

## 論文審査の要旨

報告番号	保研 第 24 号	氏 名	中西 和毅
審査委員	主 査	岡本 裕嗣	
	副 査	牧迫 飛雄馬	副 査 木山 良二
	副 査	新地 洋之	副 査 赤崎 安昭

Effects of low intensity motor balance and coordination exercise on cognitive functions, hippocampal A $\beta$  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 $\beta$ 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バランス・協調運動の効果

アルツハイマー病（AD）は、認知症を引き起こす最も一般的な神経変性疾患であり、ミクログリアおよびアストログリアの活性化、神経炎症、酸化的損傷、代謝エネルギー障害、およびその結果としての神経細胞アポトーシスを含む、海馬における一連の神経変性に関連すると考えられている。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。Scnecence-accelerated mouse prone 8（SAMP8）は認知機能に関する研究に広く使用されている。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複雑な低強度運動介入が、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。

本研究はSAMP8（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 $\beta$ 、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。

その結果、SAMP8の活動性、認知機能、運動機能は9ヶ月で明らかに低下した。アミロイドベータ（A $\beta$ ）沈着、ニューロン喪失、およびグリア活性化によって誘発される神経炎症は、加齢とともに増加した。ロータロッド運動は、A $\beta$ 沈着、神経炎症、神経細胞の喪失、誘導型一酸化窒素合成酵素（NOS）活性、および神経型NOS活性の抑制に対応する認知機能の低下を抑制した。さらに、運動は、炎症誘発性M1型ミクログリアおよびA1アストロサイトを抑制した。

本研究では、定期的な低強度のロータロッド運動が、海馬でのA $\beta$ 沈着、神経炎症、神経細胞喪失、およびNOS活性を抑制することにより、AD初期における加齢に伴う行動の変化と認知機能障害を防ぐ可能性があることを明らかにした。さらに、運動が海馬神経炎症におけるM1型ミクログリアの炎症誘発性抑制だけでなくA1型アストロサイトも緩和することを示した。

審査の結果、5名の審査委員は、本論文はADに対する低負荷なバランス協調運動による影響を多角的に調べ、運動の有効性に関する分子生物学的メカニズムを明らかにしたものであり、博士（保健学）の学位論文としての価値を十分に有すると判定した。