

ID No.	2013
研究課題名	インスリン様シグナルを介した糖尿病随伴認知機能障害の発症機序の解明
研究代表者	徳永 暁憲 (国立長寿医療研究センター・室長)
研究組織	
受入教員	吉田 進昭 (東京大学医科学研究所・教授)
研究分担者	田口 明子 (国立長寿医療研究センター・部長) 多田 敬典 (国立長寿医療研究センター・室長)
<p>研究報告</p> <p>近年、糖尿病がアルツハイマー病(AD)を含む認知症の発症危険要因となることが明らかとなっており、加えて糖代謝調節を担うインスリンシグナルの破綻がAD患者脳で観察されることから、本シグナルと認知機能との関係性が注目されている。</p> <p>我々はインスリン欠乏を成因とする I 型糖尿病モデルマウス(STZマウス)を用いて、脳インスリンシグナルの変容を指標として認知機能障害の誘導機序の解明を目指した研究を行ってきた。これまでにSTZマウスを用いた解析から、糖尿病マウスで海馬ニューロン新生の低下、不安様行動の亢進、認知学習能の低下などが見られることを明らかとし、またSTZマウスでAKT、GSK3βなどインスリンシグナル標的因子の恒常的なリン酸化増進が認められ、シナプス可塑性にも関わるということが知られる脳インスリンシグナルの変容が糖尿病に伴う認知機能低下と相関することを見出している。</p> <p>脳組織が血液中のインスリンに対して応答性を持つことが示されているが、興味深いことに STZ マウスにおける脳インスリンシグナルの活性化は、(1)インスリン受容体の活性化亢進を伴わず、リガンド非依存的に脳インスリンシグナル伝達が増進されること、(2)更にインスリン欠乏に起因する高血糖症をインスリン投与により改善させることで STZ マウス脳でのインスリンシグナルの亢進が低減されることから、(3)糖尿病で見られる高血糖症が脳シグナルの過剰活性化の一因となることが見出された。今後更に、認知機能障害とインスリンシグナルの変容と発症タイミングとの関連について検証を進める予定である。</p>	