

<研究課題> 認知機能障害発症におけるアストロサイトのインスリン作用機構の関与についての検討

代表研究者	国立長寿医療研究センター	部長	田口 明子
共同研究者	国立長寿医療研究センター	研究員	酒井 和哉
	国立長寿医療研究センター	研究員	辻 竜平
	国立長寿医療研究センター	研究補助員	中村 美沙希

【抄録】

糖代謝異常は認知症の危険因子の一因であることから、糖代謝調節経路インスリンシグナルの認知機能調節への関与が示唆されている。実際に、海外および我々の研究から、アルツハイマー病(AD)患者死後脳で本シグナルの主要調節分子 Insulin Receptor Substrate1(IRS1)の変容が見られるが、IRS1 の AD 発症へ関わる分子機序は不明である。我々の研究から、脳・神経細胞でなく、グリア細胞の IRS1 がアストログリア-ニューロン乳酸シャトル (ANLS) に関与し、認知機能調節において重要な役割を果たしていることを見出した。興味深いことに、老齢期では、IRS1 関連経路の機能はファミリーメンバーである IRS2 の加齢に伴う増加・活性化により補償されることで認知機能が保持されることが判明した。一方、低栄養、特にタンパク質の摂取不足は、アストログリア IRS1 の機能欠損による認知機能低下をさらに悪化させることを見出した。本研究から、アストログリア IRS1 は認知機能調節の分子基盤に関与することが示唆された。

1. 研究の目的

海外の AD 患者死後脳で IRS1 の変容が発見され、脳 IRS1 の認知機能調節への関与が示唆されていたが、我々は、国内の AD 患者死後脳でも、病理像の進行と共に IRS1 の変化が生じていることを確認した。脳・神経細胞特異的 IRS1 の欠損では脳機能に顕著な変化は見られ無いが、申請者らは、脳のエネルギー代謝を司るアストログリアの IRS1 欠損が空間認知機能を低下させることを明らかにしている。本研究では、アストログリア IRS1 欠損動物 (Astro-IRS1ko) を用いた解析から、アストログリア IRS1 が認知機能調節に関わる分子機構を明らかにすることを目的として、以下の解析を行なった。

1-1 認知機能調節におけるアストログリア IRS1 関連分子経路の解析

Astro-IRS1ko 動物が若齢期で空間認知機能低下を呈することから、認知機能調節においてアストログリア IRS1 が関与する分子機構を明らかにする。

1-2 加齢に伴う認知機能低下の発症におけるアストログリア IRS1 の役割についての解析

生理的变化として誘導される加齢に伴う認知機能低下においてアストログリア IRS1 が果たす機能について検討する。

1-3 タンパク質摂取不足がアストログリア IRS1 欠

損へ与える影響についての検討

タンパク質の摂取不足等による栄養障害は身体的フレイルを誘導することが知られているが、同時に、認知機能障害も観察されることがこれまでの研究および我々の解析からも明らかになっている。タンパク質の摂取不足による栄養障害が空間認知機能低下を呈するアストログリア IRS1 欠損動物へ与える影響について解析する。

2. 研究方法と経過

2-1 認知機能調節におけるアストログリア IRS1 関連分子経路の解析

Astro-IRS1ko 動物脳海馬におけるアストログリア-ニューロンの相互作用に着目した分子細胞生物学的解析・生化学的解析・組織学的解析・生理学的解析から、アストログリア IRS1 に関連する分子経路について検討する。

2-2 加齢に伴う認知機能低下の発症におけるアストログリア IRS1 の役割についての解析

Astro-IRS1ko 動物を加齢させ、老齢 Astro-IRS1ko 動物を作製する。当該マウスの認知機能と栄養代謝について、生理学的解析・分子細胞生物学的解析・生化学的解析・組織学的解析・行動解析等を行う。

2-3 タンパク質摂取不足がアストログリア IRS1 欠損へ与える影響についての検討

低タンパク質食 (Low Protein Diet:LPD) の長期付加により、LPD-Astro-IRS1ko 動物を作製する。当該マウスの認知機能と栄養代謝について、生理学的解析・分子細胞生物学的解析・生化学的解析・組織学的解析・行動解析等を行う。

### 3. 研究の成果

#### 3-1 認知機能調節におけるアストログリア IRS1 関連分子経路の解析

Astro-IRS1ko 動物は若齢期で耐糖能異常を示すと共に海馬に関連する空間認知機能の低下、および 24 時間絶食後の深部体温上昇を示した。この時、当該動物の海馬ではアストログリアで発現するグルコーストランスポーター1 (GLUT1) レベルに変化が見られた。一方、神経細胞の IRS1 の発現は正常であるが、発現するグルコーストランスポーター3 (GLUT3) レベルの有意な変化が見られた。さらに、乳酸値の有意な変化と共に、アストログリア-ニューロン乳酸シヤトル (ANLS) に関与するモノカルボン酸トランスポーター1,4 (MCT1, MCT 4) 値に顕著な変化が生じていることが判明した。さらに、ミトコンドリア関連因子と神経栄養因子にも有意な変化が観察された。興味深いことに、組織学的解析から、当該マウス海馬で神経炎症マーカーおよびマイクログリアに変化は見られなかったが、アストログリアに老化様の形態変化が観察された。

#### 3-2 加齢に伴う認知機能低下の発症におけるアストログリア IRS1 の役割についての解析

老齢 Astro-IRS1ko 動物の体重および血糖値に変化は無く、若齢期で見られた耐糖能異常は観察されなかった。同様に、海馬では、若齢期で見られた乳酸値の変化は見られず、興味深いことに、IRS1 タンパク質のファミリーメンバーであり、IRS1 とは相補的に機能すると考えられる IRS2 については、若齢期では見られなかった発現と活性化に変化が生じていることを見出した。さらに、MCT1 値については若齢期とは逆の変化が観察されたが、GLUT1 はインスリン存在下で若齢期に比べ更なる低下が見られた。ミトコンドリア関連因子では一部に変化は無かったが、一部では若齢期同様に変化

が見られた。この時、当該動物において、若齢期で見られた空間認知機能障害は見られなかったが、若齢期では見られなかった短期記憶障害が観察された。

#### 3-3 タンパク質摂取不足がアストログリア IRS1 欠損へ与える影響についての検討

通常食の Astro-IRS1ko 動物は耐糖能異常を呈するが、低タンパク質食を長期付加して作製した LPD-Astro-IRS1ko 動物の耐糖能に変化は見られなかった。しかしながら、同齢対照群 (通常食および低タンパク質食) に比べて高耐糖能を示す傾向にあることが分かった。この時、短期記憶に変化は見られなかったが、LPD は、通常食 Astro-IRS1ko 動物で見られた空間認知障害を悪化させることが明らかとなった。

### 4. 今後の課題

本研究から、アストログリア IRS1 は認知機能調節の分子基盤に関与し、さらに、体系的な栄養代謝が認知機能へ関与する調節経路において重要な役割を果たすことが示唆された。今後の課題として、アストログリア IRS1 が関与する分子基盤の更なる詳細な機序の解析に加え、動物の作製 (個体数) が完成できなかった LPD-Astro-IRS1ko 動物の解析を行うことで、認知機能調節および ANLS におけるアストログリア IRS1 の機能を明らかにすることが可能となると考える。

### 5. 研究成果の公表方法

現在、本研究の前半の解析結果をまとめた論文を作成中である。今回の論文に後半の解析結果を追加するかどうかは、今後の解析次第となるが、今後の解析に予想より時間がかかる場合は、現在作成中の論文の状態での投稿する予定である。

以上

# Investigation into the Role of Astrocyte Insulin Mechanisms in the Onset of Cognitive Impairment

**Primary Researcher:** (Akiko Taguchi)  
(Professor, National Center for Geriatrics and Gerontology)

**Co-researchers:** (Kazuya Sakai)  
(Researcher, National Center for Geriatrics and Gerontology)  
(Ryuhei Tsuji,)  
(Researcher, National Center for Geriatrics and Gerontology)  
(Misaki Nakamura)  
(Research Assistant, National Center for Geriatrics and Gerontology)

Impaired glucose metabolism is a risk factor for dementia, therefore, it has been suggested that insulin signaling—a pathway involved in glucose metabolism regulation—plays a role in regulating cognitive function. Indeed, previous studies including our research have shown alterations in Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1), a key regulatory molecule of this signaling pathway, in postmortem brains of patients with Alzheimer's disease (AD); however, the molecular mechanisms by which IRS1 contributes to the onset of AD remain unclear. Our study has revealed that IRS1 in glial cells, rather than in brain neurons, is involved in the astroglial-neuronal lactate shuttle (ANLS) and plays a crucial role in the regulation of cognitive function. Interestingly, we found that in old age, cognitive function is maintained because the function of the IRS1-related pathway is compensated for by the age-related increase and activation of its family member, IRS2. On the other hand, we found that malnutrition, particularly insufficient protein intake, further exacerbates cognitive decline caused by the functional deficiency of astroglial IRS1. Our study suggests that astroglial IRS1 is involved in the molecular basis of cognitive function regulation.