

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04137

研究課題名(和文) グリア細胞代謝調節経路を介した栄養恒常性・認知機能調節機構の解明

研究課題名(英文) Mechanisms of nutrient homeostasis and cognitive functions through metabolic pathways in glial cells

研究代表者

田口 明子 (Taguchi, Akiko)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・研究所 ジェロサイエンス研究センター・部長

研究者番号：80517186

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：(1)若齢期の欠損マウスでは、耐糖能異常が誘導された。(2)海馬の神経細胞新生の低下と空間認知障害が観察された。(3)アストロサイトには、老化様形態変化が観察された。(4)ミトコンドリア関連因子について有意な発現変動が観察された。(5)骨格筋では関連シグナル分子の異常な活性化変動が生じていた。(6)脳の栄養エネルギー輸送経路において、各種トランスポーターと乳酸の有意な変化が観察された。(7)老齢期では、耐糖能に変化は観察されなかった。これまでの解析から、アストロサイトIRS1は、体系的な糖代謝制御と認知機能調節に関与し、その機能は、加齢に伴い変化する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、新規作製した変異マウスの解析を通じて、アストロサイトIRS1が関与する新たな栄養エネルギー代謝・認知機能調節機構の可能性に迫るもので、学術的独自性が高い内容である。本研究成果において、従来の認知症研究では発見されなかった新たな代謝・認知機能調節機構の存在が示唆されたことから、認知機能障害の予防・治療法の開発へと発展することに期待がもたれる。

研究成果の概要(英文)：We have found that (1) abnormal glucose tolerance occurred in young deficient mice, (2) decreased hippocampal neurogenesis and impaired spatial memory were observed, (3) age-like morphological changes were observed in astrocytes, (4) significant expression changes were observed for mitochondria-related factors, (5) aberrant activation changes of factor-related to insulin signaling were observed in skeletal muscle, (6) significant changes in various transporters and lactate were observed in the nutrient energy transport pathway in the brain, and (7) no changes in glucose tolerance were observed in old age. These results indicate that the astrocyte IRS1 is involved in the regulation of systematic glucose metabolism and cognitive function, and that its function may change with age.

研究分野：神経内分泌

キーワード：インスリンシグナル アストロサイト 認知機能 栄養エネルギー代謝 トランスポーター 耐糖能 老化

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会の到来に伴う予備群を含む認知症患者の増加は、重大な社会問題となることから、認知症の根本的な誘導発症機構の解明と有効な予防・治療法の開発が急務とされる。近年、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事に伴い、糖代謝調節経路インスリンシグナルの脳での役割と認知機能との関係に関心が高まっており、根本的な認知症発症機序解明の手がかりとなることに期待が持たれている。

これまでに代表者らは、インスリンシグナルの主要調節因子である IRS タンパク質ファミリーの中でも IRS2 が寿命や老化制御、認知機能調節および AD やハンチントン病 (Huntington disease: HD) などの神経変性疾患の発症に関与することを明らかにしてきた (Science 2007; Science 2008; BBRC 2009; FASEB J 2009; J Clin Invest 2012)。一方で、IRS1 の脳での機能は不明であったが、近年、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) 患者の剖検脳から、インスリンシグナルの主要調節分子であるインスリン受容体基質 1 (Insulin Receptor Substrate1: IRS1) の特異的 Ser 残基のリン酸化変化が発見された。代表者らは、この脳 IRS1 の特異的变化が、アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) 変化が関与しない糖尿病や加齢に伴う認知機能低下に連動する一方で、AD では、認知機能変化以前に見られる  $A\beta$  の蓄積に関与する可能性を明らかにした (FEBS Open Bio 2018; Neural Regen Res. 2019; Nutrients 2019)。しかしながら、この脳 IRS1 の特異的变化は、脳のどのような細胞種で生じているのか、さらに、障害の原因であるか結果であるかは不明である。

## 2. 研究の目的

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事に伴い、糖を含む栄養代謝を調節するインスリンシグナルの脳での役割と認知症の関係が示唆されている。

実際に、AD 患者死後脳で IRS タンパク質ファミリーの中の IRS1 の特異的 Ser 残基のリン酸化変化が発見されたが、この脳 IRS1 の特異的变化は、脳のどのような細胞種で生じているのか、さらに、障害の原因であるか結果であるか分かっていない。当初、脳神経特異的 IRS1 の欠損が脳機能へ顕著な変化を誘導しないことが判明したが、一方で、IRS1 の Ser リン酸化変化を連動し認知機能低下を呈する 2型糖尿病モデルマウスで、脳のエネルギー栄養代謝調節を担うアストロサイトに顕著な変化が観察された事から、代表者らは、アストロサイトの IRS1 欠損が齎す影響について着目した。作製した成体アストロサイト特異的 IRS1 欠損マウスを用いた予備解析から、本欠損マウスが若齢期で糖代謝異常を呈する事を見出した。本研究では、当該マウスの解析を通じ、脳・全身のエネルギー栄養代謝および認知機能の調節において、アストロサイトの IRS1 が果たす生理的および病理学的役割を明らかにし、新たな栄養代謝・認知機能調節機構の存在の可能性を明らかにする事を目的とする。

## 3. 研究の方法

Tx-inducible-hGFAP-CreER<sup>T2</sup> マウス (Jackson laboratory より購入) と fIRS1/ fIRS1 マウスの交配後、タモキシフェン誘導により作製した成体アストロサイト特異的 IRS1 欠損 (GFAP-IRS1KO) マウスについて以下の解析を行う。若齢期で表現型が観察されない場合は、老齢期までの生存期間について、加齢に伴う変化を観察する。

1) エネルギー栄養代謝の解析: アストロサイトにおける IRS1 の欠損が全身の栄養エネルギー代謝に与える影響について検討するため、欠損マウスの代謝パラメーター (体重、血糖値、

血中インスリン値、耐糖能等) について、経時的に解析を行う。

2) 行動解析: アストロサイト IRS1 の欠損が認知機能を含む脳機能へ与える影響について検討するため、各種行動テストバッテリーによる解析 (オープンフィールド試験、高架式十字迷路試験、T字水迷路試験、Y迷路試験、受動回避試験等) を行う。

3) 海馬神経細胞新生についての解析: 海馬神経細胞新生の変動は、海馬に関連する認知機能の変化と正の相関を示すことが知られているため、当該マウスの海馬神経細胞新生について、特異的マーカー変化を免疫組織学的に解析し評価する。

4) 神経炎症についての解析: 老化や糖尿病は神経炎症を惹起する事から、認知症を含む神経変性疾患の発症に関係する事が知られている。当該マウスには糖代謝異常が観察されることから、神経炎症が惹起される可能性が考えられる。アストロサイト IRS1 の欠損が自身の機能およびミクログリアへ与える影響について、各々に対する特異的抗体を用いた免疫組織学的手法によって解析し評価する。

5) インスリンシグナル構成分子についての解析: インスリン標的組織のインスリンシグナルの変化は、老化や糖尿病に連動して広く観察される。当該マウスの脳および末梢組織 (肝臓、骨格筋など) のインスリンシグナル構成分子について、分子生物学・生化学的および組織学的手法を用いて解析する。

6) 細胞内小器官と既知認知症関連因子についての解析: インスリンシグナルは、特にミトコンドリアの機能調節に関与し、細胞・組織の形態に影響を与える事が知られていることから、当該マウスのアストロサイトを含む脳、末梢組織におけるミトコンドリア関連マーカー変化を分子生物学・生化学的および組織学・形態学的手法により解析する。

7) アストロサイトを介した脳の栄養エネルギー代謝経路についての解析: アストロサイト IRS1 の欠損が、脳の栄養エネルギー代謝に与える影響について検討するため、グルコーストランスポーター、ケトンを含むモノカルボン酸トランスポーター、L-乳酸量等の変化について生化学的に解析・測定する。

#### 4. 研究成果

(2020 年度)

アストロサイトは脳のエネルギー栄養代謝調節を担う中心的役割を果たしているが、当該細胞における糖代謝シグナルの機能は不明である。この疑問を解決するため、我々は、アストロサイト特異的糖代謝シグナル分子欠損マウスを作製した。当該変異マウスの体重変化を含む外見および自発行動量に変化は見られず、若齢期において、インスリン感受性に異常は観察されなかったが、有意な耐糖能異常が生じることが分かった。この時、海馬の記憶学習能に関与する神経細胞新生にも変化が生じており、加えて、海馬のミトコンドリア関連因子にも有意な変化が観察された。

(2021 年度)

Glial fibrillary acidic protein (GFAP) 陽性アストロサイトにおける当該シグナル分子の欠損が海馬に関連する空間認知機能に影響を与える時、海馬のアストロサイトと神経細胞に発現するグルコーストランスポーター、モノカルボン酸トランスポーターの各々のレベルが有意に変化していることを見出した。この時、神経炎症についてミクログリアの発現および活性化に変化は見られなかったが、アストロサイトでは老化様の形態変化が生じていることを確認した。一方、栄養エネルギー代謝シグナルの変化については、インス

リン標的分子である肝臓および骨格筋のインスリンシグナルおよび筋肉に発現するグルコーストランスポーターレベルに有意な変化は見られなかったが、アストロサイトにおける当該シグナル分子の欠失は、筋量の調節に関与するエネルギーセンサー分子の骨格筋での活性化に影響を与えることが明らかになった。

(2022 年度)

当該欠損マウスの若齢期から老齢期に至る随時血糖値に異常は見られなかったが、若齢期で耐糖能異常を呈し、この時、海馬依存のおよび海馬前脳に関連した空間認知障害と海馬関連認知機能と正の相関が見られる神経細胞神経の低下が観察されたが、ミクログリアに変化は見られなかった。一方、海馬アストロサイトには、中年期以降で2型糖尿病に伴い誘導される認知機能障害発症時に観察される老化様形態変化と同様の変容が生じており、この時、アストロサイト-神経細胞間のエネルギー源の輸送調節分子であるグルコーストランスポーター、モノカルボン酸トランスポーターの各々のレベルが有意に変化していることが明らかとなっていたが、ミトコンドリア関連因子の減少と共に代謝産物である L-乳酸量も有意に低下していることが確認された。若齢期の当該欠損マウスは、正常なインスリン感受性を示すが、耐糖能異常を呈することが明らかとなっていたが、2年以降の老齢期においては耐糖能に異常が見られないことを確認した。これまでの解析から、アストロサイト IRS1 は、アストロサイト自身の形態維持と脳の栄養エネルギー代謝経路を介して体系的な糖代謝制御と認知機能調節に関与することが示唆され、さらにその機能は、加齢に伴い変化する可能性が考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 4件）

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

1. 著者名 Wang W, Tanokashira D, Maruyama M, Kuroiwa C, Saito T, Saido TC, Taguchi A	4. 巻 -
2. 論文標題 Young APPKI NL-G-F/NL-G-F mice display high-fat diet-induced metabolic disturbances and specific disorders associated with brain energy homeostasis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BioRxiv	6. 最初と最後の頁 1-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2021.12.21.473697	査読の有無 無
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 田口明子, 石塚公子	4. 巻 39(9)
2. 論文標題 精神疾患の病因は脳だけじゃなかった-全身性の代謝・炎症 から腸内細菌、プロテオスタシスの影響まで- 精神神経疾患と栄養エネルギー代謝障害	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1331-1336
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 該当する

1. 著者名 Wang W, Tanokashira D, Shibayama Y, Tsuji R, Maruyama M, Kuroiwa C, Saito T, Saido C T, Taguchi A	4. 巻 42(3)
2. 論文標題 Effects of high-fat diet on nutrient metabolism and cognitive functions in young APPKI NL-G-F/NL-G-F mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 272-280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12257	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 Taguchi A	4. 巻 6(1)
2. 論文標題 The Association between Insulin Signaling, Type2 Diabetes, And Cognitive Dysfunction.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Endocrinol Diabetes	6. 最初と最後の頁 148-150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.36266/IJED/148	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 Takayanagi Y, Ishizuka K, Laursen TM, Yukitake H, Yang K, Cascella NG, Ueda S, Sumitomo A, Narita Z, Horiuchi Y, Niwa M, Taguchi A, White MF, Eaton WW, Mortensen PB, Sakurai T, Sawa A	4. 巻 26(8)
2. 論文標題 From population to neuron: exploring common mediators for metabolic problems and mental illnesses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Psychiatry.	6. 最初と最後の頁 3931-3942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-020-00939-5	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 該当する

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

1. 著者名 Taguchi A.	4. 巻 50(2)
2. 論文標題 Brain insulin signaling and metabolic disorder and cognitive dysfunction/脳内インスリンシグナルと代謝異常・認知機能障害	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diabetes Journal	6. 最初と最後の頁 6-14
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 -

〔学会発表〕 計39件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Daisuke Tanokashira, Wei Wang, Megumi Maruyama, Chiemi Kuroiwa, Morris White, Akiko Taguchi
2. 発表標題 IRS2 deficiency accompanied by type 2 diabetes exerts a negative impact on hippocampal-dependent cognitive function.
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田口明子
2. 発表標題 神経疾患と栄養エネルギー代謝障害 Neurological disorders and impaired nutritional energy metabolism.
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田口明子、王蔚、田之頭大輔、丸山めぐみ、黒岩智恵美、Morris F White
2. 発表標題 グリア細胞インスリンシグナルを介した代謝異常・認知機能障害発症機序 の解明.
3. 学会等名 第63回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴山雄大、王蔚、田之頭大輔、丸山めぐみ、黒岩智恵美、Morris F White, 田口明子
2. 発表標題 栄養代謝および認知機能の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36回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田口明子、王蔚、田之頭大輔、丸山めぐみ、黒岩智恵美、Morris F White
2. 発表標題 グリアインスリンシグナルを介した認知機能障害発症機序の解明.
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田之頭大輔、王蔚、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 認知症の発症・進行における脳インスリンシグナルの役割.
3. 学会等名 第47回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田之頭大輔、王蔚、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 脳IRS1修飾変化を介する認知機能障害の発症・進行機構の解明. Elucidation of the mechanism of onset and progression of cognitive dysfunction mediated by alterations in neural IRS1 modification.
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akiko Taguchi, Ryuhei Tsuji, Wei Wang, Daisuke Tanokashira, Megumi Maruyama, Chiemi Kuroiwa.
2. 発表標題 Effects of glial insulin signaling deletion on cognitive functions.
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 辻竜平、田之頭大輔、王蔚、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型糖尿病が脳インスリンシグナルとアルツハイマー病態に与える影響.
3. 学会等名 2022年度日本農芸化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田口明子
2. 発表標題 代謝障害から見た認知機能障害発症・進展の分子機構.
3. 学会等名 第22回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田口明子
2. 発表標題 糖代謝異常に関連する認知症の発症に関わる分子メカニズム.
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会 [ 合同開催 ]（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王蔚、辻竜平、田之頭大輔、丸山めぐみ、黒岩智恵美、田口明子.
2. 発表標題 グリアインスリンシグナルの欠損による栄養代謝と認知機能の変化.
3. 学会等名 第64回日本老年医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田之頭大輔、王蔚、小川敦子、中村美沙希、Morris White、田口明子.
2. 発表標題 IRS2の機能欠損が成体の海馬依存的認知機能に与える影響.
3. 学会等名 第37回日本糖尿病合併症学会・第28回日本糖尿病眼学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 酒井和哉、王蔚、田之頭大輔、山口真広、小川敦子、中村美沙希、Morris White、田口明子.
2. 発表標題 認知機能および栄養エネルギー代謝調節におけるグリアインスリンシグナルの機能.
3. 学会等名 第36回日本糖尿病・肥満動物学会
4. 発表年 2023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サマーリサーチセミナー
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 Physiological Society of Japan/ the 126th Annual Meeting of The Japanese Association of Anatomists
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Tanokashira D, Wang W, Maruyama M, Kuroiwa C, Kurachi H, Saito T, Saido TC, Taguchi A
2. 発表標題 Type2 diabetes-induced cognitive deterioration in AD is associated with IRS modifications but not with amyloid beta accumulation
3. 学会等名 Global Connectome (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Daisuke Tanokashira ,Wei Wang, Megumi Maruyama, Chiemi Kuroiwa, Morris White, Akiko Taguchi
2. 発表標題 IRS2 deficiency accompanied by type 2 diabetes exerts a negative impact on hippocampal-dependent cognitive function
3. 学会等名 Society for Neuroscience
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田口明子
2. 発表標題 神経疾患と栄養エネルギー代謝障害 Neurological disorders and impaired nutritional energy metabolism
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 王蔚、田之頭大輔、丸山めぐみ、黒岩智恵美、Morris F White, 田口明子
2. 発表標題 グリア細胞インスリンシグナルを介した代謝異常・認知機能障害発症機序 の解明
3. 学会等名 第63回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 王蔚、田之頭大輔、丸山めぐみ、黒岩智恵美、Morris F White, 田口明子
2. 発表標題 栄養代謝および認知機能の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36回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田口明子、王蔚、田之頭大輔、丸山めぐみ、黒岩智恵美、Morris F White
2. 発表標題 グリブアイヌスリンシグナルを介した認知機能障害発症機序の解明
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田之頭大輔、王蔚、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 認知症の発症・進行における脳インスリンシグナルの役割
3. 学会等名 第47回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田之頭大輔、王蔚、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 脳IRS1修飾変化を介する認知機能障害の発症・進行機構の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akiko Taguchi, Ryuhei Tsuji, Wei Wang, Daisuke Tanokashira, Megumi Maruyama, Chiemi Kuroiwa
2. 発表標題 Effects of glial insulin signaling deletion on cognitive functions
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 辻竜平、田之頭大輔、王蔚、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型糖尿病が脳インスリンシグナルとアルツハイマー病態に与える影響
3. 学会等名 2022年日本農芸化学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 酒井和哉、王蔚、田之頭大輔、辻竜平、山口真広、小川敦子、中村美沙希、Morris F White、田口明子
2. 発表標題 グリア細胞のインスリンシグナルを標的とした認知機能障害およびエネルギー代謝異常発症機構の解明
3. 学会等名 第31回日本医学会総会6NCリトリートポスターセッション
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 Taguchi A, Sakai K, Tsuji R, Wang W, Nakamura M, Ogawa A, WhiteMF
2. 発表標題 Involvement of astrocytic insulin signaling in the regulation of memory functions
3. 学会等名 IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 酒井和哉、王蔚、辻竜平、田之頭大輔、中村美沙希、小川敦子、Morris White、田口明子
2. 発表標題 アストロサイトIRS1による脳内乳酸経路を介した認知機能および体系的糖代謝調節機構
3. 学会等名 第65回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 辻竜平、田之頭大輔、王蔚、酒井和哉、中村美沙希、小川敦子、斎藤貴志、西道隆臣、田口明子
2. 発表標題 2型糖尿病はアミロイド とは独立に海馬の糖代謝経路変化を伴い認知機能を悪化させる
3. 学会等名 第65回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 酒井和哉、王蔚、辻竜平、田之頭大輔、中村美沙希、小川敦子、Morris White、田口明子
2. 発表標題 認知機能および糖代謝調節におけるアストロサイトインスリンシグナルの役割
3. 学会等名 第29回海馬と高次脳機能学会
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 酒井和哉、王蔚、辻竜平、田之頭大輔、中村美沙希、小川敦子、Morris White、田口明子
2. 発表標題 認知機能および体系的糖代謝調節機構における成体脳グリアインスリンシグナルの役割
3. 学会等名 第17回神経発生討論会・第20回成体脳のニューロン新生懇談会 合同大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 酒井和哉、王蔚、辻竜平、田之頭大輔、中村美沙希、小川敦子、Morris White、田口明子
2. 発表標題 脳内乳酸経路を介した認知機能および糖代謝調節機構へのグリアインスリンシグナルの関与
3. 学会等名 第37回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 田口 明子
2. 発表標題 栄養代謝とその調節シグナルの変化と認知機能障害
3. 学会等名 第 101 回日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 田口明子
2. 発表標題 栄養と脳機能
3. 学会等名 東京農業大学大学院応用生物科学研究科「生体機能化学II」(招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 田口明子
2. 発表標題 認知症未病マーカー探索に資する食バランスと脳機能評価システムの重要性
3. 学会等名 日本学術振興会 R021食と未病マーカー産学協力委員会 第17回定例研究会(招待講演)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>インスリン作用経路分子の欠損変異が2型糖尿病とともに認知機能障害を誘導することを発見しました  <a href="https://www.ncgg.go.jp/ri/report/20210622.html">https://www.ncgg.go.jp/ri/report/20210622.html</a>          アミロイドベータータンパク質の蓄積が糖尿病の発症と進行を促進することを発見  <a href="https://www.ncgg.go.jp/ri/report/20220608.html">https://www.ncgg.go.jp/ri/report/20220608.html</a>          マイナビニュース2021年7月13日「糖尿病患者のインスリン作用経路分子の欠損変異に認知機能障害の誘導を確認」  <a href="https://news.mynavi.jp/techplus/article/20210713-1920688/">https://news.mynavi.jp/techplus/article/20210713-1920688/</a>          Trust Information Space(TIS) 2021年7月14日「国立長寿医療研究センター インスリン作用経路分子の欠損変異が2型糖尿病とともに認知機能障害を誘導することを発見」  <a href="https://t-i-s.jp/newsdetails/3639">https://t-i-s.jp/newsdetails/3639</a>          糖尿病リソースガイド 2021年8月3日「インスリン作用経路分子IRS2の欠損変異が2型糖尿病と認知機能障害を誘導 国立長寿研」  <a href="https://dm-rg.net/news/6419a3d7-c0ed-4fe3-967d-94c2e57cbaf2">https://dm-rg.net/news/6419a3d7-c0ed-4fe3-967d-94c2e57cbaf2</a>          Exciteニュース 2021年7月13日「糖尿病患者のインスリン作用経路分子の欠損変異に認知機能障害の誘導を確認」  <a href="https://www.excite.co.jp/news/article/Cobs_2264531/">https://www.excite.co.jp/news/article/Cobs_2264531/</a>          糖尿病リソースガイド 2022年6月28日「アルツハイマー病と2型糖尿病の相互作用と脳のエネルギー不足を解明 国立長寿医療研究センター」  <a href="https://dm-rg.net/news/f7606946-bca3-4171-8181-ec6562d4fd18">https://dm-rg.net/news/f7606946-bca3-4171-8181-ec6562d4fd18</a>          Tii生命科学 2022年6月17日「アルツハイマー病の発症に関与するアミロイドベータータンパク質の蓄積が糖尿病の発症と進行を促進することを発見 国立長寿医療研究センター」  <a href="https://medibio.tiisys.com/98847/">https://medibio.tiisys.com/98847/</a></p>
---

## 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	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)	削除：2021年1月14日

## 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		
米国	Johns Hopkins University Sch Med	Harvard Medical School	