

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)

(別紙様式2)

氏名	中村 憲道
論文名	Apomorphine Therapy for Neuronal Insulin Resistance in a Mouse Model of Alzheimer's Disease
論文調査委員	主査 九州大学 教授 小野 悦郎 副査 九州大学 教授 飛松 省三 副査 九州大学 教授 中別府 雄作

論文審査の結果の要旨

アルツハイマー病(AD)の脳において、糖尿病類似のメカニズムが重要な役割を担っていることが推察されており、インスリン、ピオグリタゾン、グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬などの糖尿病薬が、新たな抗 AD 薬の有望な候補として研究されてきた。しかし、身体のブドウ糖代謝に悪影響を及ぼすことなく、特異的に神経細胞のインスリン抵抗性を改善する、もしくはインスリンシグナルを促進する新たな薬剤の開発が望ましいと考えられる。これまでに、アポモルフィン(APO)は神経細胞内のアミロイドβ(Aβ)の分解を促進し、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ことが示されている。一方、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®の皮下注射を実施したところ、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 Aβ を分解するが、その蛋白量は野生型マウスに比較し 3xTg-AD マウスで有意に増加しており、APO 投与によりさらに増加した。APO 投与により 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 IRS-1 および pS636/639 IRS-1 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 IRS-1 および pS636/639 IRS-1 の免疫染色でも APO 投与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示された。

以上の成績は、この方面の研究において意義ある成果であると考えられる。本論文についての試験は、まず研究目的、方法、実験成績、研究結果の意義について説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行い、ほぼ満足すべき回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格であると決定した。