

平成 26 年 5 月 12 日現在

機関番号：83903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22790584

研究課題名(和文) 脂肪酸摂取の認知機能に及ぼす影響に関する長期縦断疫学研究

研究課題名(英文) A longitudinal study of fatty acid intake and cognitive function

研究代表者

大塚 礼 (OTSUKA, REI)

独立行政法人国立長寿医療研究センター・NILS-LSA活用研究室・室長

研究者番号：00532243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円、(間接経費) 660,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は食事を介した認知機能の低下予防を目的とし、地域在住中高年者を対象とした長期縦断疫学調査から、脂肪酸と認知機能との関連について検証するものである。脂肪酸摂取量(45種)、および血清脂肪酸濃度(24分画)を用い、認知機能との関連を詳細に検討し、認知機能に影響を与える脂肪酸の絞り込みを行った。その結果種々の脂肪酸の中でも、血清中ドコサヘキサエン酸(DHA)濃度が低い群では10年後の認知機能低下リスクが高いことを見いだした。また、食事由来のDHA摂取と血清DHA濃度には正の相関があることより、DHAを多く含む青魚等の摂取により認知機能低下を予防しうる可能性があることを見いだした。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted to verify the relationship between fatty acids and cognitive function from the longitudinal data of middle-aged and elderly community residents, aiming to prevent cognitive decline through the diet. The relationship of fatty acid intake (45 types) and serum fatty acid concentration (24 fractions) with cognitive function was thoroughly investigated. Out of the various fatty acids, low serum docosahexaenoic acid (DHA) was found to be at high risk of cognitive decline after 10 years. Since there is a positive correlation between DHA intake from the diet and serum DHA concentrations, we found that there is a possibility that consumption of DHA-rich, blue fish could prevent cognitive decline.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学・健康科学、疫学

キーワード：脂肪酸 認知機能 ドコサヘキサエン酸

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病をはじめとする認知症は日常生活や社会生活に支障を来す深刻な老年病のひとつであり、高齢化に伴い今後患者数が増大することが懸念されている。しかし認知症の根本的な予防法や治療法は未だ無く、公衆衛生上、その予防法の確立が早急に必要である。

認知症の発症には既往歴や生活習慣、心理的要因、遺伝的素因など多くの要因が関与していると考えられているが、近年、食事要因が認知機能と関連を有する可能性が報告されつつある。認知症予防に有効な食事要因として、これまでのところ野菜や果物に多く含まれるビタミンなどの抗酸化物質や、魚油に多く含まれるn-3系多価不飽和脂肪酸が有効である可能性が報告されている。このように、一部の脂肪酸が認知機能低下を抑制する可能性が報告されつつあるが、日本人における脂肪酸摂取と認知機能との関連はほとんど明らかでなく、認知症予防に資する栄養疫学の知見が求められている。

2. 研究の目的

本研究では食事由来の脂肪酸に着目し、10年以上実施されている地域在住中高年者における長期縦断疫学調査から、日常的な脂肪酸摂取量を把握し、認知機能に関連する脂肪酸の絞り込みを行い、最終的には認知機能の低下予防に有効と考えられる脂肪酸を明らかにすることを目的とする。これにより食事を介した認知症の予防を可能にするための知見が得られると考える。

3. 研究の方法

地域在住中高年男女約2,400人(初回調査参加時40歳から79歳)を対象とした国立長寿医療センター研究所・長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の第1次調査から第7次調査の縦断データを用いた。尚、NILS-LSA第1次調査は1997-2000年に、以降、第2次(2000-2002)、第3次(2002-2004)、第4次(2004-2006)、第5次(2006-2008)、第6次(2008-2010)、第7次(2010-2012)と約2年間隔で調査は継続的に実施されてきた。

脂肪酸摂取量(飽和脂肪酸27種類、不飽和脂肪酸18種類)は、写真撮影を併用した3日間の秤量式食事記録調査をもとに日本食品標準成分表2010の値を参照し、一日平均摂取量を算出した。認知機能・知能は認知機能障害スクリーニング検査(MMSE)およびウェクスラー成人知能検査を用いて評価した。

空腹時採血による血清中脂肪酸24分画は第5次、7次調査で測定し、血清脂肪酸構成割合は各脂肪酸について脂肪酸総量($\mu\text{g/ml}$)に占める各脂肪酸の濃度($\mu\text{g/ml}$)を重量比(wt%)で示した。第1次、2次、3次調査では、血清DHA(ドコサヘキサエン酸)、EPA(イコサペンタエン酸)、DGLA(ジホモγリノレン酸)、ARA(アラキドン酸)を測定した。

解析にはSAS version 9.3を用いた。解析手法は一般線形モデル、一般化線形モデル、線形混合モデルなどを使った。

NILS-LSAは国立長寿医療研究センター倫理利益相反委員会で承認を得た後、対象者に事前に説明会を行い、文書での同意を得た者を調査対象者としている。

4. 研究成果

以下(1)から(6)の項目に分け、主な研究成果と考察を示す。

(1) 血中脂肪酸と脂肪酸摂取量の分布

認知機能と関連がある可能性が考えられたDHA、EPA、ARAの性・年齢群別摂取量(図1)と、性・年齢群別血清脂肪酸量(図2)を示す。

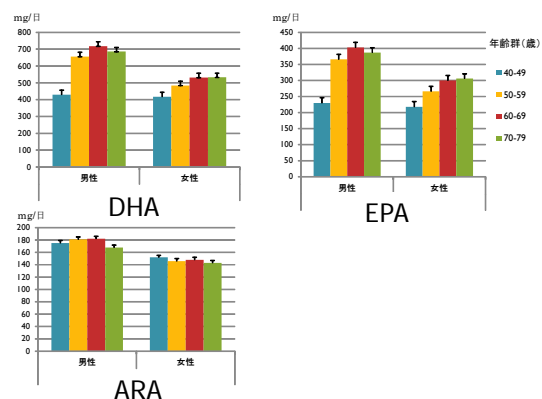


図1. 性・年齢群別のDHA, EPA, ARA摂取量(mg/日)

男女ともに高齢群ほどDHAやEPA摂取量は多かった(分散分析・傾向性の検定ともに有意)。

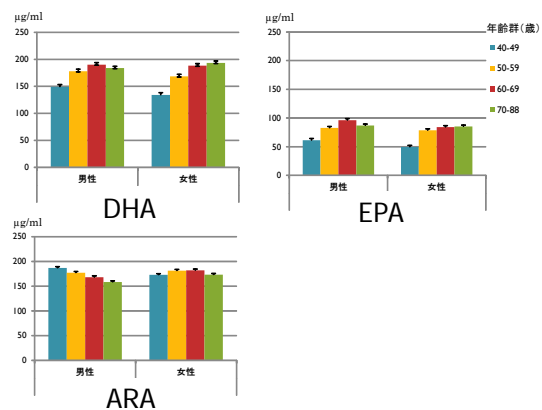


図2. 性・年齢群別の血清DHA, EPA, ARA濃度($\mu\text{g/ml}$)

男女ともに血清DHA, EPA濃度は年齢群が高いほど値が上昇した(分散分析・傾向性の検定ともに有意)。男性でのみ、血清ARA濃度は年齢群が高いほど低値を示した。

また、空腹時採血による血清中脂肪酸24分画を用い、性別の各年齢群(40, 50, 60, 70、

80歳)の脂肪酸構成割合を検討した。その結果、男女ともに高齢群ほどα-リノレン酸、EPA、DHAを含むn-3系多価不飽和脂肪酸構成割合(wt%)は増加し、リノール酸やアラキドン酸を含むn-6系多価不飽和脂肪酸構成割合(wt%)は減少した。女性では高齢群ほど飽和脂肪酸と一価不飽和脂肪酸構成割合(wt%)が増加した。年齢階級の上昇に伴い血清脂肪酸構成割合が変化する可能性が示唆された(日本栄養食糧学会誌, 2013)。

(2) 血中脂肪酸量と脂肪酸摂取量との関連

血清脂肪酸濃度と、脂肪酸摂取量との関連を検討した。相関係数が比較的高かったDHAとEPAの分布を図3に示す。

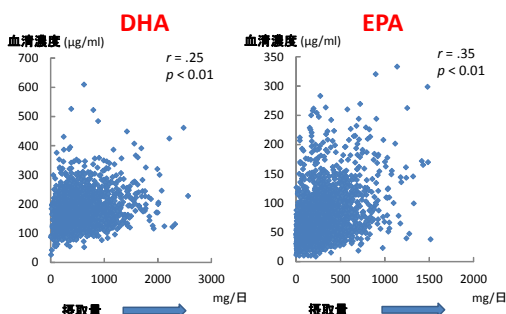


図3. DHA, EPA 摂取量と血清濃度の分布

上記のように一部の脂肪酸は食事調査から計算した脂肪酸摂取量と有意な関連を示した。このため、性・年齢群別の血清脂肪酸濃度の傾きが、摂食量と独立した関連かどうかを検討した。例えば、男女ともに年齢群が高いほど、血清DHA濃度は高値を示し、DHA摂取量も高値を示すが、高齢群ほど血清DHA濃度が高いことが摂食量を調整しても認められるかを検討した。

この結果、摂食量を考慮しても、男女ともに高齢群ほど、血清EPAやDHA構成割合が高いこと等を明らかにした(Lipids, 2013)。

(3) 脂肪酸摂取量と認知機能との関連

脂肪酸摂取量と知能・認知機能の関連を横断的・縦断的に検討した。

その結果、女性では多価不飽和脂肪酸摂取量が高いほど、情報処理能力(ウェクスラー成人知能検査、符号得点)が高値を示した。また、n-3系、n-6系多価不飽和脂肪酸で検討したところ、女性では、n-6系多価不飽和脂肪酸摂取量が高い群ほど、情報処理能力は高値を示した(図4)。n-6系多価不飽和脂肪酸を構成するリノール酸やARAなど、個別の摂取量摂取量での検討では、リノール酸のみが情報処理能力と有意な正の関連を示した(日本老年医学会 2012)。

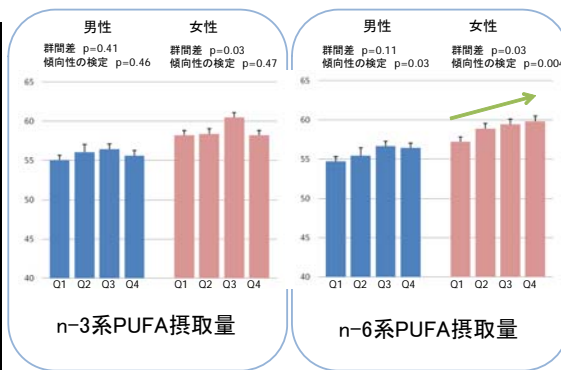


図4. 男女別、n-3系,n-6系多価不飽和脂肪酸(PUFA) 摂取量4分位における「符号」得点

(4) 血中脂肪酸量と認知機能との関連

第5次調査と第6次調査データを使った縦断解析において、血清中脂肪酸濃度5分位の第1分位群を基準とし、第2, 3, 4, 5分位、または第2-5分位をあわせた群の2年後の符号得点低下(第5次から第6次調査で8点以上低下)に対するオッズ比を、第5次調査の符号得点・性・年齢・教育歴・喫煙を調整し算出した。その結果、2年後の符号得点低下に対するオッズ比は、血清リノール酸濃度の第1分位に対し第2-5分位では0.57(95%CI: 0.37-0.87)であり、リノール酸濃度が高い群で有意に低かった(日本疫学会 2013)。

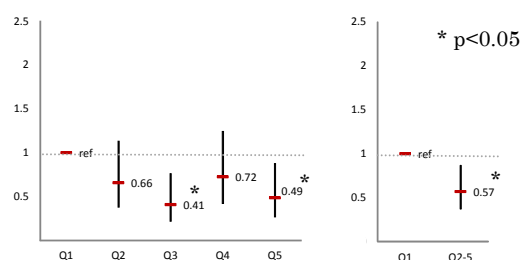


図5. 血清中リノール酸濃度5分位の第1分位群を基準とし、第2.3.4.5分位(左図)、または第2-5分位をあわせた群(右図)の2年後の符号得点低下に対するオッズ比

一方、第2次調査のMMSE(Mini Mental State Examination: 0-30点)が24点以上の男女(第2次調査時の年齢60~80歳)において第7次調査のMMSE得点が23点以下を認知機能低下群、24点以上を維持群とした場合、いかなる血中脂肪酸が認知機能低下と関連を有するかを検討した(第2次調査のMMSE・性・年齢・教育歴・喫煙・飲酒・肥満度・高血圧・高脂血症・糖尿病を調整)。

その結果、多変量調整後、血清DHA濃度T1群に比しT2群では認知機能低下に対するオッズ比が0.11(95%信頼区間: 0.02-0.59)、T3群では0.18(0.04-0.74)と低かった。血清EPA濃度では、T1群に比しT2, T3群では2.43(0.65-9.15)、0.42(0.07-2.57)であり有意な関連は認められなかった(図6)。これらにより、血清DHA濃度が高いT2, T3群

では 10 年後の認知機能低下リスクが低かったが量反応関係は認められなかったことから、DHA 濃度が低いことがリスクである可能性が考えられた。

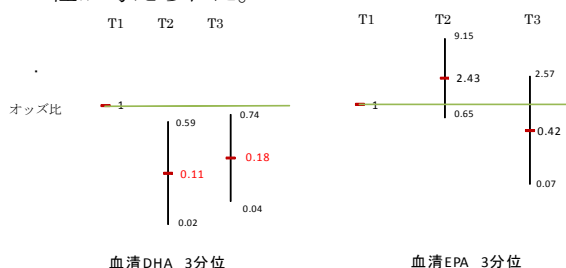


図 6. 血清 DHA(左図)、EPA (右図) 濃度 3 分位の T1 群を基準とした T2、T3 群の認知機能低下に対するオッズ比

(5) 結果のまとめ

これまでの検討では、横断解析において EPA、リノール酸摂取量、または血中濃度が低いことが知能・認知機能が低いことと関連し、縦断解析において DHA、リノール酸摂取量、または血中濃度が低いことが、知能・認知機能が低下することと有意な関連性を示した (図 7)。



図 7. これまでの結果のまとめ

(6) 考察

① DHA と認知機能との関連

血清 DHA と DHA 摂取量には有意な関連性があることから、DHA 摂取により、血中 DHA 濃度を高めることは、脳内細胞膜の DHA 構成割合を高め、認知機能低下を抑制するかもしれないと考えられた。

血清 DHA 濃度が低い T1 群に比し、T2 群の認知機能低下リスクは 0.11 倍、T3 群では 0.18 倍と、DHA 濃度と認知機能低下リスクに、量反応関係は認められなかった。このことから、血清 DHA 濃度が低いことが認知機能低下リスクを高めること、また血清 DHA 濃度は摂食することによりその血中濃度が高くなるのが多数報告されていることから、DHA 摂取により、血清 DHA 濃度を高めることが、認知機能低下を抑制する可能性があると考えられた (Eur J Clin Nutr 2014)。

② リノール酸摂取量および血清リノール濃度が低い群では、認知機能 (情報処理能力) 低下リスクが高かった点

リノール酸から生体内の不飽和化や鎖長延長反応により生成されるアラキドン酸は、

海馬の膜流動性維持に関与している可能性が報告されており、これらの脂肪酸が情報処理能力に影響を与えている可能性が考えられた。しかし、リノール酸摂取量または、血中濃度が低い群は、リノール酸の摂取量が少ない集団 (油分の少ない栄養状態が低い集団) を指している可能性があり、結果の解釈には注意を要すると考えられた。

5. まとめ

地域在住 40 歳以上の中高年男女 2400 人を対象とした国立長寿医療センター研究所・長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) の第 1 次調査 (1997-2000) から第 7 次調査 (2010-2012) の縦断データを用いた検討から、種々の脂肪酸の中でも DHA 摂取により、血中 DHA 濃度が中等度以上 (本研究集団における中等度、血清 DHA60 μ g/ml 以上) であることが、10 年後の認知機能低下を抑制する可能性があることを見いだした。

6. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

① Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H. Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. Eur J Clin Nutr. 2014;68(4):503-509.

② Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H. Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent of fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79. Lipids. 2013;48(7):719-27.

③ 大塚礼, 加藤友紀, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史
地域在住中高年男女における出生コホート別の 10 年間の魚介類および EPA・DHA 摂取量の推移
栄養学雑誌. 2013 ; 71(4):185-195.

④ 大塚礼, 加藤友紀, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史
地域在住中高年男女における性・年齢群別の血清脂肪酸構成比率
日本栄養・食糧学会誌. 2013;66(3):147-153.

[学会発表] (計 7 件)

① 大塚礼, 加藤友紀, 安藤富士子, 下方浩史
血清 DHA、EPA 濃度に対する性、年齢、生活習慣等の影響 ～中高年男女における検

討～

第 49 回日本循環器病管理予防学会(金沢)
2013 年 6 月 14 日.

②大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史
60 歳以上男女での血清 DHA、EPA 濃度と 10 年後の認知機能低下との関連
第 28 回日本老年学会総会 (大阪) 2013 年 6 月 5 日.

③大塚礼、下方浩史.
シンポジウム「油脂・脂肪酸と脳機能/感覚科学の研究最前線」
中高年者の多価不飽和脂肪酸摂取と知能・認知機能に関する長期縦断疫学研究.
第 67 回日本栄養・食糧学会大会 (名古屋)
2013 年 5 月 26 日.

④大塚礼、西田裕紀子、丹下智香子、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史
血清中の n-3 系および n-6 系多価不飽和脂肪酸濃度と認知機能との関連
第 23 回日本疫学会学術総会 (大阪) 2013 年 1 月 25 日.

⑤大塚礼、加藤友紀、今井具子、安藤富士子、下方浩史.
地域在住中高年男女における年齢群別の DHA と EPA 摂取量の推移(10 年間)
第 59 回日本栄養改善学会学術総会 (名古屋) 2012 年 9 月 14 日.

⑥大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史
地域在住高齢男女における n-3 系および n-6 系多価不飽和脂肪酸摂取量と認知機能との関連
第 54 回日本老年医学会 (東京) 2012 年 6 月 29 日.

⑦大塚礼、加藤友紀、今井具子、安藤富士子、下方浩史.
地域在住中高年男女における多価不飽和脂肪酸摂取量と認知機能低下との関連
第 32 回日本臨床栄養学会(名古屋) 2010 年 8 月 29 日.

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：

国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者
大塚礼 (OTSUKA REI)
独立行政法人国立長寿医療研究センター・NILS-LSA 活用研究室・室長
研究者番号：00532243

(2) 研究分担者 ()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：