

総 説

中枢神経系におけるインスリンの作用 Insulin action in the central nervous system

鈴木 亮

Ryo SUZUKI

東京医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学分野

Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Tokyo Medical University

【要旨】 インスリン受容体は中枢神経系にも発現し、その分布は脳全体にわたる。インスリンは視床下部で作用し、延髄の迷走神経背側核・孤束核を経由し、迷走神経を介して肝臓での糖代謝を修飾する。生理的な条件では類洞を介したインスリンの直接作用が優位であるが、門脈経由のインスリンシグナルが低下している状況では肝臓の糖産生に中枢神経系が影響しうる。食欲抑制のシグナル経路としてレプチンと共通の要素を持つが、電気生理学的反応は異なる。幼若期の過栄養が成長後の肥満や耐糖能障害に影響する機序として、視床下部神経回路形成へのインスリンの関与が指摘されている。また、脳のグルコース利用にアストロサイトのインスリン作用が関与するとの報告がある。近年は脳のインスリン作用低下が認知症やうつ病の病態形成に重要との学説が注目され、インスリン経鼻投与などによる治療への応用が期待されている。

はじめに

糖尿病の患者数は世界的に増加の一途を辿っている。2019年時点、世界全体で4.63億人の糖尿病有病者数は、四半世紀後の2045年、およそ1.5倍の7億人に達すると推定されている¹⁾。患者数の増加と同時に、我が国をはじめとする先進諸国では患者の高齢化が進んでいる。認知症やがん、フレイル・サルコペニアなど、糖尿病に合併しやすい併発症の臨床像が時代とともに変化しつつある中で、糖尿病ならびに合併症や併発症の病態を臓器連関の観点から捉え直すことは、疾患対策および新規治療開発にとって重要な意味を持つ。

糖尿病は、インスリン作用の不足に基づく慢性的

高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。この疾患群の共通の特徴はインスリン効果の不足であり、それにより糖、脂質、タンパク質を含むほとんどのすべての代謝系に異常をきたす²⁾。インスリンがはたらく代表的な標的組織として、肝臓・骨格筋・脂肪組織が古くから詳細に研究されてきた一方で、近年は膵β細胞やα細胞などの内分泌細胞、心臓や血管、尿細管など「非古典的な」標的組織における生理的インスリン作用が認識されつつあり、中枢神経系もその一つである。インスリン受容体は中枢神経系にも発現し、その分布は視床下部、小脳、嗅球を中心に、大脳皮質や海馬など脳全体にわたる³⁾⁴⁾。従来はモデル動物での検討が中心であったインスリンの中枢神経作用に関する知見に関して、インスリン経

令和2年2月13日受付、令和2年5月30日受理

キーワード：インスリン作用、糖代謝、食欲制御、認知症、うつ病

(別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学分野)

鼻投与による人を対象とした試験や、剖検例の解析結果が報告されるようになり、臨床的見地からの関心が高まっている。

本稿では、生体の中枢神経系におけるインスリン作用研究の歴史と潮流を振り返り、肝糖産生、摂食調節、高次機能の3つの観点から、現在まで判明している知見を要約する。

1. 肝臓での糖代謝に与えるインスリン 中枢作用の影響

中枢神経系が糖代謝を制御するという学説は古くから存在する。肝臓で糖質を貯蔵する物質であるグリコーゲンを発見した Claude Bernard は、1854年ウサギを用いた動物実験により（図1）、血糖調節に脳が関与する可能性を指摘した⁵⁾。1921年に膵臓からインスリンが単離され、門脈内に分泌されたインスリンが肝臓に直接作用してグリコーゲン蓄積を促し、糖新生を抑制することが明らかになって以降、現在に至るまでインスリン-PI3キナーゼ-Akt経路は肝臓の糖代謝を司る主要な経路と考えられている。しかし2012年、肝臓でAkt1・Akt2・FoxO1の3分子を同時に欠損したマウスから単離した初代培養肝細胞はインスリンで刺激しても（予想通り）糖新生関連遺伝子が変動しないにも関わらず、個体の血糖値ならびにインスリン値は野生型と同等で、体

外から経静脈的に投与されたインスリンに対して肝臓の糖新生関連遺伝子発現がほぼ正常に抑制されることが報告された⁶⁾。この意外な結果により、肝臓の糖代謝におけるインスリンの「直接作用でない」作用経路、すなわち神経を介した作用が改めて注目されることとなった⁷⁾。

1.1. 視床下部のインスリン受容体を介する制御

インスリンが視床下部で作用し、肝臓での糖代謝を修飾するとの報告は多数存在する。中枢神経全体でインスリン受容体を欠損するNIRKOマウスは、軽いインスリン抵抗性を示し⁸⁾、インスリンによる肝臓の糖産生抑制が減弱している⁹⁾。ラット視床下部のインスリン受容体をアンチセンスオリゴで減少させた場合も、肝臓での糖産生抑制が障害される¹⁰⁾。インスリン中和抗体やPI3キナーゼ阻害薬を脳室内投与した場合も同様の結果が観察される¹¹⁾。視床下部弓状核で摂食行動を促進するAgRPニューロンでインスリン受容体を欠損した場合も肝臓の糖産生抑制が障害されるが、摂食を抑制するPOMCニューロンの受容体欠損では影響はみられない¹²⁾。

1.2. インスリン～K_{ATP}チャネル～迷走神経

ラット視床下部弓状核のグルコース応答性ニューロンはインスリン刺激によってPI3キナーゼ経路を介して過分極し、スルホニル尿素（SU）薬によるK_{ATP}チャネル閉鎖によってその作用が消失することから¹³⁾、視床下部のインスリン作用にはK_{ATP}チャネルの関与が想定されている。SU薬を脳室内投与すると、視床下部インスリン作用阻害と同様に、肝臓で糖産生が抑制されなくなり¹¹⁾、反対にK_{ATP}チャネルを開口させるジアゾキシドの脳室内投与は糖新生を抑制し血糖値を低下させる¹⁴⁾。インスリンの脳室内投与による肝臓での糖新生抑制は、迷走神経肝枝の切断によって消失する¹⁴⁾ことから、視床下部での刺激が延髄の迷走神経背側核・孤束核を経由し、迷走神経を介して肝臓にシグナルが遠心性に伝達すると考えられる。

インスリンによるグルコース応答性ニューロンの過分極反応は、Zucker肥満ラットの視床下部スライスで消失している¹³⁾。わずか1日の高脂肪食負荷によってラット視床下部のS6キナーゼが活性化され、インスリン受容体基質（IRS）-1チロシンリン酸化が減弱し、視床下部インスリン投与による肝臓での糖産生抑制が障害される¹⁵⁾。これらの結果は、高脂肪食や肥満によって誘導される視床下部のイン

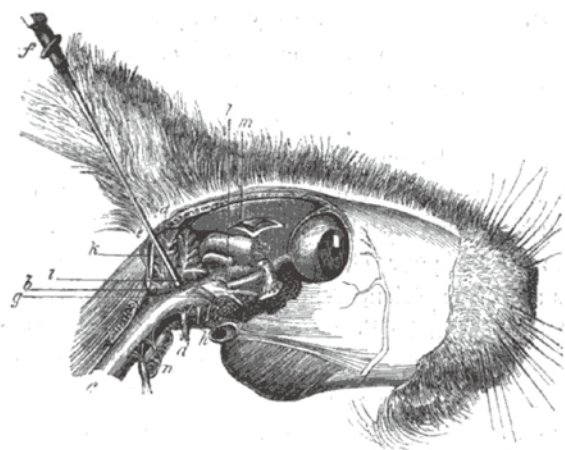


Fig. 17. Coupe d'une tête de lapin pour voir la marche de l'instrument à piqure.

a, cervelet. — b, origine du nerf de la septième paire. — c, moelle épinière. — d, origine du pneumo-gastrique. — e, trou d'entrée de l'instrument dans le crâne. — f, instrument. — g, nerf de la cinquième paire. — h, conduit auditif. — i, extrémité de l'instrument arrivant sur la moelle après avoir traversé le cervelet. — k, sinus veineux occipital. — l, tubercules quadrijumeaux. — m, cerveau. — n, coupe de l'atlas.

図1 Claude Bernardによる実験手技の図解（文献5）

スリン抵抗性が、二次的に肝臓のインスリン抵抗性を惹起する可能性を示唆している。

1.3. 肝細胞の STAT3

肝細胞内での FoxO1 や PGC-1 α を介さない糖新生制御メカニズムとして、STAT3 経路が知られている¹⁶⁾。マウスに対しインスリン脳室内投与 1~3 時間後に肝臓の STAT3 リン酸化が惹起され、この作用は IL-6 中和抗体の前処理で減弱する。STAT3 を肝臓で欠損したマウスは、インスリン脳室内投与による肝臓の糖産生抑制が低下する⁹⁾。

1.4. 臨床における解釈

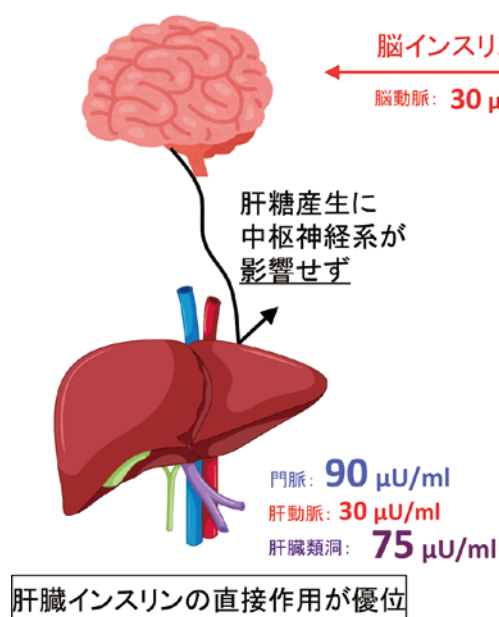
以上に記した一連の知見は、多くが齧歯類の実験に基づくもので、かつ生理的条件における観察でないとの批判がある¹⁷⁾。イヌにおいて膝クランプ（ソマトスタチン持続投与により内因性のインスリンおよびグルカゴン分泌を抑制）条件下で頸動脈と椎骨動脈から脳にインスリンを投与した場合、マウスと同様に肝臓での STAT3 リン酸化が誘導され糖新生関連遺伝子の発現は低下するが、肝臓からの糖産生は影響を受けなかった¹⁸⁾。

そもそも人においてインスリンは血液脳関門を通過するのだろうか。健康な成人に対して高インスリン正常血糖クランプにより急激に血中インスリン濃度を上昇させると、脳脊髄液（CSF）中のインスリン濃度は数時間かけて緩徐に上昇した¹⁹⁾。CSF 中イ

ンスリン濃度と血清インスリン濃度の比は全身のインスリン感受性と相関しており²⁰⁾、加齢とともに低下する²¹⁾。血液脳関門が血中から中枢神経へのインスリンの移行を制約していると考えられるが、インスリン経鼻投与は速やかに CSF 中のインスリン濃度を上昇させることが報告されている²²⁾。健康成人にインスリンアスパルト 10 単位の経鼻投与を 15 分おきに繰り返し、計 210 単位投与した場合と、循環血液中へのリークを模倣した少量静注（0.12 単位/kg 体重/24 時間）の比較では、血糖値の低下に差を認めなかった²³⁾。一方で、ソマトスタチンを用いた膝クランプ条件でインスリンリスプロ 40 単位の単回経鼻投与は、リスプロ少量静注（0.005 単位/kg 体重を 30 分、プラセボ点鼻と併用）と比較して、4 時間後時点で肝臓からの糖産生が抑制されていた²⁴⁾。

すなわち、内因性インスリン分泌が保たれた生理的条件下では門脈中のインスリン濃度が十分に高く、その場合は類洞を介したインスリンの直接作用が優位となり、肝臓の糖産生に中枢神経系の寄与は限定的であるのに対し、門脈経由のインスリンシグナルが低下している状況では肝臓の糖産生に中枢神経系が影響しうる（図 2）¹⁷⁾。1 型糖尿病や高度に内因性インスリン分泌が低下した患者の場合、皮下や静脈内に投与されたインスリンが門脈や肝臓類洞に

内因性インスリン分泌または 門脈内インスリン投与



末梢静脈内インスリン投与

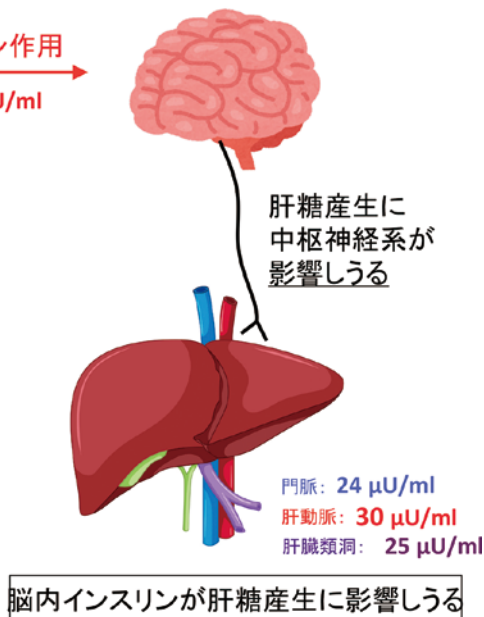


図 2 肝糖産生に対する中枢神経系の影響（文献 17）

において生理的濃度に達しないため、内因性の糖産生に対する中枢インスリン作用の影響が相対的に小さくなる可能性がある。

2. インスリンによる摂食調節

2.1. インスリン作用とレプチン作用のクロストーク

インスリンに食欲抑制作用があることを実験的に初めて証明したのは、1979年のヒヒ脳室内にインスリンを投与した研究であった²⁵⁾。NIRKO マウスは軽度の肥満と高レプチン血症をきたし⁸⁾、IRS-2 全身欠損マウスも同様に肥満と高レプチン血症を呈する²⁶⁾²⁷⁾。レプチンは脂肪細胞で産生され食欲を抑制するアディポカインであり、中枢神経におけるインスリンシグナルの障害がレプチン抵抗性を誘導する現象は、ラット脳室内に PI 3 キナーゼ阻害薬を投与した実験によっても裏付けられた²⁸⁾。PI 3 キナーゼ活性化により核外へ移動する転写因子 FoxO1 は、核内では STAT3 と拮抗して視床下部におけるレプチンの摂食抑制作用を打ち消す方向にはたらく²⁹⁾。すなわち、インスリン作用経路の主軸をなす IRS-PI 3 キナーゼ-FoxO1 経路は、視床下部のレプチン作用経路においても共通して主要な役割を担っている。

2.2. AgRP ニューロンと POMC ニューロンにおけるインスリン作用

それではインスリンとレプチンが常に同じ方向に作用するかというと、必ずしもそうではない。インスリンは AgRP ニューロンと POMC ニューロンのどちらも PI 3 キナーゼ依存的に K_{ATP} チャネルの活性化を介して過分極させ、電気的な興奮を抑える作用がある。これはレプチンが POMC ニューロンを脱分極/興奮させ、AgRP ニューロンを過分極/抑制するのと対照的である³⁰⁾³¹⁾。いずれのニューロンもインスリン受容体を発現しており、それぞれのニューロンでインスリン受容体を欠損させると上記のインスリンに対する電気生理学的反応が消失するが、レプチン受容体の場合と異なり、各ニューロンでインスリン受容体を欠損させても個体レベルでの摂食行動や肥満度に大きな変化は見られない¹²⁾³¹⁾。

興味深いことに、アストロサイトのインスリン受容体を欠損させたマウスは、POMC ニューロンのグルコース応答性が減弱し、絶食後の再摂食量が増加する³²⁾。これは、血液脳関門の GLUT1 を介した

糖取り込みが減弱した結果と考えられ、脳におけるグルコース利用にアストロサイトのインスリン作用が関与することを示唆している。

2.3. 腹内側核のインスリン作用

視床下部腹内側核は、古典的に「満腹中枢」として知られ、破壊されると過食と肥満をきたす。インスリンをラット腹内側核に局所投与すると摂食量と体重が減少する³³⁾。しかし、腹内側核に特異的とされる SF-1 ニューロンでインスリン受容体を欠損させると、予想に反して高脂肪食条件での摂食量が減少し、太りにくくなる³⁴⁾。おそらくは SF-1 ニューロンのインスリンによる抑制がかからないことにより、SF-1 ニューロンから POMC ニューロンへの興奮性刺激伝達が増強されているものと考えられ、中枢神経のインスリン作用を解釈する際には、投射するニューロンの干渉を考慮する必要があることを示している。

2.4. 報酬系のインスリン作用

摂食行動は視床下部の活動だけでなく、報酬系と呼ばれる中脳腹側被蓋野 (VTA) および黒質-線条体のドーパミンニューロンの作用も大きく影響する。視床下部ニューロンとは反対に、インスリンはドーパミンニューロンに対して脱分極を誘導し発火頻度を増加させる³⁵⁾。ラット VTA へのインスリン局所投与は、投射する側坐核でのドーパミン放出を減少させ³⁶⁾、砂糖や高脂肪食への欲求を抑制する³⁷⁾。対照的に、カテコラミンニューロン特異的にインスリン受容体を欠損したマウスでは、摂食量が増加して肥満をきたし、低濃度の糖分にも敏感に反応して摂取する傾向を示す³⁵⁾。

2.5. 新生仔期の高インスリン血症が視床下部に与える影響

新生仔期の過栄養が成長後の肥満や耐糖能障害に影響する機序として、視床下部神経回路形成へのインスリンの関与が指摘されている。高脂肪食を負荷された母親マウスから授乳された仔は、POMC ニューロンや AgRP ニューロンの室傍核や腹内側核、外側視床下部への投射が障害され、肥満をきたす。POMC ニューロン特異的にインスリン受容体を欠損したマウスでは、肥満は改善しないが室傍核後部前自律神経への投射が正常化し、耐糖能が改善する³⁸⁾。弓状核ニューロンの投射が確立するのはマウスでは哺乳期だが、ヒトでは妊娠後期の胎児期である。児の高インスリン血症が問題であるならば、

妊娠後期における母体高血糖は、胎児血中インスリンの上昇を介して同様の影響を胎児視床下部に与えるかもしれない。

3. 認知症やうつ病との関連

3.1. 脳のインスリン作用低下と認知症

世界各地の地域住民コホートにおいて、糖尿病は認知症の発症リスクを約 2 倍に上昇させることが確認されている³⁹⁾。糖尿病が認知症リスクを上昇させるメカニズムについて、詳細は未だよくわかっていない。大血管の閉塞や血流低下を伴う細小血管障害などの血管性病変、血糖変動が誘導する酸化ストレスを介した代謝性変化に加え、神経変性の進行へのインスリン作用低下の寄与が示唆されている。ニューロンにおけるインスリン作用低下は、タウ過剰リン酸化および神経原線維変化につながり、さらに細胞外の過剰なインスリンは、アミロイド分解作用を有する insulin degrading enzyme (IDE) の競合的阻害をもたらすとの仮説がある⁴⁰⁾。しかし前述したように、脳へのインスリン移行はインスリン抵抗性とともに低下する可能性があり²⁰⁾、高インスリン血

症は必ずしも脳の間質中インスリンを増加させない⁴¹⁾。

アルツハイマー病患者の剖検海馬切片におけるインスリンシグナル低下が生前の認知機能と関連したとの報告⁴²⁾ や、インスリン経鼻投与により認知症の進行が改善した⁴³⁾ とのパイロットスタディの結果報告が 2012 年になされて以降、脳のインスリン作用低下が認知症の病態形成に重要との学説が注目されている。糖尿病モデルマウスの脳でステロール合成が低下しその一部はインスリン作用を介していること⁴⁴⁾ や、ステロール量を一定に保つ機構が障害され、そのことがシナプス機能に影響する⁴⁵⁾ ことは、メカニズムの一端を反映している可能性がある(図 3)。海馬のコレステロールは加齢とともに減少し⁴⁶⁾、コレステロールの減少自体がニューロンのインスリン作用低下をもたらす⁴⁷⁾ との報告と併せて、vicious cycle の存在が示唆される。

インスリン経鼻投与に関するシステマティックレビューでは、アルツハイマー病または軽度認知障害を対象とする 7 研究が採択され、言語記憶(特に物語想起)を改善した報告が多いことや、APOEε4 ア

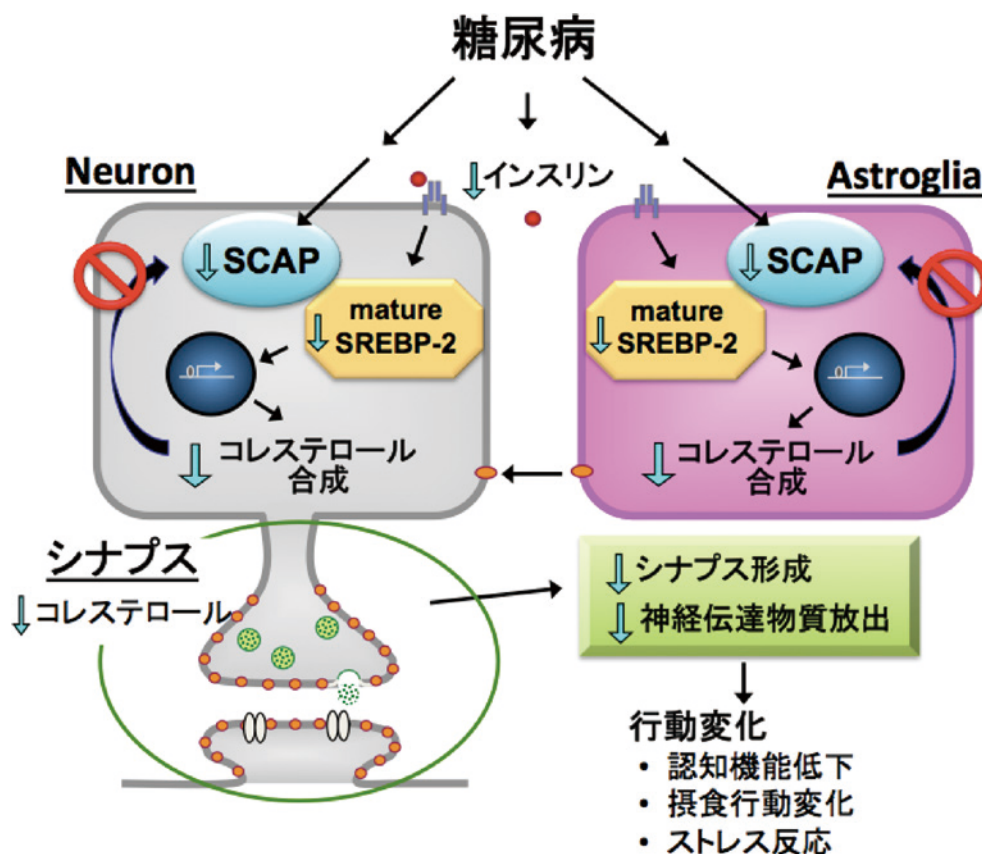


図 3 糖尿病の脳におけるステロール合成低下（文献 44, 45）

レル陰性例でのみ有効である可能性などが記載されている⁴⁸⁾。臨床的にアルツハイマー病と診断された糖尿病患者の中で、PiB-PET 検査によるアミロイド陰性群は APOEε4 アレル陰性率が高く、かつ血糖コントロールが不良で糖尿病罹病期間が長かった報告⁴⁹⁾をふまえると、認知症の病態形成メカニズムと新規治療対象のスクリーニングの両面において重要な知見であり興味深い。インスリン経鼻投与に関しては、18ヶ月間投与した第Ⅱ相および第Ⅲ相試験の結果が2019年7月学会報告され、使用されたデバイス2種類のうち前半で使用された機種のみが認知機能改善に有効で、後半で使用したデバイスを用いた投与は無効との結果であった⁵⁰⁾。

3.2. インスリン中枢作用とうつ病

一般人口と比較して、1型糖尿病と2型糖尿病の両者において、うつ病の有病率はおよそ2倍とされる⁵¹⁾。うつ病と2型糖尿病は、共通の病態基盤として慢性炎症や ACTH-コルチゾール系の調節異常などが想定されているが、1型糖尿病については不明な点が多く、2型糖尿病同様の機序に加えて⁵²⁾、社会的要因や幼少期糖尿病発症に伴う発達の影響などが示唆されている⁵¹⁾。

NIRKO マウスは線条体および側坐核でのドーパミン代謝回転が亢進しており、加齢に伴って不安行動やうつ病様行動を呈する。中枢神経のインスリン作用低下がミトコンドリア機能障害と酸化ストレスの増大を惹起するメカニズムが想定されている⁵³⁾。アストロサイト特異的なインスリン受容体欠損マウスもまた同様に、不安行動やうつ病行動を呈することが報告されており、これはアストロサイトの ATP 開口放出が障害された結果、ドーパミンニューロンの興奮性が低下するためと考えられている⁵⁴⁾。気分障害など精神疾患を有する患者の剖検脳を用いた解析では、ドーパミン関連遺伝子の発現変化がインスリンシグナル関連遺伝子の発現変化と相関しており、代謝系による修飾が人間の脳においても存在することを示唆している⁵⁵⁾。

おわりに

同化作用をもつインスリン/IGF-1 とその受容体のホモログは、線虫やショウジョウバエなど広範な種で保存され、共通のシグナル経路を介して個体の寿命やエネルギー代謝を制御している。哺乳動物の中枢神経系における作用は元来 IGF-1 の局所的持続

的シグナルが支配的と思われるが、全身循環を介しダイナミックに入力強度が変動するインスリンシグナルは過栄養や加齢の影響を受けやすく、結果として起きる変調が、個体の恒常性を保つロバストネスと密接に関係することもあり、有病率の高いさまざまな病態との相関が浮かび上がりやすい。病態として観察される現象が単純な入力不足や感受性低下の結果なのか、複雑系における適応を反映しているのかによって、例えばインスリン経鼻投与など、治療に応用した場合の長期的実効性は異なる結果に至ることが予想される。基礎研究から得られる知見のさらなる集積が望まれる。

文 献

- 1) IDF: IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019. <https://diabetesatlas.org/en/resources/>. Accessed Feb 9, 2020
- 2) 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 (国際標準化対応版)。糖尿病 **55**: 485-504, 2012
- 3) Kahn CR, Suzuki R: Diabetes, insulin and Alzheimer's disease. Springer, Heidelberg, 2010
- 4) Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR: Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. Diabetes **63**: 2232-2243, 2014
- 5) Bernard C: Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine: faites au Collège de France. Baillière et fils, Paris, 1855
- 6) Lu M, Wan M, Leavens KF, et al: Insulin regulates liver metabolism in vivo in the absence of hepatic Akt and Foxo1. Nat Med **18**: 388-395, 2012
- 7) Schwartz MW, Seeley RJ, Tschöp MH, et al: Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. Nature **503**: 59-66, 2013
- 8) Brüning JC, Gautam D, Burks DJ, et al: Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. Science **289**: 2122-2125, 2000
- 9) Inoue H, Ogawa W, Asakawa A, et al: Role of hepatic STAT3 in brain-insulin action on hepatic glucose production. Cell Metab **3**: 267-275, 2006
- 10) Obici S, Feng Z, Karkanias G, Baskin DG, Rossetti L: Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. Nat Neurosci **5**: 566-572, 2002
- 11) Obici S, Zhang BB, Karkanias G, Rossetti L: Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. Nat Med **8**: 1376-1382, 2002
- 12) Könnér AC, Janoschek R, Plum L, et al: Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production. Cell Metab **5**: 438-449, 2007
- 13) Spanswick D, Smith MA, Mirshamsi S, Routh VH,

- Ashford ML : Insulin activates ATP-sensitive K⁺ channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats. *Nat Neurosci* **3** : 757-758, 2000
- 14) Pocai A, Lam TK, Gutierrez-Juarez R, et al : Hypothalamic K (ATP) channels control hepatic glucose production. *Nature* **434** : 1026-1031, 2005
 - 15) Ono H, Pocai A, Wang Y, et al : Activation of hypothalamic S6 kinase mediates diet-induced hepatic insulin resistance in rats. *J Clin Invest* **118** : 2959-2968, 2008
 - 16) Inoue H, Ogawa W, Ozaki M, et al : Role of STAT-3 in regulation of hepatic gluconeogenic genes and carbohydrate metabolism in vivo. *Nat Med* **10** : 168-174, 2004
 - 17) Edgerton DS, Cherrington AD : Is brain insulin action relevant to the control of plasma glucose in humans ? *Diabetes* **64** : 696-699, 2015
 - 18) Ramnanan CJ, Saraswathi V, Smith MS, et al : Brain insulin action augments hepatic glycogen synthesis without suppressing glucose production or gluconeogenesis in dogs. *J Clin Invest* **121** : 3713-3723, 2011
 - 19) Wallum BJ, Taborsky GJ, Jr., Porte D, Jr., et al : Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man. *J Clin Endocrinol Metab* **64** : 190-194, 1987
 - 20) Heni M, Schopfer P, Peter A, et al : Evidence for altered transport of insulin across the blood-brain barrier in insulin-resistant humans. *Acta Diabetol* **51** : 679-681, 2014
 - 21) Sartorius T, Peter A, Heni M, et al : The brain response to peripheral insulin declines with age : a contribution of the blood-brain barrier ? *PloS one* **10** : e0126804, 2015
 - 22) Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm HL : Sniffing neuropeptides : a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci* **5** : 514-516, 2002
 - 23) Ott V, Lehnert H, Staub J, Wonne K, Born J, Hallschmid M : Central nervous insulin administration does not potentiate the acute glucoregulatory impact of concurrent mild hyperinsulinemia. *Diabetes* **64** : 760-765, 2015
 - 24) Dash S, Xiao C, Morgantini C, Koulajian K, Lewis GF : Intranasal insulin suppresses endogenous glucose production in humans compared with placebo in the presence of similar venous insulin concentrations. *Diabetes* **64** : 766-774, 2015
 - 25) Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D, Jr. : Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* **282** : 503-505, 1979
 - 26) Burks DJ, Font de Mora J, Schubert M, et al : IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis. *Nature* **407** : 377-382, 2000
 - 27) Tobe K, Suzuki R, Aoyama M, et al : Increased expression of the sterol regulatory element-binding protein-1 gene in insulin receptor substrate-2 (-/-) mouse liver. *J Biol Chem* **276** : 38337-38340, 2001
 - 28) Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, Rhodes CJ, Myers MG, Jr., Schwartz MW : Intracellular signaling. Key enzyme in leptin-induced anorexia. *Nature* **413** : 794-795, 2001
 - 29) Kitamura T, Feng Y, Kitamura YI, et al : Forkhead protein FoxO1 mediates Agrp-dependent effects of leptin on food intake. *Nat Med* **12** : 534-540, 2006
 - 30) Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, et al : Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* **411** : 480-484, 2001
 - 31) Hill JW, Elias CF, Fukuda M, et al : Direct insulin and leptin action on pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility. *Cell Metab* **11** : 286-297, 2010
 - 32) Garcia-Caceres C, Quarta C, Varela L, et al : Astrocytic Insulin Signaling Couples Brain Glucose Uptake with Nutrient Availability. *Cell* **166** : 867-880, 2016
 - 33) McGowan MK, Andrews KM, Kelly J, Grossman SP : Effects of chronic intrahypothalamic infusion of insulin on food intake and diurnal meal patterning in the rat. *Behavioral neuroscience* **104** : 373-385, 1990
 - 34) Klockener T, Hess S, Belgardt BF, et al : High-fat feeding promotes obesity via insulin receptor/PI3K-dependent inhibition of SF-1 VMH neurons. *Nat Neurosci* **14** : 911-918, 2011
 - 35) Konner AC, Hess S, Tovar S, et al : Role for insulin signaling in catecholaminergic neurons in control of energy homeostasis. *Cell Metab* **13** : 720-728, 2011
 - 36) Naef L, Seabrook L, Hsiao J, Li C, Borgland SL : Insulin in the ventral tegmental area reduces cocaine-evoked dopamine in the nucleus accumbens in vivo. *Eur J Neurosci* **50** : 2146-2155, 2019
 - 37) Labouebe G, Liu S, Dias C, et al : Insulin induces long-term depression of ventral tegmental area dopamine neurons via endocannabinoids. *Nat Neurosci* **16** : 300-308, 2013
 - 38) Vogt MC, Paeger L, Hess S, et al : Neonatal insulin action impairs hypothalamic neurocircuit formation in response to maternal high-fat feeding. *Cell* **156** : 495-509, 2014
 - 39) Ninomiya T : Diabetes mellitus and dementia. *Current diabetes reports* **14** : 487, 2014
 - 40) Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL : How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology ? *Nat Rev Neurol* **6** : 551-559, 2010
 - 41) Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, et al : Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and Aβ deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proc Natl*

- Acad Sci U S A **107** : 7036-7041, 2010
- 42) Talbot K, Wang HY, Kazi H, et al : Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* **122** : 1316-1338, 2012
 - 43) Craft S, Baker LD, Montine TJ, et al : Intranasal Insulin Therapy for Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment : A Pilot Clinical Trial. *Arch Neurol* **69** : 29-38, 2012
 - 44) Suzuki R, Lee K, Jing E, et al : Diabetes and insulin in regulation of brain cholesterol metabolism. *Cell Metab* **12** : 567-579, 2010
 - 45) Suzuki R, Ferris HA, Chee MJ, Maratos-Flier E, Kahn CR : Reduction of the cholesterol sensor SCAP in the brains of mice causes impaired synaptic transmission and altered cognitive function. *PLoS biology* **11** : e1001532, 2013
 - 46) Martin MG, Ahmed T, Korovaichuk A, et al : Constitutive hippocampal cholesterol loss underlies poor cognition in old rodents. *EMBO Mol Med* **6** : 902-917, 2014
 - 47) Martin-Segura A, Ahmed T, Casadome-Perales A, et al : Age-associated cholesterol reduction triggers brain insulin resistance by facilitating ligand-independent receptor activation and pathway desensitization. *Aging Cell* **18** : e12932, 2019
 - 48) Avgerinos KI, Kalaitzidis G, Malli A, Kalaitzoglou D, Myserlis PG, Lioutas VA : Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment : a systematic review. *J Neurol* **265** : 1497-1510, 2018
 - 49) Takenoshita N, Shimizu S, Kanetaka H, et al : Classification of Clinically Diagnosed Alzheimer's Disease Associated with Diabetes Based on Amyloid and Tau PET Results. *J Alzheimers Dis* **71** : 261-271, 2019
 - 50) Kuehn BM : In Alzheimer Research, Glucose Metabolism Moves to Center Stage. *JAMA* **323** : 297-299, 2020
 - 51) Moulton CD, Pickup JC, Ismail K : The link between depression and diabetes : the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol* **3** : 461-471, 2015
 - 52) Korczak DJ, Pereira S, Koulajian K, Matejcek A, Giacca A : Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder : evidence for a biological link. *Diabetologia* **54** : 2483-2493, 2011
 - 53) Kleinridders A, Cai W, Cappellucci L, et al : Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* **112** : 3463-3468, 2015
 - 54) Cai W, Xue C, Sakaguchi M, et al : Insulin regulates astrocyte gliotransmission and modulates behavior. *J Clin Invest* **128** : 2914-2926, 2018
 - 55) Mansur RB, Fries GR, Subramaniapillai M, et al : Expression of dopamine signaling genes in the post-mortem brain of individuals with mental illnesses is moderated by body mass index and mediated by insulin signaling genes. *J Psychiatr Res* **107** : 128-135, 2018