

## グリアインスリンシグナルを介した認知機能調節機構の解明

田口明子

国立長寿医療研究センター研究所 統合神経科学研究部  
東京農業大学応用生物科学部 農芸化学科  
順天堂大学医学研究科 神経学講座

### 【研究の背景】

疫学的解析から、2 型糖尿病はアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease: AD) の危険因子であることが広く知られるようになったが、AD 患者死後脳で、インスリンシグナルの主要調節分子であるインスリン受容体基質 1 (受容体基質 1) の特異的なリン酸化変化が発見されたことから、2 型糖尿病と AD を繋ぐ分子基盤の一端として、糖代謝調節経路インスリンシグナルの関与が示唆される。しかしながら、受容体基質 1 の変化が生じる細胞の種類は不明である。受容体基質 1 の動物変異モデルである脳あるいは神経細胞特異的受容体基質 1 欠損マウスには中枢神経系に顕著な変容は見られなかったが、一方で、糖代謝異常を伴う認知機能障害モデル動物の脳ではエネルギー代謝関連分子に変化が生じており、これらの分子が発現するアストロサイトに加齢様の変容が見られたことからアストロサイトに着目した。成体脳アストロサイト特異的受容体基質 1 欠損 (GFAP-KO) マウスの解析から、当該マウスは若齢期で肥満を伴わない耐糖能異常と空間認知障害を呈し、脳ではエネルギー代謝経路調節分子に有意な変化が生じることが明らかとなっていた。

### 【目 的】

AD 患者死後脳で、受容体基質 1 の特異的変化が発見され、脳受容体基質 1 の認知機能調節への関与が示唆されている。脳あるいは神経細胞特異的受容体基質 1 の欠損は中枢神経系に顕著な変容は見られないが、脳のエネルギー代謝調節細胞であるアストロサイトの受容体基質 1 欠損は、耐糖能と空間認知機能を低下させることを見出した。本研究では、これらの変化を支持する分子機構を明らかにし、本分子経路を標的とした認知症の病態解明と治療法の可能性について検討することを目的とした。

### 【方 法】

1. アストロサイト受容体基質 1 関連分子経路の解析:アストロサイトの受容体基質 1 が関与する経路が海馬に関連する空間認知記憶に影響を与えることが示唆される。当該マウスの海馬から抽出したタンパク質を用いたイムノブロット法によって、アストロサイトの受容体基質 1 が関与する分子経路について検討を行った。
2. 海馬神経細胞新生についての解析:海馬神経細胞新生の変化は、海馬に関連する空間認知記憶の変容と正の相関を示すことが知られているため、当該マウスの海馬神経細胞新生について免疫組織学的に解析した。
3. 神経炎症およびグリア細胞の形態変化についての解析:加齢や糖尿病に伴い生じる神経炎症は、認知症を含む神経変性疾患の発症に関係し、担当細胞であるアストロサイトやミクログリアの形態変化が観察される。神経炎症マーカーに対する特異的抗体を用いた免疫組織学的解析によって、海馬の神経炎症について検討した。
4. アストロサイト受容体基質 1 の欠損が高齢期の脳変化に与える影響についての解析:アストロサイト受容体基質 1 欠損が加齢に伴う認知機能低下に与える影響について検討するため、老齢 GFAP-KO マウス (98 週齢～) を作製し、若齢マウスと同様に各種行動解析により認知機能を査定し、代謝パラメータ、受容体基質 1 関連分子経路の変化等について

解析を行った。

## 【結 果】

1. アストロサイト受容体基質 1 関連分子経路の解析:アストロサイトに発現するグルコーストランスポーター1 (GLUT1) およびモノカルボン酸トランスポーター1,4 (MCT1,4)に加え、神経細胞で発現する GLUT3 の発現が有意に変化していることを見出した。一方、ミトコンドリアの各種関連因子に顕著な変化が観察され、さらに、乳酸値と神経栄養因子に有意な変化があることを見出した。
2. 海馬神経細胞新生についての解析:海馬神経細胞新生における特異的マーカー分子の免疫組織学的解析から BrdU 陽性細胞(新生細胞)に変化は見られなかったが、Dcx 陽性細胞(新生神経細胞)の数に有意な低下が観察された。
3. 神経炎症およびグリア細胞の形態変化についての解析:神経炎症マーカーに対する特異的抗体を用いた免疫組織学的解析から、アストロサイトでは GFAP, S100B の発現に変化は見られなかったが、老化様の形態変化が観察された。一方で、ミクログリアについては、Iba1 の発現および形態にも変化は見られなかった。
4. アストロサイト受容体基質 1 の欠損が高齢期の脳変化に与える影響についての解析:高齢期では耐糖能異常は観察されず、空間認知機能にも有意な変化は見られなかった。一方、アストロサイトでは GLUT1 の顕著な変化が見られたが、MCT1 は逆方向へ有意な変化が生じており、受容体基質 1 と相補的に機能するとされる受容体基質 2 の発現とリン酸化レベルに有意な変化が観察された。乳酸値と MCT4 に変化は見られず、ミトコンドリア関連因子についても一部を除いた殆どの因子に変化は見られなかった。

## 【考 察】

本解析から、アストロサイト 受容体基質 1 は、体系的な糖代謝調節とアストロサイト自身の形態維持および脳のエネルギー源の一種である乳酸のアストロサイト-神経細胞間のエネルギー代謝経路を介した空間認知機能調節に関与することが示唆された。その際、ミトコンドリアの機能調節に深く関与していることが推測される。さらに、加齢に伴う脳機能の変化に対して、アストロサイトの IGF1 受容体欠損による作用と同様にアストロサイト 受容体基質 1 は少なくとも一部は分子の相補的な活性化を介して抗老化様の作用を示す可能性が示された。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

空間認知を含む認知機能変化についての従来の研究は、神経細胞の解析が主流であったが、本研究から、脳のエネルギー代謝を担うアストロサイトを起点とした神経細胞機能調節機構の存在が示された。その中で、アストロサイトに発現するインスリンシグナル調節分子(受容体基質 1)がその制御機構の一端として MCT1 の機能に影響を与えることが示唆され、その変化は空間認知の変容に関与していることも推測されたことから、アストロサイトのインスリンシグナルおよび MCT1 機能調節を標的とした創薬は認知機能障害の新しい治療開発に繋がる可能性が考えられる。

## 【参考・引用文献】

1. Taguchi A. The Association between Insulin Signaling, Type2 Diabetes, And Cognitive Dysfunction. *Int J Endocrinol Diabetes*, 6(1):148, 2023.
2. Taguchi A. Brain insulin signaling and metabolic disorder and cognitive dysfunction. *Diabetes Journal*, 50(2); pp6-14, 2023.
3. Zegarra-Valdivia J, Fernandez AM, Martinez-Rachadell: Insulin and insulin-like growth factor-I receptors in astrocytes exert different effects on behavior and Alzheimer's-like pathology. *F1000Res*. Version 3. 11: 663, 2022.
4. Hayashi T, Kubota T, Mariko I, Takamoto I, Aihara M, Sakurai Y, Wada N, Miki T, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T. Lack of Brain Insulin Receptor Substrate-1 Causes Growth Retardation, With Decreased Expression of Growth Hormone-Releasing Hormone in the Hypothalamus. *Diabetes*. 2021 Aug;70(8):1640-1653. doi: 10.2337/db20-0482.

5. Tarantini S, Balasubramanian P & Yabluchanskiy A: IGF1R signaling regulates astrocyte-mediated neurovascular coupling in mice: implications for brain aging. *Geroscience* 43(2):901-911, 2021.
6. Noriega-Prieto JA, Maglio LE, Zegarra-Valdivia JA et al: Astrocytic IGF-IRs Induce Adenosine-Mediated Inhibitory Downregulation and Improve Sensory Discrimination. *J Neurosci.* 41(22): 4768-4781, 2021.
7. Wang W, Tanokashira D, Fukui Y et al: Serine Phosphorylation of IRS1 Correlates with A $\beta$ -Unrelated Memory Deficits and Elevation in A $\beta$  Level Prior to the Onset of Memory Decline in AD, *Nutrients* 11, 2019.
8. Tanokashira D., Fukuokaya W and Taguchi A: Involvement of insulin receptor substrates in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neural regeneration research* 14, 1330-1334, 2019.
9. Tanokashira D, Kurata E, Fukuokaya W et al: Metformin treatment ameliorates diabetes-associated decline in hippocampal neurogenesis and memory via phosphorylation of insulin receptor substrate 1. *FEBS Open Bio.* 8(7):1104-1118, 2018.
10. Taguchi A, White MF: Insulin-like signaling, nutrient homeostasis, and life span. *Annu Rev Physiol*70: 191-212, 2008.