

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 10 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293167

研究課題名(和文)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

研究課題名(英文) Analysis of the mechanism of homeostatic maintenance against Alzheimer's disease and its failure due to diabetes

研究代表者

里 直行 (SATO, Naoyuki)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・分子基盤研究部・部長

研究者番号：70372612

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病はアルツハイマー病の促進因子であることが知られている。またアルツハイマー病の原因物質として、アミロイドが考えられている。本研究により、アミロイドに対する生体反応が分子レベルで明らかとなり、さらにこのアミロイドに対する生体反応が糖尿病により破綻することが明らかとなった。これらの結果は認知症に対する治療薬の開発に繋がると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Diabetes is known to be one of the risk factors for Alzheimer's disease (AD). β -amyloid is considered to be causative for AD. This study revealed the biological response to β -amyloid at the molecular level. The biological response to β -amyloid may contribute to homeostatic maintenance against AD. Furthermore, it was revealed that the biological response to β -amyloid failed due to diabetes. These results would lead to the development of therapeutic options for dementia.

研究分野：老年医学

キーワード：糖尿病 認知症 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

高齢化が加速するわが国では認知症の患者数が増加しており、中でも約7割を占めるアルツハイマー病(AD)の医学的克服は急務である。病態修飾療法として、現在までセクレターゼ阻害薬やβアミロイドへの免疫療法が開発されたが、皮膚がんの発生、脳脊髄炎が副作用として問題になっている。また、患者さんがもの忘れを主訴に来院するころには老人斑はすでに10~15年前より蓄積しており、βアミロイドを標的にした治療法は効果が少ない可能性も指摘されている。共同研究者の村山は高齢者の剖検脳において老人斑は高度であるが神経原線維変化は軽度な群があり、この群における症例の認知機能は正常であることを見出ししている。このことは老人斑は「AD発症の必要条件であるが十分でないこと」を示す。

糖尿病がADの発症危険因子であることはロツテルダム・スタディーや我が国の久山町研究をはじめとする11の疫学研究により、支持されている。しかし、どのようなメカニズムにより糖尿病がADの発症率を増加させるのか、という機序に関しては十分に理解、検討されていない。

2. 研究の目的

糖尿病がADの発症危険因子であることはさまざまな疫学研究により、支持されている。しかし、糖尿病がADの発症率を増加させる機序に関しては十分に解明されていない。我々はこれまで糖尿病合併ADモデルマウスを作製し糖尿病とADの相互的病態修飾作用を報告してきた。ADモデルマウスとされるAPPトランスジェニックマウスでは神経原線維変化の本態とされるタウのリン酸化は促進されないが糖尿病が加わることによりタウが強くリン酸化されることを見出した。この結果をもとに我々は「生体はアミロイドの蓄積に対して恒常性維持機構あるいは生体防御反応を有しているが、加齢と糖

尿病が加わることによりその破綻が始まる」という仮説を立てた。本研究ではこの仮説を検証し、機序を解明することを目的とする。その機序解明は新たなAD予防治療薬開発のターゲットにつながるという意義を持つ。

3. 研究の方法

βアミロイドに対する恒常性維持機構の解明と糖尿病による破綻メカニズムの探索を動物モデル、ヒト剖検脳、細胞培養系を用いて行う。その候補として1)インスリン・シグナリング、2)アストロサイト・ミクログリア系、3)未知の因子を考えている。ヒト剖検脳、動物モデルで得られた事象を細胞実験系に移し、因果関係を調べる。さらに脳内アミロイドの発現を制御できるテット・オフAPPマウスによる恒常性維持機構とその糖尿病による破綻機序の解明を行う。また我々は糖尿病がADの病態を修飾するのみならず、ADが糖尿病の病態を修飾することを見出ししている。この全身の連関も恒常性を破綻させるメカニズムと考えられる。このADが糖尿病病態を増悪させる機序を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 糖尿病による認知症促進メカニズムの解明

糖尿病合併ADモデル脳において発現変化する遺伝子をRNAseqを用いて同定した。その中でも糖尿病とADの合併により初めて発現増加する遺伝子を30~40個同定した。そのいくつかはreal-time PCR法によりvalidationを終えた。これらの遺伝子のうち、Btg2 (B cell translocation gene 2)およびCyr61 (Cysteine-rich angiogenic inducer 61、別名IGFBP10, Insulin-like growth factor binding protein 10)はゲノム編集テクニックにより遺伝子欠損マウスの作成に成功した。

(2) β と神経変性を加齢により繋ぐ因子の
解明

①モデルマウス脳内遺伝子発現解析から β
により発現増加する遺伝子を見出した。 β に
より発現増加する遺伝子の中には Ccl(C-C
motif chemokine ligand)-3,4 といった炎症
系の分子なども含まれていることを確認し
た。これらの結果は「 β に対する生体(防御)
反応」が存在することを示唆する。

②研究分担者の宮崎が作成した時間・空間的
tet-off システムを用いて、独自に時間・空
間的 β 発現マウスを作成し、すでに個体を得
た(図)。

このマウスの作成によりADの発症機構に「 β
に対する生体(防御)反応」が加齢によって破
綻することが関与しているのではないかと
いう作業仮説を検証することが可能となっ

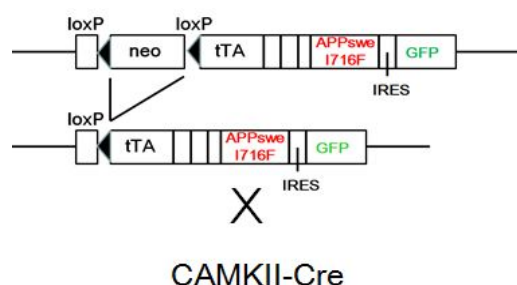


図. 独自開発の β を時間・空間的に発
現制御可能なマウスの作成

た。

さらにこのマウスを用いて AD が糖尿病病態
を増悪させる機序を一個体の中で検証する
ことが可能となった。

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 5 件)

1. Mitsuru Shinohara, Naoyuki Sato*.
Bidirectional interactions between
diabetes and Alzheimer's disease.
Neurochem Int. 2017 May 24. pii:
S0197-0186(16)30412-0. doi:
10.1016/j.neuint.2017.04.020. [Epub

ahead of print]

2. Naoyuki Sato* and Ryuichi Morishita.
The Roles of Lipid and Glucose
Metabolism in Modulation of
-Amyloid, Tau, and
Neurodegeneration in the Pathogenesis
of Alzheimer disease. **Front. Aging
Neurosci.** | doi:
10.3389/fnagi.2015.00199.
3. Naoyuki Sato* and Ryuichi Morishita.
Brain alterations and clinical
symptoms of dementia in diabetes:
A /tau-dependent and independent
mechanisms. **Frontiers in
Endocrinology.** Front. Endocrinol. |
doi: 10.3389/fendo.2014.00143
4. Shuko Takeda, Naoyuki Sato* and
Ryuichi Morishita. Systemic
inflammation, blood-brain barrier
vulnerability and cognitive /
non-cognitive symptoms in Alzheimer
disease: Relevance to pathogenesis
and therapy. **Front. Aging Neurosci.**
doi: 10.3389/fnagi.2014.00171
5. Mitsuru Shinohara, Naoyuki Sato*,
Hitomi Kurinami, Munehisa Shimamura,
Toshimitsu Hamasaki, Amarnath
Chatterjee, Hiromi Rakugi and Ryuichi
Morishita. Possible modification of
Alzheimer's disease by statins in
midlife: interactions with genetic
and non-genetic risk factors. **Front.
Aging Neurosci.** doi:
10.3389/fnagi.2014.00071.

[学会発表](計 24 件)

1. Naoyuki Sato The 7th BRI
International Symposium
2017Alzheimer's disease: Narrowing
the gap between basic science and
clinical application "Bidirectional

- Interactions between Diabetes and Alzheimer's disease" Mar, 11th, 2017, Niigata (Invited)
2. **Naoyuki Sato** 2nd Geriatric Innovation Forum "Bidirectional Interactions between Diabetes and Alzheimer's disease: Exploring Therapeutic Options" Jan, 21th, 2017, Nagoya (Invited)
 3. **Naoyuki Sato** "THE PATHOLOGICAL INTERACTION BETWEEN DIABETES AND ALZHEIMER'S DISEASE" 11th International Symposium on Geriatrics and Gerontology, Feb, 6th, 2016, Oubu, Aichi (Invited)
 4. **Naoyuki Sato**, Miyuki Onishi-Takeya, **Toshihisa Tanaka**, Seiichi Nagano, Masashiro Mukouzono, **Yasushi Takeya**, **Takeshi Ikeuchi**, **Shigeo Murayama**, Hiromi Rakugi, Ryuichi Morishita "Tau phosphorylation increases in Alzheimer disease mice model with diabetes associated with altered expressions of the genes involved in inflammation, insulin signaling, glucose-energy metabolism and protein quality control" Society for Neuroscience annual meeting 2015, Chicago
 5. **Naoyuki Sato** "The Pathological Interaction between Diabetes and Alzheimer's Disease" 7th World Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders, 18th, Sep, 2015, Tokyo (Invited)
 6. **Naoyuki Sato**, Mari Mori-Ueda, **Toshihisa Tanaka**, Masahiro Mukouzono, Shogo Sawaguchi, Shuko Takeda, Mitsuru Shinohara, **Shigeo Murayama**, Masatoshi Takeda, Hiromi Rakugi, Ryuichi Morishita "Abeta is prerequisite, but insufficient to cause tau phosphorylation in vivo: Tau phosphorylation in APP mice by diabetes" The 18th International Vascular Biology Meeting, 2014, 4/14-17, Kyoto
 7. **里 直行** 認知症の予防の最前線ー糖尿病が認知症を促進する分子メカニズムの解明 脳心血管抗加齢研究会 2016 シンポジウム 6「認知症における Topics (周辺情報・在宅を含めて)」2016 年 12 月 18 日 東京 (招へい講演)
 8. **里 直行** 「糖尿病と認知症」第 56 回 近畿理学療法学会 第 3 回シンポジウム 3「認知機能改善のアプローチー運動処方の可能性を探るー」2016 年 11 月 27 日 和歌山 (招へい講演)
 9. **里 直行** 「糖尿病と認知症」第 38 回 日本臨床栄養学会総会・第 37 回日本臨床栄養協会総会 第 14 回大連合大会 ワークショップ 5「高齢者糖尿病患者の栄養管理」2016 年 10 月 7 日 大阪 (招へい講演)
 10. **里 直行**「糖尿病と認知症ー原因と結果の双方向の関係」 第 40 回日本神経心理学学会学術集会 公募シンポジウム II 「認知症の食行動異常」2016 年 9 月 16 日 熊本 (招へい講演)
 11. **里 直行** 特別企画 シンポジウム「認知症研究の最前線」"糖尿病による認知症促進の鍵分子の探索" STROKE2016 (第 41 回日本脳卒中学会総会、第 45 回日本脳卒中の外科学会学術集会、第 32 回スパズム・シンポジウム) 2016 年 4 月 15 日、札幌 (招へい講演)

12. **里 直行** 4 学会合同 合同シンポジウム 4 「老化のメカニズムと疾患」 "アルツハイマー病と生活習慣病 特に糖尿病との関連について" CVMW2015 心血管代謝週間、2015 年 12 月 12 日、神戸（招へい講演）
13. **里 直行**、竹屋 大西美幸、**田中稔久**、長野清一、向園昌弘、**竹屋 泰**、**池内 健**、村上正晃、**村山繁雄**、樂木宏実、森下竜一 "糖尿病が認知症を促進する鍵分子の探索" 第 34 回日本認知症学会、2015 年 10 月 2 日～4 日、青森
14. **里 直行** シンポジウム 23: 認知機能改善のアプローチ: 運動処方の可能性を分子基盤から探る "糖尿病とアルツハイマー病の病態連関" 第 70 回日本体力医学会大会、2015 年 9 月 20 日、和歌山（招へい講演）
15. **里 直行** ノバルティス老化および老年医学研究基金受賞者講演 "後天的危険因子からみたアルツハイマー病発症機構の解明" 第 57 回日本老年医学会学術集会、2015 年 6 月 14 日、横浜（招へい講演）
16. **里 直行** 抗加齢奨励賞受賞講演 "アルツハイマー病進展における糖尿病および加齢による恒常性破綻機構の解明" 第 15 回日本抗加齢医学会、2015 年 5 月 30 日、博多（招へい講演）
17. **里 直行** "糖尿病による認知症促進の分子機序" 日本医師会 日医生涯教育協力講座 セミナー、2015 年 2 月 14 日、大津（招へい講演）
18. **里 直行** シンポジウム 8 「全身疾患と認知症」 "糖尿病とアルツハイマー病" 第 33 回日本認知症学会学術集会、2014 年 11 月 29 日、横浜（招へい講演）
19. **里 直行** 「スクラムを組んで認知症予防！」 "なるまい！糖尿病 - 糖尿病が認

知症を促進するメカニズム" 第 10 回健康フォーラム、2014 年 11 月 21 日、大阪（招へい講演）

20. **里 直行** 認知科学と脳科学 "アルツハイマー病と加齢性疾患のリンクから次世代認知症治療薬を開発する" 科学技術振興財団 研究開発戦略センター (JST-CRDS) 「生命科学」俯瞰ワークショップ、2014 年 10 月 9 日、東京（招へい講演）
21. **里 直行**、向園昌弘、樂木宏実、森下竜一 "糖尿病と認知症" 第 5 回 VAS-COG Japan 2014、2014 年 8 月 23 日、京都
22. **里 直行** "アルツハイマー病に対する恒常性維持機構の糖尿病による破綻" 第 56 回日本老年医学会学術集会、2014 年 6 月 13 日、福岡
23. **里 直行** Aging Science Update "糖尿病によるアルツハイマー病促進機構" 第 56 回日本老年医学会学術集会、2014 年 6 月 12 日、福岡（招へい講演）
24. **里 直行** シンポジウム 17: テーラーメイド治療による認知症の未来(座長・発表) "後天的危険因子からみたアルツハイマー病の解析" 第 14 回日本抗加齢医学会総会、2014 年 6 月 7 日、大阪（招へい講演）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 1 件)

名称: 「アルツハイマー病の診断方法および診断薬」

発明者: 武田朱公、**里 直行**、**内尾こずえ**、森下竜一

権利者: 国立大学法人大阪大学

種類: 国内特許

番号: 特許第 5704533 号

取得年月日: 平成 27 年 3 月 6 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ncgg.go.jp/camd/department/nba/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

里 直行 (SATO, Naoyuki)
国立長寿医療研究センター・分子基盤研究部・部長
研究者番号：70372612

(2) 研究分担者

田中稔久 (TANAKA, Toshihisa)
大阪大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：10294068

村山繁雄 (MURAYAMA, Shigeo)
東京都健康長寿医療センター・神経内科・部長
研究者番号：50183653

宮崎早月 (MIYAZAKI, Satsuki)
大阪大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：60452439

内尾こずえ (UCHIO, Kozue)
医薬基盤・健康・栄養研究所・疾患モデル小動物研究室・主任研究員
研究者番号：70373397

上田裕紀 (UEDA, Hironori)
大阪大学・大学院医学系研究科・招へい研究員
研究者番号：90543463

(3) 連携研究者

池内健 (IKEUCHI, Takeshi)
新潟大学・脳研究所・教授
研究者番号：20372469

竹屋泰 (TAKEYA, Yasushi)
大阪大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：70590339

(4) 研究協力者

竹屋美幸 (TAKEYA, Miyuki)

向園昌弘 (MUKOUZONO, Masahiro)