

2019年2月

<海外文献紹介>

**Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models.**

**Mychael V. Lourenco *et al.***

***Nat. Med.* 25: 165-175 (2019).**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30617325>

運動介入による脳機能向上の効果が多くの報告で認められております。一方で、認知症やアルツハイマー病 (AD) を対象とした研究では、介入時期や負荷強度など様々な運動介入による脳機能への効果の違いについて論じられ、明確な結論には至っておりません。そのため両者の因果関係を明らかにするような、分子レベルからの解析が近年必要とされております。今回紹介する論文では、運動と AD 改善を繋ぐ因子としてホルモン irisin に着目し、irisin の新しい AD 治療薬としての可能性が示されております。

運動により分泌が誘導される irisin は、骨格筋に発現する膜タンパク質 FNDC5 が切断されることで生成されるマイオカインであり、これまで褐色脂肪細胞の成長、熱産生を促進することが知られてきました。本論文は、骨格筋だけでなく FNDC5 が海馬や大脳皮質にも発現し irisin を分泌していることを見出し、脳内 FNDC5/irisin の機能と AD との関連性を疑ったことから始まります。

実際に AD 海馬と脳脊髄液中において FNDC5 / irisin のレベルは減少しており、また FNDC5 / irisin をマウス脳内でノックダウンさせるとシナプス伝達の長期増強が減弱し、新規物体認識記憶の低下が見られました。反対に FNDC5 / irisin を脳内で過剰発現させると低下していた AD モデルマウスのシナプス可塑性が回復し、正常な認知学習行動が観察されました。さらに運動刺激により誘導される末梢性 FNDC5 / irisin の AD に対する効果の検討が行われました。運動した AD モデルマウスの末梢性 FNDC5 / irisin を阻害すると、運動介入により得られる脳機能向上効果が無効化されました。以上の結果から FNDC5 / irisin を介した運動介入による AD 改善効果が示唆されました。今後は、さらなる FNDC5 / irisin の AD に対する分子メカニズムが解明され、創薬化に繋がるような研究を期待したいと思われました。

(文責:多田敬典)