

論 文 要 旨

鹿児島大学

Effects of low intensity motor balance and coordination exercise on cognitive functions, hippocampal A β deposition, neuronal loss, neuroinflammation, and oxidative stress in a mouse model of Alzheimer's disease

アルツハイマー病モデルマウスにおける認知機能、海馬A β 沈着、神経細胞喪失、神経炎症、酸化ストレスに対する低強度運動バランス運動と協調運動の効果

氏 名 中西 和毅

【はじめに】

認知症の60～70%を占めるアルツハイマー病（AD）は、アミロイド β （以下A β ）の集積、グリア細胞の活性化、神経炎症・酸化ストレスが増加する。最近の報告ではミクログリア、アストロサイトは障害性グリア細胞（M1ミクログリア、A1アストロサイト）と保護性グリア細胞（M2ミクログリア、A2アストロサイト）が存在しており、老化によって障害性グリア細胞の増加が報告されている。運動は中枢神経系疾患発症前においても有用性が示されており、老化に対しても同様に有用性が示されているが、複雑な運動が老化に与える影響を検討したものは少ない。老化研究で広く使用されるのがSenescence-accelerated mouse prone（以下SAMP）である。中でもSAMP8は認知機能に関する研究に広く使用されている。SAMP8は活性化グリア細胞・NOSの増加が報告されており、AD様の脳病理を示す動物モデルである。本研究の目的は、①SAMP8の活動性・運動機能・認知機能の経時的特徴とグリア細胞分極、NOSの産生を調べることで、②複雑な低負荷運動介入が、グリア細胞の分極、神経炎症、酸化ストレスに与える影響を調べることであった。

【方法】

本研究ではSAMP8（以下P8）を69匹、SAM系コントロールのSAMR1（以下R1）を26匹使用した。P8、R1の活動性、認知機能、運動機能を経時的に観察した。また、P8を7ヶ月齢より運動群と非運動群に群分けし、Rota-Rodを用いて5回/週、15分/回、25rpmの強度で9ヶ月齢まで実施した。P8、R1を3、7、9、12ヶ月齢で屠殺、組織採取し海馬を免疫組織化学染色（IHC）、Western blot法（WB）でA β 、神経細胞、神経栄養因子、グリア細胞活性化/分極、炎症性サイトカイン、酸化ストレスを評価した。

【結果】

P8は加齢により活動性、認知機能、運動機能は低下した。9ヶ月齢のR1と比較しても9ヶ月齢のP8は身体機能の低下がみられた。また、海馬のA β の増加、神経細胞の減少、障害性グリア細胞の増加、炎症性サイトカインの増加、酸化ストレスの増加が観察された。運動介入はA β 発現を抑制することはできなかったが、神経細胞の減少抑制、障害性グリア細胞の抑制、炎症性サイトカインの抑制、酸化ストレス減少が可能であった。

【考察】

P8は加齢とともにAD様の病態を示した。複雑な低負荷運動は障害性グリア細胞増加、炎症性サイトカイン増加、酸化ストレス増加を抑制することが可能であることが示唆された。炎症性サイトカインの抑制を介して、障害性アストロサイトを抑制することが可能であった。しかし、9ヶ月齢時のA β 発現を変えることはできなかった。先行研究では酸化ストレスの条件下ではA β に対する感受性が高くなることを報告しており、本研究では酸化ストレスの中でもnNOS発現が運動により低下していたため、A β を介した神経毒性が少なかった可能性がある。運動はミクログリアのみならず、アストロサイト分極を調整し、酸化ストレス、A β からの神経毒性を軽減することによって、活動性、認知機能、運動機能を保護できることが示唆された。