

論文審査の要旨

報告番号	総研第 588 号	学位申請者	河村 菜実子
審査委員	主査	宮田篤郎	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	西尾善彦	副査 田川義晃
	副査	桑本喜之	副査 奥野浩行

Involvement of brain fractalkine-CX3CR1 signaling in cognitive deficiency of diabetic mice

(糖尿病モデルマウスの認知機能低下における脳内 fractalkine-CX3CR1 シグナルの関与)

多くの臨床研究で、糖尿病は認知障害を伴うことが明らかになっている。ニューロンおよびアストロサイトに発現する fractalkine がマイクログリアに存在する CX3CR1 受容体を介して様々な中枢神経系の機能を調節していることが報告されている。特に、マウスで CX3CR1 遺伝子欠損により、学習記憶障害が生じることが報告されている。そこで、学位申請者らは、ストレプトゾチン(以下 STZ)投与によるインスリン欠損糖尿病モデルマウスおよび 16 週間の高脂肪食摂取による食事性肥満糖尿病モデルマウス(以下 DIO マウス)の学習記憶障害における脳内 fractalkine-CX3CR1 シグナルの役割について検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) STZ 投与マウスで、血中グルコースおよびコルチコステロンの有意な増加、血中・海馬 IGF-1 および血中インスリンの有意な減少が認められた。
- 2) STZ 投与マウスで、Y maze test で著明な学習記憶障害が認められ、海馬、前頭前皮質および扁桃体の fractalkine および CX3CR1 発現の有意な減少が認められた。
- 3) 初代培養神経細胞の fractalkine mRNA 発現および初代培養マイクログリア細胞の CX3CR1 mRNA 発現は、dexamethasone (DEX)適用によって有意に減少し、IGF-1 適用によって有意に増加した。初代培養アストロサイト細胞の fractalkine mRNA 発現は、DEX 適用によって有意に減少した。
- 4) 正常オスマウスへの DEX 皮下投与(1 週間)および IGF-1 受容体インヒビター(PPP)の腹腔内単回投与によって、海馬の fractalkine および CX3CR1 mRNA 発現は有意に減少した。
- 5) DIO マウスで、血中グルコース、インスリンおよびレプチンの有意な増加、血中 IGF-1 および海馬 BDNF タンパク質発現の有意な減少が認められた。
- 6) DIO マウスで、Y maze test で著明な学習記憶障害が認められ、海馬および扁桃体の fractalkine および CX3CR1 発現の有意な減少が認められた。
- 7) 正常オスマウスへの PPP および BDNF 受容体 TrkB アンタゴニスト(ANA-12) の 1 週間連続腹腔内投与によって、海馬の fractalkine および CX3CR1 mRNA 発現は有意に減少した。
- 8) DIO マウスで、海馬の NR1、NR2A、GluR1、synaptophysin および PSD-95 発現の有意な減少が認められた。
- 9) CX3CR1 アンタゴニスト 18a 投与マウスで、Y maze test で著明な学習記憶障害が認められ、海馬の NR2A、GluR1 および PSD-95 発現の有意な減少が認められた。

今回の実験で、脳内 fractalkine-CX3CR1 シグナルの低下が、インスリン欠損糖尿病モデルマウスおよび食事性肥満糖尿病モデルマウスの学習記憶障害に関与していることが明らかとなった。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。