

Exercise plasma boosts memory and dampens brain inflammation via clusterin

運動している個体の血清はClusterinを介して記憶を促進し、脳炎症を抑える

運動するマウスの血液が、全身の炎症を鎮め、脳の細胞増殖を高める因子を含んでいることを示している。

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04183-x>

Received: 26 July 2019

Accepted: 26 October 2021

Published online: 8 December 2021

Zurine De Miguel^{1,2,3,11}, Nathalie Khoury^{1,2,3,14}, Michael J. Betley^{1,4,14}, Benoit Lehallier^{1,2,3,12}, Drew Willoughby^{1,2,3}, Niclas Olsson^{5,13}, Andrew C. Yang^{1,2,3}, Oliver Hahn^{1,2,3}, Nannan Lu^{1,2,3}, Ryan T. Vest^{1,2,3}, Liana N. Bonanno^{1,2,3}, Lakshmi Yerra⁶, Lichao Zhang⁷, Nay Lui Saw⁸, J. Kaci Fairchild⁶, Davis Lee^{1,2,3}, Hui Zhang^{1,2,3}, Patrick L. McAlpine⁹, Kévin Contrepois¹⁰, Mehrdad Shamloo⁸, Joshua E. Elias^{5,7}, Thomas A. Rando^{1,2,6} & Tony Wyss-Coray^{1,2,3}✉

運動(エクササイズ)は神経変性疾患の進行を抑え、記憶力を改善することが疫学的に示されており、認知症の治療にも取り入れられている。

運動とは脳そのものを使ってはいるが、その効果が脳に現れるためには、全身(筋または臓器)から何らかの因子が脳に作用すると考えられる。この因子を特定し、治療に利用できないだろうか？

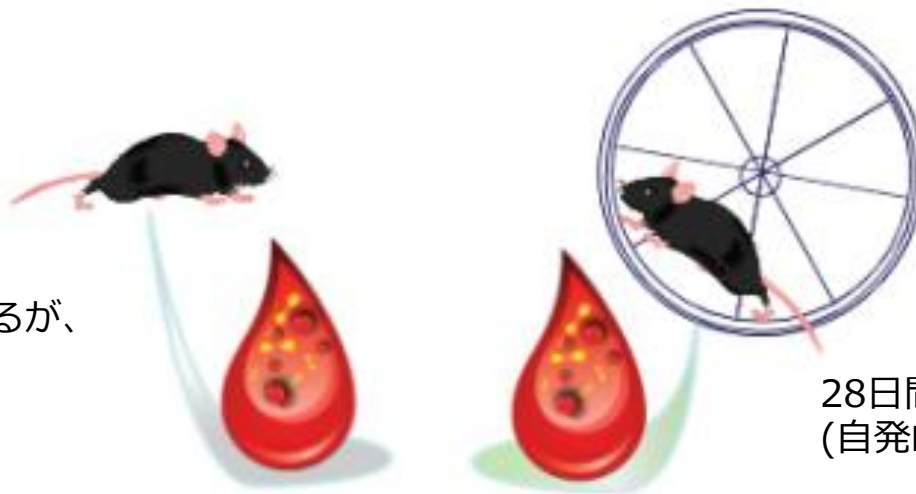
2020年にUCSDのグループから運動で誘導され、さらに老化でレベルが低下し、投与することで認知機能が改善するGpld1(glycosylphosphatidylinositol (GPI) –specific phospholipase D1、肝臓で作られる)を発見している。

Fig.1

実験デザイン

a

ケージの中にホイールはあるが、
回らないようになっている



28日間運動
(自発的にホイールで走る。)

Control plasma

CP

RP

Runner plasma

Or

だらだらしているマウスの
後眼窩静脈叢に血漿を投与
する。

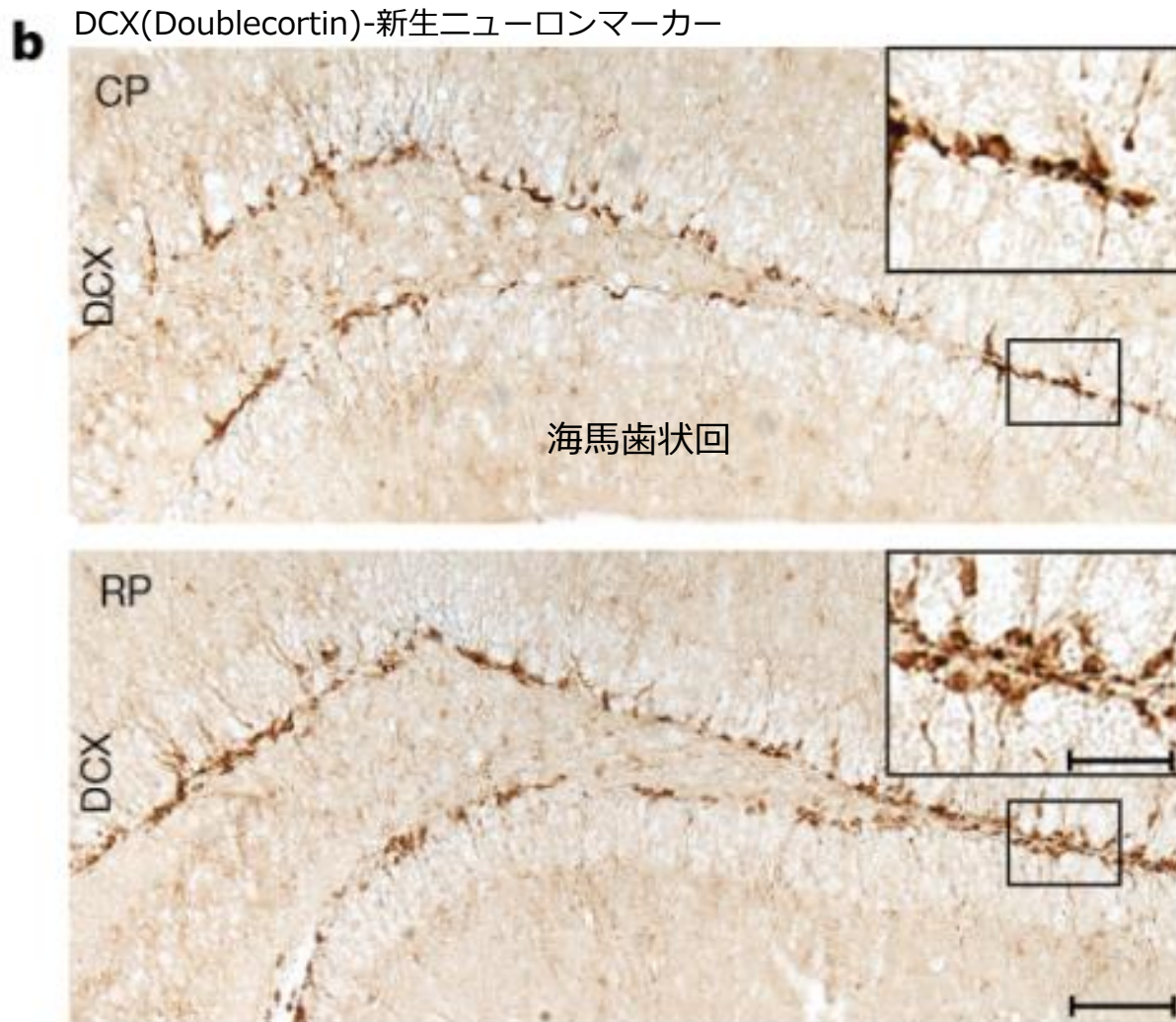
血漿投与の3日前にBrdUを投与し、
安楽死の24時間前にEdUを投与した。
海馬組織は、RNA-seqと免疫組織化学を
用いて分析した。

Retro-orbital i.v.
every 3 d
(28 d)

Plasma recipient mouse

運動が海馬に及ぼす有益な影響を考慮して、運動しているオスのマウスの血漿（ランナー血漿（RP））を、運動していない若いマウスに移植することで、ランニングの効果を模倣できるかどうかを検討した。

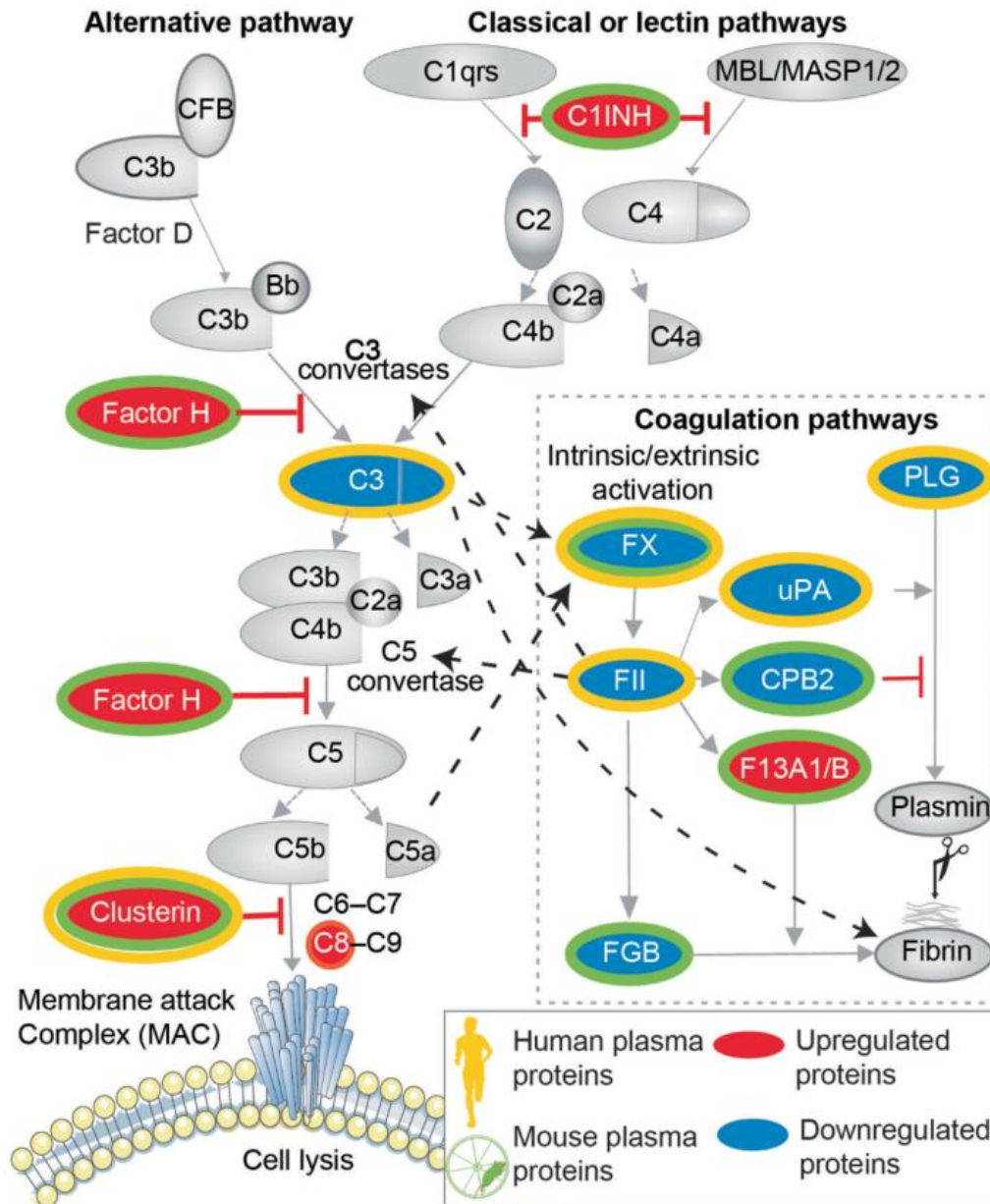
Fig.1



ランナー血漿を投与されたマウスでは、DCX陽性の新生ニューロンの数が増加していた。

本論文のまとめ

- 運動による認知機能の向上は、海馬における可塑性の向上と炎症の抑制に関連しているが、これらの効果を媒介する因子やメカニズムについてはほとんど知られていない。
- 自発的に走っているマウスから採取した「ランナー血漿」を、だらだらしているマウスに注入することで、ベースラインの神経炎症遺伝子の発現が減少し、実験的に誘発された脳の炎症が抑制されることを示した。
- 血漿中のプロテオミクス解析により、クラスタリン（CLU）を含む補体カスケード阻害物質が協調して増加することが明らかになった。
- CLUを静脈内注射したところ、脳内皮細胞に結合し、急性脳炎症モデルマウスおよびアルツハイマー病モデルマウスの神経炎症遺伝子発現を低下させることがわかった。
- 運動を6カ月間した認知機能障害患者は血漿中のCLU濃度が高かった。
- これらの知見は、脳血管系を標的とし脳に恩恵をもたらす、移植可能な抗炎症性運動因子が、運動を行うヒトに存在することを示している。



Extended Data Fig. 11 | Changes in plasma proteins of the complement and coagulation pathways in humans and male mice in response to exercise. Schematic representation of the significantly changed ($P < 0.05$) plasma proteins of complement and coagulation cascades in humans and mice after

exercise. Dotted black arrows indicate relationship between factors of the complement and the coagulation system. The diagram was generated using Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>), MediaLab (<https://medialab.biochem.wisc.edu/clip-art/>) and Freepik (<https://www.freepik.com>).