

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19225

研究課題名(和文)日本の一般住民において食習慣が臨床および画像により評価した認知機能に及ぼす影響

研究課題名(英文)The effect of dietary habits on structural and functional assessment of brain in a Japanese population

研究代表者

宮川 尚子(Miyagawa, Naoko)

滋賀医科大学・医学部・客員助教

研究者番号：20388169

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、地域住民から無作為抽出された日本人一般住民男性を対象として、食習慣と脳を機能的・構造的に評価した認知機能との関連について検討した。脳の構造的評価として画像解析ソフトウェアを用いて頭部MR画像の白質病変容積等を解析した。脳の機能的評価には認知機能検査CASI(Cognitive Abilities Screening Instrument)を用いた。横断的検討の結果、野菜の摂取頻度は、統計的に有意にCASIスコアと正の関連、白質病変容積と負の関連を示した。

研究成果の概要(英文)：The aim of the project is to investigate association of cognitive ability which is defined by structural and functional assessment of brain with dietary habits. Measures of total intracranial volume, white matter hyperintensity volume and so on were obtained with magnetic resonance imaging. Assessments of functional cognitive abilities was used Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI). Cross-sectional analysis suggested a positive association of vegetable intake with CASI score and a negative association of vegetable intake with white matter hyperintensity volume.

研究分野：栄養疫学

キーワード：認知機能 食習慣 一般集団

1. 研究開始当初の背景

本邦の65歳以上の認知症有病率は15%、患者数は平成22年で約439万人と推計されている。認知症の危険因子および予防因子の確立は急務であり、予防戦略構築に向けてさらなる理解が必要である。

現在、認知機能低下に関連する要因として、危険因子では脳卒中、高血圧、糖尿病、うつなど、予防因子では身体活動、長い教育期間、地中海式食事や野菜、n-3脂肪酸の摂取などの報告(Ann Intern Med. 2010; 153: 182-93)がなされているが、特に環境因子については研究間の結果が異なるなど、まだ因果関係が確立されているとはいえない。これらの関連要因のうち食事は、性別、年齢、社会経済状況に関わらず摂取するものであり、修正可能な環境因子の1つである食生活への介入は、強力な認知症予防戦略と成り得る。

近年、頭部MR画像を用いた脳の形態的評価は、神経心理検査実施者の技能や、対象者の体調などの影響を受けない、再現性の高い数値化が可能な認知機能低下指標として注目されている。米国の大規模観察研究であるFramingham研究では、認知症と診断されていない対象者において、赤血球膜中の長鎖n-3 PUFAレベルが低い者では全脳容積が小さかったことが報告された(Neurology. 2012;78: 658-64)。欧米からの報告によると長鎖n-3 PUFAは観察研究と介入研究の結果が一致していないが、日本人の長鎖n-3 PUFA摂取量は米国人の約10倍(Hypertension. 2007;50: 313-19)であり、魚介類に多く含まれる長鎖n-3 PUFAなど日本人において特徴的に摂取量が多い栄養素との関連は、日本人を対象とした観察研究で検討した方が、長期間の摂取による影響や用量反応関係の検討など、より詳細な検討が可能となる。このように、異なる食習慣をもつ欧米人の結果をそのまま日本人に当てはめることはできないため、食習慣と認知機能の関連の検討には、日本人一般集

団を対象とした検討が必要である。

2. 研究の目的

日本人一般集団において、(1)頭部MR画像を用いて白質病変容積および大脳容積を評価すること、(2)食習慣と認知機能との関連について、認知機能検査を用いて評価した神経心理的側面と頭部MR画像を用いて評価した形態的側面の両面から横断的、縦断的に明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

滋賀県草津市の40歳~79歳の男性住民から住民基本台帳を用いて無作為に抽出された一般住民のうち、ベースライン調査(2006~2008年)および追跡調査(2010年~2014年)に参加し、認知機能調査および頭部MRI撮像を実施できたを対象とした。

神経心理検査にはCASI(Cognitive Abilities Screening Instrument)を用いた。CASIは、25設問からなる100点満点の認知機能テストである。MMSEの点数に換算可能で、CASIスコア74点未満がMMSE22点未満に相当する。

食習慣の評価には、自記式質問票にて実施した食物摂取頻度調査および血清脂肪酸濃度を用いて推定した脂肪酸摂取量を用いた。

頭部MR画像を用いた脳の形態的評価は、SPM8(statistical parametric mapping)およびその支援ソフトであるBAAD(Brain Anatomical Analysis using DARTEL)を用いて白質病変容積および大脳容積を評価した。白質病変容積は、対数正規分布を示したため自然対数化して解析に用いた。

4. 研究成果

(1)頭部MR画像を用いた形態的評価

追跡調査参加者のうち、頭部MR撮像を実施できた740人について、BAADを用いて白質病変容積と全脳容積を評価した。

脳卒中既往歴のある者を除外した 705 人 (46-83 歳)の白質病変容積は、年齢と著明な正の相関を示し($r=0.655$, $p<0.001$)、年齢上昇とともに容積が増大した(図 1)。深部皮質下と側脳室周囲に分けてもその関連は同様であった。脳神経外科医 2 名が独立して評価した Fazekas 分類と比較したところ、分類スコアの上昇に従い、深部皮質下と側脳室周囲のそれぞれにおいて白質病変容積は増大しており、よく一致した。白質病変容積と認知機能検査 CASI スコアは、弱い負の関連を示した($r=-0.319$, $p<0.001$)。

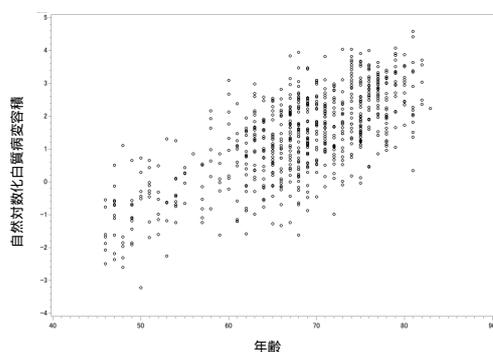


図 1 年齢と対数化白質病変容積

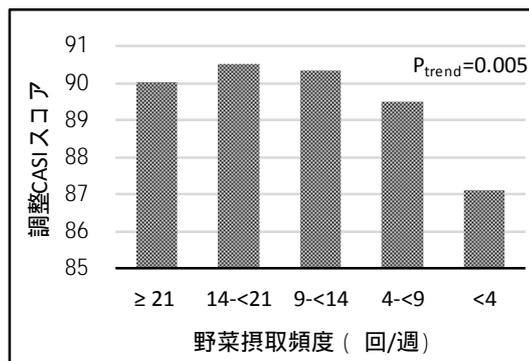
(2)食習慣と認知機能

食物摂取頻度調査で評価した野菜摂取頻度と CASI スコア (横断的検討)

追跡調査に参加した 835 人のうち、脳卒中または慢性腎臓病の既往がある者およびデータに欠損があった者を除いた 702 名 (46 歳 ~ 81 歳)を対象に、多重線形回帰にて、年齢、教育歴、BMI、高血圧、糖尿病、脂質異常症、冠動脈疾患の有無、飲酒習慣、喫煙習慣、運動習慣、赤身肉、魚、果物の摂取頻度を調整した野菜摂取頻度別の CASI スコアを算出した(図 1)。野菜の摂取頻度は、週当たりの摂取回数とし、21 回以上、14~21 回未満、9~14 回未満、4~9 回未満、4 回未満の 5 群に分けた。

平均年齢(標準偏差:SD)は 68.0(8.2)歳、平均 CASI スコア(SD)は 90.9(5.6)であった。年齢、教育歴で調整した CASI スコアは、野

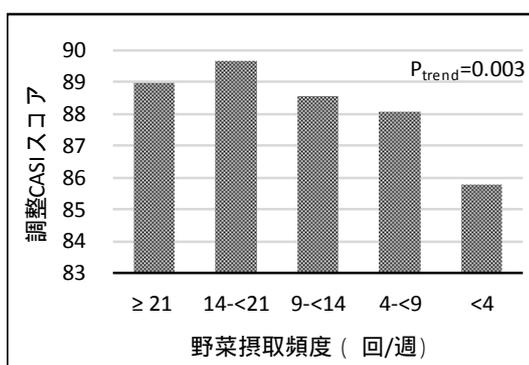
菜の摂取量が少ないほど低く($P_{trend}=0.002$)、生活習慣や代謝疾患の有無($P_{trend}=0.004$)、さらに食品摂取頻度($P_{trend}=0.005$)で調整しても、この関連は変わらなかった。共変量を調整した CASI スコアは、野菜を週に 21 回(毎日毎食)摂取する者では 88.4、摂取頻度が週に 4 回未満の者では 85.0 であった。



年齢、教育年数、body mass index、冠動脈疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症の有無、喫煙、飲酒、運動習慣、赤身肉、魚、果物の摂取頻度を調整

図 2 野菜の摂取頻度別 調整 CASI スコア

65 歳以上の対象者(513 人、平均年齢 72 歳、平均 CASI スコア 89.9)に限った解析でも同様の関連を認め、年齢、教育歴、生活習慣や代謝疾患の有無、他の食品摂取頻度を調整しても野菜の摂取量が少ないほど CASI スコアは低い傾向にあった(図 3)。



調整項目は図2と同じ

図 3 野菜の摂取頻度別 調整 CASI スコア (65 歳以上)

1 週間に 21 回以上、すなわち毎日毎食野菜を食べる者は、他の群に比べて平均年齢が約 1.5 歳高く、1 週間の運動日数が多く、魚と

果物の摂取頻度が多かった。反対に、2日に1回未満(週4回未満)しか野菜を食べない者は、他の群に比べて脂質異常症の割合が高く、1週間の運動日数は少なく、魚と果物の摂取頻度が低い集団であった。毎日毎食野菜を食べる者の調整 CASI スコアは、2日に1回未満の者に比べて約3.2点が高く、このスコア差は年齢8歳分に相当した。

野菜の摂取頻度が多いほど CASI スコア低値の傾向を示したメカニズムとして、野菜は認知機能低下の大きなリスク要因の1つである脳卒中に予防的に働いたことにより、認知機能低下が抑えられた可能性が考えられる。またアルツハイマー病の発症に酸化ストレスや炎症が関連すると考えられていることから、野菜に含まれる抗酸化成分が予防的に関連した可能性も考えられる。

本研究の限界として、横断研究のため因果関係については言及できない、男性のみの結果であるため女性には適用できない、野菜摂取は頻度だけの調査であり摂取量は不明であることが挙げられる。

食物摂取頻度調査で評価した野菜摂取頻度と白質病変容積(横断的検討)

頭部 MRI 撮像を実施できた730人のうち、脳卒中または慢性腎臓病の既往がある者およびデータに欠損があった者を除いた630名(46歳~81歳)を対象に、多重線形回帰にて、年齢、教育歴、BMI、高血圧、糖尿病、脂質異常症、冠動脈疾患の有無、飲酒習慣、喫煙習慣、運動習慣、赤身肉、魚、果物の摂取頻度を調整した野菜摂取頻度別の白質病変容積を求めた。

白質病変容積は、認知機能検査結果と同様に、代謝疾患の有無、生活習慣、その他の食品摂取頻度を調整しても野菜の摂取頻度と有意に関連していた($P_{trend}=0.021$)。深部皮質下白質病変および側脳室周囲白質病変容積

に分けて検討しても同様の結果を示した。引き続き詳細に検討を進める。

血清長鎖 n-3 脂肪酸濃度と CASI スコア(縦断的検討)

ベースライン調査の血清長鎖 n-3 脂肪酸濃度と CASI スコアの関連について、CASI スコア 82 点未満のオッズ比を、共変量を調整したロジスティック回帰分析にて検討した結果、血清長鎖 n-3 脂肪酸濃度 4 分位との直線的な関連はみられなかったが、引き続き詳細に検討する予定である。

5. 主な発表論文等

[学会発表](計 2 件)

日本人男性一般集団における野菜の摂取頻度と認知機能低下: SESSA 研究

宮川尚子、大久保孝義、藤吉 朗、斎藤祥乃、久松隆史、門田 文、関川 暁、三浦克之、上島弘嗣、野菜の摂取頻度と認知機能低下: SESSA 研究、第 60 回 日本老年医学会学術集会 2018.6.14-16、京都府・京都市

Ali Tanweer Siddiquee, Aya Kadota, Akira Fujiyoshi, Naoko Miyagawa, Harumitsu Suzuki, Keiko Kondo, Hiromi Yamauchi, Takahiro Ito, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima, for the SESSA Research Group Alcohol drinking status and cognitive function among cognitively intact elderly Japanese men

33rd Alzheimer's Disease International Conference July 26-29, 2018. Chicago. US

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮川 尚子 (MIYAGAWA Naoko)

滋賀医科大学・医学部・客員助教

研究者番号: 20388169