

平成30年 9月

小山友香 学位論文審査要旨

主 査 渡 邊 達 生
副主査 兼 子 幸 一
同 海 藤 俊 行

主論文

Short-term heat exposure promotes hippocampal neurogenesis via activation of angiotensin II type 1 receptor in adult rats

(短時間の暑熱曝露はアンギオテンシン II 1型受容体の活性化を介して成熟ラットの海馬神経新生を促進する)

(著者：小山友香、椋田崇生、濱崎佐和子、中根裕信、海藤俊行)

平成30年 Neuroscience 385巻 121頁～132頁

参考論文

1. Systemic angiotensin II and exercise-induced neurogenesis in adult rat hippocampus

(成熟ラット海馬における血中アンギオテンシン II と運動誘発性の神経新生)

(著者：椋田崇生、小山友香、濱崎佐和子、海藤俊行、古川康雄)

平成26年 Brain Research 1588巻 92頁～103頁

学 位 論 文 要 旨

Short-term heat exposure promotes hippocampal neurogenesis via activation of angiotensin II type 1 receptor in adult rats

(短時間の暑熱曝露はアンギオテンシン II 1型受容体の活性化を介して成熟ラットの海馬神経新生を促進する)

脳の海馬では生涯を通じて神経新生が継続して起こり、海馬機能の維持や改善に寄与すると考えられている。この海馬神経新生は、適度な運動を行うと血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を介して促進されることが知られているが、その機序の全貌は明らかになっていない。著者らはラットの走行運動実験モデルを用いて、運動後の体液量減少が誘発する血中アンギオテンシン II (Ang II) 濃度の一過性上昇が海馬神経新生に対してトリガーとなる可能性を見出した。そこで本研究では、運動と同様に体液量の減少が予想されるラットの短時間暑熱曝露実験モデルを構築し、暑熱曝露による Ang II の変化が成熟海馬の神経新生に与える効果と VEGF との関係について検討を行った。

方 法

実験にはウィスター系ラット (オス・20週齢) を用いた。非拘束で反復採血を行うために前処置として右心房にカテーテルを留置した。短時間の暑熱曝露群 (HEAT群) は36 °C、湿度45%の環境で1日1時間飼育し、これを7日間連続で行った。実験3日目の曝露直後および5日目の曝露直前 (安静時) に採血し、血中 Ang II 濃度を ELISA で測定した。対照群 (CONT群) は室温 (25 °C) で7日間飼育し、同一のスケジュールで採血した。各群の一部のラットは Ang II 1型受容体 (AT1R) の関与を検討するため、あらかじめ AT1R 選択的阻害剤カンデサルタン (cds) を飲料水に溶かして経口摂取させた (cds-CONT群、cds-HEAT群)。暑熱曝露の効果を評価するため、曝露終了後20分間の飲水量を測定した。7日目の曝露終了2時間後に脳を摘出した。左半球は海馬神経新生に対する効果を検討するため、固定後に歯状回全体にわたり 20 μm 厚の冠状凍結連続切片を作製した。等間隔で抜粋した切片を用いて、それぞれ幹細胞および幼若ニューロンのマーカータンパク質である Ki-67 およびダブルコルチン (DCX) を発現する細胞を免疫染色により検出し、陽性細胞数を群間で比較した。さらに、隣接切片を用いて VEGF 発現細胞を検出した。右半球はホモジナイズし、ウェスタンブロット法により海馬に含まれる VEGF の発現レベルを比較した。

結 果

HEAT群では曝露直後に飲水量が増加した。曝露直後の血中Ang II濃度は、CONT群、HEAT群およびcds-CONT群では安静時と比較して上昇は認められなかったが、cds-HEAT群では安静時の約1.6倍に上昇した。海馬歯状回におけるKi-67陽性の幹細胞数はいずれの群間にも差がなかった。一方、DCX陽性の幼若ニューロン数はHEAT群ではCONT群と比べ約1.4倍に増加した。海馬VEGFの発現量はCONT群に比べHEAT群で増加した。これらの暑熱曝露による変化はcdsで抑えられた。海馬のVEGF発現細胞の多くはアストロサイトのマーカーであるグリア線維性酸性タンパク質を発現していた。

考 察

暑熱曝露直後の飲水行動はAT1Rを介して引き起こされたと考えられる。血中Ang II濃度の上昇は、HEAT群では認められなかったものの、cdsがAT1Rを介するネガティブフィードバックを遮断したcds-HEAT群で検出できたので、暑熱曝露は血中Ang II濃度を一過性に上昇させると考えられる。海馬歯状回の幼若ニューロン数は暑熱曝露により増加し、その効果はAT1Rの阻害で消失するのに対して、幹細胞数は暑熱曝露およびAT1Rの阻害による影響を受けなかった。このことは、暑熱曝露はAT1Rを介して海馬における神経新生を促進するが、幹細胞の増殖には影響しない可能性を示唆している。また、海馬のアストロサイトによるVEGF産生も暑熱曝露により高められ、その効果はAT1Rの阻害で抑制された。これらの所見を総合すると、短時間の暑熱曝露は血中Ang II濃度を上昇させ、AT1Rを介して海馬アストロサイトにおけるVEGF産生を高めることにより、海馬神経新生を促進すると考えられる。

結 論

短時間の暑熱曝露は運動と同様にAng II-AT1Rシグナルを介して成熟海馬の神経新生を促進することが判明した。これはヒトの海馬機能の維持・改善に関する新たな生理的基盤を提供するものと考えられる。運動は疾患や高齢等の理由により困難な場合も多いので、暑熱曝露に相当する入浴やサウナ浴の実施により、比較的容易に海馬神経新生を促進できる可能性が期待される。