

マウスでのショ糖またはアルコールの慢性摂取による認知機能への影響

杉原 七海

認知症は、最も注目されている疾患の一つである。認知症に関するさまざまな先行研究から、糖尿病を誘発させる糖類過剰接種やアルコールの過剰摂取は、認知発症のリスク要因と示唆されている。しかしながら、糖やアルコールの過剰摂取から認知症発症へと至る脳内プロセスには未解明な点が多い。そこで、マウスを対象として、ショ糖溶液やアルコール溶液の慢性摂取後に記憶機能が低下するかどうか、さらに、その記憶機能低下に脳内炎症が関連するかどうかについてミクログリアを指標として調べた。

野生型雄性マウスを3群に分け、夜間の給餌制限条件下にて、それぞれ0.1%サッカリン溶液、0.5 mol/L ショ糖溶液、0.5 mol/L ショ糖溶液と5%アルコール溶液の混合溶液(ショ糖+アルコール群)を火曜日から金曜日の4日間において各日4時間呈示し、その呈示スケジュール(慢性摂取訓練)を4週間行った。その後、オープンフィールドテスト、物体再認テスト、食物場所記憶テスト、受動的回避テストの順に行い、それぞれ、運動量と不安様行動、物体参照記憶、空間参照記憶、嫌悪記憶を調べた。慢性摂取訓練中の体重に有意な群間差はみられなかった。訓練当初の1週間ではショ糖群がショ糖+アルコール群より有意に甘味溶液の摂取量が多く、ショ糖+アルコール混合溶液の摂取量増大には5日ほど要した。それ以降は混合溶液の摂取量は増加し、甘味溶液の摂取量に群間差はみられなかった。ただし、先行研究でのアルコール過剰摂取(ビンジ飲酒様摂取)には至らなかった。オープンフィールドテストでの運動量と不安様行動と物体再認テストでは、有意な群間差はみられなかった。食物場所記憶テストでは、学習訓練8試行後での最終テスト(プローブ試行)では有意な群間差はみられず、3群とも食物場所を学習できたが、ショ糖+アルコール群では一部の訓練日において、標的場所へと到達するまでに要した時間(到達潜時)が他群に比べて有意に長かった。受動的回避テストでは、プローブ試行において暗箱への入室に要した時間(ステップスルー潜時)には有意な群間差はみられなかったが、ショ糖+アルコール群において、アルコールの摂取量とステップスルー潜時に有意傾向を示す負の相関がみられ、同群でのみ、暗箱に早く入るマウスが複数みられた。

以上の記憶テストの結果から、情動記憶に関与する扁桃体がアルコール慢性摂取の影響を受けたと考えられたため、同様の呈示条件下にて上記の3溶液を4週間摂取させた別のマウス3群において脳内のミクログリア数を計測しつつ、ミクログリアの細胞形態を調べた。摂取させた甘味溶液の種類、脳の左右、または摂取訓練終了後から灌流固定を行うまでの時間には、それぞれの主効果はみられなかった。一方、視察による検鏡の結果、ショ糖群やショ糖+アルコール群では、細胞体への活性化マーカー集積の低下がみられた。先行研究の活性型ミクログリアで、同様の細胞体集積の低下が示されていることから、ミクログリアの活性化が示唆される。

本研究で用いた甘味溶液もしくは甘味付加アルコール溶液の慢性摂取手続きでは、先行研究で示されているショ糖やアルコールのビンジ様過剰摂取よりも摂取量は少なかったが、低用量のアルコール慢性摂取であっても、空間学習における学習過程の一時的停滞や嫌悪記憶への何らかの影響が生じる可能性が示された。また、少ないながらもショ糖+アルコール溶液を慢性摂取すると、活性型ミクログリアの増加を伴う微小炎症が扁桃体で生じる可能性や、その脳内炎症増加と記憶機能の一部低下がリンクしている可能性が示唆される。(行動生理学)