

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11547

研究課題名(和文) 高齢化による意欲低下の分子神経メカニズム研究

研究課題名(英文) Research on the molecular neural mechanism of age-related declines in motivation

研究代表者

北村 直也 (Kitamura, Naoya)

川崎医科大学・医学部・特任研究員

研究者番号：40747101

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：高齢化による意欲低下の神経メカニズムが不明であるため未だ意欲低下の的確な対策は存在しない。まず、高齢マウスのモチベーションを測定するために、高齢マウスに対して各種ハードルを用意してそのハードルを越えるかをテストした。しかしながら、高齢マウスのほとんどがハードルを越えることがなかった。高齢マウスの体重増加と慢性的な運動不足によるものと考えられた。また、意欲低下を改善するための環境因子として香料吸入を検討した。成熟マウスと比べて高齢マウスではある特定の香料分子を吸入することで表面温度の変化が有意に異なっていた。これらの結果は若い個体と高齢の個体では生理的反応が異なることを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は高齢マウスを使用してその行動としての意欲低下の測定を科学的に試みた最初のものである。計画通りにはいかなかったが様々な知見が得られた点は学術的意義がある。また、高齢マウスと成熟マウスにおける香料分子吸入による表面温度の変化を調べた研究はこれまでに報告の無い実験結果であり大変意義あるものである。今回の研究成果が高齢マウスの脳神経系へ作用する環境因子の探索に繋がる可能性が高い。

研究成果の概要(英文)：Because the neural mechanism of the age-related decline in motivation is unknown, there is still no precise countermeasure. First, to measure the motivation of aged mice, we prepared various hurdles for aged mice and tested whether they could overcome the hurdles. However, most of the aged mice never crossed the hurdle. This was attributed to weight gain and chronic lack of exercise in aged mice. In addition, we investigated the inhalation of scent as an environmental factor to improve motivation. Inhalation of a specific odorant molecule caused significantly different changes in surface temperature in aged mice compared to mature mice. These results suggest that young and old individuals have different physiological responses.

研究分野：psychiatry

キーワード：aging mouse behavior motivation

1. 研究開始当初の背景

高齢化による意欲低下は、気分の落ち込み、集中力の低下、柔軟性の低下などと同時に生じる脳の生理的現象であると推測されている。しかし、その詳細なメカニズムは明らかにされていない。仮説として、前頭葉の委縮、男性ホルモン(テストステロン)の低下、神経伝達物質(セロトニン等)の減少が挙げられている。特にテストステロンは20代以降急速に減速し、40代以降に様々な症状を生じさせると考えられている。

意欲の低下は社会環境・家族環境にも支障をきたす。勤労者世代の人口の低下や高齢者人口の増加を抱える日本にとって高齢化による意欲の低下、生産性の低下は大きな社会問題であり、早急に対策を進める必要がある(図1)。豊富な経験と知恵を持っている高齢者が、その意欲と能力を発揮できない状況は社会全体の大きな損失である。

加齢によるホルモンの低下として、急激な男性ホルモン低下によって意欲の低下が生じる男性更年期障害(LOH 症候群)が存在する。しかし、その予防方法や対策方法は明確ではない。近年では愛情ホルモン「オキシトシン」が高齢化によって減少することが報告されている。オキシトシンは行動意欲も司っていると考えられているが、その詳細なメカニズムは明らかにされていない。

意欲低下の予防方法を早急に確立する必要があるが、意欲低下の神経メカニズムが不明であるため、未だ的確な対策は存在しない。食生活の改善、適度な運動、適度なストレス、良質な睡眠が意欲低下の軽減に重要であると推測されているが、実際にどの環境因子が有益であるか、生物学的にどの程度効果があるのかを示したデータは存在しない。本研究において、高齢マウスを使用した実験を行い、どの環境因子がどの程度効果があるのかを明確にして科学的根拠を示す必要がある。

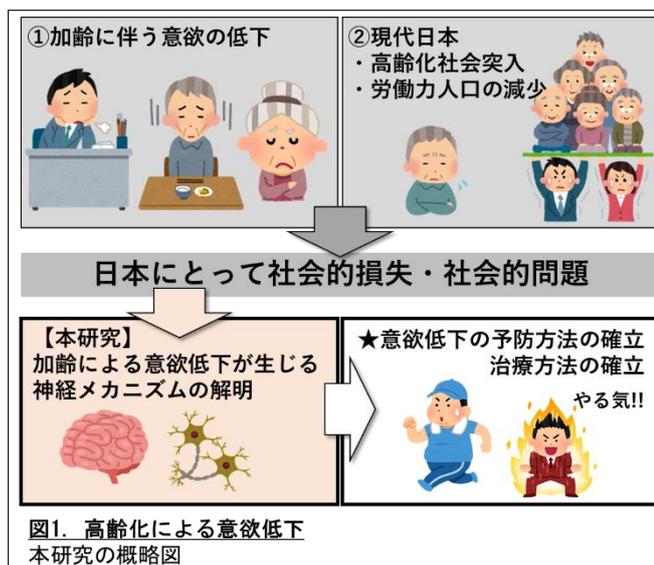


図1. 高齢化による意欲低下
本研究の概略図

2. 研究の目的

本研究の目的は、未だメカニズム解明がされていない高齢化による意欲の低下の神経メカニズムの解明とその対策方法の一端を明らかにしようと試みるものである。まずは、実験動物であるマウスを使用し高齢マウスが意欲低下の実験に適切であるかを確認し、さらには意欲低下を軽減できる環境因子などを探索することである。本研究によって、高齢化による意欲低下の病態基盤を理解し、それを踏まえた予防方法、治療方法、検査方法の確立といった臨床研究に繋がると考えた。

3. 研究の方法

[実験動物]

成熟マウスと老齢マウスの雄マウス(C57BL/6N)を使用しました。マウスは日本チャールズ・リバー株式会社(神奈川県)から購入しました。12/12時間の明暗サイクル、室温23~26°Cの範囲で食物と水を自由に摂取できるケージ内でマウスを飼育しました。これらの実験は、米国国立衛生研究所(NIH)の実験動物の管理と使用に関するガイド(1996年改訂)に準拠しており、川崎医科

大学の動物実験委員会によって承認を受けた後実施しました。

[高齢化による意欲低下の行動解析]

特注の装置を使用し、マウスの意欲(やる気)を測定する。ハードルとして⑦壁, ①剣山, ⑨プールを準備する。高い報酬や高い興味としてチョコチップ, 若い雌マウスを準備する。少しずつ⑦壁の高さを上げ, ①剣山の幅を広げ, ⑨水の深さを上げ, どの高さまで各マウスが乗り越えたかを明確にし, 数値化する。その他に, ハードル近くでの滞在時間, ハードル近くに行った回数, 総移動距離を計測する。

[行動実験]

すべての行動実験は明期(9:00~16:00)の間に実施しました。各行動実験は1日につき1テストのみとした。マウスはランダムな順序でテストしました。各試験の終了後, 70%エタノールと次亜塩素酸を含む水で実験装置を洗浄し, 嗅覚刺激によるバイアスの発生を防止しました。

[香料の吸入]

nonanal(149-06002), 1-octanal(150-00053), menthone(136-00972)は富士フィルム和光純薬株式会社(大阪, 日本)から購入し使用しました。生理食塩水をコントロールとして使用しました。吸入装置は以前に使用されたものと同じものを用いました。吸入は密閉容器で行いました。2 mLのヘキサナール(または生理食塩水)を吸収させたコットン(4×4 cm)を, 穴の開いた蓋を持つステンレス鋼容器(60×60×35 mm)に入れました。マウスがコットンをなめたり触ったりすることは出来ない状況にしました。ステンレス鋼容器を新しい飼育ケージ(235×325×170 mm)内に置き, このケージをさらに大きな2つケージ(292×440×200 mm)で囲いました。コットンを配置して約20分後, マウスを30分間内部のケージに入れた。30分間吸入させた後行動実験を行いました。

[サーマルカメラによる表面温度測定]

マウスの香料吸入による体温変化を評価するために用いました。マウスに香料を吸入させた後, 蓋の無い飼育ケージ(235×325×170 mm)内に置きました。サーマルカメラ(FLIR社)を使用して20秒以内に3枚の写真を撮影し, ソフトウェアを使用して表面温度を測定しました。

[統計解析]

データは, 一元配置分散分析(ANOVA), 反復測定分散分析を使用して分析しました。p値が0.05より下回った場合に統計的に有意とみなした。

4. 研究成果

[高齢化による意欲低下の行動解析]

老齢マウスのやる気やモチベーションを測定するために, 老齢マウスに対してハードルとして⑦壁, ①剣山, ⑨プールを用意し, そのハードルを越えるかをテストした。しかし, 老齢マウスのほとんどがハードルを越えることがなかった。さらには, 老齢マウスの多くが実験装置内でほとんど動かなかった。そのため, 本実験を本来の目的の通り遂行することは出来なかった。加齢に伴う老化やケージ内での運動不足のために動かない個体の増加や成熟マウスと比べて体重が顕著に増加しているためと考えられる。したがって, 今回計画した実験装置とは異なる老齢マウスを用いた行動実験を確立する必要性が示唆された。

①体重が増加した老齢マウスでも遂行できるハードルを準備する。②老齢になっても積極的に活動する個体を準備する。などが考えられる。

[環境因子(香料の吸入)による老齢マウスへの影響の解析]

補完代替医療の一種であるアロマセラピーで使用されるエッセンシャルオイル等における香り分子は生理的作用を持つと考えられている。エッセンシャルオイルは, 吸入によって嗅覚およ

び呼吸器系に吸収されるか、経皮的に体内に取り込まれると考えられている。吸入によって、嗅覚系から脳に信号を伝達し、脳はセロトニンやドーパミンなどの神経伝達物質を分泌することによって不安、鬱病、および気分障害を調節することが示唆されている

先ず成熟マウスが nonanal, 1-octanal, menthone を吸入することで表面温度がどう変化するかを調べた。コントロールグループと比較して、nonanal 吸入グループと menthone 吸入グループは表面温度が低下した。1-octanal 吸入グループはコントロールグループと比較して有意差はみられなかった。Nonanal と menthone はマウスに何らかの影響があることを本結果は示している。

続いて、老齢マウスが nonanal, 1-octanal, menthone を吸入することで表面温度がどう変化するかを調べた。コントロールグループと比較して、nonanal 吸入グループと menthone 吸入グループ、1-octanal 吸入グループで有意差はみられなかった。

本実験は環境因子(香料の吸入)によって若い個体と老齢の個体では生理的反応が異なることを示している。実際に、薬などでも代謝や分解が年齢によって異なることは以前から知られている。本研究は成熟マウスと老齢マウスの香料吸入後の表面温度の変化が異なることを明らかにした。今後、香料吸入による脳神経系への影響の生理学的意義の解明が期待される。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| 研究代表者(北村)researchmap https://researchmap.jp/7000027709 研究分担者(上野)researchmap https://researchmap.jp/hiroshiueno 研究分担者(高橋)researchmap https://researchmap.jp/7000027714 研究分担者(石原)researchmap https://researchmap.jp/read0074436 |
|--|

6 . 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-----------|---|--|----|
| 研究 分担者 | 高橋 優 (Takahashi Yu) (40551049) | 川崎医科大学・医学部・講師 (35303) | |
| 研究 分担者 | 石原 武士 (Ishihara Takeshi) (60335594) | 川崎医科大学・医学部・教授 (35303) | |
| 研究 分担者 | 上野 浩司 (Ueno Hiroshi) (60725068) | 川崎医療福祉大学・医療技術学部・准教授 (35309) | |

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|