

脳の糖代謝調節経路をインターフェイスにした糖尿病性認知症誘導機構の解明に関する研究（29-21）

主任研究者 田口 明子 国立長寿医療研究センター 統合加齢神経科学研究部（部長）

研究要旨

3年間全体について

従来の認知症研究は、主として病気発症後を対象に既存仮説を基盤として進められてきたが、発症機構は未だ不明で本質的な認知症治療薬も存在しない。糖尿病は認知機能障害を誘導し、認知症の発症を促進する重要なリスク要因であることが国外および我が国の久山町研究をはじめとする臨床研究と疾患モデルを用いた解析から示されている。我々を含むこれまでの研究から、糖代謝調節経路であるインスリンシグナルは、ヒトおよび動物個体の寿命調節と従来の神経変性疾患モデル動物の病態制御に関与することが明らかとなっている。さらに最近、アルツハイマー病（AD）の死後脳でもインスリンシグナルの変化が観察されている。これらの結果から、老化と認知機能調節に脳インスリンシグナルが重要な役割を果たしている可能性が考えられる。また一方、ドラッグリポジショニングとして、既存糖尿病治療薬の認知機能障害への効果についても関心が高まっている。本研究では、これまでの研究成果を基盤に、糖代謝を含む栄養代謝・中枢神経系および末梢組織におけるインスリンシグナルの変化・認知機能の三者の相関および糖尿病治療薬の認知機能障害への効果と脳インスリンシグナルとの関係を明らかにすることを介して、根本的な認知症発症メカニズムに迫ることで、従来の認知症研究結果とは異なった概念を持つ新たな認知症創薬開発のシーズの発見へと繋げることを目標としている。

2017年度について

認知症は発症までに長い年月をかけて進行することから、認知症の発症前段階を研究対象とし、疾患発症までの誘導機構を明らかにすることが認知症発症の根本的な機序の理解に繋がることに期待が持たれている。近年、糖尿病は認知機能障害を誘導し、認知症の発症を促進する重要なリスク要因であることが、国外や我が国の久山町研究をはじめとする臨床研究と疾患モデルを用いた解析から明らかにされている。これらの知見から、認知機能は脳内だけで管理される訳では無く、代謝障害の影響を強く受け、体系的に調節される可能性が考えられる。本研究では、これまでの研究成果を基盤に、糖尿病と認知機能障

害を結ぶ重要な分子経路の1つとして考えられる脳インスリンシグナルが認知機能の恒常性に果たす役割とそのメカニズムを明らかにし、認知機能障害を誘導する根本的な分子機構に迫ることで、認知症の新たなシーズ探索へと繋げることを目標としている。

#### 2018年度について

糖尿病は認知機能障害を誘導し、認知症の発症を促進するリスク要因であることが近年明らかとなっていることから、認知機能調節に脳の糖代謝調節経路インスリンシグナルが関与する可能性が考えられる。その一方で、糖尿病治療薬を服用する認知症患者の認知機能が改善するという臨床研究結果から、既存糖尿病治療薬の認知機能障害へのドラッグリポジショニング効果と脳インスリンシグナルの関係に関心が高まっている。本研究では、脳インスリンシグナルと個体の老化および神経機能の関係について明らかにしてきた我々のこれまでの研究成果を基盤に、加齢疾患である2型糖尿病に伴う認知機能の低下における脳インスリンシグナルの変化と糖尿病治療の第一選択薬として知られるメトフォルミンが2型糖尿病に誘導される認知機能障害へ与える影響とその時の脳インスリンシグナルとの関係を明らかにし、認知機能障害を誘導する未知の分子機構に迫ることを目標としている。

#### 2019年度について

我々を含むこれまでの研究から、ヒトおよび動物個体の寿命調節や神経変性疾患の病態および脳病理変化にインスリンシグナルの体系的および脳における変容が密接に関与することが示唆されている。特に最近、ADの死後脳ではインスリンシグナルの顕著な変化が見られることが報告されていることから、認知機能調節に脳インスリンシグナルが重要な役割を果たしている可能性が考えられる。しかしながら、この変化が要因の異なる認知機能障害に共通に連動するのかどうかについては明らかではない。本研究では、これまでの研究成果を基盤に、要因の異なる種々の認知機能障害モデルを用いて、認知機能低下・脳インスリンシグナル・栄養代謝の変化についての相関を明らかにし、認知機能障害を誘導する根本的な分子機構に迫ることを目標としている。

#### 主任研究者

田口 明子 国立長寿医療研究センター 統合加齢神経科学研究部 (部長)

#### 分担研究者

(2019年度)

王 蔚 国立長寿医療研究センター 統合加齢神経科学研究部 (流動研究員)

福井 裕介 国立長寿医療研究センター 統合加齢神経科学研究部 (外来研究員)

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター (センター長)

佐治 直樹 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター (副センター長)

(2017～2018 年度)

田之頭 大輔 国立長寿医療研究センター 統合加齢神経科学研究部 (流動研究員)

(2018 年度のみ)

福井 裕介 国立長寿医療研究センター 統合加齢神経科学研究部 (流動研究員)

佐藤 駿介 国立長寿医療研究センター 教育研修部 (臨床研修医)

(2017 年度のみ)

徳永 暁憲 国立長寿医療研究センター 統合加齢神経科学研究部 (室長)

多田 敬典 国立長寿医療研究センター 統合加齢神経科学研究部 (室長)

外部分担研究者

(2017 年度のみ)

澤本 和延 名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野 (教授)

研究期間 2017年4月1日～2020年3月31日

## A. 研究目的

インスリン抵抗性を基盤病態とする 2 型糖尿病は認知症の発症に関与することが広く知られるようになり、認知機能調節における糖代謝調節経路インスリンシグナルの脳での役割に関心が高まっている。これまでの我々の研究から、脳におけるインスリンシグナルの変化は、認知機能の低下および AD の発症に関与する可能性が考えられる。本研究では、我々が作成・使用確立した種々の認知機能障害を呈するモデル動物を用いて、脳とインスリン標的組織を中心とした末梢組織のインスリンシグナルの変容・栄養代謝の変化・認知機能低下の相関および既存の糖尿病治療薬の認知機能障害へのドラッグリポジショニング効果と脳インスリンシグナルの関係を明らかにすることを介して、認知機能障害を誘導する根本的な分子機構に迫ることを目的としている。

## B. 研究方法

3 年間全体について

1. 各種認知機能障害モデルマウス： 1) 生理的 2 型糖尿病モデル：野生型 C57/B6J マウスに 4 週齢から高脂肪飼料を投与し、半年齢以降で使用；2) 薬剤誘導性 1 型糖尿病モデル：野生型 C57/B6J マウスにストレプトゾトシン (STZ) 150mg/g を単回投与し STZ マウスを作成使用；3) 加齢/老齢マウス：Jackson Laboratory/日本チャールスリバーより分与および購入した Aged マウスを使用；4) 次世代型アルツハイマーモデル (APPKI) マウス：理化学研究所脳科学研究所西道研から田口が分与を受け、前所属の宮崎大学で繁殖した当該マウスの凍結精子を採取 H28 年 1 月に本センターへ搬入し、その後、センター内で体外受精を行いマウスの再作成・コロニーの繁殖を行った若齢および半年齢以降の APPKI マウスを使

- 用;5) 高脂肪飼料投与による2型糖尿病付加 APPKI マウス：離乳後から APPKI マウスに高脂肪飼料を投与し、半年齢以降で使用。
- シグナル解析：各種マウスから脳およびインスリン標的末梢組織を分離後ホモジネートした細胞溶解液を用いて、ウエスタンブロッティング法、免疫沈降法、ELISA 法および質量分析法により解析を行った。
  - 組織学的解析：各種マウスから脳および末梢組織を分離、固定、脱水後、切片を作製した。神経細胞新生、神経炎症等を査定するため、特異的な各種抗体およびその他標的分子の抗体を用いた免疫組織学的解析を行い評価した。
  - 行動解析：自発活動量、空間認知記憶、長期記憶をオープンフィールド試験、Y 字迷路試験、T 字水迷路試験、モリス水迷路試験、受動回避試験により解析した。
  - 代謝パラメーター解析：体重、血糖値は週毎に測定し、血中インスリン値は ELISA 解析により測定した。糖代謝能は、グルコース耐性試験およびインスリン耐性試験により評価した。血中脂質については、生化学検査によって評価した。
  - 糖尿病治療薬投与：糖尿病治療薬メトフォルミンは飲料水に溶解し、若齢および中年期マウス（野生型、2型糖尿病モデル）に投与した（3～12週間）。
  - 認知症関連分子：アミロイドβ（Aβ）タンパク質は ELISA 法を用いて測定した。

#### 2017年度について

- 各種認知機能障害モデルマウス：1) 生理的2型糖尿病モデル：野生型 C57/B6J マウスに4週齢から高脂肪飼料を投与し、半年齢以降で使用；2) 薬剤誘導性1型糖尿病モデル：野生型 C57/B6J マウスにストレプトゾトシン（STZ）150mg/g を単回投与し STZ マウスを作成使用；3) 加齢/老齢マウス：Jackson Laboratory/日本チャールスリバーより分与および購入した Aged マウスを使用；4) 次世代型アルツハイマーモデル (APPKI) マウス：若齢および半年齢以降の APPKI マウスを使用；5) 高脂肪飼料投与による2型糖尿病付加 APPKI マウス：離乳後から APPKI マウスに高脂肪飼料を投与し、半年齢以降で使用。
- シグナル解析：各種マウスから脳およびインスリン標的末梢組織を分離後ホモジネートした細胞溶解液を用いて、ウエスタンブロッティング法、免疫沈降法、ELISA 法および質量分析法により解析を行った。
- 組織学的解析：各種マウスから脳および末梢組織を分離、固定、脱水後、切片を作製した。神経細胞新生、神経炎症等を査定するため、特異的な各種抗体およびその他標的分子の抗体を用いた免疫組織学的解析を行い評価した。
- 行動解析：自発活動量、空間認知記憶、長期記憶をオープンフィールド試験、Y 字迷路試験、T 字水迷路試験、モリス水迷路試験、受動回避試験により解析した。
- 代謝パラメーター解析：体重、血糖値は週毎に測定し、血中インスリン値は ELISA 解析により測定した。糖代謝能は、グルコース耐性試験およびインスリン耐性試験により評価した。血中脂質については、生化学検査によって評価した。

6. 糖尿病治療薬投与：糖尿病治療薬メトフォルミンは飲料水に溶解し、若齢および中年期マウス（野生型、2型糖尿病モデル）に投与した（3～12週間）。

#### 2018年度について

1. 各種認知機能障害モデルマウス：1)生理的2型糖尿病モデル：野生型C57/B6Jマウスに4週齢から高脂肪飼料を投与し、半年齢以降で使用；2)薬剤誘導性1型糖尿病モデル：野生型C57/B6Jマウスにストレプトゾトシン（STZ）150mg/gを単回投与しSTZマウスを作成使用；3)加齢/老齢マウス：Jackson Laboratory/日本チャールスリバーより分与および購入したAgedマウスを使用；4)次世代型アルツハイマーモデル（APPKI）マウス：若齢および半年齢以降のAPPKIマウスを使用；5)高脂肪飼料投与による2型糖尿病付加APPKIマウス：離乳後からAPPKIマウスに高脂肪飼料を投与し、半年齢以降で使用。
2. シグナル解析：各種マウスから脳およびインスリン標的末梢組織を分離後ホジネートした細胞溶解液を用いて、ウエスタンブロッティング法、免疫沈降法、ELISA法および質量分析法により解析を行った。
3. 組織学的解析：各種マウスから脳および末梢組織を分離、固定、脱水後、切片を作製した。神経細胞新生、神経炎症等を査定するため、特異的な各種抗体およびその他標的分子の抗体を用いた免疫組織学的解析を行い評価した。
4. 行動解析：自発活動量、空間認知記憶、長期記憶をオープンフィールド試験、Y字迷路試験、T字水迷路試験、モリス水迷路試験、受動回避試験により解析した。
5. 代謝パラメーター解析：体重、血糖値は週毎に測定し、血中インスリン値はELISA解析により測定した。糖代謝能は、グルコース耐性試験およびインスリン耐性試験により評価した。血中脂質については、生化学検査によって評価した。
6. 糖尿病治療薬投与：糖尿病治療薬メトフォルミンは飲料水に溶解し、若齢および中年期マウス（野生型、2型糖尿病モデル）に投与した（3～12週間）。
7. 前認知症・認知症患者血液サンプルを用いた解析

当センターバイオバンク保存サンプルより選定された2型糖尿病（T2D）を伴うMCIおよびAD患者:A群とT2Dの無い同患者:B群のサンプルと長寿ドック群の中から、非認知症、非T2D、非高血圧の3要因を排除したサンプルを対照群として、これらの血液サンプルを用いた解析を行い、GH値はA群で低い傾向にあり、TNF- $\alpha$ は、B群で最も低い傾向にあることが分かった。

#### 2019年度について

1. 各種認知機能障害モデルマウス：1)生理的2型糖尿病モデル：野生型C57/B6Jマウスに4週齢から高脂肪飼料を投与し、半年齢以降で使用；2)薬剤誘導性1型糖尿病モデル：野生型C57/B6Jマウスにストレプトゾトシン（STZ）150mg/gを単回投与しSTZマウスを作成使用；3)加齢/老齢マウス：Jackson Laboratory/日本チャールスリバーより分与および

- 購入した Aged マウスを使用；4)次世代型アルツハイマーモデル(APPKI)マウス：若齢および半年齢以降の APPKI マウスを使用；5) 高脂肪飼料投与による 2 型糖尿病付加 APPKI マウス：離乳後から APPKI マウスに高脂肪飼料を投与し、半年齢以降で使用。
- シグナル解析：各種マウスから脳およびインスリン標的末梢組織を分離後ホモジネートした細胞溶解液を用いて、ウエスタンブロッティング法、免疫沈降法、ELISA 法および質量分析法により解析を行った。
  - 組織学的解析：各種マウスから脳および末梢組織を分離、固定、脱水後、切片を作製した。神経細胞新生、神経炎症等を査定するため、特異的な各種抗体およびその他標的分子の抗体を用いた免疫組織学的解析を行い評価した。
  - 行動解析：自発活動量、空間認知記憶、長期記憶をオープンフィールド試験、Y 字迷路試験、T 字水迷路試験、モリス水迷路試験、受動回避試験により解析した。
  - 代謝パラメーター解析：体重、血糖値は週毎に測定し、血中インスリン値は ELISA 解析により測定した。糖代謝能は、グルコース耐性試験およびインスリン耐性試験により評価した。血中脂質については、生化学検査によって評価した。
  - 認知症関連分子：アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) タンパク質は ELISA 法を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

3 年間全体について

本研究は、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律を遵守し、国立長寿医療研究センターおよび宮崎大学遺伝子組換え実験管理規程及び国立長寿医療研究センターおよび宮崎大学遺伝子組換え実験管理細則に準ずる。動物実験での使用個体数は綿密に実験計画を立てた後、必要最小限に留め、実験終了後はすみやかに麻酔により安楽死させる。動物実験は、センターおよび学内の動物実験委員会での審査を受けて実施する。また、その愛護に留意し、痛みを防止するため適切な麻酔薬などを用いて実験を行う。実験動物数は最小限に留め、屠殺は法令で決められた方法に準拠する。

## C. 研究結果

3 年間全体について

- 2 型糖尿病モデル DIO マウスが中年期以降で認知機能の低下を発症する時、海馬の  $A\beta$  レベルに変化は見られなかったが、海馬インスリンシグナルの変化が連動することを見出した。
- 1 型糖尿病モデル STZ マウスで見られる認知機能障害には海馬のインスリンシグナルおよび  $A\beta$  の両者の変化は付随しなかったことから、2 型糖尿病とは異なる障害誘導機序を介することが示唆された。
- 老齢野生型マウスは、糖代謝パラメーターは正常にも関わらず、加齢に伴い認知機能低下を呈するが、この時、 $A\beta$  の増加を伴わず、2 型糖尿病の場合と同様に海馬インスリンシ

グナルの変化が付随することを明らかにした。

4. 次世代型 AD モデル (APPKI) マウスが中年期以降で A $\beta$  レベルの増加を伴い認知機能障害を発症する時、海馬インスリンシグナルの変化が連動することを明らかにした。しかしながら、A $\beta$  レベルの増加がすでに見られるが認知機能は正常である若齢期の APPKI マウスの海馬では、インスリンシグナルの変化がすでに惹起されていることを突き止めた。
5. 2 型糖尿病を付加した APPKI マウスの認知機能障害および脳インスリンシグナルは、A $\beta$  の増加を伴わず、それぞれ悪化・増加する傾向にあることが分かった。

## 2017年度について

### 1. 2 型糖尿病に伴う認知機能障害

高脂肪食誘導生理的 2 型糖尿病モデルである DIO (Diet Induced Obesity)/HFD (High Fat Diet) マウスは、当研究センターの研究環境下では、6 ヶ月以降の中年期で認知機能の低下が誘導されることを見出したため、中年期 DIO マウスを実験に使用した。本マウスは、加齢に伴い体重増加、血糖値および血中インスリン値の上昇および血中中性脂肪、遊離脂肪酸の値の増加を示すことが確認された。次に、認知機能の低下に関与することが知られる海馬の神経細胞新生の変化について観察し、神経細胞新生が有意に低下していることを明らかにした。さらにこの時、中年期 DIO マウスの海馬では、AD 死後脳で観察されたインスリンシグナルの変化と同じおよび類似の変化が惹起されていることを突き止めた。

### 2. 糖尿病治療薬が認知機能へ与える影響

近年、ドラッグリポジショニングとして、糖尿病薬による神経保護効果に関心が高まっている。我々は、糖尿病の第一選択薬として知られるメトフォルミンの認知機能へ与える影響を精査するため、中年期 DIO マウスにメトフォルミンの長期投与を行った。長期メトフォルミン投与は、中年期 DIO マウス海馬の神経細胞神経減少を改善し、認知機能低下を有意に回復させた。この時、治療薬投与群の当該マウスの海馬では、メトフォルミンの標的分子 AMPK と関連因子 aPKC $\lambda$  の活性化が観察され、両者に関連するインスリンシグナルの変化が誘導されていることを突き止めた。

### 3. APPKI マウスにおける認知機能障害

従来の AD モデルマウスの数種は糖尿病を示すことが報告されていることから、最初に APPKI マウスの代謝パラメーターについて解析を行い、APPKI マウスの体重、随時血糖値は正常である事を確認した。一方、APPKI マウスは、6 ヶ月齢で認知機能障害を発症することが報告されているが (Saito et al. 2014)、本センターの動物施設的环境下では、その再現性を確認することはできなかった。そのため、6 ヶ月齢よりさらに加齢を進め、中年期以降の APPKI マウスを用いて、再度、T 字水迷路試験および反転 T 字水迷路試験を行った結果、海馬依存的記憶学習能および海馬・前頭葉関連記憶学習能が有意に低下し、海馬の記憶学習能に関与する神経幹細胞の新生も顕著に減少していることも確認できた。さらに、APPKI マウスが認知機能障害を呈する時の海馬のインスリンシグナルについて解析を行ったところ、本マウスの耐糖能は正常であるにも関わらず、中年期 2 型糖尿病モデル

DIO マウスで見られた変容の一部と同じ変化が付随することを見出した。

## 2018年度について

### 1. 糖尿病治療薬が中年期 2 型糖尿病モデルと脳インスリンシグナルへ与える影響

体重や血糖値を含む代謝パラメーターに異常が観察される中年期 DIO マウスが認知機能の低下と海馬の神経細胞新生の減少を呈する際、新生神経細胞のブランチングの低下および神経炎症の亢進を伴う事が分かった。さらにこの時、AD 患者死後脳同様な海馬インスリンシグナルの変化が観察されたが、糖尿病の第一選択薬として知られ、かつ、抗がん作用が明らかとなっているメトフォルミンの長期投与を中年期 DIO マウスに行った。長期投与のメトフォルミンは、中年期 DIO マウス海馬の神経新生を増加させ、神経炎症を抑制し、認知機能低下を改善し、海馬ではメトフォルミンの標的分子 AMPK および aPKC  $\lambda$  を活性化させ、両者に関与するインスリンシグナルの変化を誘導することを突き止めた。しかしながら興味深い事に、認知機能低下が改善されたこの時、血糖値の改善は見られなかった。

### 2. 1 型糖尿病による認知機能障害と脳インスリンシグナル

2 型糖尿病に伴う認知機能の低下と脳インスリンシグナルの関係が、1 型糖尿病に誘導される認知機能障害にも観察されるかどうかについて、ストレプトゾトシン (STZ) 投与インスリン欠損 (STZ) マウスを用いて解析を行った。高血糖 STZ マウスの海馬依存的認知機能に障害は観察されなかったが、海馬前脳に関連する認知機能は有意に低下した。しかしこの時、海馬インスリンシグナルに変化は見られなかった。

### 3. 老化に伴う認知機能低下と脳 IRS シグナル

中年期 2 型糖尿病モデル海馬および AD 死後脳で観察された脳インスリンシグナルの変化が、老化に伴う認知機能の低下にも付随するかについて精査するため、C57B6J の若齢 (8-12 週齢) および老齢 (84 週齢) マウスの認知機能、海馬 IRS シグナル、海馬神経新生、神経炎症の変化について解析を行った。老齢マウスは、正常な代謝機能を保持したが、有意な認知機能の低下が見られると共に海馬神経新生の減少と神経炎症の亢進が観察された。さらにこの時、老齢マウス海馬では 2 型糖尿病モデルおよび AD 死後脳と共通のインスリンシグナルの変化が連動することを明らかにした。

### 4. 2 型糖尿病付加 APPKI マウス

中年期 APPKI マウスの代謝機能は正常であるが、認知機能の低下を示すと共に、AD 患者および従来の AD トランスジェニック (Tg) マウスの脳で観察されたと変化と一部同様の脳インスリンシグナルの変化が海馬で惹起されていることが分かった。さらに、2 型糖尿病が APPKI マウスの表現型に与える影響を調べるため、高脂肪食により生理的 2 型糖尿病付加 APPKI (DIO-APPKI) マウスを作成し解析を行った。DIO-APPKI マウスの認知機能は、同齢の普通食 APPKI マウスに比べ有意な悪化を示したが、同齢 DIO マウスと比較した場合、これらの悪化、増加の割合は低度であり、アミロイド  $\beta$  の凝集に変化は見られなかった。しかし興

味深いことに、DIO-APPKI マウスの耐糖能は対照群に比べ有意に良好であることが判った。

#### 5. 前認知症・認知症患者血液サンプルを用いた解析

認知機能障害を呈するモデル動物の血中因子群とヒトにおける認知機能障害との関係を明らかにするため、当センターバイオバンク保存サンプルより、2型糖尿病を伴う MCI および AD 患者:A 群と 2型糖尿病の無い同患者:B 群のサンプルが選定された。しかしながら、対照群の選定は行われなかったため、バイオバンク保存サンプルの長寿ドック群の中から、非認知症、非 2 型糖尿病、非高血圧の三要因を排除したサンプルを対照群として使用した。これらの血液サンプルを用いた解析から、GH 値は A 群で低い傾向にあり、TNF- $\alpha$  は、B 群で最も低い傾向にあった。

### 2019年度について

#### 1. 糖尿病および老化に伴う認知機能障害とアミロイド $\beta$ ( $A\beta$ ) の変化

中年期 2 型糖尿病 DIO モデルマウスおよび老齢マウスにおける認知機能の低下には、AD 患者死後脳で観察された脳インスリンシグナルと同様・類似の変化が連動する一方で、1 型糖尿病 STZ マウスで誘導される認知機能障害には脳インスリンシグナルの変化は関与しないことを明らかにしたが、次に、これらの認知機能障害にアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) の変化が付随するかどうかについて検討した。各々のモデルマウス海馬の  $A\beta$  を調べたところ、2 型糖尿病、1 型糖尿病、老化の三者に伴う認知機能障害に  $A\beta$  の変化は関与しないことを明らかにした。

#### 2. APPKI マウスの脳におけるインスリンシグナルの変化

中年期以降で認知機能の低下が生じる APPKI マウスの海馬では、中年期 DIO マウスと類似のインスリンシグナルの変化が観察されることを明らかにしていたが、この変化と AD の認知機能低下との関係を明らかにするため、若齢期 (8 週齢) APPKI マウスについて解析を行った。若齢期 APPKI マウスの脳では  $A\beta$  の増加が生じているにも関わらず認知機能は正常であるが、海馬インスリンシグナルの変化はすでに惹起されていることを突き止めた。

#### 3. 2 型糖尿病付加 APPKI マウス

2 型糖尿病が APPKI マウスの AD 病態に与える影響について調べるため、高脂肪食により生理的 2 型糖尿病を付加した DIO-APPKI マウスを作成し解析を行った。DIO-APPKI マウスの認知機能は、同齢の普通食 APPKI マウスに比べ有意な悪化を示したが、DIO マウスと比較した場合、これらの増悪化の程度は相加的であった。この時の  $A\beta$  の変化について調べたところ、 $A\beta$  のレベルに有意な変化は見られなかった。さらに詳しく脳機能について解析したところ、DIO-APPKI マウスでは、若干の自発行動の低下と相加的レベルに留まるが有意な短期記憶の低下が見られるが、DIO マウスと同様に DIO-APPKI マウスは、不安様行動が観察され、この時、海馬インスリンシグナルの変化に伴う事を見出した。一方で、DIO-APPKI マウスの耐糖能は対照群に比べ有意に良好であり、2 型糖尿病に伴う神経炎症の顕著な亢進は

観察されなかった。一方で、自由摂食時および絶食時において DIO-APPKI マウスは体温の有意な上昇しており、末梢組織のインスリンシグナルの変化が付随することが分かった。

#### D. 考察と結論

##### 3年間全体について

1. 糖尿病の第一選択薬として知られるメトフォルミンの長期投与は、加齢と2型糖尿病に誘導される認知機能低下と関連する海馬の機能障害や炎症を血糖値の変化を伴わず改善することから、メトフォルミンの認知機能に対するドラッグリポジショニングの効能は、血糖値降下作用とは独立な脳への直接的作用であることが示唆された。また、この脳での効果の分子機序の一端として、海馬インスリンシグナルが関与する可能性が示された。
2. AD 死後脳で発見された脳インスリンシグナルの変化は、糖代謝障害の有無とは関係無く誘導される2型糖尿病および老化に伴う A $\beta$  非依存型認知機能低下に連動する指標となる可能性が考えられる一方で、AD においては、認知機能低下より以前に見られる A $\beta$  の増加を反映するマーカーとなることが示唆された。
3. 次世代型 AD モデル (APPKI) マウスを使用した解析結果から、2型糖尿病は、APPKI マウスの A $\beta$  に変化を与えることなく脳機能障害や神経炎症を相加的レベルに悪化させるに止まったが、脳インスリンシグナルの変化を誘導したことは、AD においては若齢期から観察される A $\beta$  の増加に関与するという前述のこれまでの研究結果と一致している。一方で、2型糖尿病付加 APPKI マウスに見られる体温調節障害は AD 患者でも報告されていることから、今回観察された末梢組織のインスリンシグナルの変化と共に体系的な変化として AD の病態に関与する可能性が示された。
4. 2型糖尿病を伴う MCI および AD 患者:A 群、2型糖尿病の無い同患者:B 群、対象群のうち、A 群で GH 値が低い結果は、A $\beta$  の変化の無い2型糖尿病を伴う認知症患者での既知の報告と一致していることから、2型糖尿病に関連した変化である可能性が考えられる。一方、B 群の TNF- $\alpha$  値が対照群より低いことは、予想外であったが、本値の関連する炎症の鎮静期あるいは炎症以外の作用を反映している可能性も考えられる。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

2017年度

- 1) Mamada N, Tanokashira D, Ishii K, Tamaoka A, Araki W.: Mitochondria are devoid of amyloid  $\beta$ -protein (A $\beta$ )-producing secretases: Evidence for unlikely occurrence within

- mitochondria of A $\beta$  generation from amyloid precursor protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 486(2):321-328, 2017
- 2) Tada H, Miyazaki T, Takemoto K, Jitsuki S, Nakajima W, Koide M, Yamamoto N, Taguchi A, Kawai H, Komiya K, Suyama K, Abe H, Sano A, Takahashi T. Social isolation suppresses actin dynamics and synaptic plasticity through ADF/cofilin inactivation in the developing rat barrel cortex. *Sci. Rep.*, 8471, 2017
  - 3) Takemoto K, Iwanari H, Tada H, Suyama K, Sano A, Nagai T, Hamakubo T, Takahashi T. Optical inactivation of synaptic AMPA receptors erases fear memory. *Nat Biotechnol.* 2017 Jan;35(1):38-47.
  - 4) Tanokashira D, Kurata E, Fukuokaya W, Kawabe K, Takeuchi H, Kashiwada M, Nakazato M, Taguchi A. Metformin treatment ameliorates diabetes-associated decline in hippocampal neurogenesis and memory via phosphorylation of insulin receptor substrate 1. *FEBS Open Bio.* 2018 May 18;8(7):1104-1118.
  - 5) Sugimoto T, Yoshida M, Ono R, Murata S, Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T. Frontal Lobe Function Correlates with One-Year Incidence of Urinary Incontinence in Elderly with Alzheimer Disease. *J Alzheimers Dis.* 56(2):567-574, 2017
  - 6) Tsujimoto M, Sakurai T, Yamaoka A, Takeda A, Arahata Y, Washimi Y, et al. The Validation of the NCGG-4D (National Center for Geriatrics and Gerontology differential diagnostic tool For degenerative Dementia): -a simple and effective tool for diagnosis and longitudinal evaluation. *Journal of Clinical Gerontology & Geriatrics* in press
  - 7) Fujisawa C, Umegaki H, Nakashima H, Okamoto K, Kuzuya M, Toba K, Sakurai T. Physical Function Differences Between the Stages From Normal Cognition to Moderate Alzheimer Disease. *J Am Med Dir Assoc.* 18(4):368.e9-e368.e15,2017
  - 8) Ogama N, Sakurai T, Nakai T, Niida S, Saji N, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Impact of Frontal White Matter Hyperintensity on Instrumental Activities of Daily Living in Elderly Women with Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *PLOS ONE*
  - 9) 田之頭大輔, 田口明子. : 糖尿病治療薬アクトスの認知症への応用 *Medical Science Digest.* 43(10):2-4, 2017
  - 1 0) 櫻井 孝, 佐治直樹, 鈴木啓介, 伊藤健吾, 鳥羽研二. オレンジレジストリ-MCI レジストリを中心として- 老年精神医学雑誌 28(10), 2017. 10
  - 1 1) 杉本大貴, 櫻井 孝 認知症高齢者の包括的な診療体制の構築 *内科* 120(2) : 221-224, 2017
  - 1 2) 清家 理, 住垣千恵子, 大久保直樹, 藤崎あかり, 竹内さやか, 森山智晴, 水野伸枝, 米津綾香, 佐治直樹, 武田章敬, 遠藤英俊, 鳥羽研二, 櫻井 孝. 認知症疾患医療センターにおける認知症家族介護教室の効果と課題 *医療* 71(7)314-319, 2017
  - 1 3) 櫻井 孝. 認知症の身体疾患 *国立医療学会誌 医療* 71(10)414-419, 2017

- 1 4) 杉本大貴、櫻井 孝. 高齢者糖尿病の疫学 日本臨牀 75(11)1641-1645, 2017. 11
- 1 5) 佐治直樹、荒井秀典、櫻井 孝、鳥羽研二. フレイル・サルコペニアと認知症 日本臨牀増刊号「実地診療のための最新認知症学」CurrentTherapy 35(4)387(81), 2017

#### 2018 年度

- 1) Tanokashira D, Kurata E, Fukuokaya W, Kawabe K, Takeuchi H, Kashiwada M, Nakazato M, Taguchi A. Metformin treatment ameliorates diabetes-associated decline in hippocampal neurogenesis and memory via phosphorylation of insulin receptor substrate 1. FEBS Open Bio. 8(7):1104-1118, 2018.
- 2) Hishikawa N, Fukui Y, Takemoto M, Sato K, Shang J, Yamashita T, Ohta Y, Abe K. Clinical predictors of Alzheimer's disease progression. Geriatr Gerontol Int. 18(6):929-936, 2018.
- 3) Fukui Y, Hishikawa N, Sato K, Nakano Y, Morihara R, Shang J, Takemoto M, Ohta Y, Yamashita T, Abe K. Detecting spinal pyramidal tract of amyotrophic lateral sclerosis patients with diffusion tensor tractography. Neurosci Res. 133:58-63, 2018.
- 4) Hishikawa N, Fukui Y, Sato K, Takemoto M, Yamashita T, Ohta Y, Abe K. A Unique Case with Oral Dyskinesia, Chorea, Ataxia, and Mild Cognitive Impairment with Caudate Atrophy and Characteristic Brain Calcifications. Intern Med. 57(16):2399-2402, 2018.
- 5) Shang J, Yan H, Jiao Y, Ohta Y, Liu X, Li X, Morihara R, Nakano Y, Fukui Y, Shi X, Huang Y, Feng T, Takemoto M, Sato K, Hishikawa N, Yamashita T, Abe K. Therapeutic Effects of Pretreatment with Tocovid on Oxidative Stress in Postischemic Mice Brain. J Stroke Cerebrovasc Dis.27(8):2096-2105, 2018.
- 6) JiaoY, ShangJ, Ohta Y, Yan H, Liu X, Li X, Morihara R, NakanoY, FukuiY, Shi X, HuangY, Feng T, Takemoto M, SatoK, Hishikawa N, Yamashita T, Abe K. Neuroprotective Effects of Tocovid Pretreatment in a Mouse Stroke Model. J Stroke Cerebrovasc Dis. 27(8):2166-2174 2018.
- 7) Feng T, Yamashita T, Zhai Y, Shang J, Nakano Y, Morihara R, Fukui Y, Hishikawa N, Ohta Y, Abe K. Chronic cerebral hypoperfusion accelerates Alzheimer's disease pathology with the change of mitochondrial fission and fusion proteins expression in a novel mouse model. Brain Res.1;1696:63-70. 2018.
- 8) Morihara R, Yamashita T, Liu X, Nakano Y, Fukui Y, Sato K, Ohta Y, Hishikawa N, Shang J, Abe K. Protective effect of a novel sigma-1 receptor agonist is associated with reduced endoplasmic reticulum stress in stroke male mice. J Neurosci Res. 96(10):1707-1716. 2018.
- 9) Huang Y, Ohta Y, Shang J, Morihara R, Nakano Y, Fukui Y, Liu X, Shi X, Feng T, Yamashita T, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Suzuki E, Hasumi K, Abe K. Antineuroinflammatory Effect of SMTP-7 in Ischemic Mice. J Stroke Cerebrovasc Dis. 27(11):3084-3094, 2018

- 10) Shi X, Ohta Y, Shang J, Morihara R, Nakano Y, Fukui Y, Liu X, Feng T, Huang Y, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Suzuki E, Hasumi K, Abe K.: Neuroprotective effects of SMTP-44D in mice stroke model in relation to neurovascular unit and trophic coupling. J Neurosci Res. 96(12):1887-1899, 2018.
- 11) 田口明子, 櫻井 孝. 高齢者糖尿病におけるアルツハイマー病の発症機構と病態特性 -脳インスリンシグナル関与の可能性- 月刊糖尿病, 112, 10(7), P38-42, 2018.
- 12) 田口明子. 脳インスリンシグナルと認知機能障害. 医療の広場: 58 (5):4-6, 2018.
- 13) Sugimoto T, Toba K, Sakurai T: Status of glycemic control in elderly patients with cognitive impairment treated by general practitioners relative to the glycemic targets recommended for elderly patients by the Japan Diabetes Society (JDS)/Japan Geriatrics Society (JGS) Joint Committee: a retrospective analysis. J Diabetes Investig. 2018 Jun 14.;1-3 doi10.1111/Jdi.12786
- 14) Ogama N, Sakurai T, Saji N, Nakai T, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M: Frontal White Matter Hyperintensity is Associated with Verbal Aggressiveness in Elderly Women with Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive impairment. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders EXTRA DOI: 10.1159/000486826, 2018
- 15) Suma S, Watanabe Y, Hirano H, Kimura A, Eda Hiro A, Awata S, Yamashita Y, Matsushita K, Arai H, Sakurai T: Factors affecting the appetites of persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Geriatr Gerontol Int. 2018, May;29: 1-8
- 16) Arai Y, Kajiwara K, Toba K, Sakurai T, Mori D, Ookubo N, Fujisaki A A prompt and practical on-site support programme for family caregivers of persons with dementia: a preliminary uncontrolled interventional study Psychogeriatrics DOI: 10.1111/psyg.12344
- 17) Fujisawa C, Umegaki H, Nakashima H, Kuzuya M, Toba K, Sakurai T Complaint of poor night sleep Is correlated with physical function Impairment in mild Alzheimer's disease patients Geriatr Gerontol Int. in press
- 18) Saji N, Tone S, Murotani K, Yagiya Y, Kimura K, Sakurai T. Cilostazol may decrease plasma inflammatory biomarkers in patients with recent small subcortical infarcts: a pilot study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Feb 14; pii: S1052-3057(18)30036-3. 2018
- 19) Saji N, Murotani K, Shimizu H, Uehara T, Kita Y, Toba K, Sakurai T. Increased pulse wave velocity in patients with acute lacunar infarction doubled a risk of future ischemic stroke. Hypertens Res. 2017;40:371-375.
- 20) Saji N, Tone S, Murotani K, Yagiya Y, Kimura K, Sakurai T. Cilostazol may decrease plasma inflammatory biomarkers in patients with recent small subcortical infarcts: a pilot study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Jun;27(6):1639-1645.

## 2019 年度

- 1) Wang W, Tanokashira D, Fukui Y, Maruyama M, Kuroiwa C, Saito T, SaidoTC and Taguchi A. Serine Phosphorylation of IRS1 Correlates with A $\beta$ -Unrelated Memory Deficits and Elevation in A $\beta$  Level Prior to the Onset of Memory Decline in AD. *Nutrients* 2019, 11(8), 1942; doi.org/10.3390/nu11081942
- 2) Takao Hirai, Yuhei Mitani, Karen Kurumisawa, Kohei Nomura, Wei Wang, Ken-ichi Nakashima, Makoto Inoue. Berberine stimulates fibroblast growth factor 21 by modulating the molecular clock component brain and muscle Arnt-like 1 in brown adipose tissue. *Biochem. Pharmacol.*, 164:165-176, 2019.
- 3) Wei Wang, Ken-ichi Nakashima, Takao Hirai, Makoto Inoue. Anti-inflammatory effect of naturally occurring retinoid X receptor agonists isolated from *Sophora tonkinensis* Gagnep. via RXR/LXR heterodimers. *J. Nat. Med.*, 73, 419-430, 2019.
- 4) Wei Wang, Ken-ichi Nakashima, Takao Hirai, Makoto Inoue. Neuroprotective effect of naturally occurring RXR agonists isolated from *Sophora tonkinensis* Gagnep. on amyloid- $\beta$ -induced cytotoxicity in PC12 cells. *J. Nat. Med.*, 73, 154-162, 2019.
- 5) Tanokashira D, Fukuokaya W, Taguchi A. Involvement of insulin receptor substrates in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 14(8):1330-1334, 2019.
- 6) 田口明子. 代謝・神経機能障害と脳内インスリンシグナル; The relations between neural insulin signaling and metabolic and neural dysfunctions. *日本老年医学会雑誌* 56 : 234—240, 2019.
- 7) Sugimoto T, Sakurai T et al.: Impact of glycemic control on daily living activities over 1-year follow-up in memory clinic patients with diabetes. *J Am Med Dir Assoc.* 2019 Jun;20(6):792-794. doi: 10.1016/j.jamda.2019.03.008.
- 8) Kimura A, Sakurai T et al.: Malnutrition is associated with behavioral and psychiatric symptoms of dementia in older Women with mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease. *Nutrients*, in press

## 2. 学会発表

### 2017 年度 (主なもののみ記入)

- 1) 田口明子. : 糖尿病と認知症を結ぶ潜在的経路としての脳インスリンシグナルの機能  
第 30 回日本老年学会総会、第 59 回日本老年医学会学術集会 2017 年 6 月 14-16  
日、名古屋市、日本 (招待講演)
- 2) 田口明子. : 糖尿病関連疾患として捉える認知症の誘導機構における脳インスリンシグナルの関与. 関西医科大学 Diabetes Research Forum, 2017 年 10 月 25 日, ANA クラウンプラザホテル大阪、大阪市、日本 (招待講演)

- 3) Daisuke Tanokashira, Wataru Fukuokaya, Akinori Tokunaga, Tamiko Saji, Eiko Kurata, and Akiko Taguchi.: Neural insulin signaling correlates with diabetes-related cognitive impairment. Cell Symposia-Metabolic Disease Therapies Oct15-17, 2017 San Diego, USA(招待講演)
- 4) Akiko Taguchi.: Altered neural insulin signaling correlates with both age and diabetes-related cognitive impairment. The International Symposium on Dementia 2017, November 25, 2017.Monash University Malaysia, *Kuala Lumpur*, Malaysia (招待講演)
- 5) Tada H, Tokunaga A, Tanokashira D, Kashiwada M, Saji T, Imai M, Taguchi A.: Analysis of synaptic insulin signaling in the hippocampus and prefrontal cortex in diabetes-associated cognitive impairment. Society of Neuroscience Nov 14, 2017 Washington DC, USA
- 6) Tokunaga A, Tada H, Tanokashira D, Saji T, Kashiwada M, Taguchi A: Mechanisms linking between impaired hippocampal insulin signaling and diabetes-associated cognitive dysfunction. Society of Neuroscience Nov 15 , 2017 Washington DC, USA
- 7) 田之頭大輔、徳永暁憲、多田敬典、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子: 糖尿病に付随する脳インスリンシグナルの変容がアルツハイマー病態に与える影響. 第26回海馬と高次脳機能学会 2017年9月30-10月1日、名古屋、日本
- 8) 徳永暁憲、多田敬典、田之頭大輔、佐治多美子、柏田舞波、田口明子: 糖尿病モデル動物を用いた認知機能障害発症喜寿尾の解析. 第26回海馬と高次脳機能学会 2017年9月30-10月1日、名古屋、日本
- 9) 田之頭大輔、徳永暁憲、多田敬典、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子.: 糖尿病による脳インスリン様シグナルを介したアルツハイマー病態増悪化機構の検討 第32回日本糖尿病合併症学会 2017年10月27-29日 京王プラザホテル, 東京
- 10) 田之頭大輔、福岡屋航、倉田栄子、中里雅光、田口明子.: 神経細胞新生に対する糖尿病薬の効果についての検討 The effect of diabetes drug on adult hippocampal neurogenesis. 第13回成体脳のニューロン新生懇談会 2017年12月2日 九州大学、福岡市
- 11) 田之頭大輔、徳永暁憲、多田敬典、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子.: 糖尿病に伴う脳インスリン様シグナル変容がアルツハイマー病態に与える影響. 第36回認知症学会学術集会 2017年11月24-25日, 石川県立音楽堂 ANA クラウンプラザホテル金沢, 石川
- 12) 田之頭大輔、徳永暁憲、多田敬典、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、佐藤駿介、

齊藤貴志、西道隆臣、田口明子：糖尿病によるアルツハイマー病態増悪メカニズムの検討 第32回日本糖尿病肥満動物学会 2018年2月23-24、名古屋、日本

- 1 3) 徳永暁憲、多田敬典、田之頭大輔、佐治多美子、柏田舞波、竹井喜美、佐藤駿介、齊藤貴志、西道隆臣、田口明子：糖尿病モデル動物を用いた認知機能障害発症機構の解析 第32回日本糖尿病肥満動物学会 2018年2月23-24、名古屋、日本
- 1 4) 今井萌乃、田之頭大輔、倉田栄子、福岡屋航、柏田舞波、中里雅光、田口明子：メトフォルミンが海馬依存的認知機能へ与える影響についての検討 第32回日本糖尿病肥満動物学会 2018年2月23-24、名古屋、日本
- 1 5) 多田敬典、徳永暁憲、田之頭大輔、柏田舞波、佐治多美子、田口明子：糖尿病に伴う脳内糖代謝シグナル活性異常を介したシナプスを起点とする認知機能障害誘導メカニズムの解析 第95回日本生理学会大会 2018年3月28-30、高松市、日本

#### 2018年度（主なもののみ記入）

- 1) 田口明子. 認知機能障害と大脳インスリンシグナル -脳インスリン抵抗性とは何か? 第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 2018年5月24-26, 東京, 日本. (招待講演)
- 2) Akiko Taguchi, Daisuke Tanokashira, Yusuke Fukui, Mana Kashiwada, Kimi Takei, Megumi Maruyama. Chronic therapy with metformin enhances adult neurogenesis and memory function via hippocampal IRS1 signaling independent of the hypoglycemic effect .FASEB Nutrient Sensing and Metabolic Signaling, Aug 5-10, 2018, Snowmass, Colorado, USA. (招待講演)
- 3) Akiko Taguchi. Metformin enhances neurogenesis and memory function via hippocampal insulin signaling independent of the hypoglycemic effect. 8<sup>th</sup> Global Summit on Neuroscience and Neuroimmunology, Aug 27-28, 2018, Madrid, Spain. (招待講演)
- 4) 田口明子. 生活習慣病と認知機能の関係解明に向けて  
—糖代謝シグナルをインターフェイスとした加齢関連疾患モデルの解析—  
B6J Aged研究会 2018年9月20日 イノテックビル 横浜市、日本. (招待講演)
- 5) Tanokashira D, Fukui Y, Kashiwada M, Takei K, Maruyama M, Sato S, Saito T, Saido TC, Taguchi A. Involvement of hippocampal insulin signaling in deterioration mechanisms of Alzheimer's disease with type 2 diabetes. Society for Neuroscience 48th Annual Meeting. San Diego Convention Center, Nov.3-7, 2018, San Diego, USA.
- 6) 田之頭大輔、佐藤駿介、柏田舞波、竹井喜美、齊藤貴志、西道隆臣、田口明子. 脳インスリンシグナルを介した糖尿病による認知症誘導機構の検討.  
第55回日本臨床分子医学会, 2018年4月13-14 京都, 日本
- 7) 田之頭大輔、福井裕介、柏田舞波、竹井喜美、丸山めぐみ、佐藤駿介、齊藤貴志、西道隆臣、田口明子. 2型糖尿病による脳 IRSs シグナル変容を介したアルツハイマー病態増悪メカニズムの検討. 第33回日本糖尿病合併症学会、都市センターホテル 2018年10月19-20日、東京、日本

- 8) 田之頭大輔、福井裕介、佐藤駿介、柏田舞波、竹井喜美、丸山めぐみ、田口明子.  
メトホルミンは海馬 IRS1 活性化を介して糖尿病に伴う認知機能障害を改善する. 第 33 回日本糖尿病合併症学会、都市センターホテル 2018 年 10 月 19-20 日, 東京、日本
- 9) 田之頭大輔、福井裕介、柏田舞波、竹井喜美、丸山めぐみ、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子. 糖尿病を伴うアルツハイマー病態増悪化機構における海馬インスリンシグナルの関与. 第 37 回日本認知症学会学術集会、ロイトン札幌、札幌市教育文化会館、2018 年 10 月 12-14 日、札幌市、日本
- 10) 田之頭大輔、福井裕介、柏田舞波、竹井喜美、丸山めぐみ、田口明子.  
糖尿病治療薬による海馬インスリンシグナルを介した認知機能障害改善機構.  
第 37 回日本認知症学会学術集会、ロイトン札幌、札幌市教育文化会館、2018 年 10 月 12-14 日、札幌市、日本
- 11) 田之頭大輔、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子. アルツハイマー病発症および増悪化メカニズムにおける海馬 IRS 2 シグナルの関与 第 15 回成体脳ニューロン新生懇談会, 2019 年 2 月 2 日, 大阪中之島センター, 大阪市、日本
- 12) 田之頭大輔、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子. 海馬 IRS 2 シグナルを介するアルツハイマー病発症・増悪メカニズムの検討 第 33 回日本糖尿病・肥満動物学会, 2019 年 3 月 15-16 日, 九州大学医学部百年講堂, 福岡市、日本

#### 2019 年度 (主なもののみ記入)

- 1) Akiko Taguchi. Metformin enhances adult neurogenesis and memory function through hippocampal IRS1 signaling independent of the hypoglycemic effect. 10<sup>th</sup> World Gene Convention. 2019 (招待講演)
- 2) Akiko Taguchi. Antidiabetic medication enhances neurogenesis and memory function via hippocampal insulin signaling. 2019 International Conference on Biotechnology and Bioengineering 2019 (招待講演)
- 3) Akiko Taguchi. Metformin enhances neurogenesis and memory function via hippocampal insulin signaling independent of the hypoglycemic effect. 8th Annual World Congress of Advanced Materials 2019 (招待講演)
- 4) Akiko Taguchi. Metformin enhances neurogenesis and memory function via hippocampal insulin signaling independent of the hypoglycemic effect. 17<sup>th</sup> Annual Congress of International Drug Discovery Science and Technology. 2019 (招待講演)
- 5) Daisuke Tanokashira, Yusuke Fukui, Wei Wang, Megumi Maruyama, Chiemi Kuroiwa, Takashi Saito, Takaomi C. Saïdo, Akiko Taguchi. Phosphorylation of specific serine sites on hippocampal insulin receptor substrate 1 is associated with

Alzheimer's disease-unrelated memory deficit and -related pathology. Society for Neuroscience 2019

- 6) 田口明子. アミロイドβ関連/非関連認知機能低下と脳インスリンシグナル —— 認知症発症既存仮説 vs. 多様な潜在的機構 —— 第2回BJ Aged研究会 (招待講演) 2019
- 7) 田口明子. 糖代謝変容と高次脳機能障害を結ぶ潜在的経路としての脳インスリンシグナルの役割. 第11回Stroke Science Academy2019 (招待講演)
- 8) 田之頭大輔、王 蔚、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子. 2型糖尿病による海馬 IRS シグナル変化とアルツハイマー病態との連関. 第28回海馬と高次脳機能学会 2019
- 9) 王 蔚、田之頭大輔、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子. セリンリン酸化を介した海馬 IRS1 シグナルと認知機能障害の関係についての検討. 第28回海馬と高次脳機能学会 2019
- 10) 田之頭大輔、王 蔚、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子. 2型糖尿病が海馬 IRS シグナルおよびアルツハイマー病態へ与える影響. 第34回日本糖尿病合併症学会 2019
- 11) 王 蔚、田之頭大輔、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子. 認知機能障害発症における海馬 IRS1 セリンリン酸化の役割. 第34回日本糖尿病合併症学会 2019
- 12) 田之頭大輔、王 蔚、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子. 2型糖尿病による海馬 IRS シグナルの変化とアルツハイマー病態増悪化との連関. 第38回日本認知症学会 2019
- 13) 王蔚、田之頭大輔、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子. 認知機能低下における海馬 IRS1 セリンリン酸化の役割. 第42回日本分子生物学会 2019
- 14) 田之頭大輔、王 蔚、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子. 海馬 IRS シグナルを介した糖尿病によるアルツハイマー病増悪化機構. 第34回日本糖尿病・肥満動物学会 2020
- 15) 王 蔚、田之頭大輔、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子. 認知機能低下におけるセリンリン酸化を介した海馬 IRS1 シグナルの変化. 第34回日本糖尿病・肥満動物学会 2020
- 16) Wei Wang, Daisuke Tanokashira, Yusuke Fukui, Megumi Maruyama, Chiemi Kuroiwa, Takashi Saito, Takaomi C. Saïdo and Akiko Taguchi. : Modification of hippocampal IRS1 via Serine Phosphorylation Correlates with Aβ-Unrelated Memory Deficits. Adult Neurogenesis Meeting 2020

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2017年度

なし

2018年度

なし

2019年度

2. 実用新案登録

2017年度

なし

2018年度

なし

2019年度

3. その他

2017年度

なし

2018年度

なし

2019年度