

長寿医療研究開発費 平成28年度 総括研究報告

アルツハイマー病リスク因子であるⅡ型糖尿病状態下における脳内グリア細胞の機能解析
(28-37)

主任研究者 竹内 真吾 国立長寿医療研究センター アルツハイマー病研究部
(流動研究員)

研究要旨

アルツハイマー病(AD)罹患者数が増加しているにもかかわらず、ADの根本的治療法はいまだ存在しないため、新しい治療法や予防手法の開発が切望されている。近年ではAD病態の進行にグリア細胞の関与が指摘されている。一方でⅡ型糖尿病がAD発症の重要なリスク因子として大きな注目を浴びているが、同疾患が脳内グリア細胞の機能にどのような変化をもたらすのかについては不明な部分が多い。そこでⅡ型糖尿病によるAD発症促進メカニズムの解明するために、Ⅱ型糖尿病状態下における脳内グリア細胞の機能について解析を行った。その結果、Ⅱ型糖尿病カニクイザル脳内でコレステロール合成に関わる転写因子であるSREBP2や、脳内でのコレステロール輸送に関わるApoEの発現量が上昇しており、脳内でコレステロールの代謝異常が生じている可能性が示唆された。さらに、アストロサイトに発現しているグルタミン酸トランスポーターEAAT2/GLT-1の発現が減少していることが見出された。

主任研究者

竹内 真吾 国立長寿医療研究センター 流動研究員

A. 研究目的

本研究はアルツハイマー病のリスク因子であるⅡ型糖尿病状態下における脳内グリア細胞の機能を解析することで、Ⅱ型糖尿病によるAD発症促進メカニズムの解明に繋げることを目的とする。

B. 研究方法

Ⅱ型糖尿病を自然発症したカニクイザルおよびスクロース水を継続摂取させたⅡ型糖尿病モデルマウスの脳組織をウェスタンブロットによって各種タンパク質の発現を解析した。

(倫理面への配慮)

実験動物を用いた研究については、「動物の愛護及び管理に関する法律」に基づいた動物福祉規定に則り、実験動物の飼育・安楽殺・実験作業を遂行した。具体的には、動物を飼育する場所・ケージ・管理方法に配慮し、可能な限り動物の使用数減少と被る苦痛の減退に努め、所属機関の動物実験規定を遵守して研究を行った。

C. 研究結果

II型糖尿病の病態として全身性の慢性的な高血糖、高インスリン、インスリン抵抗性、脂質代謝異常などが知られている。これらの病態が脳にどのような影響を及ぼしているのかを明らかにするため、II型糖尿病を自然発症したカニクイザルの脳組織を用いて解析した結果、コレステロール合成に関わる転写因子である **SREBP2** や、脳内でのコレステロール輸送に関わる **ApoE** の発現量が上昇しており、脳内でコレステロールの代謝異常が生じている可能性が示唆された。このような変化がマウスでも見られるのか調べるために、スクロース水を7ヶ月間継続摂取させたII型糖尿病モデルマウスを作成し、脳組織を解析したが、**SREBP2** や **ApoE** の発現量に変化は認められなかった。

一方で、II型糖尿病カニクイザルの脳では、アストロサイトに発現しているグルタミン酸トランスポーター**EAAT2/GLT-1** の発現が減少していることが明らかとなった。**EAAT2/GLT-1** の発現低下は上述のII型糖尿病モデルマウスにおいても減少傾向が見られた。**EAAT2/GLT-1** は神経細胞から放出されたグルタミン酸を取り込むのに働いており、ニューロン-アストロサイト間でのグルタミン酸-グルタミン回路に重要な役割を果たしていることから、II型糖尿病脳内ではこのグルタミン酸-グルタミン回路の機能が低下していることが示唆される。

D. 考察と結論

II型糖尿病カニクイザルの解析により、脳内コレステロール代謝の異常およびグルタミン酸-グルタミン回路の機能低下が示唆された。II型糖尿病カニクイザルではADの主病理である老人斑の沈着が早期から起きていることが明らかとなっている。老人斑の主成分であるA β の産生には細胞膜中のコレステロール量が大きく関与していることが知られているため、II型糖尿病による脳内コレステロール代謝の異常が老人斑の沈着の加速化につながる可能性が考えられる。一方で、ADモデルマウスを用いた以前の研究において、**EAAT2/GLT-1** の発現低下によってA β の量に変化は認められないが、認知機能低下が増悪化することが報告されていることから、**EAAT2/GLT-1** はADのもう一つの主病理である神経原線維変化(過剰リン酸化タウの凝集体)に関与している可能性が考えられる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし