

令和 3 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		糖尿病とアルツハイマー病合併にて発現増加する遺伝子群の機能解明		
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 分子基盤研究部	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	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	国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部	/	/
	職名・氏名	室長 篠原 充		
	所属	国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部	/	/
	職名・氏名	研究員 武倉 アブドグブル		
受け入れ教員	職名・氏名	教授・近藤亨		
概要 (100～150 字程度)		糖尿病とアルツハイマー病が合併した動物モデルにて観察される脳内のグリア細胞の変化に着目し、その機序を解析するとともに、同モデルで発現増加する遺伝子の欠損マウスを作成し、解析する。特に Btg2 について、総頸動脈狭窄術の施行やアルツハイマー病モデルとの掛け合わせを行い、病態における役割を明らかにする。		
研究目的 (300 字程度)		糖尿病とアルツハイマー病が合併した動物モデルにて観察される脳内のミクログリアマーカーの低下やアストロサイトの増加に着目し、その機序を解析する。また同モデルで発現増加する遺伝子群の中からいくつかの遺伝子欠損マウスの作成を行い、解析を行う。そのうち、特に細胞増殖に関わる遺伝子 B cell translocation gene 2 (Btg2) について、総頸動脈狭窄術の施行やアルツハイマー病モデルとの掛け合わせを行い、病態における役割を明らかにする。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		1. 国立長寿医療研究センターの実験動物施設にて、糖尿病とアルツハイマー病が合併した動物モデル(APP KI ob/ob マウス)を、同腹のコントロールマウスとともに、作製、飼育した。今年度は、生存率や、体重変化を調べながら、加齢させた。来年度には、行動変化、認知機能変化を調べるとともに、18 か月齢で回収し、脳や各末梢組織での細胞や蛋白レベルでの変化を検討する。 2. Btg2 欠損マウスとアルツハイマー病モデルマウス(APP23)マウスを交配し作製した Btg2 欠損 APP23 マウスを飼育した。同腹のコントロールマウスとともに加齢させている。6 か月もしくは 12 か月で回収し、脳内の変化を検討する。 3. Btg2 欠損マウスに対して、総頸動脈狭窄術を行い、行動変化(活動量の増加)とともに、アストロサイトマーカーやマクロ		

	ファージマーカが脳内で増大することを確認した。さらに <i>in vitro</i> の細胞培養系にて、炎症刺激で惹起されるアストロサイトの増加を Btg2 欠損マウスでは顕著に認めた。ここから Btg2 はアストロサイトを主体とするグリア細胞の増加を病態時には抑制していると考え、論文報告した。 4. Btg2 欠損マウスに対して、凝集タウを脳内にインジェクションし、タウ伝播への影響の検討を行っている。 今後は治療標的候補因子を絞り、近藤研究室が有するノウハウを用いて標的分子に働く低分子化合物の同定や抗体医薬の作製を試みる予定である。
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 1. 鈴木 香, 篠原 充, 真下知士, 田代善崇, 野田泰裕, 福森亮雄, 新堂晃大, 富本秀和, 里 直行 B-cell translocation gene 2 (BTG2)ノックアウトマウスにおける慢性脳低灌流によるグリア細胞動態 第 43 回日本神経科学大会 ポスター発表 (ストリーム配信へ変更) 2021 年 7 月 30 日 神戸 【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 1. Kaoru Suzuki, Mitsuru Shinohara, Yoshihiro Uno, Yoshitaka Tashiro, Ghupurjan Ghani, Miho Yamamoto, Akio Fukumori, Akihiko Shindo, Tomoji Mashimo, Hidekazu Tomimoto & Naoyuki Sato., Deletion of B-cell translocation gene 2 (BTG2) alters the responses of glial cells in white matter to chronic cerebral hypoperfusion., Journal of Neuroinflammation volume 18, Article number: 86 (2021), IF=8.322 【新聞報道】 なし