

ポリフェノールによるインスリン情報伝達を介した アルツハイマー病予防効果の解明

東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授 小林 彰子

■ 目 的

アルツハイマー病(AD)の患者数は増加しているが、根本治療薬は存在せず、食品による予防が期待されている。ポリフェノールの一種ロスマリン酸(RA)は、ADモデルマウスを用いた検討において、12ヶ月のRA摂食でAD病態および認知機能低下が抑制されることが明らかになった。これらマウスのトランスクリプトミクスにより、RA摂食におけるⅡ型糖尿病(T2DM)に関するシグナルの改善が示唆された。T2DMはADの発症リスクを約2倍に引き上げることが報告されていることから、RA摂食が糖尿病の発症を抑制することで、副次的に認知機能低下を抑制する可能性を考えた。そこで本研究では、ADモデルマウスにT2DMを発症させ、T2DMがADにどのような影響をもたらすのかを明らかにするとともに、RAのADおよびT2DMに対する効果を検証することを目的とした。

■ 方 法

9～10週齢のADモデルマウス(3×Tg)を、コントロール群(C群)、高脂肪食群(HF群)、0.5%RA含有高脂肪食群(HF-RA群)に分け、25週間飼育した。HF群及びHF-RA群には、本飼育開始後、数週の間隔を開けて3回、低容量ストレプトゾシンを腹腔内投与し、本飼育開始16週目の経口糖負荷試験により糖尿病状態にあると判断したマウスを以下の実験に用いることとした。本飼育開始20週以降に認知行動試験(Y字迷路試験)、インスリン耐性試験を実施し、その後解剖に供した。脳における免疫組織化学染色によりADの病理進行を確認するとともに、海馬のインスリン様シグナル伝達経路に関わるタンパクをウェスタンブロッティングにより定量化した。さらに、海馬のDNAマイクロアレイ解析を行った。

■ 結果および考察

免疫組織化学染色により、HF群における海馬でのAD病態の悪化とHF-RA群における抑制が確認された。さらに、インスリン様シグナル伝達に関わるタンパク質が、HF群で減少しHF-RA群で増加した。インスリン様シグナルの抑制はAD病態の悪化にも繋がることから、T2DMによって引き起こされるこれらの発現量減少をRAが抑制することにより、ADの予防に繋がる可能性を見出した。またDNAマイクロアレイでは、HF群と比べHF-RA群でエネルギー代謝に関わる遺伝子が上方制御されていた。

■ 結 語

海馬における上記のRA作用機序は本研究が初めて見出したものであり、T2DMを発症リスクとするADにおいて重要な経路である可能性が考えられた。