

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461281

研究課題名(和文) TFAM発現を用いたアルツハイマー病におけるインスリンシグナル破綻機構の解明

研究課題名(英文) hTFAM improves impaired insulin signaling in Alzheimer's disease

研究代表者

岡 素雅子 (OKA, SUGAKO)

九州大学・生体防御医学研究所・研究員

研究者番号：80467894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病はアルツハイマー病の危険因子であると考えられています。一方で我々はアルツハイマー病モデルマウスの海馬において糖尿病関連の遺伝子発現が変化している事を報告しています。さらに特定の月齢のアルツハイマー病モデルマウスが肥満とグルコース代謝異常を呈することを見出しています。我々はヒトミトコンドリア転写因子hTFAM発現がアルツハイマー病モデルマウスにおける肥満とグルコース代謝異常を改善、ミトコンドリア機能の改善を介してアルツハイマー病の病態を抑制する事を明らかにしました。アルツハイマー病におけるインスリンシグナル異常による負の病態連鎖を明らかにし、新たな治療法の開発に寄与することが期待されます。

研究成果の概要(英文)：Diabetes is known to be a risk factor for Alzheimer's disease (AD). However, we reported that microarray analysis of the hippocampus of an AD mouse model revealed the altered expression of diabetes-related genes. Moreover, we identified obesity and impaired glucose metabolism in AD model mice of a certain age. This vicious circle is considered to play a pivotal role in the development of AD, but the molecular mechanism remains unclear. In the present study, we established AD model mice expressing human mitochondrial transcriptional factor A (hTFAM), and found that hTFAM expression effectively ameliorated the AD pathophysiology through the improvement of mitochondrial dysfunction. The expression of hTFAM also improved obesity and glucose tolerance in AD model mice. Our results provide new insights into the molecular mechanisms of the AD pathology, and potential new therapeutic strategies against AD.

研究分野：分子生物学、内科学

キーワード：アルツハイマー病 TFAM インスリン抵抗性 糖尿病 ミトコンドリア

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病(AD)は、神経病理学的にはアミロイドβ蛋白質沈着により形成される老人斑および過剰リン酸化タウ蛋白質凝集による神経原線維変化、そしてそれらに伴う神経細胞変性と脱落を特徴とし、年齢とともに発症が増加する変性疾患です。

これまでに、糖尿病がアルツハイマー病の危険因子であることが報告されています。2型糖尿病のインスリン抵抗性はアルツハイマー病における神経病理変化を促進させます。持続する高インスリン血症はインスリン受容体を不活化し、下流のインスリンシグナルを減弱させ AKT-GSK3β 経路を介したタウのリン酸化を促進して神経原線維変化を蓄積します。また1型糖尿病による脳内インスリン欠乏は海馬長期増強の低下と記憶機能異常を引き起こします。近年、インスリンが脳内でも産生されることがラット脳や培養神経前駆細胞レベルで報告されており、インスリンシグナリングは脳の恒常性維持に重要な役割を持つと考えられています。

一方で私たちは、アルツハイマー病の病態自身が脳内インスリンシグナル異常を引き起こすことを報告しています。さらにアルツハイマー病モデルマウスが特定の月齢において通常食下でも肥満とグルコース代謝異常を示すことを見出しています。以上の結果は、糖尿病の併発がなくてもアルツハイマー病の病態自身が末梢、脳内インスリンシグナル異常を誘起し、病態を促進することを示唆しています。

アルツハイマー病の病態においてミトコンドリア機能障害は重要な役割を持つことが知られています。細胞質に蓄積したアミロイドβはミトコンドリアの ABAD 蛋白質に結合し、ミトコンドリア機能不全と活性酸素の漏出を引き起こします。さらにミトコンドリアから漏出した活性酸素が核や近傍のミトコンドリア DNA 障害を引き起こすことで、様々な細胞障害を誘起すると考えられています。

2. 研究の目的

糖尿病はアルツハイマー病の危険因子であることが報告されています。一方、アルツハイマー病モデルマウスは海馬における糖尿病関連の遺伝子発現に異常を認め、特定の月齢において、肥満と末梢性インスリン抵抗性を示します。以上のように糖尿病とアルツハイマー病の関連はいまだ明らかではありません。

本研究において、ヒトミトコンドリア転写因子 hTFAM 発現がインスリンシグナル異常に及ぼす影響を検討することにより、アルツハイマー病の病態自身がミトコンドリア経路を介してインスリン抵抗性を誘起し神経変性を増悪させるメカニズムを明らかにします。

3. 研究の方法

転写因子 TFAM はミトコンドリア DNA に結合しヌクレオイドと呼ばれる凝集構造をとらせることで DNA を維持し、酸化ストレス暴露からミトコンドリア DNA を保護する働きを持つ蛋白質です。

本研究では、アルツハイマー病モデルマウスとヒト TFAM トランスジェニックマウスの交配マウスを用いて、TFAM 発現によるミトコンドリア機能の改善がインスリンシグナルとアルツハイマー病の病態に及ぼす影響を検討します。行動解析、分子病理学的解析によるアルツハイマー病の病態、および脳内、末梢性インスリンシグナル異常の総合的評価を行います。アミロイドβの蓄積により誘起されるインスリン異常の上流シグナルとして、ミトコンドリア DNA の酸化障害経路を解析します。マイクロアレイを用いた遺伝子発現、ミトコンドリア機能の検討によりさらに詳細な経路を解析します。以上を統合して、TFAM 発現がアルツハイマー病モデルマウスの海馬領域の神経新生に与える影響を解析し、神経新生におけるミトコンドリアとインスリンシグナルの役割を解明します。

4. 研究成果

ヒトミトコンドリア転写因子 hTFAM が、ミトコンドリア機能の改善とミトコンドリア DNA 酸化障害の抑制を介してアルツハイマー病の病態を改善することを明らかにしました。アルツハイマー病のモデルマウスは野生型と比較して著しい認知機能の低下を示します。hTFAM の発現は、アルツハイマー病のモデルマウスにおける記憶力、学習獲得能力を著明に改善し、アルツハイマー病の病理学的な特徴である、脳内アミロイドβ蛋白質の沈着を有意に抑制しました。

細胞内のアミロイドβがミトコンドリア局在蛋白との相互作用によりミトコンドリア機能不全を引き起こすことが報告されていますが、hTFAM の発現はアルツハイマー病モデルマウス脳におけるミトコンドリア機能不全を改善し、ミトコンドリア DNA に蓄積した酸化損傷を抑制していました。それぞれのマウス海馬を用いたマイクロアレイによる遺伝子発現解析により、野生型と比較してアルツハイマー病モデルマウスで低下していた遺伝子群の発現が hTFAM により有意に改善することを見出しました。

さらに hTFAM の発現は、特定の月齢においてアルツハイマー病モデルマウスにおいて観察された肥満とグルコース代謝異常を改善していました。現在、ミトコンドリア機能とインスリンシグナル経路の関連について更なる解析を行っています。

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 2件)

1. Nona Abolhassani, Julio Leon, Zijing Sheng, Sugako Oka, Hideomi Hamasaki, Toru Iwaki, Yusaku Nakabeppu Molecular pathophysiology of impaired glucose metabolism, mitochondrial dysfunction, and oxidative DNA damage in Alzheimer's disease brain Mechanisms of

Ageing and Development (Accepted 22 May 2016).

2. Julio Leon, Kunihiko Sakumi, Erika Castillo, Zijing Sheng, Sugako Oka & Yusaku Nakabeppu 8-Oxoguanine accumulation in mitochondrial DNA causes mitochondrial dysfunction and impairs neuritogenesis in cultured adult mouse cortical neurons under oxidative conditions Sci Rep 6, 22086, doi:10.1038/srep22086 (2016).

本研究の成果を、
“TFAM breaks the mitochondria-mediated vicious cycle in Alzheimer’s disease”
として現在投稿中です。

[学会発表] (計 6件)

1. 第 38 回日本分子生物学会年会, 第 88 回日本生化学会 合同大会 (神戸, 2015 12/1-3) 「酸化ストレスの発生と制御: 発がんや老化の抑制をめざして」

(ワークショップ発表)

Sugako Oka, Julio Leon, Atsuhisa Katogi, Kunihiko Sakumi, Tomomi Ide, Dongchon Kang and Yusaku Nakabeppu
Expression of human mitochondrial transcriptional factor A (hTFAM) breaks the vicious circle of oxidative stress and amyloid β accumulation in triple-transgenic mouse model of Alzheimer’s disease

2. 第 37 回日本分子生物学会年会 (横浜、2014 11/25-11/27) (ポスター発表)

Sugako Oka, Julio Leon, Atsuhisa Katogi, Kunihiko Sakumi, Tomomi Ide, Dongchon Kang and Yusaku Nakabeppu
ヒトミトコンドリア転写因子 hTFAM の発現はアルツハイマーモデルマウスにおける認知機能障害を改善する

3. 第 27 回変異機構研究会 (愛知 2014.6/21-22) (招待講演)

Sugako Oka, Dongchon Kang, Yusaku Nakabeppu
Expression of human mitochondrial transcriptional factor A (hTFAM) improves cognitive function in a mouse model of Alzheimer’s disease

4. EuroMit International Meeting on Mitochondrial Pathology 2014 (Finland, 2014 6/15-6/20) (ポスター発表)

Sugako Oka, Julio Leon, Atsuhisa Katogi, Kunihiko Sakumi, Tomomi Ide, Dongchon Kang and Yusaku Nakabeppu
(hTFAM) improves cognitive function in Alzheimer’s disease model mice

5. 第 36 回日本分子生物学会年会 (神戸、2013

12/3-12/5)

(ポスター発表)

Sugako Oka, Julio Leon, Masaaki Hokama, Atsuhisa Katogi, Kunihiko Sakumi, Tomomi Ide, Dongchon Kang and Yusaku Nakabeppu
Expression of human mitochondrial transcriptional factor A (hTFAM) improves cognitive function in Alzheimer’s disease model mice

6. The Alzheimer’s Association International Conference 2013 (Boston, 2013 7/13-7/20)

(口頭発表)

Sugako Oka, Dongchon Kang and Yusaku Nakabeppu
Expression of human mitochondrial Transcriptional factor A improves cognitive function in a mouse model of Alzheimer’s disease

[図書] (計 0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

岡 素雅子 (OKA SUGAKO)
九州大学・生体防御医学研究所・
特任助教
研究者番号：80467894

(2) 研究分担者

康 東天 (KANG DONGCHON)
九州大学 医学系研究院 基礎医学部門
教授

- (3) 研究分担者
中別府 雄作 (NAKABEPPU YUSAKU)
九州大学・生体防御医学研究所・
教授
研究者番号：30180350