

厚生労働科学研究研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム

(5)(ア)(a)(13072201)

平成14年度 総括・分担研究報告書

1/2冊

主任研究者 植木 彰

平成15(2003)年 4月

目 次

総括・分担研究報告書 1 / 2 冊

I 総括研究報告

- 栄養学的介入による痴呆の予防・治療システムに関する研究 1
植木 彰

II 分担研究報告

1. 栄養学的介入による痴呆の治療 7
植木 彰
2. 栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム 11
—平成 14 年度鳥取県大山町報告—
中島 健二
3. 栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム 15
—平成 14 年度秋田県 3 地方報告—
苗村 育郎
4. 栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム 20
—平成 14 年度大和町報告—
宮永 和夫
5. 食事栄養の解析に関する研究 22
佐々木 敏
6. 痴呆の脳病理改善に関する実験栄養学的研究 30
池田 和彦

総括・分担研究報告書 2 / 2 冊

- III 研究成果の刊行に関する一覧表 36

IV 研究成果の刊行物・別刷

栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム

主任研究者 植木 彰 自治医科大学附属大宮医療センター 神経内科教授

研究要旨 アルツハイマー病と食事因子の研究が世界の潮流として進みつつある。これまでの複数の研究結果では、野菜・果物の摂取、魚の摂取がアルツハイマー病を予防すると報告され、ビタミンC、Eなどの抗酸化物質、魚に多いEPAやDHAなどn-3 多価不飽和脂肪酸（PUFA）が注目されている。また、動脈硬化因子である高ホモシステイン血症と葉酸との関連も注目されている。本研究は、秋田県、新潟県、埼玉県、鳥取県の4地域において、60歳以降の一般住民の栄養調査、認知機能検査を行い、認知機能と食事栄養との関連を明らかにするとともに、痴呆や軽度認知機能障害を呈している患者に対して栄養学的介入を行いその臨床的有効性を明らかにすることを目的としている。総計990人の一般住民を対象に栄養調査、認知機能検査、生活歴調査、血清性化学検査、赤血球膜脂肪酸分画測定を行った。また、59人の痴呆発症者に対して、栄養学的介入による認知機能の改善効果を検討した。血清ビタミンCとビタミンEは認知機能と負の相関を示した。また、血清総ホモシステイン濃度は認知機能と負の相関を示したが葉酸濃度は関係しなかった。食品・栄養素と認知機能との関連では、男性において多価不飽和脂肪酸のn-6/n-3比の摂取比が高いほど認知機能が低下していたが、女性ではこの関連は認められなかった。また、画像との関連では赤血球膜のn-3系多価不飽和脂肪酸が低いほど側脳室の萎縮が強かった。糖負荷試験を行ったところ、アルツハイマー病患者では高インスリン血症ないしはインスリン抵抗性が認められ、新たな治療目標を提示するものと考えられた。野菜と魚の摂取を推奨する栄養学的介入によって、記憶力が回復する例はまれではあるが、大部分の症例でMMSEスコアを最低限1年間維持した。栄養学的研究は痴呆の本態の解析に有用だけでなく、具体的に痴呆の予防や治療に応用できる可能性を持っているが、最終結論は現在進行中の前向き調査の結果を待たなければならない。

分担研究者：

中島 健二（鳥取大学医学部臨床神経学教授）
苗村 育郎（秋田大学保健管理センター所長）
宮永 和夫（群馬県こころの健康センター所長）
佐々木 敏（国立健康・栄養研究所
企画運営担当リーダー）
池田 和彦（東京都精神医学総合研究所副所長）

A. 研究目的

食事栄養がアルツハイマー病および痴呆の予防や治療に有効であるならばきわめて有益なことである。複数の前向き調査によれば、野菜や果物の摂取（Morris M et al. JAMA 287; 3230, 2002, Engelhart MJ et al. JAMA 287; 3230, 2002）、および魚の摂取（Kalmijn S et al. Ann Neurol 42; 776, 1997, Barberger-Gateau P et al. BMJ 325; 932, 2002）がアルツハイマー病の予防

に有効であることが示されている。前者ではビタミンC、ビタミンE、カロテンなどの抗酸化物の摂取量特にビタミンEとの関連が重要で、しかも食事として摂ることが大切でサプリメントには効果がないことが示されている。後者では必須脂肪酸の多価不飽和脂肪酸(PUFA)であるエイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)が重視されている。

一方、一般住民の疫学調査では高齢者の認知機能の低下に関連する栄養素としてはビタミンB群(B1, B6, B12, 葉酸)、抗酸化物(ビタミンC, E, β -カロチン)、ミネラル(カルシウム、亜鉛など)の欠乏、及び脂質摂取の異常が示されている。

アルツハイマー病の増悪因子として活性酸素の働き、慢性炎症、および血管因子があげられているが特に最近では動脈硬化や血小板機能の亢進など血管因子の役割が重視されてきている。以上の3要因はいずれも食事介入が期待しうるものであり、動脈硬化の危険因子である高ホモシステイン血症もまた葉酸やビタミンB12欠乏との関連が注目されている。

我々の横断的調査ではアルツハイマー病(AD)でもほぼ同様の栄養素の欠乏と魚摂取不足、肉の摂取過剰による多価不飽和脂肪酸(PUFA)の摂取バランス異常が見いだされている。このことは栄養学的介入が痴呆の予防・治療に応用できる可能性を示している。

以上の背景をもとに、本研究は鳥取県西伯郡大山町、秋田県全域、新潟県南魚沼郡大和町、埼玉県さいたま市の4地域において、認知機能と食事栄養との関連を明らかにし、アルツハイマー病の予防・治療における食事栄養の有効性を日本人において検証することを目的としている。本研究班では特に抗酸化物と必須脂肪酸の役割について焦点をあて検討した。

B. 研究方法

・臨床疫学研究は次の3区分からなっている。

【研究1】断面研究(Cross-sectional Study): 60

歳以上74歳以下の地域住民を対象とし、食事因子は認知機能障害と関連しているかを見る実態調査。

【研究2】追跡コホート研究(Prospective Cohort Study): 研究1で得られた情報をもとに一般住民を追跡調査し、どのような食事因子がアルツハイマー病や全痴呆の発症に関連するかを検討する前向き調査で、本年度はまだ結果を得ていない。

【研究3】栄養学的介入試験(Nutritional Intervention Study)

食事の改善が認知機能障害を改善するかを見る介入調査。

以上の研究区分のうち鳥取県西伯郡大山町(中島)、秋田県全域(苗村)、新潟県南魚沼郡大和町(宮永)は研究1を中心に行い、埼玉県さいたま市(植木)は研究3を行った。また佐々木は栄養学的解析のシステム作りを完成し、食事栄養と認知機能との関連を解析した。また、これらの班全体の統一的な研究とは別に、中島は血中ビタミンC、Eと認知機能との関連、苗村はMRI画像における脳萎縮の程度と赤血球脂肪酸組成との関連、植木は痴呆とインスリン抵抗性との関連について班員独自の研究をも行った。

・基礎研究

本研究班では臨床で得られた知見がどのような機序で神経細胞の老化、変性に関連するかその機序を明らかにする目的で、池田を中心として基礎研究を、今年度は特にアルツハイマー病モデル動物に対して脂肪酸摂取バランスを変えて飼育した場合の影響に焦点を当てた研究を行った。

・臨床疫学研究の方法

栄養調査、認知機能調査、生活歴調査、血液検査、MRI画像検査を行い、検査間の相関を求めた。認知機能障害を呈する対象に対しては栄養学的介入を行い、認知機能検査、血液検査、画像検査の推移を検討した。

栄養調査は分担研究者の佐々木が開発した自記式食

事歴法調査票 (Self-administered Dietary History Questionnaire: DHQ) の改訂版を作成しこれを用いた。

認知機能の評価には MMSE (Mini-mental State Examination)、うつ度の評価には GDS (Geriatric Depression Scale)、日常生活動作の評価には DAD (Disability Assessment for Dementia)を用いた。

血液検査項目は、血清脂質などの一般生化学の他に、ビタミンC、E、 β -カロチンなどの抗酸化物、ビタミンB1、B6、B12、葉酸などビタミンB群、ホモシステイン値、さらには赤血球膜脂肪酸分画とした。

栄養学的介入方法の基本方針としては偏食・小食・過食などの食行動の是正、菓子類など糖分過剰摂取の是正をまず行い、同時に食事メニューとして魚を毎日最低でも一回、緑黄色野菜を二回、ビタミンCを多く含む果物一回食べるよう指導した。また、独居など食事の用意がうまくできない場合など野菜を十分摂取できないことが多いことを考慮し、全例に対して野菜ジュースを毎日 400 ml 飲むように指導した。この方法によって、ビタミンB群や抗酸化物の必要摂取量が保たれ、他価不飽和脂肪酸のn-6/n-3比が3.0程度を維持できることが計算上確認されている。栄養指導が守られているか否かのコンプライアンスを測る資料として簡易な食事チェック票を作成し、患者が実際に食事指導を守ったかどうかを家族に記録してもらった。認知機能評価は栄養指導前、指導後3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、それ以降は半年ごとに外来受診時に評価した。

基礎研究の方法

アルツハイマー病モデル動物において、摂取食餌中の不飽和多価脂肪酸n-6/n-3比を様々に変化させ栄養学的介入がアミロイド β 蛋白やタウ蛋白の蓄積への影響を検討した。

C. 研究結果

・臨床疫学研究

調査人数:研究1では、秋田 213人 (M 69, F 144)、新潟 311人 (M 85, F 226)、鳥取 466人 (M 146, F 320)、合計 990人 (M 300, F 690)。

【研究3】

埼玉 59人 (M 23, F 36)、内訳はアルツハイマー病 36人 (M 13, F 23)、軽度認知機能障害 (MCI) 15人 (M 6, F 9)、脳血管性痴呆 (VD) 8人 (M 4, F 4)。

【研究1の結果】

・鳥取県大山町の結果 (中島):鳥取県大山町住民466名 (男146名、女320名、平均年齢69.8歳)を対象とし栄養調査とともにMMSEによる認知機能スクリーニング検査と血中ビタミン濃度を含む各種血液検査を測定し、今年度は特にMMSE値と血液検査値との関連性を検討した。MMSEを高得点から低得点にH (28-30)、M (25-27)、L (21-24)の3群に分けたところ、L群では他の群に比して、総ホモシステインが有意に高く、ビタミンCおよびEが有意に低かった。オッズ比の検討では、認知機能とビタミンCおよびEは正の相関を示し、総ホモシステインとは負の相関を示した。すなわち、L群、M群、H群になるに従いビタミンCとEが高くなり、総ホモシステインは低下した。この傾向は年齢、性別による補正後も同様であり、日本人の高齢者の認知機能と血清ビタミンC、Eおよび血清総ホモシステイン濃度との関連性が示唆された。

・秋田県の結果 (苗村):赤血球膜の脂肪酸組成が軽度痴呆者のMRI上の特徴である側脳室拡大と白質崩壊の所見といかなる関係を持つかを解析した。軽度痴呆患者群114名 (平均年齢:64.7 \pm 8.2歳、MMSE:25.6 \pm 6.1点)を対象とした。(1)側脳室系の拡大のある群では脳質拡大のない群に比してEPA、DHA、ドコサペンタエン酸 (DPA)などのn-3系多価不飽和脂肪酸が有意に低下していた ($p < 0.01-0.05$)。(2)この所見は、側脳室下角の拡大ともほぼ当てはまったが、第

3脳室の拡大とは明確な関連はなかった。(3)白質周辺部のT2高信号域とは、EPAとオレイン酸の減少、およびジホモγリノレン酸(DHLA; 20:3/n-6)とベヘン酸(22:0)の増加が相関した。これに対し、(4)前頭葉萎縮ではEPAとDHAが増加傾向を示し、(5)側頭葉萎縮では24:0の飽和脂肪酸とDHLAが増加傾向を見せた($p < 0.05$)。以上の結果は、側脳室の拡大と白質周辺部のT2高信号化にはn-3系の不飽和脂肪酸の減少が意味を持ち、膜の脂肪酸組成と脳障害所見との間に重要な関連のあることが示されたが、その背後に「食生活と痴呆」という大きな問題があることが示唆された。大脳皮質の萎縮では側脳室拡大とは逆の関係になっていた点の意義付けについてはさらに検討を要する。

・新潟県の結果(宮永):新潟県南魚沼郡大和町の住民を対象として、栄養調査、心理テスト、画像検査、血液検査を実施し、それぞれの関連性を検討した。栄養調査及び心理検査の実施は311名、血液検査は43名に実施した。その結果、MMSEと逆相関したのは食事の不規則性及び脂質(中性脂肪とLDLコレステロールの高値)であった。

・栄養学的解析の結果(佐々木):地域及び医療機関で行った栄養調査票から栄養価計算を行い、個人結果を返却するシステムを完成させるとともに、MMSEスコアと栄養素・食品群摂取量との関連を検討した。解析した人数は、512人(男144、女368)だった。男性では、動物性たんぱく質/植物性たんぱく質比が高く、不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸比、n-6系脂肪酸/n-3系脂肪酸比が低いほど、MMSEスコアが高かった($p < 0.05$)。女性では、鉄摂取量が高い群でMMSEスコアが低い傾向が認められた他は、有意な栄養素はなかった。これらの結果は、食事因子と認知機能には性差があり、男性においては日本人に多かった脳卒中と共通する危険因子の存在が示唆されたが、より詳細な検討にはさらに対象者数を増やす必要がある。

【研究3の結果】

・栄養学的介入の結果(植木):栄養指導を行った総数は59例で、うちMMSEで23点以下のアルツハイマー病群36例(72.8±8.1歳)、24-27点のMCI群が15例(66.8±10.3歳)、VD群8例(71.5±9.8歳)であった。栄養指導は初回と1年後に、認知機能評価は栄養指導前、指導後3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、それ以降は半年ごとに評価した。

栄養指導によりアルツハイマー病では1年後まで追跡した8例中5例でMMSE得点が改善し、全体では平均2.4±4.1点改善した。MCIでは6ヶ月まで追跡し12例中6例が改善し、全体では平均0.3±2.5点改善した。VDでは1年後まで追跡した4例中2例が改善し、全体では平均0.8±2.2点改善した。

GDSによるうつの評価では、アルツハイマー病では1年後の時点で8例中2例が改善し、3例で効果が持続した。MCIでは6ヶ月後の時点で12例2例が改善、9例で効果が持続した。VDでは1年後の時点で3例とも効果が持続した。

DADによる日常生活動作の評価では、アルツハイマー病では平均得点が22.7±10.0点から1年後に29.0±10.3点と6.3点改善した。MCIでは35.2±6.5から6ヶ月後に36.2±5.6点に1.0点改善した。しかし、VDでは24.3±10.8点から1年後に19.8±13.8点に4.5点悪化した。

以上の栄養学的介入結果とは別に、アルツハイマー病患者では糖分過剰摂取例が多く、また75g GTTにおいてインスリン過剰分泌を認めた。アルツハイマー病では血管因子の関与が重視されてきているが、インスリン過剰分泌ないしはインスリン抵抗性はやはり血管因子の関与を示唆するものであり、新たな栄養学的介入の指標を与えるものと期待される。

・基礎研究の結果(池田)

加齢とともに老人班が出現するトランスジェニック

マウスを、n-3系脂肪酸含有飼料あるいはn-6系脂肪酸含有飼料で飼育した場合に老人斑の出現が抑制あるいは増加するのかを定量的に検討した。予想に反し、n-3系脂肪酸含有飼料で飼育したマウスではn-6系脂肪酸含有飼料で飼育したマウスに比して老人斑の出現が有意に増加していたがその意義付けについては不明である。

D. 考察

アルツハイマー病と食事栄養に関する研究が増加しており、ビタミンB群や葉酸欠乏と高ホモシステイン血症の問題、野菜と果物の摂取による予防、酸化ビタミン（ビタミンE、ビタミンC）欠乏、魚の摂取による予防、アルツハイマー病発症前の体重減少の問題、エネルギー摂取過剰と活性酸素の問題などが論じられている。また、栄養と脳の老化の研究については国際的にはInternational Academy of Nutrition and Aging (IANA) が設立され、ヨーロッパにおいてはEuropean Alzheimer's Disease Consortium (EADC) との共同研究が活発である。このように、今後の高齢者社会においては栄養の問題は身体のみならず脳の健康維持にも重要な分野になると考えられる。

本研究班の成果として、血中ビタミンCとビタミンEの濃度が低いほど、および総ホモシステイン濃度が高いほど認知機能が低かった点はこれまでの報告と同様に酸化ビタミン摂取の重要性を示すとともに、ホモシステイン血症が痴呆と関連することを示すものであり、葉酸代謝を含め栄養指導の指標として重要である。一方、実際に摂取した食事と認知機能との関連では性差を認め、特に男性では動物性脂肪の摂取過多が認知機能低下に関連していた。この点は食行動の調査において男性ではエネルギー摂取過剰例が多く、女性では小食が多い点と関連するとも考えられる。栄養指導においては、個人別の問題点の把握が重要であり、また性差を考慮する必要があることを示している。食品や栄養素と認知機能との関連では、一般にどのような食品や栄養素が“頭を良く

するか”という問題の立て方をされがちであるが、本研究で求めているのはどのような食事傾向が将来疾患の発症に関連するかという点である。この意味では研究2による前向き調査の結果が最も重要になる。

赤血球膜の脂肪酸組成特にn-3系多価不飽和脂肪酸の減少とMRI画像による脳室拡大とが相関していた。これまでコレステロールと脳萎縮が注目されていたが脂肪酸の方がコレステロールより良く相関するという今回の結果は極めて興味深いものである。この結果の真の意味については今後さらに検討を要するが、赤血球膜の分析という臨床的に測定可能な指標を提示した点に大きな意味がある。

アルツハイマー病患者が過剰な糖分摂取を好み、高インスリン血症ないしはインスリン抵抗性があるという結果はアルツハイマー病の病態が脳血管性痴呆ときわめて近縁のものであることを示している。今後は、痴呆の予測への応用、治療への応用を目指しさらに検討を加えなければならない。

栄養学的介入は認知機能、うつ度、日常生活動作を改善させた。元来栄養学的介入は痴呆の一次予防に効く可能性があると考えられていたが、いったん発症してしまった患者に対しても有効な点は重要な所見である。しかし、記憶力そのものが改善する症例は少なく、大半の患者では現状維持である点が限界と考えられるがドネペジルによる薬物治療と比しても遜色ない結果ともいえる。今後さらに対象数を増やすとともに、効果がどこまで持続するかを検討しなければならない。また、栄養学的介入には家族の協力が不可欠である。

基礎実験の結果に関しては解釈が難しく、酸化物質の添加など飼料の条件をさらに検討する必要がある。

E. 結論

高齢者の食事栄養は認知機能に関連し、特にビタミンC、Eなどの酸化物質が重要である。また、血清ホモ

システイン濃度は認知機能低下に関連していた。食品栄養素では男性で多価不飽和脂肪酸の n-6/n-3 比が低いほど認知機能が良かった。赤血球膜の脂肪酸分析では n-3 系多価不飽和脂肪酸が低いほど脳室拡大が顕著であった。アルツハイマー病患者の食行動では糖分摂取過剰が多く認められ、その背景にインスリン抵抗性があると考えられた。また、栄養学的介入は1年間にわたり、認知機能を維持した。次年度はこれらの所見をさらに検討するとともに、前向き調査の結果によって最終的な結論を得る予定である。

F. 健康危険情報：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム

主任研究者 植木 彰 自治医科大学附属大宮医療センター 神経内科教授

研究協力者 大塚美恵子 自治医科大学大宮医療センター 神経内科講師

佐藤 敏子：自治医科大学大宮医療センター 栄養部室長・管理栄養士

研究要旨 アルツハイマー病 36人、軽度認知機能障害（MCI）15人、脳血管性痴呆（VD）8人に対し栄養学的介入を行い認知機能、うつ、日常生活動作に対する影響を1年後まで追跡評価した。栄養学的介入の基本方針としては偏食・小食・過食などの食行動の是正、菓子類など糖分過剰摂取の是正、週6回の魚の摂取、毎日最低でも一回、緑黄色野菜を二回、ビタミンCを多く含む果物一回食べるよう指導した。また、全例に野菜ジュースを毎日400ml飲むように指導した。この方法によって、ビタミンB群や抗酸化物の必要摂取量が保たれ、不飽和多不飽和脂肪酸のn-6/n-3比が3.0程度を維持できることが計算上確認された。栄養指導によりアルツハイマー病群では1年後まで追跡した8例中5例でMMSE得点が改善し、8例全体の平均では2.4±4.1点改善した。MCI群では6ヶ月までの評価であるが12例中6例が改善し、12例全体の平均では0.3±2.5点改善した。VD群では1年後まで追跡した4例中2例が改善し、4例全体の平均では0.8±2.2点改善した。GDSによるうつの評価では、アルツハイマー病群では1年後の時点で8例中2例が改善し、3例で効果が持続した。MCI群では6ヶ月後の時点で12例2例が改善し、9例で効果が持続した。VD群では1年後の時点で3例とも効果が持続した。DADによる日常生活動作の評価では、アルツハイマー病群では1年後には平均得点が22.7±10.0点から29.0±10.3点と6.3ポイント改善した。MCI群では6ヶ月後に平均得点が35.2±6.5から36.2±5.6点に1.0ポイントあがった。しかし、VD群では1年後に平均得点24.3±10.8点から19.8±13.8点に4.5ポイント悪化した。以上のように栄養学的介入は痴呆を発症した後からでもある程度改善効果を期待できるものである。また、アルツハイマー病、MCI、脳血管性痴呆に関係なく痴呆患者ではインスリン抵抗性が認められ、あらたな治療目標になる可能性がある。

A. 研究目的

いったん痴呆を発症した患者において、食行動異常を是正し、これまで認知機能の低下に関連すると報告されている野菜・果物と魚の摂取を推奨した場合に認知機能、うつ、日常生活動作がどこまで改善するかを検討した。

B. 方法

対象：59人（M 23、F 36）、内訳はアルツハイマー病36人（M 13、F 23）、軽度認知機能障害（MCI）15人（M 6、F 9）、脳血管性痴呆（VD）8人（M 4、F 4）。

栄養学的介入方法の基本方針としては偏食・小食・過食などの食行動の是正、菓子類など糖分過剰摂取の是正をまず行い、同時に食事メニューとして魚を毎日最低でも一回、緑黄色野菜を二回、ビタミンCを多く含む果物一回食べるよう指導した。また、独居など食事

の用意がうまくできない場合など野菜を十分摂取できない場合が多いことを考慮し、全例に対して野菜ジュースを毎日 400 ml 飲むように指導した。この方法によって、ビタミンB群や抗酸化物の必要摂取量が保たれ、不飽和多可脂肪酸のn-6/n-3比が3.0程度を維持できることが計算上確認されている。栄養指導が守られているか、なかのコンプライアンスを測る資料として簡易な食事チェック票を作成し、患者が実際に食事指導を守ったかどうかを家族に記録してもらった。認知機能の評価にはMMSE (Mini-mental State Examination)、うつ度の評価にはGDS (Geriatric Depression Scale)、日常生活動作の評価にはDAD (Disability Assessment for Dementia)を用いた。能評価は栄養指導前、指導後3ヶ月後、6ヵ月後、1年後、それ以降は半年ごとに外来受診時に評価した。

C. 研究結果

1 栄養学的介入

栄養指導を行った総数は59例で、うちMMSEで23点以下のアルツハイマー病群36例(72.8±8.1歳)、24-27点のMCI群が15例(66.8±10.3歳)、VD群8例(71.5±9.8歳)であった。栄養指導は初回と1年後に、認知機能評価は栄養指導前、指導後3ヶ月後、6ヵ月後、1年後、それ以降は半年ごとに評価した。

栄養指導によりアルツハイマー病群では1年後まで追跡した8例中5例でMMSE得点が改善し、8例全体の平均では2.4±4.1点改善した。MCI群では6ヶ月までの評価であるが12例中6例が改善し、12例全体の平均では0.3±2.5点改善した。VD群では1年後まで追跡した4例中2例が改善し、4例全体の平均では0.8±2.2点改善した(図1)。

GDSによるうつの評価では、アルツハイマー病群では1年後の時点で8例中2例が改善し、3例で効果が持続した。MCI群では6ヶ月後の時点で12例2例が改善、9例で効果が持続した。VD群では1年後の時点で3例

とも効果が持続した(図2)。

DADによる日常生活動作の評価では、アルツハイマー病群では1年後には平均得点が22.7±10.0点から29.0±10.3点と6.3ポイント改善した。MCI群では6ヶ月後に平均得点が35.2±6.5から36.2±5.6点に1.0ポイントあがった。しかし、VD群では1年後に平均得点24.3±10.8点から19.8±13.8点に4.5ポイント悪化した(図3)。

図1 認知機能の変化

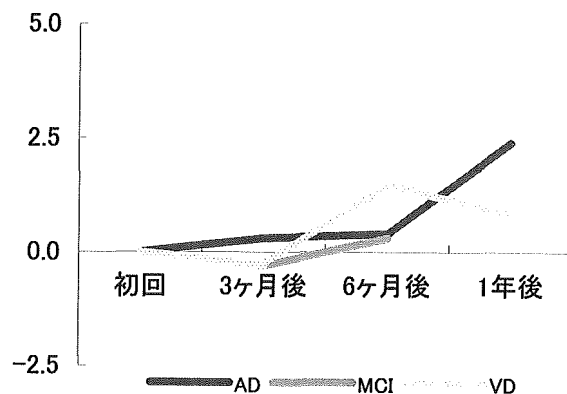


図2 うつ度の変化

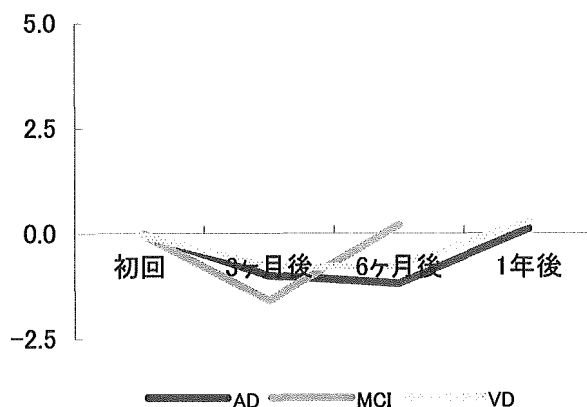
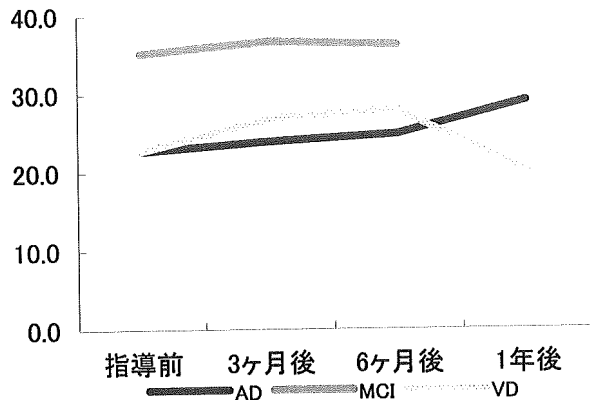


図3 DADの変化



2 アルツハイマー病と高インスリン血症

アルツハイマー病患者では当分摂取過剰を認め、次のようなきわめて特異的な食行動異常を示す。

91歳女性：甘いものが好きで常にアメをなめ、お菓子を大量に食べる。

79歳女性：若い頃より甘いものが好きで、おはぎなら5個くらいは食べた。コーヒーにはいつも砂糖をスプーンで3〜4杯入っていた。

73歳女性：若い頃より甘いものや揚げ物を大変好んだ。発症してからは納豆やシチューにも砂糖をかけた。

78歳女性：和菓子なら6個くらいは平気で食べた。コーヒーには砂糖を大量に入れ、トコロテンにも砂糖をかけ、1時間に一回は必ずアメをなめている。

70歳女性：アメを1日中なめ、アイスキャンディーが好きで1日に5、6本は食べる。

以上のような食行動異常がありながら糖尿病に罹患しないことを明らかにする目的で、75g GTTによる糖負荷試験を行った。この結果、図4で見るとくアルツハイマー病、MCI、脳血管性痴呆、正常対照間で血糖曲線はまったく差がなかった。しかし、図5で示されるイン

スリン分泌を見ると、アルツハイマー病、MCI、脳血管性痴呆の3群とも対照に比して有意にインスリン分泌量が高かった。

図4 75g GTTによる血糖曲線

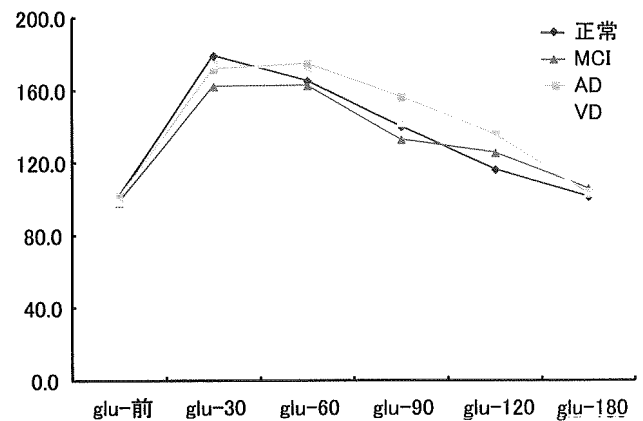
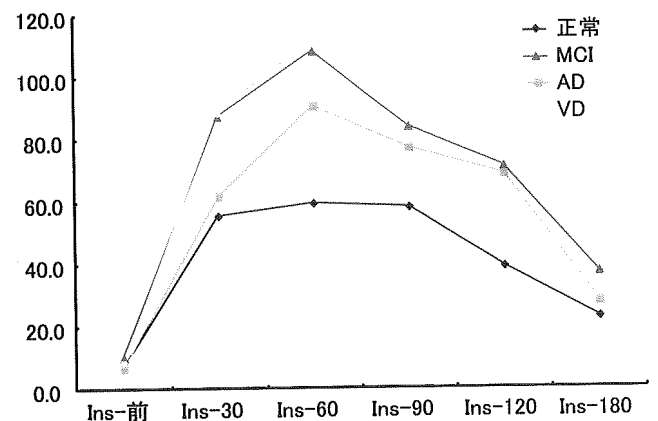


図4 75g GTTによる血清インスリン値



D. 考察

栄養学的介入による痴呆治療効果は薬物治療と遜色のないものであり、栄養学的介入は痴呆の一次予防だけでなく、痴呆を発症していてもあきらめる必要はなく、試みる価値のある非薬物療法の一つと考えられる。われわれが栄養指導の基本としたのは、砂糖の過剰摂取を抑えること、野菜ジュースを1日400ml摂取することと、および週6回の魚を摂取することであるが、この方式は現在アルツハイマー病予防で証明されてい

る食品を全てカバーしている。しかし、この方式の妥当性に関してはさらに検討を要する。また、長期効果についても検討しなければならない。しかし、栄養学的介入によって記憶そのものが回復した例は少数であり限界もある。また、家族の協力が絶対的に必要である。

アルツハイマー病に限らず、MCI、脳血管性痴呆ではインスリン抵抗性があり、脳血管性痴呆でもっとも顕著であった。この点はアルツハイマー病に血管性の危険因子があるとする最近の考え方とよく一致するものである。また、MCIの段階でも同様の異常があることは早期介入への道を開くものと期待される。

E. 結論

栄養学的介入はアルツハイマー病患者の認知機能、うつ、日常生活動作を最低1年間維持した。アルツハイマー病、MCI、脳血管性痴呆に共通してインスリン抵抗性を認め、脳血管性痴呆で最も顕著だった。この結果はアルツハイマー病にも血管因子が関与することを示すとともに、インスリン抵抗性改善は今後の新たな栄養学的介入の目標になると考えられる。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. Shibata N, Ohnuma T, Takahashi T, Baba H, Ishizuka T, Otsuka M, Ueki A, Nagao M, Arai H: The effect of IL4 +33C/T polymorphism on risk of Japanese sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2002; 323(2): 161-163
2. Shibata N, Ohnuma T, Takahashi T, Baba H, Ishizuka T, Otsuka M, Ueki A, Nagao M, Arai H. Effect of IL-6 polymorphism on risk of Alzheimer

disease: genotype-phenotype association study in Japanese cases. *Am J Med Genet.* 114:436-9, 2002 .

3. Otsuka M, Yamaguchi K, Ueki A: Similarities and differences between Alzheimer's disease and Vascular Dementia from the Viewpoint of Nutrition. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* Vol.977, 2002, pp155-161
4. 山嶋哲盛、吉田真奈美、船橋一彦、松井三枝、越野好文、東間正人、長澤達也、植木 彰、大塚美恵子、青木省三、伊室伸哉、森 則夫、武井教使、星野良一、三辺義男、難波吉雄、難波真弓、吉良潤一、大八木保政、原岡 襄、秋吉治朗、三浦伸義、木村慎吾、松下正明：「アーバンス（RBANS）」神経心理テストによる高次脳機能評価。 *脳神経* 54: 463-471, 2002
5. 植木 彰、大塚美恵子、山口 潔：パーキンソン病と便秘-水分摂取不足との関連-。 *運動障害* 12: 9-16, 2002

(2) 著書・総説

1. 植木 彰：アルツハイマー病にならない食事。若さの栄養学 若さの栄養学協会 No 111 P 2-9, 2002
2. 大塚美恵子、植木 彰：EPAによる痴呆症状改善効果。食品総合研究所 編「食品の老化抑制機能」、アイピシー出版、東京、PP 253-263, 2001
3. 植木 彰【監修】：健脳食 脳の働きを活発にする食事法 講談社 健康ライブラリー イラスト版 講談社2002. 8. 10

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)
(分担)研究報告書

栄養学的介入による痴呆の予防・治療システムに関する研究

分担研究者 中島健二 鳥取大学医学部脳神経内科教室 教授

研究要旨 平成 14 年度においては鳥取県大山町住民 466 名(男 146 名, 女 320 名, 平均年齢 69.8 歳)を対象とし栄養調査共に Mini-mental State Examination (MMSE)による認知機能スクリーニング検査と血中ビタミン濃度を含む各種血液検査を測定した。今年度は MMSE 値と血液検査値との関連性を比較検討した。MMSE を得点別(H:28-30, M:25-27, L:21-24)の 3 群に分け, 血中ビタミン値および総ホモシステインとの比較においてはビタミン C および E において L 群が各群と比較し低値を, 総ホモシステインにおいては高値を示した。H 群に対する L 群のオッズ比の検討では, ビタミン C, E が用量依存的に低値を, ホモシステインは高値を示し, その傾向は年齢, 性別での補正後も同様の結果であった。わが国における高齢者の認知機能と血清ビタミン C, E および血清総ホモシステイン濃度との関連性が示唆された。

A. 研究目的

当教室では, 鳥取県大山町において 1980 年より継続的に疫学調査を行っている。資料調査, 保健・福祉担当者, 住民からの情報を元に月 1~2 回の健康相談や月 2~3 回の高齢者在宅訪問診査により痴呆性疾患を中心とした神経疾患の疫学調査を行っている。本年度より上記の疫学調査に加え「栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム」の研究課題に取り組む。

鳥取県大山町に在住している 65 歳以上の高齢者に対しての認知機能スクリーニング(Mini-mental State Examination; MMSE)と自己記入式栄養調査票を用いた栄養調査を行い, 各栄養素の摂取量と高齢者の認知機能への影響を明らかにする。また, 認知機能障害を認め栄養調査により栄養学的なアンバランスが見られた対象者については, 栄養学的な介入を行い, 認知機能への影響を評価する。その際, 血中の各種ビタミンやホモシステイン, 脂肪酸分析, 脂質(コレステロールなど)の測定を行

い, 認知機能への影響を評価する。さらに, 住民に対し「栄養と高齢者の認知機能・痴呆」についての啓発活動を行う。これらの活動を通じて, 認知機能障害(痴呆)の早期発見や治療・予防に関し, 地域の保健・福祉担当者や地域で開業する医師(家庭医)への情報の提供と共有をすすめ, 協力し合いながら高齢者の健康維持に役立てることができるシステムを構築する。今年度は MMSE 値と血液成分各種との関連性を検討した。

B. 研究方法

鳥取県大山町在住の住民 466 名(男 146 名, 女 320 名, 平均年齢 69.8 歳)を対象とした(表 1),

表 1. 対象

	例数	平均年齢	平均MMSE値
男性	146	95:146	26.7
女性	320	11:24	26.8
合計	466	11:30	26.7

健康相談(月 1 回), 体操教室, 痴呆予防教室,

在宅訪問診査(月 2~3 回), 住民一般検診などの機会において文書にて同意を得た後, 神経内科専門医により一般理学的, 神経学的診察を行うとともに MMSE を行った. MMSE を得点別(H:28-30, M:25-27, L:21-24)の 3 群に分け, 同時に行った各種血液検査値および赤血球脂肪酸分画値との関連性を検討した.

C. 研究結果

表 2 のごとく一般血液検査各平均値と MMSE 各群との明らかな差は認められなかった.

表 2.血液成分比較 1

	H	M	L
TC	210	204	197
TG	139	135	140
HDLC	61.3	58.9	56.1
GOT	24.1	26.2	26.4
GPT	20.9	23.7	30.9
◎GTP	20.4	23.7	30.9
Cr	0.87	0.86	0.78
UA	4.81	5.06	5.22
HbA1c	4.45	4.68	4.98

N.S. by ANCOVA

血中ビタミン値および総ホモシステインとの比較においてはビタミン C および E において L 群が各群と比較し低値を, 総ホモシステインにおいては高値を示した(表 3).

表 3. 血液成分比較 2

	H	M	L
ビタミンC	8.74*	8.16	6.84*
ビタミンB6	25.71	20.84	24.69
ビタミンB12	795.6	753.4	603.1
ビタミンE	1.19	1.12*	0.98*
葉酸	11.73	10.80	10.83
総ホモシステイン	8.25**	9.43	10.09**

* $p < 0.01$ ** $p < 0.05$ ANCOVA post hoc test

H 群に対する L 群のオッズ比の検討(年齢, 性別補正後)では, ビタミン C, E が用量依存的に低値を, ホモシステインは高値を示した(図 1, 2, 3).

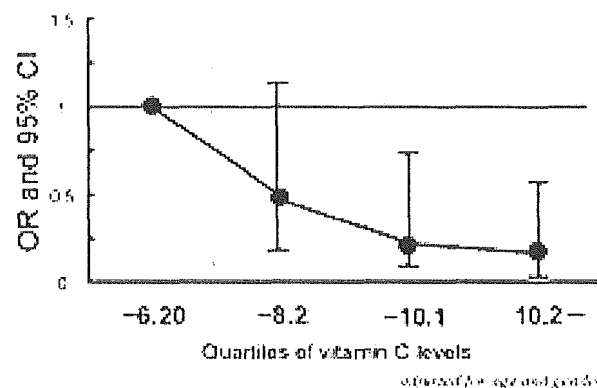


図1.Odds比検定(ビタミンC) H群 v.s. L群

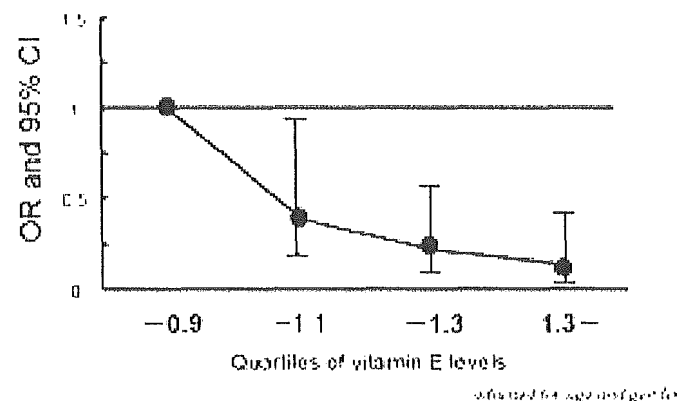


図2.Odds比検定(ビタミンE) H群 v.s. L群

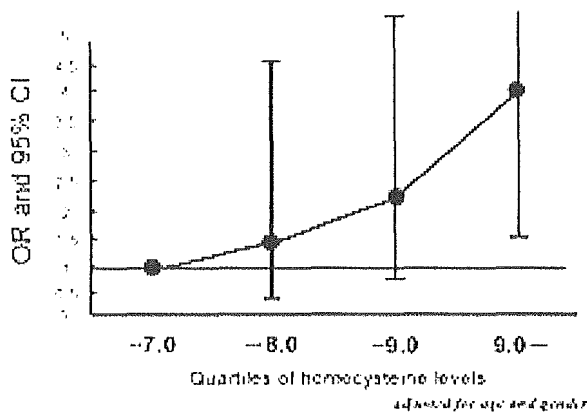


図3. Odds比検定(総ホモシステイン) H群 v.s. L群

MMSE 各群と赤血球脂肪酸濃度の各平均値との間には明らかな差は認められなかった(表4)。

表4. 赤血球脂肪酸濃度比較

	H	M	L
EPA/AA	0.27	0.22	0.27
DHA/AA	0.83	0.72	0.78
n6/n3	1.70	1.94	1.72
PUFA	22.89	22.51	23.17
AA/PUFA	0.39	0.42	0.40

N.S. by ANCOVA

D. 考察

本年度の結果において欧米での報告と同様に高齢者の認知機能と血清ビタミン C, E および血清総ホモシステイン濃度との関連性が示唆された。今後、自己記入式栄養調査票との関連性を検討し、定期的に追跡調査を行い、認知機能低下の進行との関連性を検討する必要があると考えられた。

E. 結論

わが国における高齢者の認知機能と血清ビタミン C, E および血清総ホモシステイン濃度との関連

性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Wakutani Y, Kowa H, Kusumi M, Nakashima K. The regulatory region polymorphisms of MTHFR gene are not associated with Alzheimer's disease in a Japanese population. *Neurobiol Aging* (in press)
2. Kusumi M, Ishizaki K, Kowa H, Adachi Y, Takeshima T, Sakai F, Nakashima K. Glutathione S-transferase polymorphisms: susceptibility to migraine without aura. *Eur Neurol* (in press)
3. Nakaso K, Yasui K, Kowa H, Kusumi M, Ueda K, Yoshimoto Y, Takeshima T, Sasaki K, Nakashima K. Hypertrophy of IMC of carotid artery in Parkinson's disease is associated with levodopa homocysteine, and MTHFR genotype. *J Neurol Sci* (in press).
4. Yasui K, Nakaso K, Kowa H, Takeshima T, Nakashima K. Levodopa-induced hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Sca* (in press)
5. Wakutani Y, Kowa H, Kusumi M, Yamagata K, Wada-Isoe K, Adachi Y, Takeshima T, Urakami K, Nakashima K. Genetic analysis of vascular factors in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2002; 977: 232-238.
6. Mori M, Adachi Y, Mori N, Kurihara S, Kashiwaya Y, Kusumi M, Takeshima T,

- Nakashima K. Double-blinded crossover study of branched-chain amino acid therapy in patients with Spinocerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 2002; 195: 149-152.
7. Ishizaki K, Mori N, Takeshima T, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Yasui K, Kowa H, Nakashima K. Static stabilometry in patients with migraine and tension-type headache during a headache-free period. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002; 56:85-90.
 8. Kurihara S, Adachi Y, Wada K, Awaki E, Harada H, Nakashima K. An epidemiological genetic study of Charcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 246-250.
 9. Shouji M, Adachi Y, Nakashima K et al. Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: a large scale multicenter study by a Japanese study group. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 363-370.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

「栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム」

分担研究者 苗村育郎 秋田大学保健管理センター教授

研究協力者

菅原純哉;秋田大学精神科学教室助手

武村尊生;秋田大学精神科臨床心理士

木村京子;平鹿総合病院管理栄養士

研究要旨;今年度は赤血球膜の脂肪酸組成が脳のMRI所見といかなる関係を持つかを中心に解析した結果を述べる。軽度痴呆者に多く認められるMRI上の所見を逐一検討した結果、有意な関連を示したのは、側脳室拡大と白質崩壊の所見であった。

軽度痴呆患者群 114 名(平均年齢:64.7±8.2 才、MMSE:25.6±6.1 点)を対象として、MRI の異常所見の有無と赤血球膜の脂肪酸組成の変化とを対比検討した。その結果、(1)側脳室系の拡大のある者では EPA(エイコサペンタエン酸)、DHA(ドコサヘキサエン酸)、DPA(ドコサペンタエン酸)などの n-3 系脂肪酸が対象群に比べて有意に低下していた($p<0.01\sim 0.05$)。(2)この所見は、側脳室下角の拡大にもほぼ妥当したが、第3脳室の拡大については、明確な関連は得られなかった。また脳室拡大と関連して、(3)白質周辺部の T2 high intensity の所見を検討したところ、EPA とオレイン酸の減少、および DHLA(20:3/n-6:ジホモγリノレン酸)とベヘン酸(22:0)の増加が認められた。

これに対し、(4)前頭萎縮では EPA と DHA が増加傾向を示し、(5)側頭萎縮では 24:0 の飽和脂肪酸と DHLA が増加傾向を見せた($p<0.05$)。以上から、大脳皮質系の萎縮とは異なり、側脳室系の拡大には n-3 系の不飽和脂肪酸の減少が意味を持ち、白質周辺部の T2 高信号化とも連動する可能性が示された。結果として、膜の脂肪酸組成と脳障害所見との間に重要な関連のあることが見いだされたことで、その背後に「食生活と痴呆」という大きな問題があることが示唆された。

A. 研究目的

本研究では初老期および高齢期の痴呆を予防する目的から、痴呆に至る前の被検者を対象として危険因子を同定し、これを制御あるいは改善することを目指している。とりわけ、諸種の生活習慣病に焦点を当て、食生活を中心として栄養学的要因を改善することにより、脳障害と痴呆を改善することを目指した。今年度は、脂肪酸

の持つ意味について MRI 所見との関連検討した。これまでにこのような検討は行われておらず、今回、軽度の痴呆(MCI;mild cognitive impairment)の患者を対象として赤血球膜の脂肪酸組成の詳細な分析を行い、各分画と MRI 所見との対比を行うことができた。

B. 研究方法

対象は、秋田県内の総合病院の精神科外来

に通院している患者のうち、(1)65±5才の者を主たる対象群とし、(2)長谷川式痴呆スケール(HDS)およびMMSEによって、軽度の脳機能低下であることが判明した者を中心として構成された。HDS または MMSE が26点前後の者がその主たる標的群であるが、それより良いものや悪い者も比較のために混えてある。

本調査は、各病院の倫理委員会の許可を得た上でを行い、各被検者には書面にて説明したうえで同意書に署名してもらい、採血や生活調査、アンケートや病歴データ、MRI の知見の利用などを行った。また食事や生活のアンケートと脂肪酸とビタミンの分析以外は、すべて治療上の合理的必要性により行われたデータを用いており、本研究のための薬剤の投与や生活の統制は行っていない。

MRI はエントリー前後に撮影されたものを、既報(関連文献1~3)で報告した規準に従って視察で Grade 判定した(各々Grade0~4)。皮質の萎縮や脳室拡大は判定しやすいが、白質の変化については我々は独自の所見判別を用いてきた(同1)。今回の白質解析では、高血圧の影響をなるべく減らすために、白質周辺部分あるいは皮質直下の所見を取り上げて解析した。この部分には、高血圧の影響は脳障害の早期には及びにくく、T2 high intensity の点状(MS:marginal spot)あるいは斑状(ML: marginal leukoaraiotic area)と我々が呼ぶ所見を判別しやすいからである。これらもその程度により、Grade0~4 で入力したものをを用いた。

赤血球膜の脂肪酸の分析は、既報で報告した方法を用い、絶対値ではなく、測定した脂肪酸全体の中の割合(%)で表したものを、各々の項目についてほぼ正規分布しているか否かを確認した上で統計解析した。微量な成分については、測定感度以下になることもあり、これらは

測定値0のケースが増加して正規分布から大きくはずれるので検定に不適であり、今回の議論の対象とはしていない。

C. 研究結果

1) 側脳室拡大

側脳室拡大の検定では欠測値のある者を除き、64歳以上の者、合計67例で比較した。側脳室前角、体部、後角がほぼ均等に拡大する所見を有する者を第2群(G2:23例)、そのような所見が無い者を第1群(G1:44例)とし、両群間でt検定を行った。背景データとしては過剰な飲酒や喫煙をも含め、年令とHDS 以外は両群間で有意差がないことを確認している。

MMSE では両群に有意差はないが、HDS では側脳室拡大群が低く(25.2±5.74 vs 22.1±8.21)5%水準の有意差を示した。HDS も調整することは可能であるが、t 検定ではやや恣意的に人数を減らす結果となり信頼性が低下するので、このままで結論を示した。

以上を前提に、赤血球膜脂肪酸分析の結果を示すと、対象群で1%以上を占めるものの内、有意差を示したのは EPA(エイコサペンタエン酸:20:5/n-3)、DPA(ドコサペンタエン酸:22:5/n-3)、および DHA(ドコサヘキサエン酸:22:6/n-3)であり、いずれもn-3系の多価不飽和脂肪酸であった。アラキジン酸(20:0)は量的には少ないが、ほぼ正規分布しており、意味を持つ可能性がある(p<0.05)。次に、アラキドン酸(20:4/n-6)に有意差がないので、アラキドン酸(AA)で基準化したEPA/AA、DHA/AAなどの値も有意差を持って脳室拡大群で低下しているのは以上の議論からして当然であろう。ステアリン酸(18:0)やオレイン酸(18:1/n-9)などの、膜に多量に存在する他の脂肪酸についても有意差が見られないので、結局、EPA、DHA、DPAという、

n-3 系の不飽和脂肪酸の低下が重要な結果であり、n-6/n-3 比の上昇もこのことの反映であると考えられる。側脳室拡大群には平均値で EPA:23%、DHA:12%、DPA:13%の低下があり、測定可能な赤血球膜脂肪酸の合計 10%~13%を占めるこれらの n-3 系脂肪酸の低下が膜の性状を変えている可能性がある。

2) 白質周辺部の変化

白質周辺部の点状の T2 high intensity 所見(以下 MS)は、2群間の平均年齢の有意差をなくすために、脳室拡大所見よりも1才繰り上げて65歳以上の群、計61例(あり:36例、なし:25例)を対象として t 検定を行った。性別、年齢のほか過剰飲酒や高血圧の頻度にも両群間で有意差はないが、高脂血症は MS 所見ありの群で有意に多く(p=0.006)、MS が脂質関連の所見であるという我々の従来からの見解と矛盾しない結果であった。またこの場合には HDS と MMSE には両群間に有意差はなかったため、MS 所見単独では両テストに現れるような精神機能低下に大きな寄与をなさないことをも示唆している。

MS 群で EPA が有意に低下(p=0.008)しているのは側脳室拡大と同じであるが、DHA、DPA の有意な変化はなく、飽和脂肪酸であるベヘニン酸(22:0)が増加し(p<0.05)、逆に一価の飽和脂肪酸であるオレイン酸(18:1/n-9)は減少していた(p<0.05)。さらにアラキドン酸(AA)は有意とは言えないわずかな上昇傾向にとどまるが、DHHLA(20:3/n-6)の有意な上昇が見られた。この n-6 系多価不飽和脂肪酸は全体の約1%を占め、ややいびつではあるが正規分布に近い形をしているので、一応有意な所見と見なした。これらの結果として、側脳室拡大の時と同様に、EPA/AA、DHA/AA 比などは低下し、n-6/n-3 比は有意に上昇する(p<0.05)と見なされた。

結局、EPA などの n-3 系の不飽和脂肪酸の

n-6 系に対する相対的減少という点は側脳室拡大の場合と共通している。しかし側脳室拡大の場合と明らかに異なるのは、白質 MS ではベヘニン酸が増加し、オレイン酸が減少していたということである。

次に T2 high の斑状の局面(ML)についても同様な解析を行った。年齢と性別を合致させるために、65才から76才までの群に限定し、計56名(39:17 例)で t 検定を行った。この結果、ML 群でも EPA とオレイン酸が低下していた(p<0.05)。アラキドン酸で標準化した値も EPA/AA が有意差を示した(p<0.05)。これは上記 MS の解析結果の一部と合致し、少なくとも矛盾するものではない。

3) 前頭萎縮

大脳皮質萎縮の代表的所見である前頭萎縮について、同様な方法で赤血球膜脂肪酸との比較を行った。年齢と性別を調整(63歳以上)して前頭萎縮 Grade1 以上の所見の有無で脂肪酸組成を比較したところ、前頭萎縮群では EPA と DHA が p<0.05 で増加する傾向が認められた。これは脳室拡大とは逆の傾向であり、高脂血症と関連の深い前頭萎縮では、n-3 系不飽和多価脂肪酸が増加傾向にある可能性を示している。ただし、今回のデータでは有意水準は高くはなく、年齢調整の仕方によっては比較的容易に p<0.05 水準を割ることもあり得た。その他の脂肪酸には特徴的な所見がみられなかった。

4) 側頭萎縮

側頭萎縮 Grade1 以上の群について、63歳以上で赤血球膜脂肪酸分画との関わりを検討したところ、年齢性別などに有意差はなく、リグノセリン酸(24:0 の飽和脂肪酸)と DHHLA(20:3/n-6 の n-6 系不飽和脂肪酸)のみが増加傾向を見せ(p<0.05)、その他には変化がなかった。これは前頭萎縮とも異なる結果であった。

D. 考察

著者らはこれまでに、MRI の各種所見の背景に様々な生活習慣病があることを指摘してきた(関連文献 1-4)。

1) 脳室拡大の問題

しかしこれまでのところ、脳室系の拡大に対応する確かな因子は AL 過飲者の脳萎縮以外には判明しておらず、大きな問題として残されていた。今回のデータでは、比較的高齢の軽症痴呆群(MCI)に限って比較検定を行った結果、EPA、DHA、DPA を代表とする n-3 系多価不飽和脂肪酸にほぼ限定して低下所見を認めた。これらの脂肪酸は、従来から動脈硬化や発癌の予防に効果があると報告され、また植木らはアルツハイマー型痴呆との関連をも指摘してきた。これら n-3 系の多価不飽和脂肪酸が不足すれば、細胞膜の硬化や機能低下が起きると言われており、このことが脳の形態変化と機能低下に関連してくる可能性は否定できない。

赤血球膜の脂肪酸は、血中脂肪酸と比べれば細胞に取り込まれて代謝あるいは構造化される成分を表現していることには間違いないが、神経細胞自体あるいは神経鞘のミエリン成分とどのような関係にあるのかについてはよくわかっていない。スフィンゴミエリンなどは n-3 系ではなく、n-6 系の不飽和脂肪酸から合成されると言われており、n-6 系に減少が認められることも仮説的には考えられたが、今回の結果では n-6 系の変化は、側頭萎縮群でむしろ増加傾向にあることが見られただけであった。また、前頭萎縮群では、ほ乳類脳のリン脂質における重要な成分である n-3 系不飽和脂肪酸の DHA が増加傾向にあり、萎縮から想定される減少とは逆の結果を示していた。

2) 白質の変化の問題

髄鞘の形成と崩壊の過程は脂肪性分の変

化でもあり、MRI が敏感に検出する対象である。乳幼児期とならんで老年期にも大きな変化が現れるが、老年期ではとりわけ希薄化(低信号化)がゆっくり進行するので、局所的な所見がない限りは定量化することも難しい。しかし今回扱った MS と ML という所見については比較的判読しやすく、以前から我々は高脂血症者の脳における特徴的所見として、コレステロールとの関係を論じてきた。

今回の結果では、MS 所見群で EPA とオレイン酸が低下し、飽和脂肪酸であるベヘニン酸と、DHLLA など n-6 系不飽和脂肪酸の一部が増加していた。EPA の低下と n-6 系不飽和脂肪酸の増加は、n-6/n-3 比の上昇という点では側脳室拡大の場合と同じ傾向としても解釈できるが、その他の所見(オレイン酸の低下とベヘニン酸の増加)の意味を単純に解釈することは今のところ困難であり、今後さらに詳しい検討が必要である。例えば、オレイン酸は白質 MS 所見では低下するが、側脳室拡大では変動を示さない。膜に大量に存在するオレイン酸の減少が、白質の変性にはつながっても、それだけでは側脳室は拡大しないということかもしれない。

E. 結論

(1)側脳室系の拡大のある者では EPA、DHA、DPA などの n-3 系脂肪酸が対象群に比べて有意に低下していた($p < 0.01 \sim 0.05$)。この所見は、側脳室下角の拡大にもほぼ妥当したが、第3脳室の拡大については、明確な関連は得られなかった。

(2)白質周辺部の T2 high intensity の所見を検討したところ、EPA とオレイン酸の減少および DHLLA とベヘニン酸(22:0)の増加が認められた。

(3)前頭萎縮では EPA と DHA が増加傾向を示し、側頭萎縮では 24:0 の飽和脂肪酸と DHLLA