報告番号	香大医博甲　第７４８号

様式１０２

学位論文の内容の要旨

専　攻	医学	部　門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	16D716	氏　名	高田忠幸
論文題目	Light exercise without lactate elevation induces ischemic tolerance through the modulation of microRNA in the gerbil hippocampus		

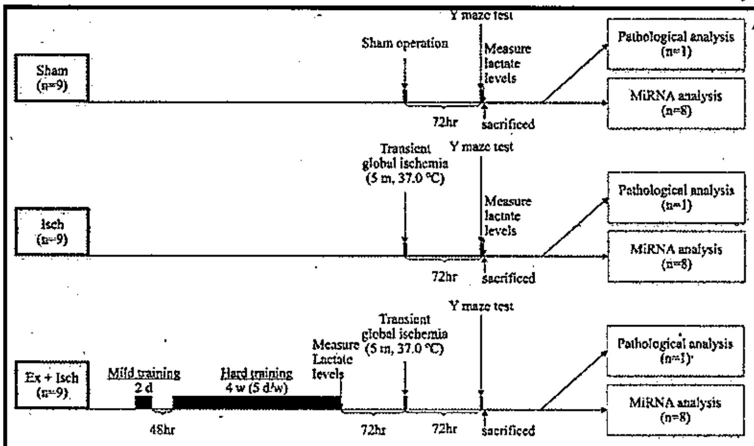
(論文要旨)

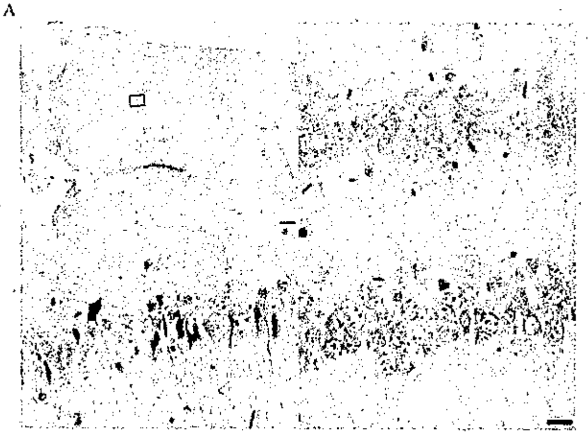
【背景・目的】 miRNAはタンパク質をコードしない小型一本鎖RNAである．このmiRNAが標的messenger RNA(mRNA)の翻訳の中断，あるいは遺伝子発現を制御していることが明らかとなってきた．脳虚血における神経細胞障害の機序においてもmiRNAが重要な役割を担う可能性が指摘されているものの，いまだ詳細な機構は解明されていない．1994年に虚血耐性運動がアンモン角の神経損傷を軽減し，スナネズミ脳虚血モデルの神経細胞が保存されることが初めて報告された．さらに、運動の過負荷が脳を損傷する可能性があることも報告されている．本研究では，これらの背景から軽運動を虚血耐性運動として負荷した後に，海馬のmiRNAの発現を測定し，軽運動の介入がスナネズミの虚血耐性を誘発することをmiRNAレベルで報告する．

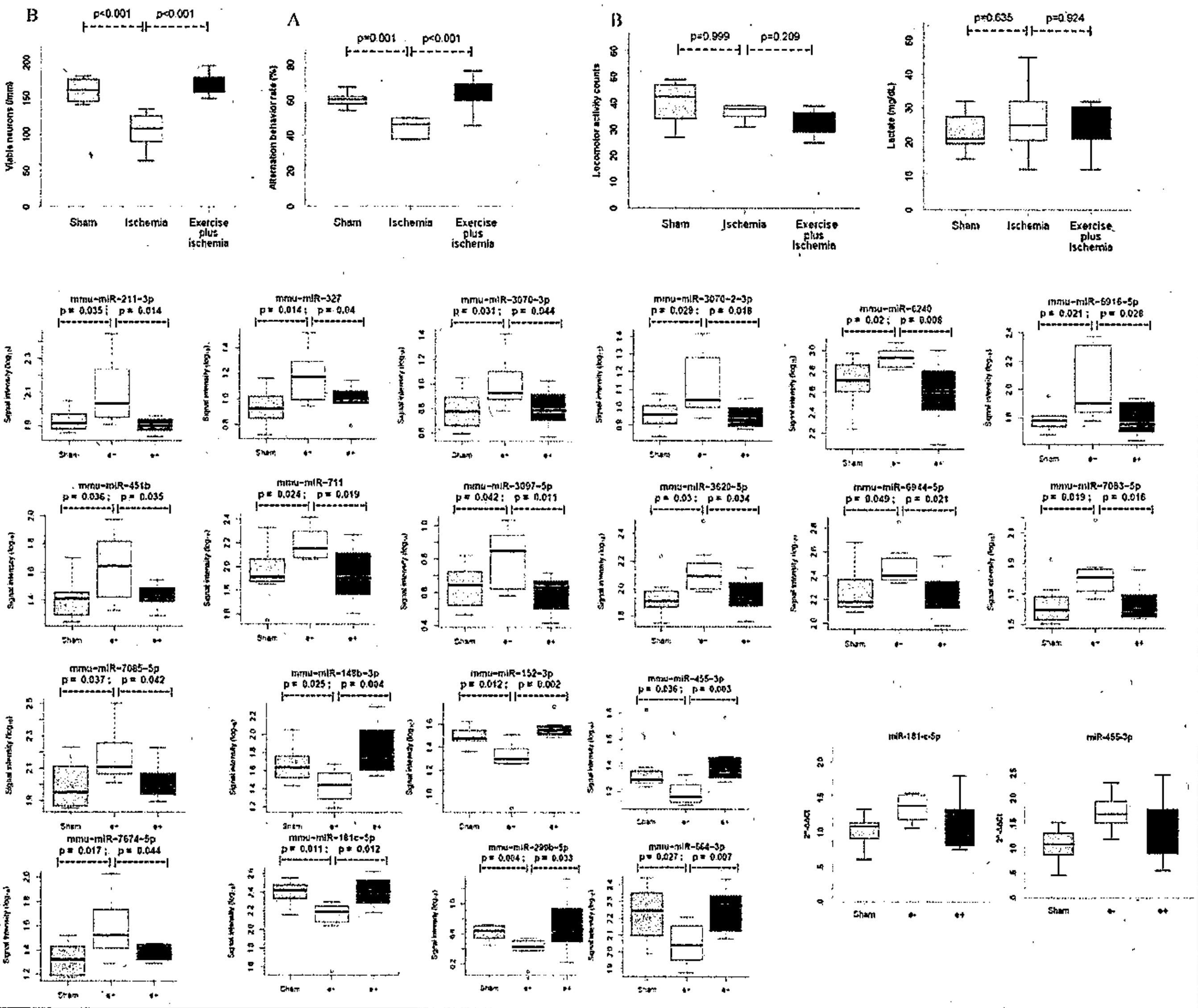
【対象・方法】 計27匹のスナネズミを用い，虚血群（Isch)、運動＋虚血群（Ex+Isch)，シャム群（Sham）の3グループに分けた。miRNAの解析に各グループ8匹用い，海馬の組織学的評価に各グループ1匹用いた．Ex+Isch群はトレッドミル運動を週5日間，4週間行い，Isch群とEx+Isch群に5分間の両側総頸動脈閉塞による一過性の全脳虚血術を行った．72時間後にY迷路を用いて短期記憶や行動障害度の機能評価を行い，脳サンプルを摘出し解析した．運動の強度を評価する手段として血清乳酸レベルを用い，Ex+Isch群では4週の運動直後測定を行い，その他の群では脳サンプル摘出前に測定した．

【結果】 CA1の神経細胞はIsch群でのみ優位な神経細胞の脱落を認めた．自発行動量は各群に有意差を認めなかったが，短期記憶はIsch群で低下し，Ex+Isch群では保たれていた．乳酸値は各群に有意差を認めなかった．虚血により変化を来たし，かつ，虚血耐性運動を負荷することで保存されたmiRNAは20種あり，虚血によるアップレギュレートが軽運動で抑制されたmiRNAは14種(mmu-miR-211-3p, -327, -451b, -711, -3070-3p, -3070-2-3p, -3097-5p, -3620-5p, -6240, -6916-5p, -6944-5p, 7083-5p, -7085-5p, and -7674-5p)，虚血によるダウンレギュレートが軽運動で抑制されたmiRNAは6種(mmu-miR-148b-3p, -152-3p, -181c-5p, -299b-5p, -455-3p, and -664-3p)認めた．

【結論】 乳酸上昇を伴わない軽運動は，組織学的にCA1の神経細胞を保存し，短期記憶を維持することから組織学的にも認知機能的にも虚血耐性を得たことが示された．変化を認めたmiRNAのいくつかのメカニズムがこの効果につながる可能性がある．特に，miR-181c-5pは脳虚血との関連が報告されており，miR-181c-5pは虚血の程度が強いと上昇し，ペナンブラでは低下することから，虚血耐性運動により虚血負荷時にペナンブラに移行することの予防が可能であったことをmiRNAレベルで示すことができた．また，miR-455-3pは認知機能との報告があり，アミロイドβ前駆体蛋白（APP）のプロセッシングを調整し，APPにより誘導されるミトコンドリアやシナプスの異常に対して保護的な機能が報告されており，ダウンレギュレーションによりこれらの機能喪失を来し，アミロイドβ（Aβ）の蓄積が予想される．今回の結果からは虚血耐性運動によりmiR-455-3pの発現は維持できたことからAβの蓄積を予防できる可能性がある．これらの結果から，乳酸上昇を伴わない軽運動は，miRNAのレベルで虚血耐性を獲得し，認知機能を維持できることが示された．急性障害のメカニズムに起因する短期記憶の低下のみならず，アミロイド蓄積などの慢性メカニズムに起因する長期的な認知機能の低下を防ぐ可能性があることを示している．







掲載誌名	Brain research		
（公表予定） 掲載年月	2020年 2月 掲載受理	出版社（等）名	Elsevier
Peer Review	有（丸囲み）・ 無		

（備考）論文要旨は，日本語で１，５００字以内にまとめてください。