

令和元年6月16日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09233

研究課題名(和文) 血管炎症による認知機能障害の機構解明 - 大動脈瘤誘導マウスモデルを用いた検討 -

研究課題名(英文) Unraveling mechanism for the remote effects of vascular inflammation on cognitive dysfunction using a mice model of abdominal aortic aneurysm

研究代表者

孫 輔卿 (SON, Bo-Kyung)

東京大学・高齢社会総合研究機構・特任助教

研究者番号：20625256

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：血管病変からの認知機能障害の階層構造を明らかにするために大動脈瘤誘導モデルを用いて慢性炎症を主体とし、認知機能への影響を検討した。その結果、12ヶ月齢雄マウスの大動脈瘤誘導群では、sham処置群に比べて学習能力が有意に低下していることが分かった。さらに、海馬での神経細胞数の低下や活性化ミクログリア数の増加が観察され、大動脈瘤の形成が海馬の炎症や老化を引き起こす可能性が示唆された。血管炎症による神経炎症の惹起は血中インターロイキン系のサイトカインの上昇を介するものであることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では血管病変を上流ととらえた認知機能低下への階層関係について、慢性炎症を中心に明らかにした。今後、更なる研究により、中核因子の同定やその因子の制御による病変の抑制および機能改善が明らかになることで、老年疾患の連鎖を断ち切る新たな治療策を提案でき、健康寿命延長に寄与すると期待できる。

研究成果の概要(英文)：In the present study, to unravel the hierarchical pathway from vascular pathologies to cognitive dysfunction, we examined effects of abdominal aortic aneurysm induced by inflammation on cognitive function, using a reliable mouse model. Significant decline of cognitive function was seen in vascular aneurysm induced mice, compared to 12 months-old male sham mice. Furthermore, decrease in number of neuronal cells and increase in number of activated microglia were observed, implying the remote effects of vascular aneurysm on neuronal inflammation and aging. Mechanistically, augment of circulating interleukins contributes this inflammatory expansion from vessel to hippocampus.

研究分野：老年学 老年医学

キーワード：血管炎症 認知機能低下 慢性炎症 臓器老化の階層構造

1. 研究開始当初の背景

近年、加齢に伴う血管病変が記憶力の低下などの認知機能障害を惹起することが報告されている。このような血管と神経の連携は臓器老化を理解する上で非常に重要な関係であり、その連携の解明は老年症候群の予防につながる大きな課題である。最近、加齢に伴う血管病態の一つである大動脈瘤・解離の患者において認知機能が低下していることが報告され、この病態の特徴が認知機能低下をひきおこす可能性が示唆された。しかしながら、大動脈瘤・解離の病態の特徴に着目し、認知機能の障害機序を検討する試みは今までほとんどなかった。

2. 研究の目的

加齢に伴う大動脈瘤・解離は認知機能の低下を招く一つの原因病態であり、慢性炎症や血管スティッフネスの亢進がその機序として知られている。本研究では慢性炎症が主な病態である大動脈瘤・解離が神経機能の障害に及ぼす影響と詳細な分子機序を中核因子であるGM-CSFまた、マクロファージの役割を中心に検討し、血管病変から神経障害への階層関係を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 大動脈瘤・解離のマウスモデルを用いて、炎症が主体である血管病態が認知機能に及ぼす影響とその分子機序について検討を行った。具体的には大動脈の塩化カルシウム刺激とアンジオテンシンIIの持続投与により大動脈瘤・解離を誘導し、血管及び海馬の形態学的、病理組織学的、血清学的な解析・評価、さらに、シナプス機能や学習能力(モリス水迷路試験)による機能的な評価を行った。

(2) 自然老化マウスや加齢促進のSAM系マウスを用いて、認知機能や海馬での神経細胞や炎症性細胞(マイクログリアの局在)、GM-CSF、IL-6などの炎症性サイトカインやSASPの関与を検討した。

4. 研究成果

(1) 大動脈瘤誘導のマウスモデルを用いて、加齢が瘤の形成、また認知機能に及ぼす影響について検討を行った。具体的に、若齢(2~3ヶ月)と中齢(12ヶ月)マウスを用いて、大動脈瘤の誘導後、瘤の形成(評価方法:血管径の拡張や細胞外基質の上昇)および学習能力(評価方法:モリス水迷路試験)に対する影響を検討した。その結果、若齢マウスに比べ、中齢マウスでは大動脈中膜のエラスチンやコラーゲン線維の破壊が著明で、病変でのマクロファージの浸潤が著しく、大動脈瘤の形成が有意に促進されていることが分かった。さらに、中齢マウスの大動脈瘤誘導群においてはsham処置群に比べて学習能力が有意に低下していることが明らかになった。

したがって、加齢による大動脈瘤の形成促進と中齢期で進行する血管病変が学習能力の低下に影響することが示された。

(2) 中齢マウスの大動脈瘤誘導群では sham 処置群に比べて、海馬の萎縮が著明であり、神経細胞数の低下や IBA1 と MHCII 二重陽性の活性化ミクログリア数の増加が認められ(図1) 血管炎症による大動脈瘤の形成が海馬の炎症や老化を引き起こすこと、さらに、神経炎症には活性化ミクログリアが寄与する可能性が示唆された。

(3) 実際、海馬 CA3 領域内の神経細胞の減少やミクログリアの活性化がシナプス機能に影響を与えるかについても検討し、中齢マウスの大動脈瘤誘導群では sham 群に比べて fEPSP slope 値が低下する傾向がみられることから大動脈瘤の誘導によりシナプス機能が低下することが分かった。

(4) さらに、血管炎症による神経炎症の惹起が全身性炎症制御機構の破綻を介するものであるかを検討するために、血中炎症性サイトカインの網羅的な探索を行った。その結果、中齢マウスにおいて、大動脈瘤の誘導群では sham 処置群に比べてインターロイキン系の炎症性サイトカインが上昇していることが明らかになった。また、老化促進マウス SAM (senescence accelerated mouse)の一系統で認知機能障害を呈する SAMP8 に大動脈瘤を誘導すると sham 処置群に比べて、血中 IL-6 や GM-CSF が上昇することが分かった。さらに、血中 IL-6 の濃度と学習能力 (quadrant time) は負の相関関係にあることもわかり、血管炎症による神経炎症の惹起は血中炎症性サイトカインの上昇を介するものであり、特定の炎症性サイトカインが脳・神経への直接的または炎症性細胞への影響を介した間接的な影響を与える可能性が示唆された。

(5) さらに、老化促進マウス SAM (senescence accelerated mouse)の一系統で認知機能障害を呈する SAMP8 に大動脈瘤を誘導すると、対照マウス (SAMR1) の群と比べて有意に fEPSP slope 値が低下していることが分かった(図2)。これらの結果から海馬内神経細胞の減少やミクログリアの活性化がシナプス機能の低下に影響を与え、学習能力の低下につながることも明らかになった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

Hashizume T, Son BK, Taniguchi S, Ito K, Noda Y, Endo T, Nanao-Hamai M, Ogawa S, Akishita M. Establishment of Novel

図1. 中齢マウスでの血管炎症による活性ミクログリアの上昇

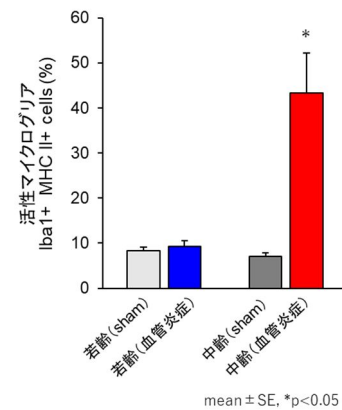
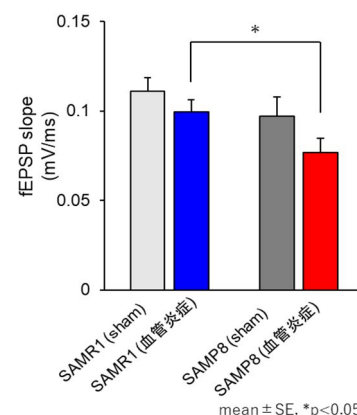


図2. 老化促進マウスでの血管炎症によるシナプス機能の低下



Murine Model showing Vascular Inflammation-derived Cognitive Dysfunction. *Sci Rep*. 査読有
2019;9:4023-4034. DOI : 10.1038/s41598-019-40726-z

Hashizume T, Son BK, Kojima T, Nanao-Hamai M, Asari Y, Umeda-Kameyama Y, Ogawa S, Akishita M. Sex difference in the association of androgens with aortic calcification. *Geriatr Gerontol Int*. 査読有
2018;18:1137-1138 DOI : 10.1111/ggi.13306.

Nanao-Hamai M, Son BK, Hashizume T, Ogawa S, Akishita M. Protective effects of estrogen against vascular calcification via estrogen receptor α -dependent growth arrest-specific gene 6 transactivation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 査読有 2016;480:429-435

〔学会発表〕(計 14 件)

Son BK, Eto M, Ishida Y, Oura M, Akishita M. Low-intensity exercise suppresses myostatin pathway through androgen receptor in muscle cells. *International Conference on Sarcopenia & Frailty Research*, Miami, USA 2019.2.22

孫輔卿, 小川純人, 秋下雅弘. テストステロンは炎症抑制作用を介して大動脈瘤の形成を抑制する (最優秀演題賞) 第 12 回日本性差医学・医療学会, 大宮、2019.1.20

孫輔卿, 江頭正人, 大浦美弥, 秋下雅弘. 雄マウスでの低強度運動は筋内のテストステロン分泌を亢進し、筋分解を抑制する 第 12 回日本性差医学・医療学会, 大宮、2019.1.20

Son BK, Ogawa S, Akishita M. Testosterone inhibits aortic aneurysm formation through suppression of inflammation, *the Gerontological Society of America*, Boston, USA 2018.11.

Hashizume T, Son BK, Kojima T, Nanao-Hamai M, Asari Y, Umeda-Kameyama Y, Ogawa S, Akishita M. Sex difference in the association of androgens with aortic calcification, XIX ISA world congress of society. Bencuver, Canada 2018,

橋詰剛、孫輔卿、瀧井道子、小川純人、秋下雅弘. 加齢に伴う血管炎症の認知機能への影響 — 大動脈瘤マウスモデルを用いた検討 —, 第 50 回日本動脈硬化学会, 大阪、2018.7

孫輔卿、小川純人、秋下雅弘. テストステロンの炎症抑制作用を介した大動脈瘤形成の抑制効果, 第 50 回日本動脈硬化学会, 大阪、2018.7.

孫 輔卿. 大動脈瘤形成に対するテストステロンの抑制作用と炎症の制御-精巣摘出マウスを用いた検討-, 第 8 回テストステロン研究会、東京、2017.10.7.

Son BK. Preventive effects of testosterone/androgen receptor against the formation of abdominal aortic aneurysm in mice, 8th Congress of the International Society for Gender Medicine, Sendai, 2017.9.15

Son BK. Estrogen inhibits vascular smooth muscle cells calcification through estrogen receptor alpha-dependent Gas6 transactivation, 8th Congress of the International Society for Gender Medicine, 2017.9.15.

Son BK. Preventive effects of testosterone on development of abdominal aortic aneurysm, 21st

International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) World Congress, San Francisco, 2017.7.25.

孫 輔卿. 低テストステロンによる大動脈瘤形成と炎症の関与-精巣摘出マウスを用いた検討,
第 49 回日本動脈硬化学会、広島、2017.7.7

孫 輔卿. テストステロン低下による大動脈瘤形成の促進と炎症の関与-精巣摘出マウスを用
いた検討-、第 59 回日本老年学会、名古屋、2017.6.16

孫 輔卿. Ginsenoside Rb1 の血管石灰化抑制作用-選択的アンドロゲン受容体モジュレーター
(SARM)としての可能性-、第 59 回日本老年学会、名古屋
2017.6.16

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

氏名：伊藤 公一

ローマ字氏名：ITO, koichi

所属研究機関名：東京大学

部署名：大学院農学生命科学研究科

職名：特任准教授

研究者番号 (8 桁): 50330874