

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：83903

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06432・19K21507

研究課題名(和文) 高血圧による認知機能障害とインスリンシグナルの相関性についての解明

研究課題名(英文) The relation between hypertension-related cognitive decline and neural insulin signaling

研究代表者

福井 裕介 (Fukui, Yusuke)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・統合加齢神経科学研究部・研究員

研究者番号：60824802

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：高血圧を呈する中年期以降の2型糖尿病モデルマウスは、血中脂質値の上昇および認知機能障害を発症するが、この時、脳の糖代謝調節経路主要調節因子の変化が生じたが、この変化にアミロイド(A β)の変化は付随しなかった。一方、薬剤誘導による1型糖尿病モデルSTZマウスに伴う認知機能障害には海馬の当該経路およびA β の両者の変化は見られなかったことから、1型糖尿病における認知機能障害発症機序は2型糖尿病とは異なることが示唆された。中年期以降でAPPKIマウスがA β レベルの増加を伴い認知機能障害を発症する時、海馬の糖代謝調節経路主要調節因子群の変化が生じていることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、栄養代謝異常を持つ認知機能障害モデルマウスを用いて、脳の糖代謝調節経路および代謝の変化と認知機能の関係について解析したもので学術的・社会的意義が深い。

研究成果の概要(英文)：Middle-aged type2 diabetes (T2DM) model mice showed increased blood lipid level, cognitive impairment, and changes of glucose metabolism-related signaling factors without A β alteration. On the other hand, STZ-induced -type1 diabetes (T1DM) mice also showed cognitive impairment, however, no change of glucose metabolism-related signaling factors and A β level was observed. Moreover, middle-aged APPKI mice with increased A β level showed change of glucose metabolism-related signaling together with cognitive decline.

研究分野：神経内科学

キーワード：認知機能障害 糖尿病 高血圧 糖代謝

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦の認知症患者数は700万人を超えることが予想されるが、発症機構は未だ不明で本質的な認知症治療薬も存在しない。疫学調査から糖尿病や高血圧などの血管性危険因子がアルツハイマー病 (AD) の独立したリスクであることが示されており、このような代謝疾患による認知機能障害誘導機序の解明が、AD 発症の根本的な分子機序解明の手がかりになると期待されている。所属研究部を含む複数の報告から、脳における糖代謝調節経路主要調節因子が寿命や老化の制御、神経疾患の発症に関与することが明らかになっている。さらに最近、アルツハイマー病患者死後脳で当該経路主要調節因子の特異的リン酸化が生じていることが報告されたことから、本変化と認知症発症との関係に関心が高まっている。

2. 研究の目的

従来AD研究は、疾患発症後を研究対象とし、アミロイドβやタウの変化を指標として進められてきたが、未だADの根本的な治療薬は存在しない。近年、ロッテルダムスタディーや久山町研究から、耐糖能異常はADの発症を2~4倍に増加させることが示され、認知機能は代謝系の影響を強く受けるということが示唆されている。また、現在、認知症の根本的な治療薬が存在しないことから、前認知症段階を研究対象とし、病態発症までの経時的変化を明らかにすることで、認知症発症の分子誘導機序を解明することが必要とされている。本研究では、2型糖尿病モデルにおける栄養代謝、血圧の変化および脳・末梢組織の糖代謝調節経路の加齢に伴う変化が認知機能へ与える影響について精査し、認知症発症に至る分子機構を理解する事を目的とする。

3. 研究の方法

- (1) 糖代謝障害に併せて高血圧を呈する認知機能障害モデルとして、高脂肪食付加2型糖尿病モデルマウスを使用した。
- (2) 1型糖尿病モデルとしては、ストレプトゾトシン (STZ) による薬剤誘導性のSTZマウスを作成した。
- (3) ADモデルとして、次世代型ADモデル (APPKI) マウスを使用した。代謝の変化として、体重、血糖値、血中インスリン値、血中脂質値などについて精査した。
- (4) 認知機能の変化については、オープンフィールド、T字水迷路、Y字迷路試験を実施した。
- (5) 脳の糖代謝調節シグナル経路の変化として、海馬の糖代謝調節経路の各種構成因子の発現およびリン酸化等の変化について、分子生物学的手法および生化学的手法を用いて検討した。

4. 研究成果

高血圧を呈する中年期以降の2型糖尿病モデルマウスは、血中脂質値の上昇および認知機能障害を発症するが、この時、脳の糖代謝調節経路主要調節因子の変化が生じたが、この変化にアミロイドβ (Aβ) の変化は付随しなかった。一方、薬剤誘導による1型糖尿病モデルSTZマウスに伴う認知機能障害には海馬の当該経路およびAβの両者の変化は見ら

れなかったことから、1型糖尿病における認知機能障害発症機序は2型糖尿病とは異なることが示唆された。中年期以降で APPKI マウスが A β レベルの増加を伴い認知機能障害を発症する時、海馬の糖代謝調節経路主要調節因子群の変化が生じていることが分かった。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Hishikawa N, Fukui Y, Takemoto M, Sato K, Shang J, Yamashita T, Ohta Y, Abe K.	4. 巻 18(6)
2. 論文標題 Clinical predictors of Alzheimer's disease progression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int.	6. 最初と最後の頁 929-936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13286	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Fukui Y, Hishikawa N, Sato K, Nakano Y, Morihara R, Shang J, Takemoto M, Ohta Y, Yamashita T, Abe K.	4. 巻 133
2. 論文標題 Detecting spinal pyramidal tract of amyotrophic lateral sclerosis patients with diffusion tensor tractography.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 58-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2017.11.005	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Hishikawa N, Fukui Y, Sato K, Takemoto M, Yamashita T, Ohta Y, Abe K.	4. 巻 57(16)
2. 論文標題 A Unique Case with Oral Dyskinesia, Chorea, Ataxia, and Mild Cognitive Impairment with Caudate Atrophy and Characteristic Brain Calcifications.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 2399-2402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9454-17	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Shang J, Yan H, Jiao Y, Ohta Y, Liu X, Li X, Morihara R, Nakano Y, Fukui Y, Shi X, Huang Y, Feng T, Takemoto M, Sato K, Hishikawa N, Yamashita T, Abe K.	4. 巻 27(8)
2. 論文標題 Therapeutic Effects of Pretreatment with Tocovid on Oxidative Stress in Postischemic Mice Brain.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis.	6. 最初と最後の頁 2096-2105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.03.012	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Feng T, Yamashita T, Zhai Y, Shang J, Nakano Y, Morihara R, Fukui Y, Hishikawa N, Ohta Y, Abe K.	4. 巻 1696
2. 論文標題 Chronic cerebral hypoperfusion accelerates Alzheimer's disease pathology with the change of mitochondrial fission and fusion proteins expression in a novel mouse model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Res.	6. 最初と最後の頁 63-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2018.06.003	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 田之頭大輔、福井裕介、佐藤駿介、柏田舞波、竹井喜美、丸山めぐみ、田口明子。
2. 発表標題 メトホルミンは海馬IRS1活性化を介して糖尿病に伴う認知機能障害を改善する。
3. 学会等名 第33回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2018年

〔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
研究協力者	田口 明子 (TAGUCHI Akiiko) (80517186)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・統合加齢神経科学研究部・部長 (83903)	研究計画、実施の助言