

Insulin deficiency promotes formation of toxic amyloid- β 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

(別紙様式2)

氏名	今村 友裕			
論文名	Insulin deficiency promotes formation of toxic amyloid- β 42 conformer co-aggregating with hyper-phosphorylated tau oligomer in an Alzheimer's disease model			
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、アミノ酸残基22と23番目の位置にユニークなターン構造を持つアミロイド β 42コンフォーマー(毒性A β 42コンフォーマー)は、分解抵抗性のオリゴマーを形成しやすく、分子病態において重要な役割を果たしていると考えられている。一方、ADと糖尿病(DM)において共通する病態生理学的特徴が注目されている。そこで、本研究では、ADマウスモデル(3xTg-ADマウス)を用いて、DMの代謝変化が毒性A β 42コンフォーマーの形成・蓄積、インスリン伝達経路やミクログリアなどの免疫系に与える影響を調べ、認知機能障害への関与を明らかにすることを目的とした。まず、3xTg-ADマウスに対して、ストレプトゾトシン(STZ)投与および高フルクトース飼料(HFuD)給餌によりそれぞれインスリン欠乏および抵抗性を誘導した。その結果、認知障害は、対照群に比べ、STZ処置により有意に悪化した。HFuD給餌では変化がなかった。また、STZ処置群は、対照群に比べ総A β 42、毒性A β 42コンフォーマー/総A β 42比及びリン酸化タウ(p-tau)の全てで有意な増加が認められた。HFuD給餌群でも同様の傾向が認められたが、その程度は軽度であった。さらに、免疫染色で神経細胞内において毒性A β 42コンフォーマーとp-tauオリゴマーが共局在していることが認められた。脳におけるインスリンシグナル伝達に関与する分子の解析でも、HFuD給餌群よりもSTZ処置群でインスリンシグナル伝達がより障害された。また、ミクログリアの活性化もSTZ処置群で顕著であった。以上の結果から、インスリン抵抗性よりもむしろインスリン欠乏が、脳内のインスリンシグナル伝達障害、AD病理の促進、認知機能障害の進行において重要な病態因子であることが示唆された。

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、概ね満足すべき回答を得た。

なお、本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、本人が主導的役割を果たしていることを確認した。

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。