

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 (福井大学ライフサイエンス支援センター・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	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)
	佐治 多美子 (国立長寿医療研究センター・技術補佐員)
研究報告書	
	<p>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いる。これまでの解析から、I 型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ており、また加えてSTZマウスではインスリンシグナルの主要な標的因子であるAKT、GSK3 βの恒常的なリン酸化増進が認められた。AKTやGSK3 βはシナプス可塑性にも関わることが知られるため、脳インスリンシグナルの変容が糖尿病に伴う認知学習能の低下と相関することが示唆された。</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 I 型糖尿病マウスにおける脳インスリンシグナルの活性化は、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、更にインスリン投与により高血糖症を緩和させることで、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、糖尿病で見られる高血糖状態が脳シグナルの過剰活性化の一因となることが示唆された。</p> <p>現在、A βの蓄積を生じる次世代型ADモデル(APP点変異knock-inマウス)を用いて解析を進めており、今後、糖尿病モデルマウスに加えて、ADモデルマウスを併用することでアルツハイマー病態の増悪化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>