

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：22101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25870587

研究課題名(和文) 社会的孤立および運動の質がアルツハイマー病モデルラットの認知機能に及ぼす影響

研究課題名(英文) Influence of the isolation rearing or the type of exercise on cognitive function in alzheimer's disease model rats.

研究代表者

角 正美 (Kaku, Masami)

茨城県立医療大学・保健医療学部・嘱託助手

研究者番号：30646261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(AD)モデル動物の認知機能を検討する際に様々な課題を用いるが、近年、課題自体のストレスが認知機能の低下を引き起こすことが報告され、ストレスを生じるような課題はADの認知機能評価に相応しくないことが考えられる。私は海馬依存的学习記憶課題であるがストレスを生じにくい「居住型迷路課題(非空間的課題)」と「バーンズ迷路(空間的課題)」を用いて、ADモデルラットの認知機能障害を検討した。結果、ADモデルラットは居住型迷路課題とバーンズ迷路課題において新規学習は可能であるが、記憶の保持(保持期間は5週間)ができなくなっていることがわかった。また単独飼育が障害の出現を早めることがわかった。

研究成果の概要(英文)：Alzheimer's disease (AD) is characterised by a progressive impairment of cognitive function. AD model rodents exhibit learning and memory deficits in a variety task. Recently, it is reported that stress intensified memory deficits in AD and AD model animals. Therefore, the fact that the task itself is so stressful makes it difficult to interpret data concerning $\text{A}\beta$ -induced learning and memory deficits.

I assessed the learning and memory in AD model rats by the residential maze task (RMT) and the Barnes maze task (BMT).

I found that $\text{A}\beta$ infused rats caused impairment of reference memory (retention period for 5 weeks) in RMT and BMT. Both $\text{A}\beta$ and control rats were able to learn each task, but the ability to retention for long time in $\text{A}\beta$ infused rats were significantly impaired. These results suggest that a continuous infusion of $\text{A}\beta$ induces impairment of memory retention. Additionally, I found that the isolation rearing hastens the onset of reference memory deficit.

研究分野：行動神経科学

キーワード：アルツハイマー病 参照記憶障害 ストレス 社会的孤立

1. 研究開始当初の背景

認知症の世界的コストは 2010 年における世界の GDP の 1%にも達しており、基礎的研究の推進とケアの選択肢の充実が、この危機的状況を回避するために必要不可欠であるとされている (Alzheimer's Disease International, 2010)。認知症を呈す代表的な疾患であるアルツハイマー病 (AD) では、学習・記憶障害を中核症状として日常生活活動や社会活動に大きな支障をきたし、医療、介護、福祉など多くのサービスが必要となる。

理学療法士としてリハビリテーションに関わる中、高齢者にデイサービス・ケアなどの介護サービスが介入する理由として「認知症予防」が挙げられる場面が多くみられた。しかし、それら介入が認知症の学習・記憶障害にどのような効果を及ぼすのか、ヒトを対象とした研究では変数が多く解析は難しい。

近年、豊環境 (environmental enrichment) が動物の学習・記憶能力を向上させるということが数多く報告されている。豊環境とは「動物福祉という理念のもとに、動物の心理学的幸福を実現するために行う、飼育環境を豊かにする試み」と定義される。げっ歯類の場合、集団飼育や遊具の設置などが具体的方策として挙げられる。高次な脳機能を持ち、複雑な社会環境で生きるヒトの「豊かな生活環境」とは様々な要素を含み、個人によってその質や程度も千差万別であると言える。しかし、社会的動物であるヒトにとって「他個体との接触」は豊かに生きる上で必要な要素であると考えられる。また、心身ともに健康で生きるために適度な運動を要することは確かであり、「運動が可能な状態」も豊かな環境要素と言えるかもしれない。

このことから、本研究では、AD モデルラットの認知機能に 生活環境 (社会的孤立) や 生活習慣 (運動) がどのような影響を及ぼすかを調べることにした。本研究は、AD モデル動物を用いた基礎的研究であるが、疾患関連遺伝子の探索や創薬を目的とするのではなく、生活環境や生活習慣が AD の学習・記憶障害にどのような影響を及ぼすかを明らかにすることを目標とした。

2. 研究の目的

本研究では、生活環境および生活習慣が AD により生じる認知機能障害に対しどのような影響を及ぼすのかを明らかにする。

具体的には「単独飼育 (社会的孤立)」および「運動」の 2 つに焦点を当てる。

本研究結果が、AD 患者の環境設定やケア、サービスの選択におけるエビデンスとして役に立つことを目指した。

3. 研究の方法

性成熟後のラットに可溶性 A β タンパクを 300 pmol/日の濃度で 14 日間脳室内投与を行い、AD モデルラットを作成する。

学習・記憶課題には、海馬依存的課題であり、かつ苦痛や過度な訓練なしに学習可能な 居住型迷路課題を用いる。また、実験中の新たな視点として、先行研究により用いられた学習記憶課題 (モリス水迷路、放射状迷路、受動的回避学習など) 自体がラットに対しストレスを引き起こし、そのストレスが認知機能を低下させている可能性が見出された。よって、居住型迷路課題に加え、課題遂行時のストレスが少ない海馬依存的課題でありながら、居住型迷路とは異なり空間的な情報処理能力を評価できる「パーズ迷路課題」を新たに導入し、同様のモデル動物に対し行わせた。

4. 研究成果

(1) A β 脳内持続注入はラットの長期間の記憶保持が困難になる：居住型迷路課題

AD モデルラットは居住型迷路課題において新規学習障害は起こさないが、参照記憶障害を呈する傾向があることが明らかになった。さらに、行動実験後のラットの脳を摘出し A β にて免疫染色したところ、海馬において A β の異常蓄積が認められた。この結果は、脳内 A β 蓄積が記憶の固定・保持に影響していることを示唆している。

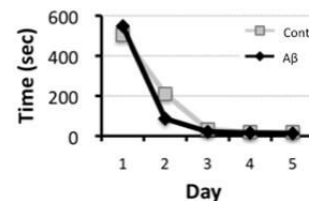


Fig.1 学習曲線

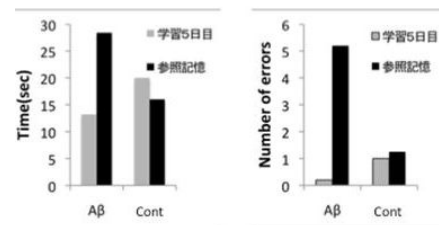
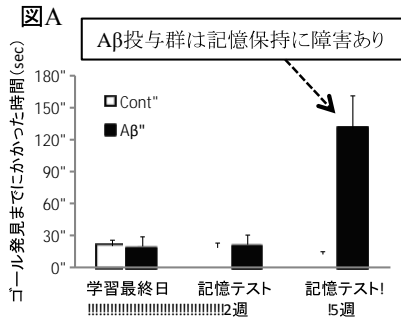


Fig.2 参照記憶障害の程度

居住型迷路を用いて AD の認知機能を検討した世界で初めての実験。居住型迷路はヒト AD 患者における場所見当識障害を捉えていると言える。先行研究で用いられた学習記憶課題はヒトへの外挿が難しい事を考えると、AD の認知機能評価方法として、居住型迷路は非常に適していると考えられる。また参照記憶のみが障害されていることも非常に興味深い。

(2) Aβ 脳内持続注入はラットの長期間の記憶保持が困難になる：バーンズ迷路課題

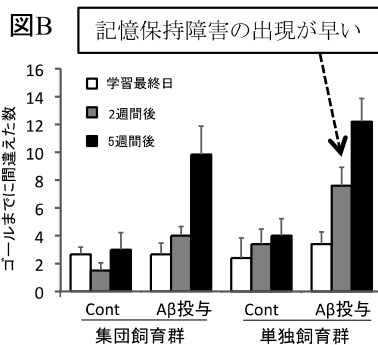
AD モデルラットはバーンズ迷路課題において新規学習障害は起こさず、学習 2 週間後の成績も統制群とほぼ同程度あったが、学習 5 週間後において Aβ 投与群が参照記憶障害を呈することが明らかになった。



居住型迷路課題は非空間的情報の処理について検討できるが、バーンズ迷路課題は空間的情報の学習記憶能力について検討できる課題である。先行研究で行われている、空間的学習課題よりもストレスが少なく、学習後しばらくは記憶の定着が見られることも、AD の認知機能を検討するのに適している。新規学習は可能であるが長期間の記憶保持に障害が出るということが明らかになった。

(3) 単独飼育にて参照記憶障害の出現時期が早まる：居住型迷路課題

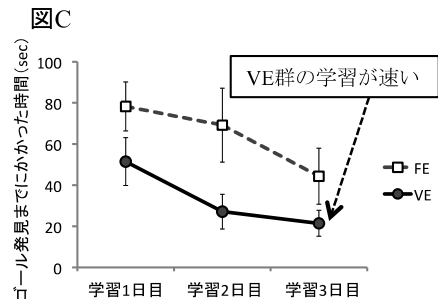
長期間単独飼育をしたラットに AD を発症させたところ、集団飼育後に AD を発症させたラットや統制群に比べ、学習 2 週間後から記憶保持に障害がみられた。



ヒトの社会的孤立をラットにおける長期間の単独飼育をし検討した。ラットの性成熟後の単独飼育に関する研究は非常に少ないが、ヒトでは幼少期の孤立よりも、成人後の孤立が問題になっていることを考えると、十分に検討が必要な内容である。今回の実験結果は、単独飼育による認知機能への何らかの影響が参照記憶障害の出現時期を早めた可能性があり、今後はその「何か」を解明していく予定である。

(4) 習慣的に自発運動を行ったラットは学習能力が向上する：バーンズ迷路課題

迷路課題学習 1 ヶ月前からラットに対し、回転カゴによる自発運動あるいはトレッドミルを用いた強制運動を行った。両群とも運動量は等しく設定した。結果、強制運動 (FE) 群に比べ自発運動 (VE) 群の方が課題学習スピードが速かった。



AD を発症させたラットに運動介入を行う前段階として検討を行った。運動の質 (様式：モチベーションの違い) による認知機能への影響を調べるものであり、Aβ 投与をせずとも現段階の結果だけで、報告に値すると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 4 件)

角正美、角友起、古家宏樹、永田博司、
Continuous intraventricular infusion of β -amyloid protein causes spatial and non-spatial reference memory deficit in rats. 第 38 回日本神経科学大会、2015.07.30、神戸コンベンションセンター (兵庫)

角正美、山田一夫、一谷幸男、永田博司、
Isolation rearing hastens the onset of reference memory deficit in β -amyloid protein infused rats. 第 37 回日本神経科学大会、2014.09.13、パシフィコ横浜 (神奈川)

角正美、山田一夫、一谷幸男、永田博司、
脳内 β アミロイドの蓄積はラットの居住型迷路における参照記憶障害を引き起こす、日本動物心理学会第 73 回大会、2013.09.16、筑波大学 (茨城)

角正美、山田一夫、一谷幸男、永田博司、
Reference memory deficit in AD may induce disorientation to place: analysis of residential maze behavior in β -amyloid protein infused rats. 第 36 回日本神経科学大会、2013.06.22、国立京都国際会館 (京都)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

角 正美 (KAKU, Masami)

茨城県立医療大学・保健医療学部・医科学
センター・嘱託助手

研究者番号：30646261