

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会他  
名古屋教育医療記者会と同時発表

公立大学法人 名古屋市立大学  
学校法人 中部大学

## 深部体温の上昇がアルツハイマー病病態を促進させることを 明らかにした

研究成果は、英国科学誌「Scientific Reports (サイエンティフィック・リポート)」電子版に 2022 年 7 月 18 日午前 10 時 (英国時間) 掲載 (日本時間 2022 年 7 月 18 日午後 6 時) に掲載

### 研究成果の概要

今回、名古屋市立大学大学院医学研究科の道川誠教授、鄭目均准教授、中部大学の山下均教授らは、アルツハイマー病モデルマウスを 30℃飼育環境下で飼育させると、23℃飼育した場合と比べて深部体温が上昇し、それに伴って記憶障害の増悪傾向や、アルツハイマー病に関連する病態である Aβ 産生の増加およびタウタンパク質のリン酸化が有意に亢進することを見出しました。

#### 【背景】

地球温暖化は、世界中の人々にとって深刻な公衆衛生上の脅威の 1 つであり、環境温度の持続的な上昇は、体温調節に大きく影響し、体温の上昇を引き起こすことが報告されています。また、アルツハイマー病では、体温調節機能の障害や低下が起こることが示されており、更に睡眠リズムの障害や睡眠の質の低下などの睡眠障害がよく見られる症状として知られています。一方、入眠時には、深部体温が低下することが知られていることから、アルツハイマー病における体温調節機能の低下などのサーカディアンリズムの変動が、睡眠障害の原因になっている可能性が示唆されています。また、それとは逆に深部体温の変化がアルツハイマー病の病態進行に影響している可能性もあります。しかしながら、アルツハイマー病の分子病態と深部体温との因果関係を動物モデルを用いて明らかにした研究はありません。

#### 【研究の成果】

飼育環境である飼育室の温度を上昇 (23℃→30℃) させて、アルツハイマー病モデルマウスを 13 カ月間飼育したところ、通常の飼育温度 (23℃) で飼育したマウスにくらべて、その深部体温 (腹部に埋め込んだ発信機付き温度計で測定) が約 0.7℃上昇しました (図 1)。行動試験ならびに脳内アルツハイマー病病態を解析したところ、高温の飼育環境で飼育した高体温マウスでは、23℃で飼育したマウスに比べて、記憶障害の増悪傾向が認められ、海馬ならびに大脳皮質における Aβ沈着の増加 (図 2) ならびに、タウタンパク質のリン酸化の有意な亢進

が認められました（図3）。そのメカニズムとして、高温の飼育環境で飼育した高体温マウス脳では、Aβ産生酵素であるBACE1の上昇とAβ分解酵素であるネプリライシンの低下が認められることが明らかになりました。

また上記変化に加えて、高温の飼育環境で飼育した高体温マウス脳におけるタウタンパク質は、高度にリン酸化が亢進しており、熱ショックタンパク質（HSP90など）の増加、ストレス誘導性kinaseであるJNK、p38、ERKのリン酸化の亢進、タウタンパク質レベルの上昇を伴っていました。以上から、高体温状態では、熱ショックタンパク質やストレス誘導性kinaseレベルの上昇が、タウタンパク質の安定化とリン酸化タウタンパク質のレベルの増加を誘導したと考えられました。

#### 【研究のポイント】

- 1) アルツハイマー病モデルマウスの飼育環境温度を23℃から30℃に上昇させると、深部体温が0.7℃上昇しました（図1）。
  - 2) この条件下で13カ月間飼育し、行動試験ならびに脳内アルツハイマー病病態を解析したところ、記憶障害の増悪傾向が認められ、海馬ならびに大脳皮質におけるアミロイドβタンパク質（Aβ）沈着の増加ならびにタウタンパク質のリン酸化の有意な亢進が認められました（図2と図3）。
  - 3) 持続的な深部体温の上昇は、Aβ産生酵素であるBACE1の上昇とAβ分解酵素であるネプリライシンの低下を誘導しました。
  - 4) また深部体温の上昇は、熱ショックタンパク質（HSP90）、ストレス誘導性kinaseであるJNK、p38、ERK、そしてタウタンパク質レベルをそれぞれ上昇させ、リン酸化が亢進したタウタンパク質レベルの上昇を誘導しました。
- 以上の結果は、飼育環境温度の上昇は、マウスのような哺乳類であっても深部体温の上昇を誘導し、その結果、認知機能障害、アルツハイマー病分子病態促進を招くことを示しています。

#### 【研究の意義と今後の展開や社会的意義など】

地球温暖化に伴い、世界的規模で気温上昇が認められており、人間の暮らす環境温度も上昇しています。今回の研究で明らかになったのは、恒温動物である哺乳類においても、環境温度の上昇により深部体温が上昇することです。さらに、驚くべきことに、深部体温の上昇（図1参照）が、アルツハイマー病の分子病態を促進させ、増悪させることが明らかになりました。またそれに伴って記憶障害を増悪させる傾向があることが示されました。これらの結果は、アルツハイマー病分子病態の進行が、体温の影響を強く受けることを明らかにしているとともに、アルツハイマー病の病態進行の予防にとって、環境温度や室温コントロールが重要であることを示しています。

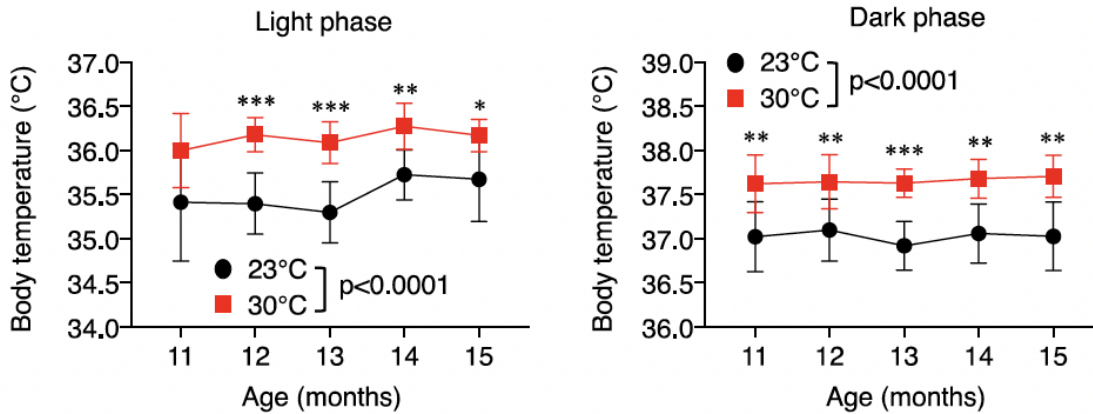


図1) 飼育環境の温度により、体温が変動することを示している。

Light phase (昼間)、Dark phase (夜間)。マウスは夜行性であり夜に活動するため、昼に比べて体温が高い。

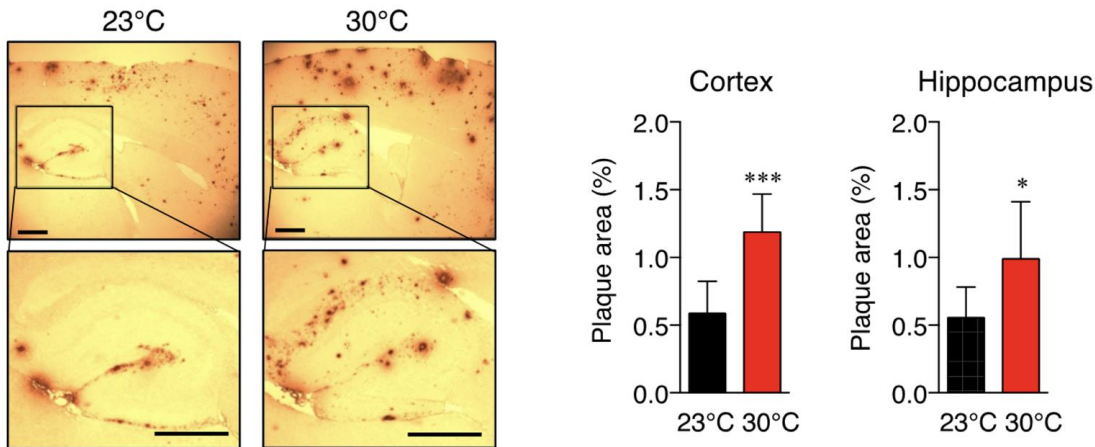


図2) 飼育温度の違いによりマウス脳内へのAβ沈着に差がある。30°C (体温が高い) で飼育したマウス脳内では、23°Cの室温 (体温が低い) で飼育したマウス脳内に比べて、Aβ沈着が多い。Cortex=大脳皮質、Hippocampus =海馬。

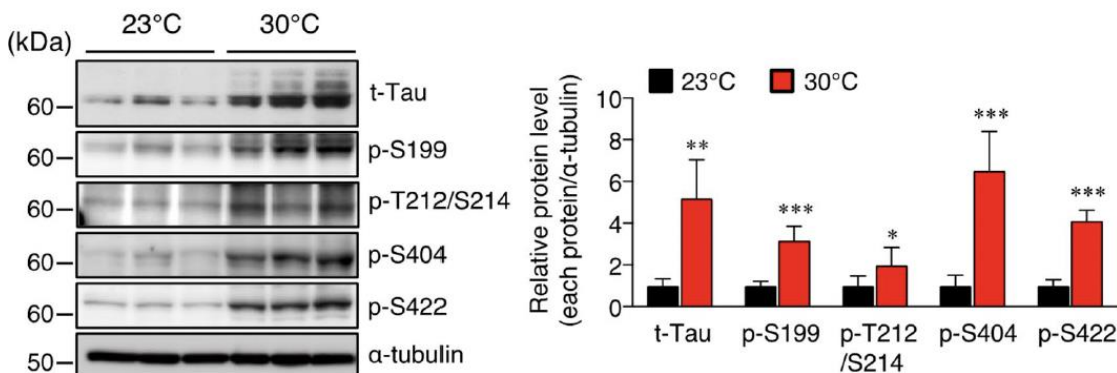


図3) 30°Cで飼育したマウス脳における total tau (t-Tau)、ならびにリン酸化 tau (p-S199, p-T212/S214, p-S404, p-S422) は、23°Cで飼育したマウス脳に比べて、それぞれレベルの上昇をみとめた。

#### 【用語解説】

1. アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) : アルツハイマー病病態を促進させる鍵分子である  $A\beta$  は、アミロイド前駆タンパク質 (APP) から2つのプロテアーゼ ( $\beta$  及び  $\gamma$  セクレターゼ) で順次切断されることにより産生される。
2. リン酸化タウタンパク質 : タウタンパク質のリン酸化の亢進はアルツハイマー病の病理的な特徴の1つであり、過剰なリン酸化は神経変性を引き起こす。
3. BACE1 : APP を切断する  $\beta$  セクレターゼであり、過剰発現することによって  $A\beta$  産生が増加する。
4. 熱ショックタンパク質 : 細胞が熱などのストレスにさらされた際に発現が上昇し、細胞を保護するタンパク質の1群である。タンパク質を安定化させる機能もある。
5. ストレス誘導性 kinase : ストレス誘導性 kinase の発現並びにその活性の増加はタウタンパク質のリン酸化を進行させる。

#### 【研究助成】

本研究は、文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金などによる助成 (16H05559, 15K15712, 20K07762, s0801055, AMED, A-128) を受けて行われた。

#### 【論文タイトル】

Sustained high body temperature exacerbates cognitive function and Alzheimer's disease-related pathologies.

#### 【著者】

鄭 且均<sup>1\*</sup>、加藤玲子<sup>2</sup>、周 春雨<sup>1</sup>、Abdelhamid Mona<sup>1</sup>、Shaaban Ibrahim<sup>1</sup>、山下 均<sup>2\*</sup>、道川 誠<sup>1\*</sup>

#### 所属

- 1 名古屋市立大学大学院医学研究科 神経生化学分野
- 2 中部大學生命健康科学部 生命医科学科

\*Corresponding authors

#### 【掲載学術誌】

学術誌名 : Scientific Reports

DOI 番号 : 10.1038/s41598-022-16626-0

【研究に関する問い合わせ】

名古屋市立大学大学院医学研究科 神経生化学分野 教授 道川 誠

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

E-mail : michi@med.nagoya-cu.ac.jp

名古屋市立大学大学院医学研究科 神経生化学分野 准教授 鄭 且均

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

E-mail : jung@med.nagoya-cu.ac.jp

中部大学生命健康科学部 生命医科学科 教授 山下 均

愛知県春日井市松本町 1200 番地

E-mail : hyamashi@isc.chubu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 病院管理部経営課

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

TEL : 052-858-7114 FAX : 052-858-7537

E-mail : hpkouhou@sec.nagoya-cu.ac.jp

中部大学 学園広報部広報課

愛知県春日井市松本町 1200 番地

TEL : 0568-51-7638

E-mail : cuinfo@office.chubu.ac.jp