

**【目的】** アセチルコリン神経変性による脳内アセチルコリン減少は、アルツハイマー型認知症における記憶障害の中核病態として知られる。本研究の目的は、神経伝達物質の一つであるアセチルコリンが新たに脳のエネルギー代謝調節機能を持つことを示し、アルツハイマー型認知症においてアセチルコリン欠乏による脳代謝異常が記憶障害を引き起こしているという病態仮説を検証することである。

**【方法】** 前脳基底核アセチルコリン神経に興奮性光感受性チャネルを発現させた遺伝子改変マウスに、皮質・海馬のアストロサイト（脳代謝調節に関わるグリア細胞の一種）の細胞内カルシウムと興奮性神経の細胞内ATP（エネルギー分子）の濃度変化をそれぞれ感知する蛍光センサー（GFAP-GCamp と Thy1-ATeam）を発現させ、アセチルコリン神経の光活性化に伴う皮質・海馬のアストロサイトと興奮性神経の活動応答・代謝変動を、ファイバフォトメトリーを用いて計測した。また、化学遺伝学手法（DREADD システム）により前脳基底核アセチルコリン神経活動を選択的に抑制したマウスに空間記憶試験を実施するとともに、記憶試験中の海馬アストロサイト細胞内カルシウム活動をファイバフォトメトリーにより計測した。

**【結果】** 前脳基底核アセチルコリン神経の光活性化により皮質・海馬のアストロサイト活性化がみられたが、皮質神経の細胞内ATP濃度は明らかな変化を示さなかった。この結果は、アセチルコリン神経の持つ脳代謝調節機能は、我々が最近報告したセロトニン神経の脳代謝調節機能とは異なることを示す。現在、アセチルコリン神経の光活性化に伴うアストロサイトから神経への乳酸（エネルギー中間体）供給活動の評価計測を行うため準備中である。次に、アセチルコリン神経抑制マウスに空間記憶試験を行ったところ有意な記憶低下を示した。当マウスがアルツハイマー型認知症のモデル動物であることを証明するため、アルツハイマー型認知症の治療薬であるコリンエステラーゼ阻害薬による記憶回復を現在検証中である。またこのアセチルコリン神経抑制マウスは、記憶低下と同時に海馬のアストロサイト活動の低下傾向を示した。本研究はアセチルコリン神経の新たな機能解明と、アセチルコリン神経変性により生じる記憶障害の中間病態として、アストロサイト活動を含めた脳代謝活動に異常が生じているという新たな病態仮説の検証に向け、引き続き実験を進める予定である。

本研究の全体構想—アセチルコリン神経の脳代謝調節機能とアルツハイマー型認知症への病態関与の解明

