

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：86303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19316

研究課題名(和文) インスリン糖代謝・動脈硬化因子と認知症リスクの解析

研究課題名(英文) Analysis of cognitive impairment and glucose insulin metabolism

研究代表者

尾原 麻耶 (Ohara, Maya)

独立行政法人国立病院機構愛媛医療センター(臨床研究部)・第3室 神経筋疾患・重心研究室・医師

研究者番号：90772533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：近年急増するアルツハイマー型認知症は「脳の糖尿病」と言われ、その発症・進行に糖尿病及び脳動脈硬化症が深く関わっているとされるが、日本人でそれらの相関を検証した研究はほとんどない。愛媛大学医学部附属病院の抗加齢・予防医療センターでは老年期の血管変化・認知機能を解析できる「抗加齢ドック」で多数の受診者データベースを蓄積している。本研究ではそのデータの後ろ向き解析により、認知機能正常者においても末梢の糖・インスリン代謝異常が軽度認知障害を促進し、特に比較的若年層において影響が大きい可能性や、インスリン抵抗性上昇にインスリン分泌低下が加わることが軽度認知障害発症や認知機能悪化に関与する可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国における認知症は高齢化に伴い急増しており、その対策は喫緊の課題である。認知症の有病率が上昇する大きな要因の一つが糖尿病であり、特に、脳神経系のインスリン抵抗性が重要な役割を果たすことが明らかになってきている。一方、糖尿病以外にも、高血圧・高コレステロール血症などの血管性危険因子や、飲酒・喫煙などの生活習慣関連因子が関連する可能性も指摘されているが、未だ定まった結論は出ていない。日本人集団における糖・インスリン代謝と動脈硬化性因子、認知機能との関連を解析することは、日本人の体質や生活習慣に合った認知症発症予防法を見出す可能性を秘めている。

研究成果の概要(英文)：Alzheimer's disease (AD) is known as “brain diabetes” or “type 3 diabetes”, because AD brain mimics diabetes mellitus. However, the association of peripheral insulin resistance and mild cognitive impairment (MCI) has not been fully understood. The present study is a cross-sectional study of 2078 subjects who were attended the medical check-up program, ‘Anti-Aging Doc’ at Ehime University Hospital Anti-aging center. We here demonstrate that peripheral insulin resistance was related with cognitive impairment, especially in the younger group. Furthermore, we have found that people with both high insulin resistance and low insulin secretion level may have a significant high risk of MCI and cognitive decline.

研究分野：脳神経内科学、老年内科学

キーワード：認知機能低下 軽度認知障害 インスリン抵抗性 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

我が国における認知症は2012年の段階で462万人と推計され、2025年には、有病率が一定の場合で700万人、有病率が上昇した場合は1000万人に及ぶとされている。この有病率が上昇する大きな要因の一つが糖尿病である。特に脳神経系のインスリン抵抗性がアルツハイマー病(AD)の発症・進展に重要な役割を果たすことが明らかになり、欧米では近年、ADは「3型糖尿病」や「脳の糖尿病」と称されている。一方、加齢に伴う筋肉量や筋力の低下、いわゆるサルコペニアも身体機能障害や脆弱性、寝たきりなどの重要な基礎病態として注目されているが、インスリン抵抗性はこのサルコペニアの原因や発症機序にも挙げられている。

これまで、愛媛大学医学部附属病院の抗加齢・予防医療センターでは長年に渡り蓄積してきた2000名以上のデータを解析し、さまざまな生活習慣因子と動脈硬化症、サルコペニアや認知機能との関連を明らかにしてきた。また、共同研究グループである九州大学病院では、物忘れ外来を受診した非糖尿病のAD患者において、末梢インスリン抵抗性が認知機能低下と相関することを報告しており、末梢のインスリン抵抗性の上昇が認知症の発症だけでなく進行にも影響している可能性が示されている。

2. 研究の目的

認知症発症者だけでなく、認知機能正常もしくは軽度認知障害(MCI)においても、糖・インスリン代謝異常が危険因子となりうるか、また、動脈硬化性因子や生活習慣関連因子との関連があるかを検証し、認知症の発症予防(一次予防)ないしは進行抑制(二次予防)の方法の確立に寄与する。

3. 研究の方法

(1)2006年3月から2014年11月の愛媛大学抗加齢ドック初回受診者1891名のうち、コリンエステラーゼ阻害薬などの認知症治療薬使用者を除く1877名で横断研究を行った。次いで、2017年11月までの同ドック受診者2078名のうち、複数回受診し経時的に認知機能検査を行った288名において後ろ向きに縦断研究を行った。

(2)末梢の糖・インスリン代謝の指標として、空腹時血糖(FBS)、HbA1c、空腹時インスリン(IRI)を測定し、末梢のインスリン抵抗性(HOMA-IR)、インスリン分泌能(HOMA-β)を求めた。また動脈硬化の指標として、上腕足首間脈波伝搬速度(baPWV)及び頸動脈エコーで総頸動脈内中膜厚(IMT)を測定し、評価した。認知機能評価はまずタッチパネル式認知症検査や認知度チェックテスト(MCI-Screen)にて正常とMCIを判別し、さらに改定長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)やMini-Mental State Examination(MMSE)を行い、認知症を判別した。

(3)統計学的有意差はt検定、TukeyのHSD検定で評価し、 $p < 0.05$ を有意と解釈した。

4. 研究成果

(1)抗加齢ドック初回受診者1891名の解析では、認知機能評価のスコア低下は、FBS($p=0.0169$)、HbA1c($p=0.0065$)、HOMA-IRの上昇($p=0.0230$)と有意に関連を認めた。年齢で三群に分け比較したところ、若年群(62歳未満、 $n=618$)でHOMA-IRの上昇と有意に関連を認めた($p=0.0089$)。一方、中間群(63-70歳、 $n=624$)・高齢群(71歳以上、 $n=533$)では有意差を認めなかった(表1)。またMCIは、FBS 126もしくはHbA1c 6.5の糖尿病(DM)域の者やDM治療者が有意に多く($p=0.0016$)、FBS、HbA1cが有意に高値であった($p < 0.0001$)(表2)。DM薬使用の有無では認知機能の差は認めず、血糖コントロールの良・不良でも有意差は認めなかった。DM薬使用群では血糖コントロール不良でも認知機能障害悪化が進んでいない可能性があった。

表1 認知機能のスコアと糖・インスリン代謝指標との関連
(糖尿病薬を使用していない1,777名で解析)

	FBS		HbA1c		IRI		HOMA-IR		HOMA-β	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
全体 ($n=1777$)	-0.057	0.0169	-0.065	0.0065	-0.042	0.07	-0.054	0.0230	-0.0004	0.85
若年群 (~62歳、 $n=618$)	-0.102	0.00116	-0.090	0.0256	-0.068	0.09	-0.105	0.0089	0.0022	0.58
中間群 (63~70歳、 $n=624$)	-0.082	0.0403	-0.098	0.0141	-0.069	0.08	-0.076	0.0578	-0.047	0.24
高齢群 (71歳~、 $n=533$)	0.038	0.38	0.045	0.30	-0.008	0.85	-0.005	0.92	-0.020	0.65

表2 DMおよびDM薬使用の有無での比較

	DMなし (n=1633)	DMあり (n=244)	P	治療なしDM (n=144)	治療ありDM (n=100)	p
男/女 (n)	599/1034	144/100	<0.0001	88/56	56/44	0.4246
年齢 (歳)	65.0±9.7	68.1±7.4	<0.0001	67.3±0.6	69.2±0.7	0.0525
タッチパネル テスト (点)	14.2±1.1	14.1±1.3	0.0316	14.1±0.1	14.00±0.1	0.4965
認知機能低 下 (n, %)	109 (/1633=6.7%)	22 (/244=9.0%)	0.1824	12 (/144=8.3%)	10 (/100=10.0%)	0.6549
MCI (n, %)	212 (/1166=18.2%) (/1633=13.0%)	45 (/156=28.8%) (/244=18.4%)	0.0016 N/A	21 (/78=26.9%) (/144=14.6%)	24 (/78=30.8%) (/100=24.0%)	0.5960 N/A
FBS (mg/dl)	98.7±8.2	134.2±33.4	<0.0001	131.2±35.1	138.5±30.5	0.0942
HbA1c (%)	5.73±0.28	7.08±0.87	<0.0001	6.88±0.78	7.37±0.92	<0.0001
IRI (μU/ml)	5.62±3.41	8.13±7.46	<0.0001	8.49±6.11	7.61±9.05	0.3625
HOMA-IR	1.39±0.90	2.80±3.33	<0.0001	2.90±3.22	2.66±3.48	0.5758
HOMA-β	57.4±32.8	45.1±38.1	<0.0001	48.7±33.3	39.8±43.8	0.0725

これまでの認知症患者の報告と同様、一般の中高齢者においても末梢の糖・インスリン代謝異常が MCI を促進し、特に比較的若年層において影響が大きい可能性が示唆された。

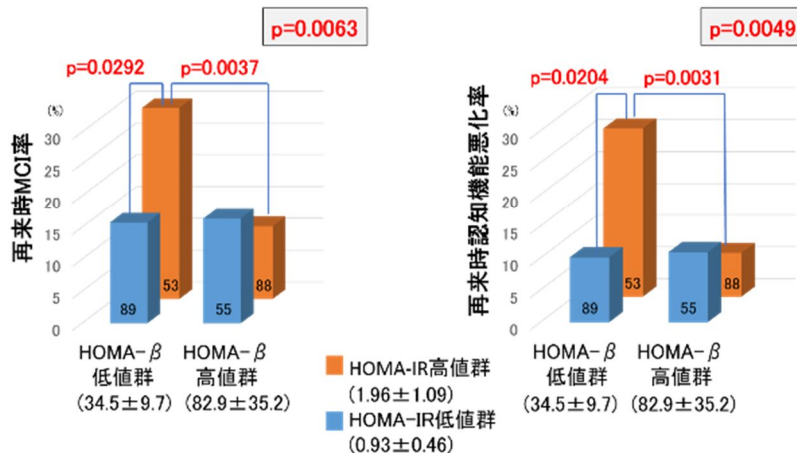
(2)同ドックを複数回受診し経時的に認知機能検査をした 288 名の解析では、認知機能悪化群(n=35)では不変群(n=250)に比べ、高齢(p<0.0001)で教育年数が低く(p=0.0109)、加齢の影響で baPWV・IMT などの動脈硬化指標が高値(p=0.0284、0.0047)であった(表 3)。

表3 認知機能の経時変化での比較

	不変群(n=250)	悪化群(n=35)	P
性別:男性(n,%)	96(38.4%)	19(54.3%)	0.07
年齢(歳)	68.3 ± 0.6	75.3 ± 6.3	<0.0001
教育年数(年)	13.1 ± 0.2	11.9 ± 2.2	0.0109
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 0.2	22.2 ± 3.5	0.47
HDS-R	28.2 ± 0.3	26.7 ± 3.6	0.0034
MMSE	28.1 ± 0.3	26.6 ± 2.7	0.0018
FBS (mg/dl)	100.5 ± 0.8	103.3 ± 16.6	0.24
HbA1c (%)	5.82 ± 0.03	5.85 ± 0.67	0.57
IRI (μU/ml)	6.01 ± 0.25	5.33 ± 3.32	0.34
HOMA-IR*	1.52 ± 0.07	1.38 ± 0.86	0.48
HOMA-β*	59.7 ± 2.2	52.1 ± 6.1	0.24
baPWV (cm/s)	1561.3 ± 18.5	1677.7 ± 303.0	0.0284
mean IMT (mm)	0.783 ± 0.008	0.852 ± 0.155	0.0047

(3)初診時の HOMA-IR と再来時の HOMA-β のそれぞれで二分し組み合わせた 4 群間で比較を行ったところ、HOMA-IR 高値で HOMA-β 低値の群(n=53)では、再来時の MCI 率が高く(34.0%、p=0.0063)、認知機能悪化率も高かった(22.6%、p=0.0049)(図 1)。この 4 群間で動脈硬化指標に有意差は認めず、MCI 発症や認知機能悪化に動脈硬化の影響はあまり認めなかった。インスリン抵抗性にインスリン分泌低下が加わると、MCI 発症や認知機能悪化に關与する可能性が示唆された。

図1 HOMA-IR・HOMA-βの高低による4群間比較



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Ohara Maya, Kohara Katsuhiko, Okada Yoko, Ochi Masayuki, Nagai Tokihisa, Ohyagi Yasumasa, Tabara Yasuharu, Igase Michiya	4. 巻 7
2. 論文標題 Office-based simple frailty score and central blood pressure predict mild cognitive impairment in an apparently healthy Japanese population: J-SHIPP study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 46419 ~ 46419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep46419	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kohara Katsuhiko, Tabara Yasuharu, Ochi Masayuki, Okada Yoko, Ohara Maya, Nagai Tokihisa, Ohyagi Yasumasa, Igase Michiya	4. 巻 8
2. 論文標題 Habitual hot water bathing protects cardiovascular function in middle-aged to elderly Japanese subjects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8687 ~ 8687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26908-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tabara Yasuharu, the J-SHIPP and Nagahama study groups, Igase Michiya, Setoh Kazuya, Kawaguchi Takahisa, Okada Yoko, Ohara Maya, Takahashi Yoshimitsu, Kosugi Shinji, Ohyagi Yasumasa, Miki Tetsuro, Nakayama Takeo, Kohara Katsuhiko, Matsuda Fumihiko	4. 巻 41
2. 論文標題 Clinical significance of an elevated ankle-brachial index differs depending on the amount of appendicular muscle mass: the J-SHIPP and Nagahama studies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 354 ~ 362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0020-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kohara Katsuhiko, Okada Yoko, Ochi Masayuki, Ohara Maya, Nagai Tokihisa, Tabara Yasuharu, Igase Michiya	4. 巻 8
2. 論文標題 Muscle mass decline, arterial stiffness, white matter hyperintensity, and cognitive impairment: Japan Shimanami Health Promoting Program study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle	6. 最初と最後の頁 557 ~ 566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.12195	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Igase Michiya, Ohara Maya, Igase Keiji, Kato Takeaki, Okada Yoko, Ochi Masayuki, Tabara Yasuharu, Kohara Katsuhiko, Ohyagi Yasumasa	4. 巻 55
2. 論文標題 Skin Autofluorescence Examination as a Diagnostic Tool for Mild Cognitive Impairment in Healthy People	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 1481 ~ 1487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-160917	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tabara Yasuharu, Kohara Katsuhiko, Ochi Masayuki, Okada Yoko, Ohara Maya, Nagai Tokihisa, Igase Michiya	4. 巻 216
2. 論文標題 Association of office-based frailty score with hypertensive end organ damage in the J-SHIPP cross-sectional study	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 25 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2016.04.135	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 尾原麻耶、松本清香、田原康玄、白岡朗、岡田陽子、越智雅之、越智博文、伊賀瀬道也、小原克彦、大八木保政
2. 発表標題 末梢インスリン抵抗性および分泌低下は認知機能悪化を促進する
3. 学会等名 第60回日本老年医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾原麻耶、松本清香、田原康玄、白岡朗、岡田陽子、越智雅之、越智博文、伊賀瀬道也、小原克彦、大八木保政
2. 発表標題 末梢インスリン抵抗性および分泌低下は認知機能悪化を促進する
3. 学会等名 第60回日本老年医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾原麻耶、加藤丈陽、田原康玄、岡田陽子、越智雅之、千崎健佑、松本清香、伊賀瀬道也、小原克彦、大八木保政
2. 発表標題 一般中高年者における軽度認知障害と糖・インスリン代謝の解析
3. 学会等名 第57回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大八木保政、尾原麻耶、加藤丈陽、田原康玄、岡田陽子、越智雅之、千崎健佑、松本清香、伊賀瀬道也、小原克彦
2. 発表標題 一般中高年者における軽度認知障害と糖・インスリン代謝の解析
3. 学会等名 第58回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大八木保政、尾原麻耶、伊賀瀬道也
2. 発表標題 大学病院ドック受検者における認知機能と糖インスリン代謝の解析
3. 学会等名 第35回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----