

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591278

研究課題名(和文) 超高齢者の野菜摂取量が認知機能，血管内皮前駆細胞数および脳萎縮に及ぼす影響

研究課題名(英文) The associations between the amount of vegetable intake and cognitive function or bio-markers in a community-dwelling population aged 80 years and over.

研究代表者

渡嘉敷 崇 (TOKASHIKI, Takashi)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10336365

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：超高齢者の野菜摂取量が認知機能および血管内皮前駆細胞数，脳萎縮に及ぼす相関性を評価する目的に研究を行った。194名の80才以上の地域住民を対象に身体計測，採血などの検診，面接調査(認知機能評価など)，食生活調査(野菜摂取量など)および頭部MRIの撮影を行い，完了した。栄養素調査から血中脂肪酸分画と認知機能の関係を検討し認知機能低値群では血中EPA，及びEPA/AA比が低いことを明らかにした。また，経過を評価できた高齢者の検診開始時のAnkle-Brachial indexから動脈硬化より強い群で将来の認知機能低下と関連することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The aims of this study are to evaluate that the correlations between the amount of vegetable intake and cognitive function or bio-markers in a community-dwelling population aged 80 years and over. We examined the association between plasma omega-3 fatty acid levels and global cognitive function by the MMSE scores. Low cognitive function groups had low plasma EPA levels and the EPA/AA ratio. That were independently associated with global cognitive function even among the oldest old. And also we found that a lower Ankle-Brachial index was an independent risk factor for cognitive decline in community-dwelling older populations aged 80 years and over.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：地域在住高齢者 認知機能 脳萎縮 脂肪酸分画 高齢者

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 生活習慣と認知機能を評価した研究の一つである米国の修道女を対象に行われた Nun study (文献1, 2)の結果からは海馬の萎縮はアルツハイマー病の病理学的変化と相関するとの結果が得られている。しかしながら、海馬の萎縮を認めていても、必ずしも認知症を発症していない群がいることも同時に知られており、質素で規則的な生活を送る修道女の生活習慣による影響が示唆されている。

(2) 沖縄の長寿は世界的に有名である。過去の研究によると、沖縄の高齢者における認知症の有病率は米国に比べ低い(文献3, 4)。その理由については不明であるが、人種的背景以外にも生活習慣、特に食生活に違いがあり、その影響も考えられる。伝統的沖縄食が長寿性の要因の一つと考えられてきた。これまでの長寿者(100寿者)の調査や戦後のアメリカ占領軍(GHQ)による栄養調査によると、伝統的沖縄食は、ナトリウム摂取が少なく、カリウム、マグネシウム、緑黄色野菜、食物繊維の摂取が多く、蛋白質、脂質、カロリー摂取が適量であることが特徴とされている(文献5)。この食事パターンは、高血圧の予防食として推奨されている Dietary Approach to Stop Hypertension (文献6)食に近いものであり、我が国の高血圧治療ガイドライン(JSH2009)の食事療法の項目とも合致する。

(3) 先行研究として我々の教室では沖縄野菜摂取が健康に及ぼす影響を検討する研究を行っている。その研究の1つとして若年女性において沖縄野菜を多く摂取するとコントロール群に比べて末梢血中の血管内皮前駆細胞数が増加することを報告した(文献7)。一方、近年、アルツハイマー病において内皮機能の低下を示唆する報告が散見され、血管内皮前駆細胞数低下とアルツハイマー病の病態進展との関与が考えられている(文献8)。

(4) 生活習慣がどのように認知機能低下に作用するのか、また海馬萎縮の程度にどのように影響するのかを調べた研究はほとんどない。今回、食生活習慣、沖縄野菜摂取量に視点をおき、認知機能、血管内皮前駆細胞数および脳萎縮に及ぼす影響を検討するという考えに至った。

### 参考文献)

1. Snowdon DA. Aging and Alzheimer's disease: Lessons from the Nun Study. 1997; 37(2); 150-156.
2. Snowdon DA, et al. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. Findings from the Nun Study.
3. Plasma BL, et al. Prevalence of Dementia

- in the united States: The Aging, Demographics, and Memory Study. Neuroepidemiology 2008; 29; 125-132.
4. Ogura C. et al. Prevalence of senile dementia in Okinawa Japan. COSEPO Group. Study Group of Epidemiology for Psychiatry in Okinawa. International Journal of Epidemiology. 1995; 24(2); 373-380.
5. 柘山幸志郎編集、長寿の要因, 2000
6. DASH; Sacks et al. N Engl J Med 2001; 344:3-10
7. Rieko Mano, et al. Dietary intervention with Okinawan vegetables increased circulating endothelial progenitor cells in healthy young women. Atherosclerosis. 2009; 204; 544-548.
8. Lee ST, et al. Reduced circulating angiogenic cells in Alzheimer disease. Neurology. 2009; 72; 1858-1863

## 2. 研究の目的

宜野湾市在住の超高齢者(80歳以上)を対象に沖縄野菜摂取量、認知機能を調査する。同意が得られた対象について採血を行い血管内皮前駆細胞数計測、頭部MRIを撮影し、全脳および海馬・海馬傍回付近の萎縮を評価し、以下の点について検討を行う。

- 沖縄野菜摂取量と認知機能との相関
- 認知機能と血管内皮前駆細胞との相関
- 認知機能と頭部MRIによる海馬、海馬傍回を中心とした脳萎縮との関係
- 認知機能と各バイオマーカーとの相関

## 3. 研究の方法

沖縄県宜野湾市在住の80歳以上の高齢者に対し、基本属性(性別・年齢)、身体計測(身長、体重、血圧、Ankle-Brachial index)、Up & go test(歩行スピード)、服薬とサプリメントの使用、既往歴と現病歴、ADL、IADL、生活習慣(趣味、身体的活動、喫煙、飲酒、睡眠)、Mini-Mental State Examination(MMSE)、MOCA日本語版、臨床的廊下評価尺度(CDR)、15項目高齢者抑うつ度尺度(GDS)、栄養摂取量調査(BDH-Q)、採血(血算、血糖、HbA1c、 $\omega$ -3系脂肪酸)、血管内皮前駆細胞数測定、全脳および海馬・海馬傍回の萎縮度(頭部MRI)を測定する。

その結果を基に認知機能と前項 ~ の各項目との相関を検討する。

## 4. 研究成果

194名の80歳以上の地域住民を対象に身体計測、採血などの検診、面接調査(認知機能評価など)、食生活調査および頭部MRIの撮影を行い、完了した。

認知機能の高い群では主食の摂取割合は少なく野菜や蛋白質などの副食の摂取量が多い傾向にあった。野菜の品目については特定の傾向は明らかではなかった。BDH-Q を用いた栄養素分析に関しては今後継続して解析を進める。

MMSE による全般的認知機能と血管内被前駆細胞数の相関では有意差はなかった ( $r = 0.1, P = 0.17$ ) が正の相関であった (図 1)。MMSE 高得点者では血管内皮前駆細胞数も高値で有り認知機能に対しては保護的に作用している可能性があった。

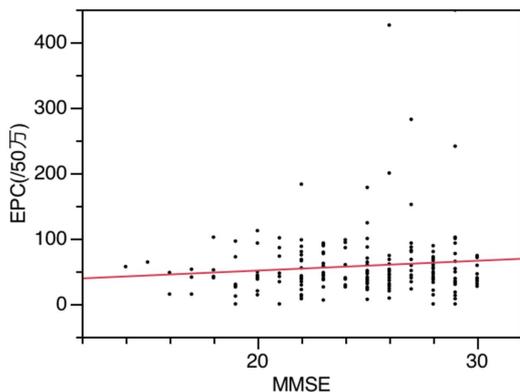


図 1. MMSE と血中 EPC 数

MMSE および MOCA-J による全般的認知機能スクリーニング方の比較 (図 2 - 4) では MOCA-J がより鋭敏に認知機能低下を検出することが出来た。

頭部 MRI で VSRAD による海馬及び海馬傍回の萎縮と MMSE の相関も検討したが、有意な相関は得られなかった。すなわち 80 歳以上の高齢者においては必ずしも脳萎縮の程度と認知機能は相関せず、脳萎縮があるにもかかわらず全般的認知機能が保たれている群では認知機能低下に保護的に作用する生活習慣や何らかのバイオマーカーが存在する可能性が示唆される。

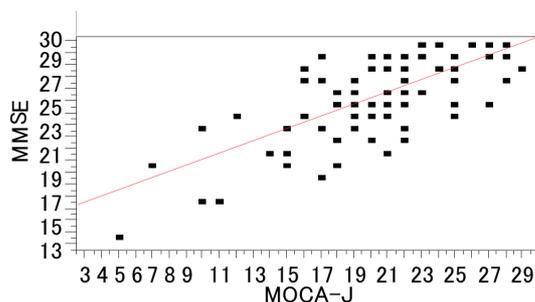


図 2. MMSE と MOCA-J の相関図

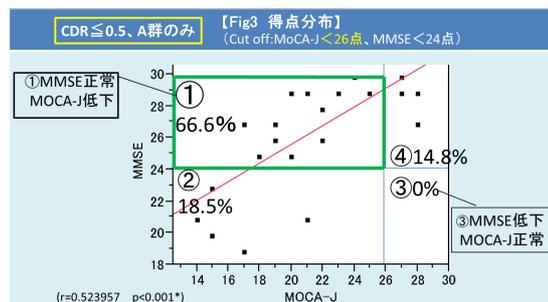


図 3. MMSE および MOCA-J の得点分布

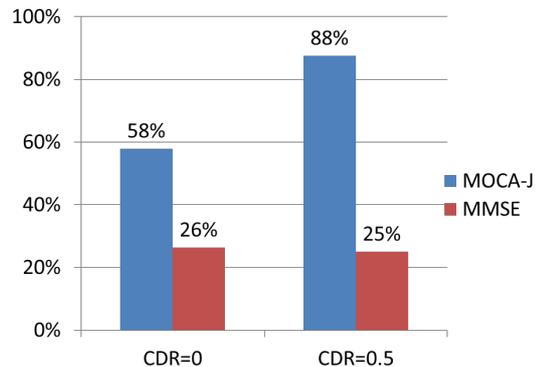


図 4. CDR(Cognitive Dementia Rating)別, MMSE と MOCA-J による認知機能低下者の検出力比較

血中脂肪酸分画と認知機能の関係を検討した。年齢とともに血清 DHA, DHA/AA 日は低下 (図 5) し、認知機能低値群では血中 EPA, 及び EPA/AA 比が低いことを明らかにした (図 6, 7)。

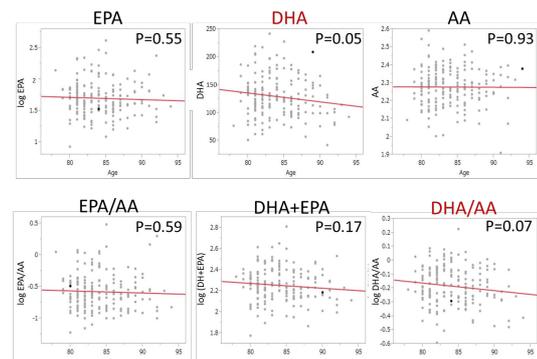


図 5. 年齢と PUFA s との相関

	MMSE-L*	MMSE-H**	p-value
DHA	124.64 ± 4.31	132.00 ± 3.40	0.187
Log EPA	1.64 ± 0.03	1.74 ± 0.03	0.014
Log AA	2.28 ± 0.01	2.28 ± 0.01	0.806
Log EPA/AA	-0.06 ± 0.03	-0.05 ± 0.03	0.016
Log DHA/AA	-0.21 ± 0.02	-0.17 ± 0.01	0.068
Log (DHA+EPA)	2.22 ± 0.18	2.27 ± 0.01	0.031

図 6. MMSE と PUFA s との相関 (MMSE-L; MMSE 23, MMSE-H; MMSE 24 と定義した。)

**Table 4: MMSE-Lの決定因子**

	Model 1*	Model 2**	Model 3***
	OR (95%CI) p 値	OR (95%CI) p 値	OR (95%CI) p 値
年齢	1.18(1.06,1.31) 0.003	1.18(1.06,1.14) 0.002	1.16(1.05,1.30) 0.078
教育年数	0.17(0.05,0.51) 0.004	0.18(0.04,0.05) 0.676	0.97(0.48,2.00) 0.004
logEPA	0.10(0.01,0.81) 0.035	—	—
logEPA/AA	—	0.13(0.02,0.93) 0.042	—
log(DHA+EPA)	—	—	0.14(0.01,1.27) 0.080

OR=Odds Ratio ; CI= Confidence Interval  
 \*Model 1: 交絡因子(年齢、性、教育年数、Body Mass Index(BMI)、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常)とlogEPAで補正  
 \*\*Model 2: Model 1の因子のうち、logEPAに代わりlogEPA/AAで補正  
 \*\*\*Model 3: Model 1の因子のうち、logEPAに代わりlog(DHA+EPA)で補正

図 7 . MMSE-L の決定因子

また、経過を評価できた高齢者の検診開始時の Ankle-Brachial index から動脈硬化がより強い群で将来の認知機能低下とすることがわかった(図 8)。

	Preserved group (n=51)	Declined group (n=8)	
Age (years)	88.2±2.4	89.4±2.5	n.s
Gender: female(%)	38 (74.5)	6 (75.0)	n.s
Education (years)	7.2±2.2	6.6±3.6	n.s
MMSE at baseline	24.4±3.6	25.3±1.8	n.s
MMSE at follow up	24.3±3.1	19.4±2.6	<0.05
Δ MMSE	-0.1±2.3	-5.9±1.1	<0.05
2007-ABI-Low	0.98±0.02	0.96±0.03	<0.05
2007-baPWV-High	2200.8±401.8	2232.6±257.5	n.s
ΔABI-Low	-0.06±0.13	-0.12±0.06	n.s
ΔbaPWV-High	-154.0±310.9	-157.5±505.4	n.s
2007-systolic BP	143.3±17.9	143.3±18.0	n.s
2007-diastolic BP	75.4±10.0	80.1±6.7	n.s
2007-BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.1±2.9	24.8±3.1	n.s
Δweight (kg)	1.1±2.3	2.4±1.7	n.s

図 8 . 全般的認知機能維持群と低下群の比較 (4年後のMMSEが5点以上低下した群を認知機能低下群と定義した)

5 . 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 0 件)

{ 学会発表 } (計 3 件)

T.Tokashiki, A.Ishida, J.Nishihira, K.Higashiesato, Y.Ohya . LOWER ANKLE-BRACHIAL INDEX IS ASSOCIATED WITH FUTURE DECLINE OF COGNITIVE FUNCTION IN A COMMUNITY-DWELLING POPULATION AGED 80 YEARS AND OVER. Joint Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) and International Society of Hypertension (ISH)、2014年06月16日、Athens, Greece.

西平淳子, 渡嘉敷崇, 東上里康二, 大屋

祐輔 . 80 才以上高齢者における -3 系多価不飽和脂肪酸(PUFA)と NNSE との関係性 . 第 55 回日本神経学会総会、2014 年 5 月 21 日、福岡

西平淳子, 渡嘉敷崇, 東上里康二, 飯田行, 千葉至, 与儀彰, 大屋祐輔 . 高度海馬萎縮を認めない高齢者における MMSE と MOCA-J の認知機能低下検出力の比較検討 . 第 54 回日本神経学会総会、2013 年 5 月 31 日、東京

{ 図書 } (計 0 件)

{ 産業財産権 }  
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

{ その他 }  
ホームページ等  
なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

渡嘉敷 崇 (TOKASHIKI, Takashi)  
琉球大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号 : 10336365