

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	脳神経科学(領域) 脳神経病態内科学(教育研究分野) 氏名 上野八重子
<p>(論文題目)</p> <p>Increases in plasma Aβ40 levels and the Aβ40/42 ratio in patients with Diabetes Mellitus and dementia (糖尿病および認知症における血漿アミロイドβ 40および40/42比の上昇)</p>	
<p>【背景】糖尿病は脳血管性認知症 (VaD) のみならずアルツハイマー型認知症 (AD) の危険因子である。コントロール不良な糖尿病患者では VaD も AD も多いことが知られている。糖尿病および認知症の患者において血漿のアミロイドβ 1-40 (Aβ40) および 1-42 (Aβ42) を測定した。</p> <p>【対象と方法】対象は当院通院中の患者 53 名(女性 35 名)で、33 名の糖尿病患者および 25 名の認知症が含まれる。患者本人または家族の同意を得て、MMSE・HDS-R・MRI (VSRAD を含む)・血漿 Aβ (40、42、40/42 の比率)・アポリポタンパク E(以下 APOE)遺伝子型・血糖値・HbA1c・BMI・血中 C-ペプチド(CPR)などを調べた。16 例(14 例が糖尿病)の入院症例においては、早朝空腹時および朝食後 2 時間の血糖値・血漿 Aβ を測定した。</p> <p>【結果】平均年齢は 76.19 歳 (55 歳~92 歳)。53 例を糖尿病と認知症の有無で 4 群に分けて検討した。1 群は認知症(-)糖尿病(-), 2 群は認知症(+)糖尿病(-), 3 群は認知症(-)糖尿病(+), 4 群は糖尿病(+)認知症(+)とした。血漿 Aβ40 は 4 群が $131.2\pm 51.5\text{pmol/L}$ で 1 群(コントロール群)の $83.7\pm 20.3\text{pmol/L}$ に比し有意に高く ($p < 0.01$), 血漿 Aβ40/42 比は 4 群が 11.7 ± 2.7 で 1 群の $7.7\pm 0.8\text{pmol/L}$ に比べて明らかに高値 ($p < 0.001$) で血漿 Aβ42 には群間差がなかった。血漿 Aβ 40/42 と HbA1c には有意な相関関係があり、認知症ない群でより明らかであった ($p < 0.0001$)。HbA1c の値で別けると、HbA1c 7%未満では血漿 Aβ40/42 比が認知症例で有意に高値を示した。7%以上では認知症の有無に関わらず高値を示し、慢性的な高血糖と血漿 Aβ の上昇に関連があることが示唆された。認知機能低下の指標である MMSE と血漿 Aβ 40/42 比は 53 例の解析において有意な負の相関が得られた ($Y = -0.2485X + 14.68; P = 0.0045$)。また A$\beta$ 40 は MMSE と有意な関連があった ($Y = -3.482X + 189.8; P = 0.081$)。入院症例における食事前後の比較では血糖上昇に対する血漿 Aβ の有意な変化は認めなかった。</p> <p>【考察】2006 年 Biessels らは 14 の縦断研究をもとに糖尿病と認知症についての総説を発表し、糖尿病があると VaD および AD を高率に合併すること、動脈硬化症・糖毒性・インスリン代謝・アミロイドβ代謝などが相互に関連して基本病態を形成するとの仮説を提起した。Graff-Radford N. R. らは 2007 年に前向き研究で血漿 Aβ42/40 比の低下が MCI および AD を予測すると報告した。Aβ42 が老人斑に沈着しやすいとされているが、ロツテルダム研究では調査開始時に Aβ40 が高いと認知症のリスクが高いとされた。MCI において Aβ42 が低値または減少すると認知機能低下が生ずることも報告されている。血漿 Aβ42/40 比は AD 患者において画像上の蓄積と逆相関するとされる。これまで血漿 Aβ と HbA1c の関連は明らかにされていないが、我々の結果では Aβ 40/42 比は HbA1c と有意な相関があり、認知症のない時期でも上昇を認めた。HbA1c を 7%ラインで分けて検討すると、7%未満では認知症群で Aβ 40/42ratio が有意に高く、10 以上では極めて高率に認知症を認めた。</p>	

Graff-Radford らが示すように血漿 A β 42/40 比は認知症のバイオマーカーになり得ると考えられるが、高血糖の患者では数値が修飾されることが推定された。今回、血漿 A β 40/42 比上昇の背景としては血漿 A β 42 の低下でなく血漿 A β 40 の上昇が主因であった。OIJEN らは A β 40 の上昇が認知症との関連でより重要と指摘し A β 40 は WMH の症例で増加する事に言及しているが、A β 42 が低下すると更に認知症リスクが高まることを示している。里らは動物実験で A β 40 は血管内皮細胞の再生機能を障害すると報告しており、高齢者や AD 患者に見られるアミロイドアンギオパチーでは A β 40 の血管壁への沈着を認めることなど、A β 40 の上昇する病態では微小血流障害や脳内虚血の進行が生じ易い可能性がある。一方大規模スタディで認知症と低血糖との関連が報告されており、重症低血糖の既往がある例に認知症が多いとされた。HbA1c がむしろ高い症例で重症低血糖が多いことが指摘され、重症な糖尿病と認知症との関連が示唆されている。2型糖尿病において高インスリン血症と認知症の関連が報告されてきたが、今回血中 CPR を測定した結果では内因性インスリン分泌能低下例に認知症が多く発症しており、2型糖尿病に伴う認知症は不均一で、典型的な AD 例や低血糖・高血糖に関連した症例や動脈硬化合併症進行例など様々な症例が含まれていると推察された。また 53 例中 13 例(24%)において APOE ϵ 4 アリルを有しており、APOE ϵ 4 を有しない糖尿病患者では MMSE 低下と血漿 A β 40/42 比に有意な相関があるのに対して、APOE ϵ 4 を有する患者では有意な関連がなく、遺伝的負荷がある場合は A β 40/42 の値に修飾がなされている可能性が示唆された。

【結論】 認知症のある糖尿病では血漿 A β 40 や A β 42/40 比の上昇がみられ、HbA1c が A β 40/42 と相関していた。認知機能低下は APOE ϵ 4 と独立して A β 40/42 比や A β 40 の上昇と相関していた。長期の高血糖は A β 40 や A β 40/42 比と関連することが示された。コントロールされた糖尿病患者や非糖尿病では A β 40/42 比が認知症のバイオマーカーとなりうると考えられた。