

ID No.	2055
研究課題名	糖代謝経路の破綻に伴う認知機能障害の誘導機序の解明
研究代表者	徳永 暁憲 (福井大学・准教授)
研究組織	
受入教員	小沢 学 (東京大学医科学研究所・准教授)
研究分担者	前田 秀之 (福井大学・技術専門職員) 入江 愛 (福井大学・技術職員)
研究報告書	
<p>I型糖尿病モデル STZ マウスの脳内では、インスリンシグナルの標的因子 AKT、GSK3<math>\beta</math>のリン酸化増進が観察される。しかしインスリン受容体の活性化は見られずリガンド非依存的にシグナルが増進されていた。また STZ マウスにインスリンを投与し高血糖症を緩和させると、脳内の AKT、GSK3<math>\beta</math>のリン酸化が低減されたことから高血糖状態が一因となることが示唆された。神経炎症に関する解析では、STZ マウス脳において Iba1 陽性ミクログリアの活性化が認められるが AD 病変で見られるアストロサイトの集積は観察されなかった。</p> <p>次に AD 病変の構成要因であるアミロイド<math>\beta</math> (A<math>\beta</math>)および Tau 蛋白質の動態変化に関して、STZ マウスおよび次世代型 AD モデルマウス(変異 APP ノックインマウス)を用いて解析を行った。STZ マウス脳では AKT、GSK3<math>\beta</math>のリン酸化異常に加え Tau 蛋白質のリン酸化亢進が認められ、シナプス可塑性にも関わる本シグナル異常と STZ マウスで観察される認知学習能障害との関連が示唆された。A<math>\beta</math>凝集に関しては APP ノックインマウスと糖尿病を発症させた STZ-APP ノックインマウス間で有意な差は認められなかった。</p> <p>行動学的試験の結果から APP ノックインマウスに糖尿病を付加することで認知機能の増悪化が認められており、Tau の修飾変化を惹き起すインスリンシグナルの変容と AD 病態の増悪化との関連性について今後検証を進める。</p>	