

助成研究タイトル

うまみ受容体による腸管バリア機能改善を介した認知症発症予防の検討

氏名 後藤 孔郎

よみがな

ごとう こうろう

所属 大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座

要旨

【研究目的】

加齢は認知症発症の危険因子であることが知られている。その要因の1つに腸管バリアの破綻があげられる。加齢により腸内にいわゆる“悪玉菌”が増殖すると、この“悪玉菌”から生成される lipopolysaccharide (LPS) が腸内の炎症性変化を惹起させ、腸管バリアの破綻をもたらす。このような破綻によって LPS が腸管内から腸管外へと漏出し、体循環を介して脳に到達することで脳内炎症が発症すると考えられている。さらにこのような脳内炎症がニューロンの樹状突起を破壊し、認知機能障害をもたらす。一方グルタミン酸の摂取は、腸管バリア機能を改善させることが多く報告されている。本研究では、老化モデル動物にグルタミン酸を摂取させると、腸内環境の改善に伴い、脳内炎症さらには認知機能が改善するか検討する。

【研究計画及び研究手法】

[1]モデル動物の作製：

雄で野性の若い雄マウス（8週齢：ヒトで換算すると20歳台に相当, YOUNG）と老化モデルの雄マウス（56週齢：ヒトで換算すると60歳台に相当, OLD）に対して、グルタミン酸群（500 mg/kg/日）とコントロール群に分け、2ヶ月摂取させた。したがって、YOUNG+コントロール群、YOUNG+グルタミン酸群、OLD+コントロール群、OLD+グルタミン酸群の4群（各群 n=6）を作製した。

[2]脳に関する評価：

- 脳内の炎症性サイトカインである TNF- α の発現を評価した。
- 脳内の免疫担当細胞であるミクログリアの活性化について、免疫組織を用いて形態的に評価した。
- 認知機能の悪化の主な原因であるアミロイド β (A β) の脳内含有量を評価した。
- モーリスの水迷路試験を用いて、空間学習能および記憶能を評価した。

【結果】

- 加齢による脳内での TNF- α 発現増加がグルタミン酸の摂取によって軽減された。
- 加齢による脳内ミクログリア活性の亢進がグルタミン酸の摂取によって軽減された。
- 脳内 A β の含有量には、各群間で有意な変化はみられなかった。
- 加齢による空間学習能および記憶能の低下がグルタミン酸の摂取により軽減された。

【考察】

これまでの成果として、加齢によって腸管バリア機能の低下がみられたが、それには腸管内での炎症性変化が関与していることが示唆された。さらに腸管バリア機能の低下にとって血中 LPS 濃度が増加したと推測された。一方、グルタミン酸の摂取がこれらの変化を改善させた。今回、加齢による脳内炎症や認知機能の悪化が、グルタミン酸の摂取によって改善することを認めた。このようなメカニズムとして、グルタミン酸摂取が腸管バリア機能を保持したことで血中 LPS 濃度の増加も軽減させたことが示唆された。