

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461373

研究課題名(和文) 糖尿病が惹起する脳エネルギー代謝異常と脂質代謝異常

研究課題名(英文) Diabetes-induced disturbances in energy and lipid metabolism in the brain

研究代表者

鈴木 亮 (Suzuki, Ryo)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20396732

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病において、認知機能低下をはじめとするさまざまな中枢神経系障害のリスクが上昇するメカニズムとして、脳内ステロール代謝異常に注目した。糖尿病マウスの脳ではインスリン作用低下の結果コレステロール合成が低下し、さらにステロール含量を感知する分子SCAPが減少している。脳全体でSCAPを減少させたマウスは記憶能力が低下している。糖尿病の脳の状態を模倣するAMPK活性化刺激で、脳グリア細胞のSCAPが減少することを見出した。さらに、グリア細胞の一種であるアストロサイトでSCAPを欠損させると、長期記憶の障害と社会認識能力の障害をきたすことを見出した。

研究成果の概要(英文)：Diabetes mellitus increases risk for various CNS disorders including cognitive impairment. We focused on alterations in sterol metabolism in the brain. In diabetic mouse brains, cholesterol biosynthesis is reduced due to insufficient insulin action, accompanied by down-regulation of a sterol-sensor molecule SCAP. We found that haploinsufficiency of Scap gene in the whole brain caused impaired cognitive function. AMPK activation, mimicking a diabetic state in the brain, reduced SCAP in astroglial cells. Furthermore, induction of SCAP deficiency in astrocytes provoked disturbances in long-term memory and social cognition.

研究分野：糖尿病学

キーワード：糖尿病 脳 SCAP 認知機能 アストロサイト ステロール

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者数の急激な増加は世界的現象である。本邦においても糖尿病は今や誰もが罹患しうる国民病であり、平成 19 年の国民健康・栄養調査の結果、約 2210 万人がこの疾患に罹患していると推計され、10 年間で 1.6 倍に増加した。さらに本邦人口動態の特徴かつ大きな社会問題となっているのが先進国中でも突出した高齢化の進行である。平成 24 年 8 月、厚生労働省は認知症高齢者が 300 万人を超え、10 年前の 149 万人と比較し倍増し従来の予測を大幅に上回り急増していることを明らかにした。単なる長寿ではなく、介護が不要な「健康長寿」を実現することは、医学系研究室の使命である。

近年、糖尿病患者がアルツハイマー型認知症を発症するリスクは健常者のおよそ 2 倍であることが複数の疫学研究の結果から注目されている (Kahn and Suzuki, 2010)。また明確な認知症の状態に至らずとも、糖尿病患者が認知機能の低下を様々なレベルで呈することについて多数の報告が集積されている。しかしながら、糖尿病合併症研究の現状は細小血管障害と動脈硬化性疾患に集中しており、これらの領域の進展と比較すると、糖尿病が中枢神経に与える影響は、潜在的患者数の多さと病態の深刻さにも関わらず、未だ解明されていない点が多い。

糖尿病はインスリン作用の低下を介して全身での糖・脂質代謝の異常を引き起こす疾患である。脳は大量の脂質を蓄積する臓器であり、成人では全身に存在するコレステロールの約 25%が脳に局在する。この脳に存在するコレステロールの 95%以上は脳自身により合成される。アルツハイマー病の遺伝的リスク因子は ApoE-ε4 アリルを代表としてその多くがコレステロール代謝と関わっている。さらに神経培養細胞を用いた実験系では細胞膜に存在するコレステロールがシナプス形成とシナプス小胞の exocytosis に必須であることが証明されている。我々は糖尿病マウス視床下部のマイクロアレイ解析を通じて、複数の糖尿病モデルマウスの脳(視床下部および大脳皮質)においてコレステロール合成経路に関与する多数の遺伝子発現が一様に抑制されていることを発見した。この抑制は、コレステロール合成の主要制御転写因子 SREBP-2 の減少を伴っていた。糖尿病マウスの脳では様々なコレステロール前駆体の含量が大幅に減少しており、大脳皮質から単離したシナプソーム膜内のコレステロール含量も低下していた (Suzuki et al., *Cell Metab*, 2010)。種々のステロール含量が低下しているにも関わらずコレステロール合成が抑制されていたことから、ステロール結合部位を持ちステロール欠乏時に SREBP-2 をゴルジ体へ運搬し活性化型への成熟を促す SCAP に注目し、この

分子が糖尿病の脳で減少していることを見出した。すなわち、細胞内ステロール含量を一定に維持する生理機構として、脊椎動物のみならず昆虫・線虫や真菌にいたるまで非常に広範な生物種で保存されている SCAP-SREBP 経路が、糖尿病の脳で障害されている。さらに、脳特異的 SCAP ヘテロ欠損マウスの海馬スライスで長期増強が減弱し、このマウスの認知/記憶能が低下していることを見出した。

これらの結果は、糖尿病とアルツハイマー病をつなぐミッシングリンクのひとつとして脳内ステロール代謝異常を初めて指摘したのみならず、糖尿病状態での広汎なシナプス機能低下に至る新たなメカニズムを示唆しており、糖尿病による他の神経変性疾患やうつ病のリスク増大、概日リズムの破綻とメタボリックシンドロームの関連など多くの関連研究領域に波及しうる新規概念を提起している。

2. 研究の目的

本研究計画は (1) 糖尿病状態の脳で SCAP が減少しコレステロール合成が低下するメカニズムの解明、(2) 脳におけるステロール合成系の抑制が個体レベルで神経機能に与える影響の解析、(3) 糖尿病の脳で低下したコレステロール合成の回復により改善しうる神経機能の同定、(4) 糖尿病状態およびエネルギー制限・過剰状態の脳脂質変化の網羅的解析を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 糖尿病マウスの脳および脳由来培養細胞系を用いて、ステロールセンサー分子 SCAP が減少する要因を探索する。変異体タンパクを用いてそのメカニズムを解明する。

(2) Cre-ERT2 システムを用いた誘導型ニューロン特異的・アストロサイト特異的 SCAP 欠損マウスおよび SREBP-2 欠損マウスを作出する。

(3) 恒常活性化型 SREBP-2 ウイルスベクターを糖尿病マウスの脳に投与する。浸透圧ポンプを用いてステロールやイソプレノイドを糖尿病マウスの脳室内に持続投与する。

(4) 糖尿病状態や絶食状態、高脂肪食負荷状態の脳におけるホスホイノシタイドをはじめ、リン脂質や脂肪酸などの脂質プロファイルを網羅的に評価することで脳エネルギー代謝の変化に関連した脳脂質代謝の変化を同定する。

4. 研究成果

(1) ドイツ Kirchhoff 研から分与された GFAP-CreERT2 マウスと SCAP flox マウスを交配して作成したマウスに成長後タモキシフェンを投与し、成体のアストロサイト特異的に SCAP 欠損を誘導した。同マウスは長期記憶の障害と不安様行動の減少を認め、social recognition test において社会認識能力の有意な障害を認めたことから、アストロサイトにおける SCAP の発現は長期記憶の固定化と恐怖・不安に関与する行動に影響す

ることを見出した。体重変化、耐糖能、インスリン抵抗性及び短期記憶に有意差を認めなかった。

(2) ステロールセンサーSCAPの量的制御のメカニズムについて引き続き検討を行った。マウス初代培養グリア細胞でAICARによるAMPK活性化刺激やPF429242によるsite-1 protease阻害処理によって、SCAP蛋白量が減少した。これらのSCAP減少作用は、プロテアソーム阻害薬MG132や、SREBP:SCAP複合体の小胞体-ゴルジ輸送阻害薬として働くfatostatinの前処理により抑制された。SCAPの蛋白量制御にプロテアソーム系が重要である。SCAPは分解を受ける際に小胞体からゴルジ体へ輸送される必要がある。

(3) SREBP-2 floxマウスを神戸理研との共同開発により作製した。

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 8 件)

(1) Kato A, Fujimaki Y, Fujimori S, Isogawa A, Onishi Y, Suzuki R, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T, Hashimoto H. Association between self-stigma and self-care behaviors in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 4:e000156, 2016. 査読有. doi: 10.1136/bmjdr-2015-000156.

(2) Kato A, Fujimaki Y, Fujimori S, Izumida Y, Suzuki R, Ueki K, Kadowaki T, Hashimoto H. A qualitative study on the impact of internalized stigma on type 2 diabetes self-management. *Patient Educ Couns* 2016 Feb. 査読有. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2016.02.002> [Epub ahead of print]

(3) Fujishiro M, Izumida Y, Takemiya S, Kuwano Y, Takamoto I, Suzuki R, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T. A case of insulin allergy successfully managed using multihexamer-forming insulin degludec combined with liraglutide. *Diabet Med* 2015 Oct 20. 査読有. doi: 10.1111/dme.12998. [Epub ahead of print]

(4) Senda S, Inoue A, Mahmood A, Suzuki R, Kamei N, Kubota N, Watanabe T, Aoyama M, Nawaz A, Ohkuma Y, Tsuneyama K, Koshimizu Y, Usui I, Saeki K, Kadowaki T, Tobe K. Calorie restriction-mediated restoration of hypothalamic signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) phosphorylation is not effective for lowering the body weight set point in IRS-2 knockout obese mice. *Diabetol Int* 6:321-325, 2015. 査読有. doi: 10.1007/s13340-015-0205-3.

(5) Vienberg SG, Kleinridders A, Suzuki R, Kahn CR. Differential effects of angiotensin-like 4 in brain and muscle on regulation of lipoprotein

lipase activity. *Mol Metab* 4:144-150, 2014. 査読有. doi: 10.1016/j.molmet.2014.11.003.

(6) Toda G, Fujishiro M, Yamada T, Shojima N, Sakoda H, Suzuki R, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T. Lung abscess without sepsis in a patient with diabetes with refractory episodes of spontaneous hypoglycemia: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 8:51, 2014. 査読有. doi: 10.1186/1752-1947-8-51.

(7) Awazawa M, Futami T, Sakada M, Kaneko K, Ohsugi M, Nakaya K, Terai A, Suzuki R, Koike M, Uchiyama Y, Kadowaki T, Ueki K. Deregulation of pancreas-specific oxidoreductin ERO1 β in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Mol Cell Biol* 34:1290-1299, 2014. 査読有. doi: 10.1128/MCB.01647-13.

(8) Suzuki R, Ferris HA, Chee MJ, Maratos-Flier E, Kahn CR. Reduction of the cholesterol sensor SCAP in the brains of mice causes impaired synaptic transmission and altered cognitive function. *PLoS Biol* 11:e1001532, 2013. 査読有. doi: 10.1371/journal.pbio.1001532.

[学会発表] (計 18 件)

(1) 鈴木亮. 糖尿病に合併する認知症の予防. シンポジウム 高齢糖尿病患者の対策. 第 50 回糖尿病学の進歩. 2016 年 2 月 20 日、東京

(2) 鈴木亮. 患者のパーソナリティと療養指導. パネルディスカッション. 第 19 回日本病態栄養学会年次学術集会. 2016 年 1 月 10 日、横浜

(3) 鈴木亮. 糖尿病と認知症. シンポジウム 新たな糖尿病合併症に迫る. 第 30 回日本糖尿病合併症学会. 2015 年 11 月 28 日、名古屋

(4) 鈴木亮. 糖尿病における認知症の発症機序と病態. 教育講演. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2015 年 5 月 23 日、下関

(5) 周聖浦、鈴木亮、他. マウス脳アストロサイトにおける SREBP シャペロン蛋白 SCAP の役割. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2015 年 5 月 23 日、下関

(6) 渡辺隆介、鈴木亮、他. 脳グリア細胞における AMPK 活性化は複数の機序を介してステロールセンサー分子 SCAP を減少させる. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2015 年 5 月 22 日、下関

(7) Ryo Suzuki. Management of elderly patients with diabetes: topics of dementia. The 2nd Sino-Japan Medical Exchange Forum: Endocrinology Session. May 13, 2015, Tokyo

(8) 鈴木亮、門脇孝. 糖尿病における認知症の発症機序と病態. シンポジウム 糖尿病と認知症. 第 49 回糖尿病学の進歩. 2015 年 2 月 20 日、岡山

(9) 鈴木亮、門脇孝. 糖尿病と中枢神経系・認知症. シンポジウム 糖尿病とアンチエイジング. 第 29 回日本糖尿病合併症学会. 2014 年 10 月 4 日、東京

- (10) 渡辺隆介、鈴木亮、他. 脳グリア細胞における AMPK 活性化は複数の機序を介してステロールセンサー分子 SCAP を減少させる. 第 29 回日本糖尿病合併症学会. 2014 年 10 月 4 日、東京
- (11) 鈴木亮、門脇孝. 肥満症に対する薬物療法. シンポジウム 糖尿病合併症から考える薬物療法. 第 29 回日本糖尿病合併症学会. 2014 年 10 月 3 日、東京
- (12) 鈴木亮、他. 脳グリア細胞における AMPK 活性化は複数の機序を介してステロールセンサー分子 SCAP を減少させる. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014 年 5 月 21 日、大阪
- (13) 鈴木亮. 脳の脂質代謝と糖尿病. クリニカルアワー 異所性脂肪の概念と臨床展開. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 2014 年 4 月 25 日、福岡
- (14) Ryo Suzuki. Expectation for incretin: diabetes and cognitive impairment. Main Symposium; incretin. APDO Symposium 2013. Oct 12, 2013, Tokyo
- (15) 鈴木亮、他. 脳アストロサイトの AMPK 活性化はステロールセンサー分子 SCAP を減少させる. 第 34 回日本肥満学会. 2013 年 10 月 11 日、東京
- (16) 鈴木亮. 糖尿病治療薬と発癌リスク. 糖尿病学会と癌学会の合同シンポジウム. 第 56 回日本糖尿病年次学術集会. 2013 年 5 月 17 日、熊本
- (17) 鈴木亮、他. 脳アストロサイトの AMPK 活性化はステロールセンサー分子 SCAP を減少させる. 第 56 回日本糖尿病年次学術集会. 2013 年 5 月 16 日、熊本
- (18) 鈴木亮、他. 脳アストロサイトの AMPK 活性化はステロールセンサー分子 SCAP を減少させる. 第 86 回日本内分泌学会学術総会. 2013 年 4 月 25 日、仙台

〔図書〕(計 4 件)

- (1) 日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会 編. アンチエイジング医学の基礎と臨床 第 3 版: エネルギー代謝の理解-糖質、脂質、蛋白質. pp.94-95, メジカルビュー社, 2015. (分担執筆者: 鈴木亮、門脇孝)
- (2) 門脇孝 監修. 東大病院 糖尿病教室: 災害への備えと災害時の対応. pp.46-47; 低血糖とシックデイについて 運転時の注意. p.84, 医薬ジャーナル社, 2015. (共編者、分担執筆者: 鈴木亮)
- (3) 永井良三 監修. 糖尿病研修ノート 改訂第 2 版: 低血糖症. pp.153-156, 診断と治療社, 2014. (分担執筆者: 鈴木亮)
- (4) 門脇孝 編. 糖尿病学 2014: SAVOR-TIMI 53 試験および EXAMINE 試験の意義. pp.103-107, 診断と治療社, 2014. (分担執筆者: 鈴木亮)

6. 研究組織

- (1)研究代表者

鈴木 亮 (SUZUKI RYO)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 20396732