

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02188

研究課題名(和文)アルツハイマー病への移行機構における脳代謝調節経路の役割

研究課題名(英文)Roles of neural metabolic signaling pathway in transitional mechanism to AD

研究代表者

田口 明子 (Akiko, Taguchi)

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

研究者番号：80517186

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：1) 中年期2型糖尿病モデルマウスがA β の変化を伴わず認知機能の低下を発症する時、海馬の糖代謝調節経路主要調節因子の変化が連動することを見出した。2) 1型糖尿病に伴う認知機能障害は、2型糖尿病とは異なる機序を介して誘導されることが示唆された。3) 中年期の次世代型ADモデルマウスの認知機能障害でも海馬の当該因子の変化が見られた。4) 2型糖尿病付加ADモデルマウス海馬の変化は、A β の増加を伴わず悪化する傾向にあった。5) 正常な糖代謝機能を保持する老齢野生型マウスはA β 非依存の認知機能低下を呈する時、2型糖尿病同様に海馬の変化が付随することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、脳の糖代謝調節経路とA β 非依存の認知機能低下の関係および同経路とA β の関係を示した点で学術的意義が深い。これらの詳細なメカニズムについての今後の検討により、認知機能障害の新たな予防・治療法の開発に貢献する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We found that 1) type 2 diabetes (T2DM)-induced memory decline accompanied by alterations in glucose metabolism-related signaling components in the hippocampus is provoked by an amyloid beta (A β)-independent mechanism, 2) type 1 diabetes (T1DM)-induced memory deficit arises independently of the modification of glucose metabolism-related signaling factors and independently of A β , 3) hippocampal alterations in glucose metabolism-related signaling occur when middle-aged novel AD model mice show cognitive decline, 4) T2DM additively exacerbates cognitive impairment and alterations in hippocampal glucose metabolism-related signaling in middle-aged novel AD model mice, and 5) aged mice that have normal glucose metabolism display A β -unrelated memory impairment accompanied by alterations in hippocampal glucose metabolism-related signaling as well as T2DM model mice show.

研究分野：神経内分泌代謝学

キーワード：糖尿病 糖代謝調節 脳 認知機能 加齢 糖代謝調節経路 アルツハイマー病

様式 C-19、F-19-1、Z-19(共通)

1. 研究開始当初の背景

従来の認知症研究は、病気発症後を対象として既存仮説の精査を中心に進められてきたが、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。近年、2型糖尿病が認知症の危険因子であることが明らかとなり、認知機能と脳の糖代謝調節経路の関係に関心が高まっている。しかしながら、2型糖尿病に見られる糖代謝障害を伴い認知機能低下を呈する有用な動物モデルは知られていない。代表者らは、脳における糖代謝調節経路の主要調節因子が、寿命と老化の制御および神経変性疾患の発症に関与することを明らかにしていた。続いて代表者らは、糖代謝障害を伴い認知障害が進行する生理的2型糖尿病モデルとして、中年期以降の高脂肪食付加マウスの利用を確立し、本2型糖尿病モデルの脳における糖代謝調節経路主要調節因子に変化が生じることを予備データであるが見出した。さらに代表者らは、次世代型アルツハイマー(AD)モデルマウス(理研BSI西道グループとの共同研究)の脳でも2型糖尿病モデルマウスと類似の変化が生じていることを予備データであるが見出した。これらの経緯から、脳の糖代謝調節経路主要調節因子が認知機能調節に関与する可能性が考えられた。

2. 研究の目的

糖尿病は認知症発症の重要な危険因子であることが明らかとなり、認知機能と脳の糖代謝調節経路の関係に関心が高まっている。しかしながら、これらの関係を基礎研究として解析するための有用な動物モデルは知られていない。代表者らは、脳における糖代謝調節経路が寿命と老化の制御および神経変性疾患の発症に関与することを明らかにしていたが、さらに、糖代謝障害を伴い認知障害が進行する生理的2型糖尿病モデルとして、中年期以降の高脂肪食付加マウスの利用を確立した。これまでに、本モデルマウスおよび次世代型ADモデルマウス脳の糖代謝調節経路主要調節因子に類似の変化が生じることを見出している。本研究課題では、種々の認知機能障害モデルを用いて、認知機能と脳の糖代謝調節経路の関係を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

認知機能と脳の糖代謝調節経路の関係を明らかにするため、以下5項目の実験を実施した。(1)各種モデルの作成：解析に使用する各種モデル：a)糖代謝障害を有する認知機能障害モデル2種類：薬剤誘導性1型糖尿病モデルマウス、中年期以降の高脂肪食付加2型糖尿病モデルマウス、b)中年期以降の次世代型ADモデルマウス、c)中年期以降の2型糖尿病付加次世代型ADモデルマウス、d)老齢野生型マウスを作成・準備した。(2)代謝パラメーターの変化：加齢に伴う体重、血糖値、血中インスリン値、血中脂質値について精査し、グルコース負荷試験(GTT)、インスリン負荷試験(ITT)を実施する。(3)認知機能の変化：各種行動解析(オープンフィールド、T字水迷路、受動回避学習、Y字迷路試験、高架式十字迷路)を実施する。(4)海馬糖代謝調節シグナル経路の変化：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精査する。(5)認知症関連分子の変化：認知症関連分子であるアミロイドβ(Aβ)タンパク質の変化について免疫学的測定法を用いて精査する。

4. 研究成果

本研究から以下の結果が得られた。1) 2型糖尿病モデルマウスが中年期以降で認知機能の低下を発症する時、海馬のA β レベルに変化は見られなかったが、糖代謝調節経路主要調節因子群の変化が連動することを見出した。2) 1型糖尿病に伴う認知機能障害には海馬の糖代謝調節経路主要調節因子群およびA β の両者の変化は付随しなかったことから、2型糖尿病とは異なる障害誘導機序を介することが示唆された。3) 次世代型ADモデルマウスが中年期以降で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連動することを明らかにした。しかしながら、A β レベルの増加がすでに見られるが認知機能は正常である若齢期の次世代型ADモデルマウスの海馬では、糖代謝調節経路主要調節因子群の変化がすでに惹起されていることを突き止めた。4) 2型糖尿病を付加した次世代型ADモデルマウスの認知機能障害および脳代謝調節経路は、A β の増加を伴わず、それぞれ悪化・増加する傾向にあることが分かった。5) 老齢野生型マウスは、糖代謝パラメーターは正常にも関わらず、加齢に伴い認知機能低下を呈するが、この時、A β の増加を伴わず、2型糖尿病の場合と同様に海馬の糖代謝調節経路主要調節因子群の変化が付随することを明らかにした。これらの結果から、海馬の糖代謝調節経路主要調節因子群の変化は、糖代謝障害の有無とは関係無く誘導されるA β 非依存型認知機能低下の指標となる可能性が考えられる一方、ADにおいては、認知機能低下より以前に見られるA β の増加を反映するマーカーとなることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

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 β -Unrelated Memory Deficits and Elevation in A β 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 Tada H, Miyazaki T, Takemoto K, Jitsuki S, Nakajima W, Koide M, Yamamoto N, Taguchi A, Kawai H, Komiya K, Suyama K, Abe H, Sano A, Takahashi T.	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 Social isolation suppresses actin dynamics and synaptic plasticity through ADF/cofilin inactivation in the developing rat barrel cortex.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci. Rep.,	6. 最初と最後の頁 8471-8480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-08849-3.	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 田之頭大輔、田口明子	4. 巻 43(10)
2. 論文標題 糖尿病治療薬アクトスの認知症への応用	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Medical Science Digest.	6. 最初と最後の頁 2-4
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 無
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 田口明子	4. 巻 58 (5)
2. 論文標題 脳インスリンシグナルと認知機能障害	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医療の広場	6. 最初と最後の頁 4-6
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 無
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 , Kurata E, Fukuokaya W, Kawabe K, Takeuchi H, Kashiwada M, Nakazato M, Taguchi A	4. 巻 8(7)
2. 論文標題 Metformin treatment ameliorates diabetes-associated decline in hippocampal neurogenesis and memory via phosphorylation of insulin receptor substrate 1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio.	6. 最初と最後の頁 1104-1118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12436	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 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 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 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 Hishikawa N, Fukui Y, Sato K, Takemoto M, Yamashita T, Ohta Y, Abe K	4. 巻 15; 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 Fukui Y, Hishikawa N, Sato K, Nakano Y, Morihara R, 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 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 -

1. 著者名 Jiao Y, Shang J, Ohta Y, Yan H, 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 Neuroprotective Effects of Tocovid Pretreatment in a Mouse Stroke Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis.	6. 最初と最後の頁 2166-2174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis	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 Huang Y, Ohta Y, Shang J, Morihara R, Nakano Y, Fukui Y, Liu X, Shi X, Feng T, Yamashita T, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Suzuki E, Hasumi K, Abe K	4. 巻 27(11)
2. 論文標題 Antineuroinflammatory Effect of SMTP-7 in Ischemic Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis.	6. 最初と最後の頁 3084-3094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis	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 Morihara R, Yamashita T, Liu X, Nakano Y, Fukui Y, Sato K, Ohta Y, Hishikawa N, Shang J, Abe K	4. 巻 96(10)
2. 論文標題 Protective effect of a novel sigma-1 receptor agonist is associated with reduced endoplasmic reticulum stress in stroke male mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 1707-1716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jnr.24270	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 Shi X, Ohta Y, Shang J, Morihara R, Nakano Y, Fukui Y, Liu X, Feng T, Huang Y, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Suzuki E, Hasumi K, Abe K	4. 巻 96(12)
2. 論文標題 Neuroprotective effects of SMTP-44D in mice stroke model in relation to neurovascular unit and trophic coupling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 1887-1899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jnr.24326	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 田口明子、櫻井 孝	4. 巻 112, 10(7)
2. 論文標題 高齢者糖尿病におけるアルツハイマー病の発症機構と病態特性 脳インスリンシグナル関与の可能性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 月刊 糖尿病	6. 最初と最後の頁 38-42
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 Hirai T, Mitani Y, Kurumisawa K, Nomura K, Wang W, Nakashima K, Inoue M	4. 巻 164
2. 論文標題 Berberine stimulates fibroblast growth factor 21 by modulating the molecular clock component brain and muscle Arnt-like 1 in brown adipose tissue	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem. Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 165-176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.bcp.2019.04.017	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42件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 田口明子.
2. 発表標題 糖尿病と認知症を結ぶ潜在的経路としての脳インスリンシグナルの機能.
3. 学会等名 第30回日本老年学会総会、第59回日本老年医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田口明子.
2. 発表標題 糖尿病関連疾患として捉える認知症の誘導機構における脳インスリンシグナルの関与.
3. 学会等名 関西医科大学Diabetes Research Forum (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Daisuke Tanokashira, Wataru Fukuokaya, Akinori Tokunaga, Tamiko Saji, Eiko Kurata, and Akiko Taguchi.
2. 発表標題 Neural insulin signaling correlates with diabetes-related cognitive impairment.
3. 学会等名 Cell Symposia-Metabolic Disease Therapies (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akiko Taguchi.
2. 発表標題 Altered neural insulin signaling correlates with both age and diabetes-related cognitive impairment.
3. 学会等名 The International Symposium on Dementia 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tada H, Tokunaga A, Tanokashira D, Kashiwada M, Saji T, Imai M, Taguchi A.
2. 発表標題 Analysis of synaptic insulin signaling in the hippocampus and prefrontal cortex in diabetes-associated cognitive impairment.
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tokunaga A, Tada H, Tanokashira D, Saji T, Kashiwada M, Taguchi A.
2. 発表標題 Mechanisms linking between impaired hippocampal insulin signaling and diabetes-associated cognitive dysfunction.
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田之頭大輔、徳永暁憲、多田敬典、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子.
2. 発表標題 糖尿病に付随する脳インスリンシグナルの変容がアルツハイマー病態に与える影響.
3. 学会等名 第26回海馬と高次脳機能学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 徳永暁憲、多田敬典、田之頭大輔、佐治多美子、柏田舞波、田口明子.
2. 発表標題 糖尿病モデル動物を用いた認知機能障害発症機序の解析.
3. 学会等名 第26回海馬と高次脳機能学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田之頭大輔、徳永暁憲、多田敬典、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子.
2. 発表標題 糖尿病による脳インスリン様シグナルを介したアルツハイマー病態増悪化機構の検討.
3. 学会等名 第32回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田之頭大輔、福岡屋航、倉田栄子、中里雅光、田口明子.
2. 発表標題 神経細胞新生に対する糖尿病薬の効果についての検討 The effect of diabetes drug on adult hippocampal neurogenesis.
3. 学会等名 第13回成体脳のニューロン新生懇談会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田之頭大輔、徳永暁憲、多田敬典、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子.
2. 発表標題 糖尿病に伴う脳インスリン様シグナル変容がアルツハイマー病態に与える影響.
3. 学会等名 第36回認知症学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田之頭大輔、徳永暁憲、多田敬典、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子.
2. 発表標題 糖尿病によるアルツハイマー病態増悪化メカニズムの検討
3. 学会等名 第32回日本糖尿病肥満動物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳永暁憲、多田敬典、田之頭大輔、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子.
2. 発表標題 糖尿病モデル動物を用いた認知機能障害発症機構の解析.
3. 学会等名 第32回日本糖尿病肥満動物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井萌乃、田之頭大輔、倉田栄子、福岡屋航、柏田舞波、中里雅光、田口明子.
2. 発表標題 メトフォルミンが海馬依存的認知機能へ与える影響についての検討.
3. 学会等名 第32回日本糖尿病肥満動物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 多田敬典、徳永暁憲、田之頭大輔、柏田舞波、佐治多美子、田口明子.
2. 発表標題 糖尿病に伴う脳内糖代謝シグナル活性異常を介したシナプスを起点とする認知機能障害誘導メカニズムの解析.
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018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 Global Summit on Neuroscience and Neuroimmunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akiko Taguchi, Daisuke Tanokashira, Yusuke Fukui, Mana Kashiwada, Kimi Takei, Megumi Maruyama
2. 発表標題 Chronic therapy with metformin enhances adult neurogenesis and memory function via hippocampal IRS1 signaling independent of the hypoglycemic effect
3. 学会等名 FASEB Nutrient Sensing and Metabolic Signaling (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daisuke Tanokashira, Yusuke Fukui, Mana Kashiwada, Kimi Takei, Megumi Maruyama, Shunsuke Satoh, Takashi Saito, Takaomi C. Saïdo, Akiko Taguchi
2. 発表標題 Involvement of hippocampal insulin signaling in deterioration mechanisms of Alzheimer's disease with type 2 diabetes
3. 学会等名 Society for Neuroscience 48th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田口 明子
2. 発表標題 生活習慣病と認知機能の関係解明に向けて 糖代謝シグナルをインターフェイスとした加齢関連疾患モデルの解析
3. 学会等名 B6J Aged研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田口明子
2. 発表標題 認知機能障害と大脳インスリンシグナル -脳のインスリン抵抗性とは何か?
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田之頭大輔、佐藤駿介、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、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を介した糖尿病による認知症誘導機構の検討
3. 学会等名 第55回日本臨床分子医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田之頭大輔、福井裕介、柏田舞波、竹井喜美、丸山めぐみ、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 2型糖尿病による脳IRSsシグナル変容を介したアルツハイマー病態増悪化メカニズムの検討
3. 学会等名 第33回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2018年

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

1. 発表者名 田之頭大輔、福井裕介、柏田舞波、竹井喜美、丸山めぐみ、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 糖尿病を伴うアルツハイマー病態増悪化機構における海馬インスリンシグナルの関与
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田之頭大輔、福井裕介、柏田舞波、竹井喜美、丸山めぐみ、榊原幹雄、田口明子
2. 発表標題 糖尿病治療薬による海馬インスリンシグナルを介した認知機能障害改善機構
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田之頭大輔、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 アルツハイマー病発症および増悪化メカニズムにおける海馬IRS 2シグナルの関与
3. 学会等名 第15回成体脳ニューロン新生懇談会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田之頭大輔、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 海馬IRS2シグナルを介するアルツハイマー病発症・増悪メカニズムの検討
3. 学会等名 第33回日本糖尿病・肥満動物学会
4. 発表年 2019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 2019 (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 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連関
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

〔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	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・統合加齢神経科学研究部・研究員 (83903)	2017年4月から2019年3月まで
研究分担者	福井 裕介 (FUKUI Yusuke) (60824802)	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 (83903)	2018年4月から2019年3月まで
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・統合加齢神経科学研究部・研究員 (83903)	2019年4月から2020年3月まで
研究協力者	田之頭 大輔 (Daisuke TANOKASHIRA) (80724575)	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 (83903)	2019年4月から2020年3月まで
研究協力者	柏田 舞波 (KASHIWADA Mana)	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・研究補助員 (83903)	
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・統合加齢神経科学研究部・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・統合加齢神経科学研究部・研究補助員 (83903)	