

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16190

研究課題名(和文)アルツハイマー型認知症が全身の糖代謝に及ぼす影響とその機序の探索

研究課題名(英文)The mechanism of the effect of Alzheimer's disease on the systemic glucose metabolism

研究代表者

浅井 洋一郎 (Asai, Yoichiro)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：50754925

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らは孤発性アルツハイマー型認知症モデルマウスを作成し、全身の糖代謝に与える影響について検討した。野生型マウスに対し、ストレプトゾトシン(STZ)の脳室内投与を行ったマウスでは認知機能が障害されている事を確認した。また、海馬と嗅内皮質においてミクログリアの増加を伴う炎症を示唆する病理所見が確認された。さらに、STZの脳室内投与により高インスリン血症とインスリン抵抗性を呈する事がわかった。肝臓と骨格筋における代謝関連遺伝子を評価したところ、インスリンシグナルに関わる遺伝子変化が異なる事がわかった。アルツハイマー型認知症の発症自体が全身のインスリン抵抗性をもたらす事が初めて明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、糖尿病やインスリン抵抗性がアルツハイマー型認知症の発症を促進する機序について数多くの研究が報告されている一方で、アルツハイマー型認知症自体が糖代謝に与える影響についての報告はほとんどない。本研究は、アルツハイマー型認知症が糖尿病・インスリン抵抗性を悪化させ、さらに認知症を促進させるという悪循環を来しうる可能性を示唆しており、認知症と糖代謝異常の進行を予防する為の基盤の知見となる事が考えられる。

研究成果の概要(英文)：The effects of sporadic Alzheimer's disease on systemic glucose metabolism were investigated. The intra-cerebroventricular injection of streptozotocin(STZ) caused wild type mice cognitive dysfunction. The inflammation with the increase of microglia was observed in the areas of hippocampus and entorhinal cortex of STZ-icv mice. Furthermore, STZ-icv mice exhibited hyper-insulinemia and insulin resistance. The expression levels of insulin signal-related genes were different between the liver and the skeletal muscles. These results suggest the possibility that Alzheimer's disease itself may bring systemic insulin resistance.

研究分野：代謝疾患学

キーワード：糖尿病 アルツハイマー型認知症 インスリン抵抗性

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた我が国において、認知症の予防は社会の抱える最も重要な課題の一つと考えられる。認知症の中で最も頻度の高いアルツハイマー型認知症は糖尿病患者において発症リスクが上昇する事が知られている。糖尿病に伴うインスリン抵抗性が、アルツハイマー型認知症に特徴的な脳病理所見の形成に寄与する事がこれまで多く研究されている。その為、糖尿病が「原因」でアルツハイマー型認知症が「結果」であるとこれまで考えられてきた。一方、研究代表者が所属する研究室ではこれまで、代謝と臓器連関をテーマに研究を行い、脳が、肝を初めとする末梢臓器からの代謝情報を受け、末梢臓器に神経シグナルを発することにより、全身の代謝調節に重要な役割を担っている事を、明らかとしてきた。そこで研究代表者は、認知症においては、本来脳が担っている末梢の代謝調節機構が障害される事が「原因」となり、その「結果」として糖代謝が悪化している可能性を想起した。この仮説を検証する為、アルツハイマー型認知症モデルマウスを対象として実験を行い、認知症の発症が各臓器の糖代謝、ひいては全身のインスリン抵抗性や血糖値へ与える影響について検討した。

### 2. 研究の目的

本研究では、アルツハイマー型認知症において脳による全身の代謝調節機構の破綻が生じ、その結果、耐糖能が悪化する事を想定し、その検証と機序の解明をすべく研究を進めた。認知症の発症自体が糖代謝を悪化させる場合、認知症と糖尿病にはお互いを悪化させるような負の連関がある事が想定され、これは従来提唱されていない全く新しい概念であり、認知症と糖尿病の連関における重要な知見となると考えられる。従来、アルツハイマー型認知症を呈する遺伝子改変マウスが認知症研究に用いられてきたが、近年ストレプトゾトシン(以下 STZ : Streptozotocin)脳室内投与によってもアルツハイマー型認知症に特徴的な病理像、表現型を認め、アルツハイマー型認知症モデルとして広く用いられてきている。本研究を行う事により、アルツハイマー型認知症モデルマウスにおける糖代謝を評価し、糖尿病と認知症の病態の進行を予防する為の基盤となる知見を得ることを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 認知症モデルマウスの作成

STZ の脳室内投与により、認知症モデルマウスを作成する。認知機能の評価として、空間記憶・記憶の呼び出しをモリス水迷路試験によって評価した。

脳の病理組織を解析し、アルツハイマー型認知症に特徴的な病理所見の分布を評価した。

#### (2) 認知症モデルマウスの糖代謝を評価

ブドウ糖負荷試験やインスリン負荷試験により個体レベルの耐糖能やインスリン抵抗性を評価した。

膵組織の免疫染色により 細胞量の評価を行った。

肝臓、骨格筋などのインスリン標的臓器における代謝関連遺伝子の発現変化を評価した。

### 4. 研究成果

#### (1) 認知機能評価

オスの C57BL/6J マウスに対し、STZ 3mg/kg の脳室内投与を両側施行し、2週間後にモリス水迷路試験で認知機能の評価を行った。STZ 群ではコントロールと比較して優位にゴールまでの到達時間が長く、また、ゴールのあった4分位への滞在時間が少なく、空間記憶と記憶の呼び出しが障害されていることが示唆された(図1)。

#### (2) 脳病理所見

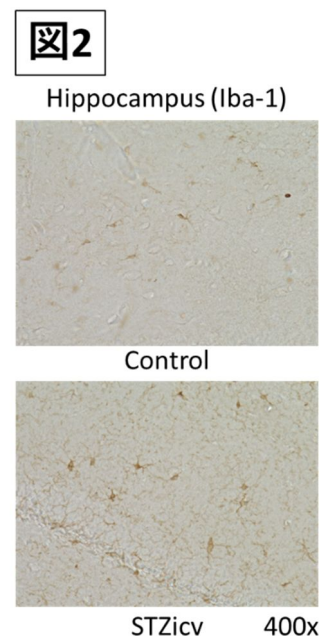
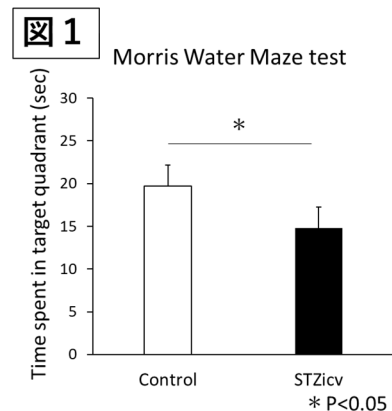
脳の組織を Iba-1 抗体にて染色しミクログリアの評価を行った。STZ 群では、記憶の形成に関わる海馬と嗅内皮質において、Iba-1 陽性細胞が増加しており、ミクログリアの増加を伴う炎症が示唆された(図2)。

#### (3) 糖代謝評価

経口ブドウ糖負荷試験を行ったところ、STZ 群では血糖上昇が優位に大きく、また、同時に高インスリン血症を伴っていた(図3)。一方で、インスリン負荷試験においては、血糖低下の程度が STZ 群で優位に小さく、インスリン抵抗性が示唆された。

膵組織をインスリン抗体を用いて染色し、膵細胞量の評価したが、2群間で不変であった。

STZ は腹腔内投与によって膵細胞の障害を来す為、インスリン依存性糖尿病モデルの作成によく用いられている。しかしながら、STZ 脳室内投与においては、むしろインスリン抵抗性を来す



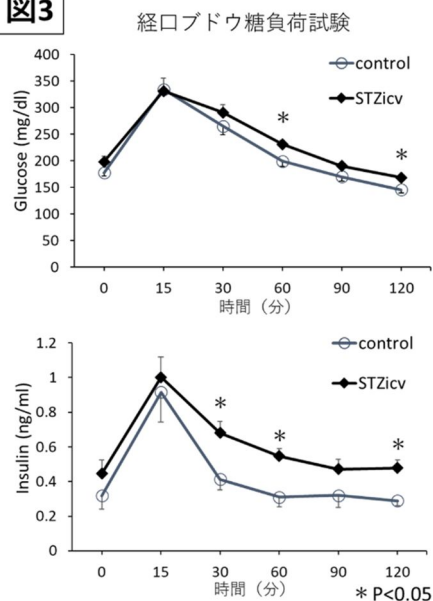
事がわかった。

#### (4) 代謝関連遺伝子の評価

主なインスリン標的臓器である肝臓と骨格筋について、RNAの抽出を行い、遺伝子発現を評価した。代謝関連遺伝子を評価したところ、肝臓の糖新生酵素の発現が上昇している傾向が観察された。また、肝臓のインスリンシグナルに関わる遺伝子発現も優位な変化を認めた。一方、骨格筋においては、肝臓で認められたインスリンシグナル関連遺伝子の発現変化とは異なる変化が観察された。これらは、認知症発症によって肝臓と骨格筋で異なるインスリンシグナル変化がもたらされることを示唆している。

脳における病態変化が、肝臓と骨格筋へそれぞれ異なるインスリンシグナル変化をもたらす可能性を示唆しており、今後これらに関する臓器連関メカニズムについて検討を進めることで、アルツハイマー型認知症で観察されるインスリン抵抗性についての病態解明につながることを期待される。

図3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Izumi T, Imai J, Yamamoto J, Kawana Y, Endo A, Sugawara H, Kohata M, Asai Y, Takahashi K, Kodama S, Kaneko K, Gao J, Uno K, Sawada S, Kalinichenko VV, Ishigaki Y, Yamada T, Katagiri H,	4. 巻 9
2. 論文標題 Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-018-07747-0.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----