

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K00845

研究課題名（和文）食事・栄養素が認知指標および脳形態に与える影響の解明 - オミックス解析を用いた検討

研究課題名（英文）Effects of Diet and Nutrients on Cognitive Indices and Brain Morphology: An Examination Using Omics Analysis

研究代表者

小暮 真奈 (Kogure, Mana)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・助教

研究者番号：30789764

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：食事・食品摂取と脳形態との関連を検討した結果、エネルギー摂取量が未調整であるものの、きのこ類の摂取量は他の調整項目と独立して灰白質容量と有意な正の関連が認められた。また、食事パターンで見ると、洋食パターンスコアが中央値以上のグループで有意に灰白質容量および海馬左右平均容量が多かった。さらに、上記の分析モデルにオミックス解析結果を加えて検討した結果、アミノ酸が両者の関連を修飾している可能性が示唆された。今回、オミックス解析結果については代表的なアミノ酸のみの結果を用いて検討したが、今後も共同研究等で詳細に検討し、脳の健康に寄与しうる代謝物質について明らかにする予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症や認知機能に影響を与える要因として食生活の関与がコホート研究により報告されているが、食事および食品がどのような代謝物質を介して脳形態・認知機能に影響を及ぼし認知症につながるかについて、人での作用機序は解明されていないのが現状であった。本研究で脳の健康に寄与しうる代謝物質が把握できることによって、作用機序に則った食事内容の重要性を訴えるための重要な知見となることが考えられる。今後も共同研究等で詳細に検討し、脳の健康に寄与しうる代謝物質について明らかにする予定である。

研究成果の概要（英文）：We examined the relationship between diet/food intake and brain morphology. The results showed that in the without energy intake adjusted, mushroom intake was significantly positively associated with gray matter capacity independent of confounding factors. In terms of dietary pattern, the group with the highest “Western food pattern” score had significantly higher gray matter capacity and hippocampal capacity. Furthermore, the results of omics analysis were added to the above analysis model, which suggested that amino acids may modify these relationships. This study examined the results of omics analysis using only representative amino acid results, we will examine the results in detail through collaborative research to identify metabolites that may contribute to brain well-activity in the future.

研究分野：栄養疫学

キーワード：認知指標 脳形態 食事 栄養素 オミックス解析

## 1. 研究開始当初の背景

総務省の2016年の報告によると、65歳以上の高齢者の総人口に占める割合は27.3%で過去最高となり、超高齢社会に突入している。高齢化に伴い認知症が増加しており、厚生労働省では2025年には認知症患者は約700万人にも上るとの推計を発表している。認知症の評価・診断には脳形態の画像診断が利用されており、特にアルツハイマー型の認知症患者では大脳皮質と海馬の萎縮が認められている。

認知症や認知機能に影響を与える因子の一つとして、食生活の関与がコホート研究により報告されている。特に魚等に多く含まれるn-3系脂肪酸と認知症の発症リスク低下との関連が報告されている<sup>1)</sup>。また食事パターンとして検討している近年の研究では、野菜果物やオリーブオイル等を含む地中海食パターン、魚を含んだ日本食パターンが認知症の発症リスク低下と関連することが報告されている<sup>2)-4)</sup>。

しかし、食事パターンおよび栄養素がどのような中間物質(代謝物質)を介して脳形態に影響を及ぼし認知症につながるかについて、人での作用機序は解明されていない。代謝物質を測定する新しい方法として低分子化合物やたんぱく質を網羅的に測定するオミックス解析が注目されている。食事・栄養と画像による脳形態の関連についてオミックス解析を用いた代謝物質の面から検討している先行研究は知る限りない。**本研究で脳の健康に寄与しうる代謝物質が把握できれば、今後の超高齢社会に向けて作用機序に則った食事内容の重要性を訴えるための重要な知見となる。**

## 2. 研究の目的

本研究では以下を目的とした検討を行った。

1. 食事・食品摂取と脳形態・認知機能との関連を検証する
2. オミックス解析により食事・食品と脳形態・認知機能との間の代謝物質を同定する

## 3. 研究の方法

### (1) 対象者

2013年度~2015年度に東北メディカル・メガバンク計画の「地域支援センター型調査」に参加し、かつ2014年7月から開始された「脳と心の健康調査」に参加した者を対象とした。解析にはMRIデータのクリーニングが終了した2017年3月時点のデータ(4,300人)を使用した。そのうち、食物摂取頻度調査票(FFQ)の回答データおよびMRIのデータがある2,797人を解析対象とした。なお、FFQについては国立がん研究センターで実施しているFFQ<sup>5)</sup>をベースに作成しているため、妥当性は担保されていることが考えられるが、一部頻度に関する設問項目が異なっており、FFQの妥当性については現在調査を行っている。

### (2) アウトカムと曝露要因

アウトカムはFreeSurferを用いて算出された灰白質容量および海馬左右平均容量とした。灰白質容量および海馬左右平均容量は頭蓋内容積で補正した。

曝露要因は、先行研究より認知機能と関連があると報告されている食品も含め、きのこ類や野

菜類、魚類、緑茶の平均摂取量とした。

### (3) 食事パターン

FFQ の情報 (ごはん、味噌汁、その他 131 品目の食品) に基づき、「摂取頻度×目安×食品標準量」を算出後、対数変換を実施した。推定食品摂取量を用いて、因子分析により食事パターンを抽出した。その後、抽出された食事パターンに対し各個人のパターンを点数化し、各スコアを「中央値未満」「中央値以上」に 2 分割した (この因子得点が高い者はその食事パターンの傾向が強いことを示している)。

### (4) 統計解析

年齢と灰白質容量および海馬左右平均容量との相関、各食品項目と灰白質容量および海馬左右平均容量との相関を検討するため、Spearman の相関係数を算出した。

目的変数を補正済みの灰白質容量あるいは海馬左右平均容量、説明変数を各食品とした重回帰分析を実施し、年齢 (連続変数)、性別、Body Mass Index (BMI, 連続変数)、飲酒量 (連続変数)、喫煙状況 (現在喫煙者、過去喫煙者、非喫煙者、欠損に分類)、収縮期血圧 (連続変数)、尿中ナトリウム・カリウム比 (Na/K 比, 連続変数) を調整した。年齢、性別、BMI、飲酒量、喫煙状況の情報は自記式調査票から得られた情報を、収縮期血圧値 (随時血圧) および尿 Na/K 比値は、地域支援センター来所時に得られた情報を用いた。

また、年齢、性別、BMI、飲酒量、喫煙状況、収縮期血圧、尿 Na/K 比で調整した灰白質容量と海馬左右平均容量を食事パターン毎に「中央値未満」「中央値以上」に分けて算出した。

さらに上記の解析で統計学的に有意な関連が認められた結果について、分析モデルにオミックス解析結果を加えて検討した。加えた代謝物質が曝露要因とアウトカムのどちらにも関連がある場合、曝露要因とアウトカムとの関連は弱まり、逆に関連がない場合は曝露要因とアウトカムとの関連は強まることが考えられる。オミックス解析結果は、必須アミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシン、グルタミン酸を投入した。

統計解析には SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC) を用いた。

## 4. 研究成果

### (1) 対象者の基本特性

平均年齢±標準偏差は 55.9±12.7 歳、男性 941 人 (33.6%)、女性 1,856 人 (66.4%) であった。平均収縮期血圧値は 128.3±18.6mmHg、平均 BMI 値は 22.6±3.2kg/m<sup>2</sup> であった。非飲酒者と 1 日 1 合未満の飲酒者の割合はほぼ同等であり (約 40%)、喫煙は非喫煙者の割合が最も高く、約 65% であった。

平均食品摂取量 (g/day) は、きのこ類や魚類の平均摂取量は約 30g、緑色葉野菜の平均摂取量は約 60g、その他の野菜の平均摂取量は約 400g であった。

### (2) 食事パターンの結果

因子分析を実施した結果、野菜・果物・大豆製品・緑茶等が関連した「日本食パターン」、ソースやマヨネーズ等の調味料、加工肉や肉類等が関連した「洋食パターン」、魚やアルコールが関連した「魚・飲酒パターン」が抽出された。

### (3) 年齢と灰白質容量および海馬左右平均容量との相関 (図1)

年齢と灰白質容量との Spearman 相関係数は-0.66 ( $p < 0.01$ ) と、有意な負の相関を示した。また、年齢と海馬左右平均容量との Spearman 相関係数も-0.54 ( $p < 0.01$ ) と、灰白質容量と同様に有意な負の相関を示した。

### (4) 各項目と灰白質容量および海馬左右平均容量との相関

Spearman 相関係数はいずれの項目もほとんど相関がない～弱い相関であった。

### (5) 各食品と灰白質容量および海馬左右平均容量との関連

各食品と灰白質容量との関連について、エネルギー摂取量は未調整ではあるものの、きのこ類の摂取量は他の調整項目と独立して灰白質容量と有意な正の関連が認められた(回帰係数 = 61.1、 $p = 0.04$ )。その他の項目については有意な関連は認められなかった。また、各食品と海馬左右平均容量との関連については有意な関連は認められなかった。

### (6) 食事パターンスコアと灰白質容量および海馬左右平均容量との関連

調整済みの灰白質容量と海馬左右平均容量を食事パターン毎に「中央値未満」「中央値以上」に分けて算出した結果、洋食パターンの中央値未満のグループと比し、中央値以上のグループで有意に灰白質容量および海馬左右平均容量が多かった。一方で他の食事パターンでは関連が認められなかった。

### (7) きのこ摂取量および洋食パターンと灰白質容量および海馬左右平均容量との関連の分析モデルにオミックス解析結果を加えた検討 (n=2,496)

必須アミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシン、グルタミン酸をきのこ摂取量および洋食パターンと灰白質容量および海馬左右平均容量との関連分析モデルに投入した結果、きのこ摂取量と灰白質容量および海馬左右平均容量との関連では全ての結果において統計学的な有意差は失われ両者の関連は弱まった。一方で洋食パターンと灰白質容量との関連分析モデルにイソロイシンを投入した結果、統計学的な有意差は失われ両者の関連は弱まった。

以上より、きのこ摂取量と灰白質容量および海馬左右平均容量との関連ではアミノ酸が修飾していることが考えられ、洋食パターンと灰白質容量との関連ではイソロイシンが関与している可能性が考えられた。

## 本研究において

### 1. 食事・食品摂取と脳形態・認知機能との関連を検証する

### 2. オミックス解析により食事・食品と脳形態・認知機能との間の代謝物質を同定する

を検討した結果、エネルギー摂取量が未調整であるものの、きのこ類の摂取量は他の調整項目と独立して灰白質容量と有意な正の関連が認められた。本研究結果は、きのこの高摂取頻度と認知症発生リスク低下との関連を示した先行研究の結果<sup>6)</sup>とも一致していた。

また、食事パターンでみると、洋食パターンスコアの中央値未満のグループと比し、中央値以上のグループで有意に灰白質容量および海馬左右平均容量が多かった。

また、きのこ類の摂取量と灰白質容量および海馬左右平均容量との関連、洋食パターンと灰白質容量および海馬左右平均容量との関連についてはアミノ酸が修飾している可能性が示唆された。今回、オミックス解析結果については代表的なアミノ酸のみの結果を用いて検討したが、今後も

共同研究等で詳細に検討し、脳の健康に寄与しうる代謝物質について明らかにする予定である。

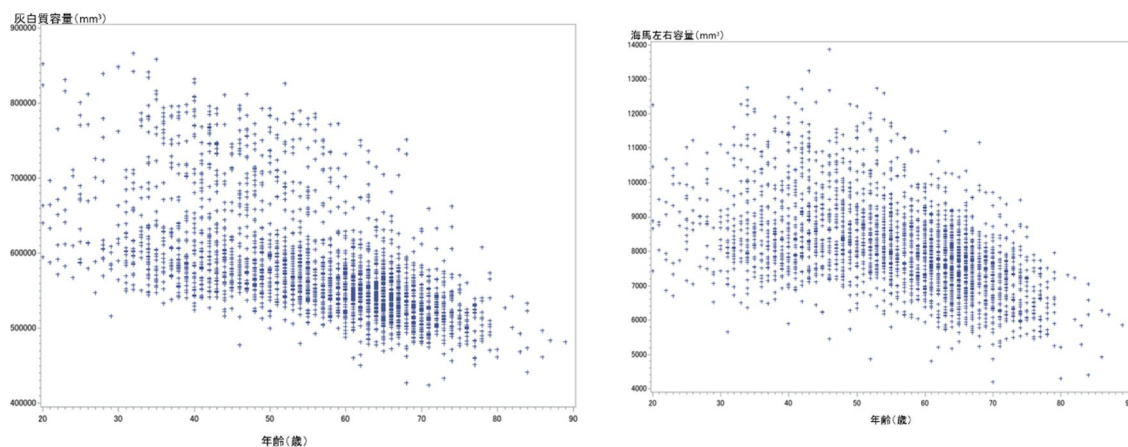


図1. 年齢と灰白質容量および海馬左右平均容量との相関

<参考文献>

- 1) Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):330-340.
- 2) Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, Roberts RO. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014;39(2):271-282.
- 3) Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Zhang S, Sugawara Y, Tsuji I. Dietary Patterns and Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(10):1322-1328.
- 4) Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Uchida K, Shirota T, Yonemoto K, Kitazono T, Kiyohara Y. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(5):1076-1082.
- 5) Takachi R, Ishihara J, Iwasaki M, Hosoi S, Ishii Y, Sasazuki S, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Inoue M, Tsugane S. Validity of a self-administered food frequency questionnaire for middle-aged urban cancer screenees: comparison with 4-day weighed dietary records. *J Epidemiol.* 2011;21(6):447-458.
- 6) Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Sugawara Y, Tsuji I. Mushroom Consumption and Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(7):1462-1469.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	瀧 靖之  (Taki Yasuyuki)  (10375115)	東北大学・スマート・エイジング学際重点研究センター・教授   (11301)	
研究分担者	竇澤 篤  (Hozawa Atsushi)  (00432302)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授   (11301)	
研究分担者	小柴 生造  (Koshiba Seizo)  (70332301)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授   (11301)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	富田 博秋  (Tomita Hiroaki)  (90295064)	東北大学・災害科学国際研究所・教授   (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関