

2020年8月

<海外文献紹介>

Blood factors transfer beneficial effects of exercise on neurogenesis and cognition to the aged brain.

「神経や認知機能に対する運動のよい効果は血液中の液性因子によって移行する」

Alana M Horowitz, et al.

Science. 369: 167-173 (2020).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32646997/>

全身を使ったエクセサイズが、脳を若返らせ、脳の老化を遅らせることは知られていますが、今日ご紹介する論文は、それが血液中の液性因子を介して、運動していない個体の脳にもよい効果をもたらす、というものです。

老化を制御する液性因子については、Parabiosis（並体結合）実験などにより 1950年代後半くらいからよく研究されてきました。Parabiosis とは、異なる個体（実験動物）を手術によって縫合したり、一方の個体の血液をもう一方の個体に投与したりして、両個体の循環体液を共有させるというものです。若齢ラットと老齢ラットの Parabiosis から、若齢動物の血液中に老齢動物を若返らせ、寿命を延長する因子があるのではないか、ということが報告されたり、カロリー制限を行った個体と行わない個体の Parabiosis から、液性因子を介してカロリー制限を行わなかった個体にカロリー制限の好ましい効果が伝えられることが報告されたりしました。これらの報告によって、血液に含まれる何らかの成分が、個体老化に大きな影響を及ぼすことは、ほぼ確実と考えられています。

近年になって、その具体的な分子がいくつか明らかにされてきましたが、本論文で Horowitz らが報告しているのは Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-specific phospholipase D1 (Gpld1) です。彼らは、エクセサイズを行ったマウス（18 か月齢）の血しょうを、運動していないマウス（18 か月齢）に 24 日間にわたって 8 回投与し、放射状迷路課題（RAWM）による記憶学習能力、海馬における脳由来神経栄養因子（BDNF）、そ

して海馬における神経新生を調べました。その結果、エクセサイズを行わなかったマウス（18 か月齢）の血しょうを投与したものに比べ、記憶学習能力はよく、BDNFは増加し、また海馬の歯状回における神経新生の増加が認められました。そこで、これらの効果をもたらす血しょう中の液性因子を調べるため、安定同位体標識法を用いたプロテオミクスを行いました。エクセサイズを行ったマウスと行わなかったマウス（どちらも 18 か月齢）で血しょうタンパク質を比較したところ、エクセサイズにより 30 種類のタンパク質が増加することが明らかになりました。同じ実験を 7 か月のマウスでも行い、共通して増加する 12 種類のタンパク質に着目しました。その中でも Gpld1 は血中濃度の増加と記憶学習能力の改善がよく関連しており、さらにヒトでも、運動不足の高齢者に比べ、活動的で健康な高齢者の血液に、有意に Gpld1 が多いことから、Gpld1 に着目して研究を進めました。

Gpld1 は、肝臓由来の GPI 分解酵素です。そこで彼らは、in vivo トランスフェクションを用いて肝臓における Gpld1 の mRNA 発現を増加させ、その効果を調べました。その結果、in vivo トランスフェクションによって Gpld1 の血中濃度は有意に増加し、認知機能の改善や海馬における BDNF の増加、歯状回における神経新生の増加など、エクセサイズを行ったときと同様の効果を示すことを明らかにしました。

さて、Gpld1 は夢の認知機能改善薬になるのでしょうか？

（文責：三浦ゆり）