

特別講演



糖尿病と脳 Diabetes Mellitus and Brain

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

糖尿病患者の世界的な増加の背景：肥満と高齢化

糖尿病の患者数は世界的に増加の一途にある。国際糖尿病連合の集計によると、2019年4.63億人の糖尿病患者は2045年には7億人に増加すると予想され、患者数では中国・インドネシア・日本を抱える西太平洋地域が1.63億人と最多である¹⁾。一方、予想増加率が最も高い地域はアフリカ地域で2.43倍、それに中東北アフリカ地域の1.96倍が続く。患者数の急増が見込まれる地域は開発途上国が多く、経済発展と密接に関連している。日本でも過去最も急速に糖尿病患者が増加した時期は、戦後の経済成長期とされる。

我が国の糖尿病患者数は今もなお増加し続けているが²⁾、近年の患者増加の直接的な原因は社会の高齢化である。高齢者は膵β細胞のインスリン追加分泌が低下し、筋肉量や肝重量の減少により食後高血糖をきたしやすい。加齢とともに糖尿病の有病率は上昇し、人口の高齢化進展に並行して糖尿病患者数は増加する。

2型糖尿病の成因は環境因子と遺伝因子に大別され、経済発展に伴う急速な有病率の上昇には、食事内容の変化やモータリゼーションによる運動不足など環境因子の寄与が大きい。遺伝因子その他で規定されるインスリン分泌の不十分な予備力に、肥

満や内臓脂肪の蓄積で誘導されるインスリン抵抗性が負荷として加わり、インスリンの作用が相対的に不足する結果、個体の糖尿病発症リスクが増大する。

過食による肥満やインスリン抵抗性の増悪に食欲制御の中枢である視床下部が重要な役割を果たすことから、脳という臓器は糖尿病の病態において、(A)発症原因を構成する要素としての一面と(B)高血糖の結果血管合併症(脳梗塞)を来す主要臓器としての一面の2つの側面を有する。糖尿病増加の背景要因との関連で言えば、前者は経済発展や肥満と、後者は高齢化との結びつきが強いという捉え方もできる。

糖尿病と脳のサイズ

脳の形態に注目した場合、糖尿病の影響は大血管症の文脈だけでは説明できない。端的には、糖尿病患者で局所的な脳領域の萎縮や全脳容積の縮小する現象が報告されている。オーストラリアの2型糖尿病350例と非糖尿病363例の頭部MRIによる比較盲検の結果、2型糖尿病では側頭葉内側や前帯状領域、前頭葉内側の有意な萎縮を認めた³⁾。また米国のレジストリ研究において、4~9歳のインスリン治療を受けている1型糖尿病小児144人と同年齢の健康な小児72人を平均6.4年追跡したところ、全脳容積および言語性IQは幼児期にすでに差が生じ

令和3年6月19日 第187回東京医科大学医学会総会における特別講演

キーワード：インスリン作用、IRS-2、ステロール合成、重症低血糖、認知機能

(連絡先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学病院糖尿病・代謝・内分泌内科)

ており、成長に伴いその差は拡大傾向を認め、血糖コントロール状況とも相関していた⁴⁾。これらの形態的機能的変化には、単純な血管障害以外の要因が寄与すると想定される。

推測されるメカニズムとして、血液灌流の変化、高血糖による糖毒性の影響などが挙げられるが、インスリン作用低下も重要な候補要因である。糖尿病は「インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群」と定義され、1型糖尿病や2型糖尿病など複数の病態の根幹に共通して存在する要の分子がインスリンである。1921年に発見され、今年で発見100周年を迎えるこの生理活性物質は、細胞表面に存在するインスリン受容体にリガンドとして結合し、受容体に内在するチロシinkinaseを活性化することでインスリン受容体基質(IRS)のチロシリン酸化を誘導し、下流のシグナル伝達を介して糖取り込みや細胞増殖の促進、タンパク質・グリコーゲン・脂質の合成促進、糖新生やアポトーシスの抑制など多彩な作用を発揮する。IRSにはIRS-1、-2、-3、-4の4種類が存在し、IRS-1とIRS-2は主要なアイソフォームとしてユビキタスに発現する。

筆者は大学院在学中に、IRS-1およびIRS-2欠損マウスの表現型解析を通じて研究の手ほどきを受けた。IRS-1欠損マウスは、主に骨格筋のインスリン抵抗性に対し膵β細胞の代償性過形成をきたし、血糖値は正常で、成長障害により体のサイズが小さい⁵⁾⁶⁾。対照的にIRS-2欠損マウスは、膵β細胞の増殖障害が存在するため肝臓などの臓器のインスリン抵抗性を代償できず、糖尿病を発症する⁷⁻¹⁰⁾。体長は正常でむしろ体重が重く、後に肥満と脂肪肝を呈することが判明したが¹¹⁾¹²⁾、驚くべきことに脳の大きさが野生型の約3分の2しかない¹³⁾。脳におけるインスリン/IGF-1作用の重要性を筆者に強く印象付けた糖尿病モデル動物であり、糖尿病の脳に与える影響を研究テーマに選ぶきっかけとなった。

脳が肝臓での糖代謝に与える影響

インスリンが発見される以前の19世紀、Claude Bernard (1813-1878)はウサギの実験を通じて、糖代謝における肝臓交感神経の役割を指摘した。肝臓のグリコーゲン合成機能を発見したBernardは、著書の中で「グリコーゲンの過剰産生と糖への変換は神経分布に関連していることから、糖尿病には肝臓

の交感神経…および脳の作用減弱または抑制が関与しているかもしれない」と記載している¹⁴⁾。

その後、肝臓におけるグリコーゲン合成と分解の調節は、血中のインスリン(とグルカゴン)の直接作用が主な経路と考えられるようになったが、作用の一部は迷走神経等の神経調節を介する(図1)¹⁵⁾。脳特異的インスリン受容体欠損(NIRKO)マウスはインスリンによる肝糖産生の抑制が減弱し¹⁶⁾、低血糖に対する拮抗ホルモン反応が弱い¹⁷⁾。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の変動しないが、個体の血糖値ならびにインスリン値は野生型と同等で、体外から投与したインスリンに対し肝臓の糖新生関連遺伝子発現は正常に抑制される¹⁸⁾。この意外な結果は、肝臓の糖代謝におけるインスリンの「直接作用でない」経路、すなわち神経を介した作用のポテンシャルの大きさを示している¹⁹⁾。

しかし、健常成人にインスリンを経鼻投与して脳脊髄液中のインスリン濃度を上げても、明らかな血糖値の低下は見られない²⁰⁾。一方で、ソマトスタチン投与により内因性インスリン(およびグルカゴン)分泌を抑制すると、インスリンの単回経鼻投与は肝糖産生を抑制する²¹⁾。すなわち、内因性インスリン分泌が保たれた生理的な条件では門脈中のインスリン濃度が十分に高く、その場合は頸洞を介したインスリンの直接作用が優位となり、中枢神経系の肝糖産生への寄与は限定的なのに対し、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糖産生に中枢神経系が影響を与える²²⁾。1型糖尿病や膵摘後など高度に内因性インスリン分泌が低下した患者は一般に血糖コントロールが不安定だが、皮下投与して大循環に直接入るインスリンでは門脈や肝臓頸洞での生理的な濃度上昇を得られず、肝臓が中枢インスリン作用変動の影響を相対的に受けやすいのかもしれない。

脳でインスリンが摂食に与える影響

脳室内に投与した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年の霊長類(ヒヒ)を用いた研究であった²³⁾。インスリン全身投与で生じる低血糖に伴う空腹感とは反対の結果だが、この中枢作用が生理的条件でも存在することを示唆する論文が、遺伝子工学の発達により21

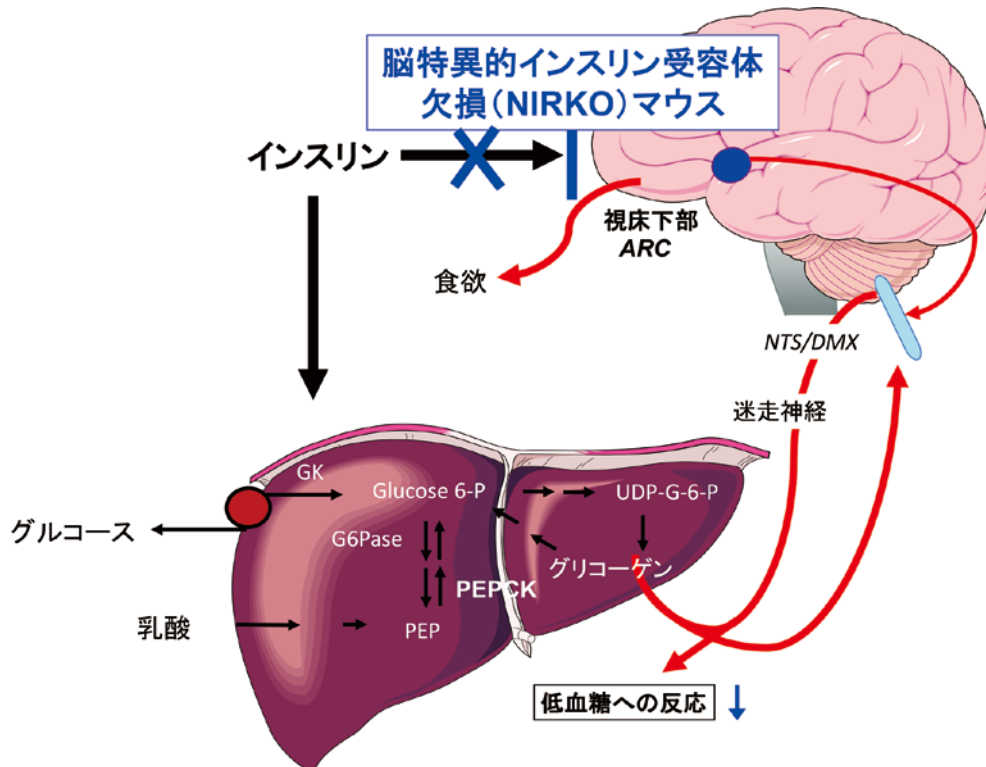


図1 血糖恒常性維持におけるインスリン作用と脳肝連関（文献15より引用）

世紀初頭に相次いで発表された。例えば、インスリン受容体のアンチセンスオリゴをラットの第三脳室に投与して受容体の発現を抑えると摂食量が増加する²⁴⁾。NIRKO マウスは軽度の肥満と妊孕性低下をきたす²⁵⁾。同様に IRS-2 欠損マウスも軽度肥満と妊孕性低下をきたす²⁶⁾。インスリンシグナルの下流にある PI 3-キナーゼの阻害薬を脳室内投与することでレプチンの摂食抑制作用が消失する²⁷⁾。すなわち、視床下部のインスリン抵抗性が過食や肥満の原因となる可能性がある。筆者らも IRS-2 の全身欠損マウスや、膵β細胞と視床下部特異的に IRS-2 を欠損するマウスを解析し、視床下部での IRS-2 欠損がレプチン抵抗性をきたし、脂肪細胞を肥大させることを報告した¹¹⁾¹²⁾²⁸⁻³⁰⁾。

この結果は、脂肪細胞が分泌する強力な食欲抑制ホルモンのレプチンと、膵β細胞が分泌するインスリンが、視床下部において IRS-2 以下のシグナル伝達経路を一部共有し、クロストークをきたすことを示唆している³¹⁾。レプチンを分泌できない *ob/ob* マウスや、正常なレプチン受容体を欠失する *db/db* マウスはともに不妊を伴う高度な肥満と著しい食欲亢進を呈し、NIRKO マウスや IRS-2 欠損マウスの表現型と一部類似している。

興味深いことに、IRS-2 欠損マウスほどではないが、*ob/ob* マウスも脳のサイズがやや小さい³²⁾。人類は、他の霊長類と比較して極端に大きな脳を、脳と同様 ATP を大量に消費する腸管の重量と引換えに獲得したとする仮説（不経済組織仮説）がある³³⁾。しかし野生の哺乳動物では脳と腸管重量の間に種を超えた一定の関係は見られず、脳容積と脂肪組織量が逆相関の関係にある³⁴⁾。すなわち、餌へのアクセスが困難で他の個体の干渉が乏しい環境では、脂肪組織にエネルギーを貯蔵することが生存と繁殖に有利であり、餌へのアクセスが良好で競争の生じる環境だと、大きな脳と小さな脂肪により狩猟探索能力や機動性を高める戦略が有利となるような、進化過程におけるトレードオフの存在が推定される。

線虫や昆虫など広範な種で保存されるインスリン経路が、脊椎動物のエネルギー貯蔵制御系として獲得されたレプチン経路と重複する機構を利用している事実は、種の進化や個体の病態形成のメカニズムに両経路の活性調節の重複や変調が関与する可能性を示唆し、脳と脂肪の臓器形成における偏りもその一つかもしれない。

糖尿病または脳インスリン作用低下と認知機能

高齢化が進む糖尿病の現状において、糖尿病と脳の関係として特に高い関心を集めるのが、認知機能への影響である。糖尿病患者における認知機能低下の最初の報告は、インスリン発見の翌年 1922 年に遡る³⁵⁾。この論文では、糖尿病患者の記憶力と注意力低下が回答の正誤よりむしろ速度に現れること、動作の正確性と機敏さが低下していることなど、現在も指摘される特徴が記載されている。近年は複数の地域コホートの結果から、糖尿病があると、アルツハイマー型認知症と血管性認知症の発症リスクが共に上昇することが判明している³⁶⁾。

脳におけるインスリン作用と認知機能の関連では、2012 年にアルツハイマー型認知症患者の剖検脳において、海馬 CA1 ニューロンで IRS-1 のリン酸化セリン陽性細胞数（インスリン抵抗性の指標）が生前のエピソード記憶や総合認知機能のスコアと明確な逆相関を示した³⁷⁾ ことから、ニューロンにおけるインスリン作用の低下が認知症進行のリスク上昇につながると考えられている。2 型糖尿病の脳におけるインスリン作用低下が認知機能低下につながるメカニズムとして、タウの過剰リン酸化、ミトコンドリア機能異常、グルタミン酸受容体活性の変化に加え、コレステロール合成低下が想定されている³⁸⁾。

脳は全身で最もコレステロールが豊富な臓器である。成人の体内に存在するコレステロール総量の約 25% が脳に局在し、7 割がミエリンに含まれる。リポタンパクは血液脳関門を通過しないため、脳のコ

レステロールの 95% 以上は脳で合成され、ニューロンの細胞膜コレステロールはシナプス形成と神経伝達物質の放出に重要とされる³⁹⁾。

筆者は膵β細胞不全をきたす複数の糖尿病モデルマウスの脳で SREBP-2-ステロール合成経路が抑制され（図 2）、ステロール生合成が低下していることを報告した⁴⁰⁾。この発現抑制はインスリンの脳室内投与により正常化した。細胞にはステロール含量を一定に維持するフィードバック機構が存在するが、ステロールセンサー分子として働く SCAP が糖尿病マウスの脳で減少していた⁴¹⁾。脳特異的に SCAP をホモ欠損するマウスは小頭症を呈し、出生後呼吸を開始できず死亡する。ヘテロ欠損マウスは生存可能で、新規物体認識試験で記憶能力の低下を認め、海馬スライスでシナプス伝達の長期増強（LTP）が減弱していた（図 3）。LTP の減弱は糖尿病モデルラットでも同様に観察される⁴²⁾。以上の結果から、糖尿病で認知機能が低下するメカニズムとして、コレステロール合成低下がシナプス機能の低下を惹起する経路を提唱した。成体におけるアストロサイトの SCAP 欠損誘導でも記憶に関する表現型が得られ、グリア細胞のコレステロール合成が重要と考えている。

インスリン経鼻投与が認知症の進行に与える影響

脳にインスリンを補充する方法として、インスリンの経鼻投与がある⁴³⁾。過去のシステマティックレビューでは、言語記憶（特に物語想起）を改善した報告が多く、APOEε4 アレル（アルツハイマー型認知症のリスク遺伝）を保有しない対象者の場合のみ

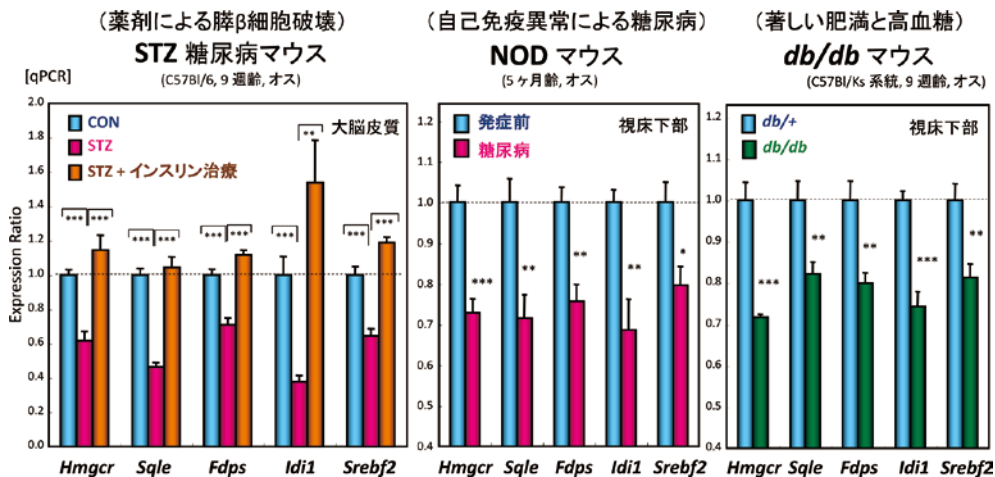


図 2 膵β細胞不全をきたす糖尿病マウスの脳でステロール合成経路が低下（文献 40 より引用）
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

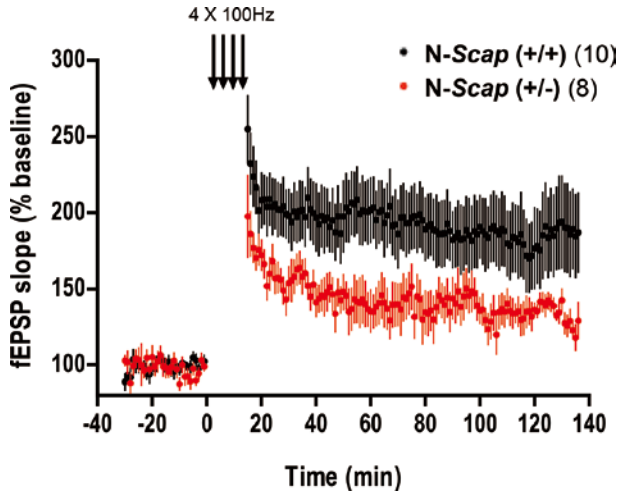


図3 SCAPヘテロ欠損海馬スライスでシナプス伝達の長期増強が減弱（文献41より引用）

有効である可能性が指摘されている⁴⁴⁾。

Craftらはアルツハイマー型認知症患者を対象としてインスリンを連日4ヶ月間経鼻投与するパイロットスタディを実施し、プラセボと比べ認知機能スコアの有意な改善を2012年に報告して⁴⁵⁾話題となった。しかし、軽度認知障害またはアルツハイマー型認知症の患者239人を対象とした本番の試験では、最終的にインスリン経鼻投与はプラセボと比較して認知機能の改善をもたらさなかった⁴⁶⁾。参加者のAPOEε4アレルの保有率が約65%と高かった点は結果に影響したかもしれない。

高齢者糖尿病における重症低血糖の回避

筆者は「高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会」委員を2015年の委員会設置から務め、高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（HbA1c値）の策定、高齢者糖尿病診療ガイドラインならびに高齢者糖尿病治療ガイドの作成と改訂に関わってきた。一連の成果物で共通して重視してきたポイントは、重症低血糖の回避である。重症低血糖を一度でも経験した2型糖尿病患者は認知症発症リスクが有意に高く、回数が多いほど認知症リスクが上昇する⁴⁷⁾。高齢者糖尿病の血糖コントロール目標は常に緩和すべきということではなく、重症低血糖のリスクが高くない場合にはHbA1cの下限は設けられていない（図4）⁴⁸⁾。匿名加工情報データベースに基づく65歳以上の2型糖尿病患者を対象とした解析でも、糖尿病初診日から約1年時点でのHbA1cが低いほど脳・心血管イベントの発現率は低く（図5）⁴⁹⁾、罹病期間が短い時点での早期介入は重要と考えられる。糖尿病の罹病期間が長い場合には低血糖への配慮がより重要となる。

持続血糖モニタリング（CGM）を用いて夜間や早朝の血糖値を連続的に評価すると、糖尿病治療薬の種類によって低血糖のリスクは大きく異なることが分かる⁵⁰⁾⁵¹⁾。当科も参加した本学高齢診療科の研

| 患者の特徴・健康状態 ^{注1)} | カテゴリーⅠ | | カテゴリーⅡ | | カテゴリーⅢ | | |
|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|--|----------------|---|----------------|--|
| | ① 認知機能正常 かつ ② ADL自立 | | ① 軽度認知障害～軽度認知症 または ② 手段的ADL低下、基本的ADL自立 | | ① 中等度以上の認知症 または ② 基本的ADL低下 または ③ 多くの併存疾患や機能障害 | | |
| 重症低血糖が危惧される薬剤（インスリン製剤、SU薬、グリニド薬など）の使用 | なし ^{注2)} | 7.0%未満 | | 7.0%未満 | | 8.0%未満 | |
| | あり ^{注3)} | 65歳以上 75歳未満 7.5%未満 (下限6.5%) | 75歳以上 8.0%未満 (下限7.0%) | 8.0%未満(下限7.0%) | | 8.5%未満(下限7.5%) | |

治療目標は、年齢、罹病期間、低血糖の危険性、サポート体制などに加え、高齢者では認知機能や基本的ADL、手段的ADL、併存疾患なども考慮して個別に設定する。ただし、加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分注意する。

注1) 認知機能や基本的ADL（着衣、移動、入浴、トイレの使用など）、手段的ADL（IADL：買い物、食事の準備、服薬管理、金銭管理など）の評価に関しては、日本老年医学会のホームページ（<http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/>）を参照する。エンドオブライフの状態では、著しい高血糖を防止し、それに伴う脱水や急性合併症を予防する治療を優先する。

注2) 高齢者糖尿病においても、合併症予防のための目標は7.0%未満である。ただし、適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法の副作用なく達成可能な場合の目標を6.0%未満、治療の強化が難しい場合の目標を8.0%未満とする。下限を設けない。カテゴリーⅢに該当する状態で、多剤併用による有害作用が懸念される場合や、重篤な併存疾患を有し、社会的サポートが乏しい場合などには、8.5%未満を目標とすることも許容される。

注3) 糖尿病罹病期間も考慮し、合併症発症・進展阻止が優先される場合には、重症低血糖を予防する対策を講じつつ、個々の高齢者ごとに個別の目標や下限を設定してもよい。65歳未満からこれらの薬剤を用いて治療中であり、かつ血糖コントロール状態が図の目標や下限を下回る場合には、基本的に現状を維持するが、重症低血糖に十分注意する。グリニド薬は、種類・使用量・血糖値等を勘案し、重症低血糖が危惧されない薬剤に分類される場合もある。

【重要な注意事項】
糖尿病治療薬の使用にあたっては、日本老年医学会編「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」を参照すること。薬剤使用時には多剤併用を避け、副作用の出現に十分に注意する。

図4 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（HbA1c値）（文献48より引用）

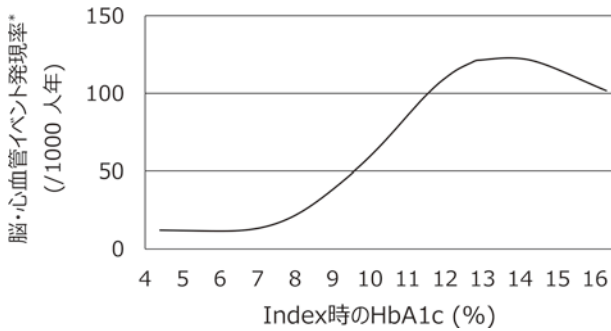


図5 高齢2型糖尿病患者の早期の血糖コントロールと其後の脳・心血管イベント (文献49より引用)
*交絡因子による調整を行っていない脳・心血管イベント発現率

究では、臨床的にアルツハイマー型認知症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アレル保有率が低く(0~19%)、血糖コントロールが不良で糖尿病罹病期間が長い特徴があり、その中でもPBB3-PET検査でタウ陽性と判定された群はCGMで評価した低血糖の時間が長かった⁵²⁾。画像所見に基づく分類が血糖パターンの特徴と密接に関連することは、認知症の発症増悪メカニズムに血糖値が重要な役割を果たすことを強く示唆している。前述のインスリン経鼻投与試験がアミロイド陰性の「糖尿病性認知症」患者を対象に実施されていれば結果はどうだったか、長年注目してきた試験であっただけに考えさせられる。

糖尿病が脳に影響するのは高齢者だけではない

認知症リスクの文脈では、高齢者糖尿病が考察対象となるのは自然なことだが、前半部分で1型糖尿病小児の全脳容積縮小と言語性IQ低下について触れたように、糖尿病が脳に影響を与えるのは高齢者に限った話ではなく、むしろ成長期や器官形成期においてインパクトが大きい可能性を否定できない。

デンマークの1型糖尿病女性の出産後長期フォローアップ (EPICOM) 研究では、1993~1999年に1型糖尿病妊婦を全例登録し、出産後の2012~2013年に研究参加に同意した児277人について、13~19歳時点での知能指数と学習の状況を評価している。結果は、対照301人と比べて、言語性および非言語性の知能指数が有意に低く、学習困難を訴える割合が高かった⁵³⁾。すなわち、胎内で高血糖に曝露することが児の知能発達に影響する可能性を示唆している。

メカニズムの解明には動物モデルを用いた実験が不可欠であり、米国 Children's National Medical Center の橋本 (鳥居) 和枝博士との共同研究として、当科の佐々木順子助教が留学中に確立した OMD (Offspring from Mother with Diabetes) 動物モデルの解析を現在進めているところである。

文 献

- 1) IDF: IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019, <<https://diabetesatlas.org/en/resources/>>, 2019
- 2) Charvat H, Goto A, Goto M, et al: Impact of population aging on trends in diabetes prevalence: A meta-regression analysis of 160,000 Japanese adults. *J Diabetes Investig* **6**: 533-542, 2015
- 3) Moran C, Phan TG, Chen J, et al: Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care* **36**: 4036-4042, 2013
- 4) Mauras N, Buckingham B, White NH, et al: Impact of Type 1 Diabetes in the Developing Brain in Children: A Longitudinal Study. *Diabetes Care* **44**: 983-992, 2021
- 5) Araki E, Lipes MA, Patti ME, et al: Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature* **372**: 186-190, 1994
- 6) Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, et al: Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature* **372**: 182-186, 1994
- 7) Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, et al: Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* **391**: 900-904, 1998
- 8) Kubota N, Tobe K, Terauchi Y, et al: Disruption of insulin receptor substrate 2 causes type 2 diabetes because of liver insulin resistance and lack of compensatory beta-cell hyperplasia. *Diabetes* **49**: 1880-1889, 2000
- 9) Suzuki R, Tobe K, Terauchi Y, et al: Pdx1 expression in Irs2-deficient mouse beta-cells is regulated in a strain-dependent manner. *J Biol Chem* **278**: 43691-43698, 2003
- 10) Terauchi Y, Matsui J, Suzuki R, et al: Impact of genetic background and ablation of insulin receptor substrate (IRS)-3 on IRS-2 knock-out mice. *J Biol Chem* **278**: 14284-14290, 2003
- 11) 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
- 12) Suzuki R, Tobe K, Aoyama M, et al: Both insulin signaling defects in the liver and obesity contribute to insulin resistance and cause diabetes in Irs2 (-/-) mice. *J Biol Chem* **279**: 25039-25049, 2004

- 13) Schubert M, Brazil DP, Burks DJ, et al : Insulin receptor substrate-2 deficiency impairs brain growth and promotes tau phosphorylation. *J Neurosci* **23** : 7084-7092, 2003
- 14) Bernard C : Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine : faites au Collège de France. Baillière et fils, 1855
- 15) Kahn CR, Suzuki R : Diabetes, insulin and Alzheimer's disease. Springer, 1-21, 2010
- 16) 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
- 17) Fisher SJ, Bruning JC, Lannon S, et al : Insulin signaling in the central nervous system is critical for the normal sympathoadrenal response to hypoglycemia. *Diabetes* **54** : 1447-1451, 2005
- 18) 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
- 19) Schwartz MW, Seeley RJ, Tschop MH, et al : Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. *Nature* **503** : 59-66, 2013
- 20) Ott V, Lehnert H, Staub J, et al : Central nervous insulin administration does not potentiate the acute glucoregulatory impact of concurrent mild hyperinsulinemia. *Diabetes* **64** : 760-765, 2015
- 21) Dash S, Xiao C, Morgantini C, et al : Intranasal insulin suppresses endogenous glucose production in humans compared with placebo in the presence of similar venous insulin concentrations. *Diabetes* **64** : 766-774, 2015
- 22) Edgerton DS, Cherrington AD : Is brain insulin action relevant to the control of plasma glucose in humans? *Diabetes* **64** : 696-699, 2015
- 23) Woods SC, Lotter EC, McKay LD, et al : Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* **282** : 503-505, 1979
- 24) Obici S, Feng Z, Karkanas G, et al : Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat Neurosci* **5** : 566-572, 2002
- 25) 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
- 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) Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, et al : Intracellular signalling. Key enzyme in leptin-induced anorexia. *Nature* **413** : 794-795, 2001
- 28) Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, et al : Insulin receptor substrate 2 plays a crucial role in beta cells and the hypothalamus. *J Clin Invest* **114** : 917-927, 2004
- 29) Suzuki R, Tobe K, Aoyama M, et al : Expression of DGAT2 in white adipose tissue is regulated by central leptin action. *J Biol Chem* **280** : 3331-3337, 2005
- 30) Senda S, Inoue A, Mahmood A, et al : Calorie restriction-mediated restoration of hypothalamic signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) phosphorylation is not effective for lowering the body weight set point in IRS-2 knockout obese mice. *Diabetol Int* **6** : 321-335, 2015
- 31) Zhang ZY, Dodd GT, Tiganis T : Protein Tyrosine Phosphatases in Hypothalamic Insulin and Leptin Signaling. *Trends Pharmacol Sci* **36** : 661-674, 2015
- 32) Bereiter DA, Jeanrenaud B : Altered neuroanatomical organization in the central nervous system of the genetically obese (ob/ob) mouse. *Brain Res* **165** : 249-260, 1979
- 33) Aiello LC, Wheeler P : The expensive-tissue hypothesis : The brain and the digestive system in human and primate evolution. *Curr Anthropol* **36** : 199-221, 1995
- 34) Navarrete A, van Schaik CP, Isler K : Energetics and the evolution of human brain size. *Nature* **480** : 91-93, 2011
- 35) Miles WR, Root HF : Psychologic tests applied to diabetic patients. *Arch Int Med* **30** : 767-777, 1922
- 36) Ninomiya T : Diabetes mellitus and dementia. *Curr Diab Rep* **14** : 487, 2014
- 37) 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
- 38) Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, et al : Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes* **63** : 2232-2243, 2014
- 39) Björkhem I, Meaney S : Brain cholesterol : long secret life behind a barrier. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **24** : 806-815, 2004
- 40) Suzuki R, Lee K, Jing E, et al : Diabetes and insulin in regulation of brain cholesterol metabolism. *Cell Metab* **12** : 567-579, 2010
- 41) Suzuki R, Ferris HA, Chee MJ, et al : Reduction of the cholesterol sensor SCAP in the brains of mice causes impaired synaptic transmission and altered cognitive function. *PLoS Biol* **11** : e1001532, 2013
- 42) Biessels GJ, Kamal A, Ramakers GM, et al : Place learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* **45** : 1259-1266, 1996
- 43) Born J, Lange T, Kern W, et al : Sniffing neuropeptides : a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci* **5** : 514-516, 2002
- 44) Avgerinos KI, Kalaitzidis G, Malli A, et al : Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild

- cognitive impairment : a systematic review. *J Neurol* **265** : 1497-1510, 2018
- 45) 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
- 46) Craft S, Raman R, Chow TW, et al : Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* **77** : 1099-1109, 2020
- 47) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al : Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* **301** : 1565-1572, 2009
- 48) 高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会 : 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標について。<http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content_id=66>, 2016
- 49) Yokote K, Suzuki R, Gouda M, et al : Association between glycemic control and cardiovascular events in older Japanese adults with diabetes mellitus : An analysis of the Japanese medical administrative database. *J Diabetes Investig*, 2021, in press
- 50) Suzuki R, Eiki JI, Moritoyo T, et al : Effect of short-term treatment with sitagliptin or glibenclamide on daily glucose fluctuation in drug-naive Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* **20** : 2274-2281, 2018
- 51) Abe H, Shikuma J, Suwanai H, et al : Assessing hypoglycemia frequency using flash glucose monitoring in older Japanese patients with type 2 diabetes receiving oral hypoglycemic agents. *Geriatr Gerontol Int* **19** : 1030-1035, 2019
- 52) 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
- 53) Bytoft B, Knorr S, Vlachova Z, et al : Long-term Cognitive Implications of Intrauterine Hyperglycemia in Adolescent Offspring of Women With Type 1 Diabetes (the EPICOM Study). *Diabetes Care* **39** : 1356-1363, 2016