

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論文提出者	外山 達也
論文審査委員	(主 査) 朝日大学歯学部 教授 飯沼 光生 (副 査) 朝日大学歯学部 教授 柏俣 正典 (副 査) 朝日大学歯学部 教授 永山 元彦
論文題目	抑肝散が老化促進モデルマウスの加齢に伴う 海馬機能の低下を抑制する
<p><u>論文内容の要旨</u></p> <p>【目的】</p> <p>認知症は、加齢を伴う最も一般的な神経認知疾患の1つで、記憶喪失、認知機能障害および QOL の低下を特徴とする。世界では 4700 万人が認知症に罹患していると推定されており、高齢者人口の増加に伴い、認知症は世界的な健康問題および社会経済問題となっている。認知症の病因は、解明されていないことが多いが、様々な研究において、空間学習と記憶の過程で極めて重要な役割を果たす海馬が認知症を予防・治療するために重要な標的であることを示している。また、漢方薬の抑肝散は神経症、不眠症、認知症の行動学的および心理学的症状に対する有効性が報告されている。しかし、その作用機序には不明な点が多い。そこで早期に加齢に伴う学習・記憶障害を示す老化促進モデルマウス (SAM) P8 を用いて、加齢による海馬機能への抑肝散の効果を行動学的および形態学的解析により検討した。</p> <p>【材料および方法】</p> <p>実験には 5 か月齢雄性 SAMP8 を用い対照群と実験群に分けた。両群ともに 5 か月齢までは滅菌水を自由摂取出来る通常の方法で飼育した。その後対照群に水を、実験群に 0.15%抑肝散 (ツムラ社、東京) 溶解水を 8 週間自由摂取させた。8 週間後、両群に 5 日間 Morris 水迷路学習テスト (各群 n=6) を実施し、抑肝散による空間認知能の影響を検討した。実験最終日に血中コルチコステロン (CO) 濃度を測定するため、採血を行った (各群 n=6)。次いで抗 BrdU 抗体を用いて免疫染色 (各群 n=7) を行い、海馬神経細胞新生への影響を調べた。また、透過型電子顕微鏡を用いて海馬 CA1 領域における超微細構造、ミエリン鞘構造、G-ratio (ミエリンを含む全体の外径に対する内側軸索の直径)、シナプス後肥厚 (PSD) の構造を観察した (各群 n=5)。</p> <p>統計処理は repeated measures ANOVA または t 検定を用いて行い、危険率 5 % 以下を有意と判定した。</p> <p>なおこの実験は朝日大学歯学部動物実験専門委員会の承認を得ている (承認番号 : 19-006)。</p> <p>【結果および考察】</p> <p>実験群は対照群に比較して Morris 水迷路学習テストのプラットホームへの到達時間が短縮し、Visible Probe Test のプラットフォームへの到達時間は両群の間で有意な差は認められなかった。</p> <p>また、実験群と対照群における血中 CO 濃度の結果は、両群との間で血中 CO 濃度に有意な差は</p>	

認められなかった。両群の血中 CO 濃度に差がなかったことから抑肝散の摂取がストレスとなっていないこと、ストレスを抑制しないことも明らかとなった。海馬歯状回領域における BrdU 陽性細胞数は、実験群では対照群に比較して有意に多かった。また、海馬 CA1 領域における実験群のミエリン鞘は対照群に比較して円形または楕円形に観察され、実験群の G-ratio は対照群より小さい値を示し、ミエリン鞘が厚いことを示した。したがって本研究では、抑肝散の摂取による SAMP8 における学習機能の低下の予防は、海馬ミエリン鞘の維持に関連すると考えている。さらに抑肝散の摂取を行った実験群では海馬にリポフスチン封入体がほとんど発見されなかったが、対照群ではリポフスチン封入体が存在した。よって抑肝散は、リポフスチン蓄積に関与するニューロンの老化過程を遅延させる役割を果たすことが示唆される。PSD は、ニューロン間の効率的なシグナル伝達を保證するように設計された構造で、学習および記憶において重要な役割を果たす。PSD の長さ・厚さ・面積も実験群で有意に高値を示した。このため、抑肝散により SAMP8 の海馬 PSD に関与する学習および記憶障害の改善が生じると推測できる。

本実験結果から、抑肝散の摂取が、加齢によって惹起される海馬のミエリン鞘形成障害による神経伝達速度の低下やシナプス形成障害によるシグナル伝達などを抑制することによって空間認知能の低下を抑制させると推測できる。また、抑肝散は加齢によって減少する海馬神経細胞新生を維持し、海馬神経の老化反応を遅らせる働きがある可能性が考えられる。しかし、老化遅延のメカニズムに対する直接的な証拠は同定されていないため、さらなる研究が必要である。

【結 論】

以上の結果から、抑肝散の摂取が、マウスの加齢性の脳機能変性や空間認知機能低下の予防法として有用であることが示唆された。