

平成 27 年度 共同研究報告書

研究区分	一般共同研究	
研究課題	糖尿病による認知症促進機構の解明	
新規・継続の別	新規	
研究代表者	所属	大阪大学大学院 医学系研究科 臨床遺伝子治療学、老年・総合内科学
	職名・氏名	寄附講座准教授・里 直行
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	
	職名・氏名	
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	教授・村上正晃
研究目的 (300 字程度)	<p>高齢化が進む現代社会において認知症は解決すべき課題である。中でもアルツハイマー病はその半数以上を占める。アルツハイマー病の根本的な治療薬としてβアミロイドを標的にした治療法が開発されている。</p> <p>一方、近年糖尿病がアルツハイマー病の危険因子として注目されている。糖尿病はアルツハイマー病のリスクを2倍増加させる。我々は糖尿病がアルツハイマー病の病態を修飾するメカニズムを解明する為、糖尿病を合併するアルツハイマー病モデルマウスを作成し報告した(Takeda, <u>Sato</u>, et al. PNAS 2010)。このマウスは認知機能の障害、脳萎縮、タウのリン酸化の亢進を示す。このマウスを用いて網羅的な遺伝子発現解析を行い、治療薬の候補と成り得る遺伝子を同定することが本研究の目的である。</p>	
研究内容・成果 (1000 字程度)	<p>高脂肪食による糖尿病を合併した APP マウスおよび APP+ob/ob マウスのマイクロアレイ解析とリアルタイムPCRによるその Validation を行い、発現変化している遺伝子を同定した。現在、インスリン・シグナルに関連する遺伝子 IRS2 および炎症に関連する遺伝子 IL1beta が見つかってきており、今後さらにこれらのマウスの脳に起こっている神経炎症を種々の抗体などを用いた解析を行っている。特に IL1beta に関しては APP+ob/ob マウスで最も増加していることを見出しており、その役割を明らかにするべく、IL1beta ノックアウトマウスを導入した。糖尿病による認知症増悪のメカニズムに IL1beta がどう関与しているかを IL1beta ノックアウトマウスと APP マウスのかけ合わせ、さらに糖尿病の合併させることによって明らかにする。</p>	

	<p>また我々は APP+ob/ob マウスを用いて RNA-seq による網羅的な遺伝子発現解析を行い、コントロール群に比し APP+ob/ob マウスのみで増加する複数の遺伝子を同定した。これらの遺伝子の中に、複数の転写因子に関連する遺伝子を見出している。さらにこれらの遺伝子の中にはヒトのアルツハイマー病の剖検脳においても発現変化が起こっていることが報告されている遺伝子も存在する (Miyashita, et al. Transl Psychiatry, 2014)。このことは我々のモデルの妥当性を示唆するものでもある。</p> <p>文献 Miyashita A, et al. Genes associated with the progression of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. Transl Psychiatry. 2014 Jun 10;4:e396. doi: 10.1038/tp.2014.35.</p> <p>現在、これらの遺伝子のノックアウトマウスを CRISPR/Cas9 の手法を用いて作成中である。ノックアウトマウスが完成すれば、さらに APP マウスとのかけ合わせ、さらに糖尿病の合併させることによってその遺伝子の病態における機能を明らかにする。</p> <p>本共同研究によって、糖尿病とアルツハイマー病の連関におけるメカニズムの解明に重要な鍵が与えられると考えられる。特にアルツハイマー病に対する生体の恒常性維持機構とその糖尿病による破綻のメカニズムの解明の基盤となることが予想される。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Naoyuki Sato "THE PATHOLOGICAL INTERACTION BETWEEN DIABETES AND ALZHEIMER'S DISEASE" 11th International Symposium on Geriatrics and Gerontology, Feb, 6th, 2016, Oubu, Aichi 2. 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 3. 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

	<p>4. 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</p> <p>5. 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</p> <p>6. 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</p>
	<p>【論文発表】</p> <p>1. Naoyuki Sato* and Ryuichi Morishita. The Roles of Lipid and Glucose Metabolism in Modulation of β-Amyloid, Tau, and Neurodegeneration in the Pathogenesis of Alzheimer disease. Front. Aging Neurosci. doi: 10.3389/fnagi.2015.00199. IF: 4.000</p>
	<p>【新聞報道】</p> <p>なし</p>