

## 研究成果報告

研究課題 「高血圧性変化に伴う小血管病解明への Deoxycorticosterone acetate (DOCA) -salt rat を用いた MRI と病理組織像の比較検討の試み」

研究期間 2015 年 10 月 1 日～2021 年 3 月 31 日

### 1)研究目的

喫緊の課題である認知症の中で、血管性認知症はアルツハイマー病に次いでその患者数は多く、その主要因は脳小血管病と言われている。疫学的には高血圧は脳小血管病の重要なリスクファクターである事は明らかにされているが、その発症機序についてはいまだ不明な点が多い。このため DOCA-salt ラットを用いて高血圧性脳血管障害における脳実質の経時的変化を病理組織学的に詳細に解析する事を目的とした。また臨床の場面では高血圧性脳小血管病の評価は脳 MRI を用いることが一般的であり、脳 MRI の変化と病理組織学的変化を比較検討することで、血管障害発症の早期での脳 MRI 画像変化はどのようなものかを捉えることを目的とした。

### 2)実施内容

高血圧モデルの作成は三種混合麻酔下で右腎摘出後、DOCA を 40 mg/kg で 1 週間毎に皮下注射し、飲料水として 0.5%食塩水を自由摂取させた。0～4 週において 3 匹ずつ飼育し、体重の測定および Tail-cuff 法による血圧測定を 1 週毎に行った。ラットを動物 MRI 室前室で一晩静置した後、MRI 撮像前に麻酔を行い、画像撮像を行った。MRI 装置は磁場 7.05T の動物用 MRI システム(Varian)を用いた。病理検索の為に、MRI 撮影終了後、深麻酔下に PFA 灌流固定を実施し、脳組織を速やかに摘出した。組織ブロックを薄切し、HE 染色、免疫染色後、MRI スライス画像と照合しその病理像について検討した。

### 3)研究成果

脳血管障害に伴うと考えられる片麻痺などの所見は DOCA 処置 3 週以降から出現することを確認した。頭部 MRI T2 強調画像では 3 週目から局所的に高信号変化を認め、4 週ではびまん性に高信号になることを確認した。病理組織像では 2 週の時点から血管周囲に接消し始めるミクログリアの増加を認めた。高血圧性に脳小血管が破綻する以前からミクログリアの血管周囲への集積および増殖能獲得とそれに引続き M1 型への活性化が起こること確認した。この結果を英文誌へ報告した (Koizumi, et al. J. of Neuroinflammation, 2019;16(1):79)。また、国際、国内の学会において口述・ポスター発表を行った。

### 4)研究組織

#### <本学>

研究代表者 中田 徹男 (京都薬科大学・薬学部・教授)

研究分担者 鳥羽 裕恵 (京都薬科大学・薬学部・助教)

#### <共同研究先>

研究代表者 水野 敏樹 (京都府立医科大学・医学部・教授)

研究分担者 小泉 崇 (京都府立医科大学・医学部・助教)

## 成果発表

### 1)原著論文

Transiently proliferating perivascular microglia harbor M1 type and precede cerebrovascular changes in a chronic hypertension model. Takashi Koizumi, Katsutoshi Taguchi, Ikuko Mizuta, Hiroe Toba, Makoto Ohigashi, Okihiro Onishi, Kazuya Ikoma, Seiji Miyata, Tetsuo Nakata, Masaki Tanaka, Sébastien Foulquier, Harry W. M. Steinbusch & Toshiki Mizuno. J Neuroinflammation. Apr 10;16(1):79. 2019.

### 2)産業財産権 該当なし

### 3)招待講演

第 39 回日本認知症学術集会. 2020 年 11 月 27 日名古屋. 小泉崇. 高血圧、ミクログリアからみた白質病変シンポジウム 19 血管性認知症のニューフロンティア.

### 4)学会発表

1. International Conference on Neurology and Brain Disorders 2017. 26-28 Jun., 2017; Valencia, Spain. Koizumi T, Taguchi K, Mizuta I, Toba H, Ohigashi M, Onishi O, Ikoma K, Nakata T, Tanaka M, Mizuno T. Quantitative analysis of 7.04T magnetic resonance images in the formation of white matter lesion in chronic hypertensive model rat.
2. 第 40 回日本神経科学大会. 2017 年 7 月 20-23 日;幕張. 小泉崇, 田口勝敏, 水田依久子, 鳥羽裕恵, 大東誠, 大西興洋, 生駒和也, 中田徹男, 田中雅樹, 水野敏樹. Quantitative analysis of magnetic resonance images during the formation of white matter lesions in chronic hypertension rat model.
3. The XXIII World Congress of Neurology, 16-21 Sep. 2017; Kyoto, Japan. Koizumi T, Taguchi K, Mizuta I, Toba H, Ohigashi M, Onishi O, Ikoma K, Nakata T, Tanaka M, Mizuno T. Quantitative analysis of magnetic resonance images during the formation of white matter lesion formations in chronic hypertensive model rat.
4. 第 93 回日本解剖学会近畿支部学術集会. 2017 年 11 月 25 日;大津. 小泉崇, 田口勝敏, 水田依久子, 鳥羽裕恵, 大東誠, 大西興洋, 生駒和也, 宮田清司, 中田徹男, 田中雅樹, 水野敏樹. 慢性高血圧による脳血管障害過程におけるミクログリア活性化の解析.
5. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年 5 月 23 日;札幌. Takashi Koizumi, Katsutoshi Taguchi, Ikuko Mizuta, Hiroe Toba, Makoto Ohigashi, Okihiro Onishi, Kazuya Ikoma, Seiji Miyata, Tetsuo Nakata, Masaki Tanaka, Toshiki Mizuno. Morphological and functional dynamics of microglia in the cerebral vascular change induced by chronic hypertension.
6. 11th MHeNsResearch Day 2018. 28.11.2018. Maastricht. Takashi Koizumi, Katsutoshi Taguchi, Ikuko Mizuta, Hiroe Toba, Makoto Ohigashi, Okihiro Onishi, Kazuya Ikoma, Seiji Miyata, Tetsuo Nakata, Masaki Tanaka, Sébastien Foulquier, Harry W. M. Steinbusch, Toshiki Mizuno. Transiently proliferating perivascular microglia harbor M1 -type and precede

cerebrovascular changes in a rat chronic hypertension model.