

総説企画

肥満症に伴う認知機能障害 —脳科学基礎研究の動向

琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科)

益崎裕章, 岡本土毅

索引用語: 肥満症, 認知機能障害, 脳内炎症, 脳インスリン抵抗性, 血液脳関門, 腸脳連関

認知症, 糖尿病, がんは人生 100 年時代の 3 大疾患であり, 肥満症はこれら 3 疾患の危険因子である。肥満症では種々の動脈硬化性疾患が発症・進展し, 血管性認知症のリスクが 5 倍に上昇するが, アルツハイマー型認知症のリスクも 3 倍に上昇することは注目に値する。肥満症では運動不足や脳内ストレス, 睡眠時無呼吸症候群に伴う低酸素刺激などによって短期記憶の中核, 海馬に炎症やアポトーシス, 萎縮を生じやすいことが知られている。また, 過栄養・食生活の乱れに伴って食欲を制御する視床下部にも炎症が生じやすくなる (ミクログリア炎症)。海馬や視床下部は炎症を担う分子群が元来, 比較的, 高レベルで発現している部位であり, 脳の他の部位に比べて肥満症に伴う脳内炎症のターゲットになりやすい可能性がある。動物性脂肪の過剰摂取などに伴い, 血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) 構成細胞において機能しているタイトジャンクション蛋白である claudin 5 などの発現は顕著に低下し, 循環血中の炎症惹起物質が脳内に侵入しやすくなる。さらに, 食生活の乱れが惹起する腸内フローラのバランス異常・消化管粘膜バリア障害はさまざまな毒性物質, 炎症性サイトカイン・ケモカイン, ひいては腸内細菌そのものの全循環への混入を招き, 全身に軽微な慢性炎症 (invisible inflammation) を惹起するのみならず, 破綻した BBB を通過して脳内にも侵入する。認知機能の低下は脳におけるインスリン作用不全とも深く関連しており, 肥満者ではインスリンの脳内移行効率が低下し, 脳のインスリン受容体シグナル伝達も障害される。実際, 肥満・2 型糖尿病患者に対する経鼻インスリン吸入が海馬におけるインスリン作用不全を軽減し, 認知機能を改善する興味深い臨床試験結果が報告されている。本稿では肥満症に伴う認知機能不全の機序について, 最近の脳科学研究や腸内フローラ研究から概観する。

肥満者における脳の萎縮と認知機能障害

肥満症は老化促進性の疾患である, という概念の柱の 1 つが「肥満に伴う中枢神経変性の加速化」である。ケンブリッジ大学の研究チームが 2016 年に発表した脳 MRI 解析の研究によると, 20 歳から 87 歳までの 500 人以上の成人コホートにおける横断面解析の結果, 過体重者や肥満者では脳全体の

白質の容量が正常体重者に比べて明らかに減少しており, 脳の萎縮が有意に進行していることが判明した¹⁾。このコホートは高血圧症や糖尿病, がん, 心血管病などの罹患 (既往) 頻度が極めて低い, 比較的健康な集団であったことが重要である。興味深い点として, 肥満に伴う脳の萎縮は白質のみに観察され, 脳皮質 (灰白質) 部分には見られず, また肥満に伴う脳の白質の減少は 40 歳台で最も顕著に認められた

(図 1)¹⁾。全体として, 肥満に伴う脳の白質の減少 (脳の萎縮, 脳の老化) は正常体重者に比べておよそ 10 年分, 進行していることが明らかになった。

肥満に伴う脳白質の選択的な減少 (萎縮) を説明するメカニズムの 1 つに, 稀突起膠細胞 (oligodendrocyte) の細胞特性との関連が示唆されている。ミエリンの形成, ニューロンの維持や栄養補給に重要な役割を演ずる oligodendrocyte は, 分化能が長期間

Recent research progress in brain science on cognitive impairment associated with obesity disease
Hiroaki MASUZAKI, Shiki OKAMOTO (email: hiroaki@med.u-ryukyuu.ac.jp, shiki@med.u-ryukyuu.ac.jp)
Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology and Rheumatology, Department of Medicine,
Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, JAPAN

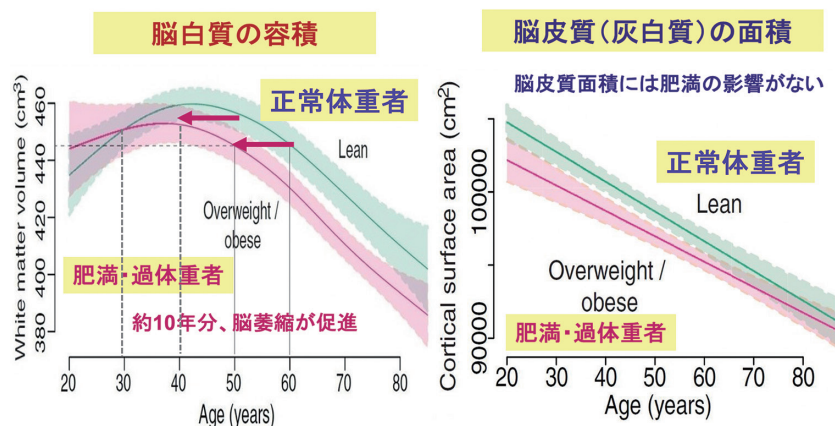


図1 肥満・過体重者と正常体重者の脳白質容積と脳皮質(灰白質)面積

20-87歳, 527名の解析において, 肥満・過体重者は正常体重者比べて脳の萎縮(脳白質容積の減少)は約10歳進行していた(Neurobiol Aging 2016, 47: 63-70)¹⁾。

にわたって保持され, 特に細胞ストレスや炎症に対して損傷を受けやすい細胞である²⁾。白質の機能統合性は計算や集中, 暗記や新局面に対する適応力など, IQに代表されるような流動化知能(fluid intelligence)に深くかかわっており, 25歳前後でピークを迎え, 40歳台で急速に衰える³⁾。白質の機能統合性の低下はスマホやゲームに依存する思春期世代で増加している学力低下(デジタル認知症)の要因の1つとしても注目されている³⁾。一方, コミュニケーション能力や洞察力, 内省力に代表される結晶化知能(crystallized intelligence)は60歳台でピークに達し, 肥満や過体重との関連が示唆される流動化知能の低下とは異なる脳内メカニズムで制御されている可能性が想定される。

肥満に伴う脳の白質の減少が40歳台で最も顕著に認められる事実はメタボリックシンドロームの病態を有する世代に対する積極的な減量指導や薬物介入が, 心血管病の予防のみならず, 将来の認知機能低下を防ぐ上でも重要であることを意味している。このような観点を踏まえた予防医学的取り組みの啓発・進展が期待される¹⁾。

肥満者の脳におけるインスリン作用不全と認知機能障害

認知機能障害の危険因子として, アルコールの過剰摂取, 喫煙習慣, 睡眠不足や睡眠の質の低下, 運動不足など一連の「良くない生活習慣」, 睡眠時無呼吸症候群, 糖尿病, 肥満症などの疾病があげられている。2型糖尿病が認知症の明らかな危険因子であること, 日本でも2型糖尿病の過半数が肥満症に該当することを含め, 糖代謝異常と認知症を結びつける病態メカニズムとして注目されているのが「脳のインスリン抵抗性」である⁴⁾。

糖尿病の既往がなく, ApoEε4タイプとも無関係でアルツハイマー型認知症を発症していた一群の剖検脳組織の検討から, 海馬におけるインスリン受容体基質(IRS)-1のセリン残基のリン酸化が恒常的に亢進し, 脳におけるインスリン受容体シグナルが顕著に減弱していた可能性が報告されている⁵⁾。

インスリン受容体は中枢神経系にも広範に発現しており, 視床下部におけるエネルギー代謝制御(摂食調節, 全身の糖代謝制御, レプチン感受性の調節, 自発活動量の調節など), 小脳における運動機能制御に加え, 海馬にお

ける記憶制御や神経再生, 大脳皮質における情動・認知機能制御にも深く関与している⁴⁾。ラットの脳室にインスリンを投与すると海馬でAkt依存性にGLUT4のトランスロケーション(膜移行)が促進されることや, インスリン受容体に対しsiRNAを含むレンチウイルスベクターを海馬のみに感染させ, インスリン受容体シグナルを海馬特異的に抑制すると海馬における長期増強(long-term potentiation: LTP)が抑制され, 記憶学習能力が顕著に低下することが実験的に示されている⁶⁾。一連のラット実験系で観察されるcomplex task performance(CTP)の低下は2型糖尿病のヒトにおける認知機能障害の様式に極めて類似していることから, 糖代謝異常に伴う肥満症における認知機能障害には海馬のインスリン作用不全の影響が推測される⁷⁾。

また, 肥満者や肥満動物においては末梢血管中に循環するインスリンの脳内移行効率が非肥満群に比べて有意に減弱すると報告されている。実際, ヒトにおいては体脂肪量と血漿インスリン濃度は有意な正の相関を示すが, 体脂肪量と脳脊髄液(CSF)中のインスリン濃度は有意な負の相関を示す⁸⁾。肥満に伴うインスリンの脳内移行の減弱には血液脳関門(BBB)の機能障害などが想定されており, レプチンや種々のサイトカインに関しても類似の機序が示唆される⁸⁾。

中枢神経系へのインスリン輸送障害に加え, 肥満者の脳, 特に視床下部や海馬ではミクログリア炎症が生じ, インスリン受容体シグナルを抑制する分子群(SOCS-3, TCPTP, PTP1Bなど)の発現が誘導されている⁹⁾。飽和脂肪酸を多く含む動物性脂肪の過剰摂取によって, BBB構成細胞において機能しているタイトジャンクション蛋白であるclaudin5などの発現が顕著に低

下し, BBB の破綻によって循環血中の炎症惹起物質が脳内に侵入しやすくなる。実際, 脳内における claudin5 の機能低下は脳実質のミクログリア活性を促し, シナプス密度が減少することが報告されている¹⁰⁾。

長期間の動物性脂肪の摂取はラット海馬の微小血管にインスリン抵抗性を惹起し, 認知機能を障害することも報告されている¹¹⁾。微小血管は海馬の神経細胞に栄養成分や酸素, インスリンを届ける補給路であり, この機能障害が認知機能の低下を招くことは想像に難くない。このように, 脳の慢性炎症と脳のインスリン抵抗性は互いに悪循環を形成し, 肥満症に伴う認知機能障害の病態形成に関与している(図2)⁹⁾。

脳のインスリン作用不全が認知機能障害の病態形成に重要な役割を果たしていることを踏まえ, インスリンの経鼻吸入によって肥満症・2型糖尿病に伴う認知機能低下を改善させる臨床研究結果が報告されている¹²⁾。末梢血中のインスリンはBBB機能が緩い正中隆起を通過して視床下部の弓状核に到達する「直接経路」と, 脈絡叢・CSF中のインスリンがastrocyteやtanyocyteなどの細胞によって輸送され, 視床下部に到達する「間接経路」の2つによって生理的に脳に運ばれているが⁴⁾, これらに加え, 経鼻吸入されたインスリンが鼻腔から嗅覚神経によってエンドサイトーシスで取り込まれ, 嗅神経内のアクソンを上行し, BBBを介さずにエクソサイトーシスによってシナプス間隙に放出され, 脳内に広く分布する第3の経路が存在する¹³⁾。

ヒトにおいて経鼻吸入されたインスリンは40分以内に最大のCSF濃度に達する¹³⁾。海馬と一次嗅覚野は解剖学的に隣接しており, アルツハイマー型認知症の初期段階では, しばしば嗅

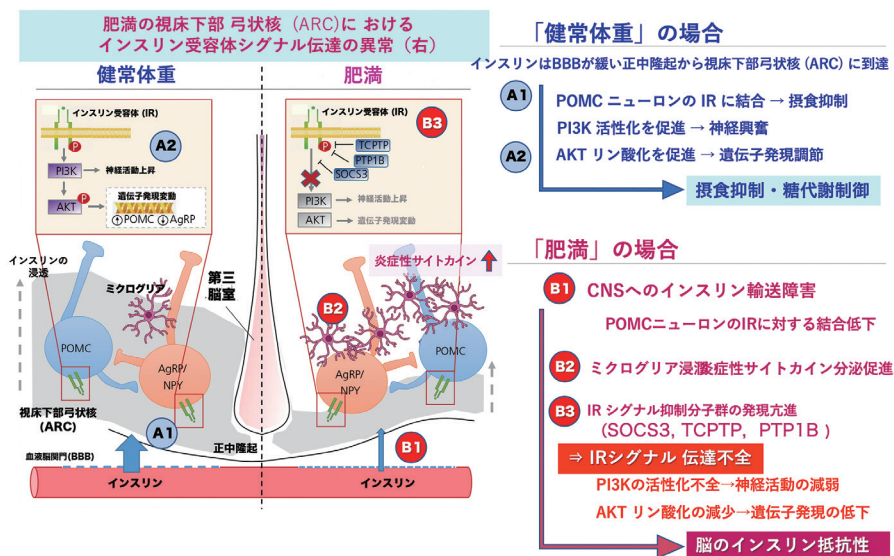


図2 「肥満脳」に見られるインスリン抵抗性と認知機能不全
インスリン受容体シグナルの減弱をもたらす多彩な要因 (J Neuroendocrinology 2017, 29 : e12513)⁹⁾。

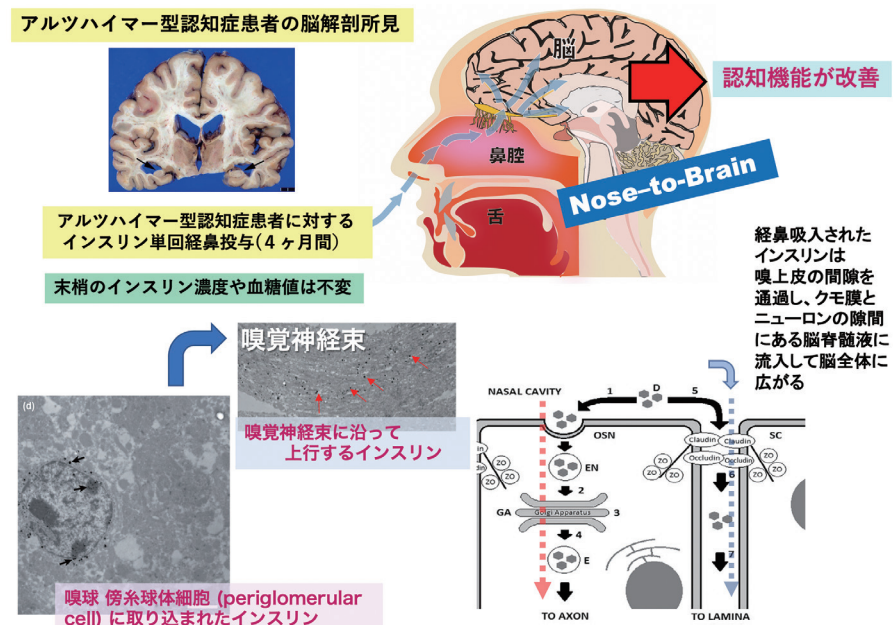


図3 肥満症に伴う脳のインスリン作用不全と認知機能障害 —インスリンの経鼻吸入の可能性
アルツハイマー型認知症患者へのインスリン単回経鼻投与(4ヶ月間)によって認知機能への効果が示唆された (Life Sci 2018, 195:44-52)¹³⁾。

覚神経の機能障害が観察されることは示唆に富む。2型糖尿病患者に対する40単位のインスリン単回経鼻吸入30分後の脳神経活動を機能的MRIで解析した研究によると, それまで低下していた海馬と前頭皮質の間の定常状態における連合的な神経活動が有意に上昇していた¹²⁾。定常状態における海

馬と前頭皮質の間の連合的な神経活動は記憶や統合的な認知機能と相関することが知られており, 40単位のインスリン単回経鼻吸入では血糖値や血中インスリン値, 全身の糖代謝には影響がなかったことから, 肥満に伴う2型糖尿病のように, 脳のインスリン作用不全が認知機能障害の病態形成に関与

する場合には有効性が期待される (図 3)¹³⁾。

脳血流を指標としてインスリン単回経鼻吸入の効果 MRI によって解析した研究によると、糖尿病のない肥満者や過体重者でもすでに前頭皮質の血流調節に障害を生じており、内臓脂肪組織が過剰に蓄積する場合は視床下部の血流調節にも障害が生じていることが報告されている¹⁴⁾。今後、肥満症の病期や病態ごとに、合併しやすい認知機能不全の特徴が詳しく解明されるようになれば、効果的な個別化予防医療に発展する可能性が期待できる。

肥満症に関連する認知機能障害の病態解明 —最近のトピックス

1. ミクログリア炎症と認知機能障害

脳における唯一の免疫担当細胞であるミクログリアの活性化が肥満に伴う学習障害や記憶力の低下にかかわる可能性が注目されている¹⁵⁾。ミクログリアはシナプスの周囲に存在し、ニューロンから分泌されたグルタミン酸を回収して神経細胞死 (アポトーシス) を防ぎ、ニューロンの代謝産物のクリアランスを行う一方、不要なシナプスを回収し、健全なシナプスの維持に寄与している。

動物性脂肪に多く含まれる飽和脂肪酸の代表格であるパルミチン酸はミクログリアに発現する 4 型 Toll-like 受容体 (TLR4) に作用してミクログリアを活性化し、ニューロンの樹状突起を破壊し、シナプスの回収を増強させる。その結果、神経連絡の欠失をもたらす、認知機能障害を招く (図 4)¹⁵⁾。動物性脂肪によって肥満したマウスの脳では活性化ミクログリアが BBB を傷害し、脳内炎症が助長され、認知機能が低下することが報告されている^{16,17)}。動物性脂肪の恒常的な過剰摂取によってミクログリアと BBB を取り巻く脳

内微細環境が激変し、認知機能障害を伴う「肥満脳」が形成されるモデルとして興味深い。

2. 肥満症に伴う海馬グルコルチコイド作用過剰と認知機能障害

記憶の中枢である海馬はグルコルチコイドの主要な作用点の 1 つであり、その作用過剰が海馬ニューロンのアポトーシスを誘導し、認知機能低下を招くことが知られている¹⁸⁾。精神的なストレスや加齢に伴う認知機能の低下のみならず、アルツハイマー型認知症の病態形成にも海馬のグルコルチコイド作用過剰が関与している¹⁹⁾。肥満症に伴う認知機能の低下において海馬のグルコルチコイド作用過剰が関与する可能性は種々の動物実験でも検証されており、レプチン受容体の遺伝的欠損による肥満・糖尿病モデル、db/db マウスでは海馬における神経新生や可塑性が減弱しており、著しい認知機能障害を呈する¹⁹⁾。db/db マウスはレプチン受容体シグナルの欠如によって視床下部・下垂体・副腎軸 (HPAaxis) のトーンスが亢進し、血中の活性型グルコルチコイド (マウスではコルチコステロン) 濃度が著明に上昇しているモデルである。一方、血中コルチゾル濃度が必ずしも上昇していない「一般的な」肥満症の病態においても同様のメカニズムが働く可能性に関しては未だ定見が得られていない。

グルコルチコイドの作用強度は血中を循環するホルモン濃度のみならず、核内受容体 (グルコルチコイド受容体: GR) にアクセスする直前に活性化、不活性化を制御する細胞内調節機構によって精妙に制御されている¹⁸⁾。グルコルチコイドの活性化にかかわる酵素、11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 (11 β -HSD1) の活性は特に海馬、大脳皮質、脂肪組織

(特に内臓脂肪組織)、肝臓などで高レベルを示し、このような組織 (臓器) 特異的な 11 β -HSD1 の活性化、不活性化が肥満症や認知機能障害の病態形成にかかわっていることが報告されている²⁰⁾。

ヒトや齧歯類では加齢に伴い海馬や新皮質の 11 β -HSD1 活性が上昇することが知られている¹⁸⁾。実際、11 β -HSD1 ノックアウトマウスでは老化に伴う認知機能障害 (空間認識能の低下) が起こらず、また健常人や 2 型糖尿病患者に対して中枢神経系に移行する経口 11 β -HSD1 阻害剤 (carbenoxolone: グリチルリチンの代謝物誘導体) を投与することによって認知機能障害の予防や改善効果が観察される¹⁸⁾。逆に、海馬を中心とする前脳に 11 β -HSD1 を過剰発現させた遺伝子操作マウスでは若齢期から著しい認知機能障害が生じるが、それ以外の行動異常や血中グルコルチコイド濃度の上昇は観察されない²¹⁾。

脳における GR とミネラルコルチコイド受容体 (MR) の発現分布の違いも肥満症に伴う認知機能障害のメカニズムを解明するヒントになる。GR が脳全体に均等に分布し、ニューロンのみならずさまざまなグリア細胞にも発現しているのに対し、MR の発現レベルは海馬や中隔で高く、しかもニューロンに特異的である¹⁸⁾。グルコルチコイドに対する親和性 (Kd 値) は GR に比べて MR の方が 10 倍以上も高く、肥満症が顕在化していない若年期の海馬ではグルコルチコイドは MR に優先的に結合し、GR シグナルよりも MR シグナルが支配的になっている。ヒトの肥満症の病態において、実際に海馬における 11 β -HSD1 活性が亢進しているのか、それを阻害すると認知機能不全の予防や改善に結びつくのかなど、肥満症に伴う認知機能障

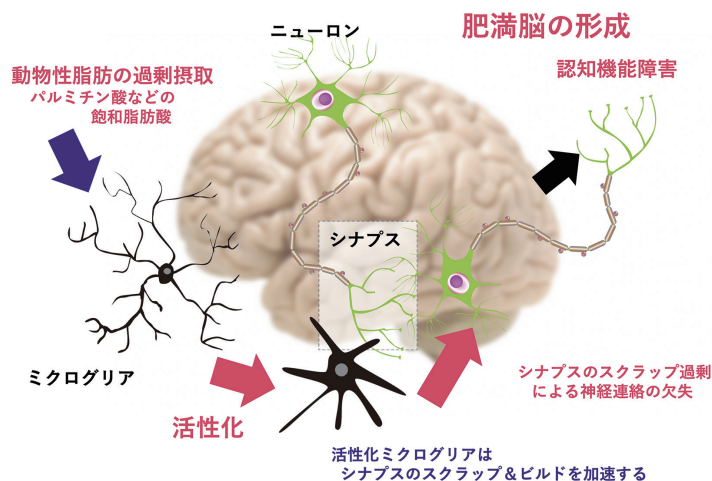


図4 肥満症に伴うマイクログリア炎症と認知機能障害

動物性脂肪に多く含まれる飽和脂肪酸の過剰な摂取は、脳で唯一の免疫担当細胞（マイクログリア）を活性化して「肥満脳」を形成すると考えられる（J Neurosci 2018, 38: 8889-8904）¹⁵⁾。

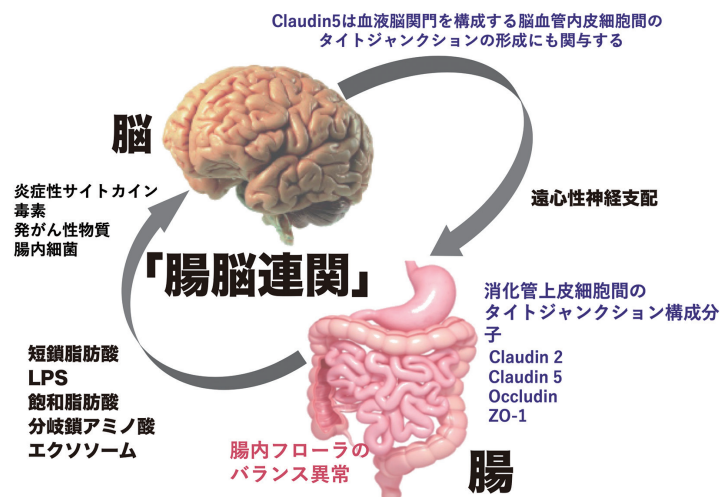


図5 肥満症に伴う腸内フローラのバランス異常と認知機能障害

動物性脂肪の過剰摂取に伴う「炎症の腸脳連関」が脳内炎症や腸内フローラのバランス異常の要因と考えられる（Am J Physiol Endocrinol Metab 2013, 304: E392-E404, Curr Opin Pharmacol 2017, 37: 87-92）^{10), 26)}。

MRI で評価した脳内のミクログリア炎症の程度がBMI と正の相関を示すと報告されている²⁴⁾。同様に、動物性脂肪を与えた肥満マウスの脳、特に海馬、視床下部、扁桃体、大脳皮質ではAChE の発現・活性が亢進しており、これらの脳の部位にはいずれもコリン作動性神経が分布しており、しかもミクログリア炎症が生じやすい部位であるという共通点がある。実際、代表的なAChE 阻害剤であるdonepezil を動物性脂肪肥満マウスに投与すると脳のミクログリア炎症が沈静化することから、脳内コリン作動性神経回路の機能低下と脳内炎症の病態連関が示唆されている²⁵⁾。

コリン作動性の迷走神経系は免疫系と緊密な情報のやり取りを行い、代謝・免疫の恒常性維持に重要な役割を果たしている。肥満症の本質が脳を含む全身で生じている慢性炎症と代謝異常の複合体病（immuno-metabolic complex diseases: IMCDs）であることから、末梢組織の迷走神経系と脳内コリン作動性神経回路の機能異常は生活習慣の乱れを背景に生じるIMCDsの主たる発症・進展要因の1つに位置づけられる。迷走神経電気刺激療法（electrical vagal nerve stimulation）や末梢作動性の $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト、中枢神経系で作用するAChE 阻害剤などが肥満症に伴う認知機能障害に直接的、間接的に有効である可能性が期待され、臨床における検証が待たれる²³⁾。

4. 肥満症に伴う腸内フローラのバランス異常と認知機能障害

肥満症に伴う認知機能不全のもう1つの有力なメカニズムとして注目されているのが、腸内細菌叢（フローラ）のバランス異常・消化管粘膜のバリア機能障害である。腸内フローラのバランス異常による発酵不全、腸内細菌の

害におけるGRとMRの病態的役割に関するさらなる検証が期待される。

3. 肥満症に伴う脳内コリン作動性神経系の制御不全と認知機能障害

脳内コリン作動性神経回路は記憶・学習・認知機能制御における主要な制御系であり、その失調は認知機能不全の病態と密接にかかわっている²²⁾。アルツハイマー型認知症は前脳基底部のコリン作動性神経の炎症と変性が特徴的であり、健常人でも加齢に伴って

脳内のアセチルコリン分解酵素（acetylcholine esterase: AChE）の活性が上昇することが知られている²³⁾。脳内で作用する種々のAChE阻害剤は脳内コリン作動性神経回路の機能を改善する薬効によってアルツハイマー型認知症の治療薬として世界で広く使用されている²³⁾。

マウス実験において動物性脂肪を多く含む餌は数時間から日単位の短期間で脳内炎症を惹起し、ヒトにおいても

菌体内毒素リポ多糖 (LPS) や炎症性サイトカイン, 発がん性物質, 毒素などのさまざまな炎症惹起物質, ひいては腸内細菌までもが不完全な消化管粘膜バリアをすり抜けて循環血中に混入し, 全身臓器に炎症を惹起する²⁶⁾. この現象は肥満者や動物性脂肪による食餌性肥満マウスにおいて普遍的に認められる²⁶⁾. ヒトにおいても齧歯類においても, 動物性脂肪の過剰摂取は腸内フローラの多様性を失わせ (dysbiosis), 発酵力を減弱させ, 血中を循環する短鎖脂肪酸濃度も有意に減少する²⁷⁾. 腸内フローラの多様性の減弱は肥満やインスリン抵抗性, 炎症マーカーと相関するのみならず, 認知機能の低下とも関連する²⁷⁾. 動物性脂肪の摂取によって誘導される脳内炎症は「肥満に伴う脳内コリン作動性神経経路の制御不全」のように, 速い時間軸で神経系の調節を介して惹起されるものと, 全身の炎症に続発して生じる慢性的なものの2本立てで形成されていると推測される.

動物性脂肪の過剰摂取は消化管粘膜バリアのみならず, BBB でも機能するタイトジャンクション蛋白である claudin5 などの発現を低下させ, 循環血中の炎症惹起物質が脳内に侵入しやすくなる (図5)^{10, 26)}. 脳組織の中でも海馬や視床下部, 大脳皮質はこのような状況下で特に炎症が惹起されやすい特徴があり, 炎症関連分子群の発現パターンも脳の各組織間で大きく異なっている²⁸⁾. 無菌 (germ-free) マウスや抗生剤大量投与によって腸内細菌数を極端に減らしたマウスでは脳の発育や可塑性に深刻なダメージが生じ, 不安症や認知機能障害を来しやすことが報告されており^{26, 27)}, 腸内フローラの健全なバランスは脳腸連関を介して脳機能の維持や発達に重要な役割を担っていることが理解できる.

地中海食とエクストラバージンオリーブ油またはナッツ類を使って6年半にわたって行われた500人規模のランダム化試験において, 健康的な食の介入が認知機能を明らかに改善することが示されている^{29, 30)}. 軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment: MCI) のヒトを対象に, 地中海食で介入した最近の臨床研究によると, 開始時の腸内フローラの多様性にはMCI群, 健常認知機能群の間に有意な差は観察されなかったが, 地中海食の日常的な摂取によって *Enterobacteriaceae*, *Akkermansia* などの特定の腸内細菌が増加し, アルツハイマー型認知症マーカーである amyloid β (A β)₄₀, (A β)₄₂ などの脳脊髄液中濃度が有意に減少することが報告されている³¹⁾.

日常の食の介入によって肥満症に関連する認知機能障害を予防・改善する試みは極めて重要である. エクストラバージンオリーブ油³²⁾ や玄米機能成分³³⁾ など, 従来, 疫学的研究や介入臨床研究で優位性が示されてきた食品成分に関して脳科学研究・腸内フローラ研究による分子栄養学的解析が進展することが期待される.

謝辞

本稿の内容は琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科) の研究スタッフ・臨床スタッフとの平素の discussion に基づいており, すべての共同研究者, ならびに講座の秘書業務を支えている野口千佳子さん, 平田真美子さん, 上間次己さん, リサーチ・コーディネーターとして実験の推進に尽力いただいている池松智子さん, 村山裕子さん, 野村育美さん, 堀口千枝さんに深甚の謝意を表します. 本稿の準備の一部には公益財団法人飯島藤十郎記念食品科学振興財団学術研究助成 (2020年), 日本

学術振興会科学研究費基盤研究 (C) 一般 (課題番号: 20K08912) (2020年-), 一般財団法人藤井節郎記念大阪基礎医学研究奨励会研究助成 (2020年), 公益財団法人テルモ生命科学振興財団研究開発助成 (2019年) のサポートをいただきました. 厚く御礼申し上げます.

利益相反

本論文の研究内容について他者との利害関係はない

文 献

- 1) Ronan L, Alexander-Bloch AF, Wagstyl K, et al.: Obesity associated with increased brain age from midlife. *Neurobiol Aging* 2016, 47: 63-70
- 2) Bartzokis G, Sultzer D, Lu PH et al. Heterogeneous age-related breakdown of white matter structural integrity: implications for cortical "disconnection" in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004, 25: 843-851
- 3) Kievit RA, Davis SW, Griffiths J, et al.: A watershed model of individual differences in fluid intelligence. *Neuropsychologia* 2016, 91: 186-198.
- 4) Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al.: Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol* 2018, 14: 168-181.
- 5) Talbot K, Wang H-Y, 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* 2012, 122: 1316-1338.
- 6) Grillo CA, Piroli GG, Lawrence RC, et al.: Hippocampal insulin resistance impairs spatial learning and synaptic plasticity. *Diabetes* 2015, 64: 3927-3936.
- 7) Biessels GJ, Reagan LP:

- Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2015, 16:660-671.
- 8) Kern W, Benedict C, Schultes B, et al.: Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans. *Diabetologia* 2006, 49:2790-2792.
- 9) Dodd GT, Tiganis T: Insulin action in the brain: Roles in energy and glucose homeostasis. *J Neuroendocrinology* 2017, 29: e12513.
- 10) Pepping JK, Freeman LR, Gupta S, et al.: NOX2 deficiency attenuates markers of adiposopathy and brain injury induced by high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013, 304: E392-E404.
- 11) Fu Z, Wu J, Nesil T, et al.: Long-term high-fat diet induces hippocampal microvascular insulin resistance and cognitive dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2017, 312: E89-E97.
- 12) Zhang H, Hao Y, Manor B, et al.: Intranasal insulin enhanced resting-state functional connectivity of hippocampal regions in type 2 diabetes. *Diabetes* 2015, 64:1025-1034.
- 13) Crowe TP, WestGreenlee MH, Kanthasamy AG, et al.: Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sci* 2018, 195:44-52.
- 14) Kullmann S, Heni M, Veit R, et al.: Selective insulin resistance in homeostatic and cognitive control brain areas in overweight and obese adults. *Diabetes Care* 2015, 38:1044-1050.
- 15) Cope EC, LaMarca EA, Monari PK, et al.: Microglia play an active role in obesity-associated cognitive decline. *J Neurosci* 2018, 38:8889-8904.
- 16) Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, et al.: Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat Commun* 2019, 10:5816.
- 17) Yamamoto M, Guo DH, Hernandez CM, et al.: Endothelial Adora2a activation promotes blood-brain barrier breakdown and cognitive impairment in mice with diet-induced insulin resistance. *J Neurosci* 2019, 39:4179-4192.
- 18) Yau JLW, Seckl JR: Local amplification of glucocorticoids in the aging brain and impaired spatial memory. *Front Aging Neurosci* 2012, 29:24.
- 19) Stranahan AM, Arumugam TV, Cutler RG, et al.: Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nat Neurosci* 2008, 11:309-317.
- 20) Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, et al.: A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001, 294:2166-2170.
- 21) Holmes MC, Carter RN, Noble J, et al.: 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression is increased in the aged mouse hippocampus and parietal cortex and causes memory impairments. *J Neurosci* 2010, 30:6916-6920.
- 22) Ballinger EC, Ananth M, Talmage DA, et al.: Basal forebrain cholinergic circuits and signaling in cognition and cognitive decline. *Neuron* 2016, 91:1199-1218.
- 23) Chang EH, Chavan SS, Pavlov VA: Cholinergic control of inflammation, metabolic dysfunction, and cognitive impairment in obesity-associated disorders: Mechanisms and novel therapeutic opportunities. *Front Neurosci* 2019, 13:263.
- 24) Thaler JP, Yi CX, Schur EA, et al.: Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest* 2012, 122:153-162, 2012.
- 25) Dasuri K, Zhang L, Kim SO, et al.: Dietary and donepezil modulation of mTOR signaling and neuroinflammation in the brain. *Biochim Biophys Acta* 2016, 1862:274-283.
- 26) Solas M, Mikiago FI, Ramirez MJ, et al.: Inflammation and gut-brain axis link obesity to cognitive dysfunction: Plausible pharmacological interventions. *Curr Opin Pharmacol* 2017, 37:87-92.
- 27) Rogers GB, Keating DJ, Young RL, et al.: From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry* 2016, 21:738-748.
- 28) Kozuka C, Kaname T, Shimizu-Okabe C, et al.: Impact of brown rice-specific γ -oryzanol on epigenetic modulation of dopamine D2 receptor in brain striatum of high fat diet-induced obese mice. *Diabetologia* 2017, 60:1502-1511.
- 29) Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, et al.: Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013, 84:1318-1325.
- 30) Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, et al.: Mediterranean diet and age-related cognitive decline: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015, 175:1094-1103.
- 31) Nagpal R, Neth BJ, Wang S, et al.: Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine* 2019, 47:529-542.
- 32) Millman J, Okamoto S, Kimura A, et al.: Metabolically and immunologically beneficial impact of extra virgin olive and flaxseed oils on composition of gut microbiota in mice. *Eur J Nutr* 2020, 59:2411-2415.
- 33) Masuzaki H, Kozuka C, Okamoto S, et al.: Brown rice specific γ -oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Investig* 2019, 10:18-25.