



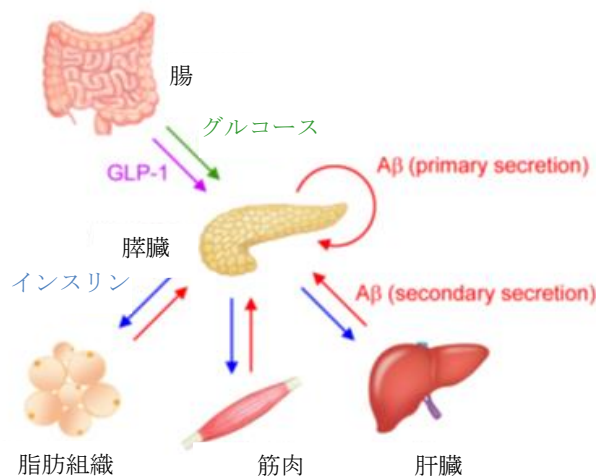
大阪科学・大学記者クラブ 御中
(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2022年3月14日
大阪市立大学

末梢のアミロイドβ(Aβ)の生理作用を解明
～血液Aβをアルツハイマー病の診断マーカーとして使う際の注意を喚起～

<本研究のポイント>

- ◇アルツハイマー病(AD)はAβが脳内に蓄積することが原因で起こるが、Aβは血液中でも検出される。
- ◇食事後に上昇する血液Aβは脳ではなく、グルコースやインスリンに感受性のある末梢組織(膵臓、脂肪組織、骨格筋、肝臓など)から分泌されていることが明らかに。
- ◇血液AβをADの診断マーカーとして使う際の注意を喚起するとともに、2型糖尿病がAD発症の強力なリスク因子となる機序を示唆した。



<概要>

大阪市立大学大学院医学研究科認知症病態学の富山 貴美(とみやま たかみ)研究教授らの研究グループは、大阪大学大学院医学研究科臨床遺伝子治療学と共同で、血液中で検出されるアミロイドβ(Aβ)はグルコースやインスリンに感受性のある末梢組織(膵臓、脂肪組織、骨格筋、肝臓など)から分泌されていることを明らかにしました。また、末梢組織で分泌されたAβは膵臓のβ細胞に作用してインスリン分泌を抑える調節因子として働いていることも明らかにしました。本研究結果は、血液Aβレベルが食事によって大きく変動することを示しており、アルツハイマー病(AD)の診断マーカーとして使う際には、空腹時に採血するなど特別の注意が必要であることを示しています。

ADはAβが脳内に蓄積することが原因で起こります。Aβは主に脳で産生されますが、血液中でも検出され、脳内のアミロイド病変を反映しているのではないかと考えから、ADマーカーと

しての研究が進められています。しかし、 $A\beta$ の前駆体 APP や $A\beta$ 産生酵素は脳に限らず多くの末梢組織で発現しており、血液中の $A\beta$ の由来については解明されていませんでした。また、ヒトやマウスにグルコースやインスリンを投与すると、血液中の $A\beta$ が一過性に上昇することが報告されていますが、その理由も明らかではありませんでした。

そこで本研究グループは、マウスを使用して末梢 $A\beta$ の産生組織と末梢での生理作用を観察しました。その結果、末梢の $A\beta$ はグルコース刺激により膵臓の β 細胞からインスリンとともに分泌され、インスリン刺激により脂肪組織、骨格筋、肝臓からそれぞれのオルガノカインとともに分泌されることが明らかになりました。また、分泌された $A\beta$ は膵臓の β 細胞に作用し、インスリンの分泌を抑制することにより、血糖の調節に寄与していることも明らかになりました。

本研究成果は、2022年3月15日（火）午前5時（日本時間）に『PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences)』（IF = 11.205）にオンライン掲載されます。

今回の研究は、2010年秋に着想して以来、途中中断していた時期はありましたが、10年以上かけてようやく論文発表にまでこぎつけました。アカデミックな発見にとどまらず、アルツハイマー病の診断にも影響を与える内容となっています。



とみやま たかみ
富山 貴美研究教授

■掲載誌情報

雑誌名： Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

論文名： Peripheral $A\beta$ acts as a negative modulator of insulin secretion

著者： Keiko Shigemori, Sachiko Nomura, Tomohiro Umeda, Shuko Takeda, Takami Tomiyama

<研究の背景>

アルツハイマー病 (AD) はアミロイド β ($A\beta$) の脳内蓄積が原因で起こります。 $A\beta$ は主に脳で産生されますが、血液中でも検出されます。この血液中の $A\beta$ は大部分が脳由来で、脳のアミロイド病変を反映していると考えられることから、血液 $A\beta$ で AD の診断ができるのではないかと研究が進められています。しかし、 $A\beta$ の前駆体 APP や $A\beta$ 産生酵素 (β - & γ -セクレターゼ) は脳に限らず多くの末梢組織で発現しており、血液 $A\beta$ の由来についてははっきりしていません。

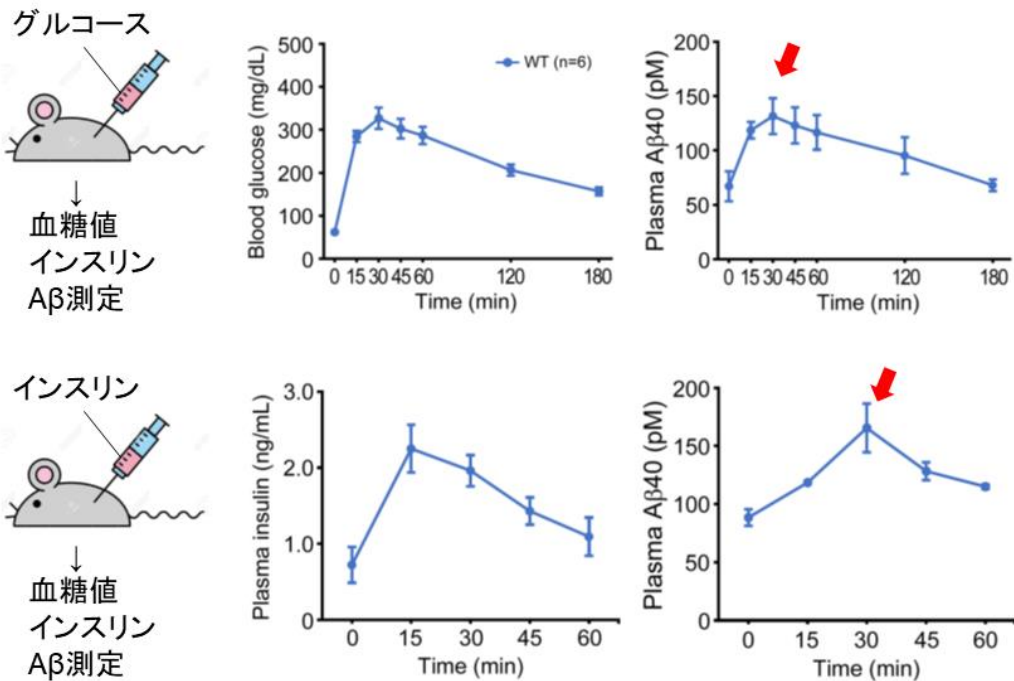
2型糖尿病は AD 発症の強力なリスク因子ですが、その理由は不明でした。ヒトやマウスにグルコースやインスリンを投与すると、血中の $A\beta$ が一過性に上昇することが報告されています。しかしその理由もまた不明でした。

これらの事実から、本研究グループは、血液 $A\beta$ は脳ではなく、グルコースやインスリンに感受性のある末梢組織 (膵臓、脂肪組織、骨格筋、肝臓など) から分泌されているのではないかと考えました。もしそうであるとすれば、血液 $A\beta$ で AD の診断をする際には特別の注意が要るこ

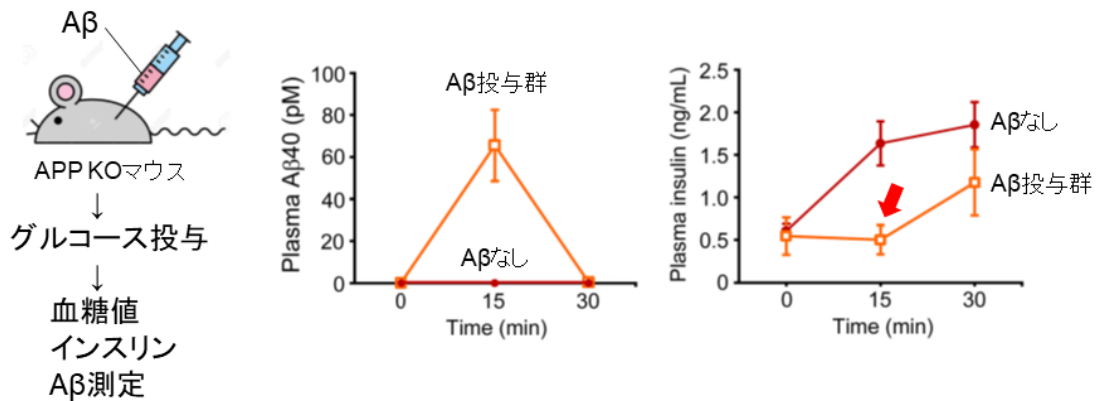
とになります。また、糖尿病では血液 A β が常に上昇することになり、このことが AD 発症に影響しているのかもしれませんが。そこで、本研究では、末梢 A β の由来（産生組織）と何故それが生み出されるのか（末梢での生理作用）を、マウスを使って調べました。

<研究の内容>

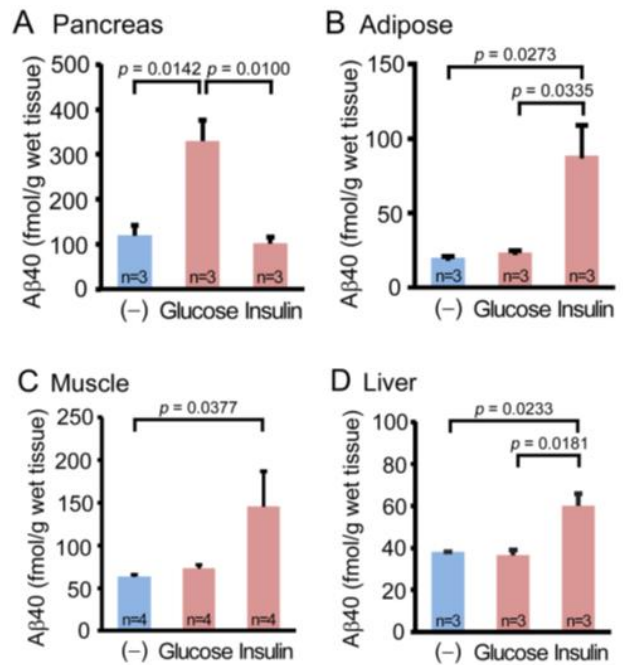
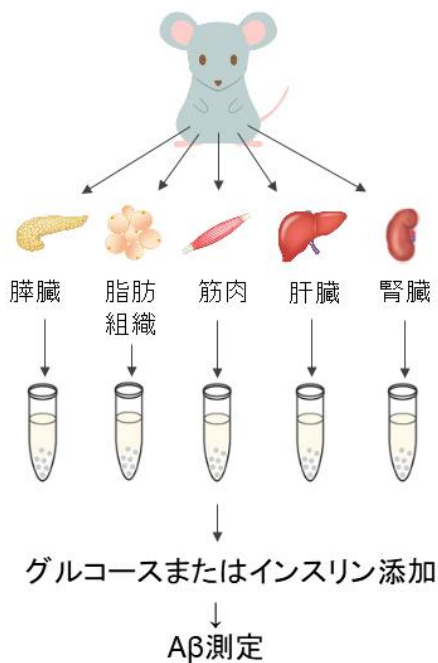
まず、グルコースやインスリンが血液 A β レベルに与える影響を調べました。絶食させたマウスにグルコースやインスリンを投与し、経時的に採血して、血中の A β を測定したところ、A β はグルコースやインスリン刺激で一過性に上昇することがわかりました。



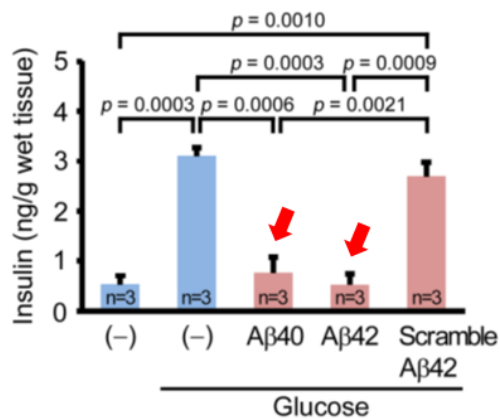
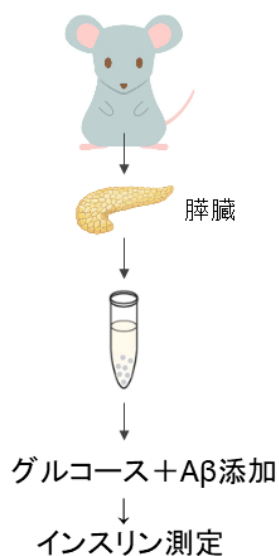
次に A β が血中のインスリンレベルに与える影響を調べました。絶食させた APP KO マウス (A β を産生できないマウス) に A β とグルコースを投与し、経時的に採血して、血中のインスリンを測定したところ、A β はグルコース刺激によるインスリンの上昇を抑えることがわかりました。



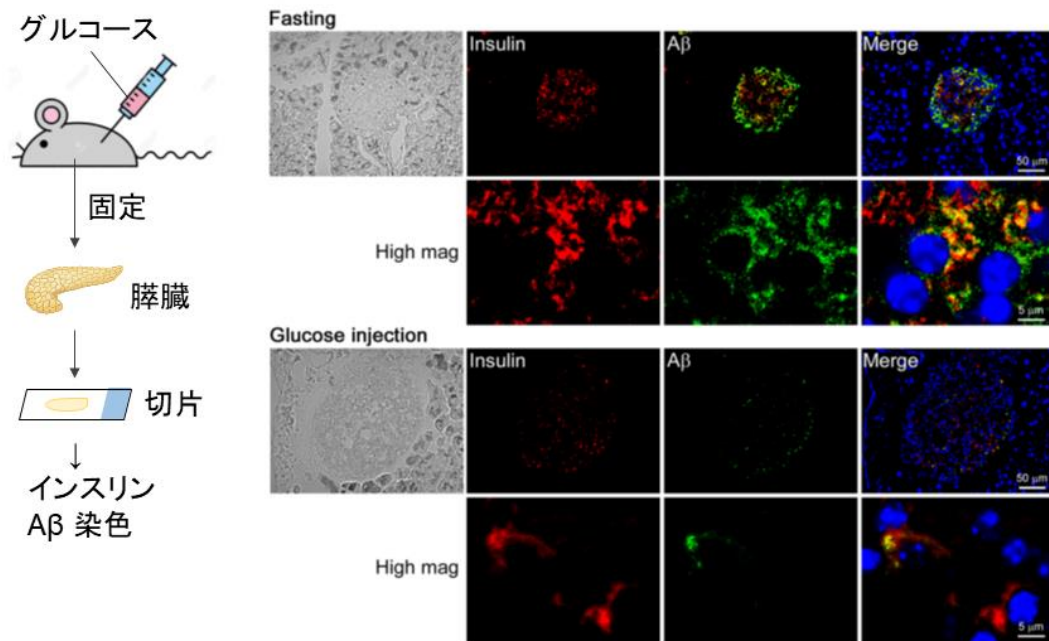
続いて、末梢 Aβ がどこで産生されているかを調べるため、マウスの膵臓、脂肪組織、骨格筋、肝臓、腎臓から調製した細胞にグルコースやインスリンを加えて、分泌される Aβ を測定しました。その結果、Aβ はグルコース刺激により膵臓から、インスリン刺激により脂肪組織、骨格筋、肝臓から分泌されることがわかりました。腎臓からは、いずれの刺激によっても Aβ は分泌されませんでした。



次に、Aβ が実際に膵臓からのインスリン分泌を抑えるかどうかを調べました。マウスの膵臓から調製した細胞にグルコースと Aβ を加えて、分泌されるインスリンを測定したところ、Aβ はグルコース刺激による膵臓からのインスリン分泌を抑えることが示されました。



さらに、グルコースやインスリンをマウスに投与したのち、各臓器の組織切片を作製し、A β やインスリン、各組織に特有の生理活性物質（アディポカイン、マイオカイン、ヘパトカインなど）を免疫染色した結果、A β は膵臓の β 細胞からインスリンとともに分泌されること、脂肪組織、骨格筋、肝臓からはそれぞれに特有の生理活性物質（総称してオルガノカインと呼ばれる）とともに分泌されることがわかりました。膵臓の結果を以下に示します（青は細胞の核）。



以上より、末梢のA β はグルコース刺激により膵 β 細胞からインスリンとともに分泌され、インスリン刺激により脂肪組織、骨格筋、肝臓からそれぞれのオルガノカインとともに分泌されることが明らかになりました。分泌されたA β は膵 β 細胞に作用し、インスリンの分泌を抑制することによって血糖の調節にも寄与していることも明らかになりました。本研究により、末梢A β の由来とこれまで未知であったその生理作用（オルガノカイン作用）を解明することができました。



本研究結果は、血液A β レベルが食事によって大きく変動することを示しています。このことは、血液A β でADの診断をする際には、空腹時に採血するなど特別の注意が必要であることを

示しています。事実、グルコースを負荷すると、AD患者で低下する血漿 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比は健常者とAD患者で差がなくなることが示されています。

また、今回の結果は、2型糖尿病がAD発症の強力なリスク因子となる機序を示唆しています。すなわち、糖尿病では高血糖、高インスリン血症により血中の $A\beta$ レベルが常に上昇しています。すると脳から末梢への $A\beta$ 排出（血液脳関門での輸送またはGlymphatic systemによる排出）が阻害され、脳に $A\beta$ が溜まってADを発症しやすくなると考えられます。糖尿病を治療することは、ADの予防につながると考えられます。

<今後の展開>

1. 末梢 $A\beta$ のオルガノカイン作用の全容解明
2. $A\beta$ の末梢での役割と脳での役割との関係性解明
3. $A\beta$ の生理作用を踏まえたADの新しい予防・診断・治療法の開発

<資金情報>

本研究は、公益財団法人 大阪認知症研究会からの医学研究助成を受けて行われました。

<補足説明>

脳から末梢への $A\beta$ 排出機構と糖尿病で排出不全となる機序は以下の通りです。

① BBB transport



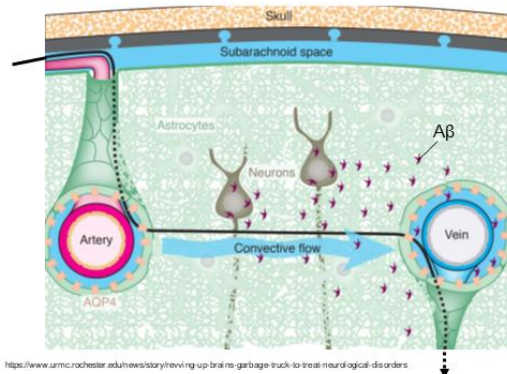
脳の $A\beta$ と末梢の $A\beta$ は平衡関係にある。

脳への流入: RAGE依存性

脳からの排出: LRP1依存性

末梢の $A\beta$ 濃度が上昇すると平衡がシフトし、脳からの排出が阻害される。

② Glymphatic system



脳の老廃物 ($A\beta$) は、動脈側から静脈側への脳脊髄液・細胞間液の流れによって排出される。この動力は動脈の拍動とアストロサイトのAQP4によってもたらされる。

血液中の $A\beta$ 濃度が上昇すると動脈の血管壁にアミロイドが沈着し、動脈の拍動が弱まって、脳からの排出が阻害される。

【研究内容に関する問合せ先】

大阪市立大学大学院医学研究科

担当: 富山 貴美

TEL: 06-6645-3921

E-mail: neurosci@med.osaka-cu.ac.jp

【ご取材に関する問合せ先】

大阪市立大学 広報課

担当: 上嶋 健太

TEL: 06-6605-3411

E-mail: t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp