

課題E 「心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子（生涯健康脳）」  
生涯に亘って心身の健康を支える脳の分子基盤、環境要因、その失調の解明

1) 研究課題名

「代謝恒常性の破綻と環境ストレスによる脳老化・変性促進の分子基盤解明」

2) 所属機関名 / 氏名

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 岩坪 威

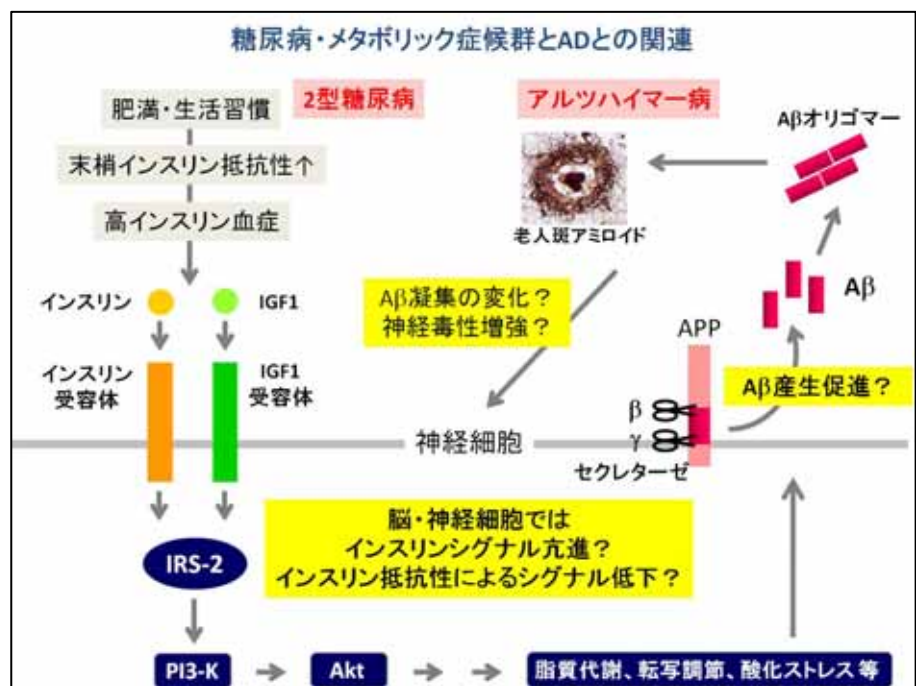
3) 目的

人類は高齢化・過栄養時代を迎えているが、糖尿病などに代表される代謝恒常性の破綻がアルツハイマー病(A D)をはじめとする神経疾患と強い相関があることが、国内外の研究で報告されている。しかし糖尿病・メタボリック症候群がアルツハイマー病(A D)の病態を招来する分子機構は全く不明である。そこで本研究では、代謝恒常性維持の鍵分子であるインスリン作用機構の異常がこれらのリスクに関与する可能性を想定し、その解明を目指す。

4) 概要

糖尿病・メタボリック症候群が、A D発症を引き起こす分子メカニズムとして第一に 脳におけるインスリン作用障害（脳におけるインスリン抵抗性あるいは作用異常）がA D発症に及ぼす機構について、第二に 高インスリン血症がA D発症に及ぼす機構について、第三に 高血糖がA D発症に及ぼす機構について、モデルマウスを用い、*in vivo*で検討する。

脳におけるインスリン作用障害のモデルとして、中枢特異的 IR、IGF-1R、IRS-2 欠損マウスをA Dモデルトランスジェニックマウスと交配し、中枢インスリン作用低下A Dモデル動物を樹立する。得られた中枢インスリン作用低下A Dモデル動物およびその初代培養神経細胞を用い、インスリンシグナル障害が神経細胞の正常機能・形態維持、アポトーシ



ス抑制、Aβ産生・代謝、アミロイド蓄積に与える影響等を検討する。

高インスリン血症を伴う代謝異常モデルとして、A Dモデルトランスジェニックマウスに高脂肪食負荷を行い、糖尿病・メタボリック症候群合併A Dモデルマウスを樹立する。個体の代謝病

態として経時的に全身の代謝関連指標（体重・インスリン抵抗性・耐糖能・血糖値・血中インスリン値）をモニターするとともに、脳におけるインスリン作用異常・炎症・ERストレス等を検出する。またこれらの異常がAD病態に与える影響について病理学的・生化学的・行動学的に検討し、代謝異常によるAD発症・増悪の分子メカニズムを解析する。

上記の検討で得られた中枢インスリン作用低下ADモデル動物に対し、ストレプトゾトシンの投与により高血糖モデル動物を作製し、中枢におけるAD関連病変、酸化ストレスマーカー、酸化ストレス消去系遺伝子の発現、記憶学習能力・運動機能に対し高血糖が与える影響を検討する。また高血糖解除による治療効果も検証し、高血糖によるAD発症・進展メカニズムを解明する。上記の結果より、全身性に認められる代謝病態や脳におけるインスリン作用異常が、ADを発症あるいは増悪させる分子基盤を統合的に解明する。またそれに基づき、モデルマウスの中枢に対して種々のインスリンシグナル伝達促進/阻害剤を投与し、AD治療法・予防法の確立を目指す。

## 5) 実施体制

### 実施体制

