

〔第30回〕

NCGG-RI 研究発表会

National Center for Geriatrics and Gerontology, Research Institute

糖尿病治療薬によるインスリンシグナル 活性を介した認知機能改善効果

統合加齢神経科学研究部

田口 明子 部長

2018年6月12日(火) 16時00分～

第1研究棟2階大会議室

2型糖尿病が認知機能障害のリスク要因となることは、疫学的知見に加え基礎研究からも明らかになってきていることから、糖尿病による認知機能障害の誘導および認知症への移行機構の解明が、認知症発症の根本的な分子機序を解き明かす手がかりとなり、新たな治療法の開発へと繋がることに期待が持たれている。一方、ドラッグリポジショニングによる研究として、既存糖尿病治療薬が認知機能障害に与える影響について関心が高まっているが、その効果と作用機序は未だ明らかでは無い。我々は、糖尿病に密接に関係し、種を超えて保存されるインスリンシグナルの主要構成因子であるインスリン受容体基質（IRSs）の遺伝子改変モデル動物の解析結果を基盤に、IRSsシグナルの変化を指標として、認知機能障害を呈する中年期の2型糖尿病モデル動物の解析を行っている。最近、我々は、ドラッグリポジショニングとして糖尿病治療薬メトフォルミンの長期投与が、当該マウスの血糖値に変化を与えること無しに認知機能障害を改善することを明らかにした。さらにこの時、メトフォルミンの標的・関連因子の脳におけるリン酸化上昇に加え、IRS1の特異的なセリン残基のリン酸化が付随することを見出した

（Tanokashira D et al. In press）。脳のIRS1セリン残基のリン酸化は、ヒトおよび動物モデルのアルツハイマー病でも観察され、脳のインスリン抵抗性の指標としている報告もあるが、その真偽については未だ定かではない。今回は初めに、米国と日本の精力的な研究によって発展してきたインスリンシグナルのこれまでの研究史を簡単に紹介させて頂いた後、前述の話題について報告したい。

座長：赤木 一考

連絡先：副所長室(内線5002)