

令和 5 年 4 月 5 日現在

機関番号：83903

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22835

研究課題名(和文)低栄養による認知機能低下促進経路の探索

研究課題名(英文) Exploration of the pathways that facilitate malnutrition-induced cognitive decline.

研究代表者

田口 明子 (Taguchi, Akiko)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・ジェロサイエンス研究センター・部長

研究者番号：80517186

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：低タンパク質食による低栄養付加野生型マウスは、中年期までに有意な体重減少が見られたが糖代謝に異常は見られなかった。一方、低タンパク質食は、中年期以降の野生型マウスに体温調節障害と自発活動性の変容を誘導した。アルツハイマー病患者死後脳で発見されたインスリン受容体基質1(IRS1)の特異的リン酸化変化は、老化に伴う認知機能低下に伴い促進されるが、低タンパク質食は、老化に伴い誘導されるIRS1の特異的リン酸化変化を促進させることが分かった。さらに、低栄養食を普通食に変えた後のマウスでは、インスリンの感受性および血糖値に有意な変化が生じることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢期の低栄養は短期間で認知症を誘導する重要な要因であることが海外から報告されているにも関わらず、国内での研究はまだ盛んでは無く、低栄養と認知症の関係を規定する分子機序も不明である。低栄養が認知機能および脳インスリンシグナルへ影響を与えること、さらに、臨床研究結果を支持するものとして、低栄養を普通食に変えた後に栄養エネルギー代謝に異常が観察されることを明らかにした点は学術的意義が大きい。今回の研究成果を基盤に、低栄養の詳細な成分やバランスおよび脳と末梢組織の連関や体系的な変化について今後更に検討することで、未知の認知機能調節機序の解明と新たな創薬シーズの発見に繋がる可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：We found that low protein diet (LPD)- wild-type (WT) mice showed significant weight loss by middle age, but no abnormalities in glucose metabolism. On the other hand, LPD induced impaired thermoregulation and altered spontaneous activity in WT mice after middle age. Our results showed that specific phosphorylation changes of insulin receptor substrate 1 (IRS1) found in the postmortem brains of Alzheimer's disease patients are accelerated with age-related cognitive decline, and LPD promotes specific phosphorylation changes of IRS1 induced by aging. Furthermore, significant alterations in insulin sensitivity and blood glucose levels occurred in mice after conversion from LPD to a normal diet.

研究分野：神経内分泌代謝学

キーワード：低栄養 認知症 体重減少 高齢期 栄養代謝障害 インスリンシグナル

1. 研究開始当初の背景

医療技術の進歩や公衆衛生の改善により人類の平均寿命は急速に延長し、その中で我が国は世界一の長寿国となっている。しかしながら、急速な人口の高齢化に伴い予備群を含む認知症患者の増加は、重大な社会問題となる可能性があることから、根本的な誘導発症機構の解明と有効な予防・治療法の開発が急務とされる。認知症は発症までに長い年月をかけて進行することから、発症までのライフステージの変化に応じた身体変化と生活習慣の関係について注視することが重要である。種々の生活習慣の中でも認知症の関連因子候補として以前より関心が高い”食事因子/栄養”は、生命維持に直結していることから、考慮されるべき課題である。高カロリー食の慢性的摂取により発症が促進される中年期の肥満・糖尿病は、認知機能障害および認知症のリスク要因として知られているが、高齢期における肥満は認知症発症を抑制する事が明らかになってきた (Anstey et al. 2011; Loef et al. 2013)。これらの結果は、中年期から高齢期へのライフステージの変遷に伴う認知機能を含む身体機能維持に必要な栄養素/食事因子も変化する事を示唆している。一方で、高カロリー食の慢性摂取による肥満とは反対に位置する低タンパク質 (LPD: Low Protein Diet) 低栄養摂取に関係する体重減少は、認知症の重要な危険因子である事に関心が高まっているが、慢性的低栄養による低体重と認知機能低下の関係を規定する科学的証拠およびその分子機序も不明である。

2. 研究の目的

高脂肪 (HFD: High Fat Diet) 高カロリー食の慢性的摂取により発症が促進される中年期の肥満・糖尿病は、認知機能障害および認知症のリスク要因として知られているが、一方で、高カロリー食の慢性摂取による肥満とは反対に位置する低タンパク質 (LPD: Low Protein Diet) 低栄養摂取に関係する体重減少は、認知症の重要な危険因子である事に関心が高まっているが、慢性的低栄養による低体重と認知機能低下の関係を規定する科学的証拠およびその分子機序も不明である。申請者らは、中年期の高脂肪食誘導 2 型糖尿病モデル (HFD) マウスおよび老齢マウスが認知機能障害を呈する時、アルツハイマー病 (AD) 患者死後脳で発見されたインスリン受容体基質 1 (IRS1 : Insulin Receptor Substrate 1) の特定セリン (Ser) のリン酸化が付随する事を報告した (Tanokashira et al. 2018)。これら結果から、脳 IRS1 の特異的リン酸化変化は、エネルギー代謝異常に伴う認知機能障害に連動する可能性が考えられる。本研究では、LPD 低栄養の長期摂取が、栄養エネルギー代謝・認知機能および脳 IRS1 の特異的リン酸化に与える影響について検討することを介して、低栄養障害が認知症を誘導する分子機序を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

1. 低栄養 (低タンパク質による) が異なるライフステージの個体の代謝、認知機能へ与える影響: A) 若齢期～中年期 (8～50 週) B) 高齢期 (50 週～) の 2 群の野生型マウスに LPD を長期間与え、体重、血糖値、摂食量、体温などを経時的にモニターし、各種行動解析:

空間学習記憶（水T字迷路テスト）、不安関連行動（高架式十字迷路テスト）、短期記憶（パッシブアボイダンステスト）等を行い、低タンパク質食が認知機能に与える影響について精査する。すでに、これら2群のマウスは作成済みであり、予備実験結果から、両群のLPDマウスは低体重を示すと共に、認知症患者と同様に体温調節異常を呈する事を見出している。この変化に關与する褐色脂肪細胞、骨格筋の変化と認知機能との關係についても検討を行う予定である。2. LPD低栄養と認知機能変化を繋ぐシグナル経路の探索: LPD低栄養が認知機能障害を誘導した場合、HFDマウスの認知機能低下に連動する海馬IRS2Serリン酸化の変化がLPDマウスに付随するか否かについて精査する。脳におけるIRS2の欠損およびSerリン酸化亢進の兩者共通に、下流因子Aktの変化は必ずしも起こらないことから（未発表データ）、脳IRS2には未知の下流シグナル経路が存在する可能性が考えられる。LPDマウスの海馬サンプルを用いたリン酸化プロテオーム解析を行い、認知機能低下と脳IRS2に關与する新たなシグナル経路・因子の探索を行う。ヒットした因子については、申請者らが確立した解析系（行動解析、代謝解析、分子生化学解析）によって効果を検討する。

4. 研究成果

低タンパク質食による低栄養付加野生型マウスは、中年期までに有意な体重減少が見られたが糖代謝に異常は見られなかった。一方、低タンパク質食は、中年期以降の野生型マウスに体温調節障害と自発活動性の変容を誘導した。アルツハイマー病患者死後脳で発見されたインスリン受容体基質1(IRS1)の特異的リン酸化変化は、老化に伴う認知機能低下に伴い促進されるが、低タンパク質食は、老化に伴い誘導されるIRS1の特異的リン酸化変化を促進させることが分かった。さらに、低栄養食を普通食に変えた後のマウスでは、インスリンの感受性および血糖値に有意な変化が生じることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takayanagi Y, Ishizuka K, Laursen TM, Yukitake H, Yang K, Cascella NG, Ueda S, Sumitomo A, Narita Z, Horiuchi Y, Niwa M, Taguchi A, White MF, Eaton WW, Mortensen PB, Sakurai T, Sawa A.	4. 巻 -
2. 論文標題 From population to neuron: exploring common mediators for metabolic problems and mental illnesses.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Psychiatry.	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/s41380-020-00939-5	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 該当する
1. 著者名 Tanokashira D, Wang W, Maruyama M, Kuroiwa C, White MF, Taguchi A.	4. 巻 559
2. 論文標題 Irs2 deficiency alters hippocampus-associated behaviors during young adulthood.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 148-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.04.101	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 該当する
1. 著者名 田口明子	4. 巻 56
2. 論文標題 代謝・神経機能障害と脳内インスリンシグナル; The relations between neural insulin signaling and metabolic and neural dysfunctions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本老年医学会誌	6. 最初と最後の頁 234-240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Tanokashira D Fukuokaya W, and Taguchi A	4. 巻 14(8)
2. 論文標題 Involvement of insulin receptor substrates in cognitive impairment and Alzheimer 's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neural Regen Res.	6. 最初と最後の頁 1330-1334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/1673-5374.253535	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 -

1. 著者名 Wang W, Tanokashira D, Fukui Y, Maruyama M, Kuroiwa C, Saito T, SaidoTC and Taguchi A	4. 巻 11(8)
2. 論文標題 Serine Phosphorylation of IRS1 Correlates with A -Unrelated Memory Deficits and Elevation in A Level Prior to the Onset of Memory Decline in AD	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11081942	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 -

1. 著者名 Wang W, Tanokashira D, Maruyama M, Kuroiwa C, Saito T, Saido TC, Taguchi A	4. 巻 -
2. 論文標題 Young APPKI NL-G-F/NL-G-F mice display high-fat diet-induced metabolic disturbances and specific disorders associated with brain energy homeostasis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BioRxiv	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) 10.1101/2021.12.21.473697	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 田口明子, 石塚公子	4. 巻 39(9)
2. 論文標題 全身性の代謝・炎症から腸内細菌、プロテオスタシスの影響まで-精神神経疾患と栄養エネルギー代謝障害-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1331-1336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Tanokashira D, Wang W, Maruyama M, Kuroiwa C, Kurachi H, Saito T, Saido TC, Taguchi A.
2. 発表標題 Type2 diabetes-induced cognitive deterioration in AD is associated with IRS modifications but not with amyloid beta accumulation.
3. 学会等名 Society for Neuroscience Global Connectome (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 王蔚、田之頭大輔、丸山めぐみ、黒岩智恵美、倉地秀明、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子.
2. 発表標題 脳インスリンシグナルの変化を指標とした糖尿病によるアルツハイマー病増悪化前段階変化についての検討.
3. 学会等名 第5回NCGGサマ－リサーチセミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王蔚、田之頭大輔、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子.
2. 発表標題 認知機能障害発症におけるセリンリン酸化を介した海馬 IRS1シグナルの変化.
3. 学会等名 第39回日本認知症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王蔚、田之頭大輔、丸山めぐみ、黒岩智恵美、倉地秀明、田口明子.
2. 発表標題 認知機能調節におけるグリアインスリンシグナルの役割.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王蔚、田之頭大輔、丸山めぐみ、黒岩智恵美、田口明子.
2. 発表標題 認知機能調節におけるグリアインスリンシグナルの役割についての検討.
3. 学会等名 第35回糖尿病合併症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wang W, Tanokashira D, Maruyama M, Kuroiwa C, Kurachi H, Saito T, Saido TC, Taguchi A.
2. 発表標題 Association of hippocampal insulin signaling with worsening cognitive impairment in Alzheimer's disease with type 2 diabetes.
3. 学会等名 The 98th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan/ the 126th Annual Meeting of The Japanese Association of Anatomists
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akiko Taguchi
2. 発表標題 Metformin enhances adult neurogenesis and memory function through hippocampal IRS1 signaling independent of the hypoglycemic effect
3. 学会等名 10th World Gene Convention (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiko Taguchi
2. 発表標題 Antidiabetic medication enhances neurogenesis and memory function via hippocampal insulin signaling
3. 学会等名 2019 International Conference on Biotechnology and Bioengineering (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiko Taguchi
2. 発表標題 Metformin enhances neurogenesis and memory function via hippocampal insulin signaling independent of the hypoglycemic effect
3. 学会等名 8th Annual World Congress of Advanced Materials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiko Taguchi
2. 発表標題 Metformin enhances neurogenesis and memory function via hippocampal insulin signaling independent of the hypoglycemic effect
3. 学会等名 17th Annual Congress of International Drug Discovery Science and Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Tanokashira, Yusuke Fukui, Wei Wang, Megumi Maruyama, Chiemi Kuroiwa, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Akiko Taguchi
2. 発表標題 Phosphorylation of specific serine sites on hippocampal insulin receptor substrate 1 is associated with Alzheimer's disease-unrelated memory deficit and -related pathology
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田口明子
2. 発表標題 アミロイド 関連/非関連認知機能低下と脳インスリンシグナル : 認知症発症既存仮説 vs. 多様な潜在的機構
3. 学会等名 第2回B6J Aged研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田口明子
2. 発表標題 糖代謝変容と高次脳機能障害を結ぶ潜在的経路としての脳インスリンシグナルの役割
3. 学会等名 第11回Stroke Science Academy (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田之頭大輔、王 蔚、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 2型糖尿病による海馬IRSシグナル変化とアルツハイマー病態との連関
3. 学会等名 第28回海馬と高次脳機能学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王 蔚、田之頭大輔、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 セリンリン酸化を介した海馬IRS1シグナルと認知機能障害の関係についての検討
3. 学会等名 第28回海馬と高次脳機能学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田之頭大輔、王 蔚、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 2型糖尿病が海馬IRSシグナルおよびアルツハイマー病態へ与える影響
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王 蔚、田之頭大輔、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 認知機能障害発症における海馬IRS1セリンリン酸化の役割
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田之頭大輔、王 蔚、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 2型糖尿病による海馬IRSシグナルの変化とアルツハイマー病態増悪化との関連
3. 学会等名 第38回日本認知症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王蔚、田之頭大輔、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 認知機能低下における海馬IRS1セリンリン酸化の役割
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田之頭大輔、王 蔚、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 海馬IRSシグナルを介した糖尿病によるアルツハイマー病増悪化機構
3. 学会等名 第34回日本糖尿病・肥満動物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王 蔚、田之頭大輔、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 認知機能低下におけるセリンリン酸化を介した海馬IRS1シグナルの変化
3. 学会等名 第34回日本糖尿病・肥満動物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wei Wang, Daisuke Tanokashira, Yusuke Fukui, Megumi Maruyama, Chiemi Kuroiwa, Takashi Saito, Takaomi C.Saido and Akiko Taguchi
2. 発表標題 Modification of hippocampal IRS1 via Serine Phosphorylation Correlates with A β -Unrelated Memory Deficits
3. 学会等名 Adult Neurogenesis Meeting 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Daisuke Tanokashira, Wei Wang, Megumi Maruyama, Chiemi Kuroiwa, Morris White, Akiko Taguchi
2. 発表標題 IRS2 deficiency accompanied by type 2 diabetes exerts a negative impact on hippocampal-dependent cognitive function
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田口明子
2. 発表標題 神経疾患と栄養エネルギー代謝障害 Neurological disorders and impaired nutritional energy metabolism
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 王蔚、田之頭大輔、丸山めぐみ、黒岩智恵美、Morris F White, 田口明子
2. 発表標題 グリア細胞インスリンシグナルを介した代謝異常・認知機能障害発症機序の解明
3. 学会等名 第63回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 王蔚、田之頭大輔、丸山めぐみ、黒岩智恵美、Morris F White, 田口明子
2. 発表標題 栄養代謝および認知機能の調節におけるグリアインスリンシグナルの役割についての検討
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田口明子、王蔚、田之頭大輔、丸山めぐみ、黒岩智恵美、Morris F White
2. 発表標題 グリアインスリンシグナルを介した認知機能障害発症機序の解明
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田之頭大輔、王蔚、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 認知症の発症・進行における脳インスリンシグナルの役割
3. 学会等名 第47回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田之頭大輔、王蔚、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 脳IRS1修飾変化を介する認知機能障害の発症・進行機構の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akiko Taguchi , Ryuhei Tsuji, Wei Wang, Daisuke Tanokashira, Megumi Maruyama, Chiemi Kuroiwa
2. 発表標題 Effects of glial insulin signaling deletion on cognitive functions
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 辻竜平、田之頭大輔、王蔚、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 2型糖尿病が脳インスリンシグナルとアルツハイマー病態に与える影響
3. 学会等名 2022年日本農芸化学会
4. 発表年 2022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
研究分担者	王 蔚 (WANG Wei) (00845167)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・統合神経科学研究部・研究員 (83903)	2019年4月 ~ 2021年4月
研究分担者	柴山 雄大 (SHIBAYAMA Yudai) (60907955)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・統合神経科学研究部・特任研究員 (83903)	

	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	田之頭 大輔 (TANOKASHIRA Daisuke) (80724575)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・統合神経科学研究部・外来研究員 (83903)	

6. 研究組織（つづき）

	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	丸山 めぐみ (MARUYAMA Megumi)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・統合神経科学 研究部・研究補助員 (83903)	
研究協力者	黒岩 智恵美 (KUROIWA Chiemi)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・統合神経科学 研究部・研究補助員 (83903)	

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		
米国	Johns Hopkins University Sch Med	Harvard Medical School	