

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：83903

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22175

研究課題名（和文）Does Japanese diet prevent brain atrophy in cognitively normal individuals: a 10-years cohort study of middle-aged and elderly dwelling Japanese.

研究課題名（英文）Does Japanese diet prevent brain atrophy in cognitively normal individuals: a 10-years cohort study of middle-aged and elderly dwelling Japanese

研究代表者

張 シュ (Zhang, Shu)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・老年学・社会科学研究センター・研究員

研究者番号：00874471

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、3日間の食事記録（3DR）と10年間の追跡調査による3次元脳磁気共鳴画像（MRI）を用いて、地域一般住民における日本食と脳萎縮、および脳局所体積との縦断的関連性を明らかにする。

解析の結果（2年間の追跡調査）、日本食の重要な構成要素の一つである緑茶が、海馬の萎縮を抑制する効果を示すことが明らかになった。また、重み付け9項目日本食インデックススコアで評価した日本食パターンと横側頭回の年間萎縮率との間に負の相関があることが確認された。これらの結果は、日本人の中老年地域居住者において、日本食が脳萎縮を抑制する効果を持つ可能性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

By using 2-years' follow-up data, the present study elucidated the impact of Japanese diet on brain atrophy at an earlier disease stage of dementia, suggesting the possibility of preventing dementia by improving diet in daily life.

研究成果の概要（英文）：The present study uses the 3-day dietary record(3DR) data and the 3D brain magnetic resonance imaging (MRI) images during a 10-year follow-up to elucidate (1) whether Japanese diet suppresses the total brain atrophy in cognitively normal individuals, and (2) which part(s) of the brain is affected.

The results of the study (with 2-years follow-up) showed that green tea, one of the important components of the Japanese diet, exhibited an inhibitory effect on hippocampal atrophy. In addition, we observed a negative association between Japanese dietary pattern evaluated using a 9-component weighted Japanese Diet Index score and annual change ratio of transverse temporal. These findings suggest that the Japanese diet may have a positive effect in inhibiting brain atrophy in middle-aged and elderly Japanese community-dwellers.

研究分野：Nutritional epidemiology

キーワード：Japanese diet MRI brain atrophy hippocampus transverse temporal

1. 研究開始当初の背景

認知症の予防には、発症の遅延や発症リスクの低減がある。認知症で認められる脳萎縮は、認知症を発症する以前の認知機能が正常な時期から認められることが多い。食事は脳萎縮の修正可能因子であり、健康的な食事とされる地中海食や、オランダの食事ガイドラインに基づく食事は、脳萎縮を抑制する可能性が報告されている。日本食もまた、認知症を予防する可能性が示唆されているが、日本食が脳萎縮と関連するかどうか、またどの脳領域と関連するのは明らかでない。

日本食は、地中海食やオランダの食事ガイドラインにも示されているような、豆類(特に大豆)、魚、野菜、果物などの食品を多く含む。魚や大豆は脳萎縮予防因子である血中葉酸値と正の相関があるが、脳萎縮は、大豆製品(豆腐)の摂取量と正の関連を認め、一方、魚の摂取量と負の関連を示すことが報告されている。また、脳萎縮予防因子のコリンやポリフェノールを含む野菜・果物には、脳萎縮との関連は認められていない。日本人の主食である米の摂取は、脳萎縮と正の関連があり、ポリフェノールを含む日本食の代表的な飲み物である緑茶は、脳萎縮を抑制することが示唆されている。しかし、これらの先行研究はその多くが横断研究あるいは動物実験によるものであり、日本食がヒトの脳萎縮に有効かどうかは確定できない。

2. 研究の目的

本研究では、認知機能が正常な地域在住の中高齢者を対象に、日本食スコアを用いて評価した日本食傾向と2年間の脳萎縮の関連を検討し、日本食と脳の形態学的な老化抑制効果との関連を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、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)の一部として実施した。食事に関するデータ(2,191食品、栄養素170種など)および老化関連因子に関するデータ(既往歴、生活習慣、認知機能検査、総身体活動量、抑うつ状態、社会経済因子など)は、ベースライン調査(NILS-LSA第6次調査:2008~2010年)から抽出した。3次元脳MRI画像は、ベースライン調査および2年後の追跡調査(第7次調査:2010~2012年)から得た。

4. 研究成果

(1) 緑茶摂取と海馬体積の年間変化との関連

NILS-LSAの第6次および第7次調査に参加した中高年者のうち、写真撮影を併用した3日間の食事秤量記録調査(3DR)とMRI画像の両方のデータが得られた1,693人(男性862人、女性831人、年齢40~89歳)を解析対象とした。

認知機能との関連が報告されている緑茶の摂取と年間の脳萎縮との関連を検討した。灰白質、白質および海馬の年間変化率は以下の数式を用いて算出した[$(\text{ベースライン時体積} - \text{追跡時体積}) / \text{ベースライン時体積} / \text{追跡年数} \times 100\%$]

多変量調整済み一般線形モデルでは、緑茶の摂取量と海馬体積の年間変化率に負の関連が認められた。一方で、灰白質または白質の体積の年間変化率との関連は認められなかった(表1、World Congress of Epidemiology 2021で発表、国際学術誌 *Archives of Gerontology and Geriatrics* [2021 Sep-Oct;96:104454. doi:10.1016/j.archger.2021.104454]に掲載)。

表 1. 緑茶の摂取量と脳体積の年間変化との関連[係数(95%信頼区間)と P 値 ; (n = 1,693)]¹

	灰白質の割合		白質の割合		海馬の割合	
	(95%信頼区間)	P 値	(95%信頼区間)	P 値	(95%信頼区間)	P 値
ベースライン						
モデル 1 ^{2,4}	1.8E-6 (-1.2E-6 – 64.7E-6)	0.240	0.9E-6 (-1.8E-6 – 3.6E-6)	0.505	2.1E-8 (-6.3E-8 – 10.5E-8)	0.621
追跡						
モデル 1 ^{2,4}	1.9E-6 (-1.0E-6 – 4.8E-6)	0.208	0.8E-6 (-1.8E-6 – 3.5E-6)	0.539	4.1E-8 (-4.3E-8 – 12.5E-8)	0.334
年間変化率 (%) ³						
平均 (標準偏差)	0.390	(0.910)	0.282	(0.825)	0.499	(1.128)
モデル 2 ^{2,5}	0.003 (-0.012 – 0.018)	0.694	-0.001 (-0.014 – 0.012)	0.899	-0.024 (-0.042 – 0.006)	0.008

1 一般線形モデルによる解析

2 年齢、性、APOE 遺伝子型、既往歴 (脳卒中、高血圧、心疾患、脂質異常症、糖尿病)、喫煙の有無、アルコール摂取量、総身体活動量、教育歴、抑うつ症状、魚摂取量、野菜・果物摂取量、エネルギー摂取量に関するベースライン情報は調整済み

3 年間変化率 (%) を以下の数式を用いて算出した [(ベースライン時の比 - 追跡時の比) / ベースライン時の比] / 追跡期間 (日) × 365.25 × 100%

4 緑茶摂取量 (mL/日) を連続変数として用いた

5 11 のサブグループで緑茶摂取量 (mL/日) を連続変数として使用した : 0、> 0 ~ ≤ 100、> 100 ~ ≤ 200、> 200 ~ ≤ 300、> 300 ~ ≤ 400、> 400 ~ ≤ 500、> 500 ~ ≤ 600、> 600 ~ ≤ 700、> 700 ~ ≤ 800、> 800 ~ ≤ 900、> 900

(2) 日本食インデックススコアと横側頭回の年間変化との関連

NILS-LSA の第 6 次および第 7 次調査に参加した中高年者のうち、3 日間の食事秤量記録調査 (3DR) と MRI 画像の両方のデータが得られた 1,691 人 (男性 863 人、女性 828 人、年齢 40 ~ 89 歳) を解析対象とした。

日本食と脳体積の年間変化率との関連を検討した。9 項目の食品摂取量を重み付け点数化した日本食インデックス (wJDI9) を用いてスコアを算出し (1 ~ 12 点)、年齢と性により、wJDI9 スコアを 3 分位 (T1 ~ T3) に分類した。灰白質、横側頭回および上側頭回の年間変化率は以下の数式を用いて算出した [(ベースライン時体積 - 追跡時体積) / ベースライン時体積 / 追跡年数 × 100%]

多変量調整済み一般線形モデルでは、wJDI9 スコアと横側頭回の年間変化率に負の関連が認められた。一方で、wJDI9 スコアと灰白質、または上側頭回の体積の年間変化率との関連は認められなかった (図 1、2021 Society for Epidemiology Research Conference で発表)。

(3) 結果の要約

日本食が認知機能障害および認知症の発症を抑制するという仮説に基づいて、本研究では日本食の代表的な食品項目および日本食パターンの総合的な観点から、日本食の脳萎縮予防効果を検討した。

その結果、wJDI9 で評価した日本食パターンは脳特定領域の萎縮を抑制する可能性があることが示唆され、特に、日本食の重要な要素である緑茶は、記憶力と関連する海馬の萎縮と負の関連を認めた。

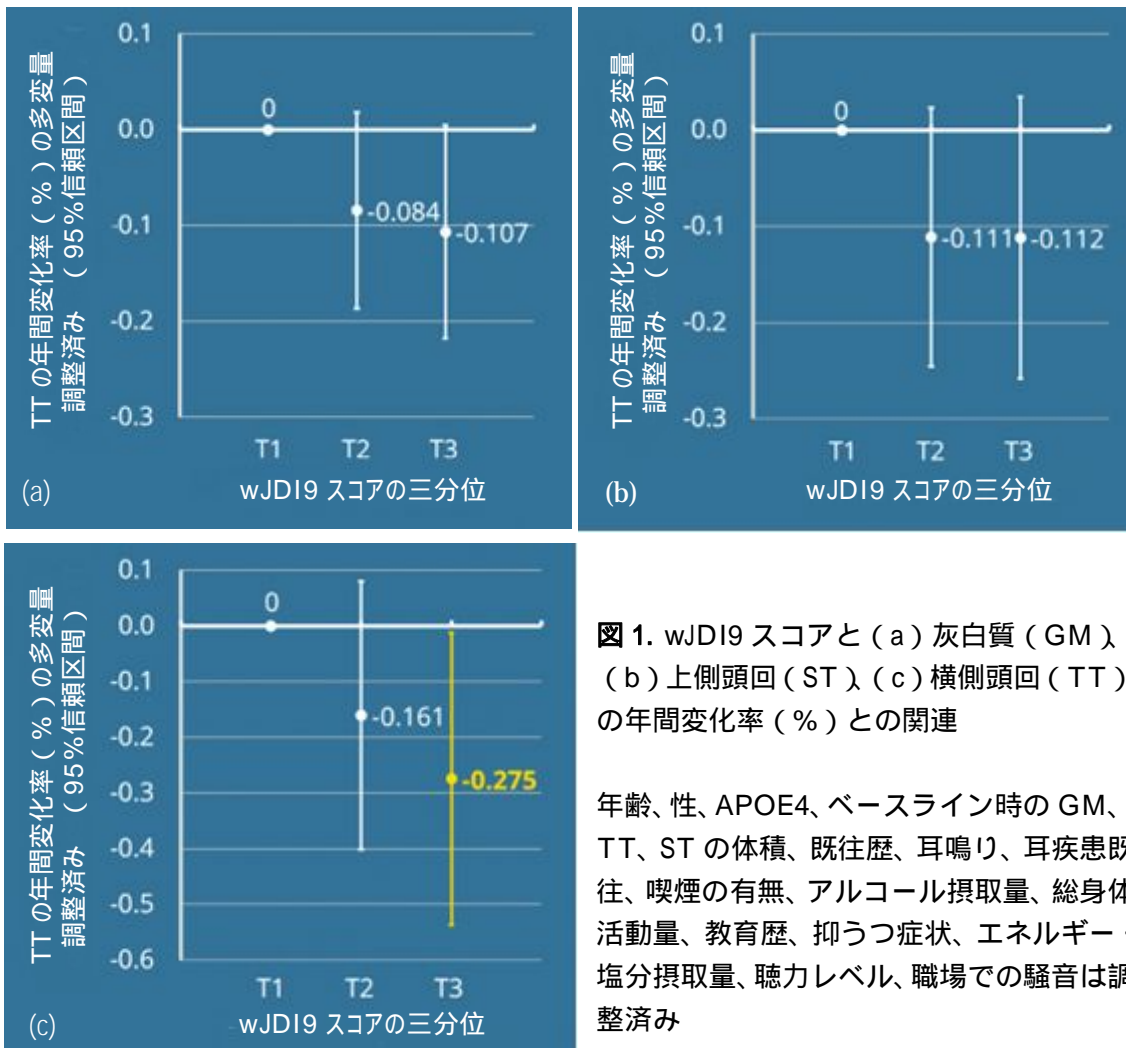


図 1. wJDI9 スコアと (a) 灰白質 (GM) (b) 上側頭回 (ST) (c) 横側頭回 (TT) の年間変化率 (%) との関連

年齢、性、APOE4、ベースライン時の GM、TT、ST の体積、既往歴、耳鳴り、耳疾患既往、喫煙の有無、アルコール摂取量、総身体活動量、教育歴、抑うつ症状、エネルギー・塩分摂取量、聴力レベル、職場での騒音は調整済み

(4) 考察

本研究では、地域在住の日本人中高年者を対象に緑茶の摂取量と灰白質、白質、海馬の体積の年間変化率との関連を検討した。その結果、緑茶の摂取量が多いほど、海馬の萎縮が抑制されるが、灰白質および白質の萎縮との関連は認められないことが示唆された。

ヒトを対象とした比較可能な先行研究は我々の知る限りないが、動物実験では緑茶の摂取が海馬の萎縮抑制に有効である可能性が示唆されている。緑茶カテキンであるエピガロカテキン-3-ガレートは、成体マウスでは海馬神経細胞の新生を促進し、その生存率を高めること、ラットでは海馬の酸化状態を低下させることが報告されている。また、ヒトを対象とした先行研究では、カテキン摂取はエピソード記憶と正の相関を示すことが示唆されている (RI-48 Cued Recall test による評価)。海馬が損傷するとエピソード記憶の形成およびその長期保存が損なわれることから、今回の研究結果から、緑茶の摂取は海馬の萎縮抑制効果を介してエピソード記憶に有効に作用したと考えられる。

血管保護作用あるいは神経保護作用により、健康的な食事は加齢による聴力低下を予防することが示唆されている。日本食においてもその可能性が指摘されているが、聴力に関連する脳領域への効果はまだ検討されていない。そこで、本研究では地域在住の日本人中高年者を対象に、日本食パターンと灰白質、上側頭回および横側頭回における脳体積の年間変化率との関係を検討した。

日本食を構成する食品とそれらに多く含まれる栄養素は、聴覚(野菜・果物(ビタミン類)、海藻(ヨウ素・マグネシウム)、貝類(鉄分)) および脳(野菜・果物(ビタミン B 群)、魚

(n-3 系脂肪酸)) に有効であり、主に炎症、酸化ストレス、血管障害への効果を介していることが示唆されている。横側頭回および上側頭回は聴覚情報処理に關与する皮質であることから、日本食に含まれる食品によるこれらの効果がヒトの聴覚器官や聴覚皮質を保護していると考えられる。しかし、wJDI9 で評価した日本食パターンが横側頭回の萎縮抑制効果を示した一方、上側頭回に効果がなかった理由を、今回の研究で説明することは困難である。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行により、10 年分の MRI データ収集が当初の予定よりも大幅に遅延した。そのため、当初予定していた日本食と 10 年後の脳萎縮との関連を当初の予定通り、解析することができなかった。今後はより長期間にわたる日本食と脳萎縮の関連を検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Zhang Shu, Otsuka Rei, Nishita Yukiko, Nakamura Akinori, Kato Takashi, Iwata Kaori, Tange Chikako, Tomida Makiko, Ando Fujiko, Shimokata Hiroshi, Arai Hidenori	4. 巻 96
2. 論文標題 Green tea consumption is associated with annual changes in hippocampal volumes: A longitudinal study in community-dwelling middle-aged and older Japanese individuals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Gerontology and Geriatrics	6. 最初と最後の頁 104454 ~ 104454
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.archger.2021.104454	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Shu Zhang, Rei Otsuka, Yukiko Nishita, Akinori Nakamura, Takashi Kato, Yasue Uchida, Kaori Iwata, Fujiko Ando, Hiroshi Shimokata, Hidenori Arai
2. 発表標題 Positive effects of Japanese diet index score on annual change of transverse temporal gyrus in middle-aged and older Japanese community dwellers
3. 学会等名 2021 Society for Epidemiology Research Conference（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shu Zhang, Rei Otsuka, Yukiko Nishita, Akinori Nakamura, Takashi Kato, Kaori Iwata, Chikako Tange, Makiko Tomida, Fujiko Ando, Hiroshi Shimokata, Hidenori Arai
2. 発表標題 Green tea consumption is associated with annual changes in hippocampal volumes: A longitudinal study in community-dwelling middle-aged and older Japanese individuals
3. 学会等名 World Congress of Epidemiology（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

緑茶と記憶をつかさどる海馬の関連
<https://www.ncgg.go.jp/ri/lab/cgss/department/ep/topics/50.html>

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