

令和 7 年 6 月 25 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2022～2024

課題番号：22K10563

研究課題名（和文）魚介類摂取と血中炎症性因子に着目した脳内炎症・認知症制御の地域研究

研究課題名（英文）Population-Based Research on Seafood Intake and Circulating Inflammatory Biomarkers in Relation to Brain Inflammation and Dementia Prevention

研究代表者

西尾 信宏（NISHIO, NOBUHIRO）

和歌山県立医科大学・保健看護学部・博士研究員

研究者番号：00278631

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では前述のように、地域一般健診参加者を対象とする予定であったが、地域住民の及び自治体職員双方の対象者数減少および高齢化に伴い、実効的な計測を行うのが困難と判断し、測定対象を地域自治体の職員とした。対象となる自治体職員は多くが所属自治体とその近隣に在住している。そのため研究者代表者が先行して実施してきた研究と今回の研究は継続的視点があり追跡的把握が可能となった。本研究結果は中間的なものであるが、年齢、BMI、身体活動について調整を行い、摂取エネルギーで分割した群で比較すると、摂取エネルギーが高い群で、いくつかの指標が高値をとる傾向がみられた。LDLコレステロールとの関連も検討中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症対策は喫緊の課題であり、発症予防対策が重要である。近年認知症の脳内炎症としての側面が報告され、他の脳内炎症に起因する疾患との近縁性が注目されている。本研究では測定対象を地域自治体の職員としたが、対象となる自治体職員は多くが所属自治体およびその近隣に在住している。そのため研究者代表者が先行して実施してきた研究と今回の研究は継続的視点があり追跡的把握が可能となった。本研究では年齢、BMI、身体活動についての調整を行い、摂取エネルギーで分割した群を比較すると、摂取エネルギーが高い群で、いくつかの炎症関連指標が高値をとる傾向がみられた。高エネルギー摂取が認知症発症に促進的に働く可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：As mentioned earlier, this study was initially planned to target participants of community-based general health checkups. However, due to a decrease in the number of eligible community residents and municipal employees, as well as the aging population, it was deemed difficult to conduct effective measurements. Therefore, the study population was changed to municipal employees. Most of the targeted municipal employees reside in the municipalities they work for or in neighboring areas. Consequently, this study maintains continuity with previous research conducted by the principal investigator, allowing for longitudinal tracking. Although the present results are interim, after adjusting for age, BMI, and physical activity, comparisons among groups divided by energy intake showed a tendency for higher values in several indicators in the high energy intake group. Associations with LDL cholesterol are also currently under investigation.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：炎症 認知症 摂取エネルギー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 研究開始当初の背景の概要

近年、神経精神疾患および認知症と炎症との関連性が複数報告されている。炎症の状態を把握するためには、地域住民を対象とした食事調査を実施し、得られた結果から栄養素やエネルギーの摂取状況を把握することが有用と考えられる。すでにいくつかの血中炎症関連因子については、循環器疾患やがんの罹患を予測し得る可能性が指摘されている。

本研究では、これら既報の血中炎症関連因子と認知症罹患との関連性を検討することを目的とする。また、エネルギーおよび栄養素の摂取状況と、認知症、がん、循環器疾患の罹患との関連についても、追跡調査を通じて明らかにすることを試みる。

#### (2) 研究の背景の詳説

##### 神経精神疾患や認知症と炎症との関連について

多数の報告があるが例えば Hayley は長期のストレスや炎症が血管や脳機能を損ない、サイトカインとミクログリアの活性化が白質障害や神経細胞の死を引き起こすというモデルを提示した。ここではうつ病が軽度認知障害へ、さらには認知症へと進行しうるとし、抗炎症治療によって進行を抑制できる可能性を示唆した。次に Leonard は、慢性の低度炎症が大うつ病の病因に深く関与し、さらにアルツハイマー病を含む認知症への進展を促す共通の分子・細胞経路が存在すると述べている。また Peter Swann らのシステマティックレビューはアルツハイマー病では、血中 IL-6 や TNF- $\alpha$  が高値の人で抑うつ症状が見られやすい傾向があると報告している。岡澤均らは感染症と神経変性(アルツハイマー病など)の両者で、ミクログリアの共通炎症応答メカニズムが存在すると報告した。関谷、飯島ら長寿医療研究センターグループはアルツハイマー病モデルマウスを用いて、アミロイド斑に伴う慢性脳内炎症の代謝物を血液中から検出したと報告した。現時点では炎症との関連は不明ながら、韓国 National Health Insurance データを用いた長期追跡研究ではスタチン非使用者では、LDL-C の最低四分位が最も認知症リスクが高く、J 字型関係が示唆され、スタチン使用者では LDL-C が高いほど認知症リスクが上昇していると報告された。

##### 摂取エネルギーの制限に伴う慢性炎症疾患の抑制について

20 世紀初頭、米国の MaCay はラットに実施したカロリー制限(CR)が平均寿命と最長寿命を延長し、慢性変性疾患を抑制または軽減することを示す最初の科学的データを発表した。以来多くの動物実験の研究から「自由摂食(ad libitum)時よりも少なく、かつ栄養失調とならない程度のカロリー摂取量の削減」と定義されたカロリー制限(CR)がマウス等において老化を遅らせ最長寿命を延長し、発がんや多くの慢性疾患の発症を予防する上で有効であると示されてきた。このように適切な栄養を摂取して実施する CR が健康に与える有益な効果について科学的根拠が蓄積している反面、日本をはじめとする先進国や発展途上国では、カロリーの過剰摂取やデスクワーク中心の生活習慣が原因となって肥満や糖尿病が広まっている。我が国では急速に高齢化が進展するとともに、寝たきりや認知症の高齢者が急速に増加し、高齢者の QOL 維持およびその介護の負担が問題となっている。こうした中で地域においても健康寿命の延長という観点から老化因子の特定と予防対策への活用が期待されている。CR の老化防止効果や生活習慣病罹患減少、健康寿命増大は、霊長類(サル)についても報告されている。またヒトの CR ボランティア群においては、体脂肪量の減少等、虚血性心疾患危険因子の改善が認められとともに、血中 CRP 値や TNF- $\alpha$  値の低下が報告されている。一方現在までヒトの一般集団における CR の効果については報告がなく、短期・少人数のボランティアの知見にとどまっている。

現在まで老化推進や抑制を特定する確実なバイオマーカーは知られていないが、前述の項目はヒトにおいても動物レベルにおいてもエネルギー制限に関連する可能性があり、すなわち老化抑制と関連する因子である可能性が考えられる。一方 CR によるヒトの老化防止効果等を検証するにあたり、ランダム化比較臨床試験においてヒトに長期的な CR を行うことは極めて困難である。またどの程度のエネルギー制限がヒトの寿命延長に効果があるかは決定されていない。ヒトについても 30%あるいはそれ以上の CR を行った報告もあるが、10~20%程度の CR は、各栄養素の基準 1 日摂取量値が保たれていれば、自由摂食時に対して正常で健全なレベルのエネルギー摂取とみなされ、健康で活動的な生活がおくれると言われている。この程度のエネルギー制限(低摂取)は、一般の市民においてもみられる状態であり、実際かつて沖縄の住民は平均的な日本人より低いカロリーを摂取しており、脳卒中や心臓病、がんの死亡率が低く、他県に比べて 100 歳以上の長寿者が多いと報告された。代表研究者は動物実験により、カロリー制限が動物の ADL を向上させること、およびアレルギー症状が抑制されることを報告してきた。これらの経験より地域において食事調査により住民の栄養摂取状況とエネルギー摂取を測定し、血中 CRP 等の各種血液指標との関連の解析を求められていると考えた。

## 2．研究の目的

認知症対策は喫緊の課題であるが、治療薬の開発は困難を極め予防対策が重要となっている。近年認知症の脳内炎症としての側面が報告され、他の脳内炎症に起因する疾患との近縁性が注目されるようになった。JPHC 研究では魚介類・n-3 系多価不飽和脂肪酸との摂取量が認知症のリスク低下と関連するが、軽度認知障害との関連はみられなかったと報告した。本研究は地域住民に精度の高い食事調査を行い、n-3 系多価不飽和脂肪酸、カロリー摂取と各種血中因子との関連を追跡調査することにより、脳内炎症と有用な老化および認知症制御因子を確立することを目的とする。

## 3．研究の方法

調査予定地域において大規模住民健診を実施している健診機関の協力を得て、健診と同日に同意を得た参加者を対象に DHQ 調査紙を用いた食事調査を実施する。食事調査については、質問項目が多く、完全回答が困難であるため補助員を配置し、記入の補助を行う。また住民健診と同時に血清 CRP などエネルギー摂取、持続性炎症、がん罹患予測、循環器疾患予測に関連すると考えられる血中指標を測定する。住民健診の採血と同時に行うことにより、参加者の負担の減少を図る。あわせて同意を得たものを対象に認知機能検査を行う。食事調査より得られる個々のエネルギー摂取量とこれらの指標の相関を一般地域住民のレベルで明らかにする。また同意が得られた者については過去の血液検査結果（われわれが行った血液検査：基盤 C 研究）および前記以外の過去の研究において利用後同意を得て凍結保存されていた血清を利用して血中炎症関連因子などを測定する。本研究はランダム化追跡研究ではないが、このように摂取エネルギーと血中因子を複数回追跡的に測定することにより、エネルギー関連血中因子の時系列での変化、およびデータの再現性と信頼性を確認でき認知機能保持に関連する因子および老化制御因子の確立へつながる知見の確認を期待できる。同様に過去の栄養調査の結果を収集し、また対象者について地域医療機関と保健所の協力を得て追跡調査を行い、観察期間における認知症罹患、がん罹患および脳卒中、急性心筋梗塞、突然死等の循環器疾患罹患を把握し、罹患患者および非罹患患者のエネルギー摂取状況、栄養素接種状況との関連を検討する。

## 4．研究成果

本研究では前述のように、地域一般健診参加者を対象とする予定であったが、地域住民の及び自治体職員双方の対象者数減少および高齢化に伴い、実効的な計測を行うのが困難と判断し、測定対象を地域自治体の職員とした。対象となる自治体職員は多くが所属自治体およびその近隣に在住している。そのため研究者代表者が先行して実施してきた研究と今回の研究は継続的視点があり追跡的把握が可能となった。現段階では調査結果の回収の遅れにより、本報告の結果はあくまで中間的なものであるが、年齢、BMI、身体活動についての調整を行い、摂取エネルギーで分割した群で比較すると、摂取エネルギーが高い群で、いくつかの炎症関連指標が高値をとる傾向がみられた。今後あわせて LDL コレステロールとの関連を検討する予定である。

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------