

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21659179

研究課題名（和文）

アルツハイマー病と糖尿病の相互的な病態修飾機序の解明

研究課題名（英文）

Analysis of molecular link between Alzheimer's disease and diabetes mellitus

研究代表者

森下 竜一（MORISHITA RYUICHI）

大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号：40291439

研究成果の概要（和文）：

アルツハイマー病と糖尿病の相互的な病態修飾作用に炎症が関与している可能性がある。今回、アルツハイマー病モデルマウスでは全身炎症の脳内への波及増幅が起こっていることが判明し、さらに血液脳関門の破綻が関与している可能性が考えられた。糖尿病では全身炎症の存在が想定されており、この全身炎症が脳内へと波及することでアルツハイマー病の病態を修飾していることが仮説として考えられた。

研究成果の概要（英文）：Inflammation might be involved in the molecular link between Alzheimer's disease and diabetes mellitus. We showed that the increase in brain inflammatory cytokine (interleukin-6) level was significantly higher in Alzheimer APP-Tg than in WT mice after peripheral LPS injection. Blood-brain barrier (BBB) became more permeable in APP-Tg mice during peripherally evoked inflammation, suggesting the increased vulnerability of BBB to inflammation in this animal model of AD. These findings might support the hypothesis that inflammation is involved in the molecular link between Alzheimer's disease and diabetes mellitus.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	0	1,200,000
2010年度	900,000	0	900,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	270,000	3,270,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）

キーワード：アルツハイマー病

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病がアルツハイマー病の発症危険因子であることは多くの疫学的研究において支持されている。しかし、どのような機序で糖尿病はアルツハイマー病の発症危険度を増加させるのかはいまだ明らかにされていない。剖検脳を用いた研究においては糖尿病はアルツハイマー病の病理学的特徴である老人斑や神経原線維変化を増加させないことが示されている。

## 2. 研究の目的

アルツハイマー病と糖尿病の相互的病態修飾に関する機序を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 糖尿病がアルツハイマー病病態を修飾する機序として高脂肪食負荷による脳内および血中 $\beta$ アミロイド値の測定を行った。  
(2) また、アルツハイマー病と糖尿病の相互病態修飾作用において炎症は重要な役割を果たしている。我々は全身炎症が脳環境にどのような影響を及ぼすのか検討を行った。

## 4. 研究成果

(1) アルツハイマー病トランスジェニックマウスである APP/PS マウスに高脂肪食の6か月投与を行った。その結果、脳内 $\beta$ アミロイド値に変化はなかったが、血中 $\beta$ アミロイド値の増加を見出した。今後はこの高脂肪食負荷による血中 $\beta$ アミロイド値の増加のアルツハイマー病病態に対する意義の検討を行っていく。  
(2) アルツハイマー病ではコントロールマウスに比し、LPS 投与後の行動の変容が重篤化、あるいは回復が遅延した。LPS 投与後の脳内 IL-6 濃度を測定したところアルツハイマー病マウスにおいてコントロールマウスに比し、IL-6 の上昇がより高度であった。末梢の血中 IL-6 濃度を測定したところアルツハイマー病マウスとコントロールマウスにおいて差がなかったことから、脳内における IL-6 濃度の違いは末梢における炎症の違いに起因しないことが判明した。そこで末梢と脳の間にある血液脳関門 (Blood Brain Barrier, BBB) の破綻を検討することとしたところ、アルツハイマー病マウスにおいては炎症惹起後の BBB の破綻がコントロールマウスに比し重篤であった。糖尿病合併アルツハイマー病マウスにおいては従来のアルツハイマー病マウスに比べ、脳血管のアミロイド沈着が増悪しており、BBB の破綻が予想され

る。今後は糖尿病とアルツハイマー病の相互病態修飾作用における炎症および BBB 破綻の役割について検討を行う。

## 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9件)

- ① Shuko Takeda, Naoyuki Sato, Kozue Uchio-Yamada, Hisahiro Yu, Atsushi Moriguchi, Hiromi Rakugi, and Ryuichi Morishita. Oral Glucose Loading Modulates Plasma  $\beta$  Level in Alzheimer Disease Patients: Potential Diagnostic Method for Alzheimer Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. in press 査読有、(2012)
- ② Shuko Takeda, Naoyuki Sato, Kazuko Ikimura, Hirohito Nishino, Hiromi Rakugi and Ryuichi Morishita. Novel microdialysis method to assess neuropeptides and large molecules in free-moving mouse. *Neuroscience*, 査読有、186 (2012)、110-119
- ③ Naoyuki Sato, Mitsuru Shinohara, Hiromi Rakugi, Ryuichi Morishita. Dual effects of statins on Abeta metabolism: Up-regulation of degradation of APP-CTF and Abeta clearance. *Neurodegenerative diseases* in press 査読有、(2012)
- ④ Shimamura M, Taniyama Y, Katsuragi N, Koibuchi N, Kyutoku M, Sato N, Allahtavakoli M, Wakayama K, Nakagami H, and Morishita R. Role of Central Nervous System Periostin in Cerebral Ischemia. *Stroke*, 査読有、43 (2012) 1108-1114
- ⑤ Hayashi H, Nakagami H, Takeichi M, Shimamura M, Koibuchi N, Oiki E, Sato N, Koriyama H, Mori M, Gerardo Araujo R, Maeda A, Morishita R, Tamai K, Kaneda Y.  $\text{HIG1}$ , a novel regulator of mitochondrial  $\gamma$ -secretase, maintains normal mitochondrial function. *FASEB J*, in press, 査読有、(2012)

- ⑥Takeda S, Sato N, Rakugi H, Morishita R. Molecular mechanisms linking diabetes mellitus and Alzheimer disease: beta-amyloid peptide, insulin signaling, and neuronal function. Mol Biosyst.、査読有、7(6)、(2011) 1822-1827
- ⑦Shimamura M, Sato N, Morishita R. Experimental and clinical application of plasmid DNA in the field of central nervous diseases. Curr Gene Ther.、査読有、11(6) (2011) 491-500
- ⑧Shuko Takeda, Naoyuki Sato, Daisuke Takeuchi, Hitomi Kurinami, Mitsuru Shinohara, Kazue, Niisato, Masanobu Kano, Toshio Ogihara, Hiromi Rakugi and Ryuichi Morishita,  
Angiotensin Receptor Blocker Prevented b-Amyloid-Induced Cognitive Impairment Associated With Recovery of Neurovascular Coupling, Hypertension, 査読有、54(2009) 1345-1352
- ⑨Shuko Takeda, Naoyuki Sato, Kazue Niisato, Daisuke Takeuchi, Hitomi Kurinami, Mitsuru Shinohara, Hiromi Rakugi, Masanobu Kano, Ryuichi Morishita, Validation of A $\beta$ 1-40 administration into mouse cerebroventricles as an animal model for Alzheimer disease, Brain Res, 査読有、1280 (2009) 137-147
- [学会発表] (計18件)
- ①Naoyuki Sato, Mitsuru Shinohara, Hiromi Rakugi, Ryuichi Morishita Statins up-regulate APP-CTF degradation and Abeta clearance KEYSTONE SYMPOSIA、2012. 2. 28, Colorado, USA
- ②里 直行、武田 朱公、樂木 宏実、森下 竜一新規マイクロダイアリシス法開発とアルツハイマー病研究への応用、第15回日本心血管内分泌代謝学会学術総会、2011. 11. 25、大阪
- ③里 直行、インスリン抵抗性と認知症、第30回日本認知症学会学術集会、2011. 11. 12、東京
- ④里 直行、武田 朱公、樂木 宏実、森下 竜一アルツハイマー病における血液脳関門の破綻による炎症の脳内への波及増幅、第34回日本高血圧学会総会、2011. 10. 22 宇都宮
- ⑤Naoyuki Sato, Shuko Takeda, Hiromi Rakugi, Ryuichi Morishita PATHOLOGICAL INTERACTION BETWEEN ALZHEIMER DISEASE AND DIABETES MELLITUS Global Alzheimer's Research Summit、2011. 9. 22, Madrid, Spain
- ⑥Naoyuki Sato, Shuko Takeda, Kazuko Ikimura, Hirohito Nishino, Hiromi Rakugi, Ryuichi Morishita. Development of a novel microdialysis method to analyze molecules in brain interstitial fluid、第34回日本神経科学大会 Neuroscience2011、2011. 9. 16、横浜
- ⑦森下 竜一、認知症を防ぐための降圧療法、第2回日本血管性認知障害研究会、2011. 8. 20、東京
- ⑧Naoyuki Sato, Shuko Takeda, Mari Ueda, Hisahiro Yu, Atsushi Moriguchi, Kozue Uchio-Yamada, Hiromi Rakugi, Ryuichi Morishita, CHANGE IN PLASMA BETA-AMYLOID LEVEL AFTER GLUCOSE LOADING : A POSSIBLE BIOMARKER FOR ALZHEIMER DISEASE, AAIC (Alzheimer Association International Conference) 2011、2011. 7. 18、Paris, France
- ⑨里 直行、認知症に対する新たなアプローチ、第53回日本老年医学会学術集会、2011. 6. 16、東京
- ⑩里 直行、認知症におけるアンチエイジングの役割と分子機序、第11回日本抗加齢医学会総会、2011. 5. 28、京都
- ⑪里 直行、アルツハイマー病と生活習慣病、第11回日本抗加齢医学会総会、2011. 5. 27 京都
- ⑫里 直行、武田 朱公、内尾-山田こずえ、樂木 宏実、森下 竜一、アルツハイマー病と糖尿病の相互的病態修飾、第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011. 5. 21、札幌
- ⑬里 直行、武田 朱公、内尾-山田こずえ、樂木 宏実、森下 竜一、糖尿病がアルツハイマー病の後天的危険因子である機序、第52回日本神経学会学術大会、2011. 5. 19 名古屋
- ⑭M. Shinohara, N. Sato, H. Kurinami, D. Takeuchi, S. Takeda, M. Noma, H. Rakugi, R. Morishita, Fluvastatin (an HMG-CoA reductase inhibitor) reduces A $\beta$  levels in brain by upregulating APP-CTFs degradation and A $\beta$  clearance Neurosciences2009、2009. 10. 18, Chicago, USA

⑮Shuko Takeda, Naoyuki Sato,  
Kozue Uchio-Yamada, Kyoko Sawada,  
Takanori Kunieda, Daisuke Takeuchi,  
Hitomi Kurinami, Mitsuru Shinohara,  
Hiromi Rakugi, and Ryuichi Morishita  
Possible mutual interaction between  
diabetes mellitus and Alzheimer's  
disease: Generation of novel transgenic  
mice models of Alzheimer's disease with  
diabetic conditions  
ICAD ( International Conference on  
Alzheimer's Disease) 2009, 2009. 7. 15,  
Vienna, Austria

⑯篠原 充、里 直行、栗波 仁美、竹内 大亮、  
武田 朱公、野間 基子、楽木 宏美、  
森下 竜一  
アルツハイマー病根本治療を目指したフ  
ルバスタチンの新規抗Aβ作用の解明、第  
51回日本老年医学会学術集会、2009. 6. 19、  
横浜

⑰武田 朱公、里 直行、内尾 こずえ、澤田 京  
子、國枝 孝典、篠原 充、栗波 仁美、竹  
内 大亮、楽木 宏美、森下 竜一  
血糖状態及び血中インスリン値は血中 Aβ  
量を修飾する：血中Aβ値のアルツハイマ  
ー病バイオマーカーとしての最適化条件  
の検討、  
第 51 回日本老年医学会学術集会、  
2009. 6. 19、  
横浜

⑱武田 朱公、里 直行、内尾 こずえ、澤田 京  
子、國枝 孝典、篠原 充、栗波 仁美、竹  
内 大亮、楽木 宏美、森下 竜一  
アルツハイマー病と糖尿病の相互的病態  
修飾機序の解明：新規病態合併モデル動物  
の作成とその解析、第 51 回日本老年医学  
会学術集会、2009. 6. 18, 横浜

[産業財産権]

○取得状況 (計 1 件)

名称：透析プローブ

発明者：武田 朱公、里 直行、森下 竜一、  
西野 博仁、生村 和子

権利者：大阪大学、株式会社エイコム

種類：特許権

番号：第 4625914 号

取得年月日：2010 年 11 月 19 日

国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等

[http://www.cgt.med.osaka-u.ac.jp/cont/norm04\\_c.html](http://www.cgt.med.osaka-u.ac.jp/cont/norm04_c.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

森下 竜一 (MORISHITA RYUICHI)  
大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授  
研究者番号：40291439

### (2) 研究分担者

内尾 こずえ (UCHIO KOZUE)  
医薬基盤研究所・生命資源研究部・研究員  
研究者番号：70373397

### (3) 連携研究者

里 直行 (SATO NAOYUKI)  
大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授  
研究者番号：70372612