

腸内環境変化を介した認知症病態メカニズムの解明および治療戦略（19-16）

主任研

研究者 多田 敬典 国立長寿医療研究センター

統合加齢神経科学研究部 神経内分泌学研究室（室長）

研究要旨

近年の大規模疫学研究により、認知症の進行過程を左右する危険因子群が重要視されている（Livingston et al., *The Lancet Commissions*, 2017）。加齢は認知症の最大のリスク要因であり、「認知症重篤化」と加齢に伴う種々の「臓器老化による生体恒常性破綻」との関係性に多くの関心が寄せられている。老化によって加齢現象を促進する臓器の一つとして腸管が挙げられ、食餌制限・栄養摂取、腸内細菌および脳腸相関などの観点から、腸内環境と脳機能との繋がりが大変注目されている（Cathomas et al., *Biol. Psychiatry*, 2019）。特に加齢性腸内環境の変化に関して、食品タンパク質代謝産物異常・腸管透過性亢進・腸内細菌叢変化など、生体恒常性破綻を誘導する多くの興味深い報告がなされている。しかしながら、加齢に伴う腸内環境変化と認知症中核症状・周辺症状との因果関係は十分明らかとされていない。本研究では、申請者がこれまで培ってきた認知症様中核症状及び周辺症状を評価する分子細胞から行動レベルまでの解析法を指標とし、腸管作用を起点とした成分を与えた加齢動物（マウス・ショウジョウバエ）の中樞神経系への効果及び分子経路について検討する。本研究成果により、腸内環境変化を介した新しい観点からの認知症病態メカニズムの解明と同時に将来的な認知症治療への実用性の基盤が構築されることが期待できる。

主任研究者

多田 敬典 国立長寿医療研究センター
統合加齢神経科学研究部・神経内分泌学研究室（室長）

分担研究者

赤木 一考 国立長寿医療研究センター
組織恒常性研究プロジェクトチーム（プロジェクトリーダー）
徳永 暁憲 福井大学ライフサイエンス支援センター生物資源部門（准教授）

A. 研究目的

我々はこれまで認知症中核症状である記憶障害、周辺症状である過剰攻撃行動が発現するメカニズムについて分子細胞レベルからの解析を行ってきた。海馬、前頭葉でのスパインリモデリング異常および AMPA 型グルタミン酸受容体のシナプス移行性異常による神経可塑性低下が、記憶障害・攻撃行動制御不全の一端を担っていることを明らかにしてきた (Tada et al., *Sci. Rep.*, 2017, Tada et al., *PNAS*, 2016, Miyazaki et al., *J. Clin. Invest.*, 2012)。また加齢や生活習慣病の多くは認知症のリスク要因として知られているが、神経可塑性との関係性は明らかではなく、またどのような生体内代謝機構を介して認知症様症状が誘導されているのか多くの不明な点が残されている。

本研究では、加齢および生活環境変化の影響を強く受ける腸管機能に注目し、腸管への作用を起点とする成分を用い、加齢動物への認知症様中核症状・周辺症状への作用を検討する。同時に脳および腸管での分子レベルからの相関的な解析を行うことで、認知症症状遅延治療戦略の基盤を構築することを試みる。加えて哺乳類と機能的・構造的に相同性のある器官を有し、且つライフサイクルの短いショウジョウバエの解析をマウス解析系と組み合わせることで、効率的な成分および分子経路の同定を行うことを目的とする。

B. 研究方法

①加齢動物の認知症様症状の評価および腸内環境関連因子の同定

A 加齢動物認知記憶・攻撃行動の評価 (多田)

Y 字型迷路課題および対物攻撃行動測定装置を用い評価。

B 加齢動物の腸内環境関連因子の同定 (多田・徳永)

加齢動物でのインドキシル硫酸量、および p-クレシル硫酸等など腸管に前駆体物質が存在する因子群の血液含有量の測定を行う。また腸管免疫機構の評価として、腸管炎症を惹起する因子群の活性解析および特定因子の同定を行う。

②腸管作用成分の加齢性脳機能低下への効果検討

A 腸管内代謝物除去による加齢性脳機能低下への効果検討 (多田・赤木)

加齢ショウジョウバエを用いた腸管内代謝産物の一つインドールを吸着除去する薬剤投与による加齢性脳機能低下を寿命・クライミングアッセイによる筋神経系機能評価を行う。またマウスに給餌させ認知行動解析を行った。

B 腸管免疫機構制御食品成分の加齢性脳機能低下への効果検討 (多田・赤木)

加齢ショウジョウバエを用いた腸管免疫機構制御食品成分投与による加齢性脳機能低下を寿命・クライミングアッセイによる筋神経系機能評価を行う。

(倫理面への配慮)

本研究における動物実験は、動物の生命に対する尊厳と感謝の念を十分に持ち、国立長寿医療研究センター動物実験取扱規程のガイドラインに準じた実験方法、実験場所、処理方法を遵守して行った。動物実験での使用個体数は、必要最小限に留め、実験終了後はすみやかに麻酔により安楽死させた。

C. 研究結果

本年度は、加齢動物（20ヶ月を超えた超高齢マウス）の認知機能と易怒性攻撃行動について解析を行った。加齢動物の認知機能評価には、Y字型迷路課題を用いた。Y字型迷路課題では、マウスが探索行動時に自発的に異なるアームに入る性質を利用した交替反応を測定することで、空間作業記憶の指標として評価した。加齢動物では、若齢期のマウスと比較してアームへの侵入回数のみならず、アーム侵入正答率の低下が確認された。また同様に加齢動物の易怒性攻撃行動評価として、他個体との接触を必要としない対物攻撃行動測定装置（ARM; Aggression Response Meter）を用いた。ARMは刺激棒を動物の眼前で動かし、刺激棒に対して噛む、引っ張ることにより加えられた力の強度と方向を加重センサーによって検出し、対物攻撃行動を評価する。加齢動物は若齢動物に比べて易怒性攻撃行動が上昇することを申請者は見出した。さらに加齢性に上昇する腸管のインドールを前駆体とするインドキシル硫酸量（Viaene et al., *PLOS ONE*, 2014）と相関して、認知機能が低下傾向になることを見出した。加えて哺乳類と機能的・構造的に相同な器官を有し、且つライフサイクルの短いモデル生物であるショウジョウバエを用い、加齢性低下の見られる筋神経および寿命に対して遅延効果の見られる腸管免疫機構に作用点を持つ成分候補の同定に成功した。

D. 考察と結論

以上の結果より認知症の最大リスク要因である加齢がマウスの系において、記憶障害及び過剰攻撃行動を加速させることを発見した。さらに加齢性に上昇するとされる腸管のインドールを前駆体とするインドキシル硫酸量と相関して、認知機能が低下傾向になることを見出した。加えてショウジョウバエを用い、加齢性低下の見られる筋神経および寿命に対して遅延効果の見られる腸管免疫機構に作用点を持つ成分候補の同定に成功した。

このように申請者は、腸内での①インドール等の代謝産物、②免疫機構制御など腸内環境を整える成分が、加齢に伴う脳機能低下を遅延させることを示してきた。しかしながら、これら腸内環境関連因子と神経可塑性とを結びつけるメカニズムは明らかではない。現在、腸内環境関連因子が脳機能に作用する分子経路の同定を試みている。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) 多田敬典、高橋琢哉

慢性ストレス環境に伴う社会的行動障害誘導機構の解明
第 93 回薬理学会年会、2020 年 3 月 16 日、横浜市（招待講演）

2) 多田敬典

生活環境による内分泌変化が脳認知機能に及ぼす影響
第 40 回日本基礎老化学会シンポジウム、2020 年 2 月 9 日、名古屋市（招待講演）

3) 多田敬典

認知症研究とストレス・老化」
第 2 回生理学研究所脳科学的勉強会、2019 年 11 月 1 日、岡崎市（招待講演）

4) 多田敬典.

精神神経疾患における攻撃性制御の意義と分子機序の解明
第 31 回日本行動神経内分泌研究会 攻撃行動シンポジウム、2019 年 9 月 3 日、
山梨県南都留郡（招待講演）

5) Tada H.

Chronic stress environment causes social cognitive impairment and excessive aggression by altering synaptic plasticity in rat medial prefrontal cortex.
35th Spring International Conference of the Korean Society for Gerontology and Korea-Japan Joint Symposium, 2019 年 6 月 27 日, South Korea（招待講演）

6) Tada H, Takahashi T.

Chronic stress causes excessive aggression by altering synaptic actin dynamics in the mPFC.
第 42 回日本基礎老化学会、2019 年 6 月 6 日、仙台市

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし