

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K01457

研究課題名（和文）長期運動介入効果が慢性脳虚血マウスの脳に与える影響について

研究課題名（英文）The effect of long-term exercise on brain damage after chronic ischemia in mice.

研究代表者

松田 史代（MATSUDA, FUMIYO）

鹿児島大学・医歯学域医学系・助教

研究者番号：70437953

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、高齢者社会の到来で「認知症」は上位のキーワードになっている。認知症の中で、遺伝性が他の認知症よりも比較的高いとされている家族性アルツハイマー型認知症の危険因子のひとつであるアポリポプロテインApoEの遺伝子型の1つ 4を人為的に遺伝子組み換えしたノックインマウスを用いて、対照群の 3のノックインマウスとどのような違いがあるか検証した。ただ飼育した環境では、寿命に違いはなかったが、生存中の行動学的差異（探索行為：興味など意欲的な行動、活動範囲）がみられた。また、海馬の神経細胞数も 4保有マウスのほうが少ない傾向にあり、生存寿命ではなく健康寿命の必要性が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当初の目的である運動介入の有無までの検証は本研究期間では間に合わなかったが、これまで遺伝性が他の認知症よりも比較的高いとされている家族性アルツハイマー型認知症の危険因子のひとつであるアポリポプロテインApoEの遺伝子型の1つ 4を人為的に遺伝子組み換えしたノックインマウス・対照群である 3のノックインマウスの寿命・生存曲線を求めることができた。これにより、今後の研究での運動介入時期の検証などのデータを得ることができた。また、ただ同じような生活（通常飼育環境）では寿命には有意な差はないことが分かり、健康状態を加味した健康寿命の必要性がより明確化された。

研究成果の概要（英文）：In this study, "dementia" has become a high-ranking keyword with the advent of the elderly society. Among dementia, artificially gene 4, one of the genotypes of apolipoprotein ApoE, which is one of the risk factors for familial Alzheimer's disease, which is considered to be relatively more hereditary than other dementia. Using the recombinant knock-in mice, we examined how they differ from the 3 knock-in mice in the control group. However, in the reared environment, there was no difference in lifespan, but behavioral differences during life (searching behavior: ambitious behavior such as interest, range of activity) were observed. In addition, the number of neurons in the hippocampus also tended to be lower in 4-carrying mice, demonstrating the need for healthy life expectancy rather than survival life expectancy.

研究分野：理学療法

キーワード：運動療法 脳虚血 認知症

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会を迎え様々な分野で対策が模索されている中、医療分野では「予防医学」が着目されつつある。これまでの「疾病」に罹患してから「治療」を受けるのではなく、健康寿命に代表される「いかに健康で長生きか」が重要視されてきている。高齢化社会の中で「認知症」患者の数は急増し、その予防策はまだ見解が一致せずにいる。

リハビリテーションの分野でも、「認知症予防運動」は様々な機関で取り組まれているが、ヒトを対象とした実験研究は、個体差や生活習慣、疾病歴等さまざまな因子が絡み合いケーススタディが困難であり、かつ対照となるコントロール群の確立も難しい場合が多い。

また、疫学研究によると、脳血管性認知症の有病率や罹患率は治療法や予防法などの進歩に伴い年々減少する傾向にあるが、アルツハイマー型認知症は確実に増加している、との報告もある。1993年、アメリカの研究グループがアルツハイマー型認知症の患者群でアポリポプロテイン ApoE の遺伝子型の 1 つ 4 を持つ頻度が高いことを見出した。4 以外の遺伝子型をもつアルツハイマー型認知症の患者も存在するし、4 の保因者でもアルツハイマー型認知症を発症しないことがある。そのため、4 の遺伝子型をもつことはアルツハイマー型認知症の発症の直接的原因ではなく、強力な危険因子とされている。

さらに、60代以上で週3回以上定期的に運動する人はそうでない人に比べて、認知症、アルツハイマー型認知症のリスクが約3割減少する報告や、運動しない人と比較すると中頻度(週3回未満)と高頻度(週3回以上)に運動する人では認知機能障害の発症率が有意に低い、といった報告がこれまでの先行研究である。

2. 研究の目的

研究開始当初の背景を受け、本研究では、リハビリテーションの視点から、加齢の脳の変化、運動介入によりどのような変化・効果があるのか、組織学にとどまらず行動学的にも複合的視点から検討することを目的とした。

認知症の病態は幅広く、種類は多岐に渡る。その中でも、罹患率が上位にあるアルツハイマー型認知症に本研究では着目した。

その中で、背景でも述べたヒトアポリポプロテインに着目し、ヒトアポリポプロテイン 4(家族性アルツハイマー型認知症の危険因子のひとつ)とアルツハイマー型認知症のリスクの低いヒトアポリポプロテイン 3のノックインマウスを使用し、ヒトアポリポプロテインの型が認知症のリスクとしてどのように関与しているのか検証する。

また、運動は認知症の予防・改善に効果的であるとの報告は数多くみられるが、その方法や効果はさまざまである。

そのため、ヒトアポリポプロテイン 4保有しているノックインマウスが運動を行うことによって体内にどのような変化が生じるのか観察することを目的とした。

3. 研究の方法

家族性アルツハイマー型認知症の危険因子のひとつとされているヒトアポリポプロテイン 4を遺伝子組み換えノックインした 4トランスジェニックマウス(E4マウス)と、対照群としてのヒトアポリポプロテイン 3を遺伝子組み換えノックインした 3トランスジェニックマウス(E3マウス)を使用した。

通常の飼育ケージのサイズで飼育したコントロール群と、自動運動の滑車付きかつ通常の飼育ケージより広いサイズのケージで飼育した運動群に分けた。

また、4トランスジェニックマウスと3トランスジェニックマウスの寿命は先行研究で検証した研究はなくデータがなかったため、自然死するまでの寿命についてもデータを収集した。

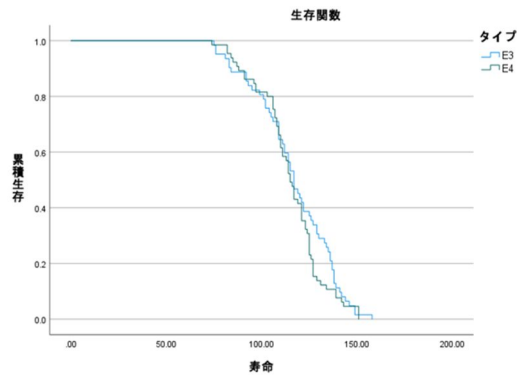
人においても認知症パターンの行動や脳の画像所見からの診断のみが可能な場合が多いため、本研究でもマウスの行について SMART メディア解析装置を使用して、行動パターンについても検証した。

4. 研究成果

4トランスジェニックマウスと 3トランスジェニックマウスの寿命(中央値)については、

4トランスジェニックマウス	雄 (N=17)	113 週令
3トランスジェニックマウス	雄 (N=11)	114 週令

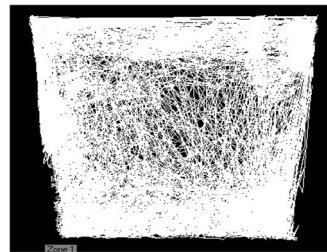
と、群間についての有意な差はみられなかった。



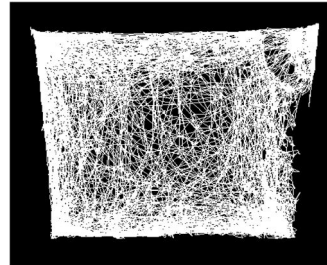
雄の生存曲線は左記の通りで、70 週令を過ぎたあたりより死亡するマウスがみられはじめた。

一番長生きしたマウスで、4トランスジェニックマウスは151 週令、3トランスジェニックマウスは158 週令であった。

行動学的観察では、3時間のオープンフィールド検査にて、4トランスジェニックマウスのほうがやや探索行為が減少している傾向にあった。

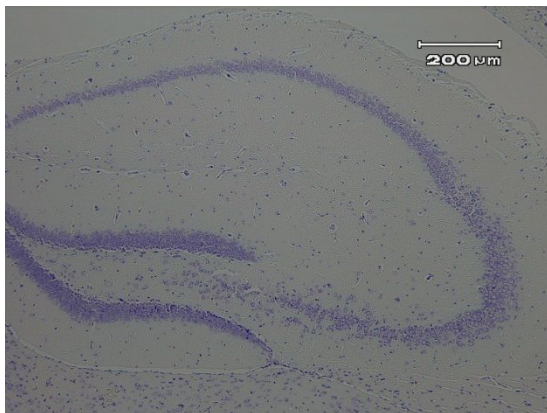


E3 マウス



E4 マウス

60 週令後の海馬の Nissle 染色において、4トランスジェニックマウスのほうが染色性が減少している傾向にあった。



E3 マウス



E4 マウス

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 中原 峻	4. 巻 15
2. 論文標題 マウスにおける加齢による脳の形態学的変化	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 鹿児島大学医学部保健学科理学療法学専攻卒業研究論文集	6. 最初と最後の頁 45-49
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 青濱 佑佳	4. 巻 15
2. 論文標題 若齢マウスと老齢マウスの骨格筋の違い	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 鹿児島大学医学部保健学科理学療法学専攻卒業研究論文集	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Fumiyo Matsuda, Itsuro Higuchi, Kazunori Yone.
2. 発表標題 The effect of regular physical activity of age-related cognitive behavior in the senescence-accelerated mice is associated with neuronal degeneration.
3. 学会等名 Neuroscience
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田史代, 川原弓佳, 福丸敬太, 樋口逸郎
2. 発表標題 長期間の自発運動が身体機能に及ぼす影響について ~家族性アルツハイマー病危険因子ノックインマウスを用いての研究~
3. 学会等名 第6回日本サルコペニア・フレイル学会大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------