

## 27C-am07

眼検査によるアルツハイマー病早期診断を目指して：自然発症糖尿病モデル OLETF ラットを用いた水晶体中アミロイド  $\beta$  蓄積機構の解明

○長井 紀章<sup>1</sup>, 真野 裕<sup>1</sup>, 小谷 幸代<sup>1</sup>, 伊藤 吉将<sup>1</sup> (<sup>1</sup>近畿大薬)

**【目的】** 近年、糖尿病患者では非糖尿病患者と比較し、アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) の主要臓器での蓄積が高い事が報告され、 $A\beta$  と糖尿病の関連性が注目されている。また、水晶体と脳における  $A\beta$  蓄積量が類似するとの報告もあり、水晶体中  $A\beta$  測定による AD 早期診断が期待されているが、水晶体中  $A\beta$  蓄積機構については未だ不明である。今回、糖尿病モデル動物である Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) ラットを用い、糖尿病と水晶体内での  $A\beta$  発現との関連性についての検討を行った。

**【方法】** 実験には Long-Evans Tokushima Otsuka LETO ラット (正常ラット) 及び OLETF ラットを用いた。 $A\beta$  産生 (APP, BACE1, PS1, PS2)・分解 (NEP, DINE, ECE-1) に関わる遺伝子発現や  $A\beta$  タンパク量の測定には PCR 法とウエスタンブロット法を用い、 $A\beta_{1-42}$  の測定には ELISA 法を用いた。

**【結果】** OLETF において 25 週齢以降で II 型糖尿病の発症が認められた。糖尿病発症後の OLETF ラット水晶体では、正常ラットと比較し  $A\beta$  産生に関わる遺伝子やタンパク質の発現増加及び  $A\beta_{1-42}$  の蓄積が確認された。さらに、これら  $A\beta_{1-42}$  産生及び蓄積増大は房水中グルコース濃度と高い相関性がみられた。一方、正常及び OLETF ラットともに  $A\beta$  分解に関わる遺伝子である DINE の発現が認められず、NEP, ECE-1 発現は両ラットで差は見られなかった。

**【結論】** 自然発症糖尿病モデルである OLETF ラットは加齢に伴い糖尿病を発症し、水晶体での  $A\beta$  蓄積が起こっている事を明らかとした。また、インスリン抵抗性に伴う房水中の過剰なグルコース量による  $A\beta$  産生系の亢進が  $A\beta$  蓄積に関与していることを示した。本結果は、水晶体での  $A\beta$  蓄積機構を明確にするものであり、水晶体診断による AD の早期発見が可能である事を強く示唆した。