

(様式5)

新潟大学脳研究所  
「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」  
共同利用・共同研究報告書

## 糖尿病に伴う認知機能障害の早期診断に寄与するバイオマーカーの探索

研究代表者 田口 明子<sup>1)</sup>

研究分担者 酒井 和哉<sup>1)</sup>, 辻 竜平<sup>1)</sup>, 中原 亜紗<sup>2)</sup>, 柿田 明美<sup>2)</sup>

1) 国立長寿医療研究センター研究所統合神経科学研究部 2) 新潟大学脳研究所病理学分野

### 研究要旨

中年期の2型糖尿病は、認知症のリスク要因の1つとして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機能変化の関与が示唆されている。認知機能障害を呈するモデル動物を用いた研究から、アミロイドβ(Aβ)の蓄積の有無に関係無く共通の変容として、脳インスリンシグナル活性変動と脳エネルギー代謝関連因子の変化が観察されていた。アルツハイマー病(AD)患者死後脳では、領域特異的変動が見られたが、疾患モデル動物と同様の変容が生じていることが明らかとなった。本研究から、脳インスリンシグナルおよび脳エネルギー代謝調節分子の変化は、認知機能障害を誘導する根本的な分子機構の一端であることが示唆された。

### A. 研究目的

糖尿病は認知症の危険因子となることが明らかになってきている。AD患者死後脳では、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タンパク質1(Insulin Receptor substrate1:IRS1)のセリンのリン酸化変化が発見されたことから、脳IRS1を介したインスリンシグナルのAD発症への関与が示唆されている。動物モデルを用いた解析において、脳および全身のインスリンシグナルの変動と共に脳の栄養エネルギー代謝調節因子群の変容が認知機能障害共通に観察されることから、これらのシグナル調節分子の変容は、認知機能障害の根本的な発症機序の一端であり、認知症の早期診断に資するバイオマーカーおよびバイオマーカー候補となる可能性が考えられる。本研究では、ヒト脳標本を用いた解析を行い、この可能性について検討することを目的とする。

### B. 研究方法 (倫理面への配慮を含む)

新潟大学脳研究所に保存のAD患者剖検脳より神経原線維変化ステージIV,VIおよび対照群の検体をホモジネートした細胞溶解液を用いて、ウェスタンブロッティング法、免疫沈降法により解

析を行った。

(倫理面への配慮を含む)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て実施されている。国立長寿医療研究センターの定める「個人情報の保護に関する規定」に基づき、研究対象者個人の尊厳と人権の尊重、個人情報の保護等について倫理的観点から十分に配慮し研究を行なっている。

### C. 研究結果

AD患者死後脳を用いた先行研究において、IRS1の特異的セリンのリン酸化亢進が発見されたことから、当該分子の認知症への関与が示唆されている。今回の解析から、神経原線維変化(NFT)の進行段階に準じて当該分子群の発現レベル自体が低下することを見出した。この時、インスリンシグナル分子群下流の主要なキナーゼ分子群の殆どに変化は見られなかったが、ストレスシグナルキナーゼのリン酸化レベルに変化が見られた。さらに、アストロサイトに発現する脳の栄養エネルギー代謝関連分子である栄養トランスポーターのステージの進行に伴う発現変動が生じ

ていることを明らかにした。

#### D. 考察

要因の異なる認知機能障害を呈するモデル動物の脳で共通に観察されていた脳インスリンシグナル分子および脳エネルギー代謝関連因子の発現変動は、糖尿病の合併の有無に関係無く AD 患者の死後脳でも類似に観察されることが明らかとなった。一方で、インスリンシグナル下流のクラシカルなキナーゼ分子群に変化が見られないことも動物とヒトで共通であることから、脳インスリンシグナルでは未知の下流キナーゼが主流として機能する可能性がある。

#### E. 結論

AD 患者剖検脳を用いた解析から、脳インスリンシグナル分子および脳エネルギー代謝調節分子の変化は、認知機能障害を誘導する根本的な分子機構の一端であることが示唆された。

#### F. 研究発表 (上記課題名に関するもの)

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1. Taguchi A, Sakai K, Tsuji R, Wang W, Nakamura M, Ogawa A, White MF. Involvement of astrocytic insulin signaling in the regulation of memory functions. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, June 12, 2023, Yokohama, Japan.
2. 酒井和哉、王蔚、辻竜平、田之頭大輔、中村美沙希、小川敦子、Morris White、田口明子. アストロサイト IRS1 による脳内乳酸経路を介した認知機能および体系的糖代謝調節機構. 第 65 回日本老年医学会学術集会、2023 年 6 月 16 日、横浜市
3. 辻竜平、田之頭大輔、王蔚、酒井和哉、中村美沙希、小川敦子、斎藤貴志、西道隆臣、田口明子. 2 型糖尿病はアミロイド  $\beta$  とは独立に海馬の糖代謝経路変化を伴い認知機能を悪化させる. 第 65 回日本老年医学会学術集会、2023 年 6 月 16 日、横浜市

4. 酒井和哉、王蔚、辻竜平、田之頭大輔、中村美沙希、小川敦子、Morris White、田口明子. 脳内乳酸経路を介した認知機能および糖代謝調節機構へのグリアインスリンシグナルの関与. 第 37 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 2024 年 3 月 15 日、弘前大学創立 50 周年記念会館、弘前、日本
5. 田口明子. 栄養代謝とその調節シグナルの変化と認知機能障害. 第 101 回日本生理学会大会 2024 年 3 月 30 日、北九州国際会議場 及び西日本総合展示場、北九州、日本

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし