

アルツハイマー病の動物モデル —高齢期の生理心理学における研究法の一方向性—

麦 島 剛*

行動薬理学的妥当性は、表面妥当性、構成概念妥当性、予測妥当性の3つによって評価されるのが一般的であり、動物モデルの開発においてこれらの妥当性の確保が重要である。アルツハイマー病の脳の病理学的特徴は、細胞外の老人斑と細胞内の神経原線維変化である。老人斑は、 $A\beta$ 前駆タンパク質 (amyloid-beta precursor protein; APP) が2種のセクレターゼにより切り出された $A\beta_{40}$ および $A\beta_{42}$ でももに構成される。APP遺伝子またはプレセニリン遺伝子の変異により $A\beta_{42}$ が多く産生されて $A\beta_{40}$ を巻き込みながら老人斑が形成される。またタウタンパク質遺伝子の変異によりタウタンパク質が過リン酸化されると微小管が神経原線維変化を起こす。これらの変化によりアセチルコリン作動性神経が損傷されやすい。アルツハイマー病のモデル動物としてマウス・ラット等の齧歯目をはじめとする哺乳類、ゼブラフィッシュ、キイロショウジョウバエ、C. Elegans (線虫の一種) など幅広い種が用いられる。モデル作成プロセスは、①老化、②人為的脳損傷、③薬物投与、④遺伝子改変、⑤環境誘発性ストレスに分類できる。このうち②には、脳外傷または切除による方法、人為的に $A\beta$ を増加させる方法、虚血再灌流による方法などがある。④は近年の遺伝子技術の進歩により発展したモデルであり、アルツハイマー病に関連するAPP遺伝子、プレセニリン遺伝子、タウタンパク質遺伝子を単独または複合して改変したモデルがある。①～⑤はそれぞれに利点と問題点があるため、複数のモデルで総合的に検討することが望ましい。

キーワード： β -アミロイド、プレセニリン、タウタンパク質、アセチルコリン、老化、人為的脳損傷、薬物投与、遺伝子改変、環境誘発性ストレス、老年心理学

1. 行動薬理学と行動薬理学的妥当性

抑うつ・不安・衝動性・注意・記憶・学習・幻覚・社会性などの心理学的事象と神経系の働きとの関連を検討する際に、身体的に何らかの侵襲的操作を加える研究法も必要となる。その場合、実験動物を導入して、特定の心理学的事象を反映する動物行動の指標を組み立てて、その行動指標に対して中枢神経系の変化がどのように関係するかを検討することになる。このうち、予め中枢神経への薬理機序が判明している薬物の投与効果を検討する領域を行動薬理学という。行動薬理学において動物行動指標の妥当性の確保は、この領域を支える根本的事項だといえよう。

行動薬理学的妥当性は、表面妥当性 (face validity)、構成概念妥当性 (construct validity)、予測妥当性 (predictive validity) の3つによって評価されるのが最も一般的である。このうち、表面妥当性は、ヒトと動物で観察される行動に認められる類似性のことをいう。構成概念妥当性は、行動の変化と神経系の変化との関連性が、動物での変化とヒトの臨床像との間で認められる度合いのことである。さらに予測妥当性は、新規の化合物が特定の心理学的状態や症状への効果を予測できる度合いのことをいう (山本・采, 2002; 山本, 2007)。これらの行動薬理学妥当性は、薬物の効果を検討する場合の他、動物モデル開発にも適応され

*福岡県立大学大学院 人間社会学研究科 心理臨床専攻 准教授

る。初期の動物モデル開発ではおもに表面妥当性の側面から検討されたが、その後には構成概念妥当性の高い動物モデルが開発されるようになり、とくに新規治療法の開発等においては予測妥当性の高さがより重要になってきた。

行動指標・評価系の開発にはこの領域に関与する多方面の専門家が関わってきたが、行動薬理学的妥当性がより高い指標の開発には比較心理学・学習心理学の知見が活かされる。例えば麦島 (2013) は、注意欠陥・多動性障害 (attention deficit hyperactivity disorder; ADHD) の主症状のうち衝動性について、ADHDモデル候補マウスを用いながら、行動分析学における強化やセルフコントロールの概念を行動評価系として採用

している。この一連の研究は、構成概念妥当性が高い行動評価系の開発過程として捉えることができ、アトモキセチン (atomoxetine)、メチルフェニデート (methylphenidate) 等の薬効により予測妥当性の高さを示唆していると考えられる。

一方、廣中 (2005) は、疾患のモデル実験系としてよく用いられる行動指標・評価系を「レスポナント反応-オペラント反応」と「非学習性-学習性」の2次元で捉え、統合失調症圏・気分障害圏・不安障害圏・認知障害圏の評価系を分類した (表1)。この試みは、表面妥当性の側面から開発が始まった行動評価系を構成概念妥当性の側面で体系化する試みとして捉えることができるとも考えられる。

表1 薬効薬理領域における代表的な行動実験とその位置づけ (廣中, 2005)

	刺激誘発性 (レスポナント)		反応自発性 (オペラント)	
	非学習性	学習性	非学習性	学習性
統合失調症圏	驚愕反応のプレパルス抑制 (感覚運動フィルター障害)	古典的条件づけの潜在抑制 (左同・認知機能低下)	常同行動・社会行動 (固執性, 非社会性)	条件回避・空間認知 (認知機能低下)
気分障害圏	薬物等誘発活動低下 (自発性低下)	条件刺激誘発活動低下 (自発性低下)	強制水泳・尾懸垂 (意欲低下)	学習性無力 (意欲・認知機能低下)
不安障害圏	驚愕反応 (パニック障害)	恐怖条件づけ (パニック障害)	高架式十字迷路・明暗箱探索 (広場恐怖)	葛藤行動 (回避・不安を伴う予期)
認知障害圏	感覚圏 (注意力障害の基礎)	眼輪条件づけ (連合学習障害)	探索行動の馴化 (多動・作業記憶障害)	迷路学習・遅延反応学習 (高次認知機能障害)

2. アルツハイマー病の病態

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) は認知症 (dementia) の一種であり、日本で現在最も罹患率が高い認知症である。主たる臨床症状は認知記憶障害であり、進行性の神経細胞脱落により海馬、嗅内皮質、大脳皮質 (とくに前頭葉と頭頂葉)、マイネルト基底核、背斑核、縫線核に重篤な萎縮が生じる (Carlson, 2013)。

AD 脳の病理学的特徴は、細胞外の沈着物である老人斑と細胞内での変化である神経原線維変化であり、これらが神経細胞に死をもたらし、その結果、脳萎縮を引き起こす。

老人斑の構成物は、おもにβ-アミロイド (β-amyloid;

Aβ) の繊維状の凝集物である。Aβはいくつかの段階を踏んで産生される。まず、β-アミロイド前駆タンパク質 (β-amyloid precursor protein; APP) を合成する遺伝子が発現し、約700個のアミノ酸がペプチド結合したAPPが生成される。APPは神経細胞の細胞膜を貫通して存在するが、セクレターゼとよばれる酵素がAPPの2ヶ所を切断し、細胞膜から切り分ける。Aβはこのようにして切り出された切片である (杉本, 2008)。

セクレターゼには2種類あり、このうちまずβ-セクレターゼ (beta-secretase) がAPP分子の末端部を切り出し、つづいてγ-セクレターゼ (gamma-secretase) が頭部を切り出す。切り出されたAβは、アミノ酸40

個もしくは42個から構成されており、それぞれをA β ₄₀、A β ₄₂という。A β の総量ではAD患者と健常者との間での差が見られないが、A β ₄₀とA β ₄₂の比率には大きな違いが見られる。健常者ではA β ₄₂の比率は5~10%に過ぎないがAD患者ではA β ₄₂が40%程度もある。A β 凝集物の生成にはA β ₄₂が中核となり、A β ₄₀も巻き込みながら凝集する。A β ₄₀には巻き込まれる性質はあるが中核となって他を巻き込む性質は見られない。つまり、A β ₄₂がある程度高密度であるときに老人斑が形成されると考えられる。A β が十分に低密度の場合は、A β ₄₂はプロテアソーム (proteasome) に運ばれて無害化されるが、限界を超えると無害化されなくなる。

γ -セクレターゼを構成するサブユニットであるプレセニン1 (presenilin-1; PS1) およびプレセニン2 (presenilin-2; PS2) は、それぞれの責任遺伝子に異常があるとき、A β ₄₂が異常に多く産生される。また、APP合成酵素の責任遺伝子の異常によってもA β ₄₂が高密度で合成される。家族性ADではAPPとPS1・PS2の合成に関する遺伝に変異がある。これによりA β ₄₂の高密度の産生が引き起こされる。

神経原線維変化の原因は、過リン酸化されたタウタンパク質 (tau protein) のねじれたフィラメントが神経細胞内に蓄積することである。タウタンパク質は、細胞内の物質輸送を行う微小管を形成するタンパク質である。これが過剰なリン酸イオンにより変形し、物質輸送が不可能となり、細胞が死に至る (Carlson, 2013)。

これらの変化により最も損傷されやすいのがアセチルコリン作動性神経だと考えられる。したがってアセチルコリン (acetylcholine) の活動を亢進する薬物により、ADにおける認知・記憶障害等の症状が改善され、症状の進行を遅らせることができる。現在日本で認知症治療薬として適用されている4種の薬物のうち、ドネペジル (donepezil)、リバスチグミン (rivastigmine)、

ガラントミン (galanthamine) の3種はアセチルコリン分解酵素 (acetylcholinesterase) を阻害する働きを有し、これによりシナプス間隙中のアセチルコリン濃度が上昇する。一方で、これらの薬物には老人斑形成や神経原線維変化を改善・阻止する効果はなく、根本治療薬ではない。最近では、治療法や予防法の研究開発は、症状改善による対症療法から、A β やタウの病変抑制や神経変性の保護などに焦点を当てた進展抑制作用の可能性を求める方向へ向かっている (高橋, 2010)。

3. アルツハイマー病の動物モデル

ADの病態解明、治療法開発、そして認知・記憶・学習等の心理学的特性の解明には、動物モデルを用いた基礎研究が重要な役割を果たしている。現在までに、多くの動物モデルが開発され応用されている。

動物種としては、マウス・ラット等、齧歯目に属する哺乳類が中心である。哺乳類の各種はヒトとの生物学的近接性の点で有利であり、中でもラット・マウス等の齧歯目は、扱いが容易な点や系統が確立している点で利点大きい。そのうちマウスは、ゲノム解読に基づく遺伝子操作が進んでいる点でも有利である。

一方で、哺乳類以外の動物も、生命科学に用いられる標準的な種において、幅広くADに関連するタンパク質の責任遺伝子改変モデルが作成され、実際に検討が進んでいることは注目に値する。具体的にはC. Elegans, キイロショウジョウバエ, ゼブラフィッシュ等 (Van Dam & De Deyn, 2011) である。C. Elegansは、全ゲノム解析が終了している線虫の一種である。体細胞の数は雌雄同体成虫で959個、雄で1031個しかない。そのうち神経細胞はわずか302個であり、頭部の神経環に多くが集中している。これだけの神経細胞でもパロフ型学習や順応などを示し、どの神経細胞がどの行動に関与するかも一定程度明らかになっている。

モデル作成プロセスには、老化、人為的脳損傷、薬

表2 アルツハイマー病モデル動物の利点と問題点 (高橋, 2010を一部改変)

	老化モデル	人為的脳損傷モデル	遺伝子改変モデル
利点	自然発症。 加齢依存性の行動異常や神経化学的变化。	正常動物から作製可能。 認知障害に関連した脳部位の変性。	家族性 AD 変異の導入。 A β やタウ等の脳内病理変化。
問題点	加齢を要する疾患特異的な変化の反映。	部位限定的な変性。 多様な病理変化を再現できない。	行動異常が軽度。 神経変性の検出。

物投与、育種、遺伝子改変などがある。これらはそれぞれ利点と問題点を持つ（高橋，2010）。

老化モデルについては、自然発症であり加齢依存性の行動異常や神経化学的变化を検討できることなどが利点である一方、加齢まで時間を要する点や疾患特異的な変化を反映することが問題点として挙げられる。人為的脳損傷モデルは正常動物から短期間で作成可能であることや認知障害に関連した脳部位に限定して変性できることが利点である一方、それ以外の自然な変性を再現できず多様な病理変化を再現できないことが問題である。遺伝子改変モデルは、家族性ADを導入してAβやタウタンパク質などの病理の本質に近づけることが利点である一方、行動異常が軽度である点が問題点として挙げられる（表2）。

(1) 老化モデル

最も基本的な老化モデルは、加齢した正常動物である。Fischer344系雄性ラット24月齢超過モデルがよく用いられる老化モデルの例である。オスのFischer344系ラットは24月齢を超えるあたりから一般行動や学習行動に急激な変化が見られることより、加齢に伴う認知障害のモデル動物としてよく用いられている（Barnes et al. 1980; Bartus et al. 1982; Ingram et al. 1981）。24月齢Fischer344系雄性ラットは若年の同系ラットに比べて、水迷路や放射状迷路における報酬位置変化により参照記憶と作業記憶がともに低下することが示されている。これは加齢変化の認知機能低下を示すものである一方、ADをはじめとする認知症のモデルとしては学習・記憶の低下に限定される（Do Carmo & Cuello, 2013）。

また、老化促進モデルマウスがADモデルとして用いられている。老化促進モデルマウス（senescence accelerated mouse; SAM）は老化が促進され寿命が短いマウスであり、促進老化を示すSAM-P（prone）系とその対照系であるSAM-R（resistant）系とからなる。このうちSAM-P8とSAM-P10について老年期脳障害のモデル動物の可能性が示唆されてきた（Miyamoto et al. 1992; Niimi & Takahashi, 2014）。しかしながら、老齢のラット・マウスは記憶や学習の低下に限定されており、また、齧歯目では加齢によるADの組織病理学的裏づけは認められないのでモデルとしてはふさわしくないとの見解もある（Van Dam & De Deyn, 2011）。その一方、老齢イヌはヒトADと似た特徴を示す（Van Dam & De Deyn, 2011）とされる。

(2) 人為的脳損傷モデル

① 神経毒によるモデル

神経毒は、特定の神経伝達物質作動系に作用してその細胞を脱落させる毒性を有しており、統合失調症をはじめとする広範な神経疾患モデルの作製法として広く用いられてきた。一例を挙げれば、6-OHDA (6-hydroxydopamin) はカテコラミン (catecholamine) の神経毒であり、統合失調症モデル作成に用いられる。この物質の毒性は投与量等の条件の違いによりドーパミン (dopamine) 系とノルアドレナリン (noradrenaline) 系のいずれにより強く作用するかが異なり、これを利用して、両神経系と統合失調症の病態との関連が検討されている（Yamamoto & Kaneko, 1986）。

ヒトAD脳ではアセチルコリン作動性神経に最も顕著なダメージが認められる。アセチルコリン分解酵素を阻害する薬物が認知症患者の中核症状および周辺症状を改善するので、現在の認知症改善薬の多くはこの薬理機序を有している。これらの治療薬開発には、AF64Aなどのアセチルコリン神経毒を脳室内投与し、アセチルコリン系を機能低下させたラットが重要な役割を果たしている。また、AD脳で見られる大脳皮質投射アセチルコリン神経を選択的に障害するため、この起始部である前脳基底部にイボテン酸 (ibotenic acid) を注入することにより得られたラットのモデルも有用である。また、コリン作動性神経に対するp75NTR特異性免疫毒素の192-IgG-saporinによる大脳皮質アセチルコリン神経系の損傷によるモデルによる検討も行われている（McCaughy et al., 2002; Ross et al., 2005）。

これらのモデルはアセチルコリン神経の役割を検討するには適切だが、ADの中核的病態であるAβやタウタンパク質の変性や進行性推移などを模することは困難である（高橋，2010）。

② 脳外傷または切除によるモデル

脳の特定部位に物理的な外傷を与えたり、特定部位を切除するモデルが早期の研究から導入されてきた。嗅球を切除された嗅球摘出誘発マウスはアセチルコリン神経の変性に伴い、ADのモデルとして利用されている。このモデルにおける切除後4～11日の受動回避学習やY字型迷路学習における成績低下は、ノビレチン (nobiletin) 投与により改善されることが示される（山國他，2008; 山國他，2010）など、行動薬理試験による薬剤開発過程に応用されている。また、両側の海馬采一脳弓切断ラットもADモデルとして用いられ

ている (He et al., 1992; Liu et al., 2009)。さらに、上述したイボテン酸による破壊と同様に、アセチルコリン神経の起始部である前脳基底部を電気的および機械的に破壊する方法が用いられている。このうちとくに巨大細胞基底核 (ヒトのマイネルト基底核に相当する齧歯目の神経核) と中隔野の損傷が重点的な損傷部位となる (Vale-Martínez et al., 2002; Mulder et al., 2005)。

また、人為的な頭部外傷負荷もモデルとして用いられている (Do Carmo & Cuello, 2013)。頭部外傷はAD病態の加速因子になりうることが示唆されており、遺伝子改変モデルへの付加が検討されている (高橋, 2008)。頭部外傷に類するモデルとしては、他に炎症誘発物質のリポ多糖 (lipopolysaccharide) または糖尿病誘発物質ストレプトゾシン (streptozocin) 投与による脳内の炎症様病態または脳エネルギー代謝障害もAD動物モデルとして用いた例がある。

③ 人為的A β 増加モデル

前述のように、ADの神経変性の中核の一つがA β の蓄積であり、これが神経毒性を有することにより細胞が脱落する。そのため、A β そのものを脳内に注入する手続きや、A β 産生を高める物質を注入する手続きがモデル作成法として利用されている。このモデルは、アセチルコリン神経損傷や脳外傷に比べてよりADにより本質の神経変性に基づく点で構成概念妥当性が高いといえる。

A β そのものを持続的に脳室内注入されたラットが広く用いられている (福島, 2010; 渡辺, 2010; Van Dam & De Deyn, 2011; 岩崎他, 2012; Do Carmo & Cuello, 2013)。これにより神経脱落および学習・記憶低下が生じる (Nakajima et al., 2014)。一方、A β 急性注入による手続きも用いられる (Van Dam & De Deyn, 2011)。

A β 分解酵素ネプリライシン (neprilysin) の選択的阻害薬シオルファン (thiorphan) をラットの両側の海馬に持続注入して水迷路を用いた場所学習の阻害を確認した研究例もある (Zou et al., 2006)。

④ 虚血再灌流によるモデル

マウス (昆明マウス) の両側の頸動脈を一時的に閉塞して虚血状態にして、その後再灌流する虚血再灌流 (ischemia) モデルが検討されている (Hao, 2014)。このモデルは認知症のうち脳血管性認知症のモデルとして妥当性が高い。また、ラット虚血再灌流後の高体

温状態もAD病理のモデルとして提唱されている (Sinigaglia-Coimbra et al., 2002)。

(3) 薬物投与モデル

薬物投与により中枢神経系の作用部位を賦活あるいは抑制するモデルがADモデルとしても活用されている。薬物投与モデルは、例えば非特異的D2 作動薬アポモルヒネ (apomorphine) に誘発されるラット常同行動と個体間距離を統合失調症の陽性症状および陰性症状を反映するモデルとして捉える試み (麦島他, 1997) など、幅広く用いられてきた方法である。

ADモデルとして、まずアセチルコリン受容体拮抗薬投与モデルがよく用いられる。このうちスコポラミン (scopolamine) 投与モデルが早期の研究から用いられている (Pazzagli & Pepeu, 1965)。この薬物はアセチルコリン受容体のうちムスカリン受容体に拮抗し、認知の不全を誘発する。一方、アセチルコリン受容体のうちニコチン受容体を拮抗するメカミラミン (mecamylamine) 投与も学習の不全を誘発する (Moran, 1993)。

アセチルコリン神経以外に作用する薬物投与モデルとしては、MK-801が挙げられる。MK-801はグルタミン酸 (glutamate) 受容体のうちNMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸; N-methyl-D-aspartic acid) 受容体の非競合的拮抗薬であり、この投与により学習の不全が生じることが知られており、記憶・学習不全のモデルとして広く用いられる。山園他 (2008) は遺伝子改変モデルと合わせてこのモデルを用いて、上述のようにノビレチン (nobiletin) の薬効を検討した。さらに、メタンフェタミン (methamphetamine) 投与マウスがAD患者の攻撃的行動のモデルとして用いられた検討例がある (岩崎他, 2012)。この薬物はカテコラミンの分泌促進と再取込阻害作用を有する覚醒剤であり、ラットおよびマウスへの投与が常同行動を惹起する。この常同行動は統合失調症の陽性症状モデルとして広く考えられてきたものであるが、これを岩崎他 (2012) は興奮状態の側面から捉えた。

(4) 遺伝子改変モデル

いくつかの家族性ADが知られており、単発性ADと同様の細胞外の老人斑形成と軸索内の神経原線維変化が生じ、進行性の認知機能の障害がみられる。家族性ADの塩基配列の変異が特定されると、1990年代後半から、これらの遺伝子の変異を動物に組み込んだ遺伝子改変モデルの道が開かれた。遺伝子改変モデルは

ADの脳内の病理学的変化を再現できることから急速に普及した(高橋, 2010)。家族性ADではAPPの遺伝子上に変異があり, その変異がA β の発現を増加させる(渡辺, 2009)。また, ADの遺伝子として, プレセニリンとタウタンパク質の遺伝子も同定されており, この改変モデルも作成されている。したがって, 遺伝子改変ADモデルは, 改変遺伝子により, 以下のように大きく4種類に分類できる。①APP遺伝子改変, ②プレセニリン遺伝子改変, ③タウタンパク質遺伝子改変, ④複数種の遺伝子改変の複合。以下, これらについて順に見ていく。

① APP遺伝子改変

APPは約700個のアミノ酸からなり, APP遺伝子の発現により生成される。家族性ADではAPP遺伝子に変異が存在する。APP遺伝子の異常には, Swedish型, London型, Florida型があり, それぞれが遺伝子改変動物モデルに応用されている。

このうち, 最も汎用されているのがSwedish型遺伝子を過剰発現させたTg2576マウスである。このモデルにおいて, 加齢に伴う老人斑の形成や不溶性A β の増加など, 病理学および生化学的な疾患モデル性が確認されている(高橋, 2010)。Tg2576マウスの他, Swedish型変異モデルにはTg2567マウス, APP23マウス等がある(Birch et al., 2014)。Tg2576マウス以外のSwedish型変異モデルマウスとSwedish型以外のAPP変異モデルは加齢に伴う神経変性はほとんど認められない。APP-SL7-5 TgマウスはLondon型とSwedish型の2つのAPP遺伝子変異を組み込んだモデルである。

マウスのみならずラットにおいてもAPP遺伝子変異モデルが作成されている。最近になって進展したウイルス介在遺伝子移植技術を用いたウイルス介在遺伝子改変ラットモデルは, 成体ラットの海馬においてヒトのSwedish型変異由来のAPP695を発現させたモデルである。また, Wistar系ラットやFisher-344ラットやSDラットにおいてヒトAPP751やヒトAPP695変異を組み込んだモデルも作成されている(Birch et al., 2014)。

② プレセニリン遺伝子改変

プレセニリンはAPPを切り出す酵素であるセクレターゼのうち, γ -セクレターゼを構成するサブユニットである。プレセニリン変異モデルではA β ₄₂の選択的増加が認められ(Duff et al., 1996), APP遺伝子

変異モデルと同様, 構成概念妥当性の高いモデルである。

③ タウタンパク質遺伝子改変

タウタンパク質遺伝子改変モデルとしては, P301L改変マウスであるJNPL3モデルが最初に提唱され(Lewis et al., 2000), その後P301S改変マウス等が開発されていった。

また, 前述のウイルス介在遺伝子移植技術はタウタンパク質改変モデルにも応用されている。ヒト切断タウを発現するSHR72(ラット)モデルなどがその例である。

④ 複数種の遺伝子改変の複合

さらに, 上記3種の遺伝子改変の複合モデルが開発されている。ともにA β 増加に関与するAPPとPS-1の複合マウスでは, 脳内A β による病変が大きく加速するなど, 遺伝子改変複合モデルはADの病態をより明瞭に示す。さらに, APP Swedish型, PS-1, タウP301Lの3種を複合した3XTg-ADマウスは, 細胞内A β の蓄積, 老人斑の形成, タウ病変が加齢依存的に認められる。このモデルは, A β とタウの両病変の相互関係の研究にとって有用である(Giménez-Llort et al., 2007)。家族性AD変異5種(Swedish, Florida, London, PS1-M146L+L286V)を複合させた5XFAD Tgマウスは, A β プラーク形成に先行して細胞内A β 蓄積, シナプスマーカー減少, 学習障害, 皮質5層錐体細胞脱落が見られ, AD患者と同様に脳内にN末修飾型A β ペプチドが多く含まれる。ラットにおいても, human APPSWE and PS1 Δ E9の共表現モデルラット等が開発されている。このモデルは, 現在最も確実なモデルの一つと考えられている(Birch et al., 2014)。

以上のような遺伝子改変モデルは妥当性の高いモデルとして, 近年のADモデル動物として重要な位置を占めるようになった。一方で, 行動への影響が脳損傷モデル等と比べて軽微であることや, APP変異モデルにおける変化がAPPの高い発現によるのかA β 蓄積によるのか考察が難しいことなど, 難点がないわけではない。今後も多様なモデルを用いた総合的な検討が望まれる。

(5) 環境誘発性ストレスモデル

上述のような老化モデル, 脳損傷モデル, 役潰投与モデル, 遺伝子改変モデル以外に, 環境誘発性のスト

レスモデルも作成されている。環境誘発性ストレスは行動薬理学の分野で広く用いられており、主な例として、拘束ストレス動物 (Shinba et al., 2001) や単独隔離飼育ストレス動物への薬物効果等の検討がある。岩崎他 (2012) は、ADの周辺症状である攻撃性、夜間徘徊について単独隔離飼育ラットを用いて検討している。3週間の単独隔離飼育によりケージ内に差し入れられた棒に対する齧りつきが亢進する。この行動指標に対する薬効が検討されている。また、9週間隔離したラットにペントバルビタール (pentobarbital) 50 mg/kgを腹腔内投与すると有意な睡眠時間の短縮がみられることを応用し、これを夜間徘徊の指標とした。さらに不安行動の指標として、高架式十字迷路におけるオープンアーム進入の減少と明暗箱における明所進入の減少を検討している。

4. おわりに

ADの生物学的および心理学的病態の解明のため、モデル動物が担う役割は小さくない。その目標は、まずはADの根本的病因の解明および、根本治療薬の開発であろう。さらには、モデル動物研究は学習・認知・情動等の加齢変化 (正常加齢および病的加齢に伴う) の解明、つまり老年心理学の中心命題の理解にも貢献しうると考えられる。老年心理学は比較的若い領域であり、現況は、高齢期や加齢に関する心理学的検討の集合体という段階にあるといえる。今後、集合体から体系へと発展するためには中心的パラダイムが必要である。モデル動物を用いた基礎心理学的研究は、一つのパラダイムを提供する可能性をもっているかもしれない。

昨今、心理学における動物実験の困難さが増している。理由の一つに、動物福祉などの充実に伴う金銭的・時間的・人的コストの上昇があり、さらには学術全体において基礎研究より実用研究を重視する傾向が強まったことがあるだろう。また、心理学の場合、臨床心理士養成の指定校制度のため、非臨床スタッフのポスト数が制限されてきたことも無関係ではない (公益財団法人日本臨床心理士資格認定協会, 2013)。

いうまでもなく、知的活動は大学を含む社会のどこにでも存在する。このうち大学の知性の特徴は、言動の背景にある掘がりと体系性だと考えられる。もし大学が平而課題への即答のみに偏重するならば、自らの存在意義を弱め兼ねないだろう。

到来しつつある少子高齢化社会への対応について、例えば本稿で扱ったADの疾患モデル動物の研究が何

らかの知的背景になるならば幸いである。

文献

- Barnes, C.A., Nadel, L., Honig, W.K. (1980) Spatial memory deficit in senescent rats. *Canadian Journal of Psychology*, 34, 29-39.
- Bartus, R.T., Dean, R.L. 3rd, Beer, B., Lippa, A.S. (1982) The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217 (4558), 408-414.
- Birch, A.M., Katsouri, L., Sastre, M. (2014) Modulation of inflammation in transgenic models of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 3:11:25.
- Carlson, N. R. (2013) *Physiology of Behavior*. 11th ed. Pearson Education Limited, Essex, UK.
- Do Carmo, S., Cuello, A.C. (2013) Modeling Alzheimer's disease in transgenic rats. *Molecular Neurodegeneration*, 8: 37.
- Duff, K., Eckman, C., Zehr, C., Yu, X., Prada, C.M., Perez-tur, J., Hutton, M., Buee, L., Harigaya, Y., Yager, D., Morgan, D., Gordon, M.N., Holcomb, L., Refolo, L., Zenk, B., Hardy, J., Younkin, S. (1996) Increased amyloid-beta42(43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1. *Nature*. 383 (6602), 710-713.
- 福島哲郎 (2010) 新規神経栄養因子様低分子化合物 T-817MA の薬効薬理. *日本薬理学雑誌*, 136, 11-14.
- Giménez-Llort, L., Blázquez, G., Cañete, T., Johansson, B., Oddo, S., Tobeña, A., LaFerla, F.M., Fernández-Teruel, A. (2007) Modeling behavioral and neuronal symptoms of Alzheimer's disease in mice: a role for intraneuronal amyloid. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31, 125-147.
- Hao, W. (2013) Establishment of an animal model of vascular dementia. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 8, 1599-1603.
- He, Y., Yao, Z., Gu, Y., Kuang, G., Chen, Y. (1992) Nerve growth factor promotes collateral sprouting of cholinergic fibers in the septohippocampal cholinergic system of aged rats with fimbria transection. *Brain Research*, 586, 27-35.
- 廣中直行 (2005) 行動薬理概観～動物の行動は何を物語るか. *日本薬理学雑誌*, 125, 219-224.

- Ingram, D.K., London, E.D., Goodrick, C.L. (1981) Age and neurochemical correlates of radial maze performance in rats. *Neurobiology of Aging*, **2**, 41-47.
- 岩崎克典・高崎浩太郎・野上愛・窪田香織・桂林秀太郎・三島健一・藤原道弘 (2012) 抑肝散の認知症に対する治療効果の行動薬理学的実証. *日本薬理学雑誌*, **140**, 66-70.
- 公益財団法人 日本臨床心理士資格認定協会 (2013) 大学院指定申請に関する参考資料 (平成25年度版) .
- Lewis, J., McGowan, E., Rockwood, J., Melrose, H., Nacharaju, P., Van Slegtenhorst, M., Gwinn-Hardy, K., Paul Murphy, M., Baker, M., Yu, X., Duff, K., Hardy, J., Corral, A., Lin, W.L., Yen, S.H., Dickson, D.W., Davies, P., Hutton, M. (2000) Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. *Nature Genetics*, **25**, 402-405.
- Liu, J., Zhang, Z., Li, J.T., Zhu, Y.H., Zhou, H.L., Liu, S., Wang, T.H. (2009) Effects of NT-4 gene modified fibroblasts transplanted into AD rats. *Neuroscience Letters*, **466**, 1-5.
- McGaughy, J., Dalley, J.W., Morrison, C.H., Everitt, B.J., Robbins, T.W. (2002) Selective Behavioral and Neurochemical Effects of Cholinergic Lesions Produced by Intrabasalis Infusions of 192 IgG-Saporin on Attentional Performance in a Five-Choice Serial Reaction Time Task. *The Journal of Neuroscience*, **22**, 1905-1913.
- Miyamoto, M., Kiyota, Y., Nishiyama, M., Nagaoka, A. (1992) Senescence-accelerated mouse (SAM): age-related reduced anxiety-like behavior in the SAM-P/8 strain. *Physiology and Behavior*, **51**, 979-985.
- Moran, P.M. (1993) Differential effects of scopolamine and mecamylamine on working and reference memory in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **45**, 533-538.
- 麦島剛・榛葉俊一・山本健一・星野忠夫. (1997) 自動画像解析で捉えた dopamine系活動亢進によるラットの行動変化. *動物心理学研究*, **47**, 91-98.
- 麦島剛 (2013) ADHD (注意欠陥・多動性障害) への臨床応用に向けた行動科学的研究の動向 - 衝動性の行動分析学を中心にして - 福岡県立大学心理臨床研究, **5**, 43-48.
- Mulder, J., Harkany, T., Czollner, K., Cremers, T.I., Keijser, J.N., Nyakas, C., Luiten, P.G. (2005) Galantamine-induced behavioral recovery after sublethal excitotoxic lesions to the rat medial septum. *Behavioural Brain Research*, **163**, 33-41.
- Nakajima, A., Ohizumi, Y., Yamada, K. (2014) Anti-dementia Activity of Nobiletin, a Citrus Flavonoid: A Review of Animal Studies. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, **12**, 75-82.
- Niimi, K., Takahashi, E. (2014) Characterization of senescence-accelerated mouse prone 6 (SAMP6) as an animal model for brain research. *Experimental Animals*, **63**, 1-9.
- Pazzagli, A., Pepeu, G. (1965) Amnesic properties of scopolamine and brain acetylcholine in the rat. *International Journal of Neuropharmacology*, **4**, 291-299.
- Ross, R.S., McGaughy, J., Eichenbaum, H. (2005) Acetylcholine in the orbitofrontal cortex is necessary for the acquisition of a socially transmitted food preference. *Learning and Memory*, **12**, 302-306.
- Shinba, T., Shinozaki, T., Mugishima, G. (2001) Clonidine immediately after immobilization at rest prevents long-lasting locomotion reduction in the rat. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **25**, 1629-1640.
- Sinaglia-Coimbra, R., Cavalheiro, E.A., Coimbra, C.G. (2002) Postischemic hyperthermia induces Alzheimer-like pathology in the rat brain. *Acta Neuropathologica*, **103**, 444-452.
- 杉本八郎 (2008) コリン仮説とアミロイド仮説によるアルツハイマー病治療薬開発の新アプローチ. *日本薬理学雑誌*, **131**, 338-340.
- 高橋秀樹 (2010) アルツハイマー病動物モデルの特性. *日本薬理学雑誌*, **136**, 6-10.
- Vale-Martínez, A., Guillazo-Blanch, G., Martín-Nicolovius, M., Nadal, R., Arévalo-García, R., Morgado-Bernal, I. (2002) Electrolytic and ibotenic acid lesions of the nucleus basalis magnocellularis interrupt long-term retention, but not acquisition of two-way active avoidance in rats. *Experimental Brain Research*, **142**, 52-66.

- Van Dam, D., De Deyn, P.P. (2011) Animal models in the drug discovery pipeline for Alzheimer's disease. *British Journal of Pharmacology*, 164, 1285-1300.
- 渡辺拓也 (2009) アルツハイマー病の早期病態を反映する動物モデルに関する神経化学的研究. *福岡大学薬学集報*, 9, 71-82.
- 山國徹・中島晶・大泉康 (2008) 陳皮の抗認知症成分 nobiletin の薬理作用とその機能性食品開発への応用. *日本薬理学雑誌*, 132, 155-159.
- 山國徹・中島晶・大泉康 (2010) 陳皮の抗認知症成分ノビレチンによるアミロイドβペプチド (Aβ) の神経毒性発現抑制とAβ誘発性記憶障害改善. *薬学雑誌*, 130, 517-520.
- Yamamoto, K., Kaneko, H. (1986) Sequential changes of skin conductance activity in rats after intraventricular administration of 6-hydroxydopamine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 10, 723-728.
- 山本経之・采輝昭 (2002) 行動薬理学的側面からみた精神疾患モデルとその妥当性. *日本薬理学雑誌*, 120, 173-180.
- 山本経之 (2007) 行動薬理学的側面からみた動物モデルの意義・役割・問題点. *日本薬理学雑誌*, 130, 94-96.
- Zou, L.B., Mouri, A., Iwata, N., Saido, T.C., Wang, D., Wang, M.W., Mizoguchi, H., Noda, Y., Nabeshima, T. (2006) Inhibition of neprilysin by infusion of thiorphan into the hippocampus causes an accumulation of amyloid Beta and impairment of learning and memory. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 317, 334-340.