

亀野 功揮 氏の学位論文審査の要旨

論文題目: Loss of body weight in old 5xFAD mice and the alteration of gut microbiota composition (高齢 5xFAD マウスにおける体重減少と腸内細菌叢の変化)

アルツハイマー病(AD)患者における体重減少は、身体機能の低下を来し、自立度の低下と死亡率の上昇に関連することが示唆されている。しかし、ADにおける体重減少のメカニズムの詳細は不明である。

本研究では、ADの有用なモデルマウスである5xFADマウスと野生型(WT)マウスを比較し、5xFADマウスでの低体重のメカニズムを検討することを目的とした。15ヶ月齢のオスの5xFADマウスとWTマウスを、コントロール食群(CD)または高脂肪食群(HFD)の4群に分け、食餌摂取量、吸収障害、運動量、腸内細菌叢の違いについて比較した。CDまたはHFDを8から9週間与えたところ、食餌量に差は無いものの、5xFADマウスは食餌の種類に関係なくWTマウスより有意に低体重であった。しかし、5xFADマウスはY迷路試験においてWTマウスよりも活動性が亢進していた。また5xFADマウスで認められる認知機能低下は食餌の種類には影響されなかった。腸内細菌叢の網羅的解析により、5xFADマウスはWTマウスに比べ、Proteobacteriaが多く、ActinobacteriaとBifidobacterialesが少ないことが示された。次に、善玉菌の増殖を誘導することで知られるフラクトオリゴ糖(FOS)を5xFADマウスに経口投与し、活動性の亢進や体重減少が抑制されるかどうかを調べるために、15ヶ月齢の5xFADマウスにFOSを8週間経口投与した。その結果、Proteobacteriaが減少し、Actinobacteriaが増加したが、善玉菌の一種であるBifidobacterialesは変化しなかった。さらに、5xFADマウスの活動性や認知機能、体重は、FOSの投与により変化しなかった。

審査では、1. モデルマウスの特徴、2. 体重減少と認知機能低下との相関、3. 活動性亢進と腸内細菌叢との相関、4. 他の行動テストについて、5. 脂肪酸の測定、6. 脂肪の神経支配、7. 特殊な腸内細菌叢の出現の有無、8. HFDを使用している意義、9. AD患者における腸内細菌叢の変化について、など活発に質疑が行われ、申請者からは概ね良好な回答が得られた。

本研究は、高齢5xFADマウスの体重減少は、認知機能低下に伴う活動性亢進による過剰なエネルギー出力が原因の一つである可能性を示した。また、特徴的な腸内細菌叢の変化を示したが、FOSに対しては抵抗性であることを明らかにした。これらの結果は、AD患者の身体機能低下のメカニズム解明や栄養療法につながる優れた研究であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 神経精神医学担当教授

(署名)

亀野 功揮