

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) 患者において、歩行中などにおける転倒は健全な高齢者に比べて高い頻度で発生し、なかでも障害物を跨ぐ際に生じる下肢と障害物の衝突やそのあとの躓きが大きな割合を占めていることが疫学的研究から報告されている。また、AD 患者に障害物回避歩行課題を課した研究では、障害物との接触回数が多いことが報告されている。歩行時に小石や段差などの障害物を安全かつ正確に跨ぎ越す際には、視覚情報に基づく障害物の認知、動作の視覚的制御のみならず、障害物に関する空間的情報を一時的に記憶し、その記憶に基づいて歩行動作を適切に制御することが重要である。AD 患者における歩行時の障害物との接触や転倒の原因としては AD により生じる認知機能、注意機能、作業記憶機能の低下が予想されるが、作業記憶に関わる脳機能が関与するかどうか調べた研究はほとんどない。視覚情報を手がかりとした上肢の目標到達動作において、目標の呈示から動作開始までの時間を遅延させ、作業記憶を基にした目標到達動作を AD 患者に課すとその動作が不正確になることが報告されている。このような先行研究の結果から、AD 患者における作業記憶機能の障害は歩行中の障害物回避歩行時の躓きやそれにとともなう転倒に大きな影響を及ぼしている可能性が示唆される。本論文は、AD 発症に伴う作業記憶の障害が歩行時の障害物回避動作に与える影響を加齢および AD 発症に伴う神経病理学的変化との関係から明らかにするために、マウスを用いた新たな障害物回避歩行課題を構築し、AD 発症によって生じる躓きと作業記憶の障害との関係について詳細に検討したものである。

本論文は、序論を含めて全 4 章からなる。序論は研究の背景と目的、第 2 章は障害物回避歩行時の四肢の動作について、第 3 章では遅延障害物回避課題を構築し、障害物回避時に必要な作業記憶の障害について論じ、第 4 章では総合論議となっている。

本論文では、AD 動物モデルとして、加齢とともにヒトの AD 患者の組織学的病理所見と類似した脳の変性を示す 3xTg マウスを用いた。3xTg マウスは 4~5 カ月齢からヒトの AD 患者と類似した病理的所見を示すので、野生型マウス、2~5 カ月齢(若齢)および 10~13 カ月齢(高齢) の 3xTg マウスの 3 群を設定した。

第 2 章では、平面歩行時と障害物回避歩行時における四肢の動作を高速度ビデオカメラにより記録・解析した実験結果について論じている。障害物回避歩行時に障害物と最初に接触した肢の接触率を算出した結果、高齢 3xTg マウスは野生型マウスおよび若齢 3xTg マウスと比較して後肢の接触率が高かった。先行研究では、四足動物の障害物回避時の前肢の動作には視覚認知や注意機能が重要な役割を果たし、後肢の制御は前肢と比して記憶情報に依存していると考えられている。高齢 3xTg マウスの前肢の接触率には他の 2 群と差が認められなかったことから、AD 発症による視覚認知や注意機能の低下が後肢の接触率が高

い要因ではないと考えられた。高齢 3xTg マウスにおいて後肢特異的に接触率が高い原因として AD 発症による運動機能障害の影響による可能性も推測されたので、平面歩行および障害物回避歩行時の後肢の動作解析を行った。結果において、平面歩行時における歩行速度、歩幅、後肢の動作の時間的・空間的パラメーターに 3 群間で有意な差異は観察されなかった。また、障害物回避歩行における障害物との接触が無かった成功試行においては、高齢 3xTg マウスは野生型マウスおよび若齢 3xTg マウスと同様に障害物の高さに応じた動作の調節が可能であった。近年、四足動物の障害物回避歩行時の後肢の制御には作業記憶が関与していることが示唆されており、高齢 3xTg マウスにおいて後肢の接触率が高いことは、後肢を制御する際に必要な作業記憶の障害が関与している可能性が示唆された。

そこで、第 3 章の研究において、障害物回避歩行時の後肢の制御に関わる作業記憶を評価する実験パラダイムとして新たに遅延障害物回避課題を構築した。遅延障害物回避課題は、通路を前進してきたマウスが障害物を前肢が跨ぎ越した後に、予め設置してあった餌により制止させ、制止中に障害物は撤去され、その後、餌を前方に移動することで再度歩行を誘導するものである。野生型マウスおよび若齢 3xTg マウスにおいては、10 秒以内の制止期間後、設置されていた障害物より後肢を高く拳上することが観察された。しかしながら、高齢 3xTg マウスは 10 秒以内であっても後肢の高さが設置されていた障害物より低下する傾向が観察された。これらの結果から、高齢 3xTg マウスは遅延障害物回避課題においてそれらの作業記憶が障害されていることが示唆された。

以上の結果をふまえ、第 4 章で総合論議を行っている。第 2 章および第 3 章の結果から、3xTg マウスは AD 発症により障害物回避課題を行う際に後肢の接触率が高いこと、また、遅延障害物回避課題を構築し、歩行時の後肢の制御に重要な役割を果たす作業記憶を評価した結果、AD 発症後の 3xTg マウスにおいて顕著な作業記憶の障害が生じていたことが判明した。本論文から得られた知見を、今後の高齢化社会が直面する現場に活かすため、また、身体性の作業記憶に関わる神経機構の詳細な解明のためにさらなる研究が必要であると考察している。

本論文は、アルツハイマー病における作業記憶の障害についてモデル動物を用いて障害物回避歩行という運動学的観点から詳細な検討を加えたものであり、独自性が高く、学術的意義も十分に大きなものと評価できる。したがって、本審査委員会は博士（学術）の学位を授与するにふさわしいものと認定する。