

II-2

特集 生活習慣病対策から認知症予防を考える

II. 基礎的検討

糖尿病

里 直行

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

糖尿病が孤発性アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) の後天的危険因子であることは、疫学的調査により強く示唆されている。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、糖尿病の制御によるADの発症・進展抑制に加え、ADそのものの発症機序の本質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糖尿病

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る。AD患者の脳では海馬・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年には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、そして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薬が複数、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 (APOE ε4など) や後天

的危険因子が知られている。そのなかでも、糖尿病がADの後天的危険因子のひとつであることが多くの疫学的研究により報告されている。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、我が国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)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。

その理解のためには、病理学的研究が非常に有用である。我が国の代表的な疫学的研究である久山町研究では、75gグルコース負荷試験を施行した後フォローアップをして、剖検時 (75gグルコース負荷試験平均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)³⁾。一方、Kalaraが行った2009年のNature review neurologyのレビュー⁴⁾では、AD患者の剖検脳を用いた臨床研究のメタ解析を行ったところ、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 (表1)。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。この結果について、「糖尿病が

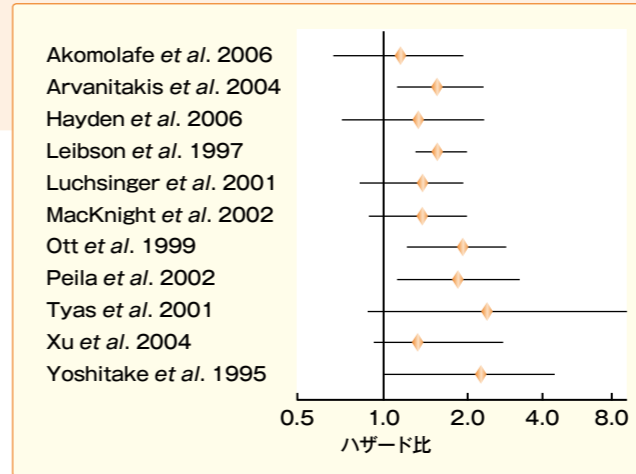


図1 糖尿病はアルツハイマー病の発症リスクを1.5~2倍に増加させる (文献2) 11の臨床研究のメタ解析から、糖尿病がアルツハイマー病の後天的危険因子であることがコンセンサスを得つつある。

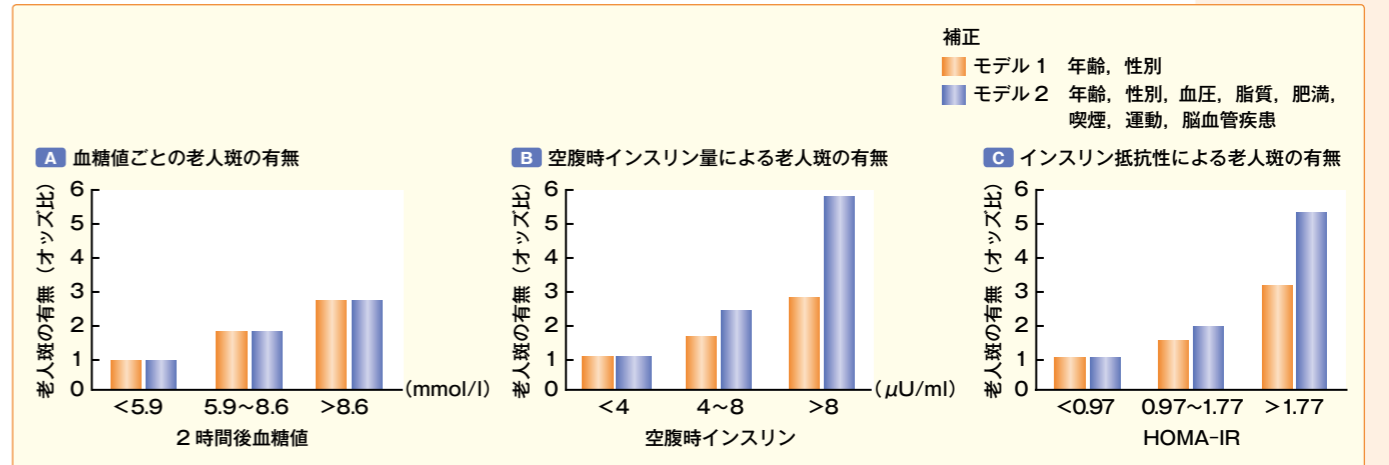


図2 インスリン抵抗性は老人斑の形成を惹起する (文献3) 1988年に認知症でない地域住民に糖負荷試験を施行した。亡くなられたとき (平均10~15年) に剖検を行い、老人斑の有無を検討した。中~壮年期のインスリン抵抗性は、のちの老人斑の有無と相関する。

表1 アルツハイマー病剖検脳における糖尿病合併の有無による老人斑、神経原線維変化、および血管障害の検討 (文献4)

	老人斑	神経原線維変化	血管障害
Peila et al.	変化なし	変化なし	梗塞↑
Arvanitakis et al.	変化なし	変化なし	皮質・皮質下梗塞↑
Beeri et al.	↓	変化なし	ND
Nelson et al.	↓	変化なし	微小梗塞↑ 梗塞↑
Alafuzoff et al.	変化なし	変化なし	微小梗塞↑
Sonnen et al.	変化なし	変化なし	微小梗塞↑ 動脈硬化微小梗塞↑

アルツハイマー病剖検脳における糖尿病合併の有無による老人斑、神経原線維変化、および血管障害の検討を行った複数の研究をKalaraらがまとめた。後ろ向きの研究では老人斑、神経原線維変化は糖尿病の合併の有無で大きな差がない。

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)。第一段階として「インスリン抵抗性が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。

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。