

<特集「糖尿病診療 他科との連携 診断と治療 Update」>

認知症と糖尿病

笠井高士*

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学

Dementia and Diabetes Mellitus

Takashi Kasai

*Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

糖尿病 (DM) が血管性認知症だけでなくアルツハイマー病 (AD) の危険因子となることが多くの臨床疫学研究において示されている。特に久山町研究は生前のインスリン抵抗性の存在が死後病理におけるアミロイド沈着と関連することを示した点で本研究領域に対する貢献が大きい。DM による AD 発症メカニズムは細胞および動物モデルを用いた実験において詳しく検討されており、主として神経細胞レベルでのインスリン抵抗性、DM による細小動脈硬化、低血糖発作などが重要な役割を演じていることが明らかになっている。DM 患者の認知機能低下の予防には血管リスクの包括的管理が重要視されている。現時点では認知機能低下の予防に対して特に推奨されている DM 治療薬や血糖管理戦略はないが、低血糖を避けるべきであることに関しては多くの研究者が同意している。一方で、基礎研究から明らかになってきた DM による AD 発症メカニズムは、経鼻インスリン療法やインスリン感受性改善薬などの DM 治療薬が AD の進行防止 (病態修飾) 薬として期待し得ることを示唆している。実際に複数の臨床研究が遂行中であるが、これらの結果については今後の研究の蓄積が待たれる。

キーワード：認知症，糖尿病，アルツハイマー病。

Abstract

Epidemiological studies have shown strong evidence that diabetes mellitus (DM) increases risks of not only vascular dementia (VaD) but also Alzheimer disease (AD). Hisayama study significantly contributed to “the relationship between AD and DM” by showing that insulin resistance during life associates with amyloid accumulation in postmortem examination. Mechanisms of AD progression due to DM have been well investigated in “cell biological study” and animal experiments. A number of studies suggest that insulin resistance of neuron, small vessel disease, as well as hypoglycemic episodes play cardinal roles in pathogenesis of AD or cognitive decline in DM. Comprehensive management of vascular risk factors is important to prevent cognitive decline in patients with DM. Although any specific treatment or treatment strategy for diabetes to prevent dementia has not been recommended, many researchers agree that hypoglycemia should be avoided. Based on the mechanisms of progression of AD under DM

平成29年 8 月21日受付

*連絡先 笠井高士 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
kasaita@koto.kpu-m.ac.jp

condition, anti-diabetic medications like inhaled insulin therapy and insulin sensitizers are expected as disease modifying therapies against AD, but further investigation is needed to validate these findings.

Key Words: Dementia, Diabetes mellitus, Alzheimer disease.

はじめに

世界的でも類を見ない急速な高齢化の進行の結果、本邦において認知症を有する高齢者は指数関数的に増加し社会制度の存続を脅かしている。高齢者における認知症は主としてアルツハイマー型認知症 (AD) と血管性認知症 (VaD) が大部分を占め、本稿の主題である糖尿病 (DM) は従来、VaD の危険因子であると理解されてきた。しかし近年では多くの臨床疫学研究が DM は AD の発症・進展にも重要な役割を果たしていることを明らかにしている。この疫学的事実の背景病態に関しては不明な部分が多いが、いくつかの仮説が提唱されている。本稿では DM と AD の関連に関する臨床疫学的知見を紹介し、実験的に明らかになってきた病態メカニズム、さらにはこれらを基にした新しい AD 治療戦略の可能性について紹介する。

糖尿病患者における アルツハイマー病発症リスク

ホノルルアジア加齢研究¹⁾、ロッテルダム研究²⁾、ロチェスター研究³⁾、久山町研究⁴⁾などの国内外の主要な住民対象コホート研究は 1990 年台後半から 2000 年台前半にかけて、DM が VaD だけでなく AD に対しても危険因子であることを報告してきた。一部には相反する報告も存在していたが 2009 年頃に行われたシステムチックレビューとメタ解析によって、DM を有することが AD 発症に対して有意な危険因子 (相対危険度=1.39) であることが確認され、2010 年頃にはこの事実は疫学領域において広く受け入れられるようになった⁵⁾⁶⁾。

一方でこうした疫学研究結果は AD・VaD の診断を臨床診断に依拠していたため『VaD を AD と誤診していた可能性』や、『AD と診断された患者に非アルツハイマー型認知症を含んで

いた可能性』を排除できない点に限界を有していた。このため『AD 病理* が真に DM と関連しているか?』という疑問に対して明確な結論を与えることは非常に困難な課題であった¹⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾。しかしながら、長期間にわたる詳細な観察と非常に高い剖検率を特徴とする久山町研究がその病理学的検討において糖尿病関連要因、特にインスリン抵抗性がアミロイド沈着に強く関連していることを報告したことによって、この議論は一定の決着を得た¹⁰⁾¹¹⁾。以上のような疫学的・病理的根拠から、糖尿病、特にインスリン抵抗性が AD の重要な危険因子であることは今日、本研究領域において広く受け入れられるようになっていく。

* : AD の主要病理はアミロイド前駆体 (APP) 蛋白から切り出されるアミロイド β ($A\beta$) ペプチドの細胞外異常凝集を主要構成要素とする老人斑の出現とそれに続発するリン酸化され異常凝集したタウ蛋白の神経細胞内封入体である神経原線維変化である。老人斑 (senile plaque) は neuritic plaque, amyloid plaque, $A\beta$ plaque など様々な呼称で表現されることがあるが本稿においてはアミロイド病理と統一して呼称する。同様に神経原線維変化 (neurofibrillary tangle: NFT) についても同様にタウ病理と呼称する。

糖尿病による アルツハイマー病発症メカニズム

家族性アルツハイマー病の研究から AD は凝集性の高い $A\beta$ の産生過剰に由来するアミロイド病理の形成に始まり、次いで神経細胞内のタウ蛋白の凝集とリン酸化に特徴づけられるタウ病理の出現、神経細胞の減少と認知機能の低下へと進行する。DM はこうした AD の病理的進展過程に対して促進的に寄与していると想像されており、下記に列挙するような多様なメカニズムが提唱されている。

1. 中枢神経におけるインスリン抵抗性とインスリンシグナル不全

中枢神経系においてインスリンおよび Insulin-like growth factor-1 (IGF1) は神経保護的に作用し神経細胞の生存やその機能維持に不可欠な役割を果たす。それゆえインスリンシグナル系が破綻したDM患者の脳は代謝障害や炎症反応に起因する様々なストレスに対して基本的に脆弱である¹²⁾。モデル動物および培養細胞系を用いた複数の研究はインスリン抵抗性とそれに起因する高インスリン状態およびインスリンシグナル不全はAD病理と相互に促進的に影響し合うことを指摘している。具体的には①インスリン分解酵素は中枢神経においてはAβペプチドの分解の一部を担っているため高インスリン状態はAβの分解に際して不利に作用する。また脳脊髄液中の高インスリン状態は炎症性サイトカインの増加を生じる。②同時にインスリンシグナル不全はBACE-1発現亢進などを介してAβ産生を促進し、GSK3βの活性亢進を介して神経細胞内のタウリン酸化を促進する。③過剰なAβおよびAβオリゴマーはさらにインスリンシグナル不全を助長する。などの研究結果が報告されている(図1)¹³⁾。また実際のAD患者脳においてもインスリン受容体の発現減少およびIGFシグナル系の欠損が病理学的に確認され

ている。これらの研究結果に基づき『ADは中枢神経におけるインスリン抵抗性の結果である』と解釈し、ADを『3型糖尿病』として理解することを提唱している研究者達も存在している¹⁴⁾。一方でADの発症要因は多様であり、インスリン抵抗性だけに求めることに不自然さを感じる研究者も存在する。またDMは基本的に血糖の恒常性破綻・血管内皮障害・循環障害を主徴とする疾患であり、DMによるAD発症メカニズムをインスリンと神経細胞の相互作用だけに求めることに限界があると考える研究者も少なくない。後者の立場をとる研究者達は3型糖尿病という新しい呼称に対して必ずしも好意的ではない。

2. 高血糖と終末糖化産物・脳循環不全

持続的高血糖によってさまざまな蛋白質は非酵素的に糖と結合する。例えば赤血球内のヘモグロビンの糖化産物がHbA1cである。こうした糖化蛋白質はさらに反応が進むと終末糖化産物(advanced glycation endproduct: AGE)となる。AGEは血管内皮細胞の受容体(receptor for AGE: RAGE)を介して酸化ストレス・炎症性サイトカインの発現を惹起し動脈硬化・脳循環不全を引き起こす。こうした変化はAβの凝集を促進する一方でAβのクリアランスを低下させると予想されている。同時にAGE/RAGE

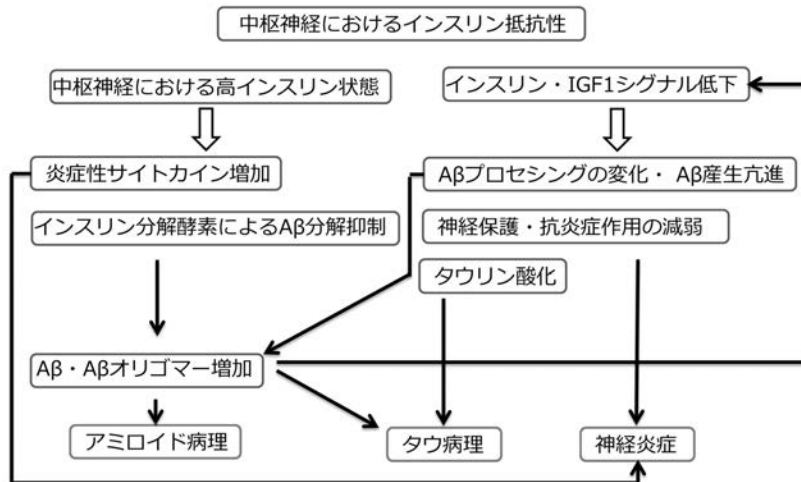


図1 インスリン抵抗性・インスリンシグナル低下によるアルツハイマー病発症機序

は血液中の $A\beta$ を中枢神経中へ引き戻すことによってアミロイド病とアミロイド血管症の進展に関与する可能性も指摘されている(図2)¹⁵⁾。これらの知見は主としてモデル動物において確認されたものであるが実際の AD 患者脳においても AGE と AD 病理の関連が指摘されており、本仮説には一定の蓋然性がある¹³⁾。こうした『動脈硬化症と脳循環不全という血管性因子が AD に対しても悪影響を及ぼす』という理解は認知症研究領域において幅広く受け入れられている。すなわち AD と VaD は従来考えられていたような二つの独立した認知症性疾患ではなく、相互に重なり合う連続した疾患概念であり、高齢者の孤発性認知症の大部分は両者が混合した状態で相対的に AD 様であるか VaD 様であるかの違いがあるに過ぎないという解釈が普及しつつある(図3)。

3. 低血糖

脳はグルコース以外のエネルギー源を利用できないため低血糖発作は神経障害に直結する。実際に低血糖発作の既往を有する DM 患者が認知症を発症するリスクはそうでない患者に比較

して約 1.5 倍から 2 倍高い¹⁶⁾¹⁷⁾。ヒトにおいて低血糖が AD 病理を直接助長しているという証拠はないが、タウ蛋白のリン酸化を促進するとしてモデル動物における研究結果が報告されている¹⁸⁾。

糖尿病における認知症予防

上述したように DM における認知症は VaD であっても AD であっても多かれ少なかれ血管性因子が関与している。従って認知症の進行防止を目指す上で最も妥当な戦略は血管リスクに対する包括的管理である。実際に遠隔医療デバイスを用いた HbA1c 値、血圧、LDL コレステロール値のより厳格な管理は認知機能低下の進行抑制に一定の効果があることがランダム化比較試験で明らかになっている¹⁹⁾。

一方で具体的な血糖管理方法に関するエビデンスは乏しい。2017 年のコクランレビューは 7 報のランダム化比較試験を引用した上で『認知機能低下の抑制・予防に対してエビデンスを有する特定の 2 型 DM 治療はなく、また標準的血糖管理と強化血糖管理の認知機能に対する影響

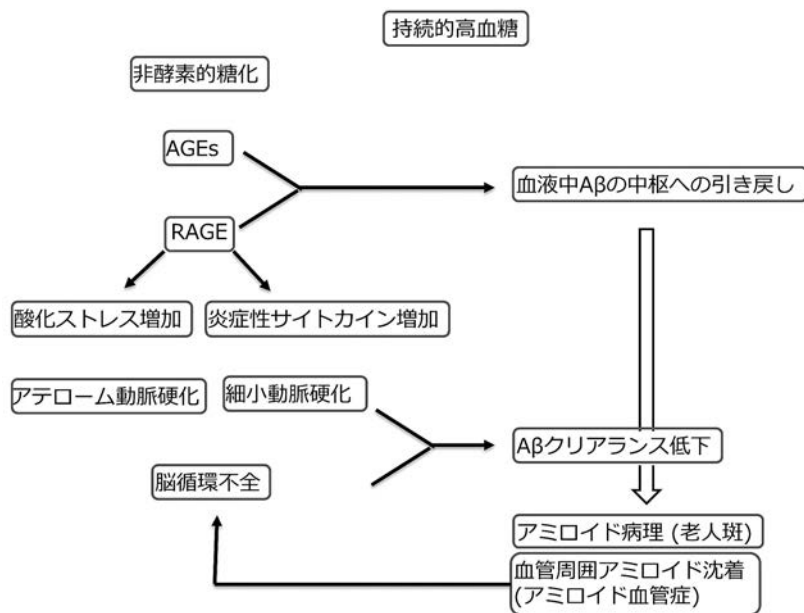


図2 高血糖と終末糖化産物・脳循環不全によるアルツハイマー病発症メカニズム

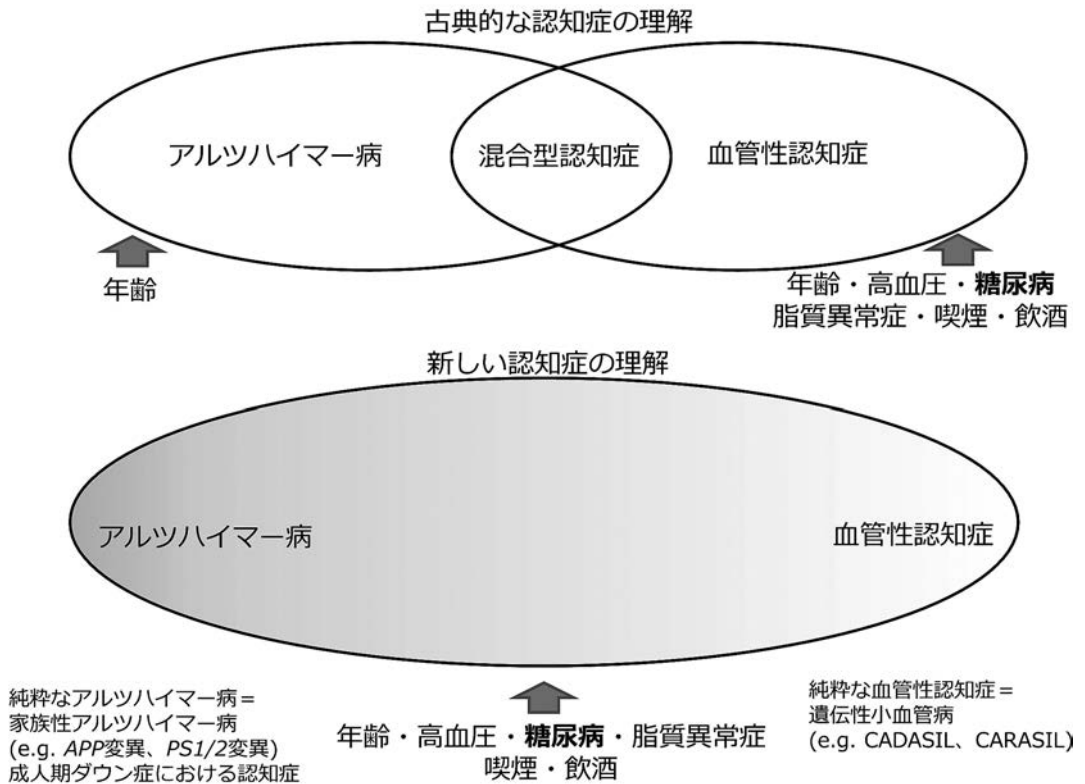


図3 認知症の概念の変化

従来、ADとVaDは基本的に分離した概念であった。このため加齢性に生じるADは一次予防の対象と理解されてこなかった。

しかし近年の研究により、下図に示すように生活習慣病と加齢の影響はAD病理・VaD病理いずれに対しても促進的に作用することが明らかになった。

遺伝的要因によって発症する若年性認知症患者は、加齢と生活習慣病に由来するAD病理・VaD病理の影響をほとんど受けなため、原則的に混合病理を認めない。すなわち家族性ADあるいは遺伝性小血管病だけが、本概念の両端に位置する純粋なADまたはVaDである。一方で大多数の高齢認知症患者はAD病理、VaD病理の両方を有し、その程度の差によってADないしVaDに便宜的に分類されているにすぎない。こうした考えにたてば生活習慣病の治療が認知症全体の予防に対して有意義であることが理解しやすい。

に差はない』と総括している²⁰⁾。但し、上述したように低血糖は認知症発症のリスクになるだけでなく、認知症を発症したDM患者は低血糖発作を生じる危険性がさらに高まる。したがって低血糖については回避することが望ましい²¹⁻²³⁾。

糖尿病治療薬による アルツハイマー病病態修飾治療の開発

前項で紹介したようにDMによるAD発症メカニズムは基礎研究レベルで詳細に検証されており、特にインスリン抵抗性とインスリンシグ

ナル不全が注目されている。この新しいメカニズムに注目したAD病態修飾治療開発が活発化している。それらの中で比較的注目されているものを下記にまとめる。

1. 経鼻インスリン療法

中枢神経系インスリン受容体は主として嗅球・海馬・視床下核に分布している。また経鼻投与は鼻粘膜上皮輸送系を介して脳血液関門を介して中枢神経系に直接インスリンを届けることができるため中枢神経におけるインスリンシグナル不全を改善できる可能性がある。すでに

この治療法はADに対して複数の第二相治験が実施されており、低血糖を誘発する危険性はほとんどなく、有害事象はふらつきと鼻炎程度であり安全性は高いことが分かっている。有効性については報告によってばらつきがあるが、一部の患者群においては記銘力改善効果が示されている。現在、240人程度を対象にした第二／三相のプラセボ対照治験（The Study of Nasal Insulin to Fight Forgetfulness-SNIFF）が遂行されている^{24）}。

2. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPAR γ) アゴニスト

チアゾリジン系糖尿病薬はPPAR γ 受容体を活性化させることによってインスリン抵抗性を改善するためADの病態修飾薬としての応用が期待されている。実際、DM患者の認知症発症に対してチアゾリジン系糖尿病薬は既報告メタ解析において相対危険度=0.75、95%信頼区間=0.56~1.00と報告されており、有意水準には達していないが保護的に作用している可能性が高い^{25）}。こうした背景から、チアゾリジン系糖尿病薬をAD患者に対して投与する治験が行われている。ロシグリタゾンは当初、少数例を対照にしたプラセボ対照試験において認知機能の進行抑制効果が報告され、期待されていたが、その後の第三相治験では残念ながらその有効性が再現されなかった²⁶⁾²⁷⁾。一方でピオグリタゾンに関しては本邦からDMを有するAD患者において有効性を示した非盲検パイロット研究が二つ報告されている²⁸⁾²⁹⁾。こうした状況を受け、本薬剤の有効性を検証する第三相治験が二種類、同時に進められている。

3. メトホルミン

メトホルミンはミトコンドリア呼吸鎖複合体Iを阻害し細胞内AMP/ATP比を増加させ、エネルギーバランスを変化させる。この結果AMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）を介した細胞内シグナル伝達系を刺激し糖代謝を改善させる。末梢組織におけるAMPK活性亢進はmTOR, p38MAPK, protein kinase Cを介してインスリン抵抗性を改善させることが示唆されている。こうした作用機序はメトホルミンがAD発症に対

して保護的に作用することを期待させるものではあるが、実際にはかなり議論がある^{30）}。まず疫学的観察において、メトホルミン使用はDM患者の認知症に対して保護的に作用するという報告と^{31）}、逆に促進的に作用するという報告^{32）}が混在している。後者の立場の報告はメトホルミンがビタミンB12吸収と代謝に悪影響を及ぼすことが認知症を促進している関与している可能性を指摘している³²⁾³³⁾。モデル動物・培養細胞レベルにおいてもメトホルミンがAD発症に保護的であるかどうかについては肯定的意見と否定的意見が対立している。神経細胞のインスリン感受性の回復とA β 産生の抑制に有効であるとの報告^{34）}がある一方でA β 産生を促進しているとする報告も存在する^{35）}。こうした議論に対して、チアゾリジン系糖尿病薬と同様、既報告のメタ解析はある程度の答えを与えてくれるかもしれない。現時点でのメタ解析結果によるとメトホルミンの使用はDM患者における認知症発症に対して相対危険度=0.78、95%信頼区間=0.62~1.01と、チアゾリジン系糖尿病薬と同様に有意水準には達していないがやや保護的に作用している可能性が高いと解釈されている^{25）}。いずれにせよ、メトホルミンを糖尿病治療薬だけでなく、ADの病態修飾治療として応用しようとする試みはチアゾリジン系糖尿病薬と同様に活発であり、すでに2種類の第二相治験が終了している。そのうちの一つが最近報告され、軽度認知症患者においてメトホルミン投与は一部の記銘力検査において有意な改善があったことが示された^{36）}。

ま と め

本稿ではDMは従来考えられていたようなVaDに対する危険因子ではなくADに対しても促進的に作用することを概説してきた。そのメカニズムは基礎研究レベルで精力的に解明されつつあり、現時点では中枢神経におけるインスリン抵抗性、動脈硬化の進展と脳循環不全、低血糖による神経障害などが複合的に影響していると想像されている。こうした新しい知見の集積に伴い、ADとVaDは共通の原因によって発

症する連続した概念とみなされるようになりつつある。またADの進行抑制にDM治療薬を応用するという新しい創薬活動も活発に行われて

いる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002; 51: 1256-1262.
- 2) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53: 1937-1942.
- 3) Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am. J. Epidemiol* 1997; 145: 301-308.
- 4) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiya K, Kawano H, Ueda K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995; 45: 1161-1168.
- 5) Kopf D, Frolich L. Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: a systematic review of prospective trials. *J. Alzheimers Dis* 2009; 16: 677-685.
- 6) Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009; 4: e4144.
- 7) Heitner J, Dickson D. Diabetics do not have increased Alzheimer-type pathology compared with age-matched control subjects. A retrospective post-mortem immunocytochemical and histofluorescent study. *Neurology* 1997; 49: 1306-1311.
- 8) Beerli MS, Silverman JM, Davis KL, Marin D, Grossman HZ, Schmeidler J, Purohit DP, Perl DP, Davidson M, Mohs RC, Haroutunian V. Type 2 diabetes is negatively associated with Alzheimer's disease neuropathology. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci* 2005; 60: 471-475.
- 9) Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, Li Y, Arnold SE, Wang Z, Bennett DA. Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons. *Neurology* 2006; 67: 1960-1965.
- 10) Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, Sekita A, Suzuki SO, Kanba S, Kiyohara Y, Iwaki T. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology* 2010; 75: 764-770.
- 11) Honda H, Sasaki K, Hamasaki H, Shijo M, Koyama S, Ohara T, Ninomiya T, Kiyohara Y, Suzuki SO, Iwaki T. Trends in autopsy-verified dementia prevalence over 29 years of the Hisayama study. *Neuropathology* 2016; 36: 383-387.
- 12) Cholerton B, Baker LD, Craft S. Insulin, cognition, and dementia. *Eur. J. Pharmacol* 2013; 719: 170-179.
- 13) Baglietto-Vargas D, Shi J, Yaeger DM, Ager R, LaFerla FM. Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk. *Neurosci. Biobehav. Rev* 2016; 64: 272-287.
- 14) Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, Xu XJ, Wands JR, de la Monte SM. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease-is this type 3 diabetes? *J. Alzheimers Dis* 2005; 7: 63-80.
- 15) Deane R, Du Yan S, Subramanian RK, LaRue B, Jovanovic S, Hogg E, Welch D, Manness L, Lin C, Yu J, Zhu H, Ghiso J, Frangione B, Stern A, Schmidt AM, Armstrong DL, Arnold B, Liliensiek B, Nawroth P, Hofman F, Kindy M, Stern D, Zlokovic B. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat. Med* 2003; 9: 907-913.
- 16) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565-1572.
- 17) Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, Shorr RI, Metti A, Schwartz AV. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA internal medicine* 2013; 173: 1300-1306.
- 18) Lee CW, Shih YH, Wu SY, Yang T, Lin C, Kuo YM. Hypoglycemia induces tau hyperphosphorylation. *Current Alzheimer research* 2013; 10: 298-308.
- 19) Luchsinger JA, Palmas W, Teresi JA, Silver S, Kong

- J, Eimicke JP, Weinstock RS, Shea S. Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. *J. Nutr. Health Aging* 2011; 15: 445-449.
- 20) Areosa Sastre A, Vernooij RW, Gonzalez-Colaco Harmand M, Martinez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; 6: Cd003804.
- 21) de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, Anderson C, Dufouil C, Pillai A, Cooper M, Grobbee DE, Hackett M, Hamet P, Heller SR, Lisheng L, MacMahon S, Mancia G, Neal B, Pan CY, Patel A, Poulter N, Travert F, Woodward M. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2009; 52: 2328-2336.
- 22) Meneilly GS, Tessier DM. Diabetes, Dementia and Hypoglycemia. *Canadian journal of diabetes* 2016; 40: 73-76.
- 23) Bordier L, Doucet J, Boudet J, Bauduceau B. Update on cognitive decline and dementia in elderly patients with diabetes. *Diabetes Metab* 2014; 40: 331-337.
- 24) Ribaric S. The Rationale for Insulin Therapy in Alzheimer's Disease. *Molecules* 2016; 21.
- 25) Ye F, Luo YJ, Xiao J, Yu NW, Yi G. Impact of Insulin Sensitizers on the Incidence of Dementia: A Meta-Analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord* 2016; 41: 251-260.
- 26) Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, Fishel MA, Kulstad JJ, Green PS, Cook DG, Kahn SE, Keeling ML, Craft S. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2005; 13: 950-958.
- 27) Harrington C, Sawchak S, Chiang C, Saunders A, Mirizarry M, Zvartau-Hind M, van Dyck C, Gold M. Effects of rosiglitazone-extended release as adjunctive therapy to acetylcholinesterase inhibitors over 48 Weeks on cognition in Apoe4-stratified subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 2009; 5: e17-18.
- 28) Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Efficacy of PPAR-gamma agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol. Aging* 2011; 32: 1626-1633.
- 29) Hanyu H, Sato T, Kiuchi A, Sakurai H, Iwamoto T. Pioglitazone improved cognition in a pilot study on patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with diabetes mellitus. *J. Am. Geriatr. Soc* 2009; 57: 177-179.
- 30) Moreira PI. Metformin in the diabetic brain: friend or foe? *Annals of translational medicine* 2014; 2: 54.
- 31) Ng TP, Feng L, Yap KB, Lee TS, Tan CH, Winblad B. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J. Alzheimers Dis* 2014; 41: 61-68.
- 32) Kuan YC, Huang KW, Lin CL, Hu CJ, Kao CH. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2017; 79: 77-83.
- 33) Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, Woodward M, Boundy K, Ellis KA, Bush AI, Faux NG, Martins R, Szoec C, Rowe C, Watters DA. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care* 2013; 36: 2981-2987.
- 34) Gupta A, Bisht B, Dey CS. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. *Neuropharmacology* 2011; 60: 910-920.
- 35) Chen Y, Zhou K, Wang R, Liu Y, Kwak YD, Ma T, Thompson RC, Zhao Y, Smith L, Gasparini L, Luo Z, Xu H, Liao FF. Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2009; 106: 3907-3912.
- 36) Luchsinger JA, Perez T, Chang H, Mehta P, Steffener J, Pradabhan G, Ichise M, Manly J, Devanand DP, Bagiella E. Metformin in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results of a Pilot Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *J. Alzheimers Dis* 2016; 51: 501-514.

著者プロフィール



笠井 高士 Takashi Kasai

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学・講師

略歴：1998年 京都府立医科大学卒業

2009年 京都府立医科大学神経内科学 助教

2010年 英国ランカスター大学 Biomedical and Life Science 部門 Visiting Research Associate

2012年 京都府立医科大学神経内科学 学内講師

2016年 京都府立医科大学神経内科学 講師

専門分野：神経変性疾患の早期診断・バイオマーカー開発、成人期ダウン症候群における認知症の診断手法の開発
主な業績：1. Tatebe H; Kasai T, Omichi T; Kishi, Y; Kakeya T; Waragai M, Kondo M, Allsop D; Tokuda T.

Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology: pilot case-control studies including patients with Alzheimer's disease and Down syndrome *Mol Neurodegeneration* 2017 in press.

2. S Sakaue S, Kasai T, Mizuta I, Suematsu M, Osone S, Azuma Y, Imamura T, Tokuda T, Kanno H, El-Agnaf OMA, Morimoto M, Nakagawa M, Hosoi H, Mizuno T. Early-onset Parkinsonism in a pedigree with phosphoglycerate kinase deficiency and a heterozygous carrier: Do PGK-1 mutations contribute to vulnerability to parkinsonism? *npj Parkinson Disease* 2017; 3.

3. Kasai T, Kondo M, Ishii R, Tanaka A, Ataka S, Shimada H, Tomiyama T, Mori H, Taylor M, Allsop D, Nakagawa M, Mizuno T, Tokuda T. A β levels in the jugular vein and high molecular weight A β oligomer levels in CSF can be used as biomarkers to indicate the anti-amyloid effect of IVIg for Alzheimer's disease. *Plos One* 2017; 12. e0174630.

4. Kasai T, Tokuda T, Ohmichi T, Ishii R, Tatebe H, Nakagawa M, Mizuno T. Serum Levels of Coenzyme Q10 in Patients with Multiple System Atrophy. *PLoS One* 2016; 11: e0147574.

5. Kasai T, Tokuda T, Ishii R, Ishigami N, Tsuboi Y, Nakagawa M, Mizuno T, El-Agnaf OM. Increased alpha-synuclein levels in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2014; 261: 1203-1209.

6. Kasai T, Tokuda T, Taylor M, Kondo M, Mann DM, Foulds PG, Nakagawa M, Allsop D. Correlation of Abeta oligomer levels in matched cerebrospinal fluid and serum samples. *Neurosci Lett* 2013; 551: 17-22.

7. Kasai T, Tokuda T, Taylor M, Nakagawa M, Allsop D. Utilization of a multiple antigenic peptide as a calibration standard in the BAN50 single antibody sandwich ELISA for Abeta oligomers. *BiochemBiophys Res Commun* 2012; 422: 375-380.

8. Fukumoto H, Tokuda T, Kasai T, Ishigami N, Hidaka H, Kondo M, Allsop D, Nakagawa M. High-Molecular weight β -amyloid oligomers are elevated in cerebrospinal fluid of Alzheimer patients. *FASEB J* 2010; 24: 2716-2726.

9. Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, Varghese S, Shehab SA, Kasai T, Ishigami N, Tamaoka A, Nakagawa M, El-Agnaf OM. Detection of elevated levels of alpha-synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75: 1766-1772.

10. Kasai T, Tokuda T, Ishigami N, Sasayama H, Foulds P, Mitchell DJ, Mann DM, Allsop D, Nakagawa M. Increased TDP-43 protein in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *ActaNeuropathol* 2009; 117: 55-62.