

## [課程－2]

### 審査の結果の要旨

氏名 松井 健太郎

本研究は2型糖尿病とアルツハイマー病(AD)の関係において重要であると考えられる、インスリンシグナルの変化とアミロイド $\beta$  ( $A\beta$ )蓄積メカニズムとの関係を明らかにするため、高脂肪食(HFD)負荷マウス、またはインスリン受容体基質2型(IRS-2)遺伝子欠損マウスという、インスリン抵抗性を示す2種類の糖尿病モデルマウスをADモデルマウスと交配しその病態を比較検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 糖尿病病態を生じた2種類のADモデルマウスを解析した結果、共に9か月齢で糖尿病病態を生じたにもかかわらず、15か月齢のHFD負荷群では脳における $A\beta$ 量及びアミロイド斑蓄積が促進され、同月齢のIRS-2欠損群では逆に抑制された。更に、IRS-2欠損群に対するHFD負荷は、9か月齢にて糖尿病病態の増悪を示したことに加え、15か月齢において脳内 $A\beta$ レベル及びアミロイド斑蓄積の促進を示した。遺伝的な誘導によるインスリン抵抗性ではなく、代謝負荷に伴うインスリン抵抗性が $A\beta$ 病態促進と相関したことから、インスリン抵抗性はAD病理に直接的な影響を及ぼさないと考えられた。
2. 10か月齢マウスの脂肪組織においてqRT-PCRによる解析を行ったところ、ADモデルマウスに対するIRS-2欠損では、炎症性シグナルならびに小胞体ストレスシグナル分子のmRNA発現量は変化しなかった一方、HFD負荷の際には増加を示した。更に、HFDを負荷した15か月齢のIRS-2欠損ADモデルマウスに関してもmRNA発現量の増加を示した。したがって、HFD負荷ADモデルマウス脳における $A\beta$ 蓄積には、インスリン抵抗性獲得過程で生じた代謝ストレスが関与すると考えられた。
3. 野生型マウス及びADモデルマウスにおいて、Western blotまたはqRT-PCRによりHFD負荷による炎症性シグナルならびに小胞体ストレスシグナル分子の発現レベルの変化を測定した。若齢(5-6か月齢)においては、いずれのマウスもHFD負荷により中枢における小胞体ストレス反応の亢進が示された。しかしより高齢の9か月齢では、野生型マウスに比べADモデルマウスの中枢において、HFD負荷による小胞体ストレス反応の亢進が認められなかった。
4. 野生型マウス及びADモデルマウスのHFD負荷群において、急性の生理的代謝ストレス負荷(re-feeding)により小胞体ストレス反応に対する応答性の評価を行った。ADモデルマウスでは野生型マウスに比べ、HFD負荷の際re-feedingによる中枢の小胞体ストレス反応に対する応答性が6か月齢において抑制されることが示された。

以上、本論文は AD モデルマウスにおいて、代謝ストレス反応と A $\beta$  病態との関係に着目した解析から、代謝負荷による慢性的な脳内の小胞体ストレス反応に対する応答性低下が、A $\beta$  蓄積増加を誘発する可能性を明らかにした。本研究は未だ不明である、2 型糖尿病が A $\beta$  蓄積の増加を引き起こす分子メカニズムの解明ならびに AD の治療ターゲットの特定に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。