

A high-fat diet exacerbates the Alzheimer's disease pathology in the hippocampus of the AppNL-F/NL-F knock-in mouse model

マツツエイ, コリア, ギアンフランコ

<https://hdl.handle.net/2324/4496007>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名 : マツェイ コリア ギアンフランコ
Mazzei Coria Guianfranco

論 文 名 : A high-fat diet exacerbates the Alzheimer's disease pathology in the hippocampus of the *App^{NL-F/NL-F}* knock-in mouse model

(高脂肪食は *App^{NL-F/NL-F}* ノックインマウスモデルの海馬におけるアルツハイマー病の病態を増悪する)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

インスリン抵抗性と糖尿病は、アルツハイマー病(AD)発症の主要な危険因子とされているが、ADのトランスジェニックマウスモデルを用いた研究からはこれを支持する結果と否定する結果の両方が報告され、議論の余地が残されている。トランスジーンに由来する潜在的なアーティファクトを克服するために、我々はノックインマウスモデル、*App^{NL-F/NL-F}*を用いて研究を行なった。このモデルは、APPの過剰生産なしに、生後6ヶ月からA β プラークを蓄積し、生後18ヶ月で軽度の認知障害を示す。本研究では、*App^{NL-F/NL-F}*と野生型の雄マウスを生後6ヶ月から通常食または高脂肪食(HFD)で12ヶ月間飼育した。HFDで飼育した野生型マウスと*App^{NL-F/NL-F}*マウスは、ともに肥満と耐糖能障害、すなわち二型糖尿病を発症したが、*App^{NL-F/NL-F}*マウスのみが顕著な認知機能障害を呈し、海馬のインスリン抵抗性に加えてA β 沈着とミクログリオシスの著しい増悪を示した。さらに、HFDで飼育した*App^{NL-F/NL-F}*マウスの海馬では、歯状回の顆粒細胞層の体積が有意に低下し、顆粒細胞の核においてはグアニン塩基の酸化で生じた8-オキシグアニンの蓄積が顕著に増加していた。マイクロアレイによる遺伝子発現プロファイリングから、海馬の細胞タイプごとの分布は、餌に関係なく2つのマウス系統間で差がないことが明らかになった。さらに、HFDで飼育した*App^{NL-F/NL-F}*マウスでは、A β 結合タンパク質の1つであるトランスサイレチン(TTR)の発現が顕著に減少しており、TTRの枯渇がHFDで飼育した*App^{NL-F/NL-F}*マウスの海馬におけるA β 沈着の増加の原因であることが示唆された。