

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 15 万円

[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 (AD) 者の割合はもっとも多いが、AD 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。

AD 患者の脳にはアミロイドβ (amyloid β、以降 Aβ) が多く蓄積し、特に大脳基底核から海馬や大脳皮質などに投射するアセチルコリン神経系の機能不全が報告されている。この機能不全が認知機能障害を生じさせていると推測されており、高度 AD 患者は脳全体に萎縮が生じている。しかし、AD によって生じる脳神経の形態変化の程度と認知機能低下の関連には不明な部分が多い。そのため、本研究では老化・AD モデル動物の脳形態変化と認知機能低下に関する基礎的データを収集することを目的とする。

本年度までにラットの脳に Aβ を投与した AD モデル動物を作成し、記憶機能を測定する行動課題を課した。さらに、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うため、行動課題の後に小動物用 7T-MRI を用いた T2 強調形態 MRI 画像を麻酔下にて取得した。その結果、AD モデル動物には短期記憶と長期記憶に障害が生じていることが明らかとなった (Fig. 1)。また、VBM 解析を行い認知機能課題との関連を検討した結果、Aβ 投与 3 週間後の再認課題の成績と灰白質

体積に中程度の正の相関 ($r = .411$) が、課題成績と脳室体積間に負の相関 ($r = -.448$) がみられた。無相関検定の結果、成績と灰白質体積には有意差はなく ($p = .128$)、成績と脳室体積に有意傾向がみられた ($p = .094$)。

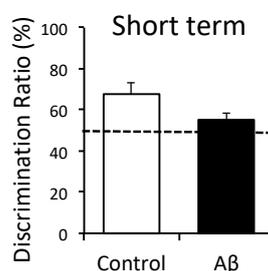


Fig.1 記憶課題 (物体再認課題) における弁別率。チャンスレベル (50%: 点線) よりも数値が高い場合、物体の記憶が保たれていることを示す。統制群の弁別率はチャンスレベルよりも有意に高いが、Aβ群はチャンスレベルと有意差がみられなかった。

本年度は VBM 解析で認知機能 (課題成績) との関連が示唆された脳室と、記憶機能に重要な役割を果たしていると考えられている海馬に焦点をあて、Regions of Interest (ROIs) 法を用いてこれまでに取得した MRI 画像を解析することを目的とした。側脳室と背側海馬の面積について、Aβ 投与 3 週間後の MRI 画像をトレースして計測し、それぞれの部位の体積の推定値を算出することとした。なお実験者効果を避けるため、トレースは二重盲検法を用いて行った。

また Aβ の脳内の集積を観察するため、行動実験および MRI 撮像が終わった被験体の脳を、4% Paraformaldehyde Phosphate Buffer Solution を用いて灌流固定した。その後、凍結前額断切片を作成し、Amylo-Glo with EtBr 染色を行った。

研究打合わせは主に E メールを用いて行った。ROIs 分析は研究代表者の所属大学にて行い、Amylo-Glo 染色および染色画像の撮影は加齢医学研究所にて行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

ROIs 分析の結果、Aβ を投与することにより側脳室の体積が増加することが明らかとなった。一方で背側海馬の体積には統制群と AD モデル動物に差は見られなかった。このことから、本研究で用いた AD モデル動物において、Aβ の投与によって生じた記

憶障害は、学習や記憶に重要な役割を果たすと考えられている海馬の神経細胞が特異的に減少したためというよりも、むしろ脳全体の神経細胞が傷害されたことによって生じた可能性が推測された。しかし、本研究では大脳皮質など、記憶課題の遂行に関与することが示唆されている他の脳部位については未検討であり、今後の課題として残されている。また、現在 Amylo-Glo 染色切片の画像解析を進めており、 $A\beta$ の脳内での集積や細胞体への影響と認知機能との関連についても検討を行う予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究では AD モデル動物として $A\beta$ を脳室に投与したラットを用い、認知機能障害が生じていることを明らかにした。また MRI を用いた VBM 解析を行い、認知機能課題成績と脳形態との間に相関傾向があることを明らかにした。さらに ROIs 解析の結果から、 $A\beta$ 投与により側脳室の拡大が確認された。このことから AD モデル動物にみられる認知機能障害は脳細胞の減少によって引き起こされた可能性が示唆された。研究代表者は科学研究費を受け AD モデル動物の認知機能低下に対する幹細胞移植の効果について研究を行っており、幹細胞に一定の機能回復効果があることを発見した。しかし移植された幹細胞が AD モデル動物の脳形態にどのような影響を与え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 AD 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。