

2021年9月

〈海外文献紹介〉

## Decreased pH in the aging brain and Alzheimer's disease.

「老化脳とアルツハイマー病における pH の低下」

**Yann Decker, et al.**

***Neurobiol Aging*. 101: 40-49 (2021).**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578193/>

アルツハイマー病 (AD) の危険因子のひとつが「加齢」であることはよく知られています。今月は加齢により脳の pH が低下することがアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) の蓄積や脳内のミクログリア活性などに影響することを報告した論文を紹介させていただきます。

同論文では、ブレインバンクに保存されているヒトの試料およびマウスを用いて実験を行いました。たくさんのヒト試料を用いた実験では、非 AD 健常者 (356 例) の脳組織の pH が年齢依存性 (20~100 歳) に低下すること、AD 患者の脳組織 (609 例) や脳脊髄液 (613 例) の pH は、aged-matched 非 AD よりも低いことが示されました。

マウスを用いた研究では、野生型マウスにおいても上記のヒトの結果と同様に、月齢依存性 (1~19 ヶ月齢) に脳の pH が低下することが示されました。そこで、4 ヶ月齢の AD モデルマウス (APP-PS1) の片側の脳実質内に低 pH (pH1.8) の人工脳脊髄液を 28 日間持続的に注入したところ、対照マウス (pH7.3 の人工脳脊髄液注入) よりも海馬での  $A\beta$  蓄積が 40%多いことが示されました。さらに *in vitro* の実験では、低 pH (pH7.1) の培地中では、対照の培地 (pH7.4) と比べて、 $A\beta$  やサイトカイン刺激によるミクログリアの活性化が弱まること、 $A\beta$  を取り込むミクログリアがほとんど観察されなくなること、 $A\beta$  の線維化 (蓄積) が促進されることが示されました。

これらの結果より、老化に伴う脳 pH の低下は、A $\beta$  蓄積を促進したり脳内の免疫応答に影響したりすることで、AD の病態形成に寄与することが示唆されました。本論文の著者らは脳血流低下が脳 pH 低下の一因と考察しております。本論文の結果は、脳血流低下が AD の危険因子のひとつであると報告した最近のメタアナリシスの報告 (Yu et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020; 91(11): 1201-1209) を裏付ける基礎データと思われます。

(文責：渡辺信博)