

# 論文審査の結果の要旨

氏名 松田 孟士

アルツハイマー病は、高齢化が一段と進む我が国において、患者数の増加が危惧されている。アルツハイマー病患者に対して、脳内のアセチルコリン系のはたらきを高めるコリンエステラーゼ阻害剤が投与されているが、その作用メカニズムは不明な点が多い。これまでの基礎的な研究から、アルツハイマー病の病態は、アミロイド病変（老人斑蓄積）、リン酸化タウ病変、神経細胞死のように進行すると考えられているが、この過程に脳内のアセチルコリンシステムがどのように関与するかについて、統一的な見解は得られていない。近年の研究から、アミロイド病変とタウ病変をつなぐ第三の因子として神経炎症に注目が集まっている。そして、この神経炎症に対して、脳内のアセチルコリンシステムの関与が論じられ始めてきた。そこで本研究では、アルツハイマー病モデルマウスを用いて、神経炎症に対するアセチルコリン系の作用を調べることにより、アルツハイマー病における記憶障害の病態メカニズムを解明し、記憶障害を改善する仕組みを明らかにすることを研究の目的とした。

本研究において、生後 6 ヶ月令で記憶機能障害を呈する 2 型糖尿病併発型アルツハイマー病モデルマウスを使用した。このモデルマウスに対し、アセチルコリン系薬剤であるコリンエステラーゼ阻害剤リバスチグミンの改善作用を以下の 3 項目からなる試験により検証した。①記憶機能評価試験、②神経炎症評価試験、③ニューロン機能評価試験。

まず、アルツハイマー病モデルマウスにおける記憶機能低下に対するアセチルコリン系薬剤の改善作用に関して、研究では、家族性アルツハイマー病原因遺伝子の変異を導入したトランスジェニックマウスに糖尿病を誘導すべく生後 4 ヶ月より 8 週間高脂肪食が給餌された。このモデルマウスに対して、アセチルコリン系薬剤であるリバスチグミンは、皮下に埋めた浸透圧ポンプから生後 4.5 ヶ月令より、6 週間継続的に投与された。この 2 群のマウスに加えて、野生型マウスが実験対照群として追加された。これらのマウスに対し、記憶行動試験が行なわれた。その結果、アルツハイマー病モデルマウスでは記憶機能の障害が観察されたが、このモデルマウスにリバスチグミンを 6 週間投与することによりその記憶機能が、実験対照群である野生型マウスと同程度になることがわかった。アセチルコリン系薬剤であるリバスチグミンは、アルツハイマー病モデルマウスにおいて生じた記憶機能障害を回避した。

次に、アセチルコリン系の薬剤の神経炎症に対する作用が調べられている。本論文では、活性化したアストロサイトやミクログリアに対するマーカー分子を指標にグリア細胞の炎症性応答の度合いを評価した。その結果、実験対照群である野生型マウスに比べ、アルツハイマー病モデルマウスでは活性化アストロサイトおよび活性化ミクログリアの

細胞数が増大していた。この活性化グリア細胞の増加は、リバスチグミンの投与により有意に減少した。アルツハイマー病モデルマウスにおいて神経炎症が顕著に見られること、この反応はリバスチグミンによって回避されることが見出された。

リバスチグミンの投与は老人斑の蓄積により惹起される神経炎症を抑えることで、ニューロンの機能障害を回避し、記憶機能を維持しているものと考えられた。リバスチグミンによるニューロンの機能障害の防御を調べるために、本研究では成体海馬におけるニューロン新生現象を利用した。海馬に生じる新生ニューロンは、局所的な神経炎症に極めて脆弱であり、その影響によりニューロン機能が障害される。新生ニューロンの機能を詳細に調べるため、新生ニューロンの細胞体を特異的に標識するウイルスラベル法を用いた。アルツハイマー病モデルマウスでは新生ニューロンの機能が著しく障害されていたのに対し、リバスチグミン投与によりこの障害は完全に回避されていた。また、モデルマウスの脳内において、新生ニューロンに加えて通常のニューロンの機能も、リバスチグミン投与により維持されていることが推察された。このようなはたらきを通じて、アセチルコリン系薬剤であるリバスチグミンは、アルツハイマー病における記憶障害を改善していることが示唆された。

本論文において、アルツハイマー病モデルマウスにおいて生じた記憶障害は、アセチルコリン系薬剤により回避されること、そしてこの仕組みの中に、神経炎症の抑制を通じたニューロン機能の維持があることが新しく見出された。本研究において、今後のアルツハイマー病の予防法や治療法の開発に大きく貢献する新たな知見を得ることができた。このため、本論文は、博士(生命科学)を与えるにふさわしいと判断された。

以上1920字