

Title	<一般縁談抄録> ジアゼパム長期投与マウスにおける脳内Lcn2発現および認知機能の解析
Author(s)	古川, 智範; 二階堂, 義和; 下山, 修司; 三木, 康生; 古賀, 浩平; 中村, 和彦; 若林, 孝一; 上野, 伸哉
Citation	弘前医学. 68, p.88. 2017
Issue Date	2017-10-05
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10129/6157">http://hdl.handle.net/10129/6157</a>
Rights	
Text version	publ isher



<http://repository.ul.hirosaki-u.ac.jp/dspace/>

## 一般演題抄録

- I-2 脳出血モデルラットにおける運動機能回復に運動が及ぼす影響  
 ○佐藤ちひろ<sup>1</sup> 笹原美穂<sup>2</sup> 小枝周平<sup>1</sup> 澄川幸志<sup>1</sup>  
 三上美咲<sup>3</sup> 山田順子<sup>1</sup>  
 (弘前大学教育研究院医学系保健科学領域<sup>1</sup> 弘前大学医学部保健学科作業療法学専攻<sup>2</sup> 弘前大学大学院保健学研究科総合リハビリテーション科学領域<sup>3</sup>)

- I-3 ジアゼパム長期投与マウスにおける脳内Lcn2発現および認知機能の解析  
 ○古川智範<sup>1</sup> 二階堂義和<sup>2</sup> 下山修司<sup>3</sup> 三木康生<sup>4</sup> 古賀浩平<sup>1</sup>  
 中村和彦<sup>5</sup> 若林孝一<sup>4</sup> 上野伸哉<sup>1</sup>  
 (弘前大学大学院医学研究科 脳神経生理学講座<sup>1</sup>、弘前大学大学院医学研究科<sup>2</sup>、同 附属子どものこころの発達研究センター<sup>3</sup>、同 脳神経病理学講座<sup>4</sup>、同 神経精神医学講座<sup>5</sup>)

## 【目的】

ベンゾジアゼピン (BZD) 系薬剤は、抗不安、睡眠誘導、鎮静作用、抗けいれん、緊張緩和などの効用が知られる一方で、長期間の使用により、薬剤耐性・離脱症・依存症などの弊害も報告されている。近年、BZD系薬剤の長期利用により、認知症発症リスクが増加するという臨床報告が急増しており、新たな弊害として注目されているが、そのメカニズムは不明である。これまでに我々は、BZD系薬剤であるジアゼパム (DZP) を長期間投与したマウスの脳組織において分泌型糖タンパクである Lcn2 の発現が増加することを発見したが、Lcn2 の機能的役割については未検証であった。Lcn2 はスバイン形成・維持に関わることが報告されている。また、スバインの形態変化は海馬神経伝達の長期増強が生じる過程において認められ、記憶・学習能力などの認知機能に深く関わっていることも知られている。そこで本研究では、長期的な DZP 存在下における Lcn2 の機能的役割を検討するため、DZP を長期間投与したマウスの行動評価による記憶・学習能力、海馬神経細胞のスバイン密度および Lcn2 発現を解析することにより DZP 長期投与による認知機能への影響を検討した。

## 【結果】

BZD系薬剤の長期使用による認知症発症リスクの増加は高齢者で多いことから、本研究では高齢マウス (52 週齢) を用いた。モリス水迷路による行動評価を行った結果、DZP 長期投与により空間記憶・学習能力は有意に低下した。次に、脳組織標本切片を作製し、海馬 CA1・CA3 歯状回領域の神経細胞に Lucifer Yellow を注入してスバインを可視化させ、スバイン密度を解析した。その結果、DZP 長期投与マウスの CA3 および歯状回領域の神経細胞においてスバイン密度の有意な減少が認められた。また、Lcn2 の発現は mRNA レベルおよびタンパク質レベルの両方で増加していた。

## 【考察】

本研究結果から、DZP 長期投与による認知機能の低下は海馬神経細胞におけるスバイン密度の減少が一因であることが示唆された。また、DZP 長期投与は Lcn2 の発現を増加させることから、スバイン形成・維持機能の異常には Lcn2 が関与している可能性が考えられる。しかしながら、本研究結果からは Lcn2 がスバインの形成・維持機能を抑制する分子的メカニズムや DZP 長期投与による Lcn2 転写活性化メカニズムについては明らかになっていない。今後はそれらのメカニズムを解明して、BZD系薬剤の長期使用による認知機能障害の治療法や予防法の開発に繋げていきたい。

- II-4 マウス脂肪組織由来 Muse 細胞の樹立  
 -脊髄損傷に対する Muse 細胞移植の確立に向けて-  
 ○! 新戸部陽士郎<sup>1</sup> 熊谷玄太郎<sup>1</sup> 佐々木綾子<sup>1</sup> 和田箭一郎<sup>1</sup>  
 田中利弘<sup>1</sup> 工藤整<sup>2</sup> 古川賢一<sup>1</sup> 石橋恭之<sup>1</sup>  
 (! 弘前大・院医・整形外科<sup>1</sup> 弘前大・院医・病態薬理学<sup>2</sup>)