

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：83903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19253

研究課題名(和文) 脂肪酸摂取からの認知機能低下予防 - インスリン抵抗性・炎症の制御機構を介して

研究課題名(英文) Fatty acid intake for prevention of dementia - Focused on insulin resistance and inflammation-

研究代表者

大塚 礼 (OTSUKA, Rei)

国立研究開発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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：地域住民を対象とした縦断研究から、インスリン抵抗性や炎症を介して増悪する認知機能低下を脂肪酸摂取が抑制するかを明らかにすることを目的とした。解析の結果、炎症状態よりも糖代謝レベルが知能・認知機能の低下と強く関連し、脂肪酸摂取や血中脂肪酸濃度は、代謝異常を介した認知機能低下を抑制しなかった。糖代謝や肥満と知能・認知機能の関連には、脂肪酸よりも、身体活動量や喫煙習慣、高血圧既往の有無が強く影響した。このことから、脂肪酸摂取により代謝異常を介して悪化する認知機能低下を抑制することは難しく、一方で、糖代謝や肥満予防に資する適切な栄養(脂肪酸)摂取が認知症予防に対し重要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to clarify the effects of fatty acid intake on a cognitive decline which is exacerbated by insulin resistance and inflammation from a longitudinal study (NILS - LSA) among community dwellers.

As a result, (1) the level of glucose metabolism strongly correlated with the decline in intelligence/cognitive function rather than the inflammatory state, (2) fatty acid intake and blood fatty acid concentration did not inhibit the cognitive decline exacerbated by insulin resistance and inflammation, (3) the association between glucose metabolism and cognitive function was strongly influenced by lifestyles, such as physical activities, smoking habit and high blood pressure, rather than fatty acid.

These results indicate that fatty acid intake is not inhibitive for cognitive decline exacerbated by insulin resistance and inflammation, while adequate nutrition (fatty acid intake) to control sugar metabolism and obesity is effective for dementia prevention.

研究分野：疫学

キーワード：脂肪酸 認知機能 縦断研究 インスリン抵抗性

1. 研究開始当初の背景

高齢化に伴い認知症有病者は急増している。申請者はこれまで日々の食事を介した認知症の予防を目指し、特に脂肪酸摂取に着目した解析から、数種の脂肪酸に認知機能低下を抑制する効果があることを見いだした。

認知機能低下にはインスリン抵抗性や炎症が強く関与していることが推察されるが、近年、脂肪酸にはこれらの病態を制御する作用があることが報告されつつある。

2. 研究の目的

本研究では18年間にわたって追跡された地域住民コホートデータを活用し、脂肪酸摂取はインスリン抵抗性や炎症を制御するのか、また脂肪酸摂取はインスリン抵抗性や炎症を介して増悪する認知機能低下を抑制するのかを検討し、インスリン抵抗性や炎症を制御しつつ認知機能低下を予防しうる中高年期の脂肪酸摂取を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

地域から無作為抽出された40歳以上の中高年男女2,267名を対象とし、1997年以降2012年まで実施した「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging : NILS-LSA)」第1次から第7次調査と、2013年から2016年に実施した「脳とこころの健康調査」を結合させた18年間の経時データ(3,983名)を用いる。

脂肪酸摂取量(飽和脂肪酸18種類、不飽和脂肪酸27種類(うち一価不飽和脂肪酸9種類、多価不飽和脂肪酸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(Mini-Mental State Examination : MMSE)およびウェクスラー成人知能検査(Wechsler-Adult-Intelligence-Scale Revised : WAIS-R)簡易版を用いて評価した。

血液指標として、12時間以上の空腹時血液を採血・測定し、血糖、ヘモグロビンA1c(HbA1c)、インスリン(抵抗性HOMA-IR、分泌能HOMA-)、白血球数(第1次-7次調査)や血清脂肪酸(第1次-3次調査:ドコサヘキサ塩酸(DHA)、イコサペンタエン酸(EPA)、アラキドン酸(ARA)、ジホモ リノレン酸(DGLA)、第5次と7次調査:24分画)を用いた。

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・利益相反委員会にて承認を得た後、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(5)の項目に分け、主な研究成果と考察を示す。

(1) 脂肪酸摂取量、血中脂肪酸と糖代謝や炎症関連指標、肥満度との関連

脂肪酸摂取量または血清脂肪酸とHbA1c、インスリン、白血球数等との関連では、横断解析では、酪酸やヘキサ酸、ヘプタン酸、オクタン酸、デカン酸など、短鎖や中鎖脂肪酸摂取量は、糖代謝や炎症状態と負の関連を示した。また血清中の脂肪酸総量(濃度)とHbA1cなど糖代謝は一部有意な関連性を認めた。

しかし縦断解析(第1次調査または第5次調査をベースラインとした解析)では、脂肪酸摂取または血清脂肪酸は、循環器系疾患や糖尿病既往の有無や年齢、喫煙習慣、肥満度、身体活動量、教育歴など様々な調整要因を考慮すると、糖代謝や炎症関連指標と有意な関連性を認めなかった。

肥満度と脂肪酸摂取量、血中脂肪酸との関連では、第5次調査(2006-2008年)において、男性のみ、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸摂取と肥満度(BMI)に正の関連性を認めた。また男女ともに、血中飽和脂肪酸濃度および重量比(%)は肥満度と正の関連性を認めた。尚、この結果は、第7次調査など他の調査時期(横断解析)においても同様であった。

(2) 糖代謝や炎症関連指標、肥満度と認知機能・知能との関連

肥満度と代謝異常(本検討のみ、糖代謝に加え脂質代謝や血圧高値などメタボリックシンドローム関連指標を含む)と知能・認知機能との関連を検討した。その結果、肥満度よりも代謝異常の有無が認知機能と強く関連していた。

肥満度とインスリン、炎症関連指標と、知能・認知機能との関連は、横断解析では、肥満度が高いほど、知能や認知機能得点が高値を示した。しかし、ベースラインの肥満度は様々な交絡要因(年齢や教育歴、疾患既往など)を考慮すると、その後の知能・認知機能得点の変化に有意な影響を与えなかった。

一方、インスリンや炎症関連指標の中では、HbA1cや、インスリン、シアル酸等の血中濃度は知能得点と負の関連を示した。特に、空腹時血糖やHbA1cは知能得点の低下と強く関連していた。これらの結果の中から、男女別のHbA1c3群と知能検査の下位項目である情報処理速度(符号得点)の変化について、図1,2に示した(第37回日本肥満学会にて発表)。

具体的には、本コホート第1次調査に参加

した糖尿病歴なしの者(40-79歳)で、その後第2次から第7次調査の6回の調査('00-'12)に1回以上参加した男性1051人、女性999人を解析対象とした。性別に線形混合モデルを用い、固定効果として第1次調査の空腹時HbA1c3群(5.5%未満、5.5%以上、6.0%以上)、追跡期間、HbA1c3群と追跡期間の交互作用項を、変量効果として個人の切片と傾きを投入し、交絡要因を調整した上で、情報処理速度の変化に対するHbA1cの影響を検討した。

その結果、男女ともHbA1c3群の主効果は有意でなかったが、追跡期間との交互作用は有意であり($p < 0.01$)、HbA1c高群ほど情報処理速度が低下した。

図1. 男性におけるHbA1c3群と情報処理速度(符号得点)の変化

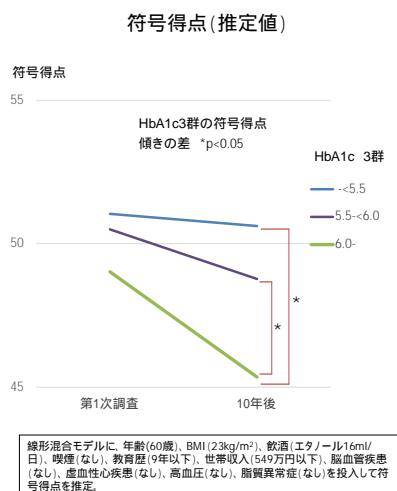
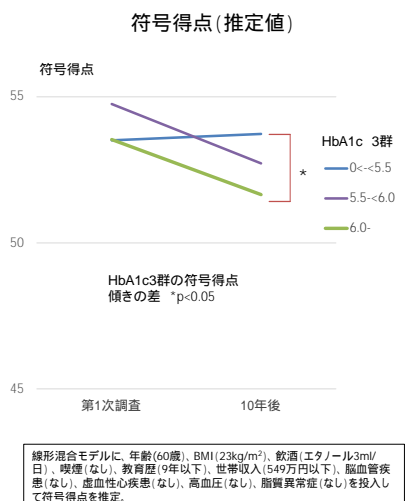


図2. 女性におけるHbA1c3群と情報処理速度(符号得点)の変化



(3) 糖代謝や炎症関連指標、肥満度と知能得点との関連に対する脂肪酸摂取量、血中脂肪酸の影響

HbA1c やインスリン、白血球や肥満度の認知機能・知能得点に対する影響を脂肪酸摂取量や血清脂肪酸濃度が緩和するか、を検討した。はじめに糖代謝指標と知能得点の関連性に脂肪酸摂取量が交絡しているかを検討した。その結果、脂肪酸摂取量を考慮しても、糖代謝指標と知能得点の有意な関連性は維持された。

次いで、知能得点の中でも情報処理速度に着目し、脂肪酸や血清脂肪酸が、糖代謝指標と独立して、知能得点の変化に影響するかを検討した。脂肪酸摂取量は、飽和や不飽和、一価不飽和、多価不飽和、n-3またはn-6系多価不飽和脂肪酸の分類の他、酪酸やヘキサン酸、DHA や EPA など、詳細に検討した。その結果、脂肪酸摂取量総量や、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸は摂取量が多いほど、また EPA や DHA は摂取量が少ないほど、知能得点が高く維持される結果を得た。しかし、これまでの検討で、脂肪酸摂取量には強い年代間差を認めるため(例えば、日本人中年者は高年者に比し、飽和脂肪酸摂取量が多く、EPA や DHA などの n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取量が少ない)、中年群(40-59歳)、高年群(60歳以上)で層化し同様の解析を行うと、これらの関連性は消失した。

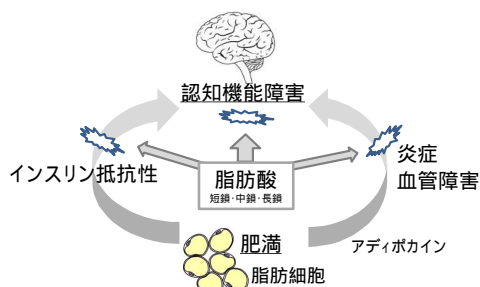
一方、血清脂肪酸濃度(脂肪酸24分画)および重量比と知能得点に関しては、血中飽和脂肪酸重量比が高いほど、一価不飽和脂肪酸重量比が高いほど、各種糖代謝や炎症関連指標と独立して、符号得点は低下した。しかし、これらの関連性も、中年群(40-59歳)、高年群(60歳以上)で層化すると、関連の強さは弱まった(有意性が消失した)。

(4) 結果のまとめ

本研究課題では、脂肪酸摂取あるいは血中脂肪酸濃度は、インスリン抵抗性や炎症状態によって惹起される認知機能の悪化を抑制するのではないかと、という仮説(図3)をたてて、様々な角度(横断・縦断、豊富な血液指標、食事データ、認知機能評価)から検証した。

図3. 本研究の作業仮説

「脂肪酸摂取はインスリン抵抗性や炎症反応の制御を介して認知機能障害発症リスクを抑制する」



その結果、インスリン抵抗性の指標よりも、糖代謝（特にHbA1cや血糖）が認知機能得点と関連し、年代別の検討では、両者の関連を脂肪酸摂取あるいは血中脂肪酸濃度は緩和しない（再現性のある有意な関連性を認めない）という結論を得た。

(5)考察

本研究では、肥満からインスリン抵抗性、炎症あるいは血管障害を介して増悪する認知機能障害の発症リスクを、脂肪酸摂取あるいは血中脂肪酸の種類や濃度（量）によっては、十分に抑制する可能性があるのではないかと考え、仮説（図3）を考案した。しかし、本コホート解析ではこれらを裏付けることができるエビデンスは得られなかった。

3年間の様々な解析を通して、特に血糖レベル（HbA1c）は知能や認知機能低下に影響しており、両者に影響を与える増悪因子として、年齢、喫煙、低身体活動量、低教育歴、高血圧既往、脳卒中既往が挙げられた。この結果は、糖代謝が悪化した者における血糖コントロールの重要性だけでなく、様々な生活習慣要因（非喫煙や高身体活動）が、将来の認知機能低下予防に有効であることを示唆していると考えられる。

また本研究では、肥満度と血中飽和脂肪酸濃度（重量比）には有意な関連性を認められたものの、糖代謝や炎症関連指標と脂肪酸摂取あるいは血中脂肪酸濃度には、一貫性のある有意な関連性を認めなかった。先行研究では、肥満者では血中n-3系多価不飽和脂肪酸およびn-3/n-6系多価不飽和脂肪酸比とインスリン抵抗性が正の関連を示すこと(Gray B, et al. *Nutr Res* 2014)、2型糖尿病患者では血漿アラキドン酸とジホモ リノレン酸濃度が高いこと(Imamura S, et al. *Metabolism* 2014)、高脂質食に伴う糖代謝異常をn-3系多価不飽和脂肪酸が改善すること(Kasbi Chadli F et al. *Br J Nutr* 2012)など脂肪酸摂取、あるいはその血中濃度が糖代謝や炎症状態と関連することが報告されている。

これらの知見、および本研究で得られた様々な結果を考慮すると、認知機能障害の危険因子である糖代謝異常、あるいは糖代謝異常の危険因子でもある肥満を予防することが認知機能維持において極めて重要であり、一旦増悪した糖代謝異常による認知機能の悪化を脂肪酸摂取は緩和しない（抑制することを示す明確なエビデンスは得られなかった結果より）と考える。

(6)まとめ

地域在住40歳以上の中高年男女約2300人を対象とした「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」の縦断データを用いた検討から、炎症状態よりも、糖代謝レベル（特にHbA1c濃度や血糖が高値であること）が知能得点の低下と強く関連していた。またこの関連性は年代や種々の生活習慣因子を考慮すると、脂肪酸摂取あるいは血中脂肪酸濃度の高低により、減弱しなかった（脂肪酸摂取、血中脂肪酸濃度は、糖代謝レベルと知能得点に対して有意な影響を認めなかった）。

これらの結果は、糖代謝異常あるいは、その危険因子でもある肥満を予防することが、将来の認知症予防に極めて重要であることを示している。

また本解析を通して、糖代謝と知能・認知機能得点の両者の関連には、脂肪酸や血中脂肪酸濃度ではなく、身体活動量や喫煙習慣、高血圧や脳卒中既往の有無が強く交絡しており、高血圧や脳卒中予防、糖代謝、肥満予防に資する適切な栄養摂取が認知症予防において非常に重要であると考えられた。

5. 主な発表論文等 (研究代表者は下線)

[雑誌論文](計5件)

Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Kato Y, Nakamoto M, Imai T, Ando F, Shimokata H.
Dietary diversity decreases risk of cognitive decline among elderly Japanese. *Geriatr Gerontol Int*. 2017; 17(6): 937-944. doi: 10.1111/ggi.12817 (査読有)

Nakamoto M, Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Kato Y, Ando F, Shimokata H.
Soy food and isoflavone intake reduces the risk of cognitive impairment in elderly Japanese women. *Eur J Clin Nutr*. 2018 (in press) doi: 10.1038/s41430-017-0061-2 (査読有)

Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Kato Y, Nakamoto M, Ando F, Shimokata H, Suzuki T.
The effect of modifiable healthy practices on higher-level functional capacity decline among Japanese community dwellers. *Prev Med Rep*. 2016; 5: 205-209 (査読有)

Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Nakamoto M, Tomida M, Imai T, Ando F, Shimokata H, Suzuki T.
Dietary diversity and 14-year decline in higher-level functional capacity among middle-aged and elderly Japanese. *Nutrition*. 2016; 32:784-789 (査読有)

Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H.
Secular trend of serum docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid, and arachidonic acid concentrations among

Japanese – A 4- and 13-year descriptive epidemiologic study.
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2015; 94 : 35-42 (査読有)

〔学会発表〕(計 5 件)

Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H. Effects of dietary diversity on longitudinal changes in information processing speed at 40s to 70s. The 21st IAGG World Congress of Gerontology & Geriatrics, Jul 24th, 2017, San Francisco, USA.

大塚礼

地域在住高齢者における中鎖脂肪酸 (MCT) 摂取量と認知機能の関連.
第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 招待講演, 2017 年 11 月 11 日, 岐阜市

大塚礼, 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 加藤友紀, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史, 鈴木隆雄, 荒井秀典.
地域在住中高年者を対象とした老化・老年病予防に関する栄養疫学研究 ~ NILS-LSA から ~ . 合同シンポジウム 5 栄養から見た老年医学と老化研究.
第 30 回日本老年学会総会 2017 年 6 月 14 日, 名古屋市.

大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史.
HbA1c の多寡と情報処理能力の変化に関する検討 ~ 地域住民を対象とした 12 年間の追跡 ~ .
第 37 回日本肥満学会, 2016 年 10 月 7 日, 東京都.

大塚礼, 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 加藤友紀, 安藤富士子, 下方浩史.
食品摂取多様性の多寡が情報処理能力縦断変化に及ぼす影響
~ 地域住民における性・年代別の検討 ~ .
第 58 回日本老年医学会学術集会, 2016 年 6 月 10 日, 金沢市.

〔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
老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)
<http://www.ncgg.go.jp/cgss/department/e/p/index.html>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

大塚 礼 (OTSUKA, Rei)
国立長寿医療研究センター・老年学・社会科学
科学研究センター・NILS-LSA 活用研究室・
室長
研究者番号 : 00532243

(2) 研究協力者

西田 裕紀子 (NISHITA, Yukiko)
国立長寿医療研究センター・老年学・社会科学
科学研究センター・NILS-LSA 活用研究室・
研究員
研究者番号 : 60393170

丹下 智香子 (TANGE, Chikako)
国立長寿医療研究センター・老年学・社会科学
科学研究センター・NILS-LSA 活用研究室・
研究員
研究者番号 : 40422828

富田 真紀子 (TOMIDA, Makiko)
国立長寿医療研究センター・老年学・社会科学
科学研究センター・NILS-LSA 活用研究室・
研究員
研究者番号 : 40587565

中本 真理子 (NAKAMOTO, Mariko)
徳島大学大学院・医歯薬学研究部・栄養科学
部門・助教
研究者番号 : 40722533

加藤 友紀 (KATO, Yuki)
愛知淑徳大学・健康医療科学部・教授
研究者番号 : 20329650

安藤 富士子 (ANDO, Fujiko)
愛知淑徳大学・健康医療科学部・教授
研究者番号 : 90333393

下方 浩史 (SHIMOKATA, Hiroshi)
名古屋学芸大学大学院・栄養科学研究科・
教授
研究者番号 : 10226269