

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09362

研究課題名(和文) 糖尿病性認知症の病態解析

研究課題名(英文) Pathophysiological study of diabetes-related dementia

研究代表者

羽生 春夫 (Hanyu, Haruo)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：10228520

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病に伴う認知症の背景病理や病態は多様である。この中で、糖代謝異常が認知症の発現に深く関与する病型(糖尿病性認知症)についてアミロイド、タウPETを用いて病態の解析を行った。アミロイド、タウ集積パターンから、タウオパチー(アミロイド陰性、タウ陽性)が最も多く、次いでアルツハイマー病理(アミロイド陽性、タウ陽性)、非アミロイド/非タウ病理による神経細胞障害(アミロイド陰性、タウ陰性)に分類された。本症は、アミロイド病理よりタウ病理との関連が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We studied 11C-PiB (amyloid) and 11C-PBB3 (tau) positron emission tomography (PET) in 31 subjects with diabetes-related dementia (DrD). Depending on the positivity of PiB and PBB3, we classified 21 subjects into a negative PiB and a positive PBB3 pattern (11 cases, 52%), indicating tauopathy, a positive PiB and a positive PBB3 pattern (6 cases, 29%), indicating AD pathology, or a negative PiB and a negative PBB3 pattern (4 cases, 19%). Among 11 subjects showing a negative PiB and a positive PBB3 pattern, there were 2 PBB3 deposits patterns, including the medial temporal lobe only and extensive neocortex beyond the medial temporal lobe. DrD may be associated predominantly with tau pathology, in addition to Alzheimer pathology and non-amyloid/non-tau neuronal damage due to diabetes-related metabolic abnormalities.

研究分野：老年医学

キーワード：認知症 糖尿病 アミロイド タウ アルツハイマー病

### 1. 研究開始当初の背景

大規模疫学研究から、2型糖尿病は血管性認知症(vascular dementia, VaD)のみならずアルツハイマー病(Alzheimer's disease, AD)の発症リスクを2~3倍高めることが明らかにされている。我々も、すでに65歳以上の2型糖尿病患者のうち約1/3が認知症またはその前段階であることを報告した(Yamazaki et al. Endocr J 58:109-115, 2011)。しかし、糖尿病患者にみられる認知症の病理・病態学的背景は多様で、1)脳血管性病変、2)インスリン抵抗性やインスリンシグナル伝達の障害によるアミロイドやタウ病理の促進、3)糖毒性(AGEや酸化ストレスなど)や高血糖・低血糖からなる代謝性変化に伴う神経障害、などが考慮される。このような背景要因によって、それぞれ臨床像や治療、経過は異なり、正確な病型分類と適切な治療やケアが求められる。この中で、糖代謝異常と密接な関連が認められる認知症の病型は糖尿病性認知症と呼ばれるが(Fukazawa et al. Dement Geriatr Cogn Disord 35:280-290, 2013, Fukasawa et al. J Neurol Sci 349:45-51, 2015, Hanyu et al. J Am Geriatr Soc 63:1721-1723, 2015)、その背景病理、病態は不明である。

### 2. 研究の目的

本研究では、2型糖尿病に伴う認知症患者のうち、約10%を占めるとされる糖尿病性認知症の背景病理や病態を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

臨床的に診断された糖尿病性認知症31例と対照として2型糖尿病を合併するAD5例について、PiB(アミロイド)PBB3(タウ)PETおよび脳脊髄液検査を施行し、背景病理を推測するとともに、アルツハイマー病(AD)との病態の相違を検討した。

### 4. 研究成果

対照とした糖尿病を伴うADでは5例中5例、3例中3例すべてでPiB PET, PBB3 PETで陽性を示し、アミロイド、タウの集積が確認された。一方糖尿病性認知症では、31例中12例(39%)がPiB PETで陽性を、21例中17例(81%)がPBB3 PETで陽性を示し、本症はアミロイド病理よりタウ病理と関連することが示唆された(Table 1)。

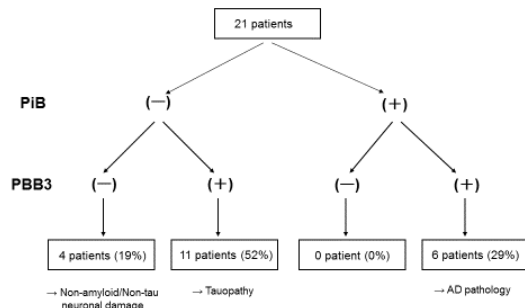
	PiB	PBB3
AD	100% (5/5 cases)	100% (3/3 cases)
DiD	39% (12/31 cases)	81% (17/21 cases)

AD: Alzheimer disease, DiD: diabetes-related dementia

次いで、PiB, PBB3 PETを同時に施行した21例の糖尿病性認知症について集積パターンを検討すると、PiB陰性/PBB3陽性(tauopathy)が11例(52%)と最も多く、PiB陽性/PBB3陽性(AD病理)が6例(29%)、PiB陰性/PBB3陰性(Non-amyloid/Non-tau neuronal damage)が4例(19%)となった。さらに、tauopathy12例中4例は側頭葉内側に限局した集積を示し、神経原線維変化型老年期認知症(またはPART)に一致したが、7例は大脳皮質の広範な領域に集積が認められた。

以上から、本症の背景病理としてtauopathyが多くみられたが、一部non-amyloid/non-tau neuronal damageとの関連が示唆されり場合もあり、多様な背景病理の存在が推測された(Figure 1)。

Figure 1



脳脊髄液検査による p-tau とアミロイド 40/42 比は AD39 例、糖尿病性認知症 11 例、非認知症コントロール 18 例で測定し、糖尿病性認知症では p-tau が軽度上昇の傾向を示したがアミロイド 40/42 比は正常を示し、AD でみられるような p-tau の有意な上昇やアミロイド 40/42 比の有意な上昇は認められなかった。

以上から、本症は AD とは異なる背景病理が推測された。

#### 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 8 件)

- 1) 羽生春夫：糖尿病性認知症。Dementia Japan 32:48-56, 2018.(査読なし)
- 2) 羽生春夫：糖尿病性認知症 成人病と生活習慣病 48:520-524, 2018. (査読なし)
- 3) 羽生春夫：認知症の予防 生活習慣・生活習慣病との関連性について。Brain & Nerve 70:191-198, 2018. (査読なし)
- 4) Kanetaka H, Fukasawa R, Shimizu S, Takenoshita N, Hanyu H. Cerebrospinal fluid analysis in individuals with diabetes-related dementia. eNeurological Sci 8: 9-10, 2017. (査読あり)
- 5) 櫻井博文、羽生春夫：高血糖が認知症に与える影響。糖尿病ケア 14:128-130, 2017. (査読なし)
- 6) 羽生春夫：生活習慣病からみた高齢者認知症の対応。Geriatric Medicine 55:603-608, 2017. (査読なし)
- 7) 羽生春夫：糖尿病性認知症。日本臨床 74:495-498, 2016. (査読なし)

- 8) 羽生春夫：生活習慣病と認知症。Dementia Japan 30:317-318, 2016. (査読なし)

〔学会発表〕(計 4 件)

- 1) 羽生春夫：糖尿病性認知症。第 52 回日本成人病(生活習慣病)学会シンポジウム 2018
- 2) 羽生春夫：糖尿病に特徴的な認知症の臨床と病理。第 52 回糖尿病学の進歩 シンポジウム 2018
- 3) 羽生春夫：糖尿病合併症としての認知症とフレイル。第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会ランチョンセミナー 2017
- 4) 羽生春夫：糖尿病性認知症。第 59 回日本老年医学会学術集会シンポジウム。2017

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 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(計 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

羽生 春夫 (HANYU HARUO)  
 東京医科大学・医学部・教授  
 研究者番号：10228520

(2)研究分担者

石井 賢二 (ISHII KENJI)  
 東京都健康長寿医療研究所・研究部長  
 研究者番号：10231135

清水 聡一郎 (SHIMIZU SOICHIRO)  
 東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：10385031

櫻井 博文 (SAKURAI HIROFUMI)  
東京医科大学・医学部・教授  
研究者番号：60235223

松岡 正明 (MATSUOKA MASAOKI)  
東京医科大学・医学部・教授  
研究者番号：70222297

金高 秀和 (KANETAKA HIDEKAZU)  
東京医科大学・医学部・講師  
研究者番号：90385021

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号：

(4) 研究協力者  
( )