

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1807 号

Hippocampal accumulation of leucine-rich α 2-glycoprotein contributes to age-related memory impairment

(海馬における leucine-rich α 2-glycoprotein の蓄積は加齢に伴う認知機能障害を惹起する)

秋葉 ちひろ (あきば ちひろ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

加齢に伴う認知機能低下はしばしば遭遇する症候であるが、その機序は解明されていない。我々は以前、ヒトにおいて加齢に伴う大脳皮質への leucine-rich α 2-glycoprotein (LRG) の蓄積が認知機能を障害することを報告している。その機序を解明すべく、グリア線維性酸性タンパク質 (glial fibrillary acidic protein、GFAP) をプロモーターとして LRG を脳内に過剰発現させた遺伝子改変モデルマウス (LRG-Tg マウス) を用いて、海馬に着目した実験を行った。

LRG-Tg マウスの行動試験により、48 週齢において、24 週齢では認めなかった記憶障害を呈することが明らかになった。48 週齢の海馬スライスを用いた電気生理学的検討では、シナプス電位の低下、および記憶形成の分子学的機構とされるシナプス可塑性の低下を認めた。一方で、シナプス電位の低下と同期してシナプス伝達効率の上昇が観察された。組織病理学的にシナプス小胞などのシナプスを構成する小器官の量的減少が観察され、また神経細胞では LRG の加齢に伴う発現増加、及び記憶に関連する転写因子である cyclic AMP response element binding protein (CREB) のリン酸化の抑制を示唆する免疫染色の結果を得た。

シナプス可塑性の分子学的メカニズムとして Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CAMKII) パスウェイが関与する。CAMKII は生体内において LRG と同様に神経細胞の細胞質に発現することが知られており、本研究でも蛍光染色にて確認した。さらに免疫沈降法にて LRG と CAMKII の結合が確認された。

リン酸化 CREB は CAMKII パスウェイの下流分子であり、これが 48 週齢の LRG-Tg マウスの海馬神経細胞において発現低下していた前述の結果より、LRG 高発現下においては LRG と CAMKII の蛋白結合により CAMKII パスウェイが障害され、その結果シナプス機能の低下やシナプス小器官の量的減少を介して記憶障害をもたらすことが予測された。また、シナプス電位の低下と同期したシナプス伝達効率の上昇という代償的ともいえる変化が、24 週齢の LRG-Tg マウスでは明らかな記憶障害を認めないことの説明になり得ると考えた。LRG は海馬において加齢に伴いその発現が増加することが知られており、加齢に伴う記憶障害が海馬での LRG 蓄積によって惹起される可能性がある。