

糖尿病に関するトピックス紹介 by 研究推進委員会 No. 1

糖尿病に関連するアルツハイマー病とインスリン経鼻投与による治療効果に関する最近の話題

神戸学院大学 武田真莉子

近年、糖尿病とアルツハイマー病が深く関連するというデータが動物実験ならびに疫学的な調査でも多数報告されています[1]。例えば、糖尿病に罹患していないアルツハイマー病患者の脳の海馬を調べた研究で、糖尿病ではないにもかかわらず脳内のインスリンの効きが悪く、神経細胞がグルコースを利用できなくなっていることが知られています。インスリン受容体は脳内では嗅球、視床下部、そして記憶に重要な海馬に高濃度に局在していますが、アルツハイマー病の初期には脳の海馬を含む領域で、インスリン濃度やインスリン受容体数が低下していることが知られています。疫学的な研究では、九州大の清原裕教授のグループによる久山町研究が良く知られています。この研究結果では、糖尿病およびその予備群の人は、耐糖能異常のない人に比べて 4.6 倍もアルツハイマー病になる危険性が高かったことが示されました[2]。近年の Meta-analysis でも糖尿病はアルツハイマー病の独立した危険因子であることが示されています[3]。

アルツハイマー病の成因仮説として代表的なものは、1) β アミロイド蛋白 ($A\beta$) が凝集して老人斑として沈着し蓄積され、やがて神経細胞を圧迫して壊死させる (アミロイド仮説) と、2) 神経細胞内にあるタウタンパク質がリン酸化により神経原線維となり、神経細胞を萎縮させる、というものです。この成因仮説に対し、インスリンは直接的に関係すると考えられています。まず 1) についてですが、インスリンを分解するインスリン分解酵素 (insulin degrading enzyme: IDE) はインスリンの他に、 $A\beta$ も基質として認識し分解します。しかし、高インスリン状態では IDE による $A\beta$ の分解量が相対的に低下するため、これが $A\beta$ の増加・蓄積につながるのではないかと考えられています。また、アルツハイマー病患者の脳内では IDE 自身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 $A\beta$ 量が増加している可能性も指摘されています[4]。2) については、脳内にインスリン抵抗性が生じると、神経細胞間のインスリン伝達物質の活性が低下し、それに伴って $A\beta$ 蓄積促進作用を持つ“グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 (GSK3)”を過剰に活性化させること、また GSK3 は、タウタンパクのリン酸化を生じさせ、神経原線維にしてしまう作用があることも知られています[5]。

このような背景から、アルツハイマー病の治療にインスリンが使えるのでは?と期待が高まりますが、通常注射で投与された外来のインスリンが脳血液関門を通過することはほ

とんどありません。一方、鼻腔からは脳に直接移行出来る経路があることが認められており、実際我々の研究グループも、経鼻インスリン投与で脳内にインスリンが到達したという証明を最近報告しました[6]。さて、米国では Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) コンソーシアムという研究機関があり、アルツハイマー型認知症治療薬とその評価方法の創出を目的として多数の中核病院と連携し、この領域で豊富な臨床試験を行っています。ADCS では NIH から資金提供を受けて“STUDY OF NASAL INSULIN TO FIGHT FORGETFULNESS”を行っており、そこで臨床試験が進められています。Dr. Craft がリードするこの臨床試験では、まず、アルツハイマー型認知症の初期あるいは、軽度認知障害患者に 4 ヶ月間、毎日インスリンを鼻腔から吸引してもらい、半年間の経過観察を行いました。その結果、低用量の経鼻インスリン療法を受けたグループの 8 割は、一つの物語の内容を 20 分後にも記憶し、認知機能も改善されていたという有望な結果が示されました。高用量のインスリンを投与されたグループでは、記憶の改善は見られなかったものの認知機能の改善が認められました[7]。さらに、健忘性軽度認知機能障害患者や軽～中等度アルツハイマー型認知症を有する 60 人が参加したプラセボ対照パイロット試験の結果、長時間作用型インスリン (insulin detemir) 経鼻投与が APOE ε 4 保有者に限って認知機能を改善したことが報告されています[8]。今現在は、Insulin (Humulin® RU-100) を用い、250 名の患者を対象にした大型臨床試験を進行中で、その結果が大変に期待されます。

このように、アルツハイマー病に対する『経鼻インスリン療法』の可能性が期待されますが、一方で経鼻投与経路からのインスリン量の微調節は簡単ではなく、長期投与での有効性や脳内のインスリンが過剰になった場合の副作用など、risk と benefit をしっかり検証していく必要があると考えます。

参考文献

- [1] Freiherr J, et al., CNS Drugs 27 (2013) 505–514.
- [2] 佐々木健介他, 第 23 回老年期認知症学会 (2011) 20-24.
- [3] Profenno LA, et al., 67 (2009) 505-512.
- [4] 武田 朱公他, 肥満研究 **16** (2010)192-195.
- [5] Pei JJ et al., J. Neurochem. Exp. Neurol. 56 (1997) 70-78. GSK
- [6] Kamei N and Takeda-Morishita M, Journal of Controlled Release 197 (2015) 105–110.
- [7] Craft S et al., Arch Neurol. 69 (2012) 29-38.
- [8] Claxton A et al., J Alzheimers Dis. 44 (2015) 897-906.