



2013 年 06 月 26 日更新

## GLP-1 受容体作動薬は 2 型糖尿病患者のアルツハイマー病に対する新たな治療戦略を提示する



大河内 昌弘 氏 おおこうち内科クリニック, 愛知県稲沢市

糖尿病患者は、海馬神経細胞のアポトーシスに伴い、しばしばアルツハイマー型の認知機能障害を来す。しかし、その詳細な発症機序については明確になっていない。

大河内氏らは、2 型糖尿病患者を対象とした検討から、GLP-1 受容体作動薬、ビッグアナイド薬 (BG)、チアゾリジン系薬 (TZD) で治療された症例では海馬の萎縮度が低いことを示すとともに、ラット褐色細胞腫から得た細胞株を神経細胞モデルとして種々の実験を行った結果、

①GLP-1 は上皮細胞成長因子 (EGF) 受容体のトランスアクチベーションにより

PI3K/Akt/mTOR シグナルを活性化する

②BG, TZD はミトコンドリアに作用する

—ことで、いずれも神経細胞のアポトーシス抑制に寄与すると報告した。

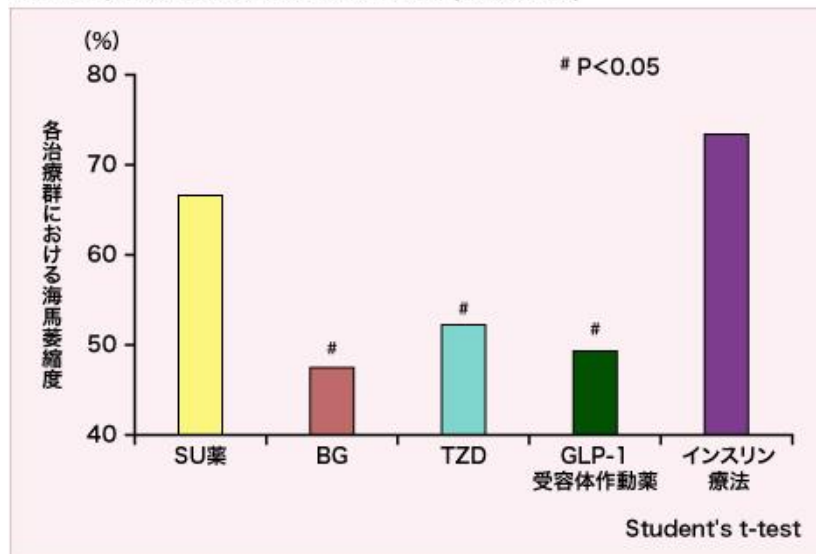
## GLP-1 受容体作動薬, BG, TZD による治療で 2 型糖尿病患者における海馬の萎縮が減弱

大河内氏らはまず、同氏らが神経細胞に対して保護的と考える GLP-1 受容体作動薬, BG, TZD に着目し、そのいずれかで治療されている 2 型糖尿病患者 300 例、これらの治療を受けず SU 薬またはインスリン治療を受けている 2 型糖尿病患者 200 例、非糖尿病患者 100 例を対象に、海馬の萎縮度について比較検討した。海馬の萎縮度は、早期アルツハイマー病の診断

ツールとして普及しつつある早期アルツハイマー型認知症診断支援システム(Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease; VSRAD)を用いた核磁気共鳴画像法(MRI)により評価した。

その結果, 2型糖尿病患者と非糖尿病患者では, 前者の方が海馬の萎縮度が高かった。そして, 2型糖尿病患者の中では, GLP-1 受容体作動薬, BG, TZD で治療された群の海馬の萎縮度が, その他の治療群に比べて有意に低いことが認められた(図 1)。

図1. 2型糖尿病患者における海馬の萎縮度 (治療内容別)



## GLP-1 による EGF 受容体トランスアクチベーションで, PI3K/Akt/mTOR シグナルが活性化

次に, 大河内氏らは, ラット副腎の褐色細胞腫から樹立された細胞株(PC12 細胞)を神経細胞モデルとして, GLP-1 などによる神経保護作用の機序を探るための検討を行った。その結果, メチルグリオキサール(MG)により誘導される神経細胞のアポトーシスは, GLP-1, BG, TZD で著明に抑制されることが示された。なお, MG は解糖系の副産物として産生され, 終末糖化産物(AGEs)の前駆物質になり酸化ストレスを惹起することから, 糖尿病合併症発症の主要因と見なされている物質の1つである。

神経細胞のアポトーシス抑制には, PI3K/Akt/mTOR シグナルの活性化が重要であると考えられている。そこで同氏らは, これらの酵素のリン酸化に及ぼす GLP-1 の影響を検討した。その結果, いずれの酵素もリン酸化が増強しており, PI3K/Akt/mTOR シグナルは GLP-1 により活性化していることが認められた。

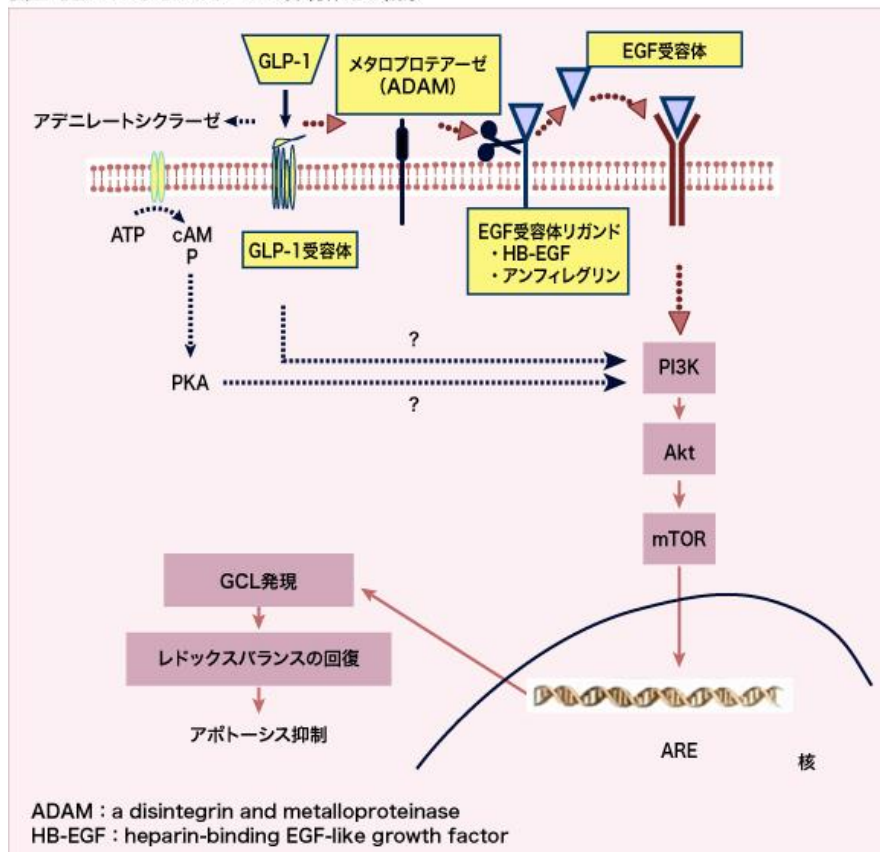
また, GLP-1 による PI3K/Akt/mTOR シグナル活性化の機序は正確には不明であるが, GLP-1 による EGF 受容体のトランスアクチベーションが関与するかどうかを検討した。細胞膜メタロプロテアーゼ(MMP)や EGF 受容体リガンドの阻害薬で PC12 細胞を前処置し, EGF 受

容体のトランスアクチベーションを阻害しておくこと、GLP-1 による MG 誘導性アポトーシスの抑制作用がほぼ消失することも明らかになった。

さらに、糖尿病モデルマウスを用いて、各種 GLP-1 受容体作動薬が海馬における神経前駆細胞 (doublecortin 陽性) や幼若細胞 (BrdU 陽性) に与える影響を検討した結果、これらの細胞が増加することも見いだした。

以上の結果から、同氏は「GLP-1 は EGF 受容体のトランスアクチベーションにより PI3K/Akt/mTOR シグナル伝達を活性化し、それが神経節細胞層 (GCL) の発現を高め、酸化ストレスにより不均衡となったレドックスバランスを是正してアポトーシス抑制作用を発揮すると推察される」と結論した (図 2)。

図2. GLP-1によるアポトーシス抑制作用の機序



## BG, TZD はミトコンドリアに作用してアポトーシスの抑制に寄与

GLP-1 受容体は脳内の広範な神経細胞に発現し、GLP-1 は血液脳関門を容易に通過できる。一方、血液脳関門を通過できない BG や TZD は GLP-1 とは異なる機序で MG 誘導性アポトーシスの抑制作用を発揮していることが想定される。そこで、大河内氏らは、PC12 細胞を用いた実験において、MG 誘導性の神経細胞アポトーシスに対する BG の抑制作用についても検討した。その結果、BG はミトコンドリアの脱分極を抑制し、チトクローム c の放出、カスパ

一ゼ9 および3の活性化を抑制することでアポトーシス抑制作用を発揮していることを明らかにした。また、TZDはミトコンドリアの透過性を調節することで、アポトーシスの抑制に寄与するBcl2の増加作用を有することなどを明らかにした。

以上を踏まえ、同氏は「今後、GLP-1、BG、TZDの特性を生かした、糖尿病性脳症の新しい治療法の開発に大いに期待が持てる」と結んだ。

## 監修者のコメント

以前より、糖尿病が認知機能障害と関連し([Lancet 2012; 379: 2291-2299](#)), 脳血管性認知症のみならずアルツハイマー型認知症も多いことが知られている([Neurology 2011; 77: 1126-1134](#))。また、必ずしもアルツハイマー型認知症が糖尿病の合併症として生じているのかどうかははっきりしていないように思うが([J Alzheimers Dis 2012; 30: S185-S198](#)), 大河内氏らのグループを含めて、認知症を糖尿病の合併症として明確に位置付け、糖尿病性脳症と呼称するグループも存在するようである([Neurodegener Dis 2009; 6: 213-218](#))。

これまで、認知機能を改善させる抗糖尿病薬としてはピオグリタゾンがよく知られ、東京医科大学の羽生氏らの先駆的な研究が有名である([J Am Geriatr Soc 2009; 57: 177-179](#))。そこで提示されている概念は、ピオグリタゾンのインスリン抵抗性改善に伴う高インスリン血症の是正がインスリン分解酵素によるタウ蛋白代謝を改善させるというものであった([Eur J Pharmacol 2011; 664: 14-19](#))。

今回の大河内氏らの研究は、明確に高血糖がMGを介して認知機能の障害に原因として関わり、それをGLP-1、BG、ピオグリタゾンが異なる機序で防ぐことを示したものである。図1においてインスリンやSU薬治療患者で海馬の委縮が強く生じていることを考えると、海馬の委縮は糖尿病(高血糖)の合併症というより、高インスリン血症に伴うもののような気がしなくはないが、その後のMG以下の流れはかなりきれいに証明されているように思われる(図2)。

そう考えると、ピオグリタゾンとDPP-4阻害薬(アログリプチンとの合剤)による治療は、認知機能を考慮した高齢者の糖尿病治療において最強のタッグなのかもしれない。

監修: 北里研究所病院糖尿病センター センター長 山田 悟