

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H05062

研究課題名（和文）糖代謝シグナル異常を介したシナプスを起点とする認知機能障害機構の解明

研究課題名（英文）Analysis of synaptic insulin signaling in the hippocampus and prefrontal cortex in diabetes-associated cognitive impairment.

研究代表者

多田 敬典 (TADA, Hirobumi)

横浜市立大学・医学研究科・特任准教授

研究者番号：20464993

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 18,900,000円

研究成果の概要（和文）：認知症の病態進行過程において、神経細胞シナプスの機能低下は脳萎縮に至る前に生じる初期脳内変化として着目されている。近年の大規模疫学研究により、認知症の進行過程を左右する危険因子群が重要視されている。加齢やそれに伴う糖代謝異常をはじめとした末梢組織を起点とする生体恒常性の破綻は認知症の最大のリスク要因であり、そのシナプス機能との関係性に多くの関心が寄せられている。本研究では認知症様行動発現に関わる海馬・前頭葉神経細胞シナプス部位での機能的タンパク質の可塑的变化に対し、糖代謝シグナルの制御破綻がどのように影響するか検討を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会と呼ばれる現代において、健康長寿の延伸が重要視されている。高齢者の15%を占める認知症の改善は、健康長寿社会実現に欠かすことができない要因である。また団塊の世代が75歳を迎える4年後は2025年問題として、社会全体の対応策が求められている。このように認知症に対して効果的な治療方法が望まれている一方で、現状では最も治療効果が得られていない疾患領域の一つとして捉えられている。シナプスを起点とする糖代謝シグナルを標的とする本研究は、新しい側面からの認知症病態メカニズム解明につながることを期待できる。

研究成果の概要（英文）：Synaptic dysfunction is thought to be an early intracerebral change that occurs before brain atrophy during the pathological progression of dementia. Recent large-scale epidemiological studies have shown risk factors that influence the progression of dementia. Disruption of biological homeostasis by aging and abnormal glucose metabolism is the greatest risk factor for dementia, and its relationship with synaptic function has been considered to be important. In this study, we investigated that dysregulation of synaptic insulin signaling affects neuronal plasticity in hippocampus and medial prefrontal cortex involved in dementia like behaviors.

研究分野：神経内分泌学

キーワード：糖代謝シグナル 認知機能障害

## 1. 研究開始当初の背景

高齢化が進む現代において、認知症患者の増加は社会的な問題であり、効果的な治療薬の開発が望まれている。加齢やそれに伴う糖代謝異常が認知症発症の危険因子となることが近年の疫学研究により報告されており (Ohara et al., *Neurology*, 2011) 糖代謝調節機構の脳内での作用が注目されている。糖代謝異常に伴う脳内糖代謝シグナルの破綻が、認知症発症に関与することが示唆されている。しかしながら、脳内、特にシナプスにおける糖代謝シグナルの作用は明らかではなく、また脳内糖代謝シグナルと認知機能の相関関係については解明されていない。

## 2. 研究の目的

これまでに糖代謝異常を示す高脂肪食負荷マウスが、海馬糖代謝シグナルの変化に伴い海馬依存的な記憶障害を来すことを見出した。また認知機能調節の分子メカニズム解明に取り組み、神経細胞シナプス、特にシナプス後肥厚部 (PSD: Post Synaptic Density) に集積している機能的タンパク質の可塑的变化が、認知機能調節を担うことを明らかにしてきた (Tada et al., *PNAS*, 2016; Tada et al., *PLoS ONE*, 2015)。認知機能障害の発生要因として、シナプスを起点とした機能的タンパク質のリン酸化修飾を伴う活性変化の障害が神経変性メカニズムの一つとされている (Tanzi et al., *Nat Neurosci*, 2005)。しかしながらシナプスにおけるリン酸化を介した糖代謝シグナル機構は十分に明らかとされていない。

本研究では、加齢や高脂肪食負荷動物を用い、認知症様症状行動に関わる海馬および海馬と協調的な活動性を示す前頭葉神経ネットワークにおけるシナプスを起点とした糖代謝シグナルのリン酸化機構の役割を解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

加齢動物、高脂肪食負荷による糖代謝異常を呈する動物を用い、以下の解析を行った。

### (1) 認知症で見られる中核症状様行動である認知記憶と周辺症状様行動である攻撃性の評価

認知機能評価; Y字型迷路課題を用い、マウスが探索行動時に自発的に異なるアームに入る性質を利用した交替反応を測定することで、空間作業記憶の指標として評価した。

また前頭葉依存的な T字型水迷路の逆転課題テスト (rWTM: reversal Water T-Maze test: T字型水迷路で泳がせ、水面下プラットフォームを 100% 覚えさせた後、逆に配置する。逆配置後のプラットフォーム位置正答率を指標に認知機能の評価) を行い、認知学習能について検討した。

攻撃行動評価; 他個体との接触を必要としない対物攻撃行動測定装置 (ARM; Aggression Response Meter) を用い、刺激棒を動物の眼前で動かし、刺激棒に対して噛む、引っ張ることにより加えられた力の強度と方向を加重センサーによって検出し、易怒性に生じる対物攻撃行動を評価した。

### (2) 海馬、前頭葉シナプス可塑性誘導前後における糖代謝シグナルへの影響の検討

急性脳スライスを作製し海馬、前頭葉興奮性神経細胞での AMPA/NMDA 比解析によるグルタミン酸受容体シナプス応答の電気生理学的解析を行う。またゴルジ染色により海馬、前頭葉神経細胞スパインの成熟度タイプを Stubby/ Mushroom-shaped/ Thin と形態別に分類し、タイプ別のスパイン数を測定することで、シナプス再構成活性を評価した。

シナプス可塑性機構に関与する因子の活性解析を行う。シナプトニューロソーム分画におけるリン酸化 AMPA 型グルタミン酸受容体の (GluA1; ser831, ser845)、リン酸化 Cofilin (ser3)、リン酸化 CamKII (Thr286) をウェスタンブロット法により評価した。

シナプス後肥厚部 (PSD: Post Synaptic Density) 領域における糖代謝シグナルおよび AKT シグナル (AKT, S6kinase, mTOR, GSK3 $\beta$ ) のリン酸化活性をウェスタンブロット法により評価した。

## 4. 研究成果

(1) 高脂肪食負荷による糖代謝異常を示すマウスでは、rWTM の結果、顕著な認知学習機能の異常が観察された。また高脂肪食負荷マウスにおける認知機能障害に加え、糖代謝機能に変化の見られる加齢動物において認知症様症状行動 (記憶障害などの中核症状、過剰攻撃行動などの周辺症状) の検討を行った。認知機能評価には、Y字型迷路課題を用いた。同動物では、若齢期のマウスと比較してアームへの侵入回数のみならず、アーム侵入正答率の低下が確認された。また同動物での対物攻撃行動測定装置 (ARM) を用いた他個体との接触を必要としない攻撃性を評価したところ、周辺症状様の易怒性攻撃行動が上昇することを見出した。

(2) 認知機能調節において重要な役割を担う神経細胞シナプス部位に集積している機能的タンパク質および糖代謝シグナルについて検討を行った。マウス前頭葉、海馬神経細胞よりシナプス分画、PSD 分画を抽出し、ウェスタンブロット法により糖代謝シグナル活性について解析を行った結果、インスリン受容体基質の下流シグナルである AKT シグナルのリン酸化が亢進していることを確認した。これらの結果より、認知症様症状行動にシナプス部位における糖代謝シグナル異常が関連していることを示唆した。

<引用文献>

Tada H et al., Neonatal isolation augments social dominance by altering actin dynamics in the medial prefrontal cortex. PNAS, 113(45): E7097-E7105, 2016.

Tada H et al., Estrous Cycle-Dependent Phasic Changes in the Stoichiometry of Hippocampal Synaptic AMPA Receptors in Rats. PLoS One, 10(6): e0131359., 2015.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Abe Hiroki, Jitsuki Susumu, Nakajima Waki, Murata Yumi, Jitsuki-Takahashi Aoi, Katsuno Yuki, Tada Hirobumi, Sano Akane, Suyama Kumiko, Mochizuki Nobuyuki, Komori Takashi, Masuyama Hitoshi, Okuda Tomohiro, Goshima Yoshio, Higo Noriyuki, Takahashi Takuya | 4. 巻<br>360           |
| 2. 論文標題<br>CRMP2-binding compound, edonepic maleate, accelerates motor function recovery from brain damage   | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Science  | 6. 最初と最後の頁<br>50 ~ 57 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1126/science.aao2300  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)  | 国際共著<br>-             |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Tada Hirobumi, Miyazaki Tomoyuki, Takemoto Kiwamu, Jitsuki Susumu, Nakajima Waki, Koide Mayu, Yamamoto Naoko, Taguchi Akiko, Kawai Honami, Komiya Kasane, Suyama Kumiko, Abe Hiroki, Sano Akane, Takahashi Takuya | 4. 巻<br>7          |
| 2. 論文標題<br>Social isolation suppresses actin dynamics and synaptic plasticity through ADF/cofilin inactivation in the developing rat barrel cortex  | 5. 発行年<br>2017年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>8471 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-017-08849-3  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)   | 国際共著<br>-          |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Takemoto Kiwamu, Iwanari Hiroko, Tada Hirobumi, Suyama Kumiko, Sano Akane, Nagai Takeharu, Hamakubo Takao, Takahashi Takuya | 4. 巻<br>35            |
| 2. 論文標題<br>Optical inactivation of synaptic AMPA receptors erases fear memory   | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Nature Biotechnology  | 6. 最初と最後の頁<br>38 ~ 47 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/nbt.3710  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)   | 国際共著<br>-             |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>多田敬典                         | 4. 巻<br>2               |
| 2. 論文標題<br>内分泌系の加齢変化と脳認知機能             | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>老年内科                         | 6. 最初と最後の頁<br>672 ~ 679 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-               |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>多田敬典                         | 4. 巻<br>81       |
| 2. 論文標題<br>社会的認知機能における攻撃性制御の意義と分子機序の解明 | 5. 発行年<br>2019年  |
| 3. 雑誌名<br>日本生理学会雑誌                     | 6. 最初と最後の頁<br>25 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無       |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-        |

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 6件)

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>多田敬典、高橋琢哉                 |
| 2. 発表標題<br>慢性ストレス環境に伴う社会的行動障害誘導機構の解明 |
| 3. 学会等名<br>第93回薬理学会年会 (招待講演)         |
| 4. 発表年<br>2020年                      |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>多田敬典                      |
| 2. 発表標題<br>生活環境による内分泌変化が脳認知機能に及ぼす影響  |
| 3. 学会等名<br>第40回日本基礎老化学会シンポジウム (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2020年                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>多田敬典                               |
| 2. 発表標題<br>精神神経疾患における攻撃性制御の意義と分子機序の解明         |
| 3. 学会等名<br>第31回日本行動神経内分泌研究会 攻撃行動シンポジウム (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2019年                               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Hirobumi TADA   |
| 2. 発表標題<br>Chronic stress environment causes social cognitive impairment and excessive aggression by altering synaptic plasticity in rat medial prefrontal cortex. |
| 3. 学会等名<br>35th Spring International Conference of the Korean Society for Gerontology and Korea-Japan Joint Symposium (招待講演) (国際学会)                                |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Hirobumi TADA, Takuya Takahashi   |
| 2. 発表標題<br>Chronic stress causes excessive aggression by altering synaptic actin dynamics in the mPFC. |
| 3. 学会等名<br>第42回日本基礎老化学会  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Hirobumi Tada, Takuya Takahashi   |
| 2. 発表標題<br>Chronic stress causes excessive aggression by altering synaptic actin dynamics in the mPFC. |
| 3. 学会等名<br>9th FAOPS (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Hirobumi Tada   |
| 2. 発表標題<br>Chronic stress environment causes social cognitive impairment and excessive aggression by altering synaptic plasticity in rat medial prefrontal cortex. |
| 3. 学会等名<br>4th NCGG-ICAH (招待講演) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Hirobumi Tada   |
| 2. 発表標題<br>Chronic stress environment causes social cognitive impairment and excessive aggression by altering synaptic AMPA receptor delivery in rat medial prefrontal cortex. |
| 3. 学会等名<br>第41回日本基礎老化学会大会  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hirobumi Tada, Akinori Tokunaga, Daisuke Tanokashira, Mana Kashiwada, Tamiko Saji, Moeno Imai, Akiko Taguchi                 |
| 2. 発表標題<br>Analysis of synaptic insulin signaling in the hippocampus and prefrontal cortex in diabetes-associated cognitive impairment. |
| 3. 学会等名<br>Neuroscience 2017 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Akinori Tokunaga, Hirobumi Tada, Daisuke Tanokashira, Tamiko Saji, Mana Kashiwada, Moeno Imai, Akiko Taguchi |
| 2. 発表標題<br>Mechanisms linking impaired hippocampal insulin signaling and diabetes-associated cognitive dysfunction.     |
| 3. 学会等名<br>Neuroscience 2017 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>多田敬典、徳永暁憲、田之頭大輔、柏田舞波、佐治多美子、今井萌乃、田口明子              |
| 2. 発表標題<br>糖尿病に伴う脳内糖代謝シグナル活性異常を介したシナプスを起点とする認知機能障害誘導メカニズムの解析 |
| 3. 学会等名<br>第95回日本生理学会大会                                      |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>多田敬典、徳永暁憲、田之頭大輔、佐治多美子、柏田舞波、田口明子  |
| 2. 発表標題<br>Mechanisms of cognitive impairment induced by altering the insulin-like signaling in the hippocampus and prefrontal cortex of diabetic model mice. |
| 3. 学会等名<br>第40回神経科学学会大会   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>徳永暁憲、多田敬典、田之頭大輔、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子 |
| 2. 発表標題<br>糖尿病モデル動物を用いた認知機能障害発症機構の解析                           |
| 3. 学会等名<br>第32回日本糖尿病肥満動物学会                                     |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>田之頭大輔、徳永暁憲、多田敬典、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子 |
| 2. 発表標題<br>糖尿病によるアルツハイマー病態増悪化メカニズムの検討                          |
| 3. 学会等名<br>第32回日本糖尿病肥満動物学会                                     |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>田之頭大輔、徳永暁憲、多田敬典、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子 |
| 2. 発表標題<br>糖尿病に伴う脳インスリン様シグナル変容がアルツハイマー病態に与える影響            |
| 3. 学会等名<br>第36回認知症学会学術集会                                  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>田之頭大輔、徳永暁憲、多田敬典、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子 |
| 2. 発表標題<br>糖尿病による脳インスリン様シグナルを介したアルツハイマー病態増悪化機構の検討         |
| 3. 学会等名<br>第32回日本糖尿病合併症学会                                 |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>徳永暁憲、多田敬典、田之頭大輔、佐治多美子、柏田舞波、田口明子 |
| 2. 発表標題<br>糖尿病モデル動物を用いた認知機能障害発症喜寿尾の解析      |
| 3. 学会等名<br>第26回海馬と高次脳機能学会                  |
| 4. 発表年<br>2017年                            |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>田之頭大輔、徳永暁憲、多田敬典、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子 |
| 2. 発表標題<br>糖尿病に付随する脳インスリンシグナルの変容 がアルツハイマー病態に与える影響              |
| 3. 学会等名<br>第26回海馬と高次脳機能学会                                      |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Hirobumi TADA   |
| 2. 発表標題<br>Age-related glucocorticoid endocrinological regulation involved in social cognitive function  |
| 3. 学会等名<br>AOCE-SICEM 2020; The 17th Asia-Oceania Congress of Endocrinology and the 8th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>多田敬典                       |
| 2. 発表標題<br>精神神経疾患における攻撃性制御の意義と分子機序の解明 |
| 3. 学会等名<br>第163回日本獣医学会学術集会（招待講演）      |
| 4. 発表年<br>2020年                       |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>多田敬典                       |
| 2. 発表標題<br>加齢に伴うストレス内分泌変化が脳認知機能に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名<br>第62回日本老年医学会学術集会（招待講演）      |
| 4. 発表年<br>2020年                       |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>多田敬典, 元井章智, 元井里奈, 赤木一考              |
| 2. 発表標題<br>露地栽培アガリクス(KA21株)の加齢性運動機能低下に対する効果の検討 |
| 3. 学会等名<br>第20回日本抗加齢医学会総会                      |
| 4. 発表年<br>2020年                                |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>多田敬典, 元井章智, 元井里奈, 赤木一考             |
| 2. 発表標題<br>露地栽培アガリクス(KA21株)の寿命、筋・神経系に対する効果の検討 |
| 3. 学会等名<br>第100回日本獣医麻酔外科学会学術集会                |
| 4. 発表年<br>2020年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Tada H, Yasuda K, Nakashima A, Suzuki K, Tokunaga A, Akagi K   |
| 2. 発表標題<br>Paramylon, a -1,3-Glucan from Euglena gracilis, extends lifespan and diminishes age-related neuromuscular decline. |
| 3. 学会等名<br>第43回日本基礎老化学会   |
| 4. 発表年<br>2020年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|   |
|---|
| Researchmap 多田敬典<br><a href="https://researchmap.jp/k10/">https://researchmap.jp/k10/</a> |
|---|

|                           |                       |    |
|---------------------------|-----------------------|----|
| 6. 研究組織                   |                       |    |
| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

|         |         |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|