脳虚血を誘導するモデルマウスにおいて、 $A\beta$  投与のみ群や全脳虚血のみ群と比べて、脳室内  $A\beta$  投与下全脳虚血群において、認知機能が明らかに低下するという結果を見出し (図 1)、 $A\beta$  存在下で虚血が起こることにより顕著な認知機能の低下が誘導されることが示唆されている。故に、脳内の  $A\beta$  が血管障害によるクリアランスの低下に伴いより蓄積したり、 $A\beta$  産生に関するセクレターゼや APP などの発現が血管で増加したり、オートファジーに影響を及ぼしたりすることによって、脳内  $A\beta$  の蓄積がさらに亢進するという Vicious Cycle が存在する可能性が考えられる。

(3) レニン・アンジオテンシン系 (RAS) は血圧調節だけでなく生活習慣病に関与し、脳心血管障害に密接に関連することが知られている。これまでに我々は、アンジオテンシン (Ang) II が 1 型 (AT1) 受容体シグナルを介して血管平滑筋細胞老化に深く関与し、動脈硬化などの加齢性血管障害を促進することを報告してきた (Ageing Res Rev 8:113-121, 2009; Cardiovasc Res 76:506-516, 2007)。また、Ang II が AT1 受容体シグナルを介して認知機能を減弱することも報告した (Hypertension 59:1079-1088, 2012; Int J Hypertens 2012:169649, 2012; Hypertension 54:782-787, 2009; Hypertension 50:1099-1105, 2007)。一方、我々をはじめ昨今の多くの研究成果により、Ang II AT2 受容体は AT1 受容体の作用に拮抗することだけでなく独自のユニークな作用を有することがわかってきた (Am J Hypertens 29:727-736, 2016; PLoS One 7:e48387, 2012; Hypertension 51:1339-1344, 2008; Hypertension 48:141-148, 2006)。AT2 受容体は胎児期に発現が増大することや、正常成体では発現が限られているものの、脳梗塞や心筋梗塞などの虚血性臓器障害など、各種病的状態において発現が再び増加することが知られていることから、AT2 受容体による脳虚血後の脳血管保護作用が期待されている。最近、私たちの研究結果より血管老化、認知機能においても AT2 受容体シグナルの活性化が有益な作用を持つことが示唆された (J Am Soc Hypertens 9:250-256, 2015; Am J Hypertens 27:1036-1044, 2014; Eur J Pharmacol 724:9-15, 2014; Geriatr Gerontol Int 13:13-18, 2013; J Cereb Blood Flow Metab 32:248-255, 2012; Int J Hypertens 2012:169649, 2012; Hypertension 51:1339-1344, 2008; Hypertension 48:141-148, 2006)。

### 2. 研究の目的

血管障害によって誘導される  $A\beta$  の蓄積が、その後の AD や認知症の発症に繋がっているのではと仮説を立て、一過性の全脳虚血モデルを用いて、血管老化の促進・ $A\beta$  クリアランス機構の破綻・ $A\beta$  の脳内や血管への蓄積・神経細胞の破壊及びオートファジーの関与、さらに認知機能の低下に着目して検討し、特に RAS の関与に注目し、予防・治療法について探索することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### *In vitro* :

- (1) 10 週齢の雄性野生型 C57BL/6J (WT) マウスの脳より脳血管平滑筋細胞 (BVSMC) の初代培養。
- (2)  $\beta$  ガラクトシダーゼ (SA- $\beta$ -gal) 染色 :  $A\beta$  ( $A\beta$  1-40) の刺激で Ang II による BVSMC 老化の変化を SA- $\beta$ -gal 染色法により評価した。細胞は毎日刺激液を入れ替え、8 日間までの連続刺激を行った。
- (3) Dihydroethidium (DHE) 染色 : 酸化ストレスの関与性は dihydroethidium によるスーパーオキシドアニオンの産生により評価した。
- (4) ウェスタンブロット : 細胞周期制御因子 (p53, p21, p-Rb)、p-ERK、p-I $\kappa$ B、p-IKK $\alpha$ / $\beta$  の発現はウェスタンブロット法にて測定した。
- (5) ルシフェラーゼ活性アッセイ : NF- $\kappa$ B の活性はルシフェラーゼ活性アッセイにより評価した。

#### *In vivo* :

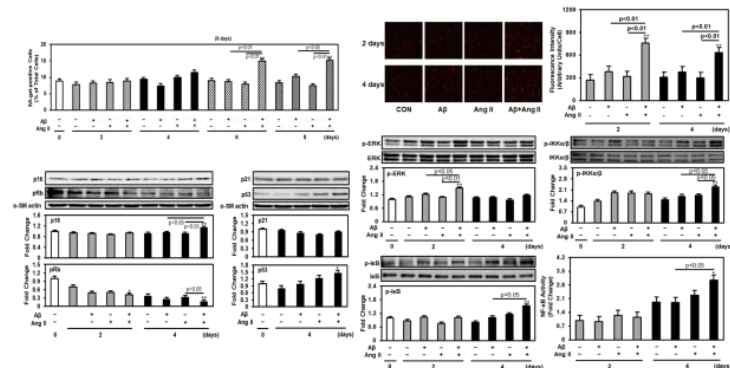
- (1) 動物 : 10~12 週齢の雄性野生型 C57BL/6J (WT) マウス及び血管平滑筋細胞特異的に AT2 受容体過剰発現マウス (SMAT2) を用いた。
- (2)  $A\beta$  投与合併一過性全脳虚血 ( $A\beta$ -虚血) モデルマウスの作製 :  $A\beta$  ( $A\beta$  1-40) の投与はマイクロシリンジポンプで脳室内に注射した。一過性全脳虚血は両側総頸動脈閉塞術 (BCCAO) による誘導した。 $A\beta$ -虚血モデルマウスの作製はまず  $A\beta$  1-40 を脳室内に投与し、1 日後 BCCAO を実施した。両側総頸動脈閉塞 15 分後両側の閉塞を解除し、脳虚血を回復させた。
- (3) モリス水迷路試験 :  $A\beta$  1-40 脳室内投与 3 週間後にモリス水迷路試験にて空間認知機能を評価した。
- (4) レーザードップラー法 : 脳血流量の変化を測定した。
- (5) Dihydroethidium (DHE) 染色 : 海馬酸化ストレスの変化は DHE によるスーパーオキシドアニオンの産生により評価した。
- (6) NADPH オキシダーゼ活性アッセイ : 酸化ストレスについて、海馬 NADPH オキシダーゼの活性はルミネッセンスアッセイにより評価した。
- (7) Real-time RT-PCR : 炎症因子、NADPH オキシダーゼサブユニット、アポトーシス因子、 $A\beta$  トランスポーターの発現は Real-time RT-PCR にて調べた。
- (8) ウェスタンブロット : 脳内  $A\beta$  1-40 のレベルはウェスタンブロット法にて調べた。
- (9) Hematoxylin-eosin (HE) 染色 : 海馬神経細胞の障害は HE 染色法により評価した。

### 4. 研究成果

#### 結果 :

#### *In vitro* :

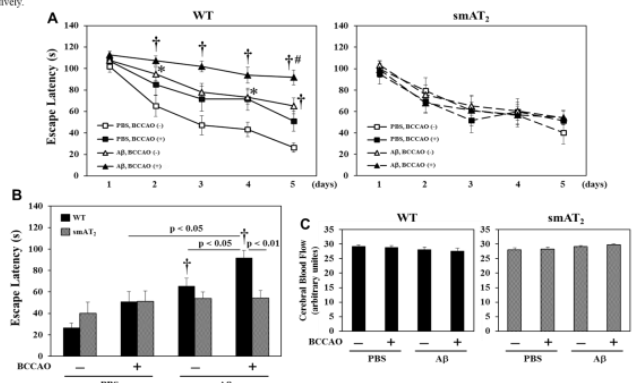
脳血管平滑筋細胞を用いて低濃度の  $A\beta$  1-40 と Ang II が相乗的に脳血管平滑筋細胞の老化を促進したことが認められた。そのメカニズムについては p-ERK-p16-pRb シグナル活性と酸化ストレスの増大、NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B 活性の増強が関与していることが示唆された (Figure 1)。



**Figure 1.** Combination treatment with Ang II and  $A\beta$  at lower doses synergistically induced BVSMC senescence. (A) Time course of SA- $\beta$ -gal activity stimulated by lower doses of  $A\beta$  (0.5  $\mu$ M/L) and/or Ang II (10 nM/L). Quantitative analysis is shown. Values are expressed as mean  $\pm$  SEM ( $n=3-6$  for each group). (B) Effects of lower doses of  $A\beta$  and/or Ang II on p16, p21, p53 and pRb expression after 2 and 4 days of stimulation ( $n=4-8$ ). (C) Effects of lower doses of  $A\beta$  and/or Ang II on superoxide anion levels after 2 and 4 days of stimulation. Superoxide anion levels were evaluated by DHE staining. Photographs in  $\times 100$  magnification were shown ( $n=3$  for each group). (D) Effects of lower doses of  $A\beta$  and/or Ang II on p-ERK, p-IKK $\alpha$ / $\beta$  and p-I $\kappa$ B expression after 2 and 4 days of stimulation ( $n=4-5$ ). (E) Effects of lower doses of  $A\beta$  and/or Ang II on NF- $\kappa$ B activity after 2 and 4 days of stimulation. NF- $\kappa$ B activity was assayed by dual-luciferase activity assay ( $n=5-11$  for each group). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  vs. Ang II (-)  $A\beta$  (-) at 2, 4, 6, 8 days, respectively.

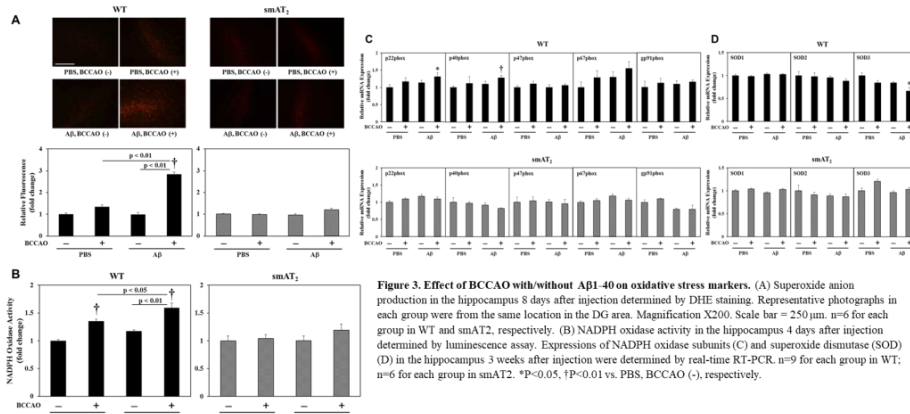
#### *In vivo* :

- (1) WT マウスにおいて、 $A\beta$  の投与では認知機能の低下が認められた。虚血マウスでは顕著な認知機能の低下は認めなかったが、興味深いことに、 $A\beta$ -虚血マウスでは対照マウスと比べて、認知機能が明らかに低下した。このことより、虚血と  $A\beta$  投与が少なくとも相加的な増大効果を有することが示唆された。一方、SMAT2 マウスでは、各群において認



**Figure 2.** Effect of BCCAO with/without  $A\beta$ 1-40 on cognitive function evaluated by MWM. Three weeks after injection, MWM was performed. Time courses of escape latency from day 1 to day 5 in MWM in WT and smAT2 (A) mice are shown. (B) Comparison of escape latency on day 5 between WT and smAT2 mice. Comparison of CBF is shown in (C). After the MWM, CBF was determined by laser speckle flowmetry. Quantification of the volume of mean CBF analyzed by computer software is shown. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs. PBS. BCCAO (-) in WT on day 2, 3, 4, and 5, respectively. # $P < 0.05$  vs. PBS. BCCAO (+) and  $A\beta$ . BCCAO (+) in WT on day 5, respectively.  $n=12$  in WT-PBS, BCCAO (-),  $n=12$  in WT-PBS, BCCAO (+),  $n=15$  in WT- $A\beta$ , BCCAO (-),  $n=14$  in WT- $A\beta$ , BCCAO (+),  $n=8$  in smAT2-PBS, BCCAO (-),  $n=9$  in smAT2-PBS, BCCAO (+),  $n=14$  in smAT2- $A\beta$ , BCCAO (-),  $n=14$  in smAT2- $A\beta$ , BCCAO (+).

知機能の低下が認められなかった。脳血流の変化は 2 種類のマウスの各群において差は認められなかった (Figure 2)。



**Figure 3. Effect of BCCAO with/without Aβ1-40 on oxidative stress markers.** (A) Superoxide anion production in the hippocampus 8 days after injection determined by DHE staining. Representative photographs in each group were from the same location in the DG area. Magnification X200. Scale bar = 250 μm. n=6 for each group in WT and smAT2, respectively. (B) NADPH oxidase activity in the hippocampus 4 days after injection determined by luminescence assay. Expressions of NADPH oxidase subunits (C) and superoxide dismutase (SOD) (D) in the hippocampus 3 weeks after injection were determined by real-time RT-PCR. n=9 for each group in WT; n=6 for each group in smAT2. \*P<0.05, †P<0.01 vs. PBS, BCCAO (-), respectively.

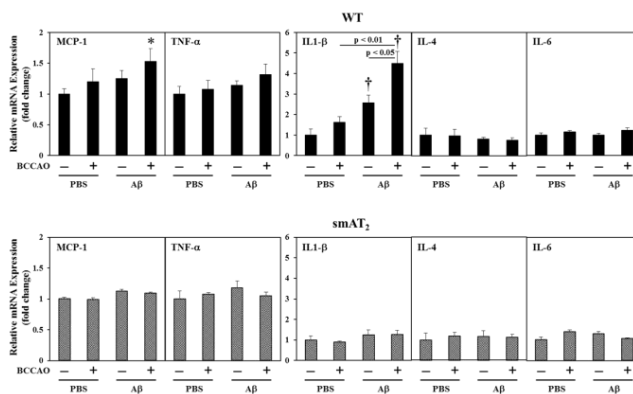
(2) WT マウスにおいて、虚血群や Aβ 投与群では、海馬の NADPH オキシダーゼ活性、NAD(P)H オキシダーゼサブユニットとスーパーオキシドジスムターゼ発現の顕著な変化が認められなかったが、Aβ-虚血群では NADPH オキシダーゼ活性と p22phox、p40phox 発現の有意な増加、SOD3 発現の有意な減少が認められた。この変化は SMAT2 マウスでは認められなかった (Figure 3)。

(3) WT マウスにおいて、虚血群や Aβ 投与群では、海馬の炎症因子発現の顕著な変化が認められなかったが、Aβ-虚血群では MCP-1、IL1-β 発現の有意な増加が認められた。この変化は SMAT2 マウスでは認められなかった (Figure 4)。

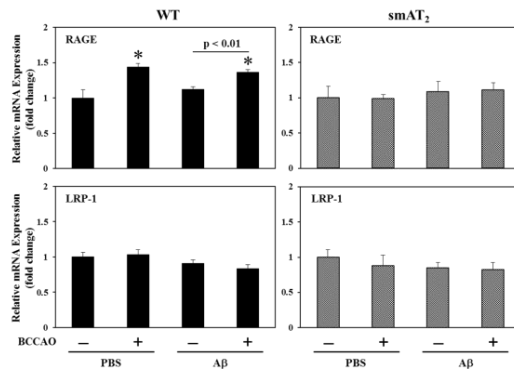
(4) WT マウスにおいて、虚血および Aβ-虚血マウスの海馬において Aβ トランスポーター、RAGE の発現が対照マウスに比べて、有意な増加が認められた。一方、LRP1 の発現では 2 種類マウスの各群の間に有意な差がなかった (Figure 5)。

(5) HE 染色で海馬の変性ニューロンを示すとされる pyknosis 現象とアポトーシス因子の発現を検討したところ、WT マウスにおいて、Aβ-虚血マウスでの海馬神経細胞の障害は虚血群や Aβ 投与群より増強したことが認められた。一方、SMAT2 マウスでは、各群において有意な神経細胞の障害が認められなかった (Figure 6)。

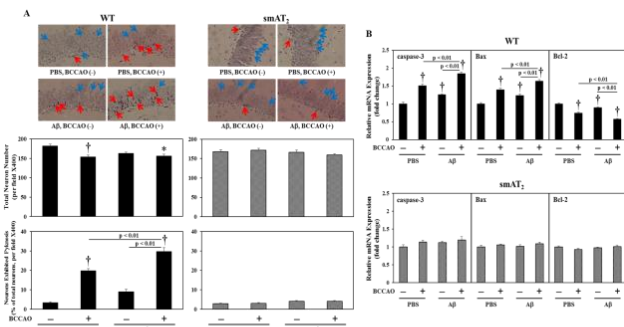
(6) WT マウスにおいて、Aβ-虚血マウスでの海馬の Aβ タンパク発現は虚血群や Aβ 投与群より増加したことが認められたが、SMAT2 マウスでは、この現象が認められなかった (Figure 7)。



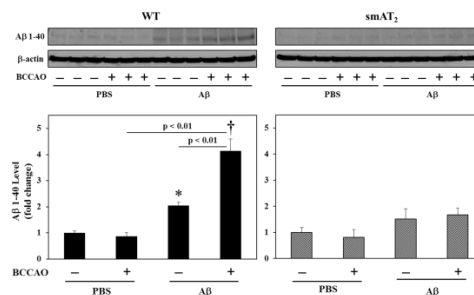
**Figure 4. Effect of BCCAO with/without Aβ1-40 on inflammatory markers.** mRNA expressions of inflammatory mediators in the hippocampus 3 weeks after injection were determined by real-time RT-PCR in WT and smAT2 mice. \*P<0.05, †P<0.01 vs. PBS, BCCAO (-), respectively. n=9 for each group in WT; n=6 for each group in smAT2.



**Figure 5. Effect of BCCAO with/without Aβ1-40 on Aβ transporters.** mRNA expressions of RAGE and LRP-1 in the hippocampus 3 weeks after injection by real-time RT-PCR in WT and smAT2 mice are shown. \*P<0.05 vs. PBS, BCCAO (-), n=6 for each group in WT and smAT2, respectively.



**Figure 6. Effect of BCCAO with/without Aβ1-40 on neuronal degeneration.** (A) Neuronal degeneration in the hippocampus 3 weeks after injection evaluated by histological analysis with HE staining. Representative photographs in each group were from the same location in the DG area. Magnification X400. Neurons with rich cytoplasm and round and slightly stained nucleus with relatively large and clear nucleolus formation indicate normal cells (blue arrow). Neurons shrunken with condensed and deeply stained nucleus indicate pyknotic cells (red arrow). Quantification of total neuronal cell number and percentage of pyknotic neurons calculated and analyzed at X400 are shown in (B) for each group in WT and smAT2, respectively. (B) Expressions of apoptosis genes in the hippocampus 3 weeks after injection by real-time RT-PCR. n=6 for each group in WT and smAT2, respectively. \*P<0.05, †P<0.01 vs. PBS, BCCAO (-), respectively.



**Figure 7. Effect of BCCAO with/without Aβ1-40 on Aβ1-40 protein level.** Aβ1-40 level in the hippocampus 3 weeks after injection was examined by Western blot analysis. Representative photographs are shown from different experiments. The bands of each group are shown for 3 different mice, respectively. The mean densitometric measurements of the bands were normalized by β-actin, and the data were expressed as fold change relative to the value of PBS, BCCAO (-) group. \*P<0.05, †P<0.01 vs. PBS, BCCAO (-), respectively. n=6 for each group in WT and smAT2, respectively.

#### サマリー：

WT マウスにおいては、 $A\beta$  の存在下で、脳虚血により炎症や酸化ストレスが増強した。また脳血管老化により発現が増加した RAGE を介した  $A\beta$  クリアランス機能が低下することで、海馬の神経細胞障害が増大し、認知機能がさらに悪化した。一方、血管平滑筋細胞特異的に AT2 受容体過剰発現マウス (SMAT2) を用いて、AT2 受容体の活性化は脳虚血と  $A\beta$  の相加的な認知機能の増悪化を抑制する可能性が示唆された。

#### 結論：

認知機能における、虚血性脳障害と  $A\beta$  が相加的な悪化効果を有する可能性が示唆された。また、AT2 受容体の活性化はこの認知機能の増悪化を抑制する可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kukida M, Mogi M, Kan-No H, Tsukuda K, Bai HY, Shan BS, Yamauchi T, Higaki A, Min LJ, Iwanami J, Okura T, Higaki J, Horiuchi M	4. 巻 95
2. 論文標題 AT2 receptor stimulation inhibits phosphate-induced vascular calcification	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney Int.	6. 最初と最後の頁 138-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.07.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Shan BS, Mogi M, Iwanami J, Bai HY, Kan-No H, Higaki A, Min LJ, Horiuchi M	4. 巻 41
2. 論文標題 Attenuation of stroke damage by angiotensin II type 2 receptor stimulation via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 839-848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0082-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Mogi M, Iwanami J, Wang XL, Tsukuda K, Kan-No H, Bai HY, Shan BS, Higaki A, Min LJ, Horiuchi M	4. 巻 41
2. 論文標題 Deletion of interferon-regulatory factor-1 results in cognitive impairment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 809-816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0080-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Higaki A, Mogi M, Iwanami J, Min LJ, Bai HY, Shan BS, Kan-No H, Ikeda S, Higaki J, Horiuchi M	4. 巻 13
2. 論文標題 Recognition of early stage thigmotaxis in Morris water maze test with convolutional neural network	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0197003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0197003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Higaki A, Mogi M, Iwanami J, Min LJ, Bai HY, Shan BS, Kukida M, Yamauchi T, Tsukuda K, Kan-No H, Ikeda S, Higaki J, Horiuchi M	4. 巻 7
2. 論文標題 Beneficial Effect of Mas Receptor Deficiency on Vascular Cognitive Impairment in the Presence of Angiotensin II Type 2 Receptor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 pii: e008121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.117.008121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Higaki A, Mogi M, Iwanami J, Min LJ, Bai HY, Shan BS, Kukida M, Kan-No H, Ikeda S, Higaki J, Horiuchi M	4. 巻 13
2. 論文標題 Predicting outcome of Morris water maze test in vascular dementia mouse model with deep learning	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0191708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0191708	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamauchi T, Mogi M, Kan-No H, Shan BS, Higaki A, Min LJ, Higaki T, Iwanami J, Ishii EI, Horiuchi M	4. 巻 41
2. 論文標題 Roles of angiotensin II type 2 receptor in mice with fetal growth restriction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 157-164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-017-0004-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Min LJ, Iwanami J, Shudou M, Bai HY, Shan BS, Higaki A, Mogi M, Horiuchi M	4. 巻 17
2. 論文標題 Deterioration of cognitive function after transient cerebral ischemia with amyloid-beta infusion-possible amelioration of cognitive function by AT2 receptor activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-020-01775-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 12件）

1. 発表者名 Min LJ, Bai HY, Shan BS, Kan-no H, Higaki A, Iwanami J, Mogi M, Horiuchi M
2. 発表標題 Angiotensin II and Amyloid- Synergistically Induce Brain Vascular Smooth Muscle Cell Senescence
3. 学会等名 The 27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Min LJ, Mogi M, Bai HY, Shan BS, Higaki A, Iwanami J, Horiuchi M
2. 発表標題 Interaction between Ischemic Brain Damage and Amyloid-beta Infusion in Cognitive Impairment ~Possible Amelioration of Cognitive Function by AT2 Receptor Activation~
3. 学会等名 The 27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Min LJ, Bai HY, Shan BS, Kan-no H, Higaki A, Mogi M, Iwanami J, Horiuchi M
2. 発表標題 Synergistic Effect of Angiotensin II and Amyloid- on Brain Vascular Smooth Muscle Cell Senescence
3. 学会等名 AHA Council on Hypertension 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Min LJ, Mogi M, Bai HY, Shan BS, Higaki A, Iwanami J, Horiuchi M
2. 発表標題 Cerebral Ischemia with Amyloid-beta Infusion Deteriorates Cognitive Decline ~Possible Amelioration of Cognitive Function by AT2 Receptor Activation~
3. 学会等名 AHA Council on Hypertension 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Kawakami M, Iwanami J, Tsukuda K, Higaki A, Min LJ, Mogi M, Horiuchi M
2. 発表標題 Hesperidin in citrus fruit juice plays a role in preventing cognitive impairment induced by ischemic brain damage
3. 学会等名 AHA Council on Hypertension 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iwanami J, Mogi M, Tsukuda K, Higaki A, Kawakami M, Kukida M, Nakaoka H, Yamauchi T, Bai HY, Shan BS, Min LJ, Horiuchi M
2. 発表標題 Chronic cerebral ischemic injury worsens vascular dysfunction
3. 学会等名 AHA Council on Hypertension 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shan BS, Mogi M, Iwanami J, Kan-no H, Bai HY, Higaki A, Min LJ, Horiuchi M
2. 発表標題 Amelioration of Ischemic Brain Injury by Angiotensin II Type 2 Receptor Stimulation via Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma Activation
3. 学会等名 The 27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Horiuchi M
2. 発表標題 Role of the angiotensin receptor subtypes in the brain
3. 学会等名 The 27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mogi M, Iwanami J, Bai HY, Shan BS, Min LJ, Liu S, Horiuchi M
2. 発表標題 T2 receptor stimulation-induced protective effect on ischemic brain damage is enhanced by AT2 receptor-interacting protein
3. 学会等名 The 27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iwanami J, Mogi M, Tsukuda K, Higaki A, Kukida M, NakaokaH, Bai HY, Shan BS, Min LJ, Horiuchi M
2. 発表標題 Chronic Cerebral Damage Aggravates Vascular Remodeling in Cuff-Induced Vascular Injury Mouse Model
3. 学会等名 International Stroke Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩波純、堀内正嗣
2. 発表標題 生活習慣病予防よりみた認知症改善へのアプローチ
3. 学会等名 脳心血管抗加齢研究会2018 (併催) アンチエイジングフェスタ2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 成本葵、岩波純、成本悠、川上萌、山口りさこ、菅野晴美、茂木正樹、関莉娟、堀内正嗣
2. 発表標題 ヘスベリジンは血管障害モデルマウスにおける血管リモデリングを抑制する
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 成木悠、岩波純、単宝帥、茂木正樹、成木葵、関莉娟、堀内正嗣
2. 発表標題 胎児発育遅延による脳障害へのアンジオテンシンII2型受容体の保護効果
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Li-Juan Min, Masaki Mogi, Kana Tsukuda, Akinori Higaki, Masanori Kukida, Toshifumi Yamauchi, Xiao-Li Wang, Hui-Yu Bai, Bao-Shuai Shan, Jun Iwanami and Masatsugu Horiuchi
2. 発表標題 Interaction between Stroke and Amyloid-beta Deposition in Cognitive Function~Possible Involvement of Antagonist Effect of AT2 Receptor Activation~
3. 学会等名 International Stroke Conference 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Li-Juan Min, Masaki Mogi, Kana Tsukuda, Hui-Yu Bai, Bao-Shuai Shan, Akinori Higaki, Jun Iwanami and Masatsugu Horiuchi
2. 発表標題 Interaction between Ischemic Brain Injury and Amyloid-beta Deposition in Cognitive Decline; Possible Cognitive Protection by AT2 Receptor Activation
3. 学会等名 AHA Council on Hypertension 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関 莉娟、茂木正樹、佃 架奈、白 薺鈺、単 宝帥、檜垣彰典、岩波 純、堀内正嗣
2. 発表標題 虚血性脳障害とアミロイド の認知機能における相互作用~AT2受容体による相互作用抑制効果の可能性~
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関 莉娟、茂木正樹、檜垣彰典、岩波 純、堀内正嗣
2. 発表標題 認知機能における虚血性脳障害とアミロイド の相互作用 ~AT2受容体による相互作用抑制効果の可能性~
3. 学会等名 脳心血管抗加齢研究会 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hui-Yu Bai, Li-Juan Min, Bao-shuai Shan, Harumi Kan-no, Akinori Higaki, Jun Iwanami, Masaki Mogi and Masatsugu Horiuchi
2. 発表標題 Cross-talk between amyloid-beta and angiotensin II in brain vascular smooth muscle cell senescence
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	茂木 正樹  (Mogi Masaki)  (20363236)	愛媛大学・医学系研究科・教授   (16301)	
研究分担者	堀内 正嗣  (Horiuchi Masatsugu)  (40150338)	愛媛大学・医学系研究科・教授   (16301)	削除：2019年3月8日
研究分担者	岩波 純  (Iwanami Jun)  (90624792)	愛媛大学・医学系研究科・准教授   (16301)	