

## 糖尿病および加齢による認知症促進機構に着目した

### 次世代の認知症創薬を目指して

里 直行

国立長寿医療研究センター

nsato@ncgg.go.jp

糖尿病および加齢が認知症の促進させる要因であることが、疫学的研究により支持されている。しかし、どのようなメカニズムで糖尿病や加齢が認知症を促進するのかは十分に明らかでない。本発表ではこのメカニズムに関する我々の取り組みについて紹介する。糖尿病に関しては、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。久山町研究では、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引き起こ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を用いた研究から、糖尿病は $\beta$ アミロイドの存在下で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増悪させることが示唆され、その分子メカニズムの解明を行っている。タウとは、アルツハイマー病患者の脳内に蓄積されるたんぱく質の一種である。

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)マウスに糖尿病モデルマウスである ob/ob マウスを掛け合わせることで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（網羅的遺伝子発現解析）を行っている。その結果、糖尿病とアルツハイマー病の病態に関連して変動する分子群が明らかになりつつある。現在はその分子群の病態への関与の解析を *in vitro* および *in vivo* で行っている。また糖尿病合併アルツハイマー病モデルにおいては、糖尿病からアルツハイマー病への影響のみならず、逆にアルツハイマー病が糖尿病の病態をも悪化させることを見出しており、さらなる解析を進めている。

また加齢に関しても認知症を促進するメカニズムを解明するため、時間・空間的に $\beta$ アミロイド（タンパク質の一種）の発現を制御できるマウスを作成し、解析を開始している。将来的には $\beta$ アミロイドやタウ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、糖尿病と加齢による認知症促進機構の解明に基づく「認知症の創薬」を行っていく。