

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月21日現在

機関番号：82506  
研究種目：基盤研究（C）  
研究期間：平成22年度～平成24年度  
課題番号：22590948  
研究課題名（和文）「メタボリックシンドローム」と認知症の関連の解明：認知症モデルマウスを用いた研究  
研究課題名（英文）Research for revealing the pathomechanism between metabolic syndrome and dementia: a study using a tauopathy mouse model.  
研究代表者  
吉山容正（YASUMASA YOSHIYAMA）  
国立病院機構千葉東病院 診療部長、神経内科医長、神経変性疾患研究室長  
研究者番号：50292701

## 研究成果の概要（和文）：

高カロリー摂取と運動不足に起因する疾患群の総称であるメタボリックシンドローム類似の病態をタウ病理を示すトランスジェニックマウスに再現し、その変化を検討した。高カロリー摂取によりタウ病理は増強したが、運動を加えることで改善した。興味深いことに運動では体重は減少しなかった。タウ病理の増強には炎症性の因子の増強が推定され、その一員としてレプチンによる炎症誘導作用が推定された。運動がレプチン耐性を改善し、抗炎症作用を示したと推定された。

## 研究成果の概要（英文）：

A life-style characterized by high calorie diet (HCD) and physical inactivity may induce so-called metabolic syndrome. This condition has been recognized as known risk factors for Alzheimer's disease (AD). To elucidate the effects of HCD on the pathomechanism of AD, we fed HCD to tauopathy model transgenic mice, and then we neuropathologically and biochemically analyzed HCD-fed PS19 mice compared with standard diet (SD)-fed PS19 mice. Body weight (BW) was significantly elevated in HCD and HCD+EX groups, but there was no difference between HCD and HCD+EX groups at any time points. Histopathology of the brains in HCD PS19 mice showed enhanced tau pathology and synaptic degeneration, but HCD+EX PS19 brains exhibited milder pathologies. Enhanced microglial and astroglial activations were seen in HCD PS19 brains. Interestingly, Leptin Receptor a (LepRa) was preferentially expressed on astrocytes. Because it is well-known that inflammation plays an important role in tau pathology formation and neurodegeneration, LepRa activation induced by HCD might enhance tau pathology though inflammation and EX might suppress LepRa activation by restoring Leptin resistance.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22年度	1,500,000	450,000	1,950,000
23年度	1,000,000	300,000	1,300,000

24年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：神経内科・神経分子病態学

キーワード：タウ病理

### 1. 研究開始当初の背景

ベーターアミロイドをターゲットとした治療開発が現時点まで、予想に反して効果を上げられていないことや発症前の診断が容易でないことから、アルツハイマー病の発症予防として、アルツハイマー病と生活習慣病の関連に注目が集まっている。特にその中でも過剰な栄養摂取と運動不足によるメタボリックシンドロームが種々の疾患の大きなリスクファクターであるだけでなく、アルツハイマー病のリスクファクターであることが知られてきた。しかし、現時点ではその病態機序は不明である。

### 2. 研究の目的

メタボリックシンドロームのアルツハイマー病病態に対する影響を検討するとともにその機序を解明する。

### 3. 研究の方法

アルツハイマー病では2つの特徴的病理所見があるがそのうちのタウ蓄積をおこすモデルマウスに高カロリーえさと通常えさをあたえ、また高カロリーえさ群の一部に自発的な運動を行いその代謝への影響とタウ病理に対する影響を検討した。

また培養アストロサイトにレプチンを添加し、その影響を検討した。

### 4. 研究成果

高カロリー摂取マウスの体重は通常えさマウスより約20%の体重増加を来し、糖代謝、脂質代謝に異常が生じ、人で見られるメタボリックシンドロームに近い病態が再現できた。10ヶ月齢で解剖したところ、高カロリーえさを摂取した群でタウ病理の増強が認められた。一方、運動を行った高カロリー摂取群の病理変化は軽微であった。非常に興味深いことに運動群の体重は高カロリー群のものと同様で、この運動が体重減少をもたらすほどのものではなかった。高カロリー摂取群の脳内変化を詳細に検討すると、マイクログリアの活性化とアストロサイトの活性化が起きていた。特に、アストロサイトはレプチン受容体の一つであるレプチン受容体aが強発現していた。過食によりレプチン耐性が生じた状態で有り、血中のレプチンは高濃度を示していた。レプチン受容体の共発現とこのレプチン耐性に関連が疑われた。そこでわたしは、アストロサイトの培養を行い、レプチンの添加を加えた。炎症性のサイトカインの増加が観察された。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

①Yoshiyama Y, Kojima A, Ishikawa C, Arai K. Anti-inflammatory action of donepezil ameliorates tau pathology, synaptic loss, and neurodegeneration in

- a tauopathy mouse model. J Alzheimers Dis. 2010;22(1):295-306.
- ② Shibuya K, Misawa S, Arai K, Nakata M, Kanai K, Yoshiyama Y, Ito K, Iose S, Noto Y, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Ohmori S, Kitamura H, Sato Y, Kuwabara S: Markedly reduced axonal potassium channel expression in human sporadic amyotrophic lateral sclerosis: an immunohistochemical study. Exp Neurol. 2011 Dec;232(2):149-53.
- ③ Yoshiyama Y. [P301L(S)]. Nihon Rinsho. 2011 Oct;69 Suppl 8:262-6.
- ④ Hirano S, Shimada H, Yoshiyama Y. [Neuroimaging studies of diabetes and risk of Alzheimer's disease]. Brain Nerve. 2012 Dec;64(12):1411-9.
- ⑤ Yoshiyama Y, Lee VM, Trojanowski JQ: Therapeutic strategies for tau mediated neurodegeneration. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:784-95.

[学会発表] (計 7 件)

- ① Yasumasa Yoshiyama High calorie diet enhanced, but voluntary exercise restored tau pathology in a tauopathy model mouse. Alzheimer's association international conference on Alzheimer's disease 2010 2010/7/11-15 Honolulu, Hawaii
- ② 吉山容正 メタボリックシンドロームと神経変性: タウオパチーモデルマウスを用いた検討. 第 51 回日本神経学会総会 2010/5/22 東京
- ③ 吉山容正: 次世代の対認知症戦略 第 20 回日本臨床精神薬理学会、第 40 回日本神経精神薬理学会 2010/9/15 仙台
- ④ 吉山容正、伊藤喜美子、新井公人: 自発的運動により高カロリー摂取によるタウ病理の悪化が改善する: タウオパチーモデルマウスを用いた検討. 第 52 回日本神経学会学術大会 2011/5/18 名古屋

- ⑤ 吉山容正: タウオパチーモデルマウスを用いた神経変性に対する高カロリー摂取と運動の影響の検討-特にグリアにおけるレプチンレセプターの変化について-. 第 27 回老年精神医学会 2012/6/21-6/22 大宮
- ⑥ Yasumasa Yoshiyama: Voluntary exercise suppresses enhanced tau pathology by high calorie diet in a tauopathy mouse model. 5th Clinical Trials Conference on Alzheimer's Disease. 2012/10/29-31 Monte Carlo
- ⑦ 吉山容正: メタボリックシンドロームのタウ病理増強作用: レプチンのグリア細胞に対する影響. 第 54 回日本神経学会学術大会. 2013/5/29 東京

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:  
 発明者:  
 権利者:  
 種類:  
 番号:  
 出願年月日:  
 国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:  
 発明者:  
 権利者:  
 種類:  
 番号:  
 取得年月日:  
 国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉山容正 (YASUMASA YOSHIYAMA)

国立病院機構千葉東病院 診療部長、神経  
内科医長、神経変性疾患研究室長

研究者番号：50292701

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：