

老化促進モデルマウスの学習・記憶障害に対する線維芽細胞成長因子及びカルニチンの投与効果

富山大学大学院理工学研究部
佐々木和男

1. はじめに

Senescence-accelerated mice (SAM) は京都大学結核胸部疾患研究所で開発された老化促進モデルマウスで、SAMP (老化促進系) と SAMR (老化抵抗系) の2系統存在する。SAMP にはさらに9種類の亜系があり、その内 SAMP8 は生後2ヶ月齢から学習・記憶障害を呈することで知られる。本研究では、SAMP8 における学習・記憶障害の原因の一つと考えられる内側中隔コリン作動性神経細胞の脱落とコリンアセチルトランスフェラーゼ (choline-acetyl-transferase、ChAT) 活性の低下について述べると共に、酸性線維芽細胞成長因子 (acidic fibroblast growth factor、aFGF) 及びアセチルカルニチン (acetyl-L-carnitine、ALC) 投与による学習・記憶障害の改善作用につき報告する。

2. 内側中隔コリン作動性神経細胞の脱落と ChAT 活性の低下

内側中隔コリン作動性神経細胞は海馬に投射し、学習・記憶に重要な中隔-海馬コリン作動性神経系を構成する。SAMP8 の内側中隔コリン作動性神経細胞を ChAT 抗体で染色したところ、対照の SAMR1 に比べ、細胞数の有意な減少と ChAT 活性の低下が認められた。老化による学習・記憶障害の原因の一つに脳内でのアセチルコリンの減少があるとされるが、本実験結果は SAMP8 の学習・記憶障害の原因の一つが海馬でのアセチルコリンの低下による可能性を示唆する。

3. aFGF による内側中隔コリン作動性神経細胞の脱落と ChAT 活性の低下の改善

砂ネズミの脳を短時間虚血すると海馬 CA1 の錐体細胞に遅延性細胞壊死が起こる。一方、虚血2日前あるいは直後から aFGF を脳室内に持続投与しておくことこの遅延性細胞壊死を阻止することができる。したがって、aFGF には細胞保護作用があると考えられる。そこで、生後3週齢から10ヶ月間に亘り、SAMP8 に aFGF を皮下投与 (1回/週) し、内側中隔コリン作動性神経細胞を ChAT 抗体で染色した。その結果、コリン作動性神経細胞数の減少や ChAT 活性の低下が有意に改善されることが明らかになった。

4. aFGF による学習・記憶障害の改善

内側中隔コリン作動性神経細胞の脱落と ChAT 活性の低下が SAMP8 の学習・記憶障害の原因であるとするならば、3.の結果は aFGF の長期投与により SAMP8 の学習・記憶障害が改善される可能性を示唆する。そこで、aFGF を長期投与した SAMP8 に受動的回避学習課

題及びモリスの水迷路学習課題を行わせ、検討した。その結果、両課題のいずれでも aFGF の長期投与により SAMP8 の学習・記憶障害が有意に改善されることが判明した。

5. aFGF による海馬の長期増強の改善

学習・記憶の神経生理学的基盤としてシナプスにおける長期増強(long-term potentiation, LTP)が知られている。これは、シナプス前線維を頻回(tetanus)刺激すると、刺激前のシナプス後電位に比べ刺激後のそれが増強され、長時間続くという現象である。この LTP の程度を SAMR1 及び SAMP8 の海馬で調べると、SAMR1 では約 220%、SAMP8 では約 130% で、SAMP8 では LTP が障害されていることが分かった。一方、aFGF を長期投与した SAMP8 では、LTP は約 190%まで改善された。

6. 脳内過酸化脂質量の測定

老化学説の有力な説の一つに老化が酸化ストレスに起因するという考え方がある。これに基づけば、内側中隔コリン作動性神経細胞の脱落や ChAT 活性の低下に酸化ストレスの関与が考えられる。そこで、脳内過酸化脂質量を 1 から 9 ヶ月齢の SAMR1 及び SAMP8 で調べた。1 から 9 ヶ月齢での SAMR1 の過酸化脂質量は 90 から 120 pmol/mg protein であった。一方、SAMP8 のそれは 1 ヶ月齢では SAMR1 と同程度であったが、2 ヶ月齢から 2 倍に増加し、9 ヶ月齢までその高値を維持した。

7. ALC 投与による脳内過酸化脂質量の減少と学習・記憶障害の改善

SAMP8 の学習・記憶障害が酸化ストレスによるとすれば、抗酸化剤の投与により改善される可能性がある。そこで生後 3 週齢から 4 ヶ月間に亘り、抗酸化作用をもつ ALC を SAMP8 の腹腔内に投与(3回/週)し、その後脳内過酸化脂質量を測定すると共に、受動的回避学習課題を用いて学習・記憶能を調べた。その結果、過酸化脂質量は用量依存性に減少し、逆に学習課題の保持潜時は用量依存性に増加することが明らかになった。

8. おわりに

以上の結果は、SAMP8 では生後 2 ヶ月齢から酸化ストレスにより内側中隔コリン作動性神経細胞の障害(細胞の脱落と ChAT 活性の低下)が進み、海馬におけるアセチルコリン量の低下と LTP の減弱が生じ、結果として学習・記憶障害が起こることを示唆する。また、aFGF はその細胞保護作用により、一方 ALC はその抗酸化作用により内側中隔コリン作動性神経細胞の障害の程度を緩和し、結果的に学習・記憶障害の改善をもたらすと推察される。

略 歴

学歴

昭和44年 3月 富山大学工学部電気工学科卒業
昭和46年 3月 富山大学大学院修士課程電気工学専攻修了
昭和58年12月 医学博士（九州大学）

職歴

昭和46年 4月 富山工業高等専門学校助手
昭和52年 4月 富山医科薬科大学医学部第2生理学教室助手
昭和58年12月 ニューヨーク大学医学部生理学及び生物物理学教室専任研究員
（昭和60年11月まで）
昭和60年10月 富山医科薬科大学実験実習機器センター助教授
平成 2年12月 富山大学工学部助教授
平成 6年 4月 富山大学工学部教授
平成18年 4月 富山大学大学院理工学研究部教授
現在に至る

所属学会

日本生理学会、日本神経科学学会、日本臨床生理学会、日本疲労学会、日本生体医工学会、
北米神経科学学会、国際行動神経科学学会

研究分野

視床下部機能、学習・記憶、生体医工学