

# 糖尿病が惹起する脳内脂質代謝異常の解明

東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科  
鈴木 亮

## 1. 背景 目的

20世紀から21世紀にかけての糖尿病患者数の急激な増加は世界各国で共通して見られる現象であり、本邦においても平成19年の国民健康・栄養調査の結果、約2210万人がこの疾患に罹患していると推計されている。いまや糖尿病は誰もが罹患しうる国民病である。さらに本邦人口動態の特徴かつ社会問題となっているのが先進国中でも突出した高齢化の進行である。単なる長寿ではなく、介護が不要な「健康長寿」を実現することは、医学系研究室の使命である。

近年、糖尿病患者がアルツハイマー型認知症を発症するリスクは健常者のおよそ2倍であることが複数の疫学研究から明らかになっている (Kahn and Suzuki, 2010)。また明確な認知症の状態に至らずとも、糖尿病患者が認知機能の低下を様々なレベルで呈することについて多数の報告が集積されている。さらに、糖尿病患者ではうつ病の合併が多いことは従来より臨床的に観察されている事実である。しかしながら、糖尿病合併症研究の現状は網膜症・末梢神経障害・腎症の三大合併症ならびに動脈硬化に集中しており、これらの領域の進展と比較すると、糖尿病が中枢神経に与える影響は、潜在的患者数の多さと病態の深刻さにも関わらず、未だ解明されていない点が多い。

糖尿病はインスリン作用の低下を介して全身での糖・脂質代謝の異常を引き起こす疾患である。脳はきわめて脂質に富む臓器であり、成人では全身に存在するコレステロールの約25%が脳に局在する。この脳に存在するコレステロールの95%以上は脳自身により合成される。アルツハイマー病の遺伝的リスク因子はApoE-ε4アリルを代表としてその多くがコレステロール代謝と関わっている。さらに神経培養細胞を用いた実験系では細胞膜に存在するコレステロールがシナプス形成とシナプス小胞のexocytosisに必須であることが証明されている。

筆者は糖尿病マウス視床下部のマイクロアレイ解析を通じて、複数の糖尿病モデルマウスの脳においてコレステロール合成経路に関与する多数の遺伝子発現が一様に抑制されていることを発見した (Suzuki et al. Cell Metabolism, 2010)。この抑制は、コレステロール合成の主要制御転写因子SREBP-2の減少を伴っていた。糖尿病マウスへのインスリン脳室内投与実験やインスリン受容体を脳特異的に欠損した遺伝子操作マウス (NIRKOマウス)、さらに初代培養ニューロンおよびグリア細胞を用いた検討の結果から、脳ではインスリンが直接SREBP-2とその下流であるコレステロール合成遺伝子群の発現を誘導することが判明した。糖尿病マウスの脳では様々なコレステロール前駆体の含量が大幅に減少しており、大脳皮質から単離したシナプトソーム膜内のコレステロール含量も低下していた。shRNAレンチウイルスベクターを用いてSREBP-2の発現を抑制した初代培養海馬ニューロンではシナプスマーカー分子の減少を認め、このSREBP-2ノックダウンウイルスベクターをマウス視床下部に投与したところ摂食量と体重が増加した (Suzuki et al. Cell Metabolism, 2010)。これらの結果は、糖尿病とアルツハイマー病をつなぐミッシングリンクのひとつとして脳内ステロール代謝異常を初めて指摘したのみならず、糖尿病状態での広汎なシナプス機能低下に至る新たなメカニズムを示唆しており、糖尿病による他の神経変性疾患やうつ病のリスク増大、概日リズムの破綻とメタボリックシンドロームの関連、高脂血症治療薬による睡眠障害や健忘などの副作用メカニズムなど多くの関連研究領域に波及しうる新規概念を提起している。

本研究計画は (1) 糖尿病状態の脳でコレステロール合成が低下するメカニズムの解明、(2) 脳におけるステロール合成系の抑制が個体レベルで神経機能に与える影響の解析、(3) 糖尿病の脳で低下したコレステロール合成の回復により改善しうる神経機能の同定、(4) 糖尿病による脳内ステロールの局在変化の評価、(5) リピドミクスによる糖尿病の脳脂質変化の網羅的解析を目的とする。

## 2. 方法

- (1) 糖尿病マウスの脳および培養細胞系でステロールセンサー分子 SCAP が変動する要因を探索する。
- (2) 脳特異的・ニューロン特異的・アストロサイト特異的 SREBP-2 欠損マウスおよび SCAP 欠損マウスを作成する。
- (3) ウイルスベクターを用いて糖尿病マウスの脳で SREBP-2 の転写活性を促進する。浸透圧ポンプを用いてステロール類を糖尿病マウスの脳室内に持続投与する。
- (4) 質量顕微鏡で糖尿病マウスの脳における各種ステロールが増減している領域を同定する。
- (5) リピドミクス解析により糖尿病状態の脳における脂質プロファイルを網羅的に評価する。

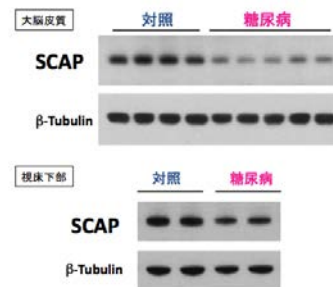
## 3. 研究成果

(2)に関する進捗として論文化した内容を中心に報告する。

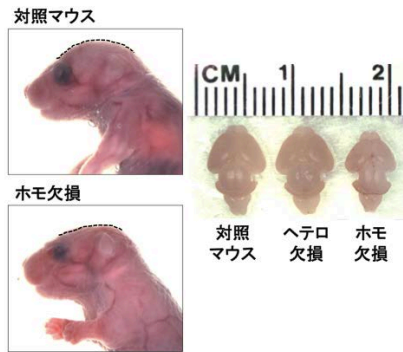
[1] STZ重症糖尿病マウスの脳組織を用いて、SREBP-2前駆体と複合体を形成するステロールセンサー分子SCAPを定量したところ、大脳皮質および視床下部においてSCAPタンパク質が減少していることを発見した(図1)。

[2] Nestin-Cre TgマウスとSCAP floxマウスを交配し作製した。脳特異的SCAPホモ欠損マウスは小頭症を呈し(図2)、自発呼吸開始を認めず全て出生直後に死亡した。ホモ欠損マウスの脳では顕著なグリオーシスを認めた(図3)。

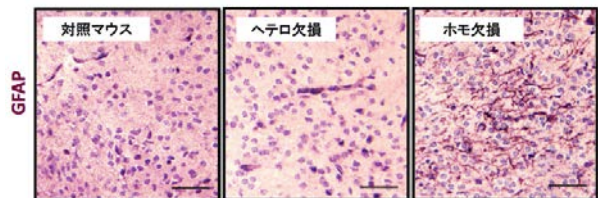
**図1. SCAPタンパク量がSTZ糖尿病マウスの脳で減少している**



**図2. 脳特異的SCAPホモ欠損マウスは小頭症を呈し出生直後に死亡する**



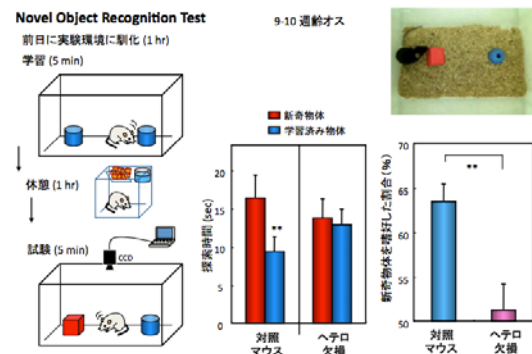
**図3. 脳特異的SCAPホモ欠損新生仔の脳はグリオーシスを呈する**



[3] 脳特異的SCAPヘテロ欠損マウスは出生後も生存し、STZ糖尿病マウスと同様に、大脳皮質および視床下部においてSREBP-2経路の遺伝子発現が約20%減少しており、脳におけるコレステロール合成も29%低下していた。

[4] 脳特異的SCAPヘテロ欠損マウスは海馬スライス電気生理で刺激後LTPがSTZ糖尿病と同様に著明に減弱していた。新奇物体認識試験の結果、対照マウスは新奇物体を好んで探索するのに対し、脳特異的SCAPヘテロ欠損マウスは学習済み物体と新奇物体を探索する時間に差を認めなかった(図4)。

**図4. 脳特異的SCAPヘテロ欠損マウスは認知・記憶能に障害がある**



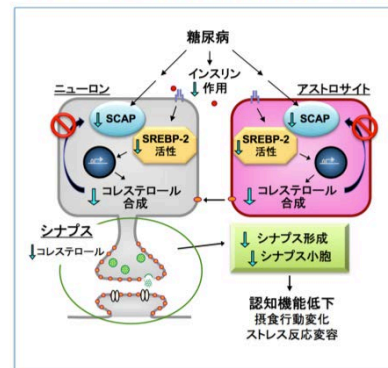
[5] 糖尿病に伴う認知機能低下の新規メカニズムとして脳におけるSCAPタンパク質の減少を提唱する上記の結果を、論文として報告した (Suzuki et al. PLoS Biology, 2013)。

[6] (1)に関しては、アストロサイトにおけるSCAP減少について、LKB1-AMPK経路の関与を示唆するデータを得つつある。タモキシフェン誘導によるアストロサイト特異的時間特異的SCAP欠損マウスを現在解析中である。

#### 4. 考察

筆者らは糖尿病状態の脳機能障害を説明する新たなメカニズムとして、SCAPとSREBP-2を介したコレステロール合成制御の障害モデルを提唱している（図5）。糖尿病によるインスリン作用の減弱は脳におけるSREBP-2の活性化を妨げる。SCAPも同時に減少してしまうことにより、コレステロール量が減少してもSREBP-2の成熟化に十分なフィードバックがかからないため、コレステロール合成が回復しない。その結果、シナプス合成やシナプス小胞の開口放出が障害され、神経の興奮性や機能の異常を引き起こすことが想定される。

図5. 糖尿病状態の脳におけるステロール合成と認知機能の低下



#### 5. 発表論文

- ① **Suzuki R\***, Ferris HA\*, Chee MJ, Maratos-Flier E, Kahn CR. Reduction of the cholesterol sensor SCAP in the brains of mice causes impaired synaptic transmission and altered cognitive function. *PLoS Biol* 11:e1001532, 2013. [\*equally contributed] doi: 10.1371/journal.pbio.1001532. 査読有
- ② Townsend K\*, **Suzuki R\***, Huang TL, Jing E, Schulz T, Lee K, Taniguchi C, Espinoza DO, McDougall L, Kokkoto E, Tseng YH. Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) reverses obesity and regulates appetite through a central mTOR pathway. *FASEB J* 26:2187-96, 2012. [\*equally contributed] doi: 10.1096/fj.11-199067. 査読有
- ③ Yamada T, Hara K, Umematsu H, **Suzuki R**, Kadowaki T. Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 7:e43673, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0043673. 査読有
- ④ Bezy O, Tran TT, Pihlajamäki J, **Suzuki R**, Emanuelli B, Winnay J, Mori MA, Haas J, Biddinger SB, Leitges M, Goldfine AB, Patti ME, King GL, Kahn CR. PKC $\delta$  regulates hepatic insulin sensitivity and hepatosteatosis in mice and humans. *J Clin Invest* 121:2504-17, 2011. doi: 10.1172/JCI46045. 査読有
- ⑤ Mita T, Azuma K, Goto H, Jin WL, Arakawa M, Nomiyama T, **Suzuki R**, Kubota N, Tobe K, **Kadowaki T**, Fujitani Y, Hirose T, Kawamori R, Watada H. IRS-2 deficiency in macrophages promotes their accumulation in the vascular wall. *Biochem Biophys Res Commun* 415:545-550, 2011. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.10.086. 査読有