

食事・運動と認知症予防

The preventive effect of diet and exercise on dementia

島根大学医学部生理学講座環境生理学

橋本道男*

1. はじめに

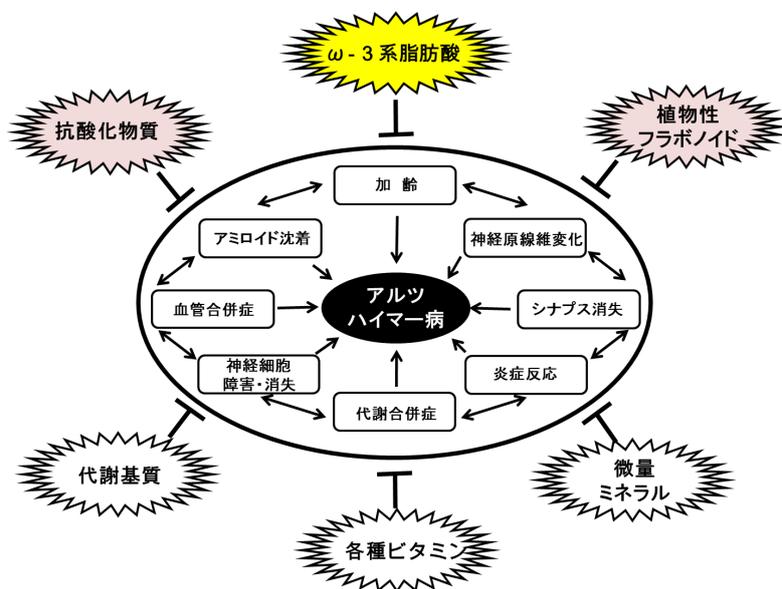
アルツハイマー病 (AD) の予防・治療法の確立は容易ではないが、近年、生活習慣病、とくに中年期からの高血圧、糖尿病、脂質異常症などがADの発症原因になることが明らかにされつつあり、生活習慣病の予防は心・血管性病変の予防だけではなく、血管性認知症 (VaD) や AD の発症や進行の予防に有効であると思われる。そのため、AD の根本治療法のない現状では、以前にも増して、生活習慣の観点から認知症予防を検討する必要がある。本稿では、

最近の知見や我々の研究成果などを紹介しながら、生活習慣、とくに食習慣と運動による認知症予防の可能性について考察する。

2. 生活習慣病と認知症

高血圧症、高脂血症、糖尿病、肥満などの基礎疾患が脳動脈を硬化させ、結果として脳循環不全が生じ、ADの発症につながるものが推察されている(いわゆる“AD発症の血管仮説”)。中年期(40~55歳)の肥満と高血圧症、高コレステロール血症を合併した

場合では、ADへのリスクが6倍以上にも上昇する¹⁾。しかしながら、中年期の高血圧は20年後の認知機能低下に関連する一方、23年間追跡した長期縦断研究では、高齢期の高血圧と認知機能には有意な関連性はないとの報告²⁾もあることから、ADの病理変化は中高年期に進行し、この時期の病理変化に高血圧症などの血管性危険因子が促進的に働くと考えられる³⁾。他の生活習慣病でもこのような観点でみていく必要があると思われる。



Swaminathan A (2014)²⁸⁾ から引用改変

図1 アルツハイマー病における細胞変性と関連した細胞・細胞内の機能変化を防御する食事栄養成分

* Michio Hashimoto: Department of Environmental Physiology, Shimane University Faculty of Medicine
現) 島根大学医学部 (環境生理学) 特任教授

3. 栄養成分と認知症

AD 患者では、血漿中の葉酸、ビタミン A, B₁₂, C, E が有意な低値を示し⁴⁾、年齢を補正したメタ解析結果では、AD 患者の血漿中 ω-3 系脂肪酸⁵⁾ とセレン⁶⁾ が低値を示す。図 1 には、AD による神経変性に関連した細胞内経路・過程に対する多様な影響を及ぼす食事栄養成分が示されている。抗酸化物質、微量ミネラル、植物性フラボノイド、ω-3 系脂肪酸、各種ビタミン、ならびに代謝基質などが、AD の予防に有効である、とのエビデンスが集積されつつある。其々の栄養素による効果の詳細は、筆者の最近の総説⁷⁾などを参照にされたい。

我々が長年取り組んでいる ω-3 系脂肪酸と認知機能との関連性では、観察研究の大多数は、ω-3 系脂肪酸、特にドコサヘキサエン酸 (DHA, C22:6n-3) による認知機能への有用性を明らかにしているが、

メタ解析では、ω-3 系脂肪酸による AD 患者の認知機能低下への遅延効果を確認していない⁸⁾。しかしながら、2g/日前後の DHA 服用の場合では、認知機能に障害はあるが認知症と診断できないヒト (超軽度認知機能障害者) や加齢による健忘には効果がある^{8,9,10)}。また、脂肪酸の種類により、その有用性は異なる。図 2 には我々が行った超高齢者介入試験 (5 章を参照) で見出された赤血球膜脂肪酸と認知機能との関連性が示されている。飽和脂肪酸であるステアリン酸やパルミチン酸、あるいは一価不飽和脂肪酸のオレイン酸とは負の相関が、反対に ω3 系脂肪酸である DHA とは正の相関が認められた。飽和脂肪酸やトランス脂肪酸の摂取を少なくし、多価不飽和脂肪酸を多く取ると、2 型糖尿病患者の認知機能低下が軽減するとのことから¹¹⁾、飽和脂肪酸の過剰な摂取は認知症発症リスクを高めるかもしれない¹²⁾。

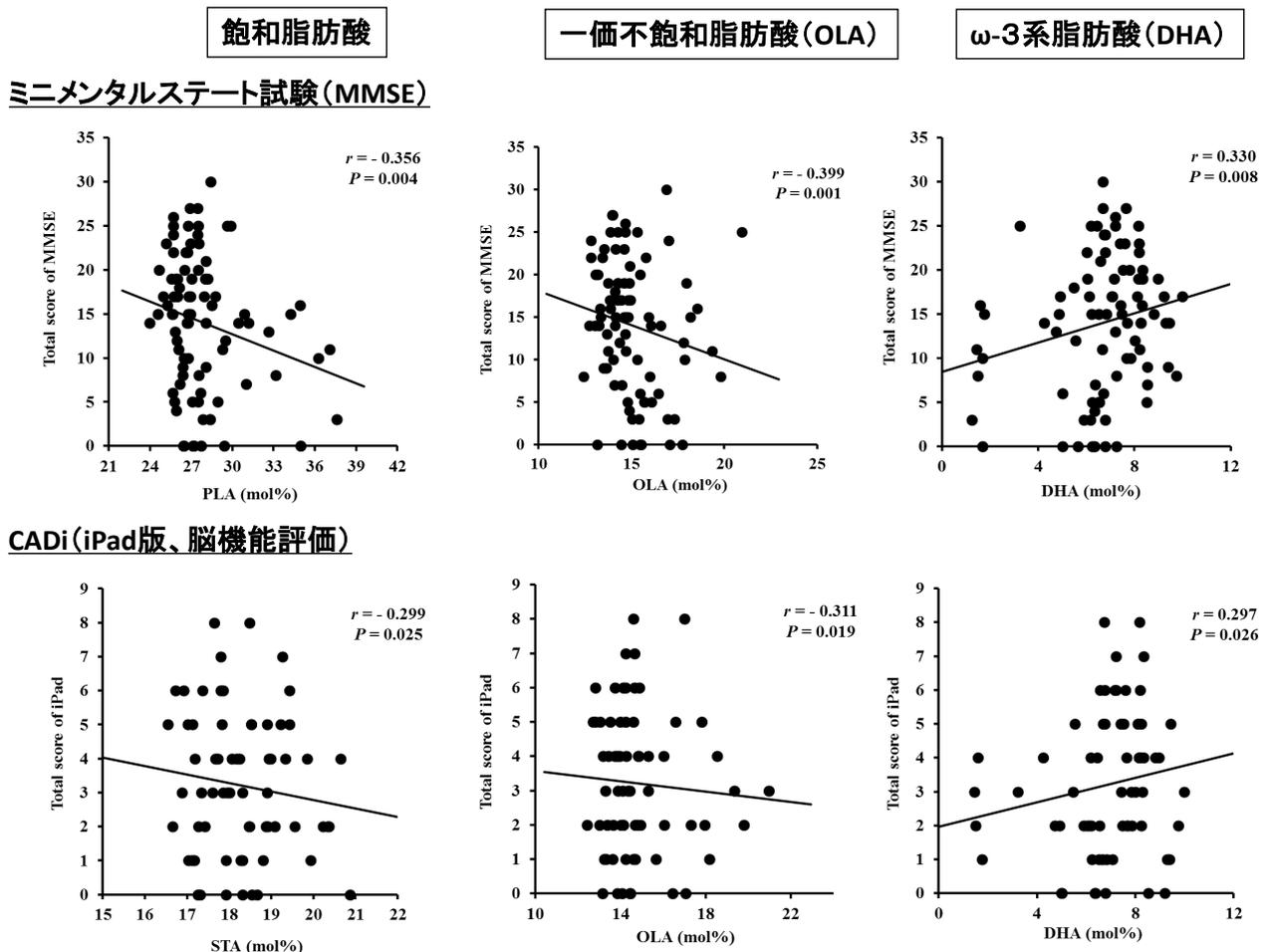


図 2 認知機能と赤血球膜脂肪酸の関連性

島根県の居住系高齢者介護施設入居者の脳機能評価指標の総合点と赤血球膜脂肪酸の相関を示している。CADi は島根大学医学部内科学第三の山口修平教授らにより開発された iPad 版脳機能評価法²⁹⁾である。総点数は 10 点である。

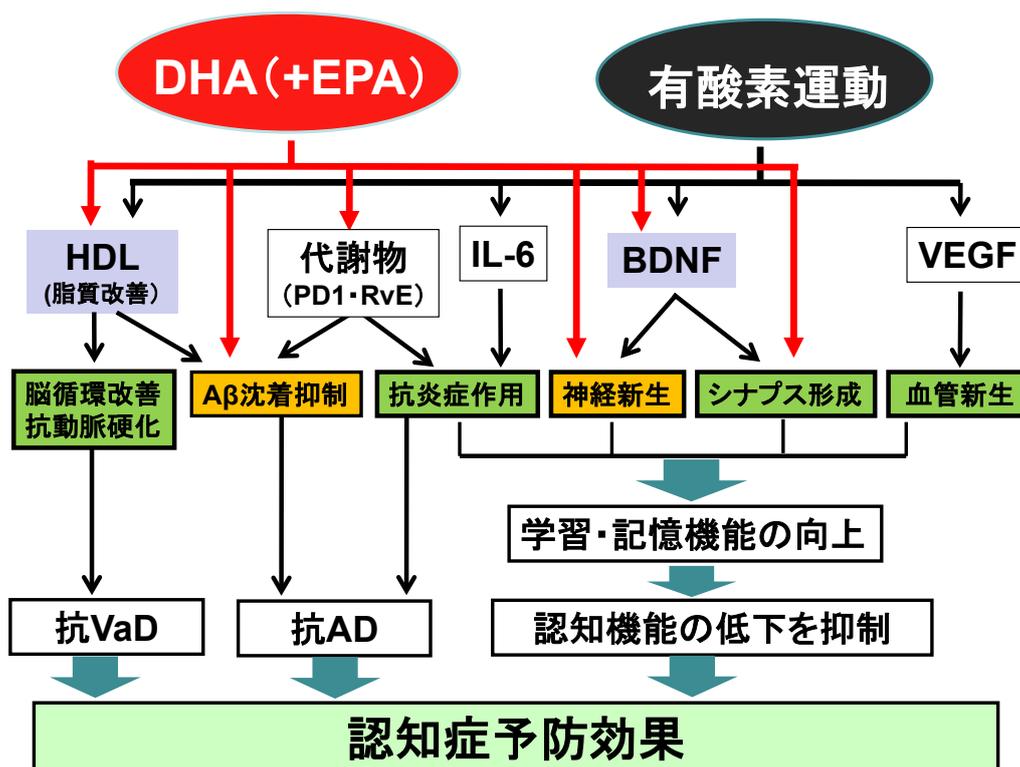


図3 DHA・EPA と有酸素運動による認知症予防機序

BDNF、脳由来神経栄養因子；VEGF、血管内皮細胞増殖因子。有酸素運動と ω -3系脂肪酸は同じような作用機序により、加齢に伴う認知機能の低下を抑制し、認知症を予防することが示唆される。そのために、 ω 3系脂肪酸と有酸素運動の併用は、相加・相乗効果が期待できるかもしれない。

4. 運動による認知症予防

わが国の久山町研究をはじめとする多くの研究では、運動が認知症の有望な防御因子であることが報告され^{13,14)}、さらに有酸素運動により、軽度認知機能障害 (MCI) の AD 患者の認知機能が改善することや、記憶に関連した海馬の容積が増大する、などの効果が報告されている¹⁵⁾。しかしながら、無作為抽出二重盲験試験 (RCT) 法により行われた論文のメタ解析結果では、MCI 高齢者では幾分かの効果は認められるものの、認知症患者への有効性は認められなかった¹⁶⁾、との報告がある。運動効果に関する論文の多くは、運動強度などの妥当性など、方法的に不十分の場合が多く、確証が得られるには更なる検証が必要である。図3には ω -3系脂肪酸と有酸素運動による認知症予防効果の主なる作用機序が示されている。両者による予防効果には共通する機序が多く、とくに脳の可塑性 (学習・記憶を可能にする神経系の特性に使われている) に関与する脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor:BDNF) を介する作用には、相加・相乗効果などが期待できるかも知れない。

最近、地中海食による認知症予防効果が注目されているが¹⁷⁾、食材としては、魚、オリーブ油、野菜、果実を豊富に含み、少量の赤ワインを推奨する地中海周辺で食される伝統的な食文化である。しかし、忘れてならないのは、その根底には有酸素運動がある (図4)。

5. 栄養と運動による認知症予防の検討— ω -3系脂肪酸強化食品と運動によるヒト介入試験

ω -3系脂肪酸の脳での役割や認知症予防に関する詳細な内容や文献情報等は、著者の最近の総説⁷⁾を参照にされたい。著者らは、島根県在住の健常在宅高齢者を対象として行った4年間のコホート研究では、魚を多く摂取する高齢者は加齢に伴う認知機能の低下が遅延することを見出した¹⁸⁾。また、2008年から2年間にわたり、健常在宅高齢者 (平均年齢73歳) を対象として行ったRCT法介入試験により、DHA・エイコサペンタエン酸 (EPA) 強化食品 (850mg DHA+200mg EPA 含有ソーセージを一日2本摂取) による加齢に伴う認知機能の低下への抑制効果を明らかにした⁹⁾。

これらの疫学研究成果を踏まえて、居住系高齢者

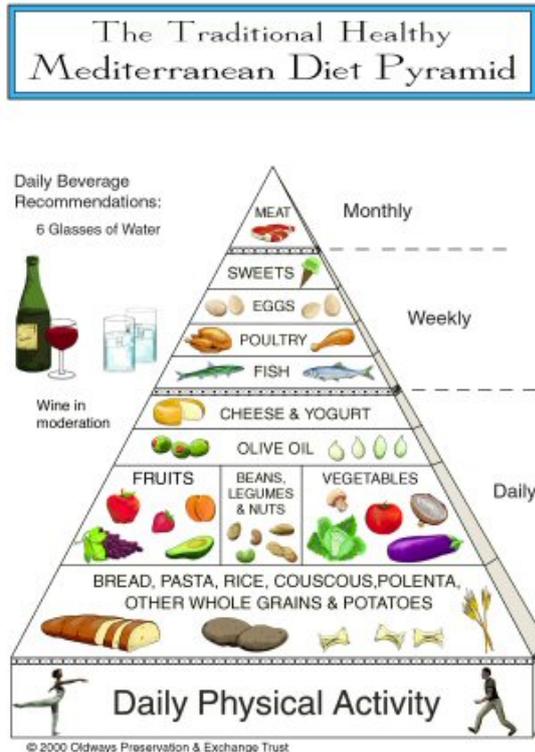


図4 伝統的な地中海食
ピラミッドを支えているのは毎日の運動である。

介護施設入居者（平均年齢 87 歳）を対象とした DHA・EPA 付加食と運動による介入試験を行った。対象は認知機能評価から認知症と診断されうる治験者の集団であった（MMSE と改訂長谷川式はともに 15 点以下、CADi は 5 点以下）。結果として、DHA・EPA 付加食により認知機能評価項目の即時想起の改善と介護者負担の軽減が見出されたものの、運動による介入は認知機能をより悪化させる傾向にあった。運動欧米人とくらべて魚の摂取量が多いわが国の高齢者・超高齢者の場合でも、魚食介入による効果が見られたことは、高齢者の食生活を調べ、個別に栄養介入をすることが重要であることを示唆している。

6. ω -3 脂肪酸による認知症・AD 予防効果の実験的背景と作用機序

DHA は、脳の総脂肪酸の 12~15% を占め、脳の正常な機能と認知機能に必須な脂肪酸であるにもかかわらず、動物では DHA は de novo 合成されない。そのためにヒトは DHA を魚介類などから摂らなければならない。ヒト血液中 DHA の半減期は短時間の 2 分であることから¹⁹⁾、血液脳関門には DHA に対する特異的な取り込み機構がある、と考えられていたが、最近、リゾホスファチジルコリン結合型

DHA (LPC-DHA) の特異的輸送タンパク質 (Mfsd2a) であることが明らかにされた²⁰⁾。心血管疾患の疫学研究で著明な Framingham Study のサブ解析では、血漿リン脂質のホスファチジルコリンに結合している DHA 量が少ないと認知症の発症リスクが高まる、と報告されている²¹⁾。

図5にはDHAとEPAによる認知症予防効果の作用機序の概略が示されている。詳細は著者らの総説^{7, 18)}を参考にされたい。以下はこれらの作用に関する最近の興味ある関連研究を紹介する。

我々は、DHA が AD 発症の主要な危険因子の一つである $A\beta$ オリゴマーの産生と $A\beta$ による神経細胞死、そして $A\beta$ の脳内への沈着などを抑制することなどを報告したが²²⁾、最近、京都大学 iPS 細胞研究所（ノーベル賞受賞者山中先生が所長）からの報告では、DHA が AD 患者の iPS 細胞由来の神経細胞で産生された $A\beta$ オリゴマーによる酸化ストレス誘発性神経細胞死を阻止されることが明らかにされ²³⁾、ヒト iPS 細胞研究技法により、DHA による AD 予防効果の可能性が実証された。

神経幹細胞は神経細胞の親となる細胞であるが、我々は以前、DHA や EPA による神経幹細胞からニューロンへの分化誘導を促進する神経新生促進作用を見出した²⁴⁾。心血管病疾患予防の疫学研究で著明な Framingham Study のサブ解析では、赤血球膜 DHA 量が多い人は低い人に比べて、視覚的記憶、抽象的スキル、および実行機能が高く、MRI 画像解析による全皮質容積が多いことが見出されている²⁵⁾。DHA による神経新生促進作用は、「神経再生補助剤」として、加齢に伴う脳機能の低下や AD のみならず、認知機能の低下を伴うさまざまな精神神経疾患への予防効果や脳領域での再生医療への応用が期待できる可能性を秘めている。

遊離型の DHA や EPA がアラキドン酸カスケードを阻害し、炎症誘発物質産生を拮抗的に阻害することで抗炎症作用を発揮する。さらに最近では、 ω -3 系脂肪酸の代謝物である E 系・D 系レゾルビンやプロテクチン D1 などは、炎症の収束を促進する抗炎症作用や神経保護作用をもつ物質として注目されている²⁶⁾。また、D 系レゾルビンやプロテクチン D1 は、抗炎症作用のみならず DHA による認知機能の向上効果にも関与しているかもしれない²⁷⁾。DHA や EPA は、単独で、あるいはこれら代謝物質を介して、認知機能維持や、AD や脳血管性認知症の発症・進行を防御する可能性が推察できるかもしれない。

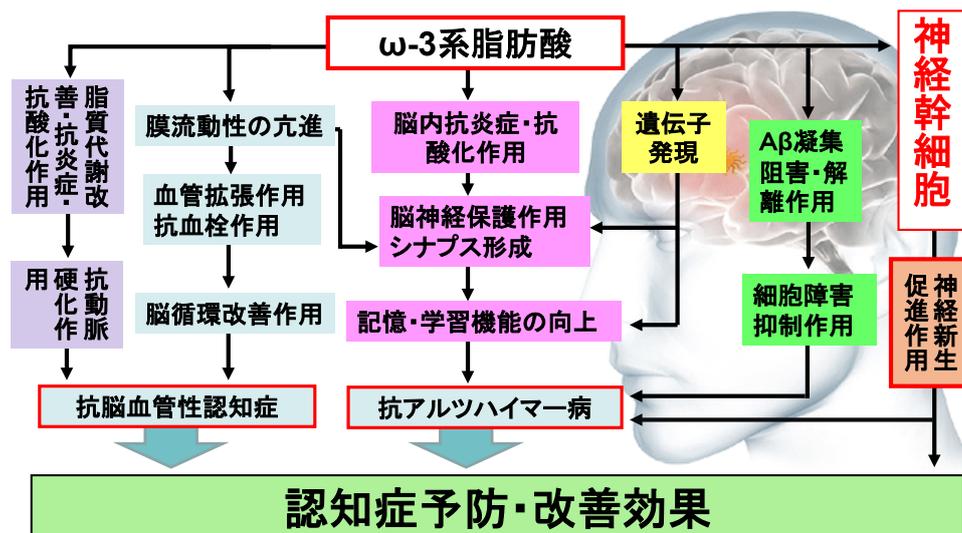


図5 ω-3系脂肪酸による認知症予防効果の概略

7. おわりに

DHA+EPA、あるいは魚食による認知症予防効果に関して、大半の疫学調査研究では肯定的な報告であるが、RCT ヒト介入試験では ω-3 系脂肪酸による効果については、まだまだ決定的な確証に至っていない。生活習慣病予防の観点から、中高年期からの長期間の介入が必要であり、認知症予防効果の確証を得るためには、出来るだけ早期からの介入が望ましい。生活習慣病の危険因子は認知症・AD・VaDの危険因子とも重複することから、中高年者からの規則正しい生活習慣は、認知症の予防につながる(図4)。筆者らの経験では、認知症予防のためには、ω-3系脂肪酸の摂取量は最低でも1~2g/日を必要とすると考えている。

文献

- 1) Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, et al: Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. Arch Neurol. 62: 1556-1560, 2005.
- 2) Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al: Midlife Hypertension and 20-Year Cognitive Change: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. JAMA Neurol. 71: 1218-1227, 2014.
- 3) 岩本俊彦: 生活習慣病における認知症予防(総説). 日本臨床 72: 612-617, 2014.
- 4) Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, et al: Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. Alzheimers Dement. 10: 485-502, 2014.
- 5) Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, et al: Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. Lipids. 35: 1305-1312, 2000.
- 6) Cardoso BR, Ong TP, Jacob-Filho W, et al: Nutritional status of selenium in Alzheimer's disease patients. Br J Nutr. 103: 803-806, 2010.
- 7) 橋本道男: 生活習慣と認知症: 食事と運動による認知症予防(総説). Dementia Japan 29: 9-25, 2015.
- 8) Mazereeuw G, Lanctôt KL, Chau SA, et al: Effects of ω-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. Neurobiol Aging. 33: 1482.e17-29, 2012.
- 9) Hashimoto M, Yamashita K, Kato S, et al: Beneficial effects of daily dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on age-related cognitive decline in elderly Japanese with very mild dementia: A 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Aging Res & Clin Practice 1: 193-201, 2012.
- 10) Cederholm T, Salem N Jr, Palmblad J: ω-3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans. Adv Nutr. 4: 672-676, 2013.
- 11) Devore EE, Stampfer MJ, Breteler MM, et al: Dietary fat intake and cognitive decline in women with type 2 diabetes. Diabetes Care. 32: 635-40, 2009.
- 12) Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, et al: Fat intake

- at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 22: 99-107, 2006.
- 13) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*. 45: 1161-1168, 1995.
 - 14) Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al: Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 300: 1027-1037, 2008.
 - 15) Erickson KI, Weinstein AM, Lopez OL: Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. *Arch Med Res*. 43: 615-21, 2012.
 - 16) Öhman H, Savikko N, Strandberg TE, et al: Effect of Physical Exercise on Cognitive Performance in Older Adults with Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 38: 347-365, 2014.
 - 17) Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, et al: Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Rev Neurother*. 11: 677-708, 2011.
 - 18) Hashimoto M, Hossain S: Neuroprotective and ameliorative actions of polyunsaturated fatty acids against neuronal diseases: beneficial effect of docosahexaenoic acid on cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci*. 116: 150-162, 2011.
 - 19) Umhau JC, Zhou W, Carson RE, et al: Imaging incorporation of circulating docosahexaenoic acid into the human brain using positron emission tomography. *J Lipid Res*. 50: 1259-68, 2009.
 - 20) Nguyen LN, Ma D, Shui G, et al: Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. *Nature*. 509: 503-506, 2014.
 - 21) Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, et al: Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 63: 1545-1550, 2006.
 - 22) Hashimoto M, Shahdat HM, Yamashita S, et al: Docosahexaenoic acid disrupts in vitro amyloid β (1-40) fibrillation and concomitantly inhibits amyloid levels in cerebral cortex of Alzheimer's disease model rats. *J Neurochem*. 107: 1634-1646, 2008.
 - 23) Kondo T, Asai M, Tsukita K, et al: Modeling Alzheimer's disease with ipscs reveals stress phenotypes associated with intracellular Abeta and differential drug responsiveness. *Cell Stem Cell*. 12: 487-496, 2013.
 - 24) Kawakita E, Hashimoto M, Shido O: Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo. *Neuroscience*. 139: 991-997, 2006.
 - 25) Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, et al: Red blood cell ω -3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology*. 78: 658-664, 2012.
 - 26) Bazan NG, Molina MF, Gordon WC: Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: significance in aging, neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases. *Annu Rev Nutr*. 31: 321-351, 2011.
 - 27) Hashimoto M, Katakura M, Tanabe Y, et al: 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*. 1851: 203-9, 2015.
 - 28) Swaminathan A, Jicha GA: Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. *Front Aging Neurosci*. 2014 Oct 20;6:282. doi: 10.3389/fnagi.2014.00282.
 - 29) Onoda K, Hamano T, Nabika Y, et al: Validation of a new mass screening tool for cognitive impairment: Cognitive Assessment for Dementia, iPad version. *Clin Interv Aging*. 8:353-60, 2013.
- この論文は、平成 27 年 4 月 25 日 (土) 第 20 回中・四国老年期認知症研究会で発表された内容です。