

CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

糖尿病および加齢による認知症促進機構の解明

— 次世代認知症治療薬の開発を目指して —

分子基盤研究部

里 直行 部長

平成30年1月11日(木) 16時00分～

第1研究棟2階大会議室

糖尿病および加齢が認知症の危険因子であることが疫学的研究により支持されている。しかし、どのような機序で糖尿病および加齢が危険因子となっているのかは十分には明らかでない。糖尿病に関しては臨床画像・症状からも単純に血管性認知症あるいはアルツハイマー病のどちらかを促進するのではないであろうと考えられる。久山町研究によりインスリン抵抗性があると神経変性突起を伴う老人斑の形成が惹起されることが示唆されている。また、我々の糖尿病とアルツハイマー病のかけ合せマウスの結果および剖検脳を用いた研究から、糖尿病は β アミロイドの存在下に神経原線維変化の本態であるタウのリン酸化および神経変性を亢進させることが示唆され、その分子機序の解明を行っている。具体的には、アルツハイマー病モデルマウスである Amyloid Precursor Protein (APP) マウスに ob/ob マウスを掛け合わせることで、あるいは高脂肪食負荷により糖尿病合併アルツハイマー病モデルマウスを作製し、その行動解析、免疫組織学的解析、蛋白解析、およびトランスクリプトーム解析を行っている。その結果、糖尿病と認知症に関連して変動する分子群が明らかになりつつある。現在はその分子の病態への関与の解析を *in vivo* および *in vitro* において行っている。また糖尿病とアルツハイマー病の間には、糖尿病からアルツハイマー病への病態修飾のみならず、逆にアルツハイマー病が糖尿病の病態を悪化させることも示唆され、さらなる解析を進めている。また加齢に関しては、「 β アミロイドへの反応性が加齢により変化する」という作業仮説を検証する。将来的には β アミロイドをターゲットにした先制医療や運動による認知症予防に加えて、糖尿病および加齢が認知症を促進する鍵分子の解明に基づく次世代のアルツハイマー病治療法の確立に貢献する。