

中山人間科学財団活動報告書 2014

2014（平成 26）年度研究助成

**糖尿病性認知症の新規危険因子テストステロン低下を介した
病態機序の解明と新たな治療戦略の確立**

千丸貴史

京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学

1. 研究の背景・目的

2013年の厚生労働省発表では、認知症を有する高齢者数は462万人と推定され、予想を大きく上回る結果となっている。

糖尿病患者は認知症発症リスクが約2-4倍へ上昇することが報告されており、糖尿病に合併した認知症（糖尿病性認知症）は社会的問題となりつつある。最近の研究から糖尿病性認知症の病態形成過程に、脳内インスリン抵抗性・高インスリン血症による神経細胞の代謝障害が関与していることが指摘されているが¹⁾、詳細な分子機構の解明や病態に基づいた治療法の確立は得られていない。

認知機能障害の一因として、加齢に伴うテストステロン低下との関連が示唆されている。テストステロンの神経防護機能として、テストステロンが皮質ニューロンからのアミロイドβ分泌抑制を介し神経毒性を低下させることが報告されている²⁾。しかしながら、糖尿病性認知症とテストステロン低下との関連を検討した研究はない。

われわれはこれまでにテストステロン低下と糖代謝異常の関連についての基礎・臨床報告や^{3), 4)}、糖尿病性認知症と血圧管理に関する臨床報告⁵⁾を行ってきた。本研究では、糖尿病性認知症の病態形成におけるテストステロン低下の関連およびその分子機構を明らかにし、糖尿病性認知症の新たな予防・治療法確立の礎とすることを目的とする。

2. 研究計画

【In vivo experiments】

【動物】

- コントロール (C57BL/6)
- 肥満・糖尿病モデル (db/db)

【処置】

- 擬似処置 (コントロール)
- 精巣摘出 (テストステロン低下)
- 精巣摘出+テストステロン補充

【飼料】

- 通常食、高脂肪食

【認知機能評価】

- Barnes迷路試験
ラットやマウスが暗く囲われた場所を好み明るく開けた場所を嫌う性質を利用した迷路課題により、空間学習能力（空間記憶・参照記憶）を評価する（右図）。



Lafayette Instrumentより引用

【血液・組織生化学】

- 代謝関連ホルモン測定
- サイトカイン測定
- ブドウ糖負荷試験
- インスリン負荷試験

【病理組織学】

- アミロイドβ免疫染色

- ビデオカメラ運動解析システム
ゴールに到達するまでの時間と経路を測定し、空間認知能力を評価する。

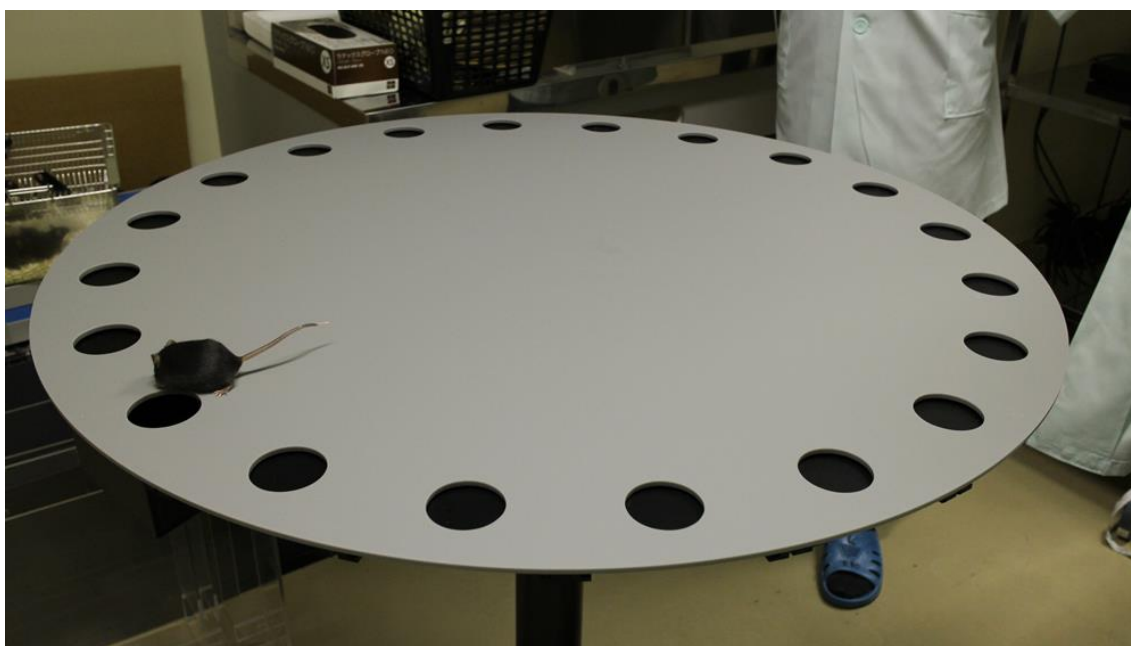
糖尿病モデルとして db/db マウスを用い、テストステロン低下モデルとして精巣摘出を実施する。認知機能評価として、ビデオカメラ運動解析システムを用いた Barnes 迷路試験を実施する。

さらに、Ex vivo 実験として、マウスよりミクログリアを抽出し活性化の評価を行う。

3. 現在までの進展状況と今後の展望

高脂肪食を投与した WT マウス、db/db マウスともに精巣摘出により体重増加およびブドウ糖負荷試験による耐糖能障害の悪化を認めた。テストステロン低下による糖代謝障害の増悪が示唆される。

現在ビデオカメラ運動解析システムを用いた Barnes 迷路試験により、認知機能評価を行っている（下図）。



今後さらに解析をすすめ、テストステロン低下と糖尿病性認知症の関連について報告させていただく。

4. 謝辞

本研究の遂行にあたり、公益財団法人 中山人間科学振興財団より研究助成をいただきましたことを深く感謝申し上げます。

5. 引用文献

著者名： 論文名、雑誌名 卷数（号数）：開始頁－終了頁（発行年）

- 1) Craft S: Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Current Alzheimer Research* 4 (2): 147-152 (2007).
- 2) Mitsushima D, Takase K, Funabashi T, Kimura F: Gonadal steroids maintain 24 h acetylcholine release in the hippocampus: organizational and activational effects in behaving rats. *The Journal of Neuroscience* 29 (12): 3808-3815 (2009).
- 3) Senmaru T, Fukui M, Okada H, Mineoka Y, Yamazaki M, Tsujikawa M, Hasegawa G, Kitawaki J, Obayashi H, Nakamura N: Testosterone deficiency induces markedly decreased serum triglycerides, increased small dense LDL, and hepatic steatosis mediated by dysregulation of lipid assembly and secretion in mice fed a high-fat diet. *Metabolism* 62 (6): 851-860 (2013).
- 4) Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Kadono M, Mogami S, Hirata C, Ichio N, Wada K, Hasegawa G, Yoshikawa T: Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26 (6): 1869-1873 (2003).
- 5) Matsumoto S, Fukui M, Hamaguchi M, Ushigome E, Kadono M, Matsushita K, Fukuda T, Mitsuhashi K, Majima S, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N: Clinical characteristics of patients who report incorrect data of home-measured blood pressure. *Diabetes Care* 37 (2): e24-25 (2014).