

高脂肪食マウスにおける運動時間帯が 脳炎症と認知機能に及ぼす影響

スポーツ医科学研究領域

5023A036-3 ソウ テツカン

【緒言】

肥満は過剰な体脂肪蓄積による複合的な多因子疾患であり、その有病率は過去 50 年間で増加している。高脂肪食摂取は認知機能低下と脳内炎症を惹起し、その主要因として酸化ストレスや神経炎症、インスリン抵抗性が指摘されている。生体リズム研究では光刺激(Zeitgeber)を基準とした時間表記(ZT)が用いられ、明灯点灯時刻を ZT0、消灯時刻を ZT12 と定義する。夜行性動物は暗期に活動が盛んになるため、この表記法により生理・行動リズムを標準化して評価できる。運動は認知機能改善と抗炎症効果を示すが、その効果は実施時間帯により異なる可能性がある。しかし、高脂肪食摂取による認知障害に対する運動効果を、生理的な活動期に焦点を当てた研究は不十分である。本研究は、高脂肪食摂取マウスにおいて、休息期(ZT3)および活動期(ZT15)での運動が認知機能および脳炎症に与える影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】

本研究では 7 週齢の C57BL/6J 雄性マウスを使用した。マウスは 2-3 匹を 1 ケージで飼育し、飼育室の温度は $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ に維持し、12 時間明暗周期(明期 08:00-20:00)下で管理した。2 週間の馴化期間後、体重に基づいて CON 群(通常食群)、ZT3 群(高脂肪食+通常リズム群)、ZT15 群(高脂肪食+リズム逆転群)の 3 群に分けた。8 週間後、ZT3 群と ZT15 群をそれぞれ運動群(EXE)と非運動群(SED)に分け、最終的に 5 群とした。

運動介入はトレッドミル走行を用いて 8 週間実

研究指導教員：鈴木 克彦 教授

施した。運動プロトコルは、速度 10~17.5 m/分で 60 分間の走行とし、週 5 日実施した。運動実施時刻は、ZT3-EXE 群では ZT3(11:00)、ZT15-EXE 群では ZT15(11:00)とし、それぞれ明期初期および暗期初期に一致させた。

認知機能評価には Y 字迷路試験を実施した。Y 字迷路は各アームの長さ 40 cm、幅 10 cm、壁の高さ 15 cm で構成され、マウスを中央に配置し 8 分間の自由探索を行った。総アーム進入回数と交替行動数を記録し、交替行動率を算出した。

遺伝子発現解析では、マウスを解剖して大脳皮質および海馬を採取し、RNA 抽出後にリアルタイム PCR を実施した。炎症関連遺伝子(TNF α 、F4/80、IL-6 など)、時計遺伝子(BMAL1、CLOCK、NR1D1)、神経栄養因子(BDNF)の発現を解析した。

【結果】

認知機能評価において、運動介入前の第 8 週には各群間で交替行動率に統計的な有意差は見られなかった。運動介入後の第 16 週では、ZT15-EXE 群で交替行動率が介入前と比較して有意に増加した。他のグループでは有意な変化は認められなかった。

大脳皮質における遺伝子発現解析では、TNF α の発現が運動により有意に抑制された。F4/80 および IL-6 の発現は昼夜リズムの逆転により有意な変化を示した。BDNF の発現は運動により有意に増加した。NR1D1 の発現は運動と昼夜逆転の両方により有意に増加した。

海馬における遺伝子発現解析では、BMAL1 の発現が昼夜リズムの逆転により有意に増加した。CLOCK の発現は運動と昼夜リズムの交互作用により有意な影響を受けた。NR1D1 の発現は昼夜リズムの逆転により有意に低下した。BDNF の発現は運動と昼夜リズムの交互作用により有意な効果を示し、特に ZT15-EXE 群で顕著な増加が認められた。

F4/80 の発現は昼夜リズムの変更、運動の主効果、および両者の交互作用がすべて有意であった。CD68 の発現も同様に、昼夜リズム、運動、およびそれらの交互作用のすべてが有意な効果を示した。IL-6 の発現は昼夜リズムの変更のみが有意な影響を与えた。

【考察】

本研究では、高脂肪食摂取下の認知機能低下に対し、活動期(ZT15)における運動介入が休息期(ZT3)と比較してより効果的であることが示された。この効果は脳皮質と海馬において異なる分子メカニズムを介することが示唆された。

脳皮質では、運動による TNF α の発現抑制を介した抗炎症効果が認められた。また、F4/80 や IL-6 の発現変化は、昼夜リズムが免疫応答の調節に重要であることを示している。BDNF の発現増加は、運動による神経保護効果を示唆している。

海馬では、概日リズム関連遺伝子(BMAL1、CLOCK、NR1D1)の発現変化と、BDNF の顕著な増加が観察された。特に活動期の運動で BDNF 発現が増加したことは、運動による認知機能改善効果が時間依存的であることを示唆している。また、F4/80 や CD68 の発現変化は、

運動と昼夜リズムが海馬の炎症応答を協調的に制御していることを示している。

【結論】

本研究により、高脂肪食摂取による認知機能低下に対する運動の改善効果は、実施時間帯により異なることが明らかとなった。特に活動期の運動が効果的であり、この時間依存的な効果は脳内の分子機構の日内変動と密接に関連していることが示された。脳皮質では主に炎症抑制を介し、海馬では概日リズム関連遺伝子の発現調節と BDNF 増加を介して認知機能改善に寄与する可能性が示唆された。これらの知見は、運動による認知機能改善の時間生物学的メカニズムの解明に重要な示唆を与えるものである。

本研究の主な限界として、組織採取のタイミングが挙げられる。概日リズム関連遺伝子のみならず、炎症関連因子 (TNF α 、IL-6、F4/80 など) も 24 時間周期で発現量変動することが知られている。1 時点での組織採取では、これら時間依存的な変動を示す因子の詳細な発現プロファイルを捉えることができない。特に、運動介入による抗炎症効果の評価において、観察された発現変化が真の運動効果なのか、または単に採取時刻による自然な変動なのかを区別することが困難である。この限界を克服するためには、24 時間にわたる複数時点での組織採取により、時計遺伝子と炎症関連因子の日内変動パターンを詳細に解析する必要がある。また、生体イメージング技術を用いた非侵襲的な経時観察により、運動介入が脳内の炎症応答に与える影響を概日リズムの観点からより正確に理解することが可能となる。