トピックス

Ⅲ. 認知症

1. 生活習慣病のコントロールによる認知症予防

里 直行

要 旨

生活習慣病がAlzheimer病 (AD) 患者における認知機能を修飾する機序は血管因子と代謝因子に分けられ、さらに可逆的、不可逆的なものに分けられる。可逆的な血管因子として脳血管反応性が、不可逆的なものとして脳血管病変がある。一方、可逆的な代謝因子として低血糖・高血糖によるもの、不可逆的なものとしてAD病理への影響がある。

〔日内会誌 103 : 1815~1822, 2014〕

Key words beta-amyloid, tau, vascular factor, metabolic factor

はじめに

認知症は高齢化を迎える現代社会において 65 歳以上の 14% が罹患しており、予防・治療法の開発が迫られている。中でも Alzheimer 病 (AD) は認知症の約半数以上を占める。AD には家族性と孤発性があるが、後者が 95% 以上である。孤発性 AD の先天的危险因子として APOEε4 (apolipoprotein Eε4) が挙げられ、その機序は老人斑の形成促進と考えられている。一方、後天的危険因子として加齢・糖尿病・中年期の高血圧などが挙げられる。AD の原因とされる β アミロイド (Aβ) に対する予防・治療法の確立が難渋している現在、後天的危険因子が AD の危険因子で

ある機序に基づく予防・治療法の開発が求められている。アミロイド PET (positron emission tomography) やタウ PET による発症前 AD の検出が試みられようとしており、これはより早期からの介入、すなわち先制医療を目指したものである。

1. 生活習慣病が AD 患者における認知機能を修飾する 4 つの因子

生活習慣病が AD 患者における認知機能を修飾する機序は血管因子と代謝因子に分けられ、さらに可逆的、不可逆的なものに分けられる (図 1)¹⁾。可逆的な血管因子として脳血管反応性が、不可逆的なものとして脳血管病変がある。一方、

大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学、同 老年・腎臓内科学

Neurological Common Diseases in the Super-Elder Society, Topics : III. Dementia ; 1. Prevention of dementia by the control of non-genetic risk factors.

Naoyuki Sato : Department of Clinical Gene Therapy, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan and Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan.

トピックス

図 1. Alzheimer病 (AD) における認知機能に対する生活習慣病による修飾機序 (文献1より改変引用)

生活習慣病がADの認知機能を修飾する機序は血管因子と代謝因子に分けられ、それぞれ短期と長期の作用に分けられる。その因子のcontributionは患者により、様々である。

可逆的な代謝因子として低血糖・高血糖によるもの、不可逆的なものとしてAD病理への影響がある。さらに因子間での相互作用も存在する。

2. Alzheimer病

ADについて簡単に述べる。ADは1906年にAlois Alzheimerにより、最初に症例報告された認知機能障害を主症状とする疾患であり、海馬・側頭葉を中心とした脳萎縮を認め、顕微鏡的には老人斑、神経原線維変化、神経細胞死を呈する。そして1984年に老人斑に沈着しているAβという40アミノ酸前後のペプチドが発見され、そしてこのペプチドのシーケンスをもとにアミロイド前駆体蛋白のcDNA (complementary deoxyribonucleic acid)が単離された。さらに驚くべきことに1992年に家族性ADの家系においてアミロイド前駆体蛋白遺伝子変異が見つかったことから、AβがAD発症・進展メカニズムの最

上流にあるとするアミロイド・カスケード仮説が提唱されるに至った。現在、このアミロイド・カスケード仮説の各ステップを治療標的として疾患修飾薬disease-modifying drugが開発されているわけであるが、特にAβをターゲットにした治療薬はその切断酵素やAβそのものを標的にした薬が複数、現在臨床試験中である。最近ではAβは症状が表に出る10年以上も前から蓄積し始めることから、無症状でもAβの蓄積を検出し、その段階から予防・治療を行おうとする先制医療の考え方が生まれてきている。

3. Alzheimer病の先天的危险因子

ADの95%は弧発性であり、その原因として先天的な遺伝因子 (APOEε4 など) や後天的危険因子が知られている。脂質の運搬を担うアポ蛋白APOEの多型ε4がADの遺伝因子であることは1990年代前半に明らかにされた。APOEε4を1アレル持つとADの発症リスクが3倍に、2つ持つと10倍になるという非常に強力な遺伝因子である。APOEε4を持つと健常者においてもアミロイドPETにおいてシグナルの増強が促進されていることから、老人斑の形成に促進的に働くことが示唆されている。さらに最近ではAPOEに加えて他の脂質代謝に関する遺伝子 (APOJ)、免疫系に関与した遺伝子 (CR) や細胞内タンパク輸送に関与した遺伝子 (CLU) などとも先天的な危険因子として挙げられている。

4. Alzheimer病の後天的危険因子

1) 糖尿病

the Rotterdam Studyにおいて糖尿病はADの発症リスクを2倍に増加させることが報告されており²⁾、久山町研究においても耐糖能異常はADの発症を2~4倍に増加させることが報告されている。さらにメタ解析においても糖尿病はAD

図2. 糖尿病合併Alzheimer病マウス (APP+ob/ob) の作成と空間認知機能の解析 (文献6より改変引用)

A. ADモデルマウス (APP⁺) と糖尿病合併ADマウス (APP⁺ob/ob).

B. APP⁺ob/obの認知機能障害 (Morris水迷路)

APP⁺ob/obは生後8週という非常に早期に認知機能障害を認めた。この週齢では糖尿病を合併しないADマウスは認知機能障害を呈さない。

の発症危険因子であることが支持された³⁾。しかし、糖尿病がADの発症リスクを増加させる機序に関しては解明および理解が十分でない。久山町研究では75gブドウ糖負荷試験を施行した後 (平均15年)、剖検時における老人斑などのAD病理を検討したところ、インスリン抵抗性の存在は老人斑の出現の有無と相関していた⁴⁾。一方、Kalariaが行ったレビュー⁵⁾においてはAD患者の剖検脳を用いた臨床研究のメタ解析では、糖尿病の存在は老人斑集積レベルを変化させないことが報告されており、一見すると反駁している。「糖尿病がADの発症リスクを増加させる機序が老人斑の形成前後で異なる」のではないかと考えられた。

(1) 糖尿病合併ADモデルにおける認知機能の低下と脳における変化

我々は「老人斑形成後におけるADに対する糖尿病の影響」を調べるため、ADと糖尿病の掛け合わせマウスを作製し、その病態解析を行った (図2, 図3)。その結果、ADと糖尿病の掛け合

わせマウスにおいては認知機能障害が早期より認められた (図2)⁶⁾。次に、脳血管を取り出しAβ蓄積を検討したところ、驚いたことに糖尿病合併ADモデルマウスでは従来のADモデルマウスに比較し、脳血管へのAβ蓄積が顕著であった (図3A)。

さらに糖尿病合併ADマウスの神経細胞におけるインスリン・シグナリングの低下を見出した (図3B)。また、この脳内インスリン・シグナル⁷⁾は神経細胞の糖代謝やシナプス機能に重要な役割を果たしているとの報告が複数存在する。重要なことに、脳内インスリン・シグナリングを欠損させるとAβが低下する一方で、タウのリン酸化は促進し神経原線維変化は増加する方向に働く、すなわち2大AD病理に対しては全く逆方向の影響を持つことが想定されている。脳内のインスリン・シグナル低下がADの病理過程なのか、あるいはそれに対する生体の防御反応なのかを明らかにする必要がある。

トピックス

図 3. 糖尿病合併ADマウスの脳における表現型 (文献6より改変引用)

- A. 脳血管アミロイド蓄積：ADモデルマウス (APP⁺) に比し、血管のAβ蓄積が糖尿病合併ADマウス (APP⁺-*ob/ob*) において増強していた。
- B. 脳内インスリン・シグナル：糖尿病合併ADマウス (APP⁺-*ob/ob*) において他の3群に比し、脳内インスリン・シグナルが低下している。PIP3, phosphatidylinositol (3, 4, 5)-triphosphate.

(2) 糖尿病関連モデルにおけるタウ・リン酸化の亢進

前述のとおりAD剖検脳の複数の研究において糖尿病の有無で老人斑と同じく神経原線維変化の程度に差がないことが報告されているが、こ

の結果は神経原線維変化がプラトーに達しているところを見ているのかも知れない。実際、糖尿病モデル動物ではタウのリン酸化の亢進が複数報告されている。たとえばストレプトゾシンを用いたI型糖尿病モデルマウスや*db/db*マウスに

表. 運動の介入による認知機能改善効果を検討したランダム化比較試験(里 認知症診療Q&A92 中外医学社)

対象	介入	結果	論文
認知症のない高齢者 (120名)	40分の歩行をする群としない群	歩行した群では有意に海馬のサイズが保たれ、認知機能の改善を認めた	Erickson KI, et al. <i>PNAS</i> (2011) ⁸⁾
認知症ではないが、物忘れを自覚している50歳以上の人 (170名)	運動群 (50分の歩行を週3回) と通常のケア群	運動群において、認知機能の改善を認めた	Lautenschlager, et al. <i>JAMA</i> (2008) ⁹⁾
耐糖能障害のある高齢者 (33名)	有酸素運動をする群とストレッチのみをする群	有酸素運動群において遂行機能に改善を認めた	Baker LD, et al. <i>J Alzheimers Dis</i> (2010) ¹⁰⁾
認知症のない女性高齢者 (155名)	レジスタンス運動 (週1なし2回) とバランス運動	レジスタンス運動群において遂行認知機能に改善を認めた	Liu-Ambrose et al. <i>Arch Intern Med</i> (2010) ¹¹⁾

においてもタウのリン酸化の亢進が報告されている¹⁴⁾。このように糖尿病関連モデルマウスにおいてタウのリン酸化の亢進が多く報告されており、糖尿病によりタウ病変が促進され得ることが示唆される。

(3) ADが糖尿病病態を修飾する可能性

糖尿病があるとADが増悪することについて述べたが、逆に糖尿病合併ADモデルにおいてADが糖尿病の病態を悪化させることをも我々は見出した^{6,7)}。すなわちADと糖尿病の間に悪循環の関係があることが示唆された。実地臨床においても認知症による糖尿病薬の飲み忘れや過食が糖尿病コントロールを悪化させることはしばしば経験することであり、「糖尿病とADの悪循環」という概念は臨床上重要であると思われる。

(4) 運動による認知機能への介入試験

現在のところランダム化比較試験で有効性を示した根本治療薬disease modifying drugはない。しかし、身体運動はランダム化比較試験において認知機能の改善効果が示されている(表)。認知症のない高齢者を定期的な歩行をする群としない群に振り分けたところ、歩行した群では、歩行しない群に比べ認知機能の改善を認めている^{8~10)}。またレジスタンス運動(筋肉に抵抗をかける運動、週1~2回)も認知機能に改善を認めたとする報告がある¹¹⁾。これらの結果の機序のひとつとして運動による直接的な脳への刺激効果

に加え、全身のインスリン抵抗性の改善を介した間接的な認知機能への効果も考えられる。

2) 高血圧とAlzheimer病

ADの患者では血圧を調節する脳の部位の障害が既に起こっている為、むしろ血圧は下がっているとの報告があるが、中年期の高血圧はADの発症リスクを高めるとの報告が複数ある^{12~14)}。また、高血圧患者の剖検脳ではADの特徴的な病理である老人斑と神経原線維変化が増加しているとの報告がある。Syst-Eur研究ではカルシウム拮抗薬を中心とした降圧療法が脳血管性認知症のみならず、ADの発症を抑制することが示された。また、レニン・アンジオテンシン系(RAS系)の降圧薬では脳移行性のあるアンジオテンシン変換酵素阻害薬が高血圧を伴う中等度のAD患者の認知機能の低下を抑制したとの1年のフォローアップによる報告があった。ただ、アンジオテンシン変換酵素はAβを分解するとの報告があるが、ヒトの臨床において実際に脳内のAβを蓄積させてしまうのか、今後明らかにする必要があると思われる。アンジオテンシン受容体拮抗薬に関しては、抗Aβ効果を介してADモデルマウスの老人斑の形成を抑制し認知機能障害を改善したとの報告がある。我々もアンジオテンシン受容体拮抗薬はADモデルマウスにおける認知機能を改善させることを確認しており、メカニズムとしてはAβによる脳血管の酸化ストレス

トピックス

図4. スタチンのAβ低下作用の機序（文献23より改変引用）

スタチンはAβの産生抑制のみならず、同時にAβのクリアランスを増加させることを見出した。

を軽減させ、脳血管反応性を改善させる知見を得ている¹⁵⁾。高血圧は血管病変・白質病変を増加させ、ADにおける認知機能を修飾すると考えられるため、中年期からの降圧療法は認知症発症を遅らせる可能性がある。

3) 脂質異常症とAD

糖尿病、高血圧はADの発症危険因子であることが多くの研究により支持されているが、脂質異常症に関しては見解が一致していない。その理由として脂質異常症は脳血管障害の危険因子であるため、ADの病態を修飾し得ると考えられるが、心血管・脳血管イベントを増加させることにより、AD修飾作用が隠されている可能性もあると考えられる。また逆に、70歳以降の高齢者では高コレステロール血症はその後の認知症のリスクを減らすとの報告もあり¹⁶⁾、年齢による介入の使い分けが必要である可能性をも示唆する。また一昨年春、スタチン服用と認知力への影響に関してFDA (Food and Drug Administration) から報告があったが、それは75歳以上の高齢者における脂質管理の開始について注意を

促すものであり、今後は本病態の解明が必要であろう。

4) スタチンとAD

FDAによる報告について先程触れたが、それは75歳以上においてスタチン服用を開始した患者に可逆的な認知障害が発症したことに対するものである。その病態把握と発生機序に関しては、スタチン服用者の数を鑑み、今後早急に明らかにしていく必要がある。この事実を十分に踏まえた上で、スタチンとADに関して我々が行ってきたAβに対する効果の知見について紹介する。2000年ごろにWolozinやJickのグループにより、スタチンを服用していた人はADの発症頻度が少ないという後ろ向きコホート研究の報告がなされていた^{17, 18)}。さらに、2009年において前向きコホート研究であるRotterdam Studyにおいて、スタチン服用者ではAD発症率が、約半分にすることが報告された¹⁹⁾。一方、軽度～中等度ADを対象としたランダム化臨床試験でアトロバスタチンは約1年半の投与により認知機能を改善することができなかった(LEADe, Lipitor's Effect

in Alzheimer's Dementia)²⁰⁾。これら臨床試験の結果は一見矛盾しているように見えるがスタチンは予防効果はあるが治療効果はないという解釈も可能である。もし、スタチンにAD予防効果があるとすれば、機序は何なのかについて、我々は論理的な裏打ちができるかbiomedicalな研究を行った。

スタチンにA β 低下作用があることが複数のグループにより報告されていたが、報告によってはスタチンの投与量が多く、神経毒性によりA β 低下作用が出現しているのではないかという疑問があった。そこで我々は臨床に用いられている容量を動物に換算した量を用いて、A β に対する作用を*in vivo*で明らかにすることを試みた(図4)^{21~23)}。その結果、我々はA β のもとになる前駆体amyloid precursor protein carboxy-terminal fragment (APP-CTF) が蛋白分解の場であるライソゾームへと輸送がスタチンにより促進されていることを見出した。このAPP-CTFの分解促進はA β の前駆体の分解促進を意味するため、A β の産生を抑制することになる。あらゆるタンパクはその産生とクリアランスのバランスによりその絶対量が決定される。さらにスタチンはA β の産生抑制のみならず、同時にA β のクリアランスを増加させることを見出した²³⁾。このクリアランスの増加にはAPOE受容体の一つであるLRP (LDL (low density lipoprotein) receptor-related protein)-1 増加が寄与している可能性が示唆された。さらにこのスタチンによるA β の産生およびクリアランスの制御の上流には、HMG (3-hydroxy-3-methylglutaryl) 還元酵素阻害を介したイソプレニル化抑制が共通に関与していることが判明し、スタチンはA β の産生およびクリアランスの制御を介して、脳内A β 量を低下させることでAD発症抑制に寄与している可能性が示唆された。スタチンのAD発症予防効果を示す大規模で長期間のランダム化比較試験を組むことは倫理的な観点、すなわちスタチンによる脳心

管のイベント抑制効果を考えると非スタチン群が不利益を被ることが予測されるため、事実上困難であろう。しかし、現在、世界中で3,000万人の患者がスタチンを服用しているがそういった脳心血管のイベント抑制に加え、脳内でA β 量を低下させる効果を期待できているのではないかと筆者は考えている。小規模かつ短期間でも良いのでアミロイドPETやタウPETやMRIを用いたスタチンのAD病理抑制効果を明らかにするランダム化比較試験が望まれる。

おわりに

現在ADの危険因子として糖尿病、高血圧が注目されつつある。糖尿病や高血圧といった生活習慣病がAD患者における認知機能を修飾する機序は血管因子と代謝因子に分けられ、さらに可逆的、不可逆的なものに分けられる。可逆的な血管因子として脳血管反応性が、不可逆的なものとして脳血管病変がある。一方、可逆的な代謝因子として低血糖・高血糖によるもの、不可逆的なものとしてAD病理への影響がある。糖尿病がAD病理を修飾する機序は①インスリン抵抗性による老人斑形成の惹起、続いて②A β 毒性に対する生体防御反応の糖尿病による破綻が考えられる。運動・食事や薬剤によるインスリン抵抗性・糖尿病の改善によるAD発症・進展の予防効果が期待される。また高血圧は血管病変・白質病変を介してADを修飾すると考えられ、中年期から血圧の管理が有効である可能性がある。最近のイメージングの進歩により、アミロイドPET、タウPETやMRIを用いて、老人斑、神経原線維変化、脳萎縮のADの病理学的特徴が患者さんの脳において検出できるようになってきた。これらのイメージングを用いたADに対する生活習慣病の影響が明らかになると予想される。さらに発症前ADに対するA β に対する介入に加え、運動などによるインスリン抵抗性の予防

トピックス

や糖尿病薬による糖尿病の適切な管理、降圧薬や運動による高血圧の管理やスタチンによる治療もAD発症・進展の予防につながる可能性が考えられ、アミロイドPET、タウPETやMRIといったバイオマーカーを用いたAD病理抑制効果を明らかにするランダム化比較試験が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：里 直行：講演料(武田薬品工業)、寄付講座(アンジェスMG、塩野義製薬、第一三共、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノバルティスファーマ)

文 献

- 1) Sato N, Morishita R: Roles of vascular and metabolic components in cognitive dysfunction of Alzheimer disease: short- and long-term modification by non-genetic risk factors. *Front Aging Neurosci* 5: 64, 2013.
- 2) Ott A, et al: Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 53(9): 1937-1942, 1999.
- 3) Kopf D, Frolich L: Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: a systematic review of prospective trials. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 16 (4): 677-685, 2009.
- 4) Matsuzaki T, et al: Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama Study. *Neurology* 75 (9): 764-770, 2010.
- 5) Kalaria RN: Neurodegenerative disease: diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 5 (6): 305-306, 2009.
- 6) Takeda S, et al: Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and Abeta deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (15): 7036-7041, 2010.
- 7) Sato N, et al: Role of insulin signaling in the interaction between Alzheimer disease and diabetes mellitus: a missing link to therapeutic potential. *Curr Aging Sci* 4: 118-127, 2011.
- 8) Erickson KL, et al: Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 (7): 3017-3022, 2011.
- 9) Lautenschlager NT, et al: Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *Jama* 300 (9): 1027-1037, 2008.
- 10) Baker LD, et al: Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 22(2): 569-579, 2010.
- 11) Liu-Ambrose T, et al: Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 170 (2): 170-178, 2010.
- 12) Launer LJ, et al: The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 274(23): 1846-1851, 1995.
- 13) Skoog I, et al: 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 347 (9009): 1141-1145, 1996.
- 14) Takeda S, et al: The renin-angiotensin system, hypertension and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease: new therapeutic potential. *Front Biosci* 13: 2253-2265, 2008.
- 15) Takeda S, et al: Angiotensin receptor blocker prevented beta-amyloid-induced cognitive impairment associated with recovery of neurovascular coupling. *Hypertension* 54 (6): 1345-1352, 2009.
- 16) Mielke MM, et al: High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* 64 (10): 1689-1695, 2005.
- 17) Wolozin B, et al: Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 57(10): 1439-1443, 2000.
- 18) Jick H, et al: Statins and the risk of dementia. *Lancet* 356 (9242): 1627-1631, 2000.
- 19) Haag MD, et al: Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(1): 13-17, 2009.
- 20) Feldman HH, et al: Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 74 (12): 956-964, 2010.
- 21) Kurinami H, et al: Prevention of amyloid beta-induced memory impairment by fluvastatin, associated with the decrease in amyloid beta accumulation and oxidative stress in amyloid beta injection mouse model. *Int J Mol Med* 21 (5): 531-537, 2008.
- 22) Shimamura M, et al: Delayed postischemic treatment with fluvastatin improved cognitive impairment after stroke in rats. *Stroke* 38 (12): 3251-3258, 2007.
- 23) Shinohara M, et al: Reduction of brain beta-amyloid (Abeta) by fluvastatin, a hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor, through increase in degradation of amyloid precursor protein C-terminal fragments (APP-CTFs) and Abeta clearance. *J Biol Chem* 285(29): 22091-22102, 2010.