

# 5-1

特集 生活習慣病と認知症 ～負の連鎖を断ち切るために～

## 糖尿病 インスリン抵抗性

里 直行

大阪大学大学院 医学系研究科 臨床遺伝子治療学 准教授, 同 老年・腎臓内科学

糖尿病が孤発性アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)の後天的危険因子のひとつであることが、コンセンサスを得つつある。しかし、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。

### アルツハイマー病と後天的危険因子

ADは、1906年にアロイス・アルツハイマーにより最初に症例報告された、認知機能障害を主症状とする疾患であり、海馬・側頭葉を中心とした脳萎縮を認め、顕微鏡的には老人斑、神経原線維変化、神経細胞死を呈する。そして、1984年に老人斑に沈着しているβアミロイドという40アミノ酸前後のペプチドが発見され、このペプチドのシーケンスをもとにアミロイド前駆体蛋白のcDNAが単離された。さらに驚くべきことに、1992年に家族性ADの家系においてアミロイド前駆体蛋白遺伝子変異がみつかったことから、βアミロイドがAD発症・進展メカニズムの最上流にあるとする、アミロイド・カスケード仮説が提唱されるに至った。現在、このアミロイド・カスケード仮説の各ステップを治療標的として疾患修飾薬disease-modifying drugが開発されているわけであるが、とくにβアミロイドをターゲットにした治療薬は、その切断酵素やβアミロイドそのものを標的にした複数の薬が現在臨床試験中である。またADの95%は孤発性であり、その原因として先天的な遺伝因子(APOEε4など)や後天的危険

因子が知られている。そのなかでも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<sup>1)</sup>、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(図1)<sup>2)</sup>。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。

### アルツハイマー病の疫学病理学的研究

糖尿病がADの発症リスクを増加させる機序の理解のため、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、追跡調査をして、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(図2)<sup>3)</sup>。一方、

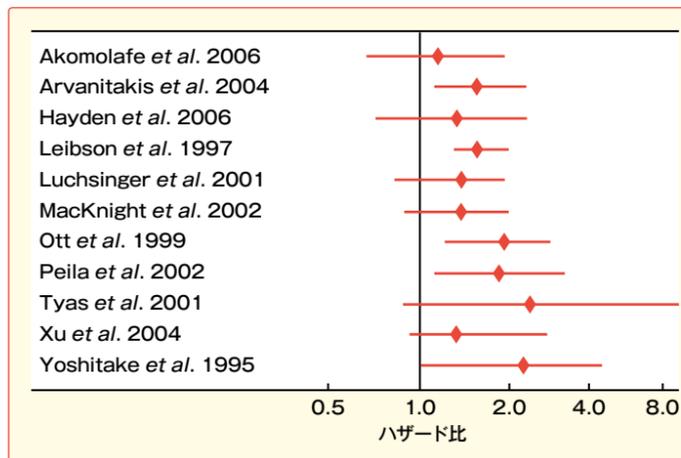


図1 糖尿病によるアルツハイマー病の発症リスクの増加(文献<sup>2)</sup>より引用) 11の臨床研究のメタ解析から糖尿病がアルツハイマー病の後天的危険因子であることがコンセンサスを得つつある。

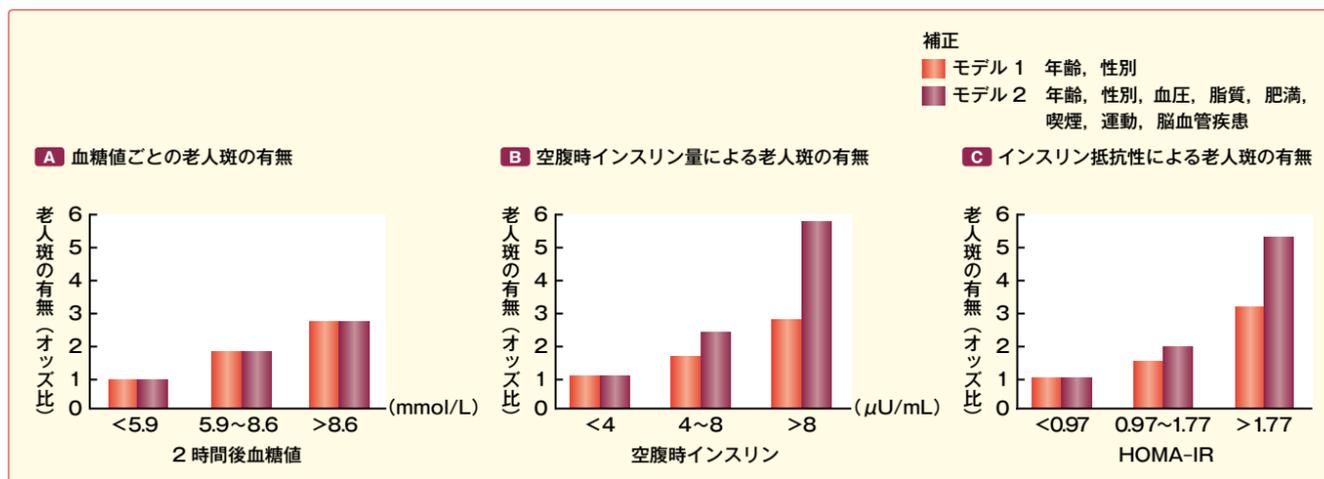


図2 インスリン抵抗性による老人斑形成の惹起(文献<sup>3)</sup>より引用) 1988年に認知症でない地域住民に糖負荷試験を施行した。亡くなられたとき(平均10～15年)に剖検を行い、老人斑の有無を検討した。

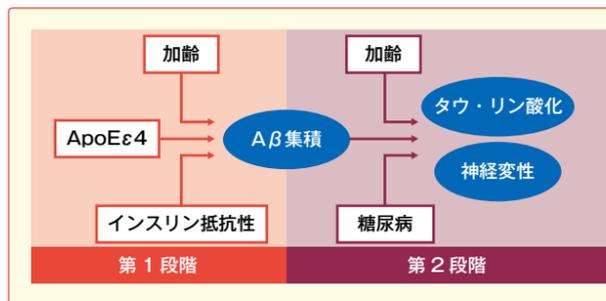


図3 糖尿病がアルツハイマー病の危険因子となる機序(仮説を含む) 糖尿病がアルツハイマー病を促進する機序を2段階で考える。第1段階:インスリン抵抗性はβアミロイド集積を促進する。第2段階:βアミロイド集積に糖尿病の負荷が加わるとタウのリン酸化が亢進し神経原線維変化、神経変性が進行する。

この一見すると反駁する結果はどのように解釈すればよいのだろうか。そこで「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異なる」のではないかと筆者は仮説を立てた(図3)。第1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2段階として「老人斑の存在下において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。

### 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1段階の「インスリン抵抗性は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。

Kalariaが行った2009年のレビュー<sup>4)</sup>におけるAD患者の剖検脳を用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。