

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、名古屋教育医療記者会、
岐阜市役所広報聴取岐阜市政記者クラブと同時発表

公立大学法人 名古屋市立大学

岐阜市公立大学法人 岐阜薬科大学

HCNP 減少はアルツハイマー病モデルマウスの認知機能を悪化させる (-認知機能レジリエンスは、HCNP によるコリン作動性神経活動が関与する可能性-)

研究成果は、米国科学誌「Alzheimer & Dementia; The Journal of the Alzheimer's Association」に
2026年6月3日に掲載

研究成果の概要

我が国の65歳以上認知症患者は400万人を超え、全ての高齢者が罹患する可能性のある疾患状態である。一方、先進国においては社会参加の頻度が上昇するなど高齢者の生活の質の変化や高血圧など脳血管障害リスク管理が改善したことにより認知症有病率は減少に転じた。我が国でもいくつかの疫学調査により有病率は減少に転じているものの、これを上回る勢いで高齢者人口が上昇するために認知症患者数は未だ増加を続けている。更に、フィンランドで実施された介入研究では、有酸素運動、認知訓練や脳血管リスク管理が認知症発症を抑制することが報告されてきた (Ngandu, Lancet 2015, FINGER study)。我が国においても、同様な結果が確認された (Sakurai, Alzheimer & Dementia 2023, J-MINT study)。このような認知機能の悪化を抑止する状態を「認知機能のレジリエンス」と表現されているが、その分子メカニズムは明らかにされていない。

認知症の原因の約6割はアルツハイマー病である。アミロイドβ(Aβ)と異常リン酸化を受けたタウ蛋白の蓄積による神経細胞死が主病態と考えられている (アミロイド仮説)。近年Aβを対象とした疾患修飾薬が上市されたが、その臨床的効果は十分とは言えない。更なる認知機能改善のためには、タウ蛋白など他の病理変化を減少させる必要があるのか、神経機能を改善させる異なる視点が必要なのか議論が残る。確かに、古くからアルツハイマー病理を有しても認知機能を維持する症例の存在も知られ (認知予備能)、病理変化とは異なる視点から症状の改善を議論する必要性が示唆される。

名古屋市立大学大学院医学研究科神経内科学では、記憶に関わる内側中隔核—海馬コリン作動性神経の神経活動に着目して研究を進めてきた。特に研究室 (小鹿幸生名誉教授) で発見した海馬由来コリン作動性神経刺激ペプチド (Hippocampal cholinergic neurostimulating peptide; HCNP) の視点から研究を継続している。今回、松川則之教授 (神経内科学) 津田曜大学院生 (神経内科学) から研究チームは、岐阜薬科大学原英彰教授 (薬効解析学; 現岐阜薬科大学長) と共同して、アルツハイマー病モデルマウスの認知機能障害へのHCNPの関わりを明らかにした。

本研究により新たに発見された知見として、i)HCNP 減少は、より早期からアルツハイマー病モデルマウスの認知機能障害を顕在化させること、ii)その生理学的メカニズムは中隔核—海馬コリン作動性神経機能低下を介し、海馬グルタミン酸作動性神経活動抑制によること、iii) コリン作動性神経低下は生化学的にも確認されること、iv)海馬内シナプス数、アミロイド病理やそれに伴う炎症変化に明らかな変化は確認されないことを明らかにした。これらの結果はAβ 病理による海馬グルタミン酸作動性神経活動低下状況において、コリン作動性神経を始めとした調節系神経活動が、病理変化を介さずに認知機能に影響することを示した。この神経活性化メカニズムは“認知レジリエンス”や“認知予備能”に関与する可能性も期待される。認知症患者の症状改善、維持のためには疾患修飾薬開発ばかりでなく、神経機能の視点から更なる分子メカニズムの解明が必要であることを、米国科学誌「Alzheimer & Dementia; The Journal of the Alzheimer’s Association」に報告した。

掲載された論文の要旨

【概要】

HCNP を介した中隔核—海馬コリン作動性神経活動が、アルツハイマー病病態の認知機能に関与するかは不明である。今回、アミロイド病理とコリン作動性神経障害を示す App^{NL-G-F} ノックインマウスと HCNP ノックアウトマウスを交配したマウスを作成した。長期増強効果、コリン作動性神経活動を示す海馬シータ波、アセチルコリンおよびグルタミン神経関連分子量に加え、アミロイド蓄積量とアストロサイト・マイクログリアの変化量を評価した。結果として HCNP 減少は、 App^{NL-G-F} ノックインマウスの記憶障害を悪化させた。海馬 NR2A、ChAT、VAChT、および中隔核 ChAT 量低下を介して、海馬シータ波と長期増強効果が抑制された。しかし、アミロイド病理とアストロサイト・マイクログリア数の変化は認められなかった。これらの結果から HCNP を介した中隔核—海馬コリン作動性神経の機能低下は、 App^{NL-G-F} ノックインマウスの認知機能を悪化させた。このマウスは、コリン作動性機能障害とアミロイド病理との関連を有した実験動物として有用であることが期待される。

【背景】

抗アミロイド抗体による疾患修飾薬が実臨床で使用可能となったが、アミロイド蓄積量が 60%程度減少するものの、認知機能改善効果は概ね 30%程度に留まる。疫学研究から、アミロイド病理があっても認知症にならない患者（認知予備能）や認知レジリエンスの存在が確認されている。コリン作動性神経やグルタミン酸作動性神経活動が、臨床的にも認知機能改善に関与することが確認されている。アミロイド病理とコリン作動性神経活動の関係性を明らかにすることが、新たな創薬ターゲットを創造するためにも重要であるが良質なモデル動物は存在しない。我々の研究室では、内側中隔核—海馬コリン作動性神経を調節する HCNP を発見し、ノックアウトマウスを作成した。これまでに、このモデルマウスでは VAChT、ChAT を介しアセチルコリン量が海馬で低下していること、電気生理学的に海馬シータ波の低下を介して長期増強効果が抑制されていることを確認し、中隔核コリン作動性神経機能障害モデルであることを確認した。更に、調節回路である中隔核コリン作動性神経活動は、海馬の主たる神経活動であるグルタミン酸神経活動が抑制された環境下においてのみ効果を発揮することを報告した。今回は、 App^{NL-G-F} ノックインマウスが海馬グルタミン酸神経活動抑制モデルで

あることに着目して、HCNP ノックアウトと交配したモデル動物がアミロイド病理とコリン作動性神経障害モデルになりえるかを検証した。

【方法】

野生マウス、HCNP-pp floxed および *App^{NL-G-F}* ノックインマウスを対象とし、*App^{NL-G-F}* ノックイン/ HCNP-pp ノックアウトマウスについて以下のことを確認した。まずは、新奇物体認識試験、Y 迷路試験を実施した。次に、我々がこれまで実施してきた 100Hz 1s シータバーストによる長期増強条件下でカルバコールとピレンゼピンによる薬理的評価と海馬シータ波を評価した。次に、海馬における各種コリン作動性神経およびグルタミン作動性神経関連蛋白量を確認した。また、内側中隔核の ChAT 陽性細胞について評価した。次に、アミロイド β の蓄積量、シナプス数およびアストロサイト・マイクログリアを組織学的に判定量した。

【結果】

海馬機能に特異性の高い新奇物体認識試験では、*App^{NL-G-F}* ノックイン/ HCNP-pp ノックアウトマウスは *App^{NL-G-F}* ノックインマウスと比較して、9 カ月というより早期から認知機能低下を生じることが明らかになった。12 か月になると *App^{NL-G-F}* ノックインマウスも同程度まで認知機能が低下する。即ち、HCNP の維持の程度が認知機能障害の発症時期に影響する。前頭葉機能も影響する Y 迷路試験では、同様な効果は見られなかった。次に電気生理学的に薬理的長期増強効果および海馬シータ波の評価から、*App^{NL-G-F}* ノックイン/ HCNP-pp ノックアウトマウスではコリン作動的神経活動が抑制されていることを確認した。Western blot では、*App^{NL-G-F}* ノックイン/ HCNP-pp ノックアウトマウスでは、海馬 VAChT、ChAT および NR2A の低下、組織的に中隔核高濃度 ChAT 陽性数が低下していることを確認した。A β 40/42 とともに量的変化、海馬シナプス数も著変がないことを確認した。最後に、アストロサイトおよびマイクログリア数にも著変がないことを確認した。

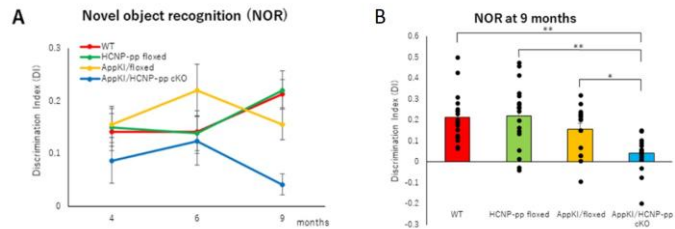


図1 行動学的評価
HCNPが抑制されたアルツハイマー病モデルマウスの記憶能力は、生後9か月時点になるとHCNPが抑制されていないアルツハイマー病モデルマウスに比べて明らかに低下する

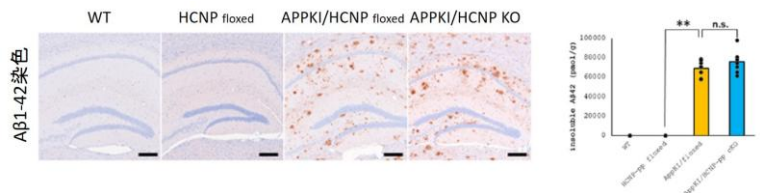


図2 アミロイド β 42 海馬内凝集
HCNP抑制は、生後9か月のアルツハイマー病モデルマウス脳内アミロイド β 42の蓄積量には影響を与えない

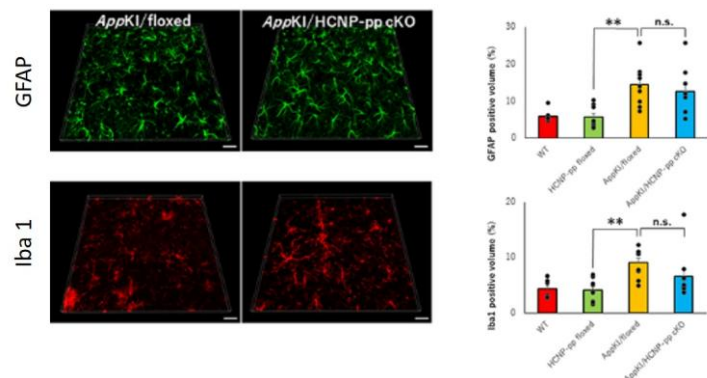


図3 アストロサイトとマイクログリア免疫染色
HCNP抑制は、生後9か月のアルツハイマー病モデルマウス脳内の明らかな炎症性細胞を増加させない

【考察】

HCNP ノックアウトマウスは、電気生理学的に中隔核—海馬コリン作動性機能低下を示してきたが、行動学的な認知機能低下は確認されなかった。これは、主たるグルタミン酸作動性神経が十分機能している状況では、調節系であるコリン作動性神経活動は不必要である可能性を示唆していた。今回の結果ではアミロイド病理によるグルタミン酸神経機能障害環境下において、HCNP を介したコリン作動性神経活動低下が、病理変化を示すことなく認知機能障害を早期から顕在化することが明らかになった。このことはコリン作動性を始めとした調節系神経活動が認知障害発症抑制に重要であることを示唆し、更にはこの活動の個人的差異が認知予備能に影響する可能性が推測される。生活の質の変化による認知レジリエンスの分子メカニズムにも同様に調節系神経活動の程度が関与する可能性が否定できない。アルツハイマー病患者の症状改善には、病理変化を標的とした疾患修飾薬ばかりでなく、神経細胞維持と神経機能調節の観点からの創薬が必要かもしれない。

【結論】

HCNP を介したコリン作動性神経活動の抑制は、明らかなアミロイド病理や炎症反応の変化を介することなく認知機能障害の顕在化を促進する。この動物は、アミロイド病理と中隔核—海馬コリン作動性神経の関係性から新たな創薬標的基盤研究に有用なモデル動物であることが期待される。

【研究の意義と今後の展開】

病理に照準を当てた疾患修飾薬開発にも関わらず、臨床的効果は十分とは言えない。臨床的に期待される症状改善・維持のためには、コリン作動性神経のみならず神経活動の視点から創薬も重要と考えられる。そのためにも、病理と神経機能を基盤とした研究手法のためにも適切なモデル動物が必要である。疫学調査から明らかにされてきた、生活の質の改善に伴う認知機能レジリエンスや認知予備能の分子メカニズムにも共通点が存在するかもしれない。

【研究助成】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（KAKENHI 23K14697、KAKENHI 23K14698）による助成を受けて行われた。

【論文タイトル】

Reduction in hippocampal cholinergic neurostimulating peptide enhances memory impairment in *App^{NL-G-F}* KI mice

【著者】

津田曜¹、間所佑太¹、鈴木健吾¹、大庭卓也⁴、佐藤豊大¹、打田佑人¹、永井（荒川）いつみ¹、齋藤貴志³、原英彰⁴、飛田秀樹²、松川則之*¹

（以下、論文投稿時の所属機関）

- 1.名古屋市立大学大学院医学研究科神経内科学
- 2.名古屋市立大学大学院医学研究科神経生理学
- 3.名古屋市立大学大学院医学研究科認知科学
- 4.岐阜薬科大学薬効解析学

【掲載学術誌】

学術誌名 : Alzheimer&Dementia; The Journal of the Alzheimer's Association

DOI 番号 : 10.1002/alz.71531

【研究に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 大学院医学研究科 教授 松川 則之

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

岐阜薬科大学 学長 原 英彰

岐阜市大学西 1 丁目 25 番地 4

【報道に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 総務部広報課

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

TEL : 052-853-8328 FAX : 052-853-0551

E-mail : ncu_public@sec.nagoya-cu.ac.jp

岐阜薬科大学 事務局経営企画課

岐阜市大学西 1 丁目 25 番地 4

TEL : 058-230-8100 FAX : 058-230-8200

E-mail : keieiki@gifu-pu.ac.jp