

平成 26 年度中山人間科学振興財団研究助成 活動報告書

研究テーマ：加齢に伴うインスリン抵抗性が脳機能に与える影響

氏名：石橋 賢士

所属：地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 神経画像研究チーム

1. 研究の背景と目的

加齢とともに、アルツハイマー型認知症 (AD) および糖尿病 (DM) の患者数は増加する^{1,2}。近年の研究から、DM は AD の危険因子であること³、高血糖およびインスリン抵抗性は認知機能低下の危険因子であること⁴、が明らかとなった。AD と DM の関連性について多くの研究が行われているが、その詳細は不明である。本研究では、positron emission tomography (PET) による in vivo 研究の視点から、AD と DM の機能的な関連性について言及する。

本研究の契機となった自験例を図 1 に示す⁵。軽度認知機能障害と診断された 70 歳男性に対し、血糖値 162mg/dl のとき (図 1A) と血糖値 106mg/dl のとき (図 1B) に FDG PET を用いて脳機能を測定した。高血糖時には、AD に類似した領域に脳機能低下がみられ (図 1C)、血糖の低下とともにその脳機能低下領域は消失した。この症例は、血糖値の上昇により脳機能が AD 様に低下することを示唆しており、我々は AD と DM を機能的に関連付ける現象と考えた。

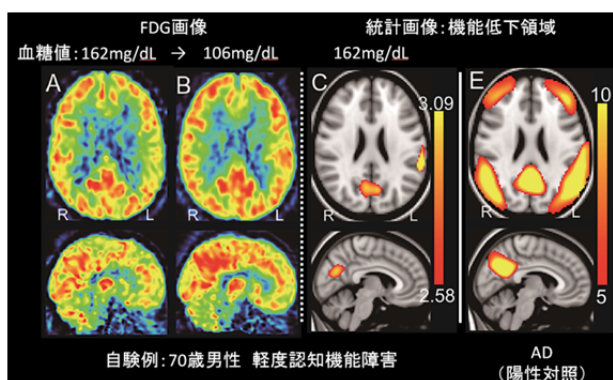


図 1：血糖値により変動する脳機能

高血糖では脳機能が低下し、そのパターンは AD と類似している。A・B：血糖値 162mg/dl と 106mg/dl の FDG 画像。C：血糖値 162mg/dl での脳機能低下領域。D：AD での脳機能低下領域。

本研究では、「糖代謝異常により脳機能が AD 様に低下する」と仮説を立て、AD 様の脳機能低下と加齢・グルコース・インスリン・インスリン抵抗性との関係を明らかにすることを目的とした。

2. 研究の方法と結果

本研究では、2つの in vivo PET 実験を行った。

実験 1. AD 様の脳機能低下が出現する血中グルコース濃度(血糖値)の閾値⁶

方法：

空腹時血糖値 80-110mg/dl の高齢者 51 名と AD 患者 17 名(年齢:67.4±9.7 歳)を対象とした。全ての高齢者は、MMSE : 27 点以上、CDR : 0.5 未満、ADL : 自立であり、認知機能は正常と判断した。空腹時血糖値により、正常群(80<血糖値<100mg/dl) : 31 名(年齢 : 68.1±6.2 歳)、軽度上昇群(100<血糖値<110mg/dl) : 20 名(年齢 : 72.2±4.6 歳)に分類した。AD 群は、陽性対照群として設定した。

脳機能は FDG PET により測定した。4 時間以上の絶食後、血糖値を測定して、150 MBq の FDG を静注した。静注の 45 分後から 6 分間の加算画像を作成して、FDG 画像とした。FSL(FMRIB Software Library)を用いて FDG 画像の処理を行い、SPM(Statistical Parametric Mapping)を用いて統計解析を行った。

統計解析は、軽度上昇群 vs 正常群、AD 群 vs 正常群でそれぞれ t 検定を行った。軽度上昇群 vs 正常群については、ボクセル閾値 : $P < 0.05$ FWE-corrected、クラスター閾値 : $k > 50$ voxels として、有意水準を設定した。

結果：

正常群と比較して、軽度上昇群で有意に脳機能が低下した領域 (FDG の集積が低下した領域)を図 2A に示す。AD 群では、楔前部/後部帯状回領域に高度な脳機能低下を認め、典型的な AD パターンを呈した(図 2B)。軽度上昇群で最も脳機能が低下したボクセル座標は(4mm、-74mm、36 mm)であり、楔前部に位置していた(図 2A)。そのピークボクセルを起点に楔前部を中心として、脳機能低下領域が拡がり、AD パターンに類似した所見を呈した。

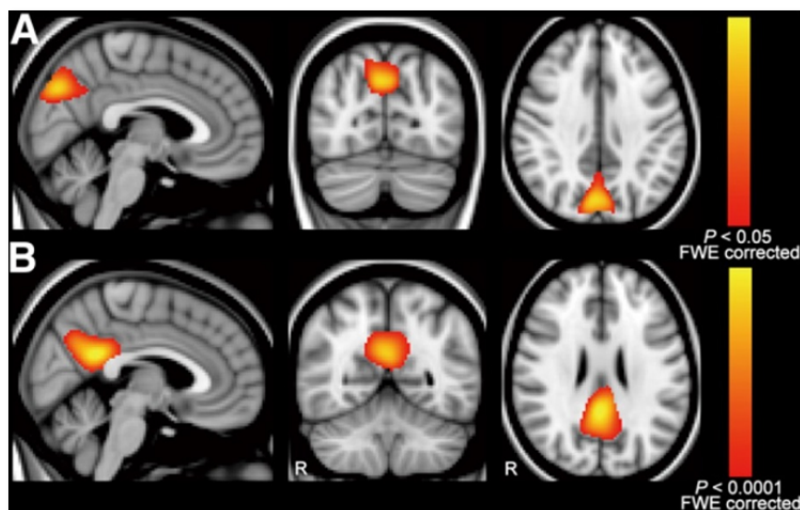


図 2 : 脳機能低下領域

A : 軽度上昇群 (100<血糖値<110mg/dl) vs 正常群 (80<血糖値<100mg/dl)、B : AD 群 vs 正常群
血糖値の軽度上昇による脳機能低下領域(A)が、AD における脳機能低下領域(B)と類似していることがわかる。

実験 2. AD 様の脳機能低下とグルコース・インスリン・インスリン抵抗性⁷

方法：

若年健常者 9 名 (年齢 : 22.3 ± 1.5 歳) を対象とした。脳機能は、FDG PET と H₂O PET を用いて測定した。

各々の被験者に対し、FDG PET を 2 回 (条件 1 と 2)、H₂O PET を 2 回 (条件 1 と 2) 施行した。条件 1 (絶食状態) : 4 時間以上の絶食後に血中グルコース濃度と血中インスリン濃度を測定して、FDG PET と H₂O PET の撮影を行った。条件 2 (糖負荷状態) : 50g のブドウ糖内服 (糖負荷) から 30 分後に血中グルコース濃度と血中インスリン濃度を測定して、FDG PET と H₂O PET の撮影を行った。

FDG 画像と H₂O 画像は FSL を用いて処理を行った。糖負荷が脳機能 (FDG 画像と H₂O 画像) に与える影響を、2 元配置分散分析を用いて、SPM による統計解析を行った。ボクセル閾値 : $P < 0.05$ FWE-corrected、クラスター閾値 : $k > 50$ voxels として、有意水準を設定した。

結果：

絶食状態での血液サンプルから、全ての被験者はインスリン抵抗性がないことを確認した。糖負荷状態では、絶食状態と比べて、有意に血中グルコース ($P = 0.002$, T value = 4.75) およびインスリン ($P < 0.001$, T value = 8.06) 濃度の上昇を認めた。

糖負荷により脳機能が低下した領域を図 3 に示す。楔前部/後部帯状回・側頭葉外側・前頭葉外側に有意な領域を認め (図 3B-D)、AD で脳機能低下が生じる領域と類似していた (図 4)。

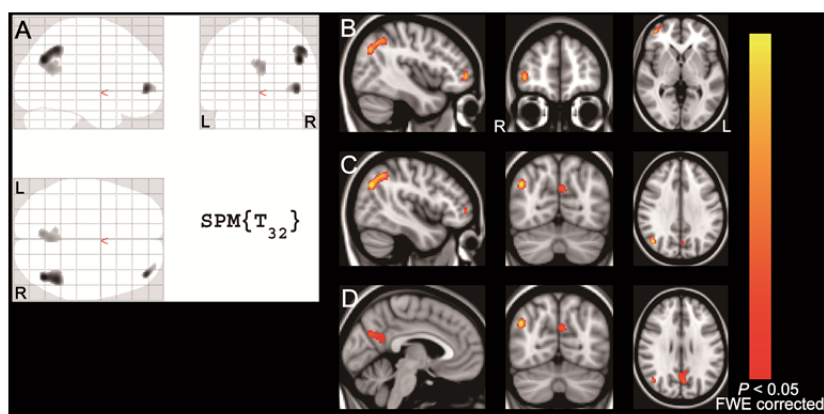


図 3: 糖負荷により脳機能が低下した領域

A : SPM glass brain

B-D: 脳機能が低下した領域は AD 関連領域 (図 4) に類似していた。

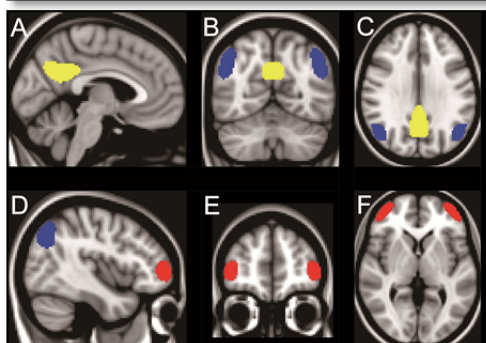


図 4 : AD における脳機能低下領域

黄 (A-C) : 楔前部/後部帯状回、青 (B-D) : 側頭葉外側、赤 (D-E) : 前頭葉外側

3. 考察

実験 1 と実験 2 から、①認知機能が正常な健常者において、血中グルコースおよびインスリン濃度上昇により、楔前部/後部帯状回を中心に脳機能が低下し、そのパターンが AD に類似すること、②この現象は、血中グルコース濃度：100-110mg/dl 程度の減少でも生じること、③この現象は、インスリン抵抗性がなくても生じること、④この現象は、高齢者にも若年者にも生じること、が示された。

楔前部/後部帯状回は、AD における脳機能低下とアミロイド沈着の中心領域であるとともに default mode network (DMN) と呼ばれる領域の中心でもある。DMN とは、「安静時に神経細胞レベルでの活動性が高まり、何かに注意を向けた時にその活動時が減弱する」ことを特徴とした脳のネットワークの呼称であり、認知機能の制御に重要な役割を果たしている⁸。AD における脳機能低下領域とアミロイド沈着の分布は DMN と類似しており、AD 患者では DMN の機能が低下する⁹。さらに DM 患者でも DMN の機能が低下していると報告されている¹⁰。この DMN における AD と DM に共通した脆弱性を踏まえて、我々は AD と DM の機能的な関連性について、「血中グルコース・インスリン濃度上昇により、DMN を介した楔前部/後部帯状回領域の機能低下が生じ、認知機能低下へと至る」と推測した。

4. まとめ

血中グルコースおよびインスリン濃度の上昇により、脳機能は AD 様に低下することを示した。この現象は、AD と DM の機能的な関連性を表している可能性がある。

謝辞

本研究を支援して下さった東京都健康長寿医療センター神経画像研究チームおよび社会参加と地域保健研究チームの皆様に深謝申し上げます。

参考文献

1. Wada-Isoe K, Uemura Y, Nakashita S, et al. Prevalence of dementia and mild cognitive impairment in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra* 2012;2:190-199.
2. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for

diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes care* 2010;33:562-568.

3. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 2011;77:1126-1134.

4. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460-2469.

5. Ishibashi K, Miura Y, Oda K, Ishiwata K, Ishii K. Alzheimer's disease-like pattern of ^{18}F -FDG uptake during a hyperglycemic state and negative ^{11}C -PiB binding in a patient with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2014;42:385-389.

6. Ishibashi K, Onishi A, Fujiwara Y, Ishiwata K, Ishii K. Relationship Between Alzheimer Disease-Like Pattern of ^{18}F -FDG and Fasting Plasma Glucose Levels in Cognitively Normal Volunteers. *J Nucl Med* 2015;56:229-233.

7. Ishibashi K, Kawasaki K, Ishiwata K, Ishii K. Reduced uptake of ^{18}F -FDG and ^{15}O -H₂O in Alzheimer's disease-related regions after glucose loading. under review.

8. Anticevic A, Cole MW, Murray JD, Corlett PR, Wang XJ, Krystal JH. The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends Cogn Sci* 2012;16:584-592.

9. Cha J, Jo HJ, Kim HJ, et al. Functional alteration patterns of default mode networks: comparisons of normal aging, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 2013;37:1916-1924.

10. Musen G, Jacobson AM, Bolo NR, et al. Resting-state brain functional connectivity is altered in type 2 diabetes. *Diabetes* 2012;61:2375-2379.