

低強度運動の成体海馬神経新生促進効果における

海馬内グリコーゲンの関与

:脳内グリコーゲン合成酵素欠失マウスを用いた検討

尾関 航平 (筑波大学)

1. 目的

低強度運動による成体海馬神経新生 (AHN) 促進効果は空間記憶能向上に重要であるが、その統合的機構は未だ決着を見ない。本研究では、低強度運動の AHN 促進効果を担う責任因子としての海馬内グリコーゲンの関与を明らかにすることを目的とした。

2. 研究方法

本研究では、脳特異的にグリコーゲン合成酵素が欠失している遺伝子改変マウス (*Gys1^{Nestin-KO}* マウス; Duran *et al.*, 2013) を用いた。実験 1-1 では、安静時 AHN を評価した。実験 1-2 では、空間 Y 迷路及びモリス水迷路試験を用いて短期/長期空間記憶能を評価した。実験 2 では、4 週間の低強度運動 (LIE) を課した際の AHN を評価した。実験 3 では、背側海馬歯状回に *Gys1* 遺伝子を発現するアデノ随伴ウイルスを感染させた *Gys1^{Nestin-KO}* マウスの AHN を評価した。

3. 結果と考察

実験 1-1 では、Control マウスと比較して *Gys1^{Nestin-KO}* マウスの未成熟神経細胞数 (DCX⁺) 及び新生成熟神経細胞数 (BrdU⁺/NeuN⁺) が有意な低値を示した。実験 1-2 では、Control マウスと比較して *Gys1^{Nestin-KO}* マウスの空間 Y 迷路及びモリス水迷路試験の成績が有意な低値を示した。これらの結果から脳グリコーゲン欠失は AHN や短期/長期空間記憶能を低下させることを明らかにした。実験 2 では、安静条件 (SED) の Control マウスと *Gys1^{Nestin-KO}* マウスと比較して、LIE 条件の両マウスは増殖細胞数 (Ki67⁺) 及び未成熟神経細胞数 (DCX⁺)、新生成熟神経細胞数

(BrdU⁺/NeuN⁺) が有意な高値を示した。このことから、脳グリコーゲンが欠失していても低強度運動の AHN 促進効果が発現することを明らかにした。実験 3 では、対照的と比較して *Gys1* 遺伝子救済群では未成熟神経細胞数 (DCX⁺) 及び新生成熟神経細胞数 (BrdU⁺/NeuN⁺) が有意な高値を示した。このことから海馬内グリコーゲンが安静時 AHN、特に分化や生存成熟過程に重要であることが明らかになった。以上の結果から、海馬内グリコーゲンは安静時 AHN に寄与し、低強度運動の AHN 促進効果には関与しないことが明らかになった。興味深いことに乳酸輸送担体阻害が低強度運動の AHN 促進効果を打ち消すことから、低強度運動時には MCT2 増強などによる乳酸供給増加が AHN 促進に寄与すると推察される。

4. 結論

海馬内グリコーゲンは安静時 AHN に寄与し、低強度運動の AHN 促進効果には関与しないことが明らかになった。これは安静時及び低強度運動時の AHN 制御に寄与する乳酸供給-利用機構の一部を明らかにした新たな知見である。今後は乳酸が担う AHN 制御メカニズムの詳細を明らかにすることを旨とする。

5. 主な参考文献

- 1) Duran J, Saez I, Gruart A, Guinovart JJ, Delgado-García JM. Impairment in long-term memory formation and learning-dependent synaptic plasticity in mice lacking glycogen synthase in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(4):550-556.