

平成 28 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 ・ 継続
研究代表者	所属	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・ 認知症先進医療開発センター・分子基盤研究部
	職名・氏名	部長・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)		糖尿病とアルツハイマー病の間には相互的な病態修飾作用があることを我々は糖尿病合併アルツハイマー病マウスにおいて見出していたが、その機序の詳細はインスリン・シグナルおよび神経炎症などが示唆されるもののいまだ未解明である。今年度の村上先生との共同研究から、アルツハイマー病マウスの脳の海馬周辺の血管で、村上先生が発見した炎症誘導機構である炎症回路の活性化が明らかになった。来年度はさらにこの知見を深め、糖尿病とアルツハイマー病の合併モデルマウスにおける神経炎症に関与する遺伝子発現変化の病態への因果関係を明らかにすることにより、感染癌の発生および悪性化にも影響を及ぼす炎症応答の新規メカニズムを解明することを目的とする。
研究内容・成果 (1000 字程度)		これまで当研究室では、疫学的に関連性が知られている糖尿病とアルツハイマー病の関連を主に老年医学的観点およびマウス疾患モデルを利用して調べてきたが、この過程において炎症が深く関わっていることが判明してきたので、この共同研究を開始した。高脂肪食による糖尿病を合併したアルツハイマー病モデルであるアミロイド前駆体タンパク質(APP)マウス、および APP マウスに肥満モデルの ob/ob マウスを交配した APP+ob/ob マウスを用いたマイクロアレイ解析によって同定した発現変化している遺伝子をリアルタイム PCR によって Validation を行い、同定したインスリン・シグナルに関連する遺伝子および炎症に関連する遺伝子について機能的解析を進めた。その結果、特にアルツハイマー病モデルにおいてはケモカイン・リガンドである CCL3 および CCL4 を含む約 300 個からなる遺伝子群の発現が上昇していた。さらにアルツハイマー病モデルに糖尿病を負荷したモデルではこれらの発現上昇は消失し、別の新たな 30 個の遺伝子群の発現上昇が認められた。今後は、糖尿病とアルツハイマー病の合併に関するさらなるモデルの追加およびサンプリ

	ング時期（今回は 18 か月齢）の追加、さらにはヒト剖検脳を用いた遺伝子解析の追加を検討している。 また、共同研究によって明らかとなった海馬周辺の血管での炎症回路の活性化を考慮し、既知の炎症回路の標的遺伝子群も同時に焦点を当てて解析した。さらにこれらのマウスの脳に起こっている神経炎症の原因細胞を炎症回路活性化の観点から、村上研にあるマクロトームを利用して、種々の抗体などを用いた免疫染色法を行った。 また、当研究室で使用している神経細胞株を村上研に分与し、共同で炎症回路の活性化について解析を進めた。平成 29 年 1 月 23 日～1 月 24 日には遺伝子病制御研究所においてセミナーを行い、上記のインスリン・シグナルに関連する遺伝子群および炎症回路について有意義なディスカッションを行った。
成果	【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと
	【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと
	【新聞報道】