

# 食塩過剰摂取に伴う認知機能低下に対する O-GlcNAc 修飾による治療効果の検討

河合 香里<sup>1</sup>, 石垣 診祐<sup>2</sup>, 藤岡 祐介<sup>2</sup>, 岡島 徹也<sup>3</sup>, 篠原 充<sup>1</sup>, 里 直行<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター, <sup>2</sup> 滋賀医科大学, <sup>3</sup> 名古屋大学

## 概要

食塩過剰摂取によるタウのリン酸化は認知機能低下を引き起こす。リン酸化タウは脳凝集体となり、脳内に蓄積し、神経変性を引き起こす。タウのリン酸化に対し、抗体によりタウタンパク質そのものを減少させることでリン酸化タウも減少させる抗体医薬の開発が進められている。しかしながら、タウノックアウトマウスでは報酬系、摂食行動異常、加齢依存的な短期記憶障害、多動、シナプス可塑性などの障害を示すことから、長期的なタウ抑制は副作用を伴う可能性がある。本研究では食塩過剰摂取による認知機能低下に対し、タウそのものを減らすのではなく、O-GlcNAc 修飾を制御し、過剰なリン酸化を抑制することで認知機能を改善できるかどうか明らかにすることを目的とした。

本実験では薬剤を脳に効率よく送達するため、鼻腔を介した経鼻投与を行った。Thiamet G の経鼻投与による脳タンパク質の O-GlcNAc 化は高食塩負荷マウスのリン酸化タウを減少させる傾向を示した。新規物体認識試験による認知機能評価では、認知機能の低下を抑制する傾向を示した。今後、サンプル数を追加し、水迷路試験等の行動バッテリーでも評価することで、より信頼性を高めたい。

これに加えて、食塩摂取が危険因子となる高血圧とアルツハイマー型認知症の関係について National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) データベースを用いて解析した。老齢期の高血圧は認知機能低下の開始年齢を延長させ、アルツハイマー型認知症で見られる病理変化を抑制している可能性が示唆された。

## 1. 研究目的

日本人の塩分摂取量は 1 日あたり約 10 g であり、WHO の推奨摂取量である 5.0 g を大きく超える。食塩の過剰摂取は高血圧の主たる要因として知られているが、近年、認知機能低下との関連についても報告されている。動脈硬化による血管狭窄や脳梗塞による血液脳関門の破綻と脳血流低下を起因とする血管性認知症は高血圧がリスクファクターであり、食塩過剰摂取の影響を受けることは想像に難くないが、全く新しいメカニズムとして、食塩過剰摂取によってタウのリン酸化が起こり、認知機能が低下する脳腸関連のメカニズムが Faraco らにより提唱された<sup>(1)</sup>。

タウの過剰なリン酸化は神経原線維変化と呼ばれる凝集体となり、脳内に蓄積し、神経変性を引き起こす。microtubule associated protein tau (MAPT) mRNA を標的

とするアンチセンスオリゴヌクレオチド<sup>(2)</sup>や抗タウ抗体<sup>(3)</sup>などのタウタンパク質の産生を抑制した認知症の治療法の開発が進められている。しかしながら、われわれはタウノックアウトマウスでは、報酬系、摂食行動異常を伴う肥満を呈することを見出しており(論文発表前につきデータ非公表)、また他の研究グループからもタウノックアウトマウスでは加齢依存的に短期記憶障害、多動、シナプス可塑性の障害を示すことが報告されている<sup>(4)</sup>ことから、タウの長期的な抑制は報酬系や記憶障害などの副作用をもたらす可能性が否めない。

そこで本研究では食塩過剰摂取によるタウリン酸化に対し、タウそのものを減らすのではなく、過剰なリン酸化の抑制による認知機能改善を目指した。

食塩過剰摂取によりサイクリン依存性セリン・スレオニンキナーゼである CDK5 が活性化し、その結果、タウのリン

酸化が惹起される<sup>(1)</sup>。CDK5によるタウのリン酸化部位は、S202, T205, S235, S404 が major site である<sup>(5,6)</sup>。このCDK5によるリン酸化部位はO-結合型N-アセチルグルコサミン(O-GlcNAc)による修飾部位のごく近傍に存在しているため、O-GlcNAcの存在はリン酸化の立体障害となり、タウのリン酸化の抑制につながるものと考えられている<sup>(7,8)</sup>。アルツハイマー患者脳でO-GlcNAc量が減少していること<sup>(9)</sup>や、認知症モデルマウスに対してO-GlcNAc分解酵素阻害剤を投与すると神経変性症状が改善されること<sup>(10)</sup>も報告されている。

これらの背景より、本研究では食塩過剰摂取によるタウのリン酸化と凝集体形成、認知機能低下に対してO-GlcNAc修飾の制御による治療の可能性について明らかにすることを目的とした。

また食塩過剰摂取と密接に関係する高血圧とアルツハイマー型認知症(AD)の関係について、米国国立アルツハイマー病コーディネーションセンター(National Alzheimer's Coordination Center, NACC)のデータセットを用いて解析したので、合わせて報告する。

## 2. 研究方法

### 2.1 Thiamet Gの経鼻投与

動物実験は名古屋大学実験動物委員会の承認を受けた上で実施した。

食塩過剰摂取マウスへの投与に先立ち、経鼻投与でのThiamet Gの投与量を決定するため、C57BL/6Jマウスに対し、Thiamet G(Selleck)を生理食塩水で溶解した後、1日2回(10時, 17時)、1回あたり0, 10, 25, 50, 100gの投与量となるように調整した溶液を5 $\mu$ l鼻腔から投与した。10日後、塩酸メドミジン、ミタゾラム、酒石酸ブトルファンールの三種混合麻酔を行なった後、脳を剖出し、使用時まで-80 $^{\circ}$ Cにて保存した。剖出した脳組織にプロテアーゼインヒビター(cOmplete mini, Roche)、ホスファターゼインヒビター(PhosSTOP, Roche)を含むhigh salt buffer(50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 274 mM NaCl, 5 mM KCl)を加え、ペレットホモジナイザーを用いてホモジナイズ後、超音波破碎装置(BIORUPTOR II, ソニックバイオ)で細胞を破碎した。破碎後の溶液を超遠心機(Optima MAX-TL, BECKMAN COULTER)にて26300 x g, 25分, 4 $^{\circ}$ Cの条件で分離し、上清を回収した。脳タンパク質のO-GlcNAc化を確認するため、抗O-GlcNAc抗体

(CTD110.6, CST, 1:1000)を用い、上清のウェスタンブロットティングを行なった。

### 2.2 高食塩負荷マウスへのThiamet Gの投与

実験開始時、8% NaCl含有飼料と1% NaCl水の自由摂取による高食塩付加を計画したが、多くの死亡個体が出現したため、飲水による負荷を中止し、飼料のみで食塩負荷を行なった。

8週齢の雄性C57BL/6Jマウスを用いて、NaClを0.4%含む通常飼料を摂取させたND群、8% NaCl含有飼料を摂取させたHSD群、さらに摂取から8週後にThiamet Gを経鼻投与したHSD + Thiamet G群の3群に分けて実験を行なった。ND群、HSD群には生理食塩水を経鼻投与した。

方法2.1で示した経鼻投与量の検討の結果、1日2回、1回あたり100 mgのThiamet Gの投与でO-GlcNAc化の増加が確認できたため、この条件にて投与を行なった。

### 2.3 新規物体認識試験による認知機能評価

10日間のThiamet Gの経鼻投与の後、認知機能の評価するため、新規物体認識試験(Nobel Object Recognition test, NOR)を行なった。環境に馴化させるため、マウスを1日目に25 cm x 25 cm x 30 cmの亚克力製のオープンフィールド内に10分間入れ、自由に探索させた。2日目に、フィールドに同一物体を2つ並行に並べて設置したのち、マウスをフィールドに入れ10分間探索させた(familiarization)。1時間後、物体のうち1つを異なる物体に置き換えたフィールドにマウスを入れ、さらに10分間探索させた(Test) (Fig.3A)。マウスは新しい物体を好む性質を有するため、Test時にはfamiliarization時に設置した物体(既存物体)よりも、異なる物体(新規物体)の探索時間がより多く観察される。これはマウスが物体を記憶して探索行動を行なったことを示す。フィールド内の探索行動をビデオ撮影し、物体に対して行なった探索行動(物体への接触、物体の匂いを嗅ぐ行動)の時間を新規物体、既存物体それぞれについて、録画した画像より目視で計測した。

識別指数(Discrimination index)は下記の計算式により求めた(既存物体、新規物体の探索時間をそれぞれa, bと表す)。

$$\text{識別指数} = (b - a) / (a + b)$$

## 2. 4 Thiamet G 投与によるタウリン酸化抑制の検証

NOR 試験終了後、塩酸メドミジン、ミタゾラム、酒石酸ブトルフェノールの三種混合麻酔を行ない、脳を剖出し、大脳皮質と海馬を単離し、使用時まで-80℃にて保存した。方法 2. 1 と同様に脳タンパク質の抽出を行い、ウェスタンブロットティングを行なった。

リン酸化タウ(p-Tau)は Ser202 および Thr205 のリン酸化を認識する抗体である AT8(ThermoFischer Scientific, 1:1000)を、総タウの検出は TAU-5(Abcam, 1:20000)を用いて検出した。総タウに対する p-Tau の割合を評価した。

## 2. 5 NACC データベースを用いた高血圧と AD 病態の関連解析

米国 National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) に 2005 年 9 月から 2018 年 9 月までに収集されたデータセットを使用し、高血圧と AD 病理の関連について解析した。収集データのうち、NACC Uniform Dataset の「HYPERTEN」

(高血圧)の項目の変数が 0(Absent)である場合を Normal, 1(Recent/Active)および 2(Remote/Inactive)である場合を高血圧と定義し、変数 9(Unknown)と4(Not available)を除外した。同一 ID で繰り返し登録されている場合は最終登録時のデータを用いた。さらに AD の危険因子である ApoE との関連を調べるため、ApoE の遺伝子型である ApoE2, ApoE3, ApoE4 に分類し、Normal 群と Hypertention 群における変数「DECAGE」で定義される認知機能障害を発症した年齢について、Kaplan-Meier 曲線を作成した。次に多変量解析を用いて AD 病理と高血圧の関係について検討した。本研究での解析対象者抽出のフローチャートを Fig.1 に示した。また分析対象の属性について Table 1 に示した。すべての統計学的解析は JMP Pro 17(SAS Institute)を使用した。

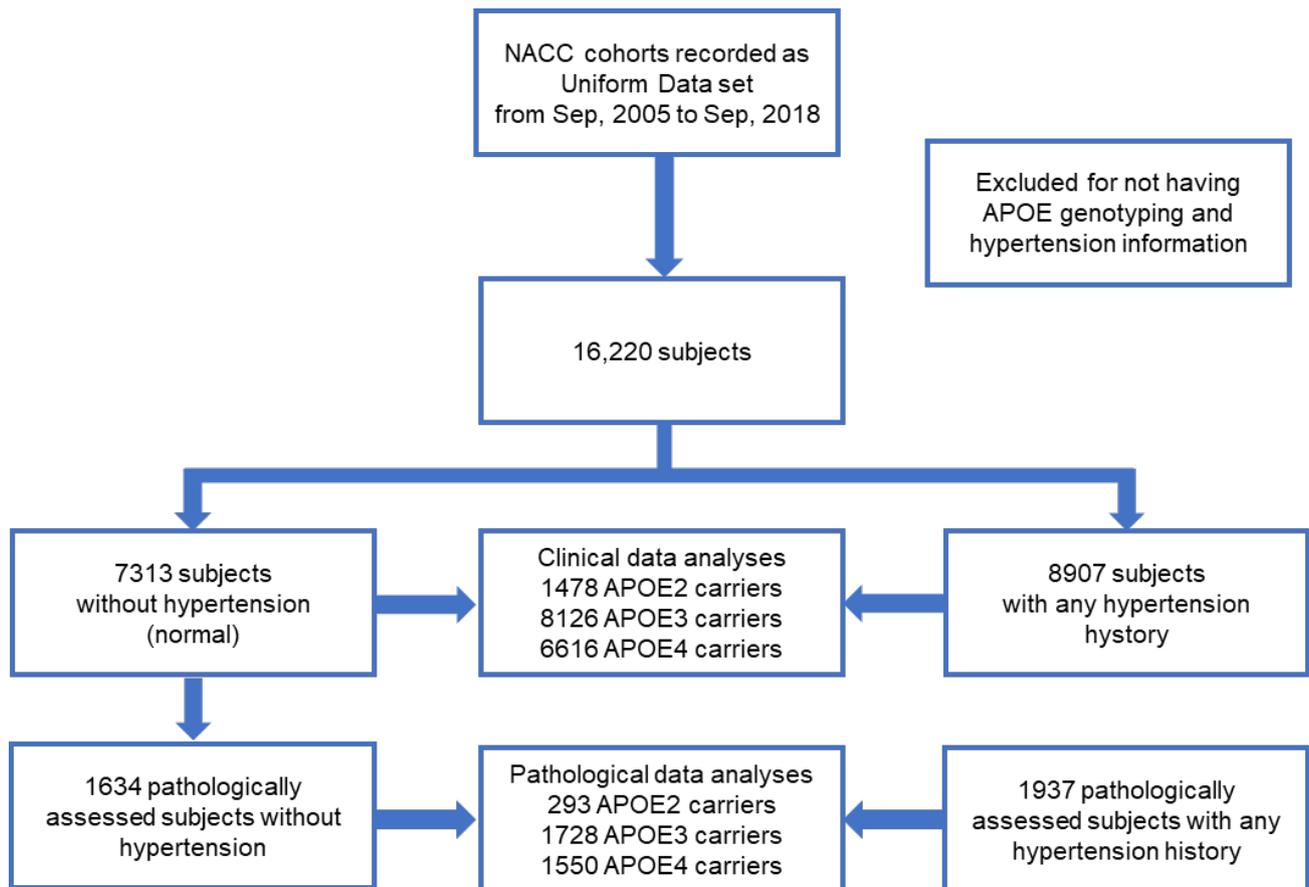


Fig.1 解析対象者抽出のフローチャート

**Table 1.** 分析対象者の属性

Clinically assessed cohorts	Total	Normal	Hypertension	P-value
No.	16,220	7313	8907	-
Sex(M:F)	7121:9099	3257:4056	3864:5043	0.1401
Age at last visit (years)	74.7 ± 11.4	71.6 ± 12.3	77.2 ± 9.9	<0.0001
Education(years)	14.7 ± 3.6	15.2 ± 3.3	14.3 ± 3.7	<0.0001
White:Black:other	13,492:1958:770	6596:418:299	6896:1540:471	0.1975
Demented:non-demented	11158:5062	5039:2274	6119:2788	0.7782
By APOE carrier status				
ApoE2				
No.	1478	597	881	-
Sex(M:F)	646:832	267:330	379:502	0.5170
Age at visit (years)	75.0 ± 13.1	70.3 ± 14.6	78.1 ± 10.8	<0.0001
Education(years)	14.8 ± 3.3	15.2 ± 3.1	14.5 ± 3.4	<0.0001
White:Black:other	1181:234:63	529:38:30	652:196:33	<0.0001
Demented:non-demented	832:646	324:273	508:373	0.1973
ApoE3				
No.	8126	3652	4474	-
Sex(M:F)	3539:4587	1615:2037	1924:2550	0.2766
Age at last visit (years)	75.1 ± 11.9	71.6 ± 12.9	77.9 ± 10.2	<0.0001
Education(years)	14.6 ± 3.7	15.2 ± 3.4	14.2 ± 3.9	<0.0001
White:Black:other	6837:828:461	3290:193:169	3547:635:292	<0.0001
Demented:non-demented	5114:3012	2296:1356	2818:1656	0.9139
ApoE4				
No.	6616	3064	3552	-
Sex(M:F)	2936:3680	1375:1689	1561:1991	0.4483
Age at last visit (years)	74.1 ± 10.2	71.9 ± 11.0	76.0 ± 9.1	<0.0001
Education(years)	14.8 ± 3.5	15.2 ± 3.3	14.4 ± 3.6	<0.0001
White:Black:other	5474:896:246	2777:187:100	2697:709:146	<0.0001
Demented:non-demented	5212:1404	2419:645	2793:759	0.7529

For continuous data, value are the mean ± SD.

P-value are from one-way ANOVA (continuous data) or chi-square test (categorical value). M = male, F = female.

### 3. 研究結果

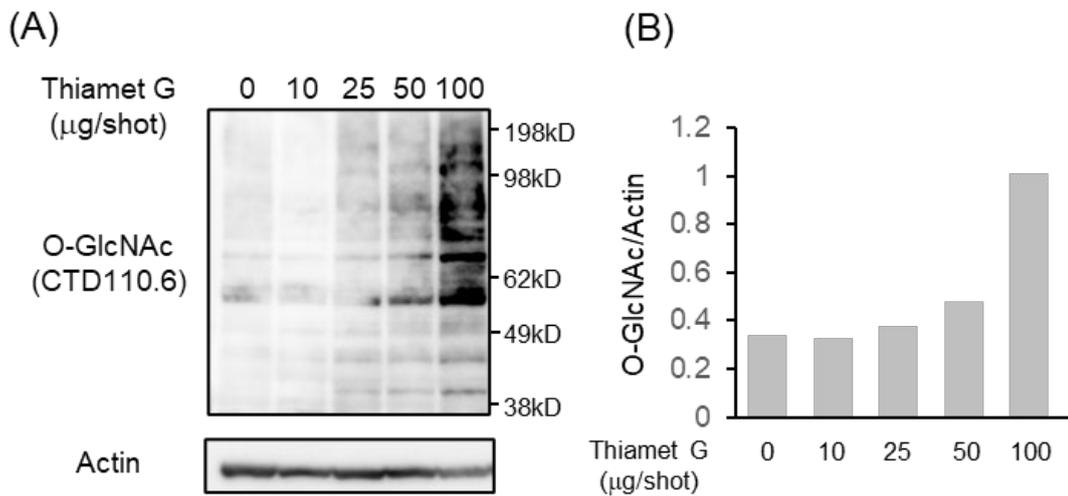
#### 3.1 Thiamet G 投与量の検討

1日2回, 1回あたり0, 10, 25, 50, 100 mgの投与量となるように調整した溶液を10日間鼻腔から投与し, その後脳タンパク質を抽出し, 抗O-GlcNAc抗体であるCTD110.6を用いてウェスタンブロッティングを行なった。1ショットあたり100 mgのThiamet Gの投与でO-GlcNAc化の増加が確認されたため(Fig.2), 高食塩負荷マウスに対するThiamet Gを1回あたり100 mg, 1日2回, 10日間経鼻投与することとした。

#### 3.2 高食塩負荷マウスに対するThiamet G投与のリン酸化タウならびに認知機能への影響

本研究期間内で実施できたサンプル数は統計学的に十分な数に満たないため, プレリミナリーデータではあるが, 大脳皮質, 海馬ともにND群と比べ, HSD群ではAT8で検出されるタウのリン酸化レベルが上昇し, HSD + Thiamet G群ではタウのリン酸化が抑制される傾向にあった(Fig.3)。

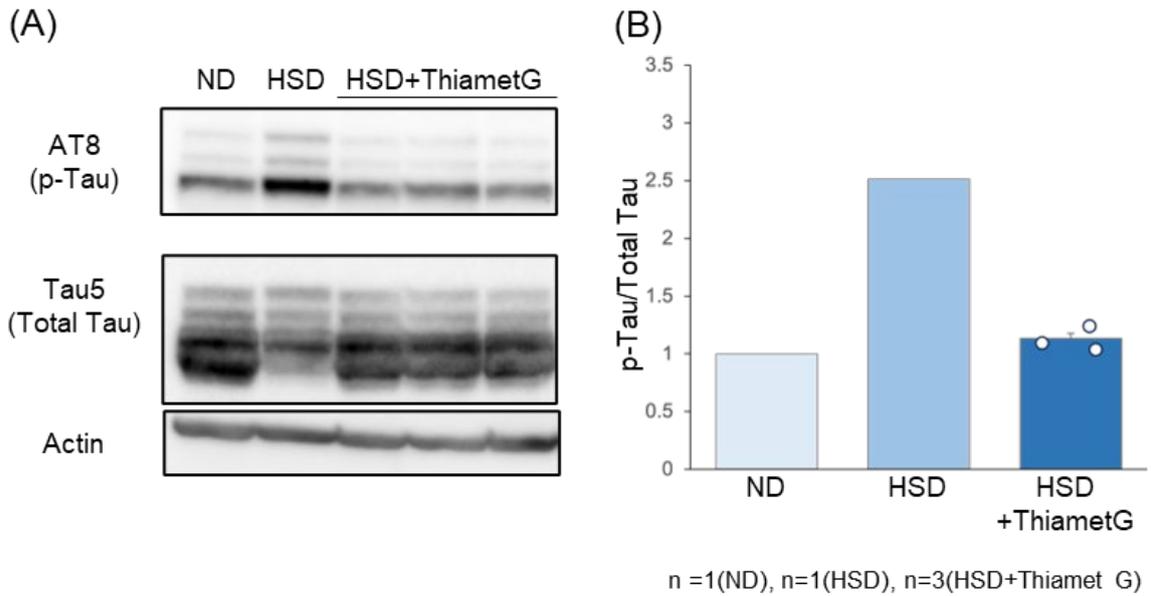
NOR試験(Fig. 4A)により認知機能を評価した結果, HSD + Thiamet G群ではHSD群に比べ識別指数が上昇する傾向にあったが, ND群の値まで回復するには至らなかった(Fig. 4B)。



**Fig.2** Thiamet G 経鼻投与による脳タンパク質の O-GlcNAcylation

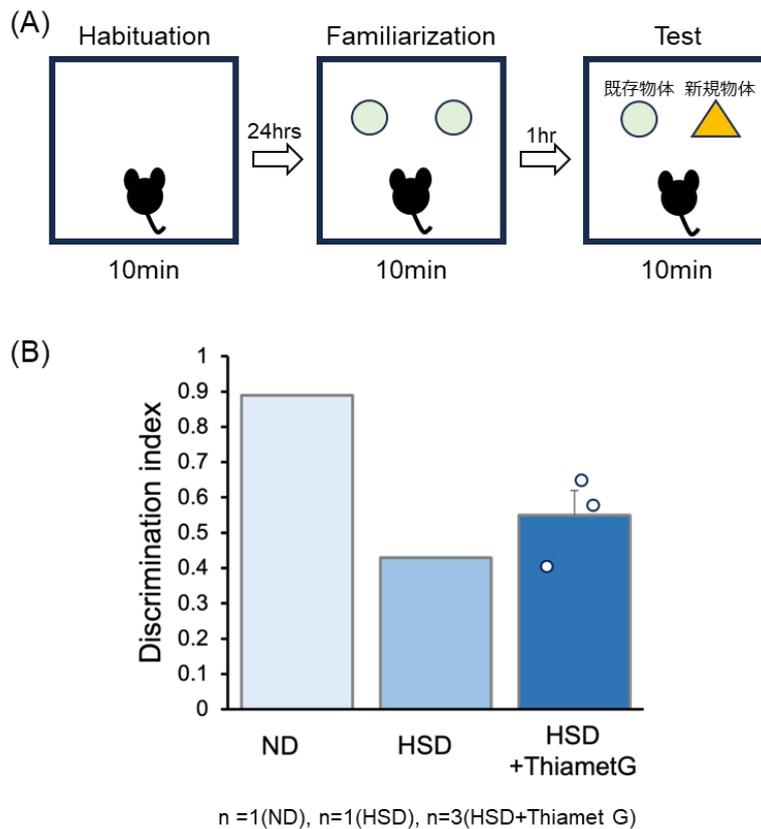
(A) ウェスタンブロット法により脳ホモジネート中の O-GlcNAc 化タンパク質を検出し, dose response を確認した。

(B) Thiamet G は dose-dependent に O-GlcNAc 化を増加させた。



**Fig.3** Thiamet G 経鼻投与による脳タンパク質の Tau

(A) ウェスタンブロット法により脳ホモジネート中のリン酸化タウ (p-Tau), 総タウを検出した。  
 (B) p-Tau を総タウで normalize し, 定量化した。



**Fig.4** 新規物体認識試験 (NOR) による認知機能評価

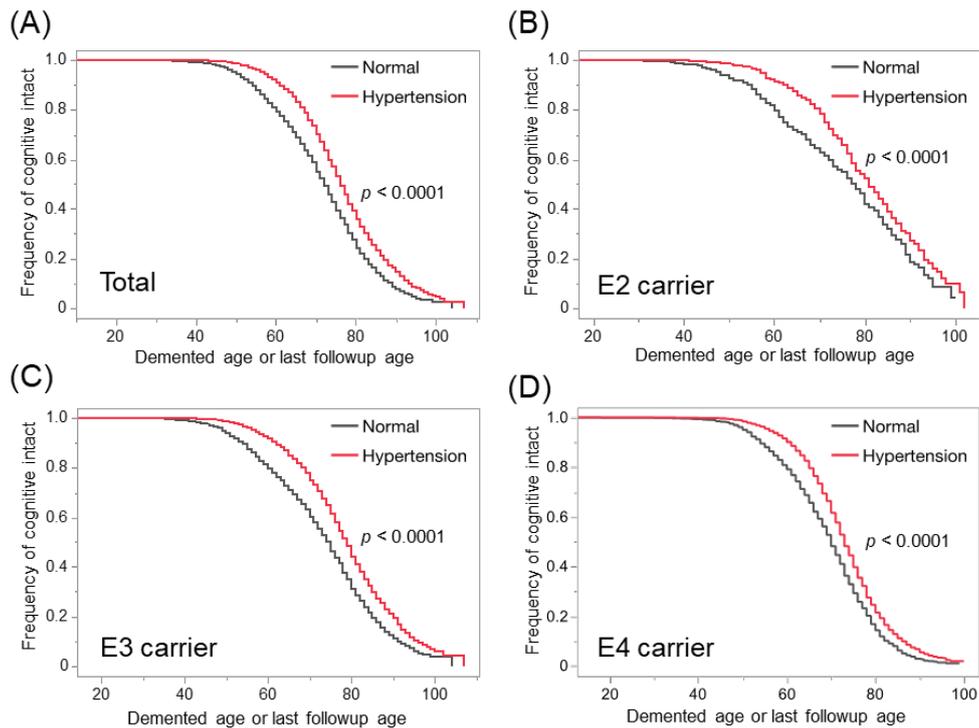
(A) NOR の実施概要  
 (B) 識別指数 (1 に近いほど新規物体の探索時間が長い)

### 3.3 高血圧とADの関連について

#### —NACC データベースを用いた解析—

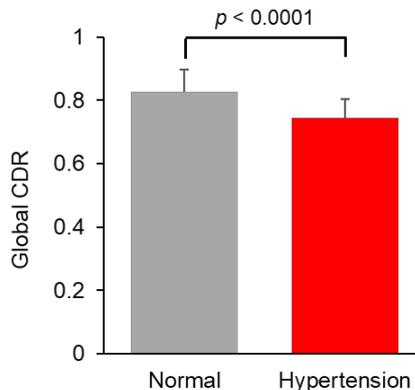
2005年9月から2018年9月までに収集されたNACCのデータセットを使用し、高血圧とAD病理の関連について解析した。認知機能障害の発症年齢について、Normal群と群を比較したところ、Hypertension群で発症年齢の延長が見られた(Fig.5A)。次にADの危険因子であるApoEの遺伝子型で分類し、比較したが、ApoE2(Fig.5B)、ApoE3(Fig.5C)、

ApoE4(Fig.5D)のいずれにおいてもHypertension群で認知機能障害の発症年齢が延長していた。臨床的認知症尺度(CDR)もHypertension群で良好であった(Fig.6)。AD病理と高血圧の関連について解析したところ、diffuse plaqueでは差がなかったが、Hypertension群でBraak NFTとneutric plaqueが有意に低下していた(Fig.7)。



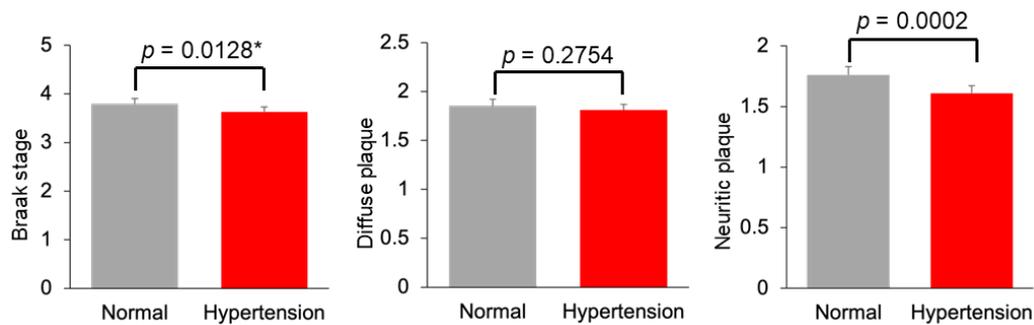
**Fig.5** 高血圧と認知症発症年齢の関係

高血圧の情報をもつ subject 全体(A)と、その中で ApoE2 遺伝子型(B)、ApoE3 遺伝子型(C)、ApoE4 遺伝子型(D)に分類し、認知症発症年齢を Kaplan-Meier 法でプロットした。



**Fig.6** 高血圧は認知状態の悪化を抑制する

性別、人種、教育歴、ApoE 遺伝子型で調整し、データは調整平均±平均の標準誤差で示した。



**Fig.7** 高血圧は神経病理学的変化を抑制する

性別, 人種, 死亡時年齢, ApoE 遺伝子型で調整し, データは調整平均±平均の標準誤差で示した。

#### 4. 考察

本研究では食塩過剰摂取によるタウのリン酸化と凝集体形成, 認知機能低下に対する O-GlcNAc 制御による治療の可能性を検証した。

O-GlcNAc はタンパク質中のセリン, スレオニン残基を修飾する O 型糖鎖修飾である。脳において O-GlcNAc はシナプス可塑性, 軸索伸長, 樹状突起の分岐など神経の機能維持に重要な働きを有しており, 発達障害, 精神疾患, 神経変性疾患に関与することが明らかとなっており<sup>(11, 12)</sup>, O-GlcNAc 修飾の制御は神経・精神疾患治療ターゲットとなりうる。

タンパク質の O-GlcNAc 化を促進する O-GlcNAc 分解酵素阻害剤である Thiamet G は, 先行研究ではマウスに対し, 飲水や飼料に添加して経口投与した例が多数であった<sup>(10, 13, 14)</sup>。先行研究では 500 mg/kg/day の投与量で数週間経口投与していたが, 非常に多くの Thiamet G が必要となり, コストがかかることが難点であった。経口投与は肝臓, 消化管での初回通過代謝によってバイオアベイラビリティが低くなる。Thiamet G は血液脳関門への移行性があるものの, 中枢への移行をより効率的に行うことが可能な投与方法が望ましいと考えた。中枢への薬剤投与は側脳室にカニューレを挿入する側脳室内投与がよく用いられる。この方法は血液脳関門を回避することができるが, カニューレを直接脳に挿入するため侵襲性が高い。そこで本研究では侵襲性が低く, 鼻腔から脳に直接送達することが可能な経鼻投与により Thiamet G を投与することとした。100 mg の Thiamet G を 1 日 2 回, 10 日間経鼻投与すると, 脳タンパク質の O-GlcNAc 化が促進することが確認できた (Fig.2)。

上記の濃度で高食塩負荷マウスに対し, Thiamet G を投与したところ, 高食塩負荷によって増加したタウのリン酸化が抑制される傾向が見られた。高食塩によって亢進したタウのリン酸化に対し, Thiamet G は有効である可能性が示唆された。認知機能に対する効果を見る NOR テストにおいても認知機能の改善傾向が見られたが, いずれにおいても本研究期間内に統計学的に十分な数ではないため, 追加の検証が必要となる。

次に, 高血圧は AD を含めた認知症の危険因子であるとされているが, AD の発症や神経病理との関連に関する報告は, 結果が一貫していないため, 本研究では NACC のデータセットを使用し, 高血圧と認知機能および AD 病理の関連について解析した。われわれは AD の危険因子である ApoE の遺伝子型の違いにより糖尿病の認知機能低下への影響が異なることを明らかとしており<sup>(15)</sup>, 高血圧症においても ApoE 遺伝子型による違いがあるか検討した。Hypertension 群では Normal 群に比べ, ApoE の遺伝子型に関わらず認知症発症年齢が遅れており (Fig.5), さらに認知症の重症度を評価する尺度 (正常を 0, 認知症疑い 0.5, 軽度認知症 1, 中等度認知症 2, 重度認知症 3 とする) である Global CDR においても良好であった (Fig.6)。AD 病理との関連においても, hypertension 群で Braak NFT, Neuritic plaque は有意に減少しており, Diffuse plaque では減少傾向が認められた。本研究では主に老年期 (平均年齢 74.7 ± 11.4 歳) が対象となっており, 以上の結果から老年期では高血圧は認知機能低下およびそれを減少させる可能性が示唆された。同様に Alzrisik データベースを用いた解析で老年期の高血圧と AD は逆相関にあることが報告されている<sup>(16)</sup>。一方で縦

断研究では、中年期の高血圧はのちの認知症の発症リスクを高めることが報告されており<sup>(17)</sup>、高血圧とAD発症リスクの関係については、発症年齢に依存する可能性があると考えられる。

## 5. 今後の課題

本研究期間内では統計学的に十分な数のマウスで実施できていないため、追加の検証が必要となる。認知機能の評価法についても、水迷路試験等の複数バッテリーで行う必要があると考えている。さらに増加したO-GlcNAcがタウのリン酸化を実際に減少させているか、質量分析を用いて検討を加えることも必要である。

また8% NaCl食は通常われわれが食事で摂取する食塩推奨量の約3~5倍に相当すると言われており、ヒトに当てはめて良いか議論の余地があるところである。

高血圧と認知症の関連について、本研究では横断的な解析であるため、認知症の経過との関連を述べることはできない。またNACCデータベースには食塩摂取量の記録は取られていないため、食塩摂取量と認知症の関連について他のコホートデータを使用して必要がある。

本研究の実施にあたり、高食塩負荷マウスの作成にご尽力いただきました名古屋大学大学院医学系研究科戸井田紀子研究員に感謝いたします。また助成いただきました公益財団法人ソルト・サイエンス研究財団に深謝いたします。

## 6. 文献

1. Faraco G, Hochrainer K, Segarra SG, Schaeffer S, Santisteban MM, Menon A, et al. Dietary salt promotes cognitive impairment through tau phosphorylation. *Nature*. 2019;574(7780):686-90.
2. DeVos SL, Miller RL, Schoch KM, Holmes BB, Kebodeaux CS, Wegener AJ, et al. Tau reduction prevents neuronal loss and reverses pathological tau deposition and seeding in mice with tauopathy. *Sci Transl Med*. 2017;9(374).
3. Edwards AL, Collins JA, Junge C, Kordasiewicz H, Mignon L, Wu S, et al. Exploratory Tau Biomarker Results From a Multiple Ascending-Dose Study of BIIB080 in Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(12):1344-52.
4. Biundo F, Del Prete D, Zhang H, Arancio O, D'Adamio L. A role for tau in learning, memory and synaptic plasticity. *Sci Rep*. 2018;8(1):3184.
5. Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Gong CX. Involvement of aberrant glycosylation in phosphorylation of tau by cdk5 and GSK-3beta. *FEBS Lett*. 2002;530(1-3):209-14.
6. Kimura T, Ishiguro K, Hisanaga S. Physiological and pathological phosphorylation of tau by Cdk5. *Front Mol Neurosci*. 2014;7:65.
7. Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Hart GW, Gong CX. O-GlcNAcylation regulates phosphorylation of tau: a mechanism involved in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(29):10804-9.
8. Bourre G, Cantrelle FX, Kamah A, Chambraud B, Landrieu I, Smet-Nocca C. Direct Crosstalk Between O-GlcNAcylation and Phosphorylation of Tau Protein Investigated by NMR Spectroscopy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:595.
9. Liu F, Shi J, Tanimukai H, Gu J, Gu J, Grundke-Iqbal I, et al. Reduced O-GlcNAcylation links lower brain glucose metabolism and tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. 2009;132(Pt 7):1820-32.
10. Rostgaard N, Jul PH, Garmer M, Volbracht C. Increasing O-GlcNAcylation Attenuates tau Hyperphosphorylation and Behavioral Impairment in rTg4510 Tauopathy Mice. *J Integr Neurosci*. 2023;22(5):135.
11. Pratt MR, Vocadlo DJ. Understanding and exploiting the roles of O-GlcNAc in neurodegenerative diseases. *J Biol Chem*. 2023;299(12):105411.
12. Chen L, Jiang H, Licinio J, Wu H. Brain O-GlcNAcylation: Bridging physiological functions, disease mechanisms, and therapeutic applications. *Mol Psychiatry*. 2025;30(6):2754-72.
13. Graham DL, Gray AJ, Joyce JA, Yu D, O'Moore J, Carlson GA, et al. Increased O-GlcNAcylation reduces pathological tau without affecting its normal phosphorylation in a mouse model of tauopathy. *Neuropharmacology*. 2014;79:307-13.
14. Hastings NB, Wang X, Song L, Butts BD, Grotz D,

Hargreaves R, et al. Inhibition of O-GlcNAcase leads to elevation of O-GlcNAc tau and reduction of tauopathy and cerebrospinal fluid tau in rTg4510 mice. *Mol Neurodegener.* 2017;12(1):39.

15. Shinohara M, Tashiro Y, Suzuki K, Fukumori A, Bu G, Sato N. Interaction between APOE genotype and diabetes in cognitive decline. *Alzheimers Dement (Amst).* 2020;12(1):e12006.
16. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswanathan A, Blacker D. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2011;22(5):646-59.
17. Ou YN, Tan CC, Shen XN, Xu W, Hou XH, Dong Q, et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension.* 2020;76(1):217-25.

## Investigation of the Therapeutic Effect of O-GlcNAc Modification on Cognitive Impairment Associated with Excessive Dietary Salt Intake

Kaori Kawai<sup>1</sup>, Shinsuke Ishigaki<sup>2</sup>, Yusuke Fujioka<sup>2</sup>,  
Tetsuya Okajima<sup>3</sup>, Mitsuru Shinohara<sup>1</sup>, Naoyuki Sato<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Center for Geriatrics and Gerontology, <sup>2</sup> Shiga University of Medical Science,  
<sup>3</sup> Nagoya University

### Summary

Phosphorylation of tau due to excessive salt intake leads to cognitive decline. Phosphorylated tau aggregates and accumulates in the brain, causing neurodegeneration. Antibody drugs are being developed to reduce phosphorylated tau by reducing tau protein itself. However, tau knockout mice show impairments in the reward system, feeding behavior abnormalities, age-dependent short-term memory impairment, hyperactivity, synaptic plasticity, and other disorders, so long-term tau inhibition may have side effects. In this study, we aimed to clarify whether cognitive function can be improved by controlling O-GlcNAc modification and suppressing excessive phosphorylation, rather than reducing tau itself, in response to cognitive decline caused by excessive salt intake.

In this experiment, the drug was administered intranasally through the nasal cavity to efficiently deliver the drug to the brain. O-GlcNAcylation of brain proteins by intranasal administration of Thiamet G tended to reduce phosphorylated tau in mice with high salt intake. Cognitive function evaluation using a novel object recognition test tended to suppress cognitive decline. In the future, it is necessary to increase the reliability of the results by adding more samples and evaluating other batteries such as the Morris water maze test.

In addition, the relationship between hypertension, for which salt intake is a risk factor, and Alzheimer's disease was analyzed using the National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) database. It is suggested that hypertension in old age may delay the age at which cognitive decline begins and suppress the pathological changes seen in Alzheimer's disease.