

Apomorphine Therapy for Neuronal Insulin Resistance in a Mouse Model of Alzheimer's Disease

中村, 憲道

<https://hdl.handle.net/2324/2348722>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学), 論文博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名：中村 憲道

論 文 名：Apomorphine Therapy for Neuronal Insulin Resistance in a Mouse
Model of Alzheimer' s Disease
(アルツハイマー病モデルマウスにおける神経のインスリン
抵抗性に対するアポモルフィン治療)

区 分：乙

論 文 内 容 の 要 旨

アポモルフィン(APO)は神経細胞内のアミロイド β (A β)の分解を促進し、アルツハイマー病(AD)モデルマウスである 3xTg-AD マウスの記憶機能を改善させる。AD の神経細胞ではインスリン抵抗性が上昇していることから、軽症期および進行期の 3xTg-AD マウスにおける脳のインスリン抵抗性に対する APO の効果を検証した。6 ヶ月および 12 ヶ月齢 3xTg-AD マウスに対し 1 ヶ月間アポカイン®の皮下注射を施行したところ、両群ともに記憶機能に有意な改善を認めた。インスリン分解酵素(IDE)はインスリンシグナルに関係し A β を分解するが、その蛋白量は非遺伝子組み換えマウスに比較し 3xTg-AD マウスで有意に増加しており、APO によりさらに増加した。APO 治療により 13 ヶ月齢 3xTg-AD マウス脳における 2 種類のセリンリン酸化インスリン受容体基質-1(IRS-1)、pS616 および pS636/639 の蛋白量は有意に減少し、インスリン抵抗性の改善が示唆された。IDE、pS616 および pS636/639 IRS-1 の免疫染色でも APO 治療により同様の変化を示した。AD において脳のインスリン抵抗性は重要な治療目標と考えられ、APO は神経細胞のインスリン抵抗性を改善させる可能性がある。