
島根県高齢者の認知・情動機能に及ぼす 食事と運動の影響に関する 介入試験成果から

Intervention test results on the influence of diet and exercise on cognitive
and emotional functions of the elderly in Shimane prefecture

島根大学医学部環境生理学¹⁾

橋本道男* 田邊洋子 若槻晴美 紫藤 治

島根大学医学部内科学第三²⁾

山口修平

しまね認知症疾患医療センター³⁾

黒田陽子 山口修平

(社医) 仁寿会加藤病院⁴⁾

加藤節司

はじめに

脳が活発に働くためには、エネルギー源と潤滑油に相当するビタミン、そして脳細胞の構造や神経伝達物質の原料となる栄養素などが必要である。心臓に次いで酸素消費量が多い脳はブドウ糖をエネルギー源として大量のATPを産生している反面、酸化ストレスにさらされていることになる。酸化ストレスの増大は神経細胞に作用して、シナプスの可塑性や認知機能などに障害をもたらすことから、アルツハイマー病による認知機能障害や加齢に伴う認知機能低下の最重要危険因子の一つである。しかしながら、脳の抗酸化酵素活性はあまり高くない。そのため、抗酸化物質やビタミンなどを多く含む食物の摂取は、

アルツハイマー病を含む認知症の発症予防や進行の遅延に有効であると思われる¹⁾。

多くの疫学研究から推察される認知症予防栄養素としては、果実・野菜に含まれる抗酸化ビタミンのビタミンEとC、そして高ホモシステイン血症予防効果のビタミンB群・葉酸、さらには魚に含まれる ω -3系脂肪酸(ドコサヘキサエン酸:DHA、エイコサペンタエン酸:EPAなど)が考えられる(図1)²⁾。また、認知症予防法として酸素や栄養素の供給手段として脳血流の改善が推察されることから、運動の効果が期待される。本稿では、我々が島根県在住の高齢者を対象とした「食と運動による認知症予防法の確立」を目指して行った介入試験結果を紹介し、

1) Michio Hashimoto*, Yoko Tanabe, Harumi Wakatsuki, Osamu Shido: Department of Environmental Physiology, Shimane University Faculty of Medicine, Izumo, Shimane, Japan

2) Shuhei Yamaguchi: Department of Internal Medicine III, Shimane University Faculty of Medicine, Izumo, Shimane, Japan

3) Yoko Kuroda, Shuhei Yamaguchi: Shimane Medical Center for Dementia, Shimane University Hospital, Shimane University Faculty of Medicine, Izumo, Shimane, Japan

4) Setsushi Kato: Kato Hospital, Jinjukai Healthcare Corporation, Kawamoto, Shimane, Japan

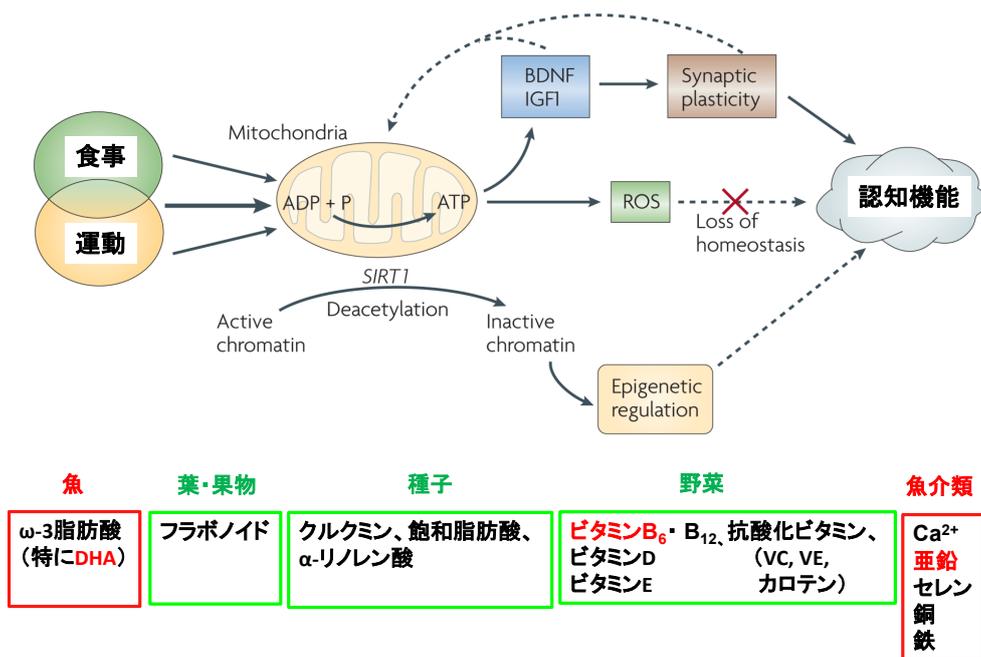


図1 認知機能に及ぼす脳内エネルギー産生と栄養素

BDNF：脳内由来神経栄養因子、IGF1：インスリン様成長因子1、SIRT1：サーチュイン1
 ROS：活性酸素種

食と運動による認知症予防について言及する。

1. 研究方法

1-1) 対象者と介入方法

島根県在住の65歳以上の健常在宅高齢者、あるいは高齢者向けの居住系施設入居者を対象とし、1) DHA強化食品、2) 超高水圧加圧玄米（以下、加圧玄米と略す）、3) 歩行運動、による無作為抽出二重盲検介入試験を、12~24か月間行った。

1-2) 認知機能・情動に関連する因子の検討

試験参加者について、身長・体重・腹囲、体組成などの体格一般、血液生化学一般検査、血漿・赤血球膜の脂肪酸（ガスクロ法）、簡易型自記式食事暦法質問票（BDHQ）による食事栄養摂取調査、教育年齢、ApoE遺伝子多型、血清モノアミン類（高速液体クロマト法）、等を測定した。認知機能は、ミニメンタルステート検査（MMSE）、改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）、前頭葉機能試験（FAB）、CADi（iPad版認知機能検査）を用いて、情動はうつ指数（SDS）とやる気（Apathy）指数を用いて、それぞれを評価した。また施設内介護職員の介護者負担度はJ-ZBI_8（Zarit介護負担尺度日本語版）を用いて評価した。

DHA強化食品（マルハニチロ（株））による一日

の摂取量はDHA1.7g、EPA0.4gと設定した。（倫理面への配慮）

我々が行った介入試験は、島根大学医学部の医の倫理委員会と仁寿会加藤病院倫理委員会の両方、あるいは片方の承認を得て行われた。介入試験の参加者をスクリーニングする為の検診の前には、十分なインフォームドコンセントを行い、書面にて同意書を取り交わした。

2. 結果

1) DHA強化食品による介入試験

1-1) 健常在宅高齢者を対象とした無作為抽出二重盲検試験（104名、平均年齢72.5歳、プラセボ群・DHA強化食品群の2群、介入期間24か月、プラセボ群はオリーブ油強化食品）³⁾

DHA強化食品を一年間摂取することにより、MMSE総合点が変わらなかったか増加した人をDHA強化食品に対するレスポナー、減少した人をノンレスポナーとして再解析を行った。レスポナーはノンレスポナーに比べて、

- ・血清や赤血球膜のDHAやEPAが増加し、MMSE総合点の12か月間の変化値（12か月-初回）が増加した。
- ・試験前の血清中のアルブミン量、LDL-コレステ

ロール量、さらには赤血球膜 EPA 量が有意に高値を示した。

- 1-2) 高齢者向けの居住系施設入居者を対象とした無作為抽出二重盲検試験 (75 名、平均年齢 88.5 歳、プラセボ群・DHA 強化食品群の 2 群、介入期間 24 か月)⁴⁾
- ・ 参加者の平均年齢は超高齢者に属し、認知機能評価指数である HDS-R と MMSE の総合点はそれぞれ、30 点満点中 12 点、14 点であった。
 - ・ 参加者数は、介入の 12 か月後では 81%、24 か月後では 62% に減少した。
 - ・ 12 か月間の変化値では、認知機能の総合点には有意な差は認められなかったが、MMSE の「即時想起」の項目において DHA 強化食品群では有意な高値が認められた。
 - ・ 同様に、やる気指数と SDS の変化値が DHA 強化食品群では有意に低値を示した。
 - ・ J-ZBI_8 の第 2 と第 7 項目の変化値は、DHA 強化食品群では有意に高値を示した。

2) 運動による介入試験

高齢者向けの居住系施設入居者 (34 名) を対象とした無作為抽出比較対照試験をおこない、平均年齢が 88.5 歳の超高齢者であったために運動時間は一日当たり 1 時間で週 2、3 日とし、運動形態は歩行運動とした。

- ・ 血清中の中性脂肪が低下した。
- ・ J-ZBI_8 の第 3 と第 5 項目の変化値は、DHA 強化食品群では有意に高値を示した。

3) 超高水圧加圧玄米による介入試験⁵⁾

健常在宅高齢者 (34 名) を対象とした無作為化比較対照試験 (平均年齢 73.2 歳、白米群と加圧玄米群の 2 群、介入期間 24 か月) をおこなった。超高水圧加圧玄米 ((株) エリーゼ) の一日の摂取量は 100g であった。対照群は白米の摂取とした。

- ・ 24 か月後の測定値を 2 群間で比較すると、加圧玄米群では白米群にくらべて、FAB 総合点の増加傾向、CADi の回答に要した時間 (回答所要時間) の短縮、うつ指数とやる気指数の減少、血清アドレナリンの増加等、が認められた。
- ・ 24 か月間の変化値 (24 か月 - 初回) では、加圧玄米群は白米群にくらべて、体組成率の減少、脚点の増加、CADi の回答所要時間の短縮、やる気指数の減少、血清アドレナリンの増加が認められた。

3. 考 察

鳥根県の高齢者を対象とした介入試験結果から、DHA 強化食品や超高水圧加圧玄米の長期摂取により、加齢に伴う認知機能の低下が遅延できる可能性、さらにはやる気の亢進、が示唆された。また、居住系施設入居超高齢者の場合では、DHA 強化食品の長期摂取や歩行運動により、やる気の亢進や介護者負担の軽減効果が示唆された。

脳に含まれる脂肪酸の 10~20% を占める DHA は、胎児・乳幼児期の脳の発達ばかりではなく老年期にいたるまで脳機能維持に不可欠とされている⁶⁾。しかしながら、ヒトの場合、神経細胞には $\Delta 6$ 不飽和化酵素がないので de novo 合成が出来ないために DHA を魚介類などから摂らなければならない⁷⁾。

本研究で見出された DHA 摂取による効果として、加齢に伴う認知機能の低下への遅延効果や介護者負担の軽減効果などがある。DHA は主に、神経新生、シナプス形成、神経細胞の分化、神経突起伸長、膜流動性の維持、抗ストレス作用など、脳機能を維持するために重要な役割を担い、その主なる作用機序は、1) 細胞膜流動性を変え、イオンチャネルや膜関連タンパク質、とくに G タンパク質関連受容体への作用、2) ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) により細胞膜から切りだされた遊離型 DHA が直接的に、あるいはさらに DHA の代謝物であるプロテクチン D1 (PD1) や D 系レゾルビンなどに変換されて間接的に、核や細胞質のタンパク質に作用してその機能を発揮すると考えられている。また、脳由来栄養因子 (BDNF) やセロトニンの産生を増加させることが報告されている⁸⁾。これらの機序により、筆者は、 ω -3 系脂肪酸、特に DHA は、脳内での抗酸化増強作用・A β の脳内沈着阻害作用・神経新生促進作用などにより、認知症予防効果を発揮すると考えている。

最近報告された RCT のメタ解析結果では、DHA による認知症予防・改善効果については決定的な確証が得られていない⁹⁾。筆者らの介入試験では栄養状態の良い高齢者は DHA 食品による加齢に伴う認知機能低下への遅延効果が認められたことから、妥当性のある介入試験を行うためにはあらかじめ参加者のスクリーニングを行う必要があるかもしれない。また、DHA による認知症予防効果の是非は、補充的に DHA 摂取を開始する年代と介入期間、そして摂取量が重要であると思われる。筆者らは摂取する DHA は 1 日最低でも 1g、摂取期間は 1 年以上必要であると考えている。

米から糠層を取り除いた白米に比べて糠層を含む

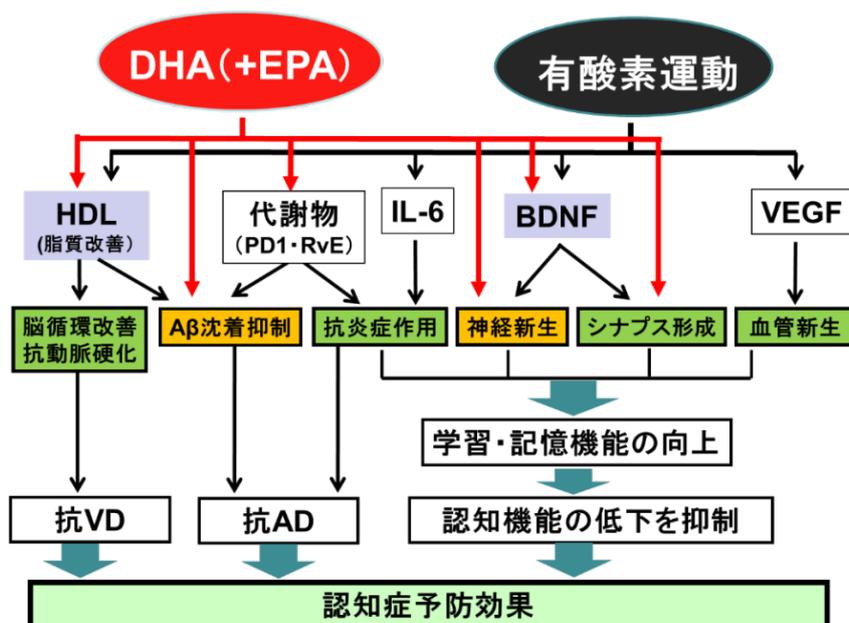


図2 ω3 脂肪酸（DHA）と有酸素運動による認知症予防の機序

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、ω3 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。

玄米は、各種ビタミン、ミネラル、食物繊維などの栄養素が豊富に含まれ、さらにγアミノ酪酸(GABA)やフェルラ酸をはじめとした老人性疾患に有効とされる物質も多く含まれている。しかしながら、玄米は調理しにくく食べにくい、など多くの難点があり、近年では消費者から敬遠されてきた。本研究で用いた6000気圧の超高水圧で処理した加圧玄米は、従来の玄米に比べて吸水性が高く、通常の炊飯器で炊くことができ、食感もよく、玄米と比べると非常に食べやすい食材である。これらの加圧玄米の特性は、玄米では困難であった年単位の長期摂取によるヒト機能への影響を検証する介入試験を可能にした。

本研究では、2年間の長期にわたる加圧玄米の摂取により、健常高齢者のやる気が向上し、認知機能課題に回答する所要時間が短縮し、さらには血清中アドレナリンの増加が認められた。加圧玄米の摂取は加齢促進モデル SAMP8 マウスの記憶学習能力を改善し、Aβの脳内沈着を阻害する¹⁰⁾。やる気の低下は認知症の初期症状にもみられることから、加圧玄米摂取によるやる気の向上は、認知症とくにMCIの予防や進行の遅延に有効であると思われる。フェルラ酸やGABA、ビタミンB₆、ビタミンEなど、加圧玄米には認知症予防に関与すると思われる栄養素が多く含まれていることから、加圧玄米の長期摂取

はMCIの予防や認知機能低下への遅延効果が期待できるかもしれない。

我が国の久山町研究¹¹⁾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ていた。しかし最近、RCTsを対象とした論文を精査して残った論文についてメタ解析を行った結果では、認知症、MCI、臨床的に意義のある認知機能低下の症状について、いずれの場合でも運動は有効な防御因子である確証が得られなかった¹²⁾。運動の有効性は推察できるものの、運動効果を検証したRCTの多くは、運動強度の妥当性など、方法論的に不十分な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と思われる。現在、我が国で進行中の運動強度の妥当性が確立されている介入試験「インターバル速歩による認知症予防」の結果が待たれる。有酸素運動による認知症予防効果の主なる作用機序はω-3系脂肪酸と共通する機序が多い(図2)。認知機能の向上作用が期待できる栄養素、例えばDHAなどと有酸素運動の併用は、認知症予防への相加・相乗効果が期待できるかもしれない。

4. おわりに

食あるいは運動による認知症予防・改善効果に関して、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、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すると、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り、老年期では、DHA など脳によい栄養素を多く含む食材を摂取することに加えて、運動や趣味などをうまく取り入れながら暮らすことが、加齢に伴う認知機能低下の遅延や認知症の予防・進行抑制には有効であると思われる。

文 献

- 1) 橋本道男 (2015) 生活習慣と認知症：食事と運動による認知症予防. *Dementia Japan* 29:9-25
- 2) Gómez-Pinilla F. (2008) Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci.* 9(7):568-578.
- 3) Hashimoto M, Yamashita K, Kato S, et al. (2012) 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 Pract* 1(3):193-201.
- 4) Hashimoto M, Kato S, Tanabe Y, et al. (2017) Beneficial effects of dietary docosahexaenoic acid intervention on cognitive function and mental health of the oldest elderly in Japanese care facilities and nursing homes. *Geriatr Gerontol Int*, 17(2):330-337.
- 5) 橋本道男, 松崎健太郎, 矢野彰三, 他 7 名 (2017) 超高水圧加圧玄米の長期摂取は老年期の骨密度低下を予防する. *応用薬理 Pharmacometrics* 92(3/4) : 69-73.
- 6) Hashimoto M, Maekawa M, Katakura M, et al. (2014) Possibility of polyunsaturated fatty acids for the prevention and treatment of neuropsychiatric illnesses. *J Pharmacol Sci* 124:294-300.
- 7) Hashimoto M, Hossain S, Mamun AL, et al. (2017) Docosahexaenoic Acid: One Molecule Diverse Functions. *Crit Rev Biotechnol*, 37(5):579-597.
- 8) Hashimoto M, Hossain S. (2011) Neuroprotective and ameliorative actions of polyunsaturated fatty acids against neuronal disease: beneficial effect of docosahexaenoic acid on cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci.* 116(2)150-162.
- 9) Rangel-Huerta OD and Gil A. (2018) Effect of omega-3 fatty acids on cognition: an updated systematic review of randomized clinical trials. *Nutr Rev* 76(1):1-20.
- 10) Okuda M, Fujita Y, Katsube T. et al. (2018) Highly water pressurized brown rice improves cognitive dysfunction in senescence-accelerated mouse prone 8 and reduces amyloid beta in the brain. *BMC Complement Altern Med.* 18(1):110-117.
- 11) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. (1996) Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population the Hisayama Study. *Neurology* 45:1161-1168.
- 12) Barreto PS, Demougeot L, Vellas B, et al. (2017) Exercise training for preventing dementia, mild cognitive impairment, and clinically meaningful cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, Vol. 00, 1-9.

この論文は、平成 30 年 7 月 28 日 (土) 第 32 回老年期認知症研究会で発表された内容です。