

Joint/Usage Research Seminar

Co-organized by Life-style diseases Program Project

Bidirectional Interactions between Diabetes and Alzheimer's disease: Exploring Therapeutic Options

Date: 25th July, 2017 16:00~

Location: IMCR Gunma Univ. 1F Conference Room

Naoyuki Sato, MD, PhD

Department of Aging Neurobiology, National Center for Geriatrics and Gerontology

糖尿病が認知症の危険因子であることが疫学的研究により支持されている。しかし、どのような機序で糖尿病が危険因子となっているのかは十分には明らかでない。臨床画像・症状からも単純に血管性認知症あるいはアルツハイマー病のどちらかを促進するのではないであろうと考えられる。久山町研究によりインスリン抵抗性があると神経変性突起を伴う老人斑の形成が惹起されることが示唆されている。また我々の糖尿病とアルツハイマー病のかけ合せマウス⁽¹⁾の結果および剖検脳を用いた研究から、糖尿病は β アミロイドの存在下に神経原線維変化の本態であるタウのリン酸化および神経変性を亢進させることが示唆され、その分子機序の解明を行っている。具体的にはアルツハイマー病モデルマウスであるAmyloid Precursor Protein (APP)マウスにob/obマウスを掛け合わせることで、あるいは高脂肪食負荷により糖尿病合併アルツハイマー病モデルマウスを作製し、その行動解析、免疫組織学的解析、蛋白解析、およびトランスクリプトーム解析を行っている。その結果、糖尿病と認知症に関連して変動する分子群が明らかになりつつある。現在はその分子の病態への関与の解析を*in vivo*および*in vitro*において行っている。また糖尿病合併アルツハイマー病モデルにおいて、糖尿病からアルツハイマー病への病態修飾のみならず、逆にアルツハイマー病が糖尿病の病態を悪化させること⁽²⁾をも我々は見出しており、さらなる解析を進めている。将来的には β アミロイドをターゲットにした先制医療や運動による認知症予防に加えて、糖尿病が認知症を促進する鍵分子の解明⁽³⁾に基づく次世代のアルツハイマー病治療法の確立に貢献する。

参考文献

- (1) Takeda, S., **Sato, N.** et al. Diabetes accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and A β deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 13, 107, 7036-41, 2010.
- (2) **Sato, N.**, Morishita, R. Plasma A β : A Possible Missing Link Between Alzheimer Disease and Diabetes. **Diabetes**, 62, 1005-1006, 2013.
- (3) Shinohara M, **Sato N.** Bidirectional interactions between diabetes and Alzheimer's disease. **Neurochem Int**. S0197-0186(16)30412-0, 2017.