



アルツハイマー病脳における糖尿病関連遺伝子の発現異常

—糖尿病がアルツハイマー病の危険因子となるメカニズムが明らかに—

概 要

近年、糖尿病がアルツハイマー病を含む認知症の危険因子となることが報告され、その結果認知症高齢者が増加している可能性が示唆されています。しかし、なぜ糖尿病がアルツハイマー病の危険因子となるのかその分子メカニズムはよく理解されていません。九州大学生体防御医学研究所の中別府雄作主幹教授らの研究グループは、九州大学で50年間にわたって継続されている久山町研究に献体された方の死後脳を用いて遺伝子発現プロファイルを調べました。その結果、アルツハイマー病患者脳では、アミロイドβ産生や神経原線維変化ではじまるアルツハイマー病特有の病理変化により脳内のインスリン・シグナリング系が破綻していることを発見しました。インスリン・シグナリング系が破綻したアルツハイマー病患者の脳は代謝障害や炎症反応に起因する様々なストレスに対して著しく脆弱となります。このような状況下で末梢のインスリン抵抗性または糖尿病を発症すると、さらにアルツハイマー病の病態が悪化し、その進行が促進されることとなります。

これらにより脳内インスリン・シグナリング系を新規の分子標的とした認知症の治療薬の開発が可能となります。

本研究成果は、2013年4月17日（英国時間）に英国科学雑誌 *Cerebral Cortex* 誌オンライン版に掲載されました。また、今後印刷版にも掲載される予定です。

■背 景

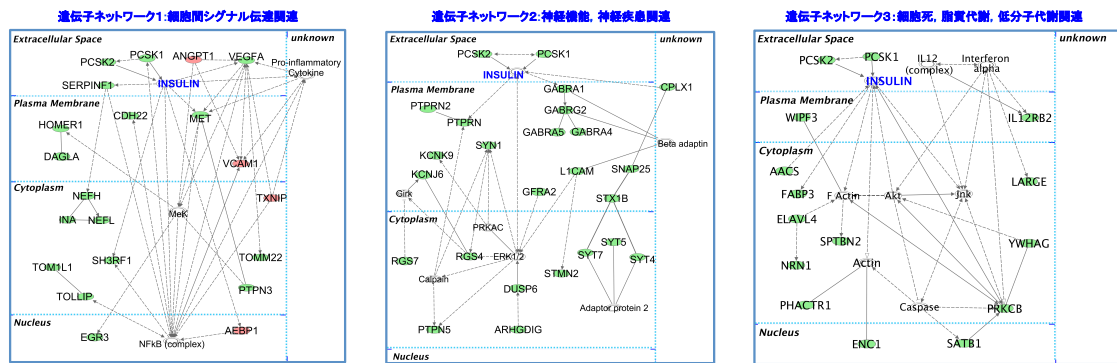
現在、世界中で2,000万人以上の人々が認知症に苦しんでおり、この数は高齢者人口の急速な増加により、2040年までに8,000万人を超えると予想されています。わが国でも高齢者人口の急速な増加とともに認知症患者も増加しており、厚生労働省の推計によればその数は現在300万人を越える可能性があるといわれています。予防、早期治療を含めた総合的な対策を講じてこの老年期認知症の増加に歯止めをかけることは、わが国の医療行政における焦眉の課題です。最近の研究から、インスリン抵抗性や糖尿病がアルツハイマー病を含む認知症発症や進行の危険因子となることが報告され、その結果、認知症高齢者が増加している可能性が示唆されています。しかし、なぜ糖尿病がアルツハイマー病の危険因子となるのか、その分子メカニズムはよく理解されていません。

研究グループは、アルツハイマー病をはじめとする認知症患者の脳における遺伝子発現プロファイルの変化を明らかにすることで、認知症発症の危険因子とその分子メカニズムを遺伝子レベルで解明できるのではないかと考え、九州大学で50年間にわたって継続されている久山町研究に献体された方の死後脳を用いて遺伝子発現プロファイルを詳細に解析し、さらにその結果をアルツハイマー病のモデルマウスの脳における遺伝子発現プロファイルと比較しました。

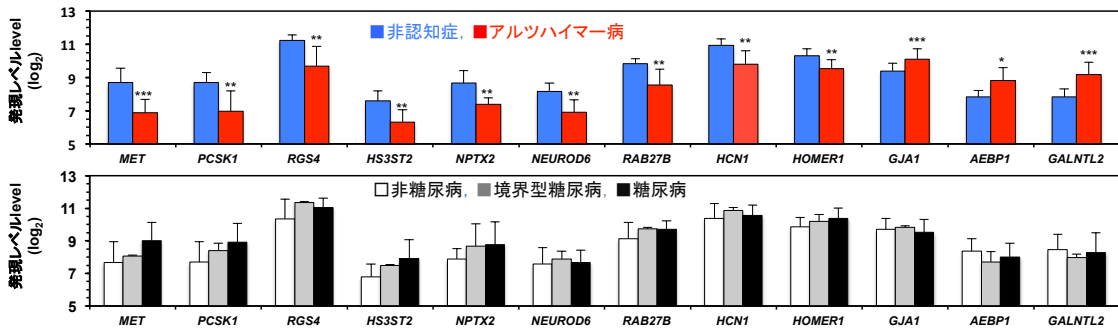
■内 容

2008年12月から2011年2月までに久山町研究に献体された方の死後脳88例についてRNAを抽出し、マイクロアレイ解析（※1）を行った結果、前頭葉（非認知症18例、アルツハイマー病15例）、側頭葉（非認知症19例、アルツハイマー病10例）、海馬（非認知症10例、アルツハイマー病7例）について全遺伝子の発現プロファイルを得ることができました。性別、脳血管性認知症、アルツハイマー病の三要因について分散分析を行ったところ、アルツハイマー病による発現プロファイルの変化が最も大きく、さらに前頭葉<側頭葉<海馬の順に顕著な変化を認めました。アルツハイマー病患者の脳における発現プロファイルを14ヶ月齢のアルツハイマー病のモデルマウス（3xTG-ADマウス [変異型マウス *Ps1* 遺伝子、変異型ヒト *APP/TAU* トランスジェーンを持つ]）の海馬における発現プロファイルと比較したところ、精神疾患やアルツハイマー病に関連する既知の遺伝子群の発現変化に加えて、両者共にインスリン不応答性を示す遺伝子発現プロファイルが明らかになりました。特に、インスリンレセプターと協調的に作用してインスリン・シグナリング、さらに糖代謝の制御を司る肝細胞増殖因子の受容体 *MET* とプロインスリンの切断、インスリン産生に必須な *PCSK1* の発現低下が顕著でした（図1）。

図1. アルツハイマー病患者の海馬では糖尿病関連の遺伝子発現が顕著に変化するが、糖尿病患者の海馬では同様な変化は認められない



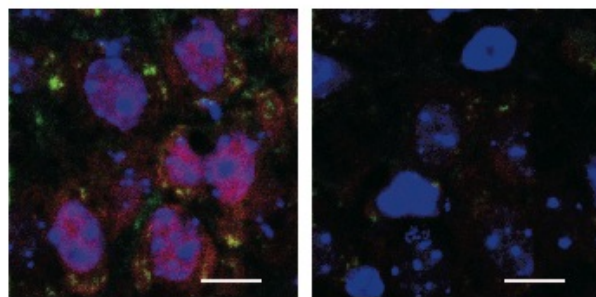
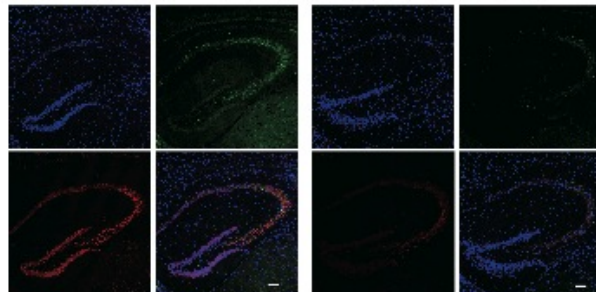
緑: アルツハイマー病患者の脳で発現低下, 赤: 発現上昇



アルツハイマー病患者の脳において顕著な発現低下を認めたインスリン産生に不可欠な PCSK1 は、アルツハイマー病モデルマウス (3xTg-AD マウス) の海馬でも顕著に発現低下していました (図2)。3xTg-AD マウスでは、導入した変異型遺伝子によりアミロイドβ産生と神経原線維変化が著しく亢進し、数ヶ月齢から認知機能の低下を示します。しかしながら、アルツハイマー病患脳におけるインスリン・シグナリング系の遺伝子発現の低下は、インスリン抵抗性や糖尿病の履歴とは無関係でした。すなわち、アルツハイマー病の病理変化がインスリン・シグナリング系の遺伝子発現の低下をもたらしたと結論されます。

インスリン・シグナリング系は神経細胞の生存やその機能維持に不可欠で、インスリン・シグナリング系が破綻したアルツハイマー病患者の脳は代謝障害や炎症反応に起因する様々なストレスに対して著しく脆弱であると考えられます。このような状況下で末梢のインスリン抵抗性または糖尿病を発症すると、さらに代謝障害や炎症反応に起因する様々なストレスが増悪し、アルツハイマー病の病態の進行が促進されると考えられます。このように、アルツハイマー病の病理変化そのものがインスリン・シグナリング系の遺伝子発現の低下をもたらすために、末梢のインスリン抵抗性または糖尿病がアルツハイマー病の発症や進行の危険因子になると結論できます。

図2. アルツハイマー病モデルマウス (3xTg-ADマウス) の海馬でもPCSK1の発現が顕著に低下する



正常マウス

3xTg-ADマウス

緑: PCSK1, 赤: 神経細胞マーカー NeuN, 青: 核DNA
 上段に海馬全体の免疫染色の結果を、下段にCA3領域の拡大図を示す

このように、アルツハイマー病の病理変化そのものがインスリン・シグナリング系の遺伝子発現の低下をもたらすために、末梢のインスリン抵抗性または糖尿病がアルツハイマー病の発症や進行の危険因子になると結論できます。

これらの知見は、アルツハイマー病発症の病理学に新たな分子機構を提案するものであり、アルツハイマー病の予防および治療のための新たな戦略を開発するのに役立つ新規の分子標的を提供するものと位置づけられます。

■効果

最近、アルツハイマー病の治療にインスリンの点鼻療法が欧米で試みられており、認知機能の低下を遅延させる効果が報告されています。しかし、アルツハイマー病脳がインスリン・シグナリングの異常を示すことから、インスリン・シグナリング経路の改善をもたらす薬物の併用で、よりインスリンの脳保護効果を高めることが期待されます。また、インスリンと肝細胞増殖因子 (HGF) の併用が肝臓における糖代謝を相乗的に改善することが報告されており、アルツハイマー病においてもインスリンと HGF の併用が効果的な神経保護効果をもたらすことが期待されます。

■今後の展開

今回の研究は、遺伝子発現レベルでインスリン・シグナリングの異常を明らかにしたのですが、アルツハイマー病の主要な初期原因とされるアミロイド β の蓄積がどのようなメカニズムでこのような遺伝子発現の変化をもたらすのか、今後詳細な解析が必要です。このような研究の成果から、インスリン・シグナリング経路の改善とインスリン応答性の改善を可能にする新薬の開発が可能になります。また、脳・神経細胞に対するインスリンと HGF による相乗的な保護作用を明らかにすることで、アルツハイマー病患者へのインスリンと HGF との併用の可能性を探りたいと考えています。

<研究グループ>

生体防御医学研究所 脳機能制御学分野 中別府 雄作 主幹教授、外間 政朗 (大学院生)、他 2 名
大学院医学研究院 環境医学分野 清原 裕 教授 (久山町研究代表者)

同 神経病理学分野 岩城 徹 教授、他 2 名

同 病態機能内科学分野 二宮 利治 助教

同 精神病態医学分野 小原 知之 助教

【用語解説】

(※1) マイクロアレイ解析

様々な細胞や組織における遺伝子発現を網羅的に解析するために開発された手法で、ガラス板に全遺伝子に対応するプローブが固定化されたものをマイクロアレイと呼ぶ。細胞や組織から抽出した RNA を特殊な蛍光色素で標識し、マイクロアレイと反応させることで個々の遺伝子に対応するプローブに結合した蛍光の強さを測定し、全ての遺伝子に由来する mRNA の発現量を定量化する方法である。

【お問い合わせ】

生体防御医学研究所 主幹教授 中別府 雄作

電話：092-642-6800

FAX：092-642-6791

Mail：yusaku@bioreg.kyushu-u.ac.jp