

## 老化・アルツハイマー病モデル動物における 脳神経形態変化と認知機能の解析

### [1] 組織

代表者：末永 叔子  
(東京福祉大学心理学部)  
対応者：領家 梨恵  
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 22 万 6 千円，旅費 7 万 4 千円

### [2] 研究経過

医療技術の発展とともに平均寿命は伸びる傾向にある。この高齢化社会では高齢者が健康で自立した生活を送ることが重要となってくる。高齢者の生活の質を維持するためには、身体的健康を維持するのみならず認知機能の低下をいかに防ぐかが問題となる。老年認知症の中でもアルツハイマー病者の割合はもっとも多いがアルツハイマー病の根本的な治療法は現在までのところ見つかっておらず、新規な治療法の開発が望まれている。

アルツハイマー病者の脳にはアミロイドβとよばれるタンパク質の蓄積や、マイネルト基底核を中心とする脳神経に脱落がみられることが知られており、これらの脳神経の病的変化がアルツハイマー病に起因する認知機能低下を生じさせていると推測される。しかし、認知機能障害と脳神経変性との関連を詳細に分析した研究は少なく、神経変性と認知機能障害の程度が相関するのか、あるいは変性の生じた部位と機能障害の程度に関連があるのか、またどのような機能障害が生じるのかといった点については不明な点が多い。

そこで本研究ではラットを用い、ヒトのマイネルト基底核に相当する大脳基底核大細胞部を神経毒で損傷したアルツハイマー病モデルラットを作成し、認知機能の変化と MRI を用いた脳形態変化を継続的に測定することとした。

認知機能の測定には再認課題を用いた (Fig.1)。再認課題とは、ラットが新奇刺激に対して探索行動を示すという行動傾向を利用した課題である。ラットにある物体を探索させ (見本期)、遅延期間を挟んだのちに再度物体探索場面に投入する (テスト期)。

テスト期では見本期に探索した物体と異なる物体を提示したり、以前探索した位置とはちがう位置に物体を置く。以前探索したことのある物体 (あるいは置かれていた場所) の記憶が保持されていれば、ラットは新奇物体や新奇な位置に置かれた物体に対してより長く探索行動を示す。そのためこの課題は記憶課題の一種として用いられる。ラットの生得的な行動傾向を利用しているため、事前に行動訓練を行う必要がなく、比較的ストレスの少ない課題であると考えられる。本研究では新奇物体を提示する“物体再認課題” (非空間記憶を測定) と、物体を置く位置を変える“位置再認課題” (空間記憶を測定) を行った。またそれぞれの課題で、見本期とテスト期の間の遅延時間を調整することで、短期記憶と長期記憶の両方を測定した。

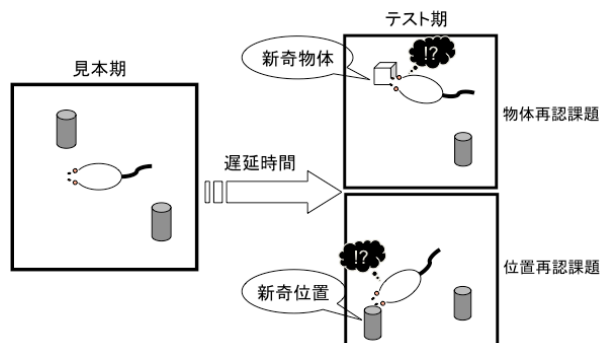


Fig.1 再認課題の手続き。見本期には同一の2つの物体が提示される。遅延時間を挟んでテスト期を行う。テスト期には見本期に示されなかった物体が提示されるか (物体再認課題)、見本期とは異なる位置に物体が提示される。

課題成績と脳形態との関連を検討するため、行動課題終了後に、小動物用 7T-MRI を用いた T2 強調形態 MRI 画像を麻酔下にて取得し、Voxel-Based-Morphometry (VBM)法による全脳を対象とした脳形態の画像解析を行った。

本年度の研究状況の概要は以下の通りである。メールにて研究計画の打ち合わせを行った。ラットを用いた行動実験では 1 群あたり 10 匹程度の被験体が必要になる。本研究ではアルツハイマー病モデル動物群と、その比較対象となる統制群の 2 群を用いる。したがって研究全体では約 20 匹の動物を用いる必要があるが、1 匹あたりにかかる実験時間が長いため、2 回に分けて実験を行うこととした。2017

年7月より1回目の行動実験およびMRI撮像を行った。2回目の実験は2018年1月より開始した。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

物体再認記憶において、短期の物体再認課題の課題成績に群間差はみられず、両群ともに既知の物体を記憶していたことが明らかとなった。長期の物体再認課題において、統制群は新奇な物体に対する探索時間がチャンスレベルよりも有意に長かったのに対し、アルツハイマー病モデル群の新奇物体に対する探索時間はチャンスレベルにとどまり、既知な物体と新奇物体を区別していなかったと推測される (Fig. 2)。このことから本研究で用いたモデル動物には非空間的記憶における長期記憶障害が生じている可能性が示唆された。

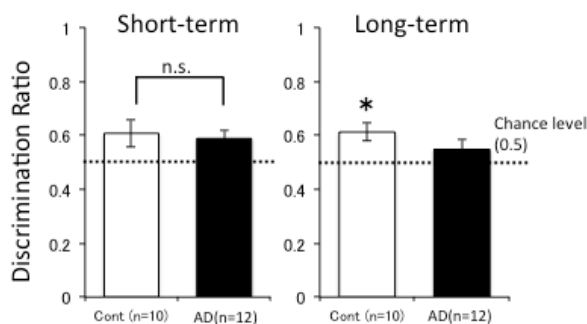


Fig.2 物体再認課題における弁別率(平均値±SEM)。白棒は統制群、黒棒はアルツハイマー病モデル動物を示す。左は短期の遅延時間を挟んだ場合、右は長期の遅延時間を挟んだ場合の成績。点線(弁別率=0.5)よりも弁別率が高い場合、新奇物体を弁別していたことを示す。

短期および長期の位置再認課題において、アルツハイマー病モデル動物と統制群との間に有意差はみられなかった。ただし統制群において、新奇物体と既知物体に対する探索行動に差が見られていないことから、課題手続き等の問題により本実験で用いた課題が空間記憶を測定する課題として機能していなかった可能性が考えられる。今後課題手続きの見直しを行い、モデル動物の空間記憶能力を測定する必要がある。

MRI画像の分析は、現段階で7月より開始した前半の実験のみ終了している(モデル動物3匹、統制群7匹)。白質、灰白質、脳脊髄液容量について分析を行った結果、灰白質および脳脊髄液容量に有意傾向がみられた(それぞれ  $p=0.054$ ,  $p=0.091$ )。灰白質、脳脊髄液容量ともにモデル動物の容量が多かった。現在、1月より開始した実験のデータをあわせて、課題成績との相関関係等の詳細を分析している。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

近年、幹細胞を用いた再生医療技術が発達してきた。幹細胞とは自己再生能力と、多種の細胞へと分

化する能力を持った細胞であり、神経系疾患の治療にも幹細胞を用いることができる可能性があることが明らかとなってきた。研究代表者は科学研究費補助金を得てアルツハイマー病モデル動物の認知機能障害に対する幹細胞移植の効果について研究を行っており、幹細胞移植がモデル動物の課題成績に影響を及ぼすことを発見した。しかし、移植された幹細胞が脳内でどのような動態を示しているかは不明である。本研究で得られた基礎的データをもとに、将来的にはアルツハイマー病モデル動物に対する幹細胞移植が脳形態に及ぼす影響を検討することを目標としている。また幹細胞移植の技術的アドバイスを海外の研究者から得ており、本研究を通じ国内外の研究者との交流が活性化した。

### [4] 成果資料

今年度の成果は現段階では未発表である。