OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Prevention of amyloid β-induced memory impairment by fluvastatin, associated with the decrease in amyloid β accumulation and oxidative stress in amyloid β injection mouse model
Author(s)	栗波, 仁美
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48931
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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

【24】

氏　　名	栗　波　仁　美（くり　なみ　ひと　み）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学 位 記 番 号	第　２１８１４　号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学 位 論 文 名	Prevention of amyloid β-induced memory impairment by fluvastatin, associated with the decrease in amyloid β accumulation and oxidative stress in amyloid β injection mouse model **（フルバスタチンは、アミロイドβ脳室投与モデルマウスにおいて、アミロイドβ蓄積を減少させ、酸化ストレスを軽減することで認知機能障害を予防する）**
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　楽木　宏実 （副査） 教　授　武田　雅俊　　教　授　祖父江憲治

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目　　的 〕

アルツハイマー病（AD）は高齢者における認知症の原因疾患として最も多く、約半数を占める。AD の病理学的特徴はベータ・アミロイド（Aβ）を主成分とする老人斑の存在、神経原線維変化、神経細胞の脱落であり、Aβが AD の中心的な役割を果たしているとするアミロイド仮説に基づいた治療研究がなされている。最近、AD に対して 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A 還元酵素阻害剤（スタチン）が効果的であるとする報告がなされているが未だそのメカニズムが明らかでない。我々はフルバスタチンを用いて Aβに起因する認知機能障害モデルマウスにおける効果及びメカニズムを検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

6 週齢のオスの ddY マウスの側脳室に Aβ（1-40）を投与する認知機能障害モデルマウスを用い、脳室に Aβを投与する 2 週間前からフルバスタチン 5 mg/kg/日の経口投与を行った。対照として薬剤の基材であるカルボキシメチルセルロース溶液（以下溶媒）の投与を行った。Aβ（1-40）投与 3 週間後に Water finding task を行ったところ、Aβ（1-40）投与群では認知機能障害が認められたが、フルバスタチン前投与群で有意に改善を認めた。Aβ（1-40）投与直後からフルバスタチンを投与していた群では行動試験で有意な改善は認められなかった。またフルバスタチンのかわりにシンバスタチン 5 mg/kg/日を前投与した群でも行動試験では改善は認められなかった。脳抽出物の Aβ（1-40）の定量を ELISA を用いて行ったところ、フルバスタチン前投与群では溶媒投与群に比べ、有意に Aβの低下が認められた。Aβを分解するといわれるネプリライシンと IDE の量および活性に溶媒投与群とフルバスタチン前投与群との間では差がなかった。Aβ（1-40）による認知機能障害のメカニズム及びフルバスタチンによる改善のメカニズムを解明するため、DHE 染色による海馬歯状回の酸化ストレス評価、および acetyltransferase（ChAT）染色によるコリン作動性ニューロンの評価を行った。Aβ（1-40）投与により海馬歯状回での酸化ストレスの上昇およ

びコリン作動性ニューロンの数の減少が見られたが、フルバスタチン前投与群では酸化ストレスの低下がみられ、コリン作動性ニューロンの減少が認められなかった。シンバスタチンでも同様の検討を行ったが、シンバスタチン前投与群ではコリン作動性ニューロンの減少および海馬歯状回での酸化ストレスの増大が認められた。

〔 総　　括 〕

フルバスタチンを前投与することによって脳 Aβ の蓄積の抑制がおこり、酸化ストレスの抑制、コリン作動性ニューロンの保持により、Aβ（1-40）に起因する認知機能障害の改善が認められた。このモデルにおいてはフルバスタチン投与によって Aβ 分解系の亢進が認められなかったことから、フルバスタチン前投与が Aβ の排出に関わっている可能性が考えられた。またフルバスタチンを Aβ 投与直後から投与した場合には効果がなかったことや、シンバスタチンではこのモデルにおいては効果がみられなかったことから、スタチンの種類や投与時期が重要であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者は、アルツハイマー病の原因物質とされているベータ・アミロイド（Aβ）により認知機能が障害されるモデルマウスに対するフルバスタチン投与の効果、およびそのメカニズムを検討した。本研究では、Aβ 脳室注入以前からフルバスタチンを投与した場合に行動試験の改善が見られ、それは脳内 Aβ の低下および海馬歯状回での酸化ストレスの抑制によることを証明した。Aβ 産生を抑制するとされるシンバスタチンでは行動試験での改善が認められず、またフルバスタチン投与で Aβ を分解するとされる NEP や IDE を活性化させないといった結果から、フルバスタチンに、Aβ 排出の増大、蓄積の抑制といった可能性があることが示唆された。こうしたフルバスタチンの作用は今後のアルツハイマー治療戦略において注目すべき点である。以上の結果から本研究は学位に値すると考える。