



Title	Blood extracellular vesicles contribute to the exercise-mediated suppression of brain A β pathology in the AppNL-G-F knockin mouse model of Alzheimer' s disease
Author(s)	武田, 明子
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105749
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	武田 明子
論文題名 Title	Blood extracellular vesicles contribute to the exercise-mediated suppression of brain Aβ pathology in the <i>App^{NL-G-F}</i> knockin mouse model of Alzheimer’s disease (アルツハイマー病モデルマウスにおいて血液中エクソソームは運動によるAβ病理改善効果に寄与する)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 アルツハイマー病 (AD) は、進行性の認知機能障害を呈する神経変性疾患である。ADの発症にはアミロイドβ (Aβ) タンパク質の異常な凝集・蓄積が重要な役割を担うと考えられている。これまでの疫学研究から、適度な運動が脳内のAβ蓄積を減少させ、AD発症リスクを低下させる可能性が示唆されているものの、その詳細な分子機序は不明である。運動は中枢・末梢組織を含む全身性の様々な生体応答を惹起するが、その一つとして近年、運動による血液中エクソソームの増加が報告されている。エクソソームは細胞外小胞の一種であり、様々なタンパク質や核酸を内包して細胞外液中へ分泌され、細胞間・組織間の情報伝達ツールとして機能する。我々は以前の研究で、エクソソームを介した分子シャペロンの末梢-中枢伝播によりタンパク質凝集が抑制され、神経変性が改善することを見出した。そこで本研究では、運動がエクソソームによる末梢-中枢連関を介してAβ病理を改善すると仮説を立て、運動によるAβ蓄積抑制効果に血液中エクソソームが寄与するか否か明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 まずADモデルマウスにおいて運動が脳内Aβ蓄積にもたらす効果を検証するため、ADモデルマウス (<i>App^{NL-G-F}</i> ノックインマウス) に対して8週間のトレッドミル運動 (速度8m/分、1日30分、週5回) を実施し、脳内Aβ蓄積を免疫染色によって評価した。その結果、運動群のADモデルマウスでは、非運動群と比較して脳内に蓄積したAβアミロイド斑の数や総面積が顕著に減少しており、持続的な運動はADモデルマウスの脳内Aβ蓄積を抑制することが示された。 次に運動がマウスの血液中エクソソームに及ぼす影響を検討するため、単回のトレッドミル運動 (速度8m/分、40分) を行った野生型マウスから超遠心法によって血漿由来エクソソームを精製し、ナノ粒子トラッキング解析を行った。その結果、運動30分後に血液中エクソソームの粒子数が一過性に増加し、24時間後には元に戻ることを明らかにした。エクソソーム粒子径には変化を認めなかった。ADモデルマウスでも同様に運動による血液中エクソソーム粒子数の増加が示された。また運動による血液中エクソソームの内包分子の変化について、プロテオーム解析およびウェスタンブロット法を用いて検討したところ、運動により血液中エクソソームのタンパク質組成が大きく変動し、特にタンパク質凝集を抑制する分子シャペロンレベルの増加を認めた。 このような運動による血液中エクソソームの変化が脳内Aβ蓄積抑制効果に寄与するか否かを明らかにするため、エクソソーム分泌を阻害する薬剤GW4869の投与実験を行った。トレッドミル運動2時間前にGW4869を腹腔内投与すると、運動によって誘導される血液中エクソソームの増加が抑制されることを確認した。そこでADモデルマウスに対する8週間のトレッドミル運動期間中にGW4869を腹腔内投与 (週3回) し、脳内Aβ蓄積を免疫染色によって解析した。重要なことに、運動+GW4869投与群のADモデルマウスでは、脳内のAβアミロイド斑の総面積が運動のみの群と比較して有意に増加し、非運動群と同程度であった。したがって、ADモデルマウスにおけるエクソソーム分泌の薬理的阻害により、持続的な運動による脳内Aβ蓄積抑制効果が消失したことから、運動による脳内Aβ蓄積抑制効果に血液中エクソソームが寄与していると考えられた。 〔総 括(Conclusion)〕 以上の結果から、ADにおいて運動は血液中エクソソームによる末梢-中枢連関を介してAβ病理を改善することが明らかとなった。本研究成果はエクソソームを基盤としたADの新規治療法開発へつなげる可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 武田 明子			
	(職)	氏	名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授	貴島 晴彦
	副 査	大阪大学教授	下村 伸一郎
	副 査	大阪大学教授	池田 亨

論文審査の結果の要旨

認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病では、アミロイド β ($A\beta$) の異常な凝集・蓄積が重要な役割を担う。臨床疫学データから運動は脳内 $A\beta$ 蓄積を抑制することが示唆されているが、その分子機序は不明であった。本研究は運動による脳内 $A\beta$ 蓄積抑制効果の分子機序を明らかにする目的で、末梢-中枢連関という視点から、細胞間コミュニケーション機能を担う細胞外小胞エクソソームに着目して検証した研究である。その結果、アルツハイマー病モデルマウスを用いて運動が脳内 $A\beta$ 蓄積を抑制すること、そのような条件下では血液中エクソソームが増加し、内包タンパク質が変化することを示した。またエクソソームの薬理的阻害実験により、運動が血液中エクソソームを介して脳内 $A\beta$ 蓄積を抑制するという分子機序を見出した。本研究はエクソソームを基盤としたアルツハイマー病の新規治療法開発へ重要な知見を提供するものであり、学位の授与に値すると考えられる。