

長寿医療研究開発費 平成30年度 総括研究報告

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

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。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、栄養代謝調節経路インスリンシグナルの主要調節因子であるインスリン受容体基質2（IRS2）の脳あるいは体系的欠損変異は、ヒトおよび動物個体の寿命延長に関与し、従来の神経変性疾患モデル動物の表現型を改善する有益な効果を示すことが明らかとなっている。一方で、アルツハイマー病（AD）死後脳研究からは、インスリンIRS1の特定セリンのリン酸化が上昇していることが報告されている。これらの結果から、老化と認知機能調節にIRSタンパク質が重要な役割を果たしている可能性が考えられる。本研究では、認知機能障害を全身疾患と捉え、これまでの研究成果を基盤に、中枢神経系・末梢組織におけるIRSタンパク質を介したインスリンシグナルの変容および代謝変化と認知機能の恒常性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。

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

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）

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）

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）

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、認知機能障害を誘導と認知症の促進に関与する重要なリスク要因であることが明らかとなっており、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。これまでの研究から、インスリンシグナルの主要調節因子であるインスリン受容体基質（IRS）タンパク質の脳での変化が、認知機能障害の発症および認知症の促進に関与する可能性が考えられる。本研究では、認知機能障害を呈する老化および種々の糖代謝障害モデル、新規認知症モデル動物を用いて、脳およびインスリン標的末梢組織の IRS シグナルの変容、代謝の変化、認知機能低下の相関を明らかにすることを介して、認知症の根本的な発症メカニズムを理解し、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的としている。

B. 研究方法

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（60kcal% 脂肪含有量：リサーチダイエット D12492）を投与した半年齢以降の DIO/HFD マウス；2) 薬剤誘導性 1 型糖尿病モデル：野生型 C57/B6J マウス 8 週齢にストレプトゾトシン（STZ）150mg/g を単回投与し作成した STZ マウス（10 週齢～）；3) 老齢マウス：Jackson Laboratory/日本チャールズリバーより分与および購入した Aged マウス（84 週齢～）；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直接田口が分与を受け、前所属の宮崎大学で繁殖していたマウスの凍結精子を採取し、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。
2. シグナル解析：各種マウスから脳（海馬、前脳、視床下部等）およびインスリン標的末梢組織（肝臓、膵臓、骨格筋、脂肪組織、腎臓等）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。
3. 組織学的解析：各種マウスから脳および末梢組織（肝臓、膵臓、骨格筋、脂肪組織、腎臓）を分離、固定、脱水後、切片を作製した。海馬の神経細胞新生および神経炎症に対する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：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海馬依存のおよび海馬-前頭葉関連認知機能について精査した。
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。
6. 血中因子測定：マウスおよびヒトの血中因子の濃度測定は、タンパク質多項目同時解

析および ELISA 法より評価した。

7. 糖尿病治療薬投与：糖尿病治療薬メトフォルミン ($250\text{mg}/\text{kg}^{-1}\text{day}^{-1}$) は飲料水に溶解し、若齢および中年期マウスに投与した (3~12 週間)。

(倫理面への配慮)

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の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

1. 生理的 2 型糖尿病モデル動物およびドラッグリポジショニング作用と脳 IRS シグナル

高脂肪食誘導生理的 2 型糖尿病 (T2D) モデルである DIO(Diet Induced Obesity)/HFD(High Fat Diet)マウスは、糖尿病に伴い認知機能障害を発症することが報告されているが、当研究センターの研究環境下では、6 ヶ月以降で認知機能の低下が生じる事が判明したため、中年期 (middle-aged) DIO/HFD マウスを実験に使用している。本モデルマウスが体重増加、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し、海馬依存的認知機能障害を呈する時、海馬の神経新生と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、海馬 IRS1 の特定セリン残基のリン酸化の増加と AMPK/aPKC のリン酸化の低下が惹起される事を見出した。近年、ドラッグリポジショニングとして、糖尿病薬が認知機能へ与える影響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、かつ、抗がん作用が明らかとなっているメトフォルミンに注目し、上記 middle-aged DIO マウスにメトフォルミンの長期投与を行った。その結果、メトフォルミンは、海馬の神経新生の増加および神経炎症の抑制を導き、認知機能障害を改善した。この時、メトフォルミンの標的分子 AMPK および aPKC λ の海馬における活性化と共に Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1) の特定セリン残基のリン酸化の上昇が伴うことを突き止めたが、これらのセリンリン酸化残基は、死後脳で活性化が見られた IRS1 の 3 箇所のセリン残基の 2 つと一致していた。さらに興味深い事に、メトフォルミン投与による血糖値の改善は見られなかった。

2. 1 型糖尿病モデル動物と脳 IRS シグナル

2 型糖尿病に伴う認知機能の低下と脳 IRS1 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。この時、海馬 IRS1 のセリンの活性化に変化は無かった。

3. 老化に伴う認知機能低下と脳 IRS シグナル

脳 IRS1 のセリン残基のリン酸化は、AD 患者およびモデルの脳で亢進していることが報告されている (Talbot et al. JCI 2012 ;Bomfim et al. JCI 2012; Yarchoan et al. Acta Neuropathol 2014)。こ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。老齢マウスは認知機能と海馬神経新生の低下および神経炎症の亢進を示したが、海馬依存的認知機能の低下には一部 AD と共通の IRS1 セリン残基の変化が連動することが明らかとなった。

4. 2型糖尿病付加次世代型ADモデル (APPKI) マウス

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、本センターの動物施設的环境下では、約 8 ヶ月齢で APPKI マウスが認知機能の低下を示し、この時、AD 患者および従来の AD トランスジェニック (Tg) マウスの脳で増加が観察された IRS1 の 4 箇所セリン残基のうち 3 箇所のリン酸化が同様に変化していることが分かった。さらに、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、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 β 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. 認知機能低下に伴う新規マーカー候補

脳 IRS1 の変化は、1 型糖尿病に伴う認知機能低下には付随しない事を明らかにしたが、1, 2 型両方の糖尿病、加齢、および APPKI マウスの全ての異なったモデルの認知機能の低下に共通して観察される IRS2 の新規活性化部位候補を見出した。国立循環器病研究センターとの共同研究により、詳細な解析を行なっている。

6. 脳 IRS2 欠損マウスおよび体系的 IRS2 欠損マウスを用いた解析

我々を含むこれまでの研究から、脳 IGF1R-IRS2 経路の機能欠損変異は、ヒト、マウス

個体の寿命および神経変性疾患モデルに有益な効果を与えることが報告されていたが (Holzenberger et al. Nature 2003; Taguchi et al. Science 2007; 2008; Freude et al. FASEB J 2009; Killick R. et al. BBRC 2009; Cohen et al. Cell 2009; Sadagurski et al. JCI 2011; Stohr et al. Age 2013; Gontier et al. J neurosci 2015)、その効果は、臓器間相互作用に関与することを突き止めた。さらに、糖尿病を呈する体系的IRS2欠損マウスが精神疾患モデルになることを見出した。

7. 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 (T2D) を伴う MCI および AD 患者:A 群と T2D の無い同患者:B 群のサンプルを選定頂いた。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 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- α は、B 群で最も低い傾向にあった。

D. 考察と結論

1. AD 患者死後脳および従来の AD モデル動物脳の解析から報告された IRS1 のリン酸化セリン残基の一部は、加齢に伴う 2 型糖尿病および老齢期の認知機能低下に連動するマーカーとなることが示唆された。一方、APPKI マウスにおけるこれらのリン酸化は、AD の病理に対応して誘導され、認知機能低下に先んじて惹起される変化であることから、A β の凝集のマーカーとなる可能性が示された。しかしながら、メトフォルミンが 2 型糖尿病に伴う認知機能障害を改善する時にも IRS1 の特異的セリン残基のリン酸化が観察されることから、特定セリン残基は、脳への有益な効果にも伴う context-dependent なリン酸化部位である事を明らかにした。他方、STZ マウスに見られる認知機能障害は IRS1 とは独立に惹起される事が示唆された。
2. メトフォルミンによる認知機能の改善は、同薬による血糖値降下作用とは独立した脳への直接的作用に因る事が示唆された。
3. 糖尿病付加による APPKI マウスの認知機能の変化は、A β とは独立して惹起され、高脂肪食誘導 2 型糖尿病が脳へ与える直接的な有害作用に起因する事が示唆された。
4. IRS2シグナルは、高脳次機能調節に重要な役割を果たしている可能性が示された。
5. 前認知症・認知症患者血液サンプルを用いた解析から今回新たに得られた血中因子は、インスリンシグナルおよび代謝・食欲に関係することが分かっている。最近、食欲低下および低栄養が認知機能障害やフレイルの発症の重要な要因であることに関心が高まっていることから、本結果は興味深い。さらに詳細な解析を行う事で、インスリンシグナルを介した栄養食欲の低下と認知機能障害およびフレイルを繋ぐ新たなバイオマーカー候補を選定でき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

- 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) Jiao Y, Shang J, Ohta Y, Yan H, 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. 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) 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
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) Arai Y, Kajiwarra 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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.
- 21) Saji N, Sakurai T, Ito K, Tomimoto H, Kitagawa K, Miwa K, Tanaka Y, Kozaki K,

Kario K, Eto M, Suzuki K, Shimizu A, Niida S, Hirakawa A, Toba K, on behalf of the Strawberry study investigators. Protective effects of oral anticoagulants on cerebrovascular diseases and cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: protocol of a multicenter, prospective, observational, longitudinal cohort study (Strawberry study). *BMJ Open* inpress. 2018.10.18.

- 22) 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.

2. 学会発表

- 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. (シンポジウム)
- 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. (シンポジウム)
- 3) Akiko Taguchi. Metformin enhances neurogenesis and memory function via hippocampal insulin signaling independent of the hypoglycemic effect. 8th Global Summit on Neuroscience and Neuroimmunology, Aug 27-28, 2018, Madrid, Spain. (特別講演)
- 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. (特別講演)
- 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、斉藤貴志、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、斉藤貴志、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

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