

アルツハイマー病に対する環境エンリッチメントの効果

京都大学大学院 医学研究科 人間健康科学系専攻
木下 彩栄

1. はじめに

ロッテルダムスタディなどの大規模な疫学的研究より孤発性アルツハイマー病(AD)に糖尿病などの環境要因が関与していることが明らかになってきた。しかしながら、これらの環境要因がADを引き起こす分子病態のメカニズムについての研究は端緒に終わったばかりである。申請者らはこれまでに、アルツハイマー病の原因遺伝子であるプレセニリン(PS1)の局在・機能が糖代謝に関わるインスリンシグナルに影響を受ける事を細胞レベルで見出してきた。そこで、われわれは、さらに細胞レベルでこの結果を検証するのみならず、実際の生体内において環境要因がアルツハイマー病の変化をどのように引き起こしているのかモデルマウスやAD脳において検討し、有効な介入方法を開発するためにこの計画を立案した。特に、モデルマウスに高脂肪食を与えることにより、メタボリック症候群がどのように変化を引き起こすかに着目して、研究を行った。本邦では糖尿病患者とその予備軍が2000万人を超えるとされているが、これらがADを発症するリスクを考えると、その病態解明は急務であり、臨床的に極めて重大な研究テーマであるといえる。

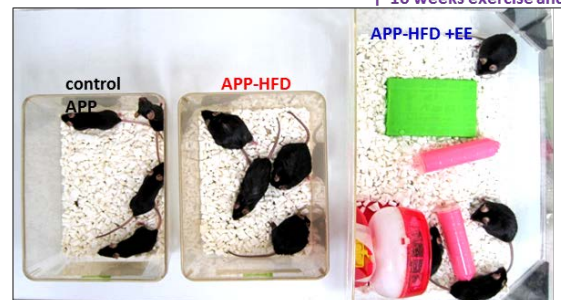
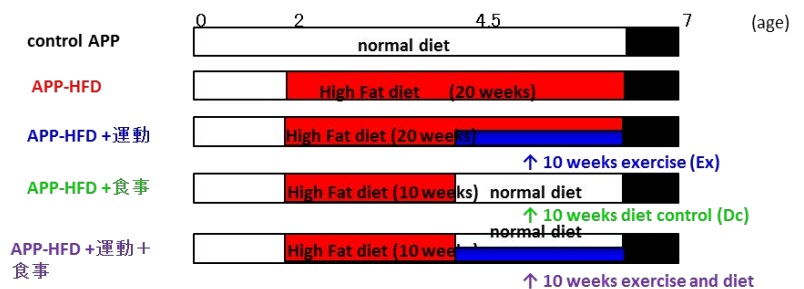
2. 方法

1) モデルマウスによる環境要因の影響の同定

環境要因のアルツハイマー病の病態への影響を生体内で検討するために、食餌や環境要因などを変化させてモデルマウスを作成し(もともとのアルツハイマー病モデルマウスであるAPP Tg mouseを元にして作成)、これらのマウス脳におけるPS1やAPPの変化、病理変化を検索し、in vitroの仮説を検証する。

2) 環境エンリッチメントによるモデルマウスへの介入研究

近年、アミロイドモデルマウスに対する「環境療法」がアミロイド沈着を減少させることが示された。右図に示すように、より広いケージでマウスを飼育し、運動させることによって、脳のアミロイド蓄積が減少するとされる。申請者らはこのような環境エンリッチメントがインスリンシグナル、PS1へ与える影響について解析を進め、その際の上記の分子病態の変化を調べる。



3. 結果 研究成果

右図に環境要因を変化させた時の、モデルマウスの認知機能の変化について記す。認知機能の測定は、モリスの水迷路試験を行った。

右図Aに示すように、acquisition phaseにおいて、高脂肪食のマウスは対照群（正常食餌）に比べて記憶が低下していることが明らかになり、またそれは自発的な運動（青色）で改善された。食餌を正常に戻す介入（緑）でも改善傾向はあったが、運動の方がより効果的であった。これはprobe trial phaseにても同様の結果として得られた。

さらに、これらのマウスにおいて、脳内の病理変化を確認したところ、アルツハイマー病で特徴的とされるA β の蓄積が高脂肪食マウスで顕著に増加しており、これが、介入で減少していることが明らかになった。

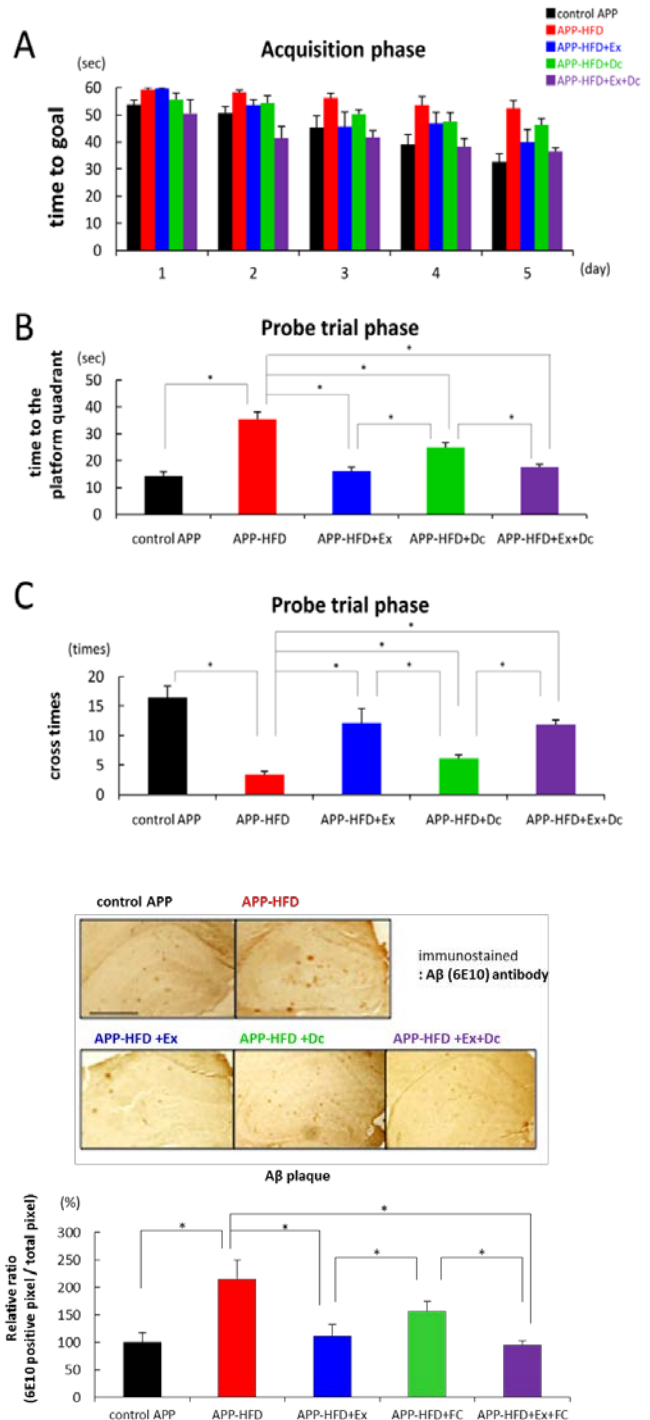
この要因については、運動により neprilysin というA β 分解酵素が upregulate したことによると考えられた。

4. 考察 まとめ

上記の結果より、マウスに環境要因として高脂肪食を与えることでアルツハイマー病の病理が悪化し、認知機能の低下が認められた。さらに、このマウスに対して、運動と食餌という介入を与えることで、病理や認知機能の改善が認められた。これらより、アルツハイマー病のモデルマウスにおいては運動や食餌といった介入の効果があることが示され、環境要因の大切さが明らかになった。今後はこれをヒトにおいてもどのようにapplyしていくか、が大きな問題となる。アルツハイマー病の根本治療薬が存在しない現在、「予防医学」という観点から、アルツハイマー病の発症を食い止める環境要因の調整は極めて重要であり、その意義は大きい。よって、本研究により、分子レベルでの病態の裏付けがなされた介入の有効性や他の介入方法を今後も検証していきたい。

5. 発表論文、参考文献

1. Maesako M, Uemura K, Iwata A, Kubota M, Watanabe K, Uemura M, Noda Y, Asada-Utsugi M, Kihara T, Takahashi R, Shimohama S, Kinoshita A: Continuation of exercise is necessary to inhibit high fat diet-induced A β deposition and memory deficit in amyloid precursor protein



transgenic mice

PLoS ONE; 8(9): e72796. 2013

2. Noda Y, Asada M, Kubota M, Maesako M, Watanabe K, Uemura M, Kihara T, Shimohama S, Takahashi R, Kinoshita A, Uemura K:
Copper enhances APP dimerization and promotes A β production
Neurosci Lett; Jun 28;547:10-5. 2013
3. Maesako M, Uemura K, Kubota M, Kuzuya A, Sasaki K, Hayashida N, Asada-Utsugi M, Watanabe K, Uemura M, Kihara T, Takahashi R, Shimohama S and Kinoshita A:
Exercise is more effective than diet control in preventing high fat diet-induced β -amyloid deposition and memory deficit in amyloid precursor protein transgenic mice.
J. Biol Chem 29;287(27):23024-33. 2012
4. Maesako M, Uemura K, Kubota M, Kuzuya A, Sasaki K, Asada M, Watanabe K, Hayashida N, Ihara M, Ito H, Shimohama S, Kihara T, Kinoshita A:
Environmental enrichment ameliorated high-fat diet-induced A β deposition and memory deficit in APP transgenic mice.
Neurobiol Aging. May;33(5):1011.e11-23. 2012