

老化促進モデルマウス (SAMP8) の低不安行動に対する合成レチノイド Am80 の作用

中込まどか、首藤紘一
財団法人 乙卯研究所

Effects of Am80 on low-anxiety behavior in senescence-accelerated mouse (SAMP8)

Madoka Nakagomi, Koichi Shudo
Research Foundation ITSUU Laboratory

【Abstract】 A synthetic retinoid Am80, which has been used clinically for patients with APL, has been reported to affect the brain and neurons. We investigated whether Am80 improved low-anxiety behavior in SAMP8. In the open-field and hole-board tests, the number of ambulations, rearing, and head dipping, and the distance moved in P8 significantly increased compared to in SAMR1(resistant line), and in the light and dark box test, the latencies to the first exit in P8 significantly decreased compared to in R1, suggesting the low-anxiety condition in P8. In Am80-treated P8, these behavioral endpoints as emotion was restored returned to the same level as those in R1. In the elevated platform test, the freezing time in Am80-treated P8 tended to be longer than in P8. The serotonin transporter (HTT)-positive area in the coronal section of the forebrain of Am80-treated P8 increased compared to in P8, as well as, the serotonin (5-HT) metabolic turnover in the amygdala, hypothalamus and cingulate gyrus. In both amygdala and hypothalamus, dopamine (DA) metabolic turnover in P8 was also improved by Am80 treatment. In the present study, Am80 improved low anxiety-like behavior in P8, which may be explained in part that Am80 increases monoamine metabolic turnover in P8.

【目的】 合成レチノイド、Am80 は APL 治療薬として用いられているが、脳神経作用も報告されている。今回、Am80 が老化促進モデルマウス、SAMP8 の示す低不安行動に効果を示すかどうか検討した。**【方法】** P8 および R1 の雄 1 群 10 匹を用いた。Am80 投与群は 2mg/kg/day 相当の Am80 を 1.5 ヶ月の間、混餌経口投与した。不安関連行動試験として、オープンフィールド、ホールボード、明暗箱および高架式プラットホーム試験を行った。また、マウス脳の帯状回を含む前頭皮質 (Bregma2.58 付近) の冠状断を用いて、セロトニントランスポーター (HTT) の免疫組織染色を行い、その陽性繊維面積を計測した。さらに、帯状回、扁桃体および視床下部の各脳部位のモノアミン (NE、DA、5-HT) とその代謝物 (MHPG、DOPAC、3-MT、HVA、5-HIAA) を HPLC で定量した。**【結果・考察】** オープンフィールドとホールボードでは、P8 の ambulation、rearing、head dipping の回数と distance moved が R1 と比較して有意に増加し、また、明暗箱では移動潜時が R1 と比較して P8 が有意に減少したことから、P8 が低不安状態であることが確認された。これに対して Am80 投与 P8 群では不安状態が R1 と同程度であった。高架式プラットホームでも Am80 投与 P8 群は P8 に比べて freezing time が延長傾向を示した。一方、P8 脳の前頭皮質、冠状断の HTT 陽性繊維率は Am80 投与によって増加した。また、帯状回、扁桃体および視床下部の 5-HT 代謝回転と扁桃体および視床下部の DA 代謝回転は、いずれも P8 に比べて Am80 投与 P8 群で上昇した。以上のことから、Am80 は P8 の低不安行動を改善する効果があり、これにはモノアミンの代謝物含量の変化が関与していることが示唆された。今回の結果は新たにレチノイドが脳のモノアミン代謝に影響を及ぼすことを示した。