

II-3

特集 糖尿病と認知症 ~その「危険な関係」を知る~

II. 病因・病態

インスリンシグナルからみたアルツハイマー病

池内 健

新潟大学脳研究所 生命科学リソース研究センター 教授

アルツハイマー病の中核病理所見は、アミロイドβを構成成分とする老人斑と、リン酸化されたタウにより形成される神経原線維変化である。脳内のインスリン抵抗性やインスリンシグナル伝達の障害が、アルツハイマー病の病理形成に関与しているという知見が蓄積している。タウをリン酸化する主要キナーゼの1つであるGSK3β (glycogen synthase kinase 3β) は、インスリンシグナルの下流に位置する分子である。インスリンシグナルが障害されるとGSK3βの不活化が抑制され、タウの異常リン酸化が促進される。インスリンシグナル関連分子の発現変動が、剖検脳を用いた解析において報告されているが、これらの変化がアルツハイマー病脳で生じる病態の原因か結果なのかは不明である。アルツハイマー病の病態と脳内インスリンシグナル異常の関連が明らかになるにつれて、脳内インスリンシグナルを標的とした治療アプローチが探索されている。

はじめに

膵β細胞で産生されるインスリンが、インスリン受容体とともに脳内に存在することが、1978年にHavrankova博士らにより報告された¹⁾。それ以来、「インスリンを介したシグナル伝達が、中枢神経においてどのような役割を果たしているのか」という課題に多くの研究者が取り組んできた。その結果、インスリンシグナルが糖代謝のみならず、多様な脳機能に関与することが明らかになっている。最近では、脳内で生じるインスリン抵抗性がアルツハイマー病の病態に深く関与することが注目されており²⁾、中枢神経のインスリンシグナルを標的とした治療法の開発が進められている。本稿では、インスリンシグナルからみたアルツハイマー病の病態について概説する。

インスリンシグナルとタウリン酸化

インスリン受容体は、細胞外においてインスリンが結合する2つのαサブユニットと2つのβサブユニットのヘテロ四量体で形成される。インスリンがインスリン受容体に結合することにより、細胞内のインスリンシグナルは活性化される。まず、インスリンが細胞表面のインスリン受容体に結合すると、インスリン受容体のβサブユニットのチロシンキナーゼが活性化し、受容体を自己リン酸化する。この自己リン酸化は、インスリン受容体基質 (insulin receptor substrate; IRS) を介して下流のインスリンシグナルを誘導する。IRSはSH2ドメインを有するPI3K (phosphoinositide 3-kinase) と結合しAktをリン酸化する。リン酸化により活性化したAktはGSK3β (glycogen

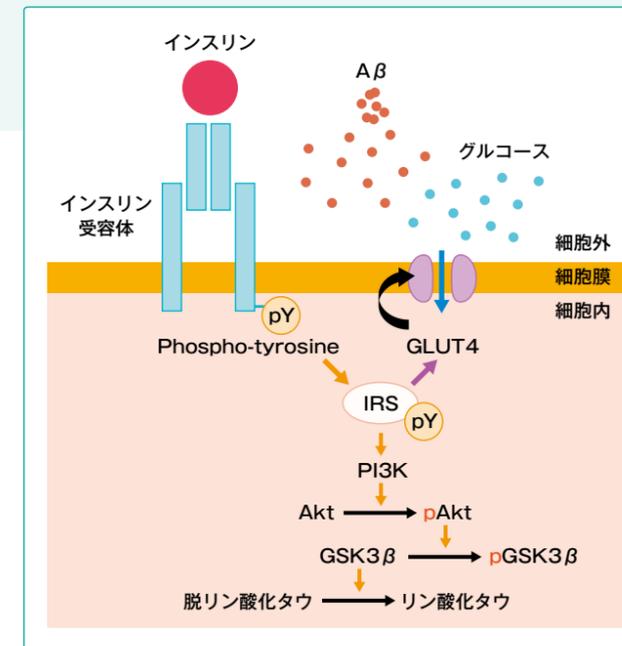


図1 インスリンシグナルとタウリン酸化
インスリンシグナルの活性化は、GSK3βのリン酸化(不活化)により、タウのリン酸化を抑制する。

synthase kinase 3β) をリン酸化することでGSK3βを不活化する。GSK3βはタウをリン酸化するキナーゼの1つであり、インスリンシグナル伝達が障害されるとタウが過剰にリン酸化される(図1)³⁾。インスリン受容体を欠損するマウス脳では、過剰なタウのリン酸化が認められる⁴⁾。

中枢神経におけるインスリンの生理機能

中枢で作用するインスリンの大部分は、末梢循環から血液脳関門を通過して脳内に到達すると考えられている。インスリンが血液脳関門を通過する機序としては、インスリン受容体を介した取り込みやトランスポーターによる移送が想定されているが⁵⁾、中枢におけるインスリン量の調整機構はまだまだ不明である。なお、脳脊髄液中のインスリンの濃度は血液中よりも低い⁶⁾。

インスリン受容体の脳内での発現は、嗅球、視床下部、海馬、大脳皮質、小脳において高いことがマウスで示されている(図2)⁷⁾。視床下部におけるインスリンシグナルの役割としては、K_{ATP}チャネルの活性化が重要であり、迷走神経を介して肝臓の糖産生を抑制する。海馬における

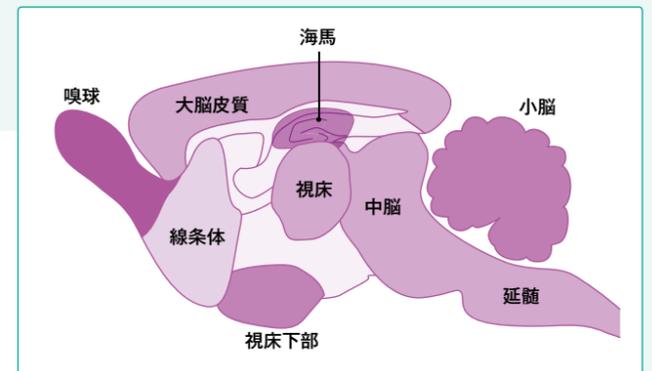


図2 中枢神経におけるインスリン受容体の発現分布(文献7)

インスリン受容体は、シナプス可塑性を介した学習記憶機能に関与しており、長期記憶が増強すると、海馬におけるインスリン受容体の発現が亢進することが示されている⁸⁾。中枢神経特異的にインスリン受容体をノックアウトしたマウスでは、体重と体脂肪量の増加を認める⁹⁾。

アルツハイマー病脳におけるインスリンシグナル異常

アルツハイマー病患者剖検脳を用いた解析により、インスリンシグナル関連分子の発現が変化していることが報告されている。アルツハイマー病脳において、IRS-1のセリン(pS312, pS616)のリン酸化が亢進していることが複数の研究により示されている^{10, 11)}。IRS-1の特定部位のリン酸化はインスリンシグナルに対して抑制的に作用することから、アルツハイマー病脳ではネガティブフィードバックによるインスリン抵抗性が生じている可能性がある。Talbotらは死後平均6時間の剖検脳を用いたスライス培養を行い、*ex vivo*でインスリン刺激を行いインスリンシグナルを評価した¹¹⁾。その結果、糖尿病の既往がないにもかかわらず、アルツハイマー病患者脳では対照脳と比較してインスリン