

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26500008

研究課題名(和文) 認知症・うつ病予防をめざしたヒト介入試験サブ解析によるテーラーメイド栄養学の試み

研究課題名(英文) Attempts of tailor-made nutrition by sub-analysis of human interventional study aimed at establishing preventive methods for dementia/depression

研究代表者

橋本 道男 (Hashimoto, Michio)

島根大学・医学部・特任教授

研究者番号：70112133

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：2012年と2014年の島根大学コホート研究の疫学調査データ解析から、女性高齢者は男性に比べてやる気が勝り、青魚の摂取頻度の増加はうつ気分を緩和し、やる気を向上させることが示唆された。健康高齢者を対象とした介入試験を行い、高水圧加圧玄米の12ヶ月間の摂取は、骨を丈夫にし、やる気を亢進させた。エゴマ油摂取と脳トレを組み合わせることによる介入試験では、前頭葉機能を改善することが示唆された。さらに、認知機能が低下した介護施設入居超高齢者を対象とした介入試験では、ドコサヘキサエン酸を強化した食事を12ヶ月間摂取していただくと、加齢に伴う認知機能の低下が緩和し、やる気が向上し、介護者負担度が軽減された。

研究成果の概要(英文)：Epidemiological survey data analysis of the Shimane COHRE Study in 2012 and 2014 suggested that motivation of female elderly people is higher than that of male elderly people, and also that an increase in intake frequency of blue fish alleviates depression and improves motivation. It was done.

In a healthy elderly intervention trial, ingesting ultrahigh pressure pressurized brown rice for 12 months strengthened the bones of the elderly and improved their motivation. Their interventional trial of combination of perilla oil ingestion and brain training also improved their frontal lobe function. Furthermore, dietary docosahexaenoic acid intervention for 12 months protect against age-related cognitive decline, and also improve apathy and caregiver burden for the oldest-elderly people with cognitive impairment, such as dementia.

研究分野：認知症予防と治療法の確立、脂質栄養学、神経科学、循環生理・薬理学

キーワード：認知症予防 高齢者介入試験 コホート疫学研究 魚油 超高水圧加圧玄米 やる気うつ予防 テーラーメイド栄養 機能性食品の開発

1. 研究開始当初の背景

(1) 社会的背景: 超高齢化社会やストレス社会を迎え、克服しなければならない疾患に認知症やうつ病あり、早急な対策が迫られているが、根治療法の開発は困難であり、予防法の確立が急務である。近年、生活習慣病の予防・治療を確立するには生活習慣要因や遺伝的要因等の個々人の多様性を考慮した、いわゆるテーラーメイド治療が提案されている。

(2) 学術的背景: 申請者は「認知機能と食事栄養」に関する10年間にわたる疫学・ヒト介入研究を行い、魚を多く摂取する我が国の高齢者でもドコサヘキサエン酸(DHA)の摂取は、加齢による認知機能の低下を遅延することを見出した(引用文献)。この介入試験のサブ解析により、DHAによる認知機能維持効果が認められたレスポナー群(約45%)と認められなかったノンレスポナー群に分けられることがわかり、この両群の遺伝的・食習慣的要因の背景の相違を明らかにすることで、テーラーメイド栄養学の糸口になると思われる。

2. 研究の目的

本研究では、「食事栄養と認知症・うつ・生活習慣病」に関する疫学調査データやヒト介入試験結果などを精査し、さらには遺伝子多型解析を行い、得られた解析データを栄養学に応用し、テーラーメイド栄養学の試みを栄養学的ヒト介入試験で検討する。また、認知症やうつ病などの精神神経疾患への食事由来の新規な予防・改善栄養素や物質を探索する。

3. 研究の方法

(1) コホート疫学研究: 島根大学の「コホート研究プラットフォームを活用した高齢者難治性疾患予防研究」(以下、「島大コホート研究」と略す)で蓄積された基礎データを活用して、統計解析により精査した。うつは Zung Self-rating Depression Scale (SDS)、やる気

は Apathy scale をそれぞれ用いて評価し、食事栄養調査は自記式食事暦法質問票(BDHQ)を用いた。一部は赤血球膜脂肪酸組成を測定した。

(2) ヒト介入試験: 島根県の健常在宅高齢者を対象として、認知症・うつ病予防のための新規な栄養素材、あるいは脳トレなどを開発するための介入試験を実施した。認知機能評価は、改訂長谷川式簡易知能スケール(HDS-R)、ミニメンタルステート試験(MMSE)、前頭葉機能試験(FAB)ならびに iPad 版認知機能検査(CADi)で行った。一部は、骨密度・骨代謝マーカーを計測した(Verus、日本光電)。同時に、血液生化学一般項目や赤血球膜・血清の脂肪酸組成の測定、情動(うつ、やる気)評価、BDHQによる食事栄養調査などを行った。脳トレは七田式いきいき脳開発プログラム(しちだ教育研究所)を用いた。

居住系施設入居高齢者の食事栄養成分摂取量は、毎月1日と15日に一日3食分の食前・食後の食事形態をデジタルカメラで撮影し、記録したものを、食事献立表とエクセル栄養君 Ver.6 から栄養計算を行った。

(3) 動物実験: メタボリック症候群モデルラット(SHR.Cg-Lepr^{cp}/NDmer)にアトルバスタチン(コレステロール低下剤)を投与し、血漿コレステロールが低下した後に魚油(EPA+DHA)を投与し、肝臓と血漿の脂肪酸代謝とその関連する代謝酵素の遺伝子発現について検討した。

4. 研究成果

(1) 過去に行った横断・縦断的疫学調査、ヒト介入試験データの一元化と再解析

(1)-1: 2012年の島大コホート研究(2381名)の基礎データから、65歳以上の健常在宅高齢者1637名(男性649名、女性988名)を抽出して、摂取した食事栄養と情動との関連性を検討した。やる気スコアには性差が見られ、

女性高齢者は男性高齢者に比べてやる気が勝っていることが示唆された(学会発表)。また、やる気と炭水化物、葉酸、コレステロール、そして各種脂肪酸などとの間に負の相関が見られ、特に多価不飽和脂肪酸の関与が強くと示唆された。また、青魚の摂取頻度の増加により、うつは軽減しやる気の向上が示唆された。また、これらの成果には地域差が認められた。

(1)-2: 2014年に隠岐の島町で実施された島大コホート研究の基礎データから健常在宅高齢者(624名、男性190名、女性434名)を抽出して、情動と摂取した脂肪酸量と実測した赤血球膜脂肪酸との関連性を検討した。女性は、赤血球膜のオレイン酸とステアリン酸の比(9不飽和化酵素活性指数)が増大するとうつは軽減し、やる気の増大が見られ、男性では α -リノレン酸またはDHAが増加するとうつは軽減し、やる気の増大が示唆され、情動にたいする脂肪酸による効果には性差が認められた(学会発表)。

(1)-3: DHAレスポonderと脂肪酸不飽和化酵素・鎖長延長酵素の遺伝子多型との関連性
2008年~2010年、2012年~2014年の2回行った「高齢者認知機能へのDHA強化食品による影響に関する無作為抽出二重盲検ヒト介入試験」の参加者(130名)を、DHA強化食品による認知機能維持能効果が認められた群をDHAレスポonderとして、ノンレスポonderとの相違の背景を検討した。レスポonder群ではLDLコレステロールとHbA1cが有意な高値を示し、血清中のエイコサペンタエン酸(EPA)、DHA、赤血球膜のn-6系脂肪酸とn-3系脂肪酸の比(n-6/n-3)は有意な低値を示したが、5不飽和化酵素の遺伝子多型は両群間で差が見られなかった。高齢・超高齢者は低栄養の場合が多いが、DHA強化食品の認知症予防効果は日常的に

n-3系脂肪酸をより多く摂取している高齢者は、より効果的であるかもしれない(学会発表)。

(2) 食事栄養による認知症・うつ病予防法を確立するためのヒト介入試験

(2)-1: 2008年から2年間に行った健常在宅高齢者を対象としたDHA強化食品による認知症予防効果に関するヒト介入試験の成果を受けて(引用論文)、2012年末から居住系介護施設等の入居高齢者を対象とした「栄養と有酸素運動による認知症予防・改善効果の検討」に関する介入試験を2年間行った。参加者75名、平均年齢88.5歳の超高齢者で、認知機能評価はHDS-R総合点が30点満点中の10.7、MMSE総合点が30点満点中の14.0であることから、臨床的にはほぼ認知症と診断できる集団であった。介入12ヶ月間の結果として、DHA強化食品摂取群では非摂取群に比べて、認知機能の改善や介護負担感の軽減、やる気の改善が認められた(発表論文、学会発表)。

サブ解析として、DHA強化食品による介入試験高齢者の精神・神経機能の経時変化と食事栄養成分摂取量の関連性を検討した。すなわち、各種評価項目が12ヶ月間で、維持あるいは改善した参加者(維持・改善群)と悪化した参加者(悪化群)の2群にわけ、これらの項目と12ヶ月間の平均摂取栄養成分量との関連性について検討したところ、2群間で有意差のある栄養成分が、認知機能や情動、介護者負担度に関する評価と関連する食事由来栄養成分が其々異なっていた。精神・神経疾患予防に対する適切な食事療法の可能性が示唆される。(学会発表)

(2)-2: 超高水圧加圧玄米による介入試験

玄米は、 γ -アミノ酪酸や食物繊維などの機能性成分を多く含むが、長期間摂取することが困難であった。玄米を超高水圧で加圧して

得られた超高水圧加圧玄米（以下、加圧玄米と略す）は、玄米の機能性成分に加えて、フェルラ酸、各種ビタミン B 群、イノシトール、などを多く含み、柔軟性が増し、長期間摂取が可能となった。この加圧玄米を用いて、加圧玄米の長期摂取による健常在宅高齢者の認知機能・情動に及ぼす影響に関するヒト介入試験を実施した。6 か月後には有意な効果は見られなかったが、12 ヶ月後には、加圧玄米摂取群ではコントロールとしての白米摂取群にくらべて、骨密度が有意に増加し、やる気の亢進が認められた（特許申請中、発表論文）。

(2)-3：エゴマ油摂取と脳トレとの組み合わせによる精神・神経機能への影響を検討した。健常在宅高齢者 158 名を、プラセボ群、エゴマ油摂取群、脳トレ群、エゴマ油摂取脳トレ群の 4 群に分け、介入試験を開始した。リノレン酸 (ALA) は 1 日 4g を摂取し、脳トレは毎日行方、一週間に 1 回、集合型学習による脳トレを行った。成果として、1) 6 ヶ月、12 ヶ月後のエゴマ油摂取群の赤血球膜 ALA は有意に増加し、2) 6 ヶ月後では、エゴマ油摂取脳トレ群では他の 3 群に比べて、前頭葉機能試験項目の知的柔軟性評価指数の変化値が有意に高値を示した。（学会発表）3) 12 ヶ月後では、エゴマ油摂取群では、FAB の総合点や第 5 項目で増加傾向が認められた。12 ヶ月間の介入試験により、エゴマ油摂取や脳トレの各単独試行、さらにはエゴマ油摂取と脳トレを組み合わせることにより、認知機能向上効果が示唆された（学会発表）。

(3) 心血管性疾患治療効果へのスタチンの残余リスクに対する魚油による改善効果
コレステロール低下剤のスタチン系薬剤は血清の EPA と DHA を低下させる。この低下の作用機序を明らかにして、心血管性疾患治療効果へのスタチンの残余リスクに対する魚油

摂取の有効性について検討した。メタボリック症候群モデルラット

(SHR.Cg-*Lepr^{cp}/NDmer*) にアトルバスタチン (コレステロール低下剤) を投与し、血漿コレステロールが低下した後に魚油 (EPA+DHA) を投与し、肝臓と血漿の脂肪酸代謝とその関連する代謝酵素の遺伝子発現について検討した。

アトルバスタチンは肝臓の sterol regulatory element-binding protein-1c, 5- and 6-desaturases, elongase-5, そして stearyl-coenzyme A (CoA) desaturase-2 の夫々の mRNA 量を低下させ、肝臓の EPA と DHA 量を低下させた。魚油の摂取はアトルバスタチンによる肝臓の EPA・DHA 量の低下を阻害した（発表論文、学会発表）。

<引用文献>

M Hashimoto, 他 7 名 (1 番目) J Aging Res Clin Pract 1(3): 193-201, 2012

5. 主な発表論文等

〔学術論文〕(計 27 件)

M Hashimoto, M Katakura, 他 6 名 (1 番目) N-3 fatty acids effectively improve the reference memory-related learning ability associated with increased brain docosahexaenoic acid-derived docosanoids in aged rats. *Biochim Biophys Acta -Mol Cell Biol Lipids*. 1851, 203-209, 2015. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.10.009.

M Hashimoto, M Katakura, 他 3 名 (1 番目) The binding of A β_{1-42} to lipid rafts of RBC is enhanced by dietary docosahexaenoic acid in rats: implicates to Alzheimer's Disease. *Biochim Biophys Acta -Biomembranes*. 1848, 1402-9, 2015. doi: 10.1016/j.bbamem.2015.03.008

Katakura M, Hashimoto M, 他 5 名 (2 番目) Chronic arachidonic acid administration decreases docosahexaenoic acid- and eicosapentaenoic acid-derived metabolites in kidneys of aged rats. PLOS One. 2015 Oct 20;10(10): DOI: 10.1371/journal.pone.0140884.

M Hashimoto, S Kato, Y Tanabe, M Katakura, Abdullah Al M, M Ohno, 他 4 名 (1 番目) Beneficial effects of dietary docosahexaenoic acid intervention on cognitive function and mental health of the oldest elderly in Japanese care facilities and nursing homes. Geriatr Gerontol Int, 17(2):330-337, 2017, PMID26822516

M Hashimoto, 他 4 名 (1 番目) Docosahexaenoic Acid: One Molecule Diverse Functions. Crit Rev Biotech, 37(5), 579-597, 2017. PMID:27426008 <http://dx.doi.org/10.1080/07388551.2016.1207153>

Abdullah Al M, M Hashimoto, 他 5 名 (2 番目) Effect of dietary n-3 fatty acids supplementation on fatty acid metabolism in atorvastatin-administered SHR.Cg-Lepr^{cp}/NDmcr rats, a metabolic syndrome model. Biomed Pharmacother. 85, 372-379. 2017. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.038.

加藤節司, 大野美穂, 橋本道男
オメガ 3 系脂肪酸の健康増進効果と介護食品への期待
BIO INDUSTRY 33(8), 60-69, 2016

橋本道男, 他 9 名 (1 番目) 超高水圧加圧玄米の長期摂取は老年期の骨密度低下を予防する. 応用薬理 Pharmacometrics 92(3/4), 69-73, 2017

〔学会発表〕(計 38 件)

橋本道男, 加藤節司, 片倉賢紀, 大野美穂, 他 2 名 (1 番目) n-3 系脂肪酸摂取による高齢者向けの居住系介護施設等入居者の認知機能・情動への影響、第 33 回日本認知症学会学術集会、2014 年 11 月 29 日～12 月 1 日 (30 日)、横浜市、パシフィコ横浜会議センター

M Katakura, M Hashimoto, 他 5 名 (2 番目) Associated with neuropsychiatric functions and erythrocyte membrane fatty acid composition of the elderly: Shimane COHRE Study. 12th Asian Congress of Nutrition (ACN2015), Yokohama, PACIFICO Yokohama Convention Complex, Japan, May 14~18, 2015.

S Kato, M Hashimoto, M Ohno, M Katakura, 他 3 名 (2 番目) Effects of dietary n-3 PUFA intervention on cognitive function and mental health in Japanese oldest-elderly with dementia. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2015, Washington Convention Center, Washington, D.C., USA, July 18-23 (21), 2015.

M Hashimoto, M Katakura, S Kato, 他 4 名 (1 番目) Effect of dietary EPA and DHA supplementation on fatty acid metabolism in statin-administered SHR.Cg-Lepr^{cp}/NDmcr rats, a metabolic syndrome model. Drug Discovery and Therapy World Congress 2015, John B. Hynes Memorial Convention Center, Boston, USA, July 22-25 (23), 2015.

橋本道男, 大野美穂, 片倉賢紀, 加藤節司, 香川靖雄, 他 4 名 (1 番目) 高齢者の精神・神経機能の経時変化と食事栄養成分摂取量の関連性を検討する画像解析法の確立. 第 18 回日本病態栄養学会年次学術集会、口頭発表、2015 年 1 月 10～11 日、京都市、

京都国際会議場

橋本道男 精神神経疾患と栄養との関連性と性差 第9回日本性差医学・医療学会学術集会シンポジウム、札幌市、ニューオータニイン札幌、2016年1月30、31日(31)

橋本道男、加藤節司、大野美穂、他3名(1番目) DHA 強化食品摂取による認知機能向上効果に関する高齢者レスポnderの栄養学的特長、日本脂質栄養学会第25回大会、ポスター、2016年9月16、17日(16日)、秋田市、秋田市にぎわい交流館AU(あう)

橋本道男、大野美穂、加藤節司、他7名(1番目) エゴマ油摂取と脳トレによる精神・神経機能への影響を検証するヒト介入試験-中間報告、第35回日本認知症学会学術集会、ポスター、2016年12月1~3日(2日)、東京、東京国際フォーラム

M Hashimoto、S Kato、他3名(1番目) Beneficial effects of perilla oil and brain training intervention on cognitive function in elderly Japanese.

21st International Association of Gerontology and Geriatrics World Congress, San Francisco, USA, July 23-27, 2017

〔産業財産権〕

出願状況(計 1件)

名称：高齢者用加工食品

発明者：吉野勝美、橋本道男、他6名

権利者：島根県、(株)エリーゼ

種類：特許

番号：特願2017-59204

出願年月日：平成29年3月24日

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〕

NHK 海外向け放送 MEDICAL FRONTIERS
「Omega-3 for Better Health」NHK WORLD
January 10, 2017 に出演

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本道男 (HASHIMOTO, Michio)

島根大学・医学部・特任教授

研究者番号：70112133

(2) 研究分担者

片倉賢紀 (KATAKURA, Masanori)

城西大学・薬学部・准教授

研究者番号：40383179

(3) 連携研究者

香川靖雄 (KAGAWA, Yasuo)

女子栄養大学・栄養学部・教授

研究者番号：30048962

(4) 研究協力者

加藤節司 (KATO, Setsushi)

仁寿会・加藤病院・院長

大野美穂 (ONO, Miho)

仁寿会・加藤病院・管理栄養士

奥井俊之 (OKUI, Toshiyuki)

島根大学・医学部・特別研究協力員