

令和 5 年 10 月 27 日現在

機関番号：83903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17954

研究課題名（和文）脳インスリンシグナルを指標とした糖尿病によるアルツハイマー病発症誘導機構の検討

研究課題名（英文）Onset mechanism of Alzheimer's disease caused by diabetes focusing on alteration in cerebral insulin signaling

研究代表者

田之頭 大輔（Tanokashira, Daisuke）

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・外来研究員

研究者番号：80724575

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：中年期の次世代型アルツハイマー病（AD）モデル（APPKI）マウスに2型糖尿病（DIO）を誘導したDIO-APPKIマウスはDIOの代謝異常に対して抵抗性を示すが、認知機能は、普通食APPKIマウスやDIOマウスに比べ悪化傾向にあることが判った。この時、海馬依存的な認知機能に関連する海馬の神経細胞新生の若齢期から見られた低下がなお一層有意に減少していた。さらに、AD患者死後脳で発見されDIOマウスの認知機能低下に連動して上昇する海馬の糖代謝シグナル調節分子の修飾変化は、当該マウス海馬でさらに亢進することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病が認知症のリスク要因であることが広く知られるようになってきたが、認知機能と糖代謝経路のつながりを説明する詳細な分子機序については解明されておらず、適切なモデル動物系も確立されていなかった。次世代型ADモデルマウスに高脂肪食付加により2型糖尿病を誘導して作製したDIO-APPKIマウスは、世界ではまだ報告が無い新しいモデルマウスである。そのため、本モデルマウスの解析から得られた成果は、従来の認知症研究では見つからなかった新たな発見となり、認知症の新しい治療法や治療薬の開発に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We found that type 2 diabetes (DIO)-induced new Alzheimer's disease (AD) model (APPKI) mice (DIO-APPKI mice) were resistant to metabolic abnormalities induced by DIO, but their cognitive function tended to worsen compared to normal diet APPKI and DIO mice. Meanwhile, the reduction in hippocampal neurogenesis, which is associated with hippocampus-dependent cognitive function, was even more significantly reduced in these mice. Furthermore, changes in the modification of glucose metabolism signal component molecule, which were found in the postmortem brains of AD patients and increased in association with cognitive decline in DIO mice, were further enhanced in the hippocampus of these mice.

研究分野：神経科学

キーワード：認知症 アルツハイマー病 糖尿病 糖代謝調節経路

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

従来のAD研究は、疾患発症後を対象にアミロイドβのような既知の原因仮説を基盤に進められてきたが、これらを指標にした多くの臨床治験は現在までのところ失敗に終わり、AD研究は見直しを迫られている。近年、海外認知症疫学研究報告に続き、我が国の久山町研究からも糖代謝障害がアルツハイマー病(AD)の重要な危険因子であることが報告されており、認知機能障害を中枢神経特異的な変化として考えるだけでなく、身体全体の変化として捉える必要があると考えられるようになってきている。また現在、認知症の根本的治療薬が存在しないことから、認知機能低下が発症する前段階を研究対象とし、病態発症までの経時的变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。

2. 研究の目的

超高齢化社会への進展に伴う認知症患者数の大幅な増加は、大きな社会問題になることが予想されるが、未だ認知症発症機序は不明であり、本質的な認知機能障害の治療薬も存在しない。近年の研究から、糖尿病は認知症の危険因子となることが示されており、糖尿病による認知症発症誘導機序の解明が、本疾患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。我々はこれまでに、糖代謝調整経路主要調節分子であるインスリンシグナル主要調節分子の脳での欠損が、寿命の延長や神経変性疾患モデルマウスの症状を改善させることを明らかにしており、さらに最近の我々の研究結果から、認知機能障害を示す2型糖尿病マウスの脳におけるインスリンシグナル主要調節分子が亢進することを突き止めている。これらの結果から糖尿病と認知機能障害を結ぶ分子経路の一つとして脳インスリンシグナルが重要な役割を果たすことが示唆されるが、認知症の発症や病態の進行に脳インスリンシグナルがどのように関与するかは明らかではない。本研究では、ADの認知機能低下の発症前段階に注目し、糖代謝異常が認知機能および脳インスリンシグナルに与える影響についての解析から、ADの新たな予防法・治療法の開発へと繋がる可能性について検討する。

3. 研究の方法

(1) 基礎解析

- ① ADモデルとして、次世代型ADモデルマウスであるAPPKIマウスを使用する。
- ② 認知機能は複数の行動試験を組み合わせたバッテリー行動試験で解析する(オープンフィールド試験、高架式十字迷路試験、Y字迷路試験、T字水迷路試験、モリス水迷路試験、受動回避試験等)。
- ③ 認知機能の変化と正の相関を示すことが知られている海馬の神経細胞新生とその後の細胞分化を免疫組織学的に解析し、評価する。
- ④ 行動試験に対応した脳部位および糖代謝関連末梢臓器の糖代謝調節シグナル構成分子の変化およびミトコンドリアや小胞体、オートファゴソームなどの細胞内小器官の変化を分子生物学、生化学、および組織学の各種手法により解析する。

- ⑤ 代謝の変化として、体重、血糖値、血中インスリン値、グルコース耐性試験およびインスリン耐性試験について解析を行う。
- ⑥ 既知のAD関連因子(アミロイド β , tau)についても生化学・免疫組織学的に解析し評価する。

(2)糖代謝異常付加による解析

野生型マウス、APP KI マウスの各種マウスに生後4週齢から60%kcal 脂肪含有高脂肪食(High fat diet, HFD)を与え2型糖尿病を誘導した群と普通食(Normal diet, ND)を与えた群(WT:ND, APP KI:ND, WT:HFD, APP KI:HFD)を作製し、(1)基礎解析の②-⑥項目について検討する。

4. 研究成果

高脂肪食付加により2型糖尿病(DIO)を誘導した中年期DIO-APPKIマウスは、2型糖尿病による糖代謝異常に対して抵抗性を示すと共に、本マウスの血中脂質の値も2型糖尿病モデルマウスに比べ有意に抑えられていた。しかしながら、中年期DIO-APPKIマウスの認知機能は、普通食APPKIマウスやDIOマウスに比べ悪化傾向にあることが判った。加えて、海馬依存的な認知機能に関連する海馬の神経細胞新生の若齢期から見られた低下がなお一層有意に減少しており、さらに、AD患者死後脳で発見されDIOマウスの認知機能低下に連動して上昇する海馬の糖代謝シグナル調節分子の修飾変化も当該マウス海馬でさらに亢進することを見出した。しかしながら、この時、アミロイド β の増加は観察されなかった。これらの結果から、2型糖尿病により誘導あるいは促進される認知機能低下および海馬に関連する機能低下と変化の亢進は、糖代謝調節とは独立して惹起され、2型糖尿病が脳へ与える直接的な有害作用に起因する事が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tanokashira D, Kurata E, Fukuokaya W, Kawabe K, Kashiwada M, Takeuchi H, Nakazato M, Taguchi A.	4. 巻 Volume 8, issue 11
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 1882-1883
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 Tanokashira D, Fukuokaya W, Taguchi A.	4. 巻 Volume 14, Issue 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, 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 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 Biochem Biophys Res Commun.	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

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Daisuke Tanokashira, Yusuke Fukui, Wei Wang, Megumi Maruyama, Chiemi Kuroiwa, Takashi Saito, Takaomi C. Saïdo, 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～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～2020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 2019年～2020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型糖尿病による脳インスリンシグナル変容を介した認知機能障害増悪メカニズムの検討
3. 学会等名 第27回海馬と高次脳機能学会
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、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, 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, 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 D. TANOKASHIRA, Y. FUKUI, M. KASHIWADA, K. TAKEI, M. MARUYAMA, S. SATO, T. SAITO, T. C. SAIDO, A. 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
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, 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, 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 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

〔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 (Akiko Taguchi) (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)	

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
---------	---------