

2018年9月

<海外文献紹介>

Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model.

Choi, S. H., Bylykbashi, E., Chatila, Z. K., *et al.*

***Science* 361, eaan8821 (2018).**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30190379>

Alzforum:

<https://www.alzforum.org/news/research-news/exercise-pill-pharmacological-mimics-boost-cognition-lazy-mice>

参考文献 1 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10195220>

参考文献 2 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29679070>

さて、今回も ALZFORUM で取り上げられていた最新論文を紹介させていただきます。基本的に、生後成熟した脳組織において神経細胞は分裂増殖しないと考えられています。海馬苔状線維などの一部領域では神経細胞の新生が報告されています (=adult neurogenesis)。Adult neurogenesis は Wnt-3 の発現とシグナル伝達によって促進されることが知られていますが、近年では適度な運動によっても adult neurogenesis が促進されるという報告が寄せられています (文献 1 & 2, van Praag H, *et al.*, Nat Neurosci 1999; Toda T, *et al.*, Mol Psychiatry 2018)。

今回、Choi らはアルツハイマー病 (AD) の遺伝子改変モデルマウス (5xAD マウス: 家族性 AD に由来する遺伝子変異部位を複数有する amyloid precursor protein と presenilin-1 の double transgenic mouse) を用いて、adult neurogenesis による神経細胞の保護効果について興味深い成果を発表しました。Choi らは過去にマウスを用いたドラッグスクリーニングによって、P7C3 という adult neurogenesis を促進する薬剤を同定しています。そこで、上述した 5xAD マウスに P7C3 の投与とレンチウイルスベクターによる Wnt-3 の脳内遺伝子導入を行ったうえで、運動負荷 (ケージ内への回転車設置) の有無による脳神経系への保護効果を検証しました。その結果、薬剤投与と遺伝子導入によって adult neurogenesis は有意に促進されたものの、老人斑病理の軽減や認知機能の改善は見られないという結果が得られました。一方、運動負荷を与えた実験群では adult neurogenesis の促進のみならず、神経栄養因子である brain-derived

neurotrophic factor (BDNF) や、IL-6 (炎症性サイトカイン)、FNDC5 (白色脂肪細胞の褐色脂肪細胞化に関わるホルモン) の発現上昇が確認され、老人斑病変の軽減と認知機能の改善が見られました。次に、adult neurogenesis を促進したマウスに BDNF、IL-6、FNDC5 をそれぞれ追加で遺伝子導入したところ、運動負荷による認知機能改善効果は BDNF によるものである可能性が高いと示唆されました。

運動による認知機能改善効果については既に様々な報告がありますが、現実問題として、高齢者の運動機能は高くなく、過度な運動量の負荷がかえって健康を損ねる可能性もあります。そこで筆者らは、BDNF の発現上昇を誘導する薬剤の投与で運動の代替に出来ないかと考え、adult neurogenesis を促進したマウスに AICAR という薬剤を投与してその効果を検討しました。その結果、老人斑病理の軽減こそ認められなかったものの、運動負荷を与えたマウスと同様に認知機能の改善が確認されたため、薬剤による BDNF の発現誘導は高齢者にとって運動効果と同等の認知機能保護効果が期待できることが示唆されました。一方、運動負荷による老人斑病理軽減のメカニズムについては謎が残りますが、認知機能の改善と老人斑病理の軽減が必ずしも関連しなかったことから、老人斑病理は必ずしも臨床病態を反映するマーカーではないとも筆者らは指摘しています。

今回の論文で最も重要なポイントは、運動しなければ神経新生を誘導しても認知機能は改善しないという点です。前回の海外文献紹介では ApoE4 というコレステロール輸送関連蛋白質に注目した論文を紹介いたしましたが、やはり全身性の代謝変動が脳神経系の機能維持に重要であることは疑いようがないと考えます。今後はより一層、代謝研究と神経変性疾患研究のリンクが重要になってくるのではないかと考えます。

(文責：木村展之)