

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20300124

研究課題名（和文） アルツハイマー病におけるシナプス変性のメカニズムの解明

研究課題名（英文）

Analysis of the mechanism of pathological synaptic alterations in Alzheimer's disease

研究代表者

木下 彩栄（KINOSHITA AYAE）

京都大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：80321610

研究成果の概要（和文）：

糖尿病に関係するインスリンシグナルが家族性アルツハイマー病原因たんぱく質PS1の局在や形態に与える影響を解明した。さらに、アルツハイマー病のモデルマウスであるAPPトランスジェニックマウスに高脂肪食を与えて糖尿病の状態を作成した。高脂肪食を与えたマウスは通常の食餌を与えたマウスに比べて記憶力の著しい低下を呈し、糖尿病がアルツハイマー病の悪化因子であることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

We investigated the pathological mechanisms caused by mutations of Presenilin 1, a responsible protein for familial Alzheimer's disease(AD). We focused on insulin signaling as an influential factor of PS1 and revealed its effect on the localization and conformation of PS1. Our result showed that insulin inhibited GSK3 beta activation, thus leading to inhibition of PS1 phosphorylation and that insulin signaling is involved in the translocation of PS1 to the cell surface and its cleavage functions. Furthermore, we found that insulin receptor, IR, is cleaved by PS1, then its intracellular domain translocates to the nucleus, which activates transcription of Akt. Taken together, we conclude that insulin signaling is modulated by PS1. Next, we created a novel AD model mouse with diabetic condition by giving high fat diet to APP Tg mouse. This mouse showed a marked impairment of short-term memory, suggesting that diabetes is an aggravating factor for AD.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|------|------------|-----------|------------|
| 20年度 | 6,800,000 | 2,040,000 | 8,840,000 |
| 21年度 | 4,700,000 | 1,410,000 | 6,110,000 |
| 22年度 | 3,700,000 | 1,110,000 | 4,810,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 15,200,000 | 4,560,000 | 19,760,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学、神経解剖学・神経病理学

キーワード：アルツハイマー病、老化、神経変性、シナプス、認知症

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病の病態に極めて密接に関係している原因遺伝子プレセニリン PS1 は、シナプス蛋白を含む多彩な膜タンパク質を切断する働きをする。さらに、アルツハイマー病において、病態に極めて強い関与が疑われている A β の oligomer がシナプスを障害することが明らかになり、ますますアルツハイマー病におけるシナプス病変への注目が集まっている。

2. 研究の目的

申請者らは、アルツハイマー病でシナプス変性が初期より見られることより、これまで PS1 のシナプス蛋白制御機構に着目して研究をすすめてきた。興味深いことに、家族性アルツハイマー病を起こす変異 PS1 では、シナプス蛋白の切断機構が障害されている。われわれは、これまで特に、興奮性シナプスのシナプス前部と後部を接着する機能をもつ N-cadherin の切断に着目して研究をすすめてきた。本研究計画では、こうした重要な機能を持つ PS1 の制御因子を解明し、アルツハイマー病における病態を探る一助としたい。

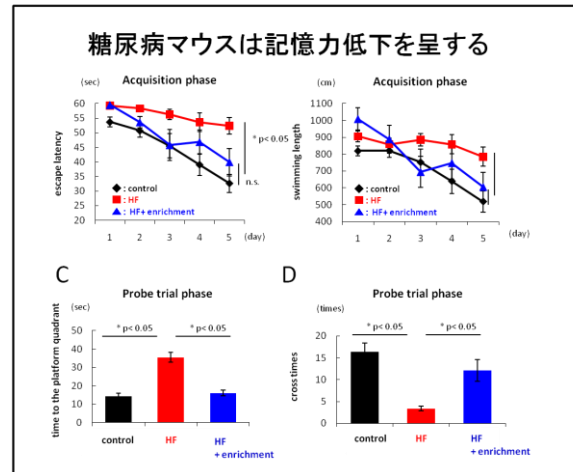
3. 研究の方法

アルツハイマー病の危険因子として糖尿病が注目されている。そこで、PS1 の制御因子としてインスリンシグナルに焦点をあてた。インスリンシグナルによって PS1 がどのような制御を受けるのかを分子生物学的に明らかにした。さらに、その結果を生体で検証するために糖尿病モデルマウスを作製した。

4. 研究成果

われわれは、PS1 に影響を与える因子として、糖尿病に関係するインスリンシグナルに着目し、インスリンシグナルが PS1 の局在や形態に与える影響を解明した。その結果として、インスリンにより GSK3 β の活性化が抑制され、PS1 のリン酸化が抑制されることがわかった。これにより、PS1 の細胞膜表面への局在や切断機能が調節を受けていることが明らかになった。さらに PS1 の基質として新たに同定された Insulin receptor の切断に焦点を当てて解析を行った。この結果、Insulin receptor は PS1 によって切断された後に、細胞内成分が核へ移行し、Akt の転写を活性化させることが明らかになった。これにより、インスリンシグナルは PS1 を介してフィードバック制御を受けていることが示唆された。つまり、アルツハイマー病の原因タンパク質である PS1 は糖代謝に深い関係があるインスリンシグナルの制御を受けているということを示唆された。

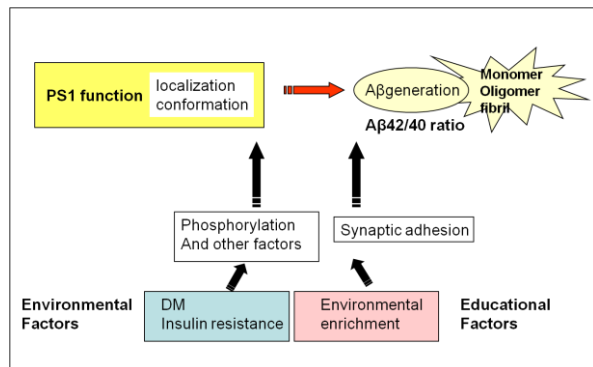
とができた。この結果を踏まえて、アルツハイマー病のモデルマウスである APP トランスジェニックマウスに高脂肪食を与えて糖尿病の状態を作り出し、記憶に対する影響を見た。その結果、高脂肪食を与えたマウスは通常



の食餌を与えたマウスに比べて Morris 水迷路試験において記憶力の著しい低下を呈しており（上図の赤で記す）、糖尿病が実際にアルツハイマー病の悪化因子であることが明らかになった。

さらに、高脂肪食を与えたマウスに運動介入をすることで、上記の状態が改善されることを確認し、自発的なわずかな運動でも、脳内の老人斑の沈着が減少して認知機能が改善することがわかった（上図の青で記す）。これにより、アルツハイマー病における糖尿病への介入の意義を明らかにした。

これらの結果得られた我々の研究の位置づけ



を下図に示す。インスリンシグナルは上記のように PS1 の上流に位置し、その機能を制御している可能性がある。

これらより、孤発性のアルツハイマー病の発症要因に糖尿病をはじめとした生活習慣病が関与していることが強く示唆された。

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 12 件)

1. Megumi Asada-Utsugi, Kengo Uemura, Yashuha Noda, Akira Kuzuya, Masato Maesako, Koichi Ando, Masakazu Kubota, Kiwamu Watanabe, Makio Takahashi, Takeshi Kihara, Shun Shimohama, Ryosuke Takahashi, Oksana Berezovska and Aya Kinoshita J Neurochemistry N-cadherin enhances APP dimerization at the extracellular domain and modulates Abeta production. J Neurochemistry (accepted) (査読有)
2. Masato Maesako, Kengo Uemura, Akira Kuzuya, Megumi Asada, Kazuki Sasaki, Kiwamu Watanabe, Koichi Ando, Masakazu Kubota, Takeshi Kihara and Aya Kinoshita. Presenilin regulates insulin signaling via gamma-secretase independent mechanism. J Biological Chemistry (in press) (査読有)
3. Kuzuya A, Kinoshita A, Uemura K. Insight into 'synaptopathy' in Alzheimer's disease: From lifestyle to PS1/N-cadherin interaction. Alzheimer's Disease Research Journal 2011 (in press) (査読有)
4. Ando K, Uemura K, Kuzuya A, Maesako M, Asada-Utsugi M, Kubota M, Aoyagi N, Yoshioka K, Okawa K, Inoue H, Kawamata J, Shimohama S, Arai T, Takahashi R, Kinoshita A. N-cadherin regulates p38 MAPK signaling via association with JNK-associated leucine zipper protein: implications for neurodegeneration in Alzheimer disease. J Biol Chem 286: 7619-7628, 2011 (査読有)
5. Maesako M, Uemura K, Kubota M, Hiyoshi K, Ando K, Kuzuya A, Kihara T, Asada M, Akiyama H, Kinoshita A. Effect of glycogen synthase kinase 3 β -mediated presenilin 1 phosphorylation on amyloid β production is negatively regulated by insulin receptor cleavage. Neuroscience 177: 298-307, 2011 (査読有)
6. Maesako M, Uemura K, Kubota M, Ando K, Kuzuya A, Kihara T, Kinoshita A. Insulin regulates Presenilin1 localization via PI3K/Akt signaling. Neurosci Lett. 483:157-161, 2010 (査読有)
7. Nakazora N, Matsumine A, Iino T, Hasegawa M, Kinoshita A, Uemura K, Niimi R, Uchida A, Sudo A. The cleavage of N-cadherin is essential for chondrocyte differentiaten. Biochem Biophys Res Commun 400:493-499, 2010 (査読有)
8. Aoyagi N, Uemura K, Kuzuya A, Kihara T, Kawamata J, Shimohama S, Kinoshita A, Takahashi R. PI3K inhibition causes the accumulation of ubiquitinated presenilin 1 without affecting the proteasome activity. Biochem Biophys Res Commun. 391:1240-5, 2010 (査読有)
9. Uemura, K., Lill CM, Banks M, Aoyagi N, Ando, K., Kubota M, Kihara T, Nishimoto T, Sugimoto H, Takahashi R, Hyman BT, Shimohama S, Berezovska O, *Kinoshita, A.: N-cadherin-based adhesion enhances A β release and decrerased A β 42/40 ratio. J Neurochem 156:350-360, 2009 (査読有)
10. Kitaguchi H, Tomimoto H, Ihara M, Shibata M, Uemura K, Kalara RN, Kihara T, Asada-Utsugi M, Kinoshita A, Takahashi R: Cronic cerebral hypoperfusion accelerates amyloid β deposition in APPSweInd transgenic mouse. Brain Research 1294:202-10, 2009 (査読有)
11. 保利美也子、久保田正和、*木下彩栄 Skype と webcamera を利用した在宅認知症患者とその家族への支援 癌と化学療法 35:46-47, 2008 (査読無)
12. 植村健吾、安藤功一、久保田正和、*木下彩栄 γ セクレターゼとシナプス機能. Cognition and Dementia 7:46-54, 2008 (査読無)

[学会発表] (計 6 件)

1. 前迫真人、植村健吾、佐々木和樹、安藤功一、葛谷聡、浅田めぐみ、久保田正和、秋山治彦、木下彩栄. インスリンシグナルが PS1 に与える影響の解明. 日本認知症学会 2010年11月6日(名古屋)
2. Kinoshita A. Presenilin1, a causative gene for Alzheimer's disease, is regulated by insulin. International Conference for Alzheimer's disease (Peking University). 2010年10月23日 (中国北京)
3. 浅田めぐみ、植村健吾、葛谷聡、山田奈央、前迫真人、安藤功一、渡辺究、久保田正和、Oksana Berezovska, Brad Hyman, 下浜俊、高橋良輔、木下彩栄. APP シスダイマー化における N-cadherin、ネクチン1の影響 神経科学学会(神戸) 2010年9月2日
4. 前迫真人、植村健吾、久保田正和、安藤功一、葛谷聡、山田奈央、浅田めぐみ、秋山治彦、木下彩栄. Effects of Presenilin 1 phosphorylation on Insulin Receptor. 神経科学学会(神戸) 2010年

9月2日

5. Koichi A, Maesako M, Asada M, Aoyagi N, Kubota M, Kuzuya A, Uemura K, Kawamata J, Takahashi R, Kinoshita A. Analysis of N-cadherin interacting proteins in Alzheimer's disease. International Conference of Alzheimer's disease. 2010年7月12日(米国ハワイ州)
6. 木下彩栄、前迫真人、浅田めぐみ、葛谷聡、安藤功一、久保田正和、植村健吾、秋山治彦 インスリンシグナルがプレセニリンの局在・機能に与える影響の解明 日本神経学会総会 2010年5月20日 (東京)

〔図書〕(計2件)

1. 木下彩栄 老年性認知症「外来診療ハンドブック」日経メディカル p200-203, 2010年
2. 木下彩栄 老年性認知症「ガイドライン外来診療 2009」日経メディカル p395-400, 2009年

〔その他〕

ホームページ等

http://www.med.kyoto-u.ac.jp/J/grad_school/introduction/5132/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木下 彩栄 (KINOSHITA AYAE)
京都大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：80321610

(2) 研究分担者

久保田 正和 (KUBOTA MASAKAZU)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：80452267