

第 71 回関西実験動物研究会 マウス・ラットの行動解析と痴呆症の動物モデル

3. 痴呆症の動物モデルを考える

一脳内サイトカインと β アミロイド前駆物質の見地から一
山本経之 (九州大学大学院薬学研究院薬効解析学)

【緒言】

アルツハイマー病は進行性の痴呆をきたす原因不明の神経変性疾患であり、その原因物質として β -amyloid ($A\beta$) が挙げられている。しかしながら、 $A\beta$ の異常な増加が認められるが痴呆を生じない“非痴呆高齢者”の存在を考慮すると、 $A\beta$ 単独の作用ではなくむしろ他の物質との相互作用がアルツハイマー病の病態形成に強く関与している可能性が考えられる。

近年、炎症性サイトカインがアルツハイマー病患者の脳内、特に老人斑およびその周辺において著しく増加していることが報告された。これは老人斑の形成・成長に炎症性サイトカインが重要な役割を果たしていることを示唆するものである。

一方、amyloid precursor protein (APP) 由来のペプチドとして脳内に存在する APP の C 末端フラグメントは、その $A\beta$ よりはるかに強い細胞毒性およびサイトカイン誘導能から、 $A\beta$ に代わるアルツハイマー病の真の原因物質としての可能性が示唆されている。

以上の知見を背景として、本研究では記憶に対する炎症性サイトカイン interleukin- 1β (IL- 1β) と tumor necrosis factor- α (TNF- α)、および APP の C 末端フラグメント CT105 の関与について、アルツハイマー病の初期に障害が認められる作業記憶に焦点を当てて 3- パネルランウェイ課題を用いての行動薬理的な検討を行った。さらに、サイトカインと CT105 の相互作用が作業記憶に与える影響について併せて検討を行った。

【実験方法】

3- パネルランウェイ装置を用い、通過可能なパネルゲートの位置を毎回変更して実験を行った (作業記憶)。ラットが通過不可能なパネルゲートを押した回数 (number of errors) 並びにラットがスタートボックスを出てから餌を獲得するまでに要した時間 (latency) を記録測定した。

IL- 1β および IL-1 受容体拮抗薬である IL-1ra はテスト 10 分前、TNF- α および CT105 は 24 時間前に両側性に $2\mu l$ ずつ海馬内投与した。

【結果および考察】

IL- 1β 海馬内投与により用量依存的に作業記憶が障害され、この IL- 1β による障害は IL-1ra の同時投与によって改善された。従って、IL- 1β は海馬内の IL-1 受容体を介してその作用を発現すると考えられる。また、コリンエステラーゼ阻害薬 physostigmine および NMDA 受容体グリシン結合部位作動薬 D-cycloserine の同時注入によって著明な改善がみられた。これらの結果より、IL- 1β による作業記憶障害はアセチルコリンおよびグルタミン酸神経機能の低下に基因することが示唆される。TNF- α による作業記憶障害は投与 24 時間後から持続的に出現しており、IL- 1β のそれとは作用機序が異なるようである。

APP の C 末端ペプチド CT105 によってラットの作業記憶は著明に障害され、さらに、TNF- α の同時投与により相乗的な作業記憶障害が認められた。この知見は、単一の原因物質の異常な増加や減少が本疾患の病因ではなく、単一では正常範囲内での変化でも複数の因子が重なり合えば病的状況を起こす可能性があることを強く示唆するものである (multidysfunction)。

以上、本研究では炎症性サイトカイン(IL-1,TNF-a) および CT105 はいずれも作業記憶に対して抑制的に働き、特に TNF- α は CT105 による作業記憶障害を相乗的に増強し著しい作業記憶障害を惹起することを明らかにした。臨床的にも C 末端フラグメントは $A\beta$ 同様にアルツハイマー病脳内に存在していることが明らかとなっており、その病態形成に重要な役割を演じていることが強く示唆される。さらに、脳内でのサイトカインの増加は単なる炎症反応の結果ではなく、 $A\beta$ や C 末端フラグメントと相互作用し本疾患の主要因となっている可能性が強く考えられる。