

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23790737

研究課題名（和文）

アルツハイマー型認知症の病因としての血管老化および抑制機構解明

研究課題名（英文） Alzheimer disease caused by vascular senescence and the mechanisms of prevention from it

研究代表者

大田秀隆 (HIDETAKA OTA)

東京大学医学部附属病院 助教

研究者番号：20431869

研究成果の概要（和文）：

本研究により、男性ホルモテストステロン投与により認知症モデル SAMP8 マウスの認知機能が有意に改善し、脳海馬での血管内皮細胞老化および神経細胞の老化が抑制された。テストステロン投与により海馬での酸化ストレスが減少し、血管内皮細胞老化や神経細胞老化が抑制された。細胞実験でもテストステロン処理により同様の傾向を認め、そのメカニズムとして長寿遺伝子である Sirt1 が大きく関与している可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：

We found that treatment with testosterone ameliorated cognitive function and inhibited senescence of hippocampal vascular endothelial cells of SAMP8. Notably, SAMP8 showed enhancement of oxidative stress in the hippocampus. We observed that an NAD⁺-dependent deacetylase, SIRT1, played an important role in the protective effect of testosterone against oxidative stress-induced endothelial senescence.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3200000	960000	4160000

研究分野：内科学一般（含心身医学）

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）

キーワード：血管老化、アルツハイマー型認知症、Sirt1

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型認知症の病因として、アミロイドβ仮説があるが、原因や治療法も明確に解明されていない。血管機能障害による神経細胞障害が、アルツハイマー型認知症の病因の一つと考えられ、血管障害を惹起する血管老化はその原因の一つとなる可能性がある。今回、血管老化による血管機能障害に焦点を絞り、アルツハイマー型認知症の病因および抑制分子メカニズムとして、SIRT1 を中心に検討を進めた。また近年男性ホルモンであるテストステロンが加齢とともに減少し、認知症のひとつの増悪因子となっている可能性も報告されている。そのことよりテストステロンに関する評価も行った。

2. 研究の目的

脳血管老化による血管障害がアルツハイマー型認知症の病因のひとつであるという仮説のもと、その抑制分子作用について SIRT1 を中心に血管内皮や神経細胞、認知症モデル動物を使って検討する。また男性ホルモンであるテストステロンの投与により影響を動物および細胞実験で評価を行う。

3. 研究の方法

血管老化評価法：senescence-associated β-gal assay (SA β-gal)、形態学的変化評価を用い、血管内皮細胞や神経細胞について評

価した。またウェスタンブロッティング法により SIRT1, eNOS, p53 や PAI-1 の発現について評価を行った。細胞実験としては、血管内皮細胞としてはヒト臍帯静脈血管内皮細胞を使用し、神経細胞としては PC12 細胞に対して、NGF を処理することにより神経細胞に分化させた。SIRT1 遺伝子の過剰発現や、SIRT1 活性化薬であるレスベラトロールも用いた。更に、共培養系を用いることにより相互の細胞間の影響について検討した。また動物モデルとして認知症症状を呈する SAMP8 マウスを用いコントロールとして SAMR1 マウスを用いた。各マウスについて男性ホルモンであるテストステロンによる影響を各種行動機能解析により行った。具体的には、Water maze 試験により記憶力について、また open field test によってマウスの好奇心、不安感などを評価した。また脳海馬を抽出し、免疫組織学的検討を行った。海馬における、アセチルコリン濃度についても測定を行った。酸化ストレスについては過酸化水素を用い、またそのマーカーとしてはカルボニル化蛋白の検出を行った。

4. 研究成果

SAMP8 マウスは認知機能障害を示した。SAMP8 マウスの血清テストステロン濃度がコントロールである SAMR1 マウスよりも有意に減少しており、海馬領域の酸化ストレス亢進により血管内皮および神経細胞老化が惹起されることが判明した。アセチルコリンの濃度もコントロールマウスである SAMR1 マウスよりも SAMP8 マウスにおいて有意な減少が確認された。これらの認知機能障害および神経-血管細胞老化は、男性ホルモンであるテストステロンの補充によって改善し、そのメカニズムとしてテストステロンの血管内皮における eNOS/SIRT1 遺伝子発現上昇が大きな役割を果たしている事がわかった。更に精巣の老化も確認され、精巣、特にライディッヒ細胞の細胞老化が観察された。また細胞実験でも、酸化ストレスにより血管内皮の老化が亢進し、男性ホルモンであるテストステロンの投与により抑制され、また神経細胞との共培養によって相互に影響しあうことが確認された。また細胞実験において、テストステロン投与による eNOS/SIRT1 遺伝子発現上昇が大きな役割を果たしている可能性について示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Ota H, Akishita M, Akiyoshi T, Kahyo T, Setou M, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y;

Testosterone deficiency accelerates neuronal and vascular aging of SAMP8 mice: protective role of eNOS and SIRT1. *PLoS One*. 7(1):e29598. 2012.

[学会発表] (計 1 件)

大田秀隆: [シンポジウム] テストステロン医学の最先端 2012. テストステロンによる SAMP8 マウス認知能改善作用. 第 12 回日本抗加齢医学会総会、2012. 6. 22-24、横浜

大田秀隆、秋下雅弘、小川純人、飯島勝矢、江頭正人、大内尉義: ライディッヒ細胞老化による SAMP8 マウス認知機能障害に関する検討. 第 54 回日本老年医学会学術集会、2012. 6. 28-30、東京

[図書] (計 1 件)

大田秀隆, 秋下雅弘. 酸化ストレスと動脈硬化(解説/特集). *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY* 19, 131-135, 2012.

[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:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等
無

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大田秀隆 (HIDETAKA OTA)

東京大学医学部附属病院 助教

研究者番号: 20431869

(2)研究分担者 ()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：