

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08907

研究課題名(和文) インスリン抵抗性に着目したアルツハイマー病バイオマーカーの縦断的研究

研究課題名(英文) Investigation of the mechanism of acceleration of Alzheimer disease-related neuropathology by insulin resistance

研究代表者

梅垣 宏行 (UMEGAKI, Hiroyuki)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：40345898

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、軽度の認知機能障害のある46名の登録を得た。データの不備などのために、データ解析には、40名のデータを使用した。同意を得た患者は、空腹時の血中インスリン(IRI)と血糖値(FBS)および一般性科学検査が実施され、Mini Mental State Examination (MMSE)を含む認知機能評価を実施した。MMSEのcut-offである23/24で全体を2群〔認知機能低下群Vs認知機能維持群〕にわけT検定を実施した。2群に血糖値とHbA1cには差がなかったが、IRIは認知機能低下群で有意に高かった。インスリン抵抗性の認知機能低下への関与が推測された。

研究成果の概要(英文)：Past studies suggested that insulin resistance (IR) may be involved in the mechanism of cognitive impairment in the older subjects. In the current study we studied the association of IR and cognitive function in the older subjects with mild cognitive decline. The number of 40 subjects was involved in the analysis. All the subjects had the assessments of fasting serum glucose and insulin with several cognitive assessments including Mini Mental State Examination (MMSE). The subjects were divided into 2 groups according to the score of MMSE at the cut-off of 23/24. The level of serum insulin was statistically significantly higher in the lower MMSE group than the higher group, while there was no difference in glucose and HbA1c levels. The results suggested that IR is associated with cognitive dysfunction in the older subjects.

研究分野：老年医学

キーワード：インスリン抵抗性 認知症 血糖値 グリコヘモグロビン

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) は、人口の高齢化とともに患者数が増加し、医療・社会・経済的に大きな問題となっている。ADには、対症的な治療薬が存在するものの、現在までのところ根本的な治療法が存在せず、その開発が焦眉の急となっている。そのためには、ADの発症危険因子とその発症機序の解明が重要である。インスリン抵抗性 (IR) は、アルツハイマー病 (AD) の発症の危険因子であることが、最近の多くの研究によって明らかにされてきた。しかしながら、その機序の詳細については明らかになっていない。ADは、アミロイド (A) による神経障害が病態の基礎であると考えられており、病理学的には、Aの蓄積による老人班とおそらくAによる障害に対する反応としてのタウの過剰リン酸化を背景とする神経原線維変化を特徴とする。IRがADを促進する1つの仮説として、IRによってAの産生が亢進する可能性やタウのリン酸化の亢進による神経原線維変化の促進などの可能性が主に基礎研究によって示唆されてきた。臨床的には、久山町研究によって、IRが脳内の老人班や神経原線維変化の亢進と関連することが示され、IRによるAD病理の促進を支持する結果であると考えられる。しかしながら、Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) はIRとAD病理の関連を否定しており、議論の分かれるところとなっている。

また、IRは、ADに限らず、より健康に近い認知機能の高齢者の認知機能低下とも関連していることを示唆するデータもあるが、結論がでておらず、さらに検討を要するものと考えられた。

したがって、本研究では、認知機能障害のために、大学病院の老年内科専門外来を受診している高齢者において、IRと認知機能の関連について検討する必要があると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、ADとその前駆段階である Mild cognitive impairment (MCI)、さらにその前段階である subjective cognitive impairment (SCI) を含む対象に対して、早朝空腹時の血糖値と血中インスリンを測定して、IRの認知機能低下への関与を検讨することとした。さらに、MRIのvoxel based morphometryによる脳萎縮評価と神経心理検査を併せた包括的検討を行うことを目指した。

3. 研究の方法

平成27年度に立案し、生命倫理委員会の承認〔承認番号201-0378654〕を得た計画にのっとり、対象患者の登録を開始し、46名の登録を得た。患者には文書を用いた説明を行い、同意を得た。糖尿病の患者は除外した。

データの不備などのために、データ解析には、40名のデータを使用した。

同意を得た患者は、空腹時の血中インスリン (IRI) と血糖値 (FBS) および一般性科学検査が実施され、認知機能評価として、Mini Mental State Examination (MMSE), ADAS-Jcog, Clock drawing test (CDR), Trail making test (TMT) A および B, Stroop test, 言語流暢性テスト (頭文字 VE initial, カテゴリー-VE category, 時計描画テスト (CDT) 単語記憶テスト、論理記憶テスト verbal fluency test (1 initial letter, category), Digit symbol substitution, Digit span (DSS) を実施し、包括的に認知機能を評価した。

全症例で、脳のMRIを撮像した。

MMSEのcut-offである23/24で全体を2群 (認知機能低下群 Vs 認知機能維持群) にわけT検定を実施した。

また、神経心理検査の結果とインスリン値の関連を検討するために、神経心理検査の結果を目的変数として、年齢・性別・教育年数で調整し、血中インスリンを説明変数とした多重回帰分析を実施した。

4. 研究成果

MMSEの高値群と低値群で、比較すると2群の血糖値 (102.9±18.1mg/dl Vs 109.3±17.4 mg/dl) とHbA1c (6.2±1.0 % Vs 6.0±0.6 %) には差がなかったが、IRIは認知機能低下群で有意に高かった。認知機能低下群では、血糖値に違いがないにも関わらず、IRIが高く、インスリン抵抗性の認知機能低下への関与が推測された (表1)。

表1

	MMSE 低値群	MMSE 高値群	p 値
年齢	80.6±6.0	78.2±7.4	0.28
MMSE	19.2±4.1	25.9±2.2	< 0.001
血糖値 (mg/dl)	109.3±17.4	102.9±18.1	0.48
血中 インスリン (μU/L)	23.6±15.2	8.6±5.2	0.02
HbA1c (%)	6.0±0.6	6.2±1.0	0.42

神経心理検査結果を目的変数として、年齢・性別・教育年数で調整し、血中インスリンを説明変数とした多重回帰分析の結果では、血中インスリンは、TMT-A とのみ有意な関連を認めたと、他の神経心理検査の得点との間に有意な関連を認めなかった（表 2）。

表 2

	標準化 $\beta$	p 値
MMSE	-0.172	0.428
ADAS	-1.70	0.431
CDR	-0.166	0.457
TMT-A	0.468	0.017
TMT-B	0.156	0.479
STROOP	-0.181	0.339
DSS	0.267	0.246
VF initial	0.045	0.825
VF category	-0.095	0.651
Logical memory I	0.105	0.61
Logical memory II	0.176	0.398

adjusted with age, sex, school years

早朝空腹時のインスリンは、肝臓からの糖新生を抑制する作用があるが、IR が存在すると、正常の血糖値を維持するために、インスリン値が増大加すると考えられている。したがって、MMSE の高値群と低値群で、FBS に差がないにも関わらず、IRI が統計学的有意に高かったことは、認知機能低下群で IR が存在する可能性を示唆する。今回の検討では、糖尿病患者は除外されており、糖尿病の影響はないと考えられる。

脳内のインスリンは、その大部分が血中から脳血液関門（Blood brain barrier, BBB）を能動輸送によって、輸送されて、作用を發揮していると考えられている。脳内では、インスリンは神経保護作用、血流改善作用などがあることが知られており、これらの作用によって、認知機能と関係していると推測される。今回の検討では、認知機能低下群で、血中インスリンが高値であったが、その理由として 2 つの可能性が考えられる。

- (1) IR のために、血中インスリンが高値となり、BBB におけるインスリンの能動輸送が down regulation を受け、脳内のインスリンが不足している可能性
- (2) 脳内の神経変性や血管障害などによって、神経活動が低下してきていることに対して、インスリンが up-regulation を受け、増加し受け、増加している可能性

今回の検討では、横断的な解析しかできず、上記 2 つの可能性のうち、どちらがより可能性が高いのかについての検討はできていないが、今後、症例数をさらに増やし経過を前向きに追っていくことによって、インスリン抵抗性の認知機能低下への関与の詳細を明らかにする必要がある。

インスリン抵抗性は、内臓肥満や運動不足などによって惹起され、また、減量や運動などによって改善が可能である。肥満や運動不足は、認知機能低下の危険因子であるとの報告が多く、認知機能低下の予防の観点から、インスリン抵抗性と認知機能低下の関連について、その詳細を明らかにすることが必要であると考えられる。また、チアゾリジン系の薬剤は、IR の改善効果があり、糖尿病の治療にも用いられているが、こうした IR の改善薬の認知機能改善効果にも期待がされるであろう。

今回の検討では、多重回帰分析では TMT-A の結果とインスリンの間に有意な関連をみた。TMT は、実行機能を反映する検査項目であり、IR が実行機能低下と関連する可能性があると考えられる。しかし、本研究では、MMSE を含む他の神経心理検査の得点と血中インスリン値の間に、有意な関連を認めなかった。血中インスリンは脳内のインスリン濃度を直接反映していないため、今後は血中のみでなく髄液内のインスリン量と認知機能の関連などについても検討する必要があると考えられた。

近年、脳髄液中の A $\beta$  やタウが脳内の AD 病変の進行度を反映するバイオマーカーとして注目されている。IR が AD 病変を直接的に促進する動物実験での結果が存在する。一方で、ヒトの脳での病理学的な検討では、IR の AD 病変促進効果の有無について一致した見解が得られていない。これまでの検討では、死後の剖検脳と生前の血液検査をあわせた検討がされており、IR と AD 病変の評価に時間的な差があるため、相互の関連の正確な検討が困難になる。IR と髄液バイオマーカーとの関連の検討を、同時に、さらに縦断的に実施することによって、IR の AD 病変形成への関与を、より直接的に検討できる可能性があると考えられる。

本研究では、全患者で、MRI を撮像しているが、脳萎縮評価の評価は十分にできておらず、今後さらに検討することが必要である。

本研究では、MMSE の低下している認知機能低下のある群では、血中のインスリンが高いことが明らかとなり血中インスリン値と実行機能が関連する可能性も示唆された。

今後、さらに対象症例を増やし、縦断的な解析を実施するとともに、MRI による脳萎縮の評価もあわせて実施することや髄液検査によるバイオマーカー評価もあわせて実施することによって、さらに多くの知見が得られることが期待される。

5. 主な発表論文等  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者  
には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計3件)

Hiroyuki Umegaki, Taeko Makino, Kazuki Uemura, Hiroyuki Shimada, Takahiro Hayashi, Xian Wu Cheng, Masafumi Kuzuya.

Cognitive function, physical function, and body compositions in elderly with diabetes. 13th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases 2017.

牧野多恵子、上村一貴、梅垣宏行、成憲武、吉田安子、島田裕之、葛谷雅文  
非糖尿病におけるインスリン抵抗性と認知機能低下との関連  
第34回日本認知症学会学術集会  
2015年

柳川まどか、梅垣宏行、牧野多恵子、中嶋宏貴、鈴木裕介、葛谷雅文  
生活習慣病がアルツハイマー型認知症に与える影響の検討  
第34回日本認知症学会学術集会  
2015年

〔図書〕(0件)

〔産業財産権〕

出願状況(0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

梅垣 宏行 (UMEGAKI, Hiroyuki)  
名古屋大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号：40345898

(2)研究分担者

柳川 まどか (YANAGAWA, Madoka)  
名古屋大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：50566982

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし