

## 審査の結果の要旨

氏名 谷口 紗貴子

我が国は他に類例をみないほどの超高齢社会に突入している。長い人生をより良く過ごすためには健康長寿社会の実現が望ましいが、認知症をはじめとする加齢性の脳機能低下は健康寿命を短縮させる大きな要因となっている。本研究は加齢に伴う認知機能の低下のメカニズムを理解し、どのように予防し、治療するか、という対策を検討する目的をもって行われた。第1章において研究の背景を整理し、第2章においては認知機能と強い相関をもつ海馬 CA1 シナプス長期増強(long-term potentiation; LTP)の加齢性変化について解析を行い、第3章において LTP の加齢性変化と  $\text{Ca}^{2+}$  動態の関連性を検討した。さらにこれらの結果を基に第4章において海馬シナプス可塑性の加齢性減弱に対する食品成分の効果の検討を行い、第5章において生活習慣病との関連を検討した。

第2章では、LTP が加齢性に減弱するメカニズムを明らかにするため、老化促進モデルマウス(Senescence-Accelerated Mouse Prone 8; SAMP8)とその対照系統である SAM Resistant 1 (SAMR1)を用い、海馬シナプス可塑性に関する電気生理学的パラメータについて検討した。その結果、SAMP8 においては興奮性シナプス後場電位(field excitatory post synaptic potential; fEPSP)や LTP が加齢性に減弱すること、通常老化を示す SAMR1 に比べて LTP が減弱して行く時期が早いことが明らかとなり、SAMP8 の有用性が示された。また LTP が減弱し始める時期には N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体の発現量には変化が見られないこと、血中/海馬酸化ストレスに変化がないことも明らかとなった。さらに paired-pulse ratio (PPR)の減少や fEPSP 波形の再分極時間の延長が見られたことから、加齢による LTP の減弱にはシナプス前終末の  $\text{Ca}^{2+}$ クリアランス異常が関与していることが示唆された。

第3章では、前章で示唆されたシナプス前終末の加齢性  $\text{Ca}^{2+}$ クリアランス異常の機序を明らかにするため、海馬における LTP の加齢性減弱と  $\text{Ca}^{2+}$ 動態の関連について検討した。小コンダクタンス  $\text{Ca}^{2+}$ 活性化  $\text{K}^{+}$ チャンネルおよびリアノジン受容体についてそれぞれの阻害剤存在下で老齢個体の LTP を記録したところ、有意な変化は見られなかった。さらに  $\text{Ca}^{2+}$ クリアランスの異常の原因として  $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体および小胞体  $\text{Ca}^{2+}$ ポンプの機能低下の可能性が考えられたため、それぞれの阻害剤存在下にお

ける fEPSP 波形、PPR、LTP を記録したところ、いずれも有意な変化は見られなかった。このことから上記の要因は LTP の加齢性減弱に対して直接的には影響を与えない可能性が示された。

第 4 章では、多剤投与による薬物有害作用が問題となりやすい高齢者における脳機能低下に対し、食を通じて予防する可能性を検討するため、脳機能改善効果があるとされる Acetyl-L-carnitine (ALCAR) と N-acetyl-D-mannosamine (ManNAc) に着目し、これらが加齢性に減弱した LTP に与える影響を検討した。SAMR1 および SAMP8 に ALCAR/ManNAc をそれぞれ長期経口投与した結果、両成分ともに加齢により減弱した LTP を改善することが明らかとなった。一方で老化が進みすぎた場合にはいずれも効果が見られなかったことから、加齢による LTP 減弱の初期段階は可逆的で上記の食品成分により回復の可能性があるものの、老化の進行により LTP の減弱は不可逆的になることが示唆された。

第 5 章では、中年期における高血圧が認知症のリスクを増大させると考えられているため、高血圧自然発症モデルラット (Spontaneously hypertensive rat; SHR) とその対照系統である Wistar Kyoto rat (WKY) を用いて高血圧が認知機能に与える影響について検討した。モリス水迷路試験による空間認知機能の評価を行ったところ、SHR は WKY に比べて有意に好成績を収めた。また、電気生理学実験による海馬 CA1 シナプス機能を検討したところ、SHR の LTP は WKY と比較して有意に増大していた。これらのことから SHR は WKY よりも高い記憶・学習能力を有していることが示唆された。その理由として遺伝的背景の違いが考えられ、新たな加齢性脳機能低下改善のターゲットとなる可能性が示された。

これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士 (獣医学) の学位論文として価値あるものと認めた。