

Insulin deficiency promotes formation of toxic amyloid- $\beta$ 42 conformer co-aggregating with hyper-phosphorylated tau oligomer in an Alzheimer's disease model

今村, 友裕

<https://hdl.handle.net/2324/4060072>

---

出版情報 : 九州大学, 2019, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :

権利関係 : © 2020 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY license

氏 名：今村 友裕

論 文 名：Insulin deficiency promotes formation of toxic amyloid- $\beta$ 42 conformer co-aggregating with hyper-phosphorylated tau oligomer in an Alzheimer's disease model

(アルツハイマー病モデルにおいて、インスリン欠乏は過剰にリン酸化されたタウオリゴマーとの共凝集とともに毒性アミロイド- $\beta$ 42 コンフォーマーの形成を促進する)

区 分：甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

アミノ酸残基 22 と 23 の位置にユニークなターン構造を持つアミロイド $\beta$  (A $\beta$ )42 コンフォーマーは分解抵抗性でオリゴマーを形成しやすく、アルツハイマー病(AD)の分子病態において重要な役割を果たすと考えられている。一方、AD 脳では糖尿病と共通の病態が示唆されている。本研究の目的は、AD マウスモデルの末梢と脳のインスリン代謝障害と毒性 A $\beta$ 42 コンフォーマーの形成・蓄積との関連を検討することである。3xTgAD マウスに対して、ストレプトゾトシン(STZ)注射および高フルクトース食飼育(HFuD)によりそれぞれインスリン欠損および抵抗性を誘導した。認知障害は STZ 注射により有意に悪化したが、HFuD では変化なかった。一方、STZ 注射群で総 A $\beta$ 42 レベルおよび毒性 A $\beta$ 42 コンフォーマー/総 A $\beta$ 42 比、リン酸化タウ(p-tau)の全てで有意な増加が見られた。HFuD 群でも同様の傾向だったが、その程度は STZ 群に比べて軽度であった。さらに、免疫染色で神経細胞内における毒性 A $\beta$ 42 コンフォーマーと p-tau オリゴマーの共凝集が示唆され、毒性コンフォーマー形成促進の一因と考えられた。脳組織のインスリンシグナリング分子の解析では、HFuD 群よりも STZ 群でインスリンシグナリングの障害が大きかった。また、神経炎症病理であるミクログリアの活性化・増加も STZ 群で顕著であった。したがって、末梢のインスリン抵抗性よりもむしろインスリン欠乏が、脳インスリンシグナリングの障害、AD 病理の促進、認知機能障害の進行に重要な病態因子であることが示唆された。