

血小板機能に着目した代謝性疾患におけるアルツハイマー型認知症の発症に至る
機序の解明（22-19）

主任研究者 徳田 治彦 国立長寿医療研究センター 臨床検査部（部長）

研究要旨

私共はこれまで主に糖尿病(DM)患者における血小板機能を解析し、低用量 ADP 刺激時の血小板凝集亢進における P2Y₁₂ 受容体を介するシグナルの役割、コラーゲン刺激時の血小板凝集における p38 mitogen-activated protein (MAP)キナーゼの役割、ADP 刺激時の低分子量ストレスタンパク質 27(HSP27)のリン酸化と凝集能亢進との関連性、コラーゲン刺激、トロンビン刺激およびリストセチン刺激による血小板由来成長因子 (PDGF)分泌に共役したリン酸化 HSP27 の細胞外への遊離等を詳細に解析・報告してきた。これら活性化された血小板から分泌・遊離された生理活性化物質は動脈硬化の進展に深く関与すると考えられる。また、健常人において血小板凝集における ADP の ED₅₀ 値を詳細に検討し、抗血小板薬の有効性判定の指標として確立、臨床に供している。一方、DM はアルツハイマー型認知症(AD)をはじめとする認知症のリスクファクターとしてよく知られている。Amyloid β protein (A β)の脳組織への蓄積は AD の病理学的所見として知られているが、A β の前駆物質である amyloid 前駆体タンパク質は血小板の α granule に豊富に含まれており、血液中の A β の大部分は血小板に由来する。私共は、健常者由来の血小板においてトロンビン刺激時の血小板活性化が A β により強く抑制され、その作用がトロンビン受容体の PAR1/PAR4 の下流で p38 MAP キナーゼおよび stress-activating protein kinase/c-jun Nterminal kinase (SAPK/JNK)の上流で発揮されること、DM 患者由来の血小板ではトロンビン刺激時の血小板活性化が A β により抑制されない事例が存在し、A β による血小板凝集変化比率[A β (+)/A β (-), P/N 比]が MRI による脳萎縮所見と相関することを報告している。本研究は、これらの知見を踏まえ、対象を DM 以外の代謝性疾患患者に広げ、脂質異常症をはじめとする代謝性疾患における血小板活性化機能の A β による修飾とその機序を解析し、MRI をはじめとする臨床情報と統合的に解析するものである。2024 年 9 月 30 日までに 55 歳以上の非 DM 患者 60 例、DM 患者 53 例より空腹時に採取した静脈血から多血小板血漿(platelet-rich plasma: PRP)を調整し、A β (1-40)あるいは A β (1-42)を作用させた後、トロンビン受容体を刺激し、レーザー光スキャタリング法にて血小板凝集能を検討した。結果として、非 DM 患者における P/N 比は DM 患者より低値を示し、健常者と DM 患者の中間的な状態にあることが示唆された。一方、DM 患者において、血小板凝集能に対する A β (1-40)と A β (1-42)の作用には明らかな違いが見られ、細胞内の p38 MAP キナーゼおよび

SAPK/JNK のリン酸化と関連すること、platelet-derived growth factor (PDGF)-AB 分泌に対する $A\beta(1-40)$ と $A\beta(1-42)$ の作用比は事例毎に異なるが、血小板凝集能およびリン酸化 HSP27 遊離におけるこれらの作用比と相関していることを明らかにした。この結果は、AD の大多数に見られるアミロイドアンギオパチー(cerebral amyloid angiopathy; CAA)病変において、血管壁に沈着した $A\beta$ の遊離により血小板機能活性化が修飾され、その作用が事例毎に異なる可能性を示唆すると考えられる。実際に、抗 $A\beta$ 抗体薬の投与によりアミロイドプラークより $A\beta$ の遊離が生じることが知られており、ARIA-H 等の発症機序の解明に資する注目すべき知見と考えられる。

主任研究者

徳田 治彦 国立長寿医療研究センター 臨床検査部 (部長)

分担研究者

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター 研究所 (研究所長)

小澤 修 岐阜大学大学院医学系研究科 (教授) (2022年度のみ)

西脇 理英 岐阜大学大学院医学系研究科 (助教) (2023年度～2024年度)

研究期間 2022年4月1日～2025年3月31日

A. 研究目的

私共はこれまでに DM 患者における血小板機能を解析し、低用量 ADP 刺激時の血小板凝集亢進における P2Y₁₂ 受容体を介するシグナルの役割、コラーゲン刺激時の血小板凝集における p38 MAP キナーゼの役割、ADP 刺激時の HSP27 のリン酸化と凝集能亢進との関連性、コラーゲン刺激、トロンビン刺激およびリストセチン刺激による PDGF 分泌に共役したリン酸化 HSP27 の細胞外への遊離等の新しい知見を明らかにし、血小板凝集における ADP およびコラーゲンの ED₅₀ 値を抗血小板薬有効性の指標として確立した。また、睡眠時無呼吸症候群患者由来の血小板において、正常では見られない Akt 活性の亢進に伴うリン酸化 HSP27 の遊離が観察されるが、DM 患者よりそのレベルは低いことを示した。一方、AD の病態として、 $A\beta$ の脳内での蓄積がよく知られているが、 $A\beta$ の前駆物質である amyloid 前駆体タンパク質は血小板の α granule に豊富に含まれ、血液中の $A\beta$ の大部分が血小板由来であることから、血小板は AD における新たな治療戦略上の標的として注目されている(Inyushin et al., BioMed Res. Int. 2017;2017:3948360)。私共は先行研究において、健常者由来の血小板ではトロンビン刺激時の血小板活性化が Ab により抑制されること、その作用点はトロンビン受容体の

PAR1/PAR4 の下流で p38 MAP キナーゼおよび SAPK/JNK の上流であることを報告した。加えて最近、DM 患者由来の血小板ではトロンビン刺激時の血小板活性化が A β により抑制されない、あるいはむしろ亢進を示す事例が存在すること、MRI による脳萎縮所見と相関することを報告した。DM 患者では AD の発症頻度が高いことがよく知られているが、リスクに関与する機序については未だ解明されておらず、A β の血小板活性化に対する修飾作用は DM における AD 発症リスクの一つである可能性がある。さらに A β による血小板機能の修飾は、すでに血管壁に蓄積した A β によりもたらされる結果である可能性があるとともに、血小板活性化に伴い α granule から A β が遊離されることから、血管壁ひいては組織中への A β の蓄積をもたらす原因である可能性がある。一方、血小板活性化の亢進自体は動脈硬化の促進因子であり、血管性認知症とも関連すると考えられる。以上より、A β による血小板機能の修飾は、多くの AD 患者に併発する CAA 等の AD 関連病態や血管性認知症に関連する新たな病的老化の指標（マーカー）である可能性が極めて高いと考えられる。本研究ではこれらの知見を踏まえ、対象を DM 以外の代謝性疾患に広げ、代謝性疾患における血小板活性化機能の A β による修飾とその機序を解析し、MRI をはじめとする臨床情報と統合的に解析するものである。DM とそれ以外の代謝性疾患の比較検討により、血小板機能からみた代謝性疾患における AD および CAA 等の関連病態あるいは血管性認知症の発症予防に対する有効な検査法・治療法の開発の一助とすることを目的としている。本研究は、私共の知見を AD の危険因子としての DM という観点から発展させるものであり、極めて独創性が高い。

B. 研究方法

(1)血小板機能の解析

1)対象

国立長寿医療研究センター代謝内科に通院している 55 歳以上の脂質異常症(DL)、高尿酸血症(HUA)、骨粗鬆症(OP)、甲状腺機能低下症等の代謝性疾患の患者のうち、DM 治療薬を使用することなく HbA1c 値が 6.5%未満である者を非 DM 群とした。一方、J-MIND(AMED 櫻井班)やモニタリング研究(20-22 杉本班)に参加した DM 患者を DM 群とした。岐阜大学における血小板機能制御機構の解析では、健常成人を被験者とした。

2)血小板血漿の調整

被験者の肘静脈等より静脈血約 10 ml をクエン酸加条件に採取し、PRP および乏血小板血漿(platelet-poor plasma: PPP)を分離調整した。

3)血小板凝集能の解析

PRP を A β (1-40)、A β (1-42)あるいはコントロールにて前処置した後、トロンビンで刺激した。レーザー光スキャタリング法(LS 法)に基づく測定装置(PA-200:興和)を用いて血小板凝集能を分析し、定量的な比較検討が可能な透過光遮蔽率(Trans %)の Area

under curve (AUC)を数量化し、 $A\beta$ による凝集能変化比率[$A\beta(+)/A\beta(-)$, P/N 比]を算出、解析に供した。LS 法では Trans%の他に、微小凝集塊(small, 25 μm 未満)、中凝集塊 (medium, 25-50 μm)および大凝集塊(large, 50-75 μm 以上)の識別・表示が可能であるが、定量性に乏しいため、解析の参考とするにとどめた。EDTA の添加により反応を停止した後、PRP を回収し、 $20,000\times g$ にて 2 分間遠心分離し、沈査を細胞画分とし SDS にて可溶化し、ウェスタンブロット法による p38 MAP キナーゼおよび SAPK/JNK 等のリン酸化の分析に供した。一方、上清は -30°C で保管し、ELISA 法による分泌・遊離物質の測定に供した。

4)血小板活性化に伴う PDGF-AB 分泌およびリン酸化 HSP27 遊離

反応停止後に回収した PRP 遠心上清中の PDG-ABF 濃度およびリン酸化 HSP27 濃度を、それぞれに対応した enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)にて測定、検討した。

5)血漿 $A\beta(1-40)$ レベルおよび $A\beta(1-42)$ レベルの測定

PPP 中の $A\beta(1-40)$ および $A\beta(1-42)$ をそれぞれに対応する ELISA にて測定した。

6)臨床情報の収集

年齢、性別、身長、体重、血圧、主要疾患、治療期間、治療内容、白血球数、赤血球数、血色素値、血小板数、総蛋白、アルブミン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、尿酸値、総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、尿素窒素、クレアチニン、eGFR、血糖、HbA1c、および頭部 MRI 所見を収集した。

7)頭部 MRI 画像における大脳白質病変(White matter hyperintensity; WMH)および脳萎縮の解析

2024 年 7 月までに脳 MRI を実施した非 DM 群 44 例、DM 群 73 例において、コンピューターによる容積分析(SNIPPER)を実施し、頭蓋内容積あたりの WMH 容積および脳実質容積を検討した。

8)統計学的解析

統計学的解析には SPSS ver. 19.0 (IBM SPSS Statistic Inc.)を使用した。相関関係は Pearson の相関係数により、2 群間の比較は Wilcoxon test により行い、 $p<0.05$ をもって有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたっては、「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守するものとし、研究計画は国立長寿医療研究センター倫理審査委員会(No. 1237)および岐阜大学医学系研究科医学研究等倫理審査委員会(No. 2019-105)において承認を得た。検体収集に当たっては委員会で承認された説明文書、患者同意書の書式を用いて患者へのインフォームドコンセントを行い、患者の自由意思に基づく同意を得て血液試料を得るとともに、匿名化の上で解析に用いること

としており、供給された試料は倫理委員会による規定にそって、鍵のかかる冷凍庫に保管するなどの適切な処置を行うこととした。

C. 研究結果

1) 代謝性疾患患者からの試料・情報収集および解析

2024年9月30日までに60例の患者(DL: 36例、非DL: 24例)について、LS法による血小板凝集解析を行った。ADP刺激時のED₅₀値(註: 健常者の範囲 1.534-2.022 μM)より亢進とされたものは38例、抑制とされたものは12例、それ以外は正常範囲内であった。なお抗血小板薬の投与は2例で、全て抑制を示した。これら60例におけるP/N比を算出したところ、DL群: 0.448 ± 0.254 (mean $\pm$ SD), n=36; 非DL群: 0.495 ± 0.282 , n=24で、この2群間に有意差を認めなかった(p=0.480)。これらの非DM患者全体(n=60)でのP/N比は 0.465 ± 0.266 であったが、これは先行研究にて検討したDM患者(n=96)におけるP/N比 0.887 ± 0.369 より有意に低値であった(p<0.001)。

一方、ELISA法により血漿中のAβ(1-40)とAβ(1-42)の濃度を測定した結果、Aβ(1-40)は 53.73 ± 11.72 pM、Aβ(1-42)は 8.45 ± 3.53 pM、Aβ(1-42)/Aβ(1-40)比は 0.163 ± 0.074 であった。これらの値とP/N比の間に関連性を認めなかった。加えて、血算、肝機能、腎機能、脂質、尿酸値とP/N比との関連性もみられなかった。

2024年9月末までに58例のMRI所見を収集し、WMHと脳萎縮についてSNIPPERを用いてそれぞれWMH/IC、PAR/ICとして分析した。6例は解析に不適切とされた。WMH/ICは $0.479 \pm 0.729\%$ 、PAR/ICは $77.4 \pm 5.0\%$ であった。いずれもP/N比との間に関連性を見出し得なかった。

2) DM患者からの資料・情報収集および解析

DMモニタリング研究に登録された患者から、主任研究者の外来に通院している87例を抽出し、MOCA-J (Japan version of Montreal Cognitive Assessment)値を収集した。MOCA-J値は13点~29点に分布し、 22.89 ± 3.08 点 (mean $\pm$ SD)であった。当該患者より血小板機能の解析を開始しており、2024年9月30日までに53例を実施した。このうち16例でP/N比が0.7以上を示し、最高値は1.120であった。MOCA-J値が23点以下と24点以上の2群に分けてP/N比を比較したが、この2群間に有意差を認めなかった。(23点以下: 0.400 ± 0.319 , n = 21; 24点以上: 0.465 ± 0.328 , n = 25、p = 0.500)。

次に、血漿中のAβ(1-40)とAβ(1-42)の濃度をELISA法にて測定した。Aβ(1-40)は 55.2 ± 13.8 pM、Aβ(1-42)は 6.74 ± 2.34 pM、Aβ(1-42)/Aβ(1-40)比は 0.124 ± 0.038 であった。これらとP/N比の間に有意な関係は見られなかったが、Aβ(1-42)/Aβ(1-40)比は非DM群より有意に低値であった(p<0.001)。

3) 血小板機能に対するAβ(1-40)とAβ(1-42)の作用の比較検討

2023 年度よりトロンビン刺激時血小板凝集に対する A β (1-40)と A β (1-42)の作用の比較検討を開始し、2024 年 7 月 31 日までに DM 患者 28 例、非 DM 患者 14 例の解析を行った。DM 群における P/N 比は A β (1-40)P/N, 0.444 ± 0.318 ; A β (1-42)P/N, 0.776 ± 0.315 であり、A β (1-42)P/N が有意に高値を示した($p < 0.001$)。非 DM 群における P/N 比は A β (1-40)P/N, 0.512 ± 0.280 ; A β (1-42)P/N, 0.706 ± 0.233 であり、A β (1-42)P/N が高値の傾向を示した($p = 0.058$)。

4) 血小板機能の細胞レベルでの解析

上述した血小板機能解析時に保管した反応上清を用い、血小板由来成長因子(PDGF-AB)分泌レベルおよびリン酸化低分子量ストレス蛋白質(HSP27)遊離レベルを、ELISA 法にて解析し、同様に P/N 比について検討した。PDGF-AB 分泌において、DM 群では P/N 比は A β (1-40)P/N, 0.720 ± 1.353 ; A β (1-42)P/N, 1.177 ± 2.263 と有意差を認めなかった($p = 0.363$)。非 DM 群では P/N 比は A β (1-40)P/N, 0.541 ± 0.420 ; A β (1-42)P/N, 0.541 ± 0.311 であり、有意差は認めなかった($p = 1.0$)。リン酸化 HSP27 遊離において、DM 群では P/N 比は A β (1-40)P/N, 0.831 ± 0.521 ; A β (1-42)P/N, 1.022 ± 1.407 であり、有意差を認めなかった($p = 0.505$)。非 DM 群では P/N 比は A β (1-40)P/N, 1.029 ± 1.508 ; A β (1-42)P/N, 1.322 ± 1.489 であり、有意差を認めなかった($p = 0.610$)。

細胞質画分中の p38 MAP キナーゼおよび JNK のリン酸化レベルについてウエスタンブロット法による解析を遂行した。DM 群($n=9$)においては、A β (1-40)がトロンビン刺激による p38 MAP キナーゼおよび JNK のリン酸化を抑制したが、A β (1-42)にはその作用が顕著ではなく、A β (1-40)と A β (1-42)の作用の違いは明らかであった。一方、非 DM 群($n=8$)においても同様の傾向を認めた (図・表)。

図. 糖尿病患者の血小板におけるトロンビン刺激による p38 MAP キナーゼと JNK のリン酸化に対する A β (1-40) および A β (1-42) の作用

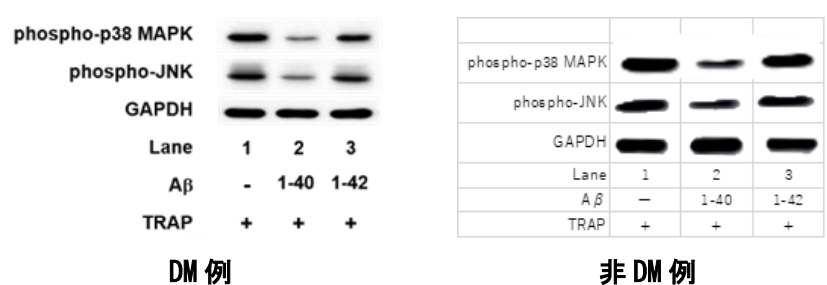


表. デンシトメトリー法によるウエスタンブロットの半定量的な解析結果

		phospho-p38/GAPDH	phospho-JNK/GAPDH
DM (n=9)	Lane 1 vs Lane 2	p=0.038	p=0.011
	Lane 1 vs Lane 3	p=0.314	p=0.110
	Lane 2 vs Lane 3	p=0.028	p=0.021
非 DM (n=8)	Lane 1 vs Lane 2	p=0.042	p=0.053
	Lane 1 vs Lane 3	p=0.481	p=0.121
	Lane 2 vs Lane 3	p=0.140	p=0.443

既に私共は、トロンビン刺激による PDGF-AB 分泌には p38 MAP キナーゼおよび JNK が関与するが、HSP27 遊離には p38 MAP キナーゼのみが関与することを明らかとしている(Uematsu et al., 2018)。そこで DM 例(26 例)において、PDGF-AB 分泌と血小板凝集能およびリン酸化 HSP27 遊離における事例毎の Aβ(1-40)に対する Aβ(1-42)の作用比の関係性を検討した。(PDGF Aβ(1-42)/ Aβ(1-40))と、血小板凝集能における作用比(AUC Aβ(1-42)/ Aβ(1-40))の間には、強い相関関係($R^2 = 0.337$, $p = 0.003$)を認めた。また、PDGF Aβ(1-42)/ Aβ(1-40)と、リン酸化 HSP27 遊離における作用比(p-HSP27 Aβ(1-42)/ Aβ(1-40)との間にも、さらに強い相関関係($R^2 = 0.943$, $p < 0.001$)を確認した。

5) 健常人における基礎的検討

健常人を用いた解析において、コラーゲン刺激時の血小板活性化はアンチトロンビン III(AT-III)の前処置のみならず、後投与によっても抑制しうることおよびその作用は 15-30 秒後に最大となり、60 秒以降で顕著に減弱すること、低用量リストセチンと CXCL12 が Rac を介して相乗的に血小板を活性化し、同時に活性化される Rho/Rho-kinase により抑制的に制御されること、デュロキセチン等の選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)が低用量のコラーゲンとトロンボポエチンにより惹起される血小板の活性化を抑制することおよびその作用は Rac および Rho/Rho-kinase の抑制を介していることを明らかとした。

D. 考察と結論

既に私共は、健常人由来の血小板において、トロンビン刺激によるその活性化に対して Aβ(1-40)は抑制的に作用し、その作用点は SAPK/JNK および p38 MAP キナーゼの上流であること(Mizutani *et al.*, Biosci. Biotechnol. Biochem. 2022;86:185-198)を報告している。一方、DM 患者由来の血小板におけるトロンビン刺激によるその活性化に対する Aβ(1-40)の作用には、抑制のみならず亢進あるいは不変を示す等多様性が存在し、Aβ(1-40)に対する抑制作用の減弱は脳萎縮に対して保護的に関与する可能性があること(Hori T *et al.*, Int. J. Mol. Sci. 2022;23:14100)を報告している。本研究では非 DM 患者を新たに対象に加え、ト

ロンビン刺激時における血小板活性化に対する A β (1-40)の作用について、DM 患者との比較において検討することとした。非 DM 患者における血小板凝集能 (AUC) の P/N 比は DM 患者のものより低値であったが、健常人のものよりは高値であった。従って代謝性疾患の患者においては、健常人と DM 患者の中間的な A β 応答性を示す可能性が示唆された。SNIPPER による解析の結果、MRI 所見との関係性を見出すことはできなかったが、これは A β 応答の多様性と MRI 所見の検出限界に起因するものと考えた。一方、DM モニタリング研究参加者での検討より、MOCA-J 値低値群と正常群の 2 群間の P/N 比を解析したが、有意差を認めなかった。また、血漿中の A β (1-40)レベル、A β (1-42)レベルおよび A β (1-42)/A β (1-40)比との間にも有意な関係性を認めなかった。本研究は末梢血より採取した血小板機能の解析であり、中枢神経での病理的变化とは区別してその意義を整理・理解することが必要であると考えられた。

そこで、2023 年度よりトロンビン刺激による血小板活性化に対する A β (1-40)と A β (1-42)の作用の比較を開始した。予め想定されたように、その応答性には個別性が見られたが、血小板凝集能(AUC)の DM 群での P/N 比において、A β (1-42)は A β (1-40)より明らかに高値を示したこと、非 DM 群でも同様の傾向を示したことから、血小板機能に対する作用は A β (1-40)がより顕著であると考えられた。さらにトロンビン刺激による p38 MAP キナーゼおよび JNK のリン酸化に対しても A β (1-40)の作用がより顕著であったことから、血小板活性化に対する A β の作用は、A β (1-40)がより優勢であることが示唆された。しかしながら糖尿病群において、PDGF-AB 分泌あるいはリン酸化 HSP27 遊離に対する、A β (1-40)と A β (1-42)の作用においては有意差を見いだせなかった。これは事例毎の応答性の特異性が凝集能よりさらに顕著であったことに起因すると考えた。既に私共は、トロンビン刺激による PDGF-AB 分泌には p38 MAP キナーゼおよび JNK が関与するが、HSP27 遊離には p38 MAP キナーゼのみが関与することを明らかとしている(Uematsu et al., 2018)。そこで PDGF-AB 分泌と血小板凝集能およびリン酸化 HSP27 遊離における事例毎の A β (1-40)に対する A β (1-42)の作用比の関係性を検討したところ、それぞれに強い相関関係を認めた。以上より、トロンビン刺激における血小板活性化に対する A β (1-40)と A β (1-42)のへの作用は、事例毎に異なるのみならず、同一事例においても明らかに相違することが強く示唆された。血小板において A β の受容体は未だ明らかとされていないが、A β (1-40)の N 末端が露出していることが A β (1-42)との作用の相違に関与している可能性、これらアイソフォームの凝集性の相違が血小板への作用に反映される可能性等が、その差異における機序として考えられた。AD の大部分に認められる CAA においては、血管壁に A β が沈着しアミロイドプラークを形成することが知られている。アミロイドプラークにおける A β は A β (1-40)が優位であるが、個人差が存在する。レカネマブをはじめとする抗 A β 抗体薬は、脳内に蓄積した A β を除去することにより AD 病理の進行を阻害するが、その投与により局所循環への可溶化した A β の遊離を惹起することが知られている。今回の知見は、遊離された A β により血小板機能活性化が修飾されること、およびその効果は個別特異性を示すことを示唆している。遊

離される A β アイソフォームの組成は事例毎に異なると考えられ、今回の知見は発症予測が困難とされる Amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage (ARIA-H)の機序に関連する、極めて重要な新知見と考えられる。

健常人における血小板機能の基礎的な解析から、AT-III の 60 秒以内の後投与によってもコラーゲン刺激時の血小板活性化が抑制できることが証明され、DIC 発症機転において、AT-III の早期投与による可逆的有効性が細胞レベルで示された。また、低用量リストセチンと炎症性サイトカインである CXCL12 が Rac を介して相乗的に血小板を活性化し、同時に活性化される Rho/Rho kinase により抑制的に制御されることを明らかとしたが、血小板活性化において画期的な抑制的制御機構の存在は、慢性炎症の包括的な機序・病態制御を考察する上で興味深い知見である。さらに SSRI は、低用量のコラーゲンとトロンボポエチンにより惹起される血小板の活性化を Rac および Rho/Rho-kinase を介して抑制していることが明らかとなり、これは高齢期に汎用される SSRI の臨床応用を検討する上で常に考慮すべき重要な知見と考えられる。これらの知見を踏まえた、新たな研究が展開されることを期待する。

以上、代謝性疾患患者におけるトロンビン刺激による血小板活性化に対する A β の作用を検討し、A β (1-40)と A β (1-42)のとの作用には事例毎に特異性が見られること等の興味深い知見を明らかとした。本研究の成果は、AD および AD に併発する CAA あるいは抗 A β 抗体薬による ARIA-H の発症等の病態制御において注目すべき重要な知見と考えられる。このような基礎的な研究成果に基づいて、高齢期代謝性疾患の病態制御に資する多彩な臨床研究が遂行されることを大いに期待したい。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2022年度

1. Doi T, Hori T, Onuma T, Mizutani D, Ueda K, Enomoto Y, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Hioki T, Tokuda H, Iwama T, Iida H, Kozawa O and Ogura S. Thrombopoietin and collagen in low doses cooperatively induce human platelet activation. *Acute Med. Surg.* 2022; 25:9(1):e769.

2. Hori T, Mizutani D, Onuma T, Okada Y, Kojima K, Doi T, Enomoto Y, Iida H, Ogura S, Sakurai T, Iwama T, Kozawa O and Tokuda H. Relationship between the responsiveness of Amyloid β protein to platelet activation by TRAP stimulation and brain atrophy in patients with diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(22):14100

2023年度

1. Iida H, Onuma T, Nakashima D, Mizutani D, Hori T, Ueda K, Hioki T, Kim W, Enomoto Y, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Yamaguchi S, Tachi J, Tanabe K, Ogura S, Iwama T, Kozawa O and Tokuda H. Tramadol regulates the activation of human platelets via Rac but not Rho/Rho-kinase. *PLoS One* 2023;18:e0279011.
2. Sugimoto T, Tokuda H, Miura H, Kawashima S, Ando T, Kuroda Y, Matsumoto N, Fujita K, Uchida K, Kishino Y, Sakurai T. Cross-sectional association of metrics derived from continuous glucose monitoring with cognitive performance in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2023;25(1):222-228.
3. Enomoto Y, Onuma T, Hori T, Tanabe K, Ueda K, Mizutani D, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Ogura S, Iida H, Iwama T, Kozawa O, Tokuda H. Synergy by ristocetin and CXCL12 in human platelet activation: Divergent regulation by Rho/Rho kinase and Rac. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(11):9716.
4. Sugimoto T, Tokuda H, Miura H, Kawashima S, Omura T, Ando T, Kuroda Y, Matsumoto N, Fujita K, Uchida K, Kishino Y, Sakurai T. Longitudinal association of continuous glucose monitoring-derived metrics with cognitive decline in older adults with type 2 diabetes: A 1-year prospective observational study. *Diabetes Obes. Metab.* 2023;25(12):3831-3836.
5. Omura T, Katsumi A, Kawashima S, Naya M, Tokuda H. Prolonged COVID-19 infection in a patient with complete remission from follicular lymphoma with hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Geriatrics.* 2023;8(6):110.
6. Tokuda H, Hori T, Mizutani D, Hioki T, Kojima K, Onuma T, Enomoto Y, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Ogura S, Iida H, Iwama T, Sakurai T, Kozawa O. Inverse relationship between platelet Akt activity and hippocampal atrophy: A pilot case-control study in patients with diabetes mellitus. *World J. Clin. Cases.* 2024;12(2):302-313.

2024年度

1. Omura T, Inami A, Sugimoto T, Kawashima S, Sakurai T, Tokuda H. Trizepatide and glycemic control metrics using continuous glucose

- monitoring in older patients with thpe 2 diabetes mellitus: An observational pilot study. *Geriatrics*. 2024;9(2):27.
2. Sugimoto T, Sakurai T, Uchida K, Kuroda Y, Tokuda H, Omura T, Noguchi T, Komatsu A, Nakagawa T, Fujita K, Matsumoto N, Ono R, Crane P, Saito T. Impact of type 2 diabetes mellitus and glycated hemoglobin levels within the recommended target range on mortality in older people with cognitive impairment receiving care at a memory clinic:NCGG-STORIES. *Diabetes Care*. 2024;47:864-872.
 3. Sugimoto T, Saji N, Omura T, Tokuda H, Miura H, Kawashima S, Ando T, Nakamura A, Uchida K, Matsumoto N, Fujita K, Kuroda Y, Crane PK, Sakurai T. Cross-sectional association of continuous glucose monitoring-derived metrics with cerebral small vessel disease in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2024;26(8):3318-3327.
 4. Sugimoto T, Araki A, Fujita H, Fujita K, Honda K, Inagaki N, Ishida T, Kato J, Kishi M, Kishino Y, Kobayashi K, Kouyama K, Kuroda Y, Kuwahata S, Matsumoto N, Murakami T, Noma H, Ogino J, Ogura M, Ohishi M, Shimada H, Sugimoto K, Kakenaka T, Tamura Y, Tokuda H, Uchida K, Umegaki H, Sakurai T. Multidomain intervention trial for preventing cognitive decline among older adults with type 2 diabetes: J-MIND-Diabetes. *J. Prev. Alz. Dis.* doi.org/10.14283/jpad.2024.117. Published online.
 5. Tokuda H, Hori T, Onuma T, Enomoto Y, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Yamaguchi S, Tanabe K, Omura T, Ogura S, Iwama T, Iida H, Kozawa O. Serotonin reuptake inhibitor suppresses the activation of human platelets by a combination of thrombopoietin and collagen through inhibition of Rac and Rho/Rho-kinase. *Biomedical Res.* 2024; 45(6):231-241.
 6. Omura T, Usui C, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. The distinct effect between Amyloid β (1-40) and Amyloid β (1-42) on the TRAP-stimulated platelet activation in diabetes mellitus. *Biomedical Res.* 2025; 16(3):119-128.

2. 学会発表

2022 年度

なし

2023 年度

- 1) 杉本大貴, 佐治直樹, 中村昭範, 徳田治彦, 三浦久幸, 川嶋修司, 安藤貴史, 黒田佑次郎, 松本奈々恵, 藤田康介, 内田 彰, 岸野義信. 高齢者 2 型糖尿病における持続

血糖モニタリングによって評価した血糖指標と脳小血管病との関連. 第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2023 年 5 月 12 日. 鹿児島市

- 2) 杉本大貴, 徳田治彦, 三浦久幸, 川嶋修司, 安藤貴史, 黒田佑次郎, 松本奈々恵, 藤田康介, 内田 彰, 櫻井 孝. 持続血糖モニタリングによって評価した血糖指標と認知機能低下との関連: 一年間の前向き観察研究. 第 65 回日本老年医学会学術集会. 2023 年 6 月 18 日. 横浜市.
- 3) 山崎栄晴、田口大輔、新美佳奈、高橋渚、植田郁恵、野辺由美、真野濤、前田篤史、伊藤直樹、川嶋修司、徳田治彦、加賀谷斉. 多職種の協働介入によって自宅退院が可能となった認知症を合併した糖尿病患者の 1 例. 2023 年 10 月 21 日. 広島市.

2024 年度

- 1) 中村純也, 杉本大貴, 大村卓也, 内田一彰, 村上正治, 釘宮嘉浩, 中野有生, 佐藤穂香, 永井彩絵, 川嶋修司, 三浦久幸, 徳田治彦, 櫻井 孝. 高齢 2 型糖尿病患者における口腔保健行動と血糖コントロールの関連性の検討. 第 67 回日本糖尿病学会年次学術集会. 品川. 2024 年 5 月 15 日.
- 2) 大村卓也, 杉本大貴, 川嶋修司, 三浦久幸, 徳田治彦, 櫻井孝. Time in Range を高める血糖管理は認知機能の維持に寄与しうる. 第 67 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京. 2024 年 5 月 17 日.
- 3) Omura T, Sugimoto T, Inami A, Uchida K, Sakurai T, Tokuda H. Analysis of Japanese diabetes management approaches and muscle/bone indices. 10th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. Bangkok. 2024.10.10.
- 4) 大村卓也, 井波明美, 川嶋修司, 上原敬尋, 杉本大貴, 櫻井孝, 徳田治彦. 持続グルコースモニターにより低血糖を認めホットフラッシュの原因と特定し得た高齢糖尿病患者の一例. 第 35 回日本老年医学会東海地方会. 名古屋. 2024 年 10 月 19 日.
- 5) 膝晓芙, 大村卓也, 川嶋修治, 横井克典, 徳田治彦. 免疫ブログリン製剤投与後に一過性の高血糖・抗 GAD 抗体陽性を呈した 2 型糖尿病の 1 例. 第 255 回東海地方会. 名古屋. 2025 年 2 月 16 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし