

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 4 日現在

機関番号：32621

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500677

研究課題名（和文） 学習記憶機能におけるメラトニンの抗加齢効果の解析

研究課題名（英文） Anti-aging effects of melatonin on age-related deficits in learning and memory

研究代表者

千葉 篤彦（CHIBA ATSUHIKO）

上智大学・理工学部・准教授

研究者番号：40207288

研究成果の概要（和文）：中年期（11 ヶ月齢）から老年期までの 8 カ月間、飲み水にメラトニンを混ぜて投与したマウスと投与しなかったマウス（対照群）について、老年期の学習記憶能力を評価した。また、これらのマウスの脳における酸化ストレスの指標として 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の蓄積量を調べた。その結果、メラトニン投与群では、対照群と比較して学習・記憶能力が有意に高く 8-OHdG の蓄積量は有意に低かった。このことから、メラトニンはその抗酸化作用により自然老化に伴う学習記憶機能の低下を抑制する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We examined the effects of melatonin on age-related deficits in learning and memory in the mice which were given drinking water with/without melatonin for 8 month from 11 months old (middle age) to 19 months old (old age). We also examined the accumulation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) in the brain of these mice as an index of oxidative stress. The melatonin treated old mice showed improved memory and reduced accumulation of 8-OHdG when compared with untreated old mice. These data suggested the possibility that melatonin attenuates age-related deficits in learning and memory through its anti-oxidative action.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
2012 年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、応用健康科学

キーワード：老化、加齢、メラトニン、記憶

1. 研究開始当初の背景

加齢による学習・記憶力の低下については、脳の酸化ストレスがその原因のひとつであると考えられている。松果体から分泌されるメラトニンは、概日リズムの調節や季節繁殖動物における生殖機能の季節変化に関係するホルモンとして知られているが、抗酸化作用をはじめとする、生体にとって様々な重要な働きがあることが報告されている。中年期以降、メラトニン分泌は急速に減少し、このことが酸化ストレスを増大させて、脳を含めた全身の組織における様々な老化を加速させる可能性がある。実際に、メラトニンの投与が、脳における酸化ストレス指標物質の蓄積を妨げることや、酸化ストレス負荷後の学習・記憶能力の低下を抑制することが、ラットやマウスを用いた先行研究で報告されている。

2. 研究の目的

加齢による学習・記憶能力の低下がメラトニンの投与により改善されるかどうかについての研究は、これまで老化促進モデルマウス (senescence accelerated mouse; SAM) を用いたり、X 線照射などによって強い酸化ストレスを若い動物に与えることにより行われており、自然な老化現象による学習・記憶能力の低下がメラトニンの投与により改善されるかどうかについての報告はまだない。そこで本研究は、自然な老化におけるメラトニンの学習・記憶機能に対する抗加齢効果を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

実験には、自然な加齢による若年期 (8 週齢、

無処置)、中年期 (11 ヶ月齢, 無処置)、および老年期 (中年期から 8 ヶ月間飲み水に混ぜてメラトニンを投与した群とメラトニンを与えなかった対照群) のマウスを用いて、行動学的、免疫組織化学的、電気生理学的手法によって解析を行った。行動学的手法としては、物体認識試験 (Object recognition test; ORT) および位置認識試験 (Object location test; OLT) を採用して学習・記憶能力を評価した。免疫組織化学的手法としては、大脳皮質の組織から酸化ストレスの指標となる 8-OHDA の蓄積量を定量した。また、電気生理学的手法としては、脳スライス標本を作成し、海馬 CA1 領域における長期増強 (Long term potential; LTP) を指標として神経細胞レベルでの情報伝達効率を調べた。

4. 研究成果

メラトニンを与えた群と与えなかった対照群の老年期マウスについて、OLT および ORT を行って、それぞれ空間記憶、非空間記憶に関する学習・記憶能力の評価を行った。その結果、どちらの試験においてもメラトニン投与群の方が有意に高い学習・記憶能力があることが確認された。若年期、および中年期の無処置群については、空間記憶、非空間記憶ともに中年期より若年期のマウスの方が学習・記憶能力が高く、老年期のメラトニン投与群、対照群のどちらよりも中年期のマウスの方が学習・記憶能力が高かった。このことは、中年期からのメラトニンの長期投与によって、加齢による空間記憶、非空間記憶の学習・記憶能力の低下をある程度抑制できることを示唆している。酸化ストレスの指標となる 8-OHdG の脳における蓄積量は、若年期よりも中年期、また中年期よりも老年期の両群

のマウスの脳の方が多かったが、老年期の両群間の比較では、メラトニン投与群の方が対照群よりも蓄積量が少なかった。従って中年期以降のメラトニン投与によって加齢による酸化ストレスの増加が軽減されると考えられる。これらの実験結果により、メラトニンは、その抗酸化作用によって自然な加齢による学習・記憶能力を抑制する可能性が示唆された。老年期の海馬 CA1 領域における長期増強 (LTP) については、メラトニン投与群、対照群のどちらにおいても、老年期の脳標本から LTP の記録を得ることができなかつたため、メラトニンの効果を評価することはできなかつた。今後、実験条件を検討する必要がある。

メラトニンはもともと生体で作られるホルモンであり、また、最近では野菜(植物)の中にも含まれることが明らかになり、安全で強力な抗加齢効果が期待できる。また、本研究で学習・記憶能力を評価するために用いた二つの試験方法 (OLT および ORT) は、罰や報酬を必要せず、また実験動物に身体的負担も殆どがかからない点でヒトの通常の学習と記憶の獲得にも通じるものである。以上より、本研究により学習・記憶機能の自然な加齢による低下に対してメラトニン投与が抑制効果を持つことを明らかにできたことは、加齢性記憶障害を抑制する物質としてのメラトニンの臨床応用を進めていく上で大きな布石になると期待できる。

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 12 件)

①岩下洗、千葉篤彦 : D-Galactose による亜急性老化モデルマウスの学習記憶能力の低下に対するメラトニンの抑制効果 日本動物学会

第65回関東支部大会 2013年3月16日 東京工業大学 大岡山キャンパス

②藤原昌也、新田麻乃、千葉篤彦 : 雌ラットの扁桃体内側核へのジヒドロテストステロン局所投与が雄の匂いへの選好性に与える影響 日本動物学会第65回関東支部大会 2013年3月16日 東京工業大学 大岡山キャンパス

③千葉篤彦 (招待講演) : メラトニンの加齢性記憶障害抑制効果 —マウスを用いて 第2回宇宙メラトニン研究会 2013年3月5日 NHKプロモーション

④藤原昌也、千葉篤彦 : 雌ラットの異性の匂いに対する選好性発現における扁桃体内側核でのエストロゲンの役割 日本動物学会第64回関東支部大会 2012年3月17日 東邦大学習志野キャンパス

⑤服部淳彦 : メラトニンとは (オーバービュー) (招待講演) 第3回抗加齢内分泌研究会学術集会、2011年9月4日、鶴見大学会館。

⑥千葉篤彦 (招待講演) : 老齢マウスを加齢性記憶障害モデルとしたメラトニンの効果 第11回日本抗加齢医学会総会 分科会共催シンポジウム 5「脳の老化とメラトニン」 2011年5月28日 国立京都国際会館

⑦服部淳彦 : メラトニン研究の最前線 (招待講演) 第6回キレーション治療セミナー、2010年11月21日、大手町サンケイプラザ。

⑧服部淳彦 : メラトニンの効果と各種食材に含まれるメラトニン (招待講演) 第10回日本抗加齢医学会総会、2010年6月12日、国立京都国際会館

6. 研究組織

(1) 研究代表者

千葉 篤彦 (CHIBA ATSUHIKO)

上智大学・理工学部・准教授

研究者番号：40207288

(2) 研究分担者

服部 淳彦 (HATTORI ATSUHIKO)

東京医科歯科大学・教養部・教授

研究者番号：70183910

岡田 隆 (OKADA TAKASHI)

上智大学・総合人間科学部・教授

研究者番号：00242082

(3) 連携研究者

なし