

## 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 :

(別紙様式2)

氏名	Mazzei Coria Guianfranco				
論文名	A high-fat diet exacerbates the Alzheimer's disease pathology in the hippocampus of the <i>App<sup>NL-F/NL-F</sup></i> knock-in mouse model				
論文調査委員	主査	九州大学	教授	岩城	徹
	副査	九州大学	教授	小川	佳宏
	副査	九州大学	教授	神野	尚三

### 論文審査の結果の要旨

疫学研究でインスリン抵抗性と糖尿病がアルツハイマー病(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、申請者らはノックインマウスモデル、*App<sup>NL-F/NL-F</sup>*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Aβ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<sup>NL-F/NL-F</sup>*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で12ヶ月間飼育した。高脂肪食で飼育した野生型マウスと*App<sup>NL-F/NL-F</sup>*マウスは、ともに肥満と耐糖能障害、すなわち2型糖尿病を発症したが、*App<sup>NL-F/NL-F</sup>*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Aβ沈着とミクログリオシスの著しい増悪を示した。さらに、高脂肪食で飼育した*App<sup>NL-F/NL-F</sup>*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8-オキソ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、高脂肪食で飼育した*App<sup>NL-F/NL-F</sup>*マウスでは、Aβ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<sup>NL-F/NL-F</sup>*の海馬におけるAβ沈着の増加の原因であることが示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績など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ったが概ね適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。