



## 肥満・糖尿病とアルツハイマー病の合併で 特異的に発現増加する遺伝子の同定

2021年3月3日

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

肥満・糖尿病はアルツハイマー病のリスク因子であることが知られておりますが、その詳しい作用機序については分かっておりません。今回、両疾患を合併するモデルマウスを用いて脳内で特異的に発現増加する遺伝子群<sup>1)</sup>を同定し、その作用機序を分子レベルで理解するための手がかりを米国の専門誌に報告しました。この結果は、FASEB BioAdvances誌に2021年3月2日付(JST)で掲載されました。

今回、国立長寿医療研究センター(理事長:荒井秀典)の認知症先進医療開発センター、分子基盤研究部の篠原充室長と里直行部長のグループは大阪大学の菊池正隆特任准教授らとの共同研究により、肥満・糖尿病とアルツハイマー病を合併するマウスを作成し、脳の遺伝子発現を解析しました。その結果、肥満・糖尿病のみやアルツハイマー病単独では変化しないいくつかの遺伝子が、両者の合併により発現増加することが判明しました(図1)。それらの遺伝子群(クラスター<sup>2)</sup>10と命名)にはアルツハイマー病者の海馬、すなわち病理学的変化が最も進んでいる脳内の部位において発現増加している遺伝子が多く集積していました。

さらにこのクラスター10に共通して、その遺伝子発現を制御する因子を探索したところ、Serum Response Factor (SRF)が見出されました(図2)。SRFは、海外のGrubmanらのグループにより、アルツハイマー病の剖検脳<sup>3)</sup>を用いた一細胞解析<sup>4)</sup>で同定されたアルツハイマー病発症に関わる重要な因子の一つです(参考文献)。

このクラスター10に属する遺伝子がどのような意味を持って発現増加するのか、すなわち、認知症に対して病気を進めるように働くのか、あるいは病気を抑えるように働くのかはいまのところ全くわかっていません。今後、それらの遺伝子の発現を制御することによって病気の進行への影響を明らかにすることにより、アルツハイマー病の病態解明を行い、創薬につながる研究の進展が期待されます。

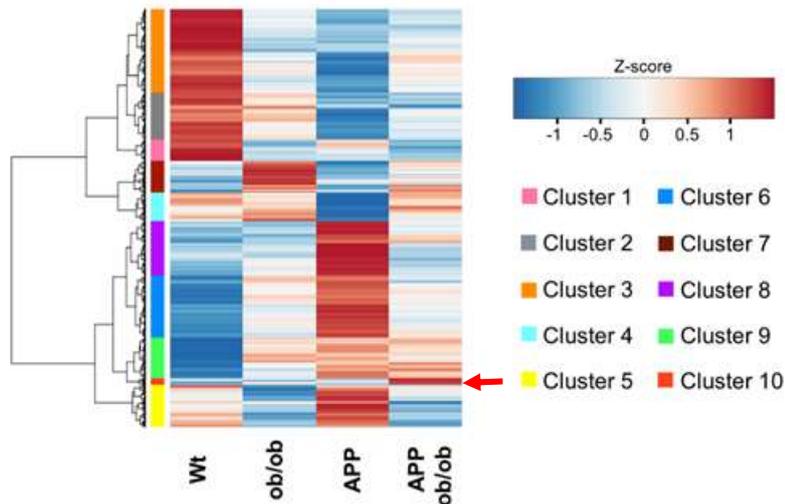


図 1. 肥満・糖尿病モデルマウス、アルツハイマー病モデルマウス、  
およびそれらの合併モデルマウスの脳内遺伝子発現変化

Wt=野生型、ob/ob=肥満・糖尿病モデルマウス、APP=アルツハイマー病モデルマウス、  
および APPob/ob=肥満・糖尿病とアルツハイマー病の合併モデルマウス  
(矢印、クラスター 10)

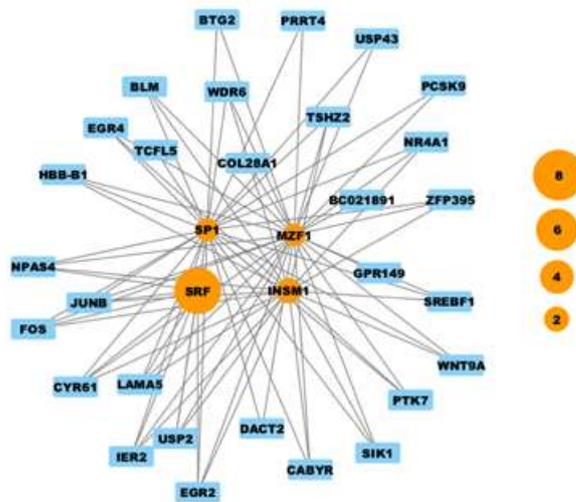


図 2. 肥満・糖尿病とアルツハイマー病の合併で特異的に発現増加する  
遺伝子群 (クラスター 10) を制御する因子

青色=クラスター 10 に属する遺伝子、オレンジ色=クラスター 10 に属する遺伝子の発  
現を制御する因子



【用語説明】

- 1)…複数の遺伝子の集合
- 2)…同種のもの
- 3)…死後に病因の解明のために解剖して検査された脳
- 4)…一個の細胞内の遺伝子発現を調べる最新の技術

【参考文献】

Grubman A, Chew G, Ouyang JF, Sun G, Choo XY, McLean C, Simmons RK, Buckberry S, Vargas-Landin DB, Poppe D, Pflueger J, Lister R, Rackham OJL, Petretto E, Polo JM.

**A single-cell atlas of entorhinal cortex from individuals with Alzheimer's disease reveals cell-type-specific gene expression regulation.**

*Nature Neuroscience* 2019, **22**:2087-2097.

【発表論文】

Mitsuru Shinohara<sup>#</sup>, Masataka Kikuchi<sup>#</sup>, Miyuki Onishi-Takeya, Yoshitaka Tashiro, Kaoru Suzuki, Yasuhiro Noda, Shuko Takeda, Masahiro Mukouzono, Seiichi Nagano, Akio Fukumori, Ryuichi Morishita, Akihiro Nakaya, Naoyuki Sato\*

**Upregulated expression of a subset of genes in *APP;ob/ob* mice: Evidence of an interaction between diabetes-linked obesity and Alzheimer's disease.**

*FASEB BioAdvances*, 2021.

URL : <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fba.2020-00151>

<sup>#</sup>筆頭著者、\*責任著者

【リリースの内容に関するお問い合わせ】

<この研究に関すること>

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長 里直行

〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地

電話 0562(46)2311 (内線 6331) E-mail : [nsato@ncgg.go.jp](mailto:nsato@ncgg.go.jp)

<報道に関すること>

国立長寿医療研究センター総務部総務課総務係長 里村亮

電話 0562(46)2311 (内線 4623) E-mail : [r-satomura@ncgg.go.jp](mailto:r-satomura@ncgg.go.jp)