

トピック

糖尿病とアルツハイマー病における相互的な病態修飾機序の解明

武田 朱公^{*1,2}, 里 直行^{*1,2}, 楽木 宏実^{*2}, 森下 竜一^{*1}

^{*1}大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学

^{*2}大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

はじめに

急速に高齢化が進む中で認知症医療は深刻な社会問題であり、緊急かつ現実的な対応が求められている。認知症の原因は主にアルツハイマー病と脳血管性認知症であり、この二つが大部分を占める。最近、多くの臨床疫学研究から糖尿病がアルツハイマー病の強力な後天的危険因子であることが明らかになりつつあり、その関連が注目を浴びている。しかしながら、この疫学的事実の背景にある病態は不明な部分が多く、そのためこれらの重要な知見が実際の疾患予防・治療には十分に生かされていないのが現状である。

最近我々はこの背景病態を明らかにすることを目的として、両疾患を合併する新たなモデルマウスを確立しその解析を進めてきた。この中で糖尿病がアルツハイマー病の病態を加速させるメカニズムとして、脳血管病態の増悪や脳内インスリンシグナルの変化が関与している可能性が明らかにされてきた。また非常に興味深いことに、アルツハイマー病が糖尿病の病態を増悪さ

せるという逆向きの病態修飾機序が存在する可能性も示されてきた。本稿では、糖尿病とアルツハイマー病の関連に関する最近の臨床疫学的・病理学的知見に触れた上で、モデル動物の解析から明らかになってきた病態メカニズム、さらにはこれらを基にしたアルツハイマー病の新しい治療戦略の可能性について論じたい。

糖尿病患者におけるアルツハイマー病発症リスクの増加

アルツハイマー病は認知症の原因疾患として最も頻度が高い神経変性疾患である。アルツハイマー病患者の脳内には「老人斑(アミロイド斑)」や「神経原線維変化」と呼ばれる特徴のある病理所見が多数出現し、これに伴う神経細胞死から脳委縮が進行する。アルツハイマー病の確定診断は剖検脳においてこれらの病理所見を確認することでなされる。その発症メカニズムは未だ不明な部分が多いが、老人斑の主要な構成成分である β アミロイド蛋白がその病理過程において重要な役割を果たしていることが知られている。脳内に

過剰に蓄積した β アミロイド蛋白が直接、或いは神経原線維変化を二次的に誘導すること等によって神経機能を障害するという「アミロイド・カスケード仮説」は現在最も広く受け入れられている病態仮説である。一部の家族性アルツハイマー病患者ではその原因遺伝子(APP遺伝子, Presenilin遺伝子)が同定され、この変異により脳内での β アミロイド蛋白の産生量が増加することが明らかとなっているが、患者の大部分を占める孤発性アルツハイマー病ではなぜ老人斑や神経原線維変化が脳内に出現し認知症を発症するのか不明な部分が多い。こうした中で、疫学調査から孤発性アルツハイマー病の後天的危険因子を抽出する試みがなされ、糖尿病や高血圧といった血管性危険因子がアルツハイマー病の独立したリスクであることが複数の大規模疫学研究によって示され注目を集めた。中でも糖尿病とアルツハイマー病の関連についての報告は非常に多い。糖尿病は動脈硬化性因子として脳梗塞や脳血管性認知症の危険因子となることは良く知られているが、アルツハイマー病の病態にも影響を与えている可能性がある。Rotterdam Studyでは、高齢糖尿病患者における脳血管性認知症発症の相対危険度は2倍とされているが、意外にもアルツハイマー病の危険度も1.9倍と同程度に高く、中でもインスリン治療を受けている糖尿病患者ではその危険度が約4倍にまで上昇するという結果が報告され、非常に強いインパクトを与えた¹⁾。その関係性を否定する報告もあるが、最近のMeta-analysisでも糖尿病はアルツハイマー

Mechanistic Interaction Between Diabetes Mellitus and Alzheimer Disease

Shuko TAKEDA^{*1,2}, Naoyuki SATO^{*1,2}, Hiromi RAKUGI^{*2}, Ryuichi MORISHITA^{*1}

^{*1}Department of Clinical Gene Therapy, Graduate School of Medicine, Osaka University

^{*2}Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University

病の独立した危険因子であることが示されている²⁾。さらには、糖尿病発症の前段階とされる軽度の耐糖能異常も認知症の発症リスクを上昇させることが明らかになってきている³⁾。最近ではメタボリック症候群と認知機能障害の関連を示す報告も増えており、糖尿病と診断される前の潜在的な代謝異常であっても認知症の病態を加速させている可能性が示唆されている。

糖尿病患者脳内におけるアルツハイマー神経病理

高齢糖尿病患者では脳MRIにおける脳実質(海馬等)の体積が非糖尿病患者と比較して有意に減少していることが報告されており、高齢糖尿病患者に見られる認知機能障害が少なくとも一部には脳の器質的な変化(神経変性)によるものであることが知られている。では、糖尿病がアルツハイマー病という特定の変性疾患の発症リスクを上昇させているのであれば、糖尿病患者の脳内ではアルツハイマー病で見られる神経病理所見(老人斑や神経原線維変化)が増加しているのであろうか? このことはこれまでに複数の疫学・病理研究において検討されているが、現時点では一定の見解を得ていない。

Honolulu-Asia Aging Studyでは216人の糖尿病患者の剖検脳が解析され、糖尿病患者がアルツハイマー病の発症リスクであるApoE ε4対立遺伝子を持つと海馬領域の老人斑や神経原線維変化の数が有意に多くなることが明らかにされた⁴⁾。この結果は糖尿病がアルツハイマー病に特異的な病理変化に直接的に影響することによってその発症リスクを上げている可能性があること、またその影響はApoE ε4の有無により修飾されることを意味している。また最近の久山町研究の報告においても、

インスリン抵抗性などの糖尿病病態が老人斑の増加と有意な相関があることが示されている⁵⁾。生前に経口糖負荷試験等の耐糖能機能の評価を受けていた135人の剖検脳のアルツハイマー病理と代謝指標との相関を解析したところ、糖負荷2時間後の血糖値、空腹時インスリン値、HOMA-Rといった糖尿病関連の指標が脳内老人斑の増加と有意な相関を示した。この相関は脳血管障害の因子を補正した後もなお認められる関係であることから、糖尿病病態とアミロイド病理とのより直接的な関係が示唆される。

一方で、糖尿病はアルツハイマー病の発症リスクを上昇させているにもかかわらず脳内の病理所見そのものは増加していないという報告も少なからず存在する⁶⁾。一部には、糖尿病患者ではむしろ脳内老人斑の量が低下しているという報告もある⁷⁾。糖尿病患者が治療のために受けている経口血糖降薬やインスリンがβアミロイド蛋白の蓄積や沈着を防ぐことで老人斑の数を減少させている可能性などが考えられているが、そのメカニズムは明らかではない。糖尿病はアミロイド病理とは異なる経路でアルツハイマー病の病態を修飾している可能性も示唆される。

糖尿病とアルツハイマー病の病態関連メカニズム

最近では両疾患の分子生物学的な関連を示す研究報告も蓄積されてきている。インスリン抵抗性にに基づく高インスリン状態は糖尿病の重要な病態の一つであるが、インスリンはβアミロイド蛋白の代謝に様々な影響を与えている⁸⁾。インスリン分解酵素(insulin degrading enzyme: IDE)はインスリンの他にβアミロイド蛋白も基質として認識し分解することが知られているが、高インスリン状態ではIDEによるβアミロイ

ド蛋白の分解量が相対的に低下し、βアミロイド量の増加・蓄積につながると考えられている。またアルツハイマー病脳内ではIDEの発現量が低下しているという報告もあり、これによって脳内βアミロイド蛋白量が増加している可能性もある。インスリンには神経細胞からのβアミロイド蛋白の放出を促進する作用も報告されており、様々な機序でアミロイド病理を修飾していることが予想される。他にも持続する高血糖状態に伴って形成される終末糖化産物(advanced glycation end-products: AGE)やその受容体であるreceptor for AGE (RAGE)もβアミロイド蛋白との相互作用等を介してアルツハイマー病の病態に関与していると考えられている。

一方で、βアミロイド蛋白は神経細胞におけるインスリンシグナルを障害する作用があることも報告されている。インスリンやインスリン受容体は脳内にも存在しており、脳機能に重要な役割を果たしていることが知られている⁹⁾。患者脳ではインスリンやインスリン受容体の量が低下しているという報告もあり、アルツハイマー病における脳内インスリンシグナルの障害は新たな病態の一つとして注目されている。アルツハイマー病脳におけるインスリンシグナル低下の意義は現時点では明確でないが、治療介入点としての可能性が期待されている。

アルツハイマー病と糖尿病の相互的な病態修飾

我々は糖尿病を合併するアルツハイマー病モデルマウスを新たに作成することで両疾患の病態関連メカニズムを解析してきている¹⁰⁾。代表的なアルツハイマー病モデルマウスとして知られるAPP23マウスを用い、ob/obマウス及びNSYマウスという2種類

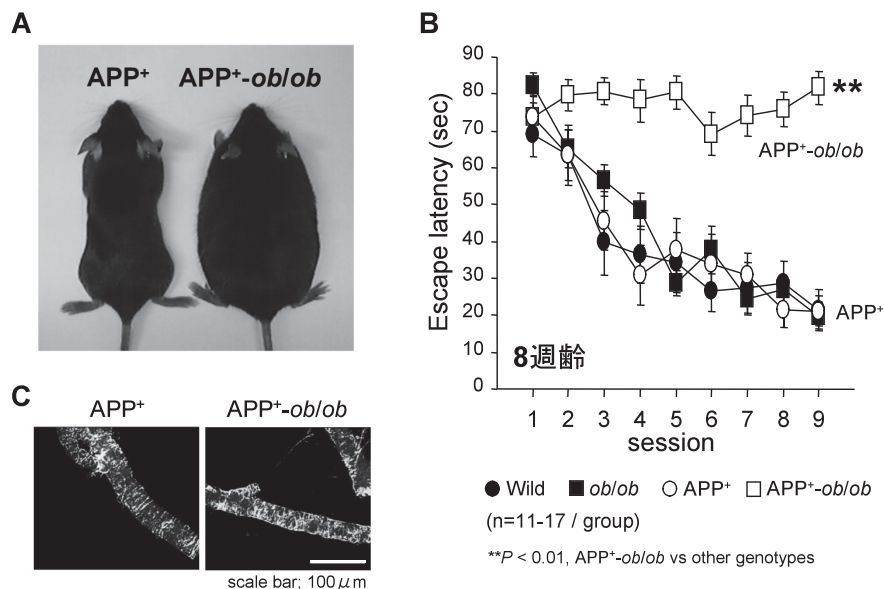


図1 糖尿病合併アルツハイマー病マウス

A: アルツハイマー病マウス (APP⁺マウス) と糖尿病マウス (ob/obマウス) を交配し、糖尿病合併アルツハイマー病マウス (APP⁺-ob/obマウス) を作成した。B: モリス水迷路試験による認知機能評価では、合併マウスは早期(8週齢)から重篤な記憶障害を呈した。C: 合併マウス (APP⁺-ob/obマウス) では脳血管でのβアミロイド蛋白の沈着亢進が観察された。(文献10より改編引用)

の糖尿病肥満モデルマウスとの掛け合わせをそれぞれ行うことで複数の病態合併モデルマウスを確立した。APP23マウスは、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子(変異APP遺伝子)を中枢神経特異的に過剰発現させたマウスであり、通常6~12カ月齢頃から脳内アミロイド斑(老人斑)の形成や認知機能障害が出現する。糖尿病マウスと掛け合わせを行った合併マウスでは2~3カ月齢の時点ですでに重篤な認知機能障害が出現しており、やはり糖尿病病態がアルツハイマー病の発症を促進することが確認されたが、非常に意外なことにこの時脳内のβアミロイド蛋白の量には全く変化が見られないことが明らかとなった。しかしながら、糖尿病合併アルツハイマー病マウスでは脳血管におけるβアミロイド蛋白の沈着が亢進しており、また脳血管壁におけるRAGEの発現増加や炎症反応の亢進が顕著に見られた(図1)。これらの変化は正常の脳血管反応性(拡張反

応)を障害することで脳血流の変化をもたらし、認知機能障害を増悪させている可能性がある。さらにこの合併マウス脳内では、脳内インスリン量の減少や神経細胞におけるインスリン感受性の低下が見られるなど、脳内インスリンシグナル伝達が低下した状態にあることが明らかとなった。前述の様に脳内のインスリンシグナルは認知機能への関与が示唆されており、これらの変化がアルツハイマー病の発症に影響している可能性も考えられる。

一方で非常に意外なことに、この合併マウスでは糖尿病の症状自体も従来の糖尿病マウスより重篤化していることが明らかとなった。特にアルツハイマー病の病態が重症なマウスほど耐糖能異常がより高度になっており、アルツハイマー病病態が逆に糖尿病を重症化させる可能性が示唆された。アルツハイマー病患者における耐糖能異常は臨床的にもその存在を示唆する報告があり¹¹⁾、両疾患が相互的な病態修飾

関係の中で進行していく可能性が考えられる。

おわりに

糖尿病とアルツハイマー病はいずれも患者数のさらなる増加が予想される疾患であり、その病態修飾関係は今後重要性が増していくと考えられる。糖尿病に対するより早期からの適切な介入は、アルツハイマー病の発症予防としての効果が期待できる可能性もある。最近ではインスリン抵抗性改善薬などの糖尿病治療薬がアルツハイマー病の治療にも有効である可能性が示されている。さらには、両疾患の病態修飾機序の解明は新たなアルツハイマー病治療戦略の創出に繋がる可能性も秘めている。今後の更なる病態解明が期待される。

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** (9) :1937-1942.
- 2) Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV: Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry* 2009, **67**(6):505-512.
- 3) Xu W, Qiu C, Winblad B, et al.: The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Diabetes* 2007, **56**(1):211-216.
- 4) Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ: Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002, **51**(4):1256-1262.
- 5) Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, et al.: Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology* 2010, **75** (9):764-770.
- 6) Kalaria RN: Neurodegenerative disease:

- Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2009, **5(6)**:305-306.
- 7) Beeri MS, Silverman JM, Davis KL, et al.: Type 2 diabetes is negatively associated with Alzheimer's disease neuropathology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005, **60(4)**:471-475.
- 8) Gasparini L, Xu H: Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 2003, **26(8)**:404-406.
- 9) Chiu SL, Chen CM, Cline HT: Insulin receptor signaling regulates synapse number, dendritic plasticity, and circuit function in vivo. *Neuron* 2008, **58(5)**:708-719.
- 10) Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, et al.: Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and Abeta deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, **107(15)**:7036-7041.
- 11) Janson J, Laedtke T, Parisi JE, et al.: Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes* 2004, **53(2)**:474-481.

* 論文の内容は2010年度日本肥満学会若手研究者奨励賞(YIA)の受賞対象となったものである。