

＜シンポジウム (1) —6—3＞ 認知症疫学研究が提供するエビデンス

認知症の危険因子と予防療法

里 直行

(臨床神経 2012;52:968-970)

Key words : アルツハイマー病, 糖尿病, ベータアミロイド, タウ, インスリン・シグナル

糖尿病が孤発性アルツハイマー病 (AD) の後天的危険因子のひとつであることがコンセンサスをえつつある。しかしながら、その機序に関してはいまだ明らかでない。糖尿病がどのような機序で AD 発症率を高めるのかを解明することで、その危険因子の制御による AD の発症・進展抑制に加え、AD そのものの発症機序の理解にも寄与できる可能性が期待される。

①アルツハイマー病と後天的危険因子

多くの疫学的研究により、糖尿病が AD の後天的危険因子のひとつであることが報告されている。The Rotterdam study において糖尿病は AD の発症リスクを 2 倍に増加させることが報告されており¹⁾、また日本の久山町研究においても耐糖能異常は AD の発症を 2~4 倍に増加させることが報告されている。また、メタ解析においても糖尿病は AD の発症危険因子であることが支持された²⁾。しかし、糖尿病が AD の発症リスクを増加させる機序に関しては解明およびその理解が十分でない。

②アルツハイマー病の疫学病理学的研究

その理解のため、病理学的研究が非常に有用である。日本における代表的な疫学的研究である久山町研究では 75g ブドウ糖負荷試験を施行した後フォローアップをして、剖検時 (75g ブドウ糖負荷試験平均 15 年前後) における老人斑などの AD 病理を検討したところ、インスリン抵抗性の存在は老人斑の出現の有無と相関していた³⁾。一方、Kalaria がおこなった 2009 年の Nature review neurology のレビュー⁴⁾では AD 患者の剖検脳をもちいた臨床研究のメタ解析では、糖尿病の存在は老人斑集積レベルを変化させないことが示されている。この一見すると反駁する結果はどのように解釈すれば良いのだろうか。「糖尿病が AD の発症リスクを増加させる機序が老人斑の形成前後でことなる」のではないかと著者は仮説を立てた (Fig. 1)。第一段階として「インスリン抵抗性は老人斑の形成を惹起する」、第二段階として「老人斑の存在下に糖尿病はタウのリン酸化を促進し、神経変性を促進する」という仮

説である。

③糖尿病モデルにおける β アミロイドの蓄積の報告

まず、第一段階の「インスリン抵抗性が老人斑の形成を惹起する」という実験的検証は実はあまり多くない。1994 年の Sparks らの論文に遡ると、野生型ウサギに 2 カ月 2% コレステロール負荷をすると細胞内および細胞外の β アミロイド集積が増加したと報告している。

④糖尿病合併アルツハイマー病モデルにおける認知機能の低下と脳内アミロイド量の変化

われわれは次に 2 段階目の「老人斑形成後における AD に対する糖尿病の影響」をしらべるため、AD と糖尿病の掛け合わせマウスを作製し、その病態解析をおこなった。その結果、AD と糖尿病の掛け合わせマウスにおいては認知機能障害が生後 8 週齢という非常に早期よりみとめられた⁵⁾。そのメカニズムを探るため、脳ホモジネートをもちいて、 β アミロイド量を検討したところ、脳全体では糖尿病の合併の有無でその量に変化はなかった。

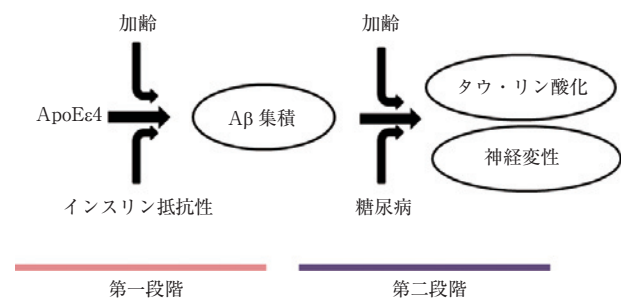


Fig. 1 糖尿病がアルツハイマー病の危険因子である機序 (仮説をふくむ)。

糖尿病がアルツハイマー病を促進する機序を 2 段階で考える。第一段階：インスリン抵抗性は β アミロイド集積を促進する。第二段階： β アミロイド集積に糖尿病の負荷が加わるとタウのリン酸化が亢進し神経原線維変化、神経変性が進行する。

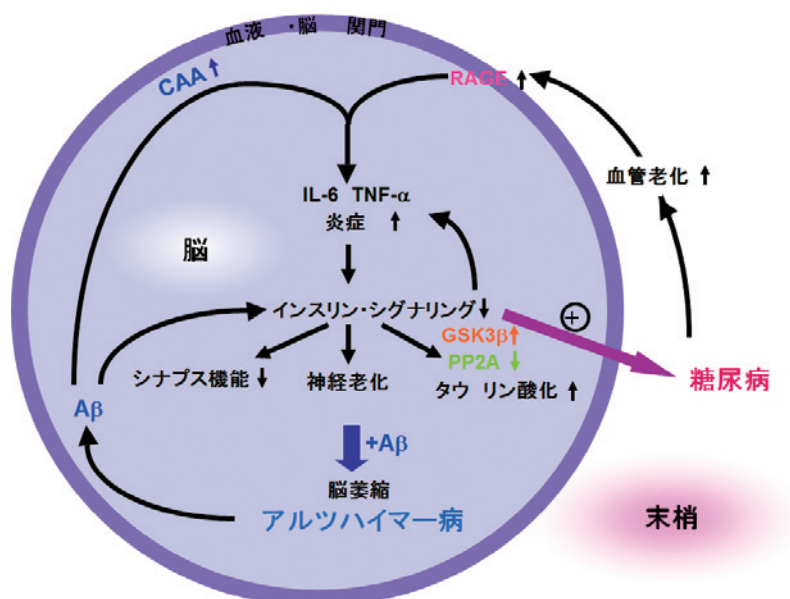


Fig. 2 糖尿病とアルツハイマー病の相互的病態修飾作用 (仮説含む) (文献⁶⁾より引用).
 糖尿病とアルツハイマー病が合併する場合の相互作用の概要 (仮説含む) を示す. 糖尿病はアルツハイマー病病態を修飾する. 逆方向に糖尿病はアルツハイマー病の病態を修飾する. その相互病態修飾にインスリン・シグナルは重要な役割を担っているのではないかと推察される.

ン・シグナリングの変化の意義を明らかにする必要がある.

⑤糖尿病合併アルツハイマー病モデルにおける脳血管アミロイド沈着の増強

次に、脳血管を取り出しβアミロイド蓄積を検討したところ、驚いたことに糖尿病合併ADモデルマウスでは従来のADモデルマウスと比較し、脳血管へのβアミロイド蓄積が顕著であった。次に最終糖化産物 (Advanced glycation end-product: AGE) の受容体である RAGE に注目し、抗 RAGE 抗体をもちいて免疫染色をおこなった結果、糖尿病合併ADマウスの血管において RAGE の発現亢進がみとめられた。さらに糖尿病合併ADマウスにおける炎症性サイトカインを検討したところ、IL-6 や TNFα といった炎症性サイトカインの増加が脳血管周囲においてみとめられた。

⑥糖尿病合併アルツハイマー病モデルにおける脳内インスリン・シグナリングの低下

さらに脳における機能分子の検索をおこなったところ、糖尿病合併ADマウスにおいて血管の炎症とともに、脳内のインスリン・シグナリングの低下をみいだした。脳内インスリン・シグナル⁶⁾は脳内の糖代謝やシナプス機能に重要な役割を果たしているとの報告が複数存在する。また、脳内インスリン・シグナリングを欠損させるとβアミロイドが低下する一方で、タウのリン酸化は促進し、神経原線維変化は増加する方向に働く、すなわちこの2大AD病理に対してはまったく逆方向の効果を持つことが想定されている。それゆえ、糖尿病合併ADの治療の方向性を決定するためには脳内インスリ

⑦アルツハイマー病が糖尿病病態を修飾する可能性

糖尿病があるとAD病態が悪化すること、その機序としての脳血管アミロイドの増加、脳内インスリン・シグナリングの低下について述べたが、逆にADが糖尿病の病態を悪化させる可能性があることをみいだした⁵⁾ (Fig. 2)。ADと糖尿病の間に悪循環の関係があることが示唆されるが、この関係はすでに臨床研究においても報告されている。実際の臨床においては認知症による糖尿病薬の飲み忘れや過食も糖尿病コントロールを悪化させることはしばしば経験することである。

⑧糖尿病関連モデルにおけるタウリン酸化の亢進

AD剖検脳の複数の研究において糖尿病の有無で老人斑と同じく神経原線維変化の程度に差がないと報告されている。しかし、一方で糖尿病モデル動物ではタウのリン酸化の亢進が複数報告されている。ストレプトゾシンをもちいたI型糖尿病モデルマウスは多くの研究室から脳におけるタウのリン酸化の亢進が報告されている。また、II型糖尿病モデルとしてはdb/dbマウスにおいて24週齢でタウリン酸化の亢進が報告されている。末梢にインスリンを投与した高インスリン血症マウスにおいてもタウのリン酸化亢進がみとめられている。このように糖尿病関連モデルマウスにおいてタウのリン酸化の亢進が多く報告されており、糖尿病によるタウ病変の促進効果に注目する必要がある。

⑨運動と認知機能

認知症におけるあらゆるランダム化比較試験の中で有効性を示した報告は非常に少ない。興味深いことに、身体運動はランダム化比較試験において認知機能の改善効果が示されている。認知症のない高齢者を定期的な歩行をする群としない群に振り分けたところ、歩行した群では、歩行しない群にくらべ認知機能の改善をみとめた⁷⁻⁹⁾。またレジスタンス運動(筋肉に抵抗をかける運動、週1~2回)に関しても認知機能に改善をみとめたとする報告がある¹⁰⁾。これらの結果はインスリン抵抗性の改善を介した認知機能の改善の可能性を示唆する。

⑩おわりに

認知症の危険因子として糖尿病がコンセンサスをえつつある。その機序は①インスリン抵抗性による老人斑形成の惹起、②βアミロイド毒性に対する生体防御反応の糖尿病による破綻が考えられた。運動によるインスリン抵抗性の予防、そして糖尿病によるアルツハイマー病進展の分子機序解明に基づくdisease modifying drugの開発が予防療法として期待される。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999;53:1937-1942.
- 2) Kopf D, Frolich L. Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: a systematic review of prospective trials. *J Alzheimers Dis* 2009;16:677-685.
- 3) Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology* 2010;75:764-770.
- 4) Kalara RN. Neurodegenerative disease: Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2009;5:305-306.
- 5) Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, et al. Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and Aβ deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010;107:7036-7041.
- 6) Sato N, Takeda S, Uchio-Yamada K, et al. Role of Insulin Signaling in the Interaction Between Alzheimer Disease and Diabetes Mellitus: A Missing Link to Therapeutic Potential. *Curr Aging Sci* 2011.
- 7) Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:3017-3022.
- 8) Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *Jama* 2008;300:1027-1037.
- 9) Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et al. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;22:569-579.
- 10) Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Graf P, et al. Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:170-178.

Abstract

Non-genetic risk factors for dementia

Naoyuki Sato, M.D.

Department of Clinical Gene Therapy, Graduate School of Medicine, Osaka University

Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University

Growing evidence supports that diabetes mellitus (DM) is one of the non-genetic risk factors for Alzheimer's disease (AD). However, the mechanisms by which DM increases the risk of AD have not been fully understood. Epidemiological studies suggested that DM modifies AD pathology. The studies using AD animal models with DM also indicated that these two types of diseases interacted pathologically with each other. Elucidation of the mechanism of the pathological interaction between AD and DM could open the door for generation and development of novel therapeutic strategies for AD, especially in the elderly.

(Clin Neurol 2012;52:968-970)

Key words: Alzheimer's disease, diabetes mellitus, β-amyloid, tau, insulin signaling