

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659349

研究課題名(和文)アルツハイマー病による全身糖エネルギー代謝への影響

研究課題名(英文)Modification of diabetic phenotype by Alzheimer's disease

研究代表者

里 直行(Sato, Naoyuki)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70372612

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円、(間接経費) 720,000円

研究成果の概要(和文)：我々はアルツハイマー病(AD)が糖尿病を悪化させる機序を明らかにする為、Tet-offのシステムを用いて、脳内 アミロイド量をコントロールするマウスの作成に着手した。またADマウスに高脂肪食を負荷すると血中 アミロイドが増加し、AD患者において糖負荷試験による血中 アミロイドの変動が観察された。この血中 アミロイドの変化が糖尿病を悪化させる機序である可能性が示唆された。現在、Tet-offのベクターに アミロイド42を多く産生する変異を持つ遺伝子を組み込む工程の最終段階である。アミロイド発現の時期と高脂肪食負荷の時期をコントロールすることによりADが糖尿病を悪化させる機序を明らかにする。

研究成果の概要(英文)：We previously showed that Alzheimer's disease (AD) aggravates the diabetic phenotype in mice. To explore this mechanism, we initiated to create APP Tet-off mice. Plasma Abeta may mediate peripheral insulin resistance. We found plasma Abeta level is increased after glucose loading in an AD model. In humans, although the magnitude of changes is much smaller than in AD transgenic mice, the changes in plasma Abeta levels after oral glucose loading are different between AD and non-AD patients. These data suggest that one of the possible mechanisms by which AD aggravates the diabetic phenotype might be attributable to plasma Abeta. We are now constructing APP Tet-off plasmid and will create APP tet-off mice to control the periods of APP expression and exposure to diabetes.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科学一般(含心身医学)

キーワード：糖尿病 アルツハイマー病 アミロイド

1. 研究開始当初の背景

(1) 超高齢化を迎える現在社会においてアルツハイマー病 (AD) は解決の待たれる疾患である。また、食事の欧米化に伴い、糖尿病が増加している。疫学的調査により、糖尿病が AD の発症危険因子であることが支持されている。

(2) しかし、その機序は判明しておらず、我々は機序解明を目指して糖尿病合併 AD モデルマウスを作成した。その結果、糖尿病が AD の病態を悪化させることが確認されたが、興味深いことに AD が糖尿病を悪化させる可能性を突き止めた。

2. 研究の目的

そこでこの研究においては、Tet-on, off のシステムを用いて、脳内βアミロイド量をコントロールし、AD が糖尿病を悪化させる機序を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

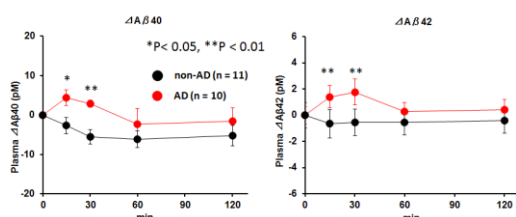
(1) Tet-on, off のシステムを用いて、脳内βアミロイドをコントロールすることにより、全身の糖代謝が変化するか、検討を行う。メタボリックケージを用いた摂食・排泄・運動量の測定を行う。

(2) AD が糖尿病の病態を悪化させるメカニズムは3つ考えられる。ひとつは我々が見出した知見である、糖負荷後の血中βアミロイドの上昇である。この増加した血中βアミロイドが血管を介して末梢臓器の機能低下を惹起するという仮説である。この仮説を検証する為、βアミロイドの前駆体である Amyloid precursor protein のノックアウトマウスを用い、高脂食を負荷する実験を行う。2 つ目は脳内のインスリン・シグナリングの低下が末梢の糖代謝に影響を及ぼすというものである。

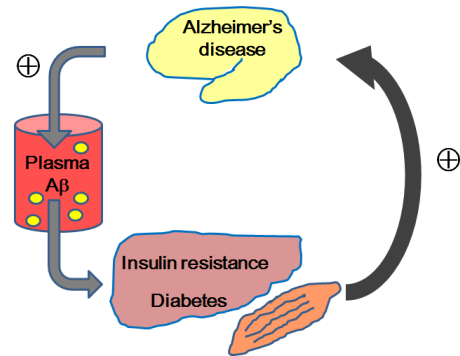
4. 研究成果

(1) アルツハイマー病マウスに高脂肪食を6か月負荷すると血中のβアミロイドが増加した。

(2) またヒトにおいても AD 患者において糖負荷試験による血中βアミロイドの変動が観察された (下図: Takeda S, Sato N, et al. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2012)。



(3) この血中βアミロイドの変化が AD において糖尿病を悪化させる機序の一つである可能性が示唆された (下図: Sato N et al. Diabetes, 2013)。



(4) さらに AD マウスにおいては高脂肪食により糖尿病を合併させなくてもインスリン・シグナルの下流分子である Irs-2 の低下が認められることを確認した。このことが AD が全身糖代謝に影響を与える機序の一つの可能性であると考えられた。

(5) 現在、ROSA-tTA のベクターにβアミロイド 42 を多く産生する APPsweI716F の遺伝子を組み込む工程の最終段階である。今後はマウスを作製し、APP発現の時期と高脂肪食負荷の時期をコントロールすることにより AD が糖尿病を悪化させる機序を明らかにする。

本研究は基盤研究 (B) 「アルツハイマー病に対する生体恒常性維持機構の解明と糖尿病によるその破綻」(H26-29 年: 代表 里 直行) においてより研究を発展させていく。

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 10 件)
 Mitsuru Shinohara, Naoyuki Sato*, Munehisa Shimamura, Hitomi Kurinami, Toshimitsu Hamasaki, Amarnath Chatterjee, Hiromi Rakugi, Ryuichi Morishita. Possible Modification of Alzheimer Disease by Statins in Midlife: Interactions with Genetic and Non-Genetic Risk Factors. Front. Aging Neurosci. In press.

Sato N* and Morishita R. Roles of Vascular and Metabolic Components in Cognitive

Dysfunction of Alzheimer disease: Short- and Long-term Modification by Non-genetic Risk Factors. **Front. Aging Neurosci.** 5:64. doi: 10.3389/fnagi.2013.00064, 2013.

Shuko Takeda, Naoyuki Sato, Kazuko Ikimura, Hirohito Nishino, Hiromi Rakugi and Ryuichi Morishita. Increased Blood-Brain Barrier Vulnerability to Systemic Inflammation in Alzheimer Disease Mouse Model. **Neurobiology of Aging**, 2013, in press
DOI 10.1016/j.neurobiolaging

Naoyuki Sato, Ryuichi Morishita. Plasma Abeta: A Possible Missing Link Between Alzheimer Disease and Diabetes. **DIABETES**, 62, 1005-1006, 2013
10.2337/db12-1549

Naoyuki Sato, Masayasu Okochi, Mitsuru Shinohara, Gopal Thinakaran, Shuko Takeda, Akio Fukumori, Motoko Shinohara-Noma, Mari Mori-Ueda, Hizuki Hamada, Masatoshi Takeda, Hiromi Rakugi, Ryuichi Morishita. Differential Regulation of Amyloid Precursor Protein /Presenilin 1 Interaction during A β 40/42 Production Detected Using Fusion Constructs. **PLoS ONE** 7(11): e48551. doi:10.1371/journal.pone.0048551

Shuko Takeda, Naoyuki Sato, Kozue Uchio-Yamada, Hisahiro Yu, Atsushi Moriguchi, Hiromi Rakugi, and Ryuichi Morishita. Oral Glucose Loading Modulates Plasma β -Amyloid Level in Alzheimer's Disease Patients: Potential Diagnostic Method for Alzheimer's Disease. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders** 2012;34(1):25-30.
10.1159/000338704

Shimamura M, Sato N, Nakagami H, Taniyama Y, Morishita R. Development of nucleic Acid drugs for neurological disorders. **Curr Top Med Chem.** 2012 Aug 1;12(15):1621-9.

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. **HIG1**, a novel regulator of mitochondrial γ -secretase, maintains normal mitochondrial function. **FASEB J.** 2012 Jun;26(6):2306-17.
10.1096/fj.11-196063

Shimamura M, Taniyama Y, Katsuragi N, Koibuchi N, Kyutoku M, Sato N, Allahtavakoli M, Wakayama K, Nakagami H, Morishita R. Role of Central Nervous System Periostin in Cerebral Ischemia. **Stroke.** 2012 Apr;43(4):1108-14.
10.1161/STROKEAHA.111.636662

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**, 2012;10 (1-4): 305-8.
10.1159/000334534

[学会発表] (計 27 件)

Naoyuki Sato. "Diabetes Disrupts Homeostasis against Alzheimer's Disease". Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group (APDO) symposium 2013, 12th, Oct, 2013, Tokyo

Naoyuki Sato. "Abeta is prerequisite, but insufficient to cause tau phosphorylation in vivo: tau phosphorylation in APP mice by diabetes" (POSTER PRIZE - 2nd Prize). 3rd International Conference on Molecular Neurodegeneration -

Basic biology and disease pathways, 10-12
September 2013, Cannes, France

Naoyuki Sato, Mari Mori-Ueda, Toshihisa
Tanaka, Shuko Takeda, Kozue Uchio-Yamada,
Hironori Ueda, Mitsuru Shinohara, Shigeo
Murayama, Masatoshi Takeda, Hiromi Rakugi,
Ryuichi Morishita. "Possible involvements of
Abeta, insulin signaling and tau phosphorylation
in the pathological interaction between
Alzheimer disease and diabetes". AAIC 2013
The Alzheimer's Association International
Conference 2013, 14th, July, 2013, Boston

Chairs: **Naoyuki Sato**, Makoto Higuchi.
"Molecular Mechanisms Linking Alzheimer's
Disease And Its Non-Genetic Risk Factors -
Towards Novel Therapeutic Strategies" (SS24
517-B). 1. Pathological interaction between
Alzheimer's disease and diabetes mellitus
Naoyuki Sato. The 20th IAGG World Congress
of Gerontology and Geriatrics, June 24, Seoul,
Korea

Naoyuki Sato, Ryuichi Morishita
Symposia S16: Strategies on biomarkers to
diagnose Alzheimer's disease. Chair: Laura
Morelli. "Role of adult common disease in the
development of Alzheimer disease: Application
to diagnostic and therapeutic indication". 24th
Biennial Joint Meeting, International society for
Neurochemistry, American Society for
Neurochemistry, 22th, April, 2013, Cancun,
Mexico

N Sato, M Mori-Ueda, T Tanaka, S Takeda, K
Uchio-Yamada, H Ueda, M Shinohara, S
Murayama, M Takeda, H Rakugi, R Morishita.
"Diabetes increases tau phosphorylation in APP
mice: evidence that Abeta is prerequisite, but

insufficient to cause tau phosphorylation". The
11th International Conference on Alzheimer's &
Parkinson's Diseases AD/PD 2013, March 10,
2013, Italy

N Sato, M Okochi, M Shinohara, G Thinakaran,
S Takeda, A Fukumori, M Shinohara-Noma, M
Mori-Ueda, H Hamada, M Takeda, H Rakugi, R
Morishita. "Amyloid precursor protein/presenilin
1 interaction is differentially regulated during
Abeta40/42 production: detection using fusion
constructs". The 11th International Conference
on Alzheimer's & Parkinson's Diseases AD/PD
2013, March 9, 2013, Italy

Naoyuki Sato. Symposium 7: Pathophysiology
and therapeutics for dysfunction of higher brain
function in metabolic disease. "How does
diabetes mellitus increase the incidence of
Alzheimer's disease?" The 86th Annual Meeting
of The Japanese Pharmacological Society, Mar,
21th, 2013, Fukuoka

N Sato, M Mori-Ueda, T Tanaka, S Takeda, K
Uchio-Yamada, H Ueda, M Shinohara, S
Murayama, M Takeda, H Rakugi, R Morishita.
"Diabetes increases tau phosphorylation in APP
mice: evidence that Abeta is prerequisite, but
insufficient to cause tau phosphorylation". The
11th International Conference on Alzheimer's &
Parkinson's Diseases AD/PD 2013, March 10,
2013, Italy

N Sato, M Okochi, M Shinohara, G Thinakaran,
S Takeda, A Fukumori, M Shinohara-Noma, M
Mori-Ueda, H Hamada, M Takeda, H Rakugi, R
Morishita. "Amyloid precursor protein/presenilin
1 interaction is differentially regulated during
Abeta40/42 production: detection using fusion
constructs". The 11th International Conference

on Alzheimer's & Parkinson's Diseases AD/PD
2013, March 9, 2013, Italy

Naoyuki Sato, Mari Mori-Ueda, Toshihisa Tanaka, Shuko Takeda, Kozue Uchio-Yamada, Hironori Ueda, Mitsuru Shinohara, Shigeo Murayama, Masatoshi Takeda, Hiromi Rakugi, Ryuichi Morishita. "The mechanisms by which diabetes mellitus increases the risk of Alzheimer's disease". Keystone Symposia, Aging and Diseases of Aging, October 25, 2012, Tokyo

Naoyuki Sato, Mari Mori-Ueda, Toshihisa Tanaka, Shuko Takeda, Kozue Uchio-Yamada, Hironori Ueda, Mitsuru Shinohara, Shigeo Murayama, Masatoshi Takeda, Hiromi Rakugi, Ryuichi Morishita. "Old APP xob/ob mice showed highly increased level of tau phosphorylation in brain". Neuroscience 2012, October 15, 2012, New Orleans

Naoyuki Sato, Mari Mori-Ueda, Toshihisa Tanaka, Shuko Takeda, Kozue Uchio-Yamada, Hironori Ueda, Mitsuru Shinohara, Shigeo Murayama, Masatoshi Takeda, Hiromi Rakugi, Ryuichi Morishita. "Roles of beta-amyloid and insulin resistance in the interaction between diabetes mellitus and Alzheimer's disease". Gordon Research Conferences, Neurobiology of Brain Disorders. Chair: Jie Shen, Vice Chair: Joachim J. Herz. Stonehill College, August 5-10, 2012

Naoyuki Sato, Mari Mori-Ueda, Toshihisa Tanaka, Shuko Takeda, Kozue Uchio-Yamada, Hironori Ueda, Mitsuru Shinohara, Shigeo Murayama, Masatoshi Takeda, Hiromi Rakugi, Ryuichi Morishita. "Tau phosphorylation is increased by diabetes mellitus in APP transgenic mice". The 17th Takeda Science Foundation

Symposium on Bioscience, 2012.12.7, Osaka

Naoyuki Sato, Masayasu Okochi, Mitsuru Shinohara, Gopal Thinakaran, Shuko Takeda, Akio Fukumori, Motoko Shinohara-Noma, Mari Mori-Ueda, Hizuki Hamada, Masatoshi Takeda, Hiromi Rakugi, Ryuichi Morishita. "Amyloid Precursor Protein/Presenilin 1 Interaction is Differentially Regulated during A β 40/42 Production : Detection Using Fusion Constructs". The 17th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, 2012.12.7, Osaka

里 直行 シンポジウム 3 「生活習慣病と認知症」 “糖尿病とアルツハイマー病の発症機構” 第 3 回日本認知症予防学会、2013 年 9 月 29 日、新潟

里 直行 最優秀演題賞 “糖尿病はアルツハイマー病において恒常性維持機構を破壊させる”
第 13 回日本抗加齢医学会総会、2013 年 6 月 29 日、横浜

里 直行 シンポジウム 5 「体内老化因子」 “アルツハイマー病と糖尿病の相互作用における体内老化因子” 第 13 回日本抗加齢医学会総会、2013 年 6 月 28 日、横

里 直行 ランチョン・セミナー “後天的危険因子からみたアルツハイマー病の解析” 第 28 回日本老年学会総会・第 55 回日本老年医学会学術集会、2013 年 6 月 4 日、大阪

里 直行、田中稔久、村山繁雄、武田雅俊、樂木宏実、森下竜一 “糖尿病はアルツハイマー病モデルマウス脳においてタウのリン酸化を促進する” 第 28 回日本老年学会総会・第 55 回日本老年医学会学術集会、2013 年 6 月 5 日、大阪

里 直行、武田雅俊、樂木宏実、森下竜一
“β アミロイド産生機構：アミロイド前駆体
蛋白とプレセニリンの融合蛋白を用いた解
析” 第 28 回日本老年学会総会・第 55 回日本
老年医学会学術集会、2013 年 6 月 5 日、大阪

里 直行、樂木宏実、森下竜一 “長期的な高
脂肪食負荷はアルツハイマー病モデルマウ
スにおいて血中 β アミロイドを増加させる”
第 28 回日本老年学会総会・第 55 回日本老年
医学会学術集会、2013 年 6 月 6 日、大阪

里 直行 シンポジウム 「脂質異常症の抗加
齢医療」脂質異常症、スタチンとアルツハイ
マー病”n 脳心血管抗加齢研究会 2012、2012
年 11 月 18 日、大阪

里 直行 シンポジウム 「Common disease の
体質と環境」 “認知症の体質と環境” 第 62
回日本体質医学会総会、2012 年 11 月 4 日、
大阪

Naoyuki Sato, Mari Mori-Ueda, Toshihisa
Tanaka, Shuko Takeda, Kozue Uchio-Yamada,
Hironori Ueda, Mitsuru Shinohara, Shigeo
Murayama, Masatoshi Takeda, Hiromi Rakugi,
Ryuichi Morishita. "The mechanism by which
diabetes mellitus increase the risk of Alzheimer
disease". Neuroscience2012, Sep 18, 2012,
Nagoya

里 直行 シンポジウム 3 「生活習慣病と認
知症」"生活習慣病がアルツハイマー病病理お
よび血管病変に与える影響" VAS-COG
JAPAN 2012、2012 年 9 月 8 日、東

里 直行 "認知症の危険因子と予防療法" 第
53 回日本神経学会学術大会、シンポジウム
「認知症疫学研究が提供するエビデンス」、

2012 年 5 月 23 日、東京

[図書] (計 1 件)

Naoyuki Sato and Ryuichi Morishita. Aβ
Deposition, Insulin Signaling, and Tau
Phosphorylation in Animal Models of Alzheimer
Disease and Diabetes. Metabolic Syndrome and
Neurological Disorders. Eds: Akhlaq A.
Farooqui, Tahira Farooqui. John Wiley & Sons,
Inc.383-394. 2013.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.cgt.med.osaka-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

里 直行 (SATO, Naoyuki)

大阪大学・医学研究科・寄付講座准教授
研究者番号：70372612

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：