

が増加傾向を見せた($p < 0.05$)。これらの結果は、食事の脂質成分が脳障害と痴呆とに密接な関連を有していることを示唆する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- a. 苗村育郎、菅原純哉、後藤優子、武村尊生；物忘れ外来のための予備知識—痴呆と飲酒。精神科治療学17:315-325, 2002
- b. 苗村育郎、菅原純哉:脳血管うつ状態の危険因子。小林祥泰 編著「脳血管うつ状態の病体と診療」pp.47-64,メディカルレビュー社, 2001
2. 学会発表
 - a. 苗村育郎:高脂血症と痴呆。第16回東北老年機能障害研究会 2002, 仙台
 - b. 苗村育郎、武村尊生、菅原純哉、他:インターネットを用いた自殺予防のためのメンタルチェックシステム。第69回秋田県医学会総会 2001, 秋田
 - c. 苗村育郎:アルコール依存と脳障害。第53回日本心身医学会東北地方会 2001, 青森

3. 関連論文

- a. 苗村育郎、菅原純哉、菱川泰夫:成人病による慢性脳障害の画像疫学(1)—大脳皮質の萎縮所見の危険因子について—。精神医学。40:175-182, 1998
- b. 苗村育郎、菅原純哉、菱川泰夫:成人病による慢性脳障害の画像疫学(2)—白質・基底核・脳幹障害の危険因子群のロジスティック解析—。精神医学 40:279-287, 1998

- c. 苗村育郎:画像診断から見たアルコール症の器質的脳障害—痴呆化の頻度と発生予測の試み。日ア精医誌 5:91-101,1998
- d. 苗村育郎、阿部清子、菱川泰夫:痴呆の危険因子としての高血圧の疫学的検討—痴呆群の層別とロジスティック解析の問題点—。精神医学 41:275-281,1999
- e. 苗村育郎、菱川泰夫:高脂血症の脳障害(2)—白質障害と痴呆化の危険度の推定。精神医学 41:147-152,1999
- f. 苗村育郎;生活歴とMRIデータベースに基づく痴呆予測システム—ロジスティックモデルを用いた統計的手法とその精度。精神医学 41:1051-1060, 1999
- g. 菅原純哉 苗村育郎;海馬および側頭萎縮と高血圧の関係についての画像疫学的検討。精神医学 41:505-512, 1999
- h. 苗村育郎;危険因子研究の現状—痴呆の危険因子と統計モデル—。老年精神医学雑誌 11:599-608, 2000
- i. 苗村育郎;精神疾患への画像診断の応用—アルコール関連脳障害。臨床精神医学講座 S10. pp.511-525, 中山書店 2000

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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 宮永 和夫 群馬県精神保健福祉センター所長

研究要旨 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、心理テストと食事の規則性及び脂質の間に相関が見られた。画像検査は47名に実施したが、今回は解析しなかった。

A. 研究目的

食物により痴呆が予防・治療ができるかを、食物に含まれる栄養の面から検討する。

B. 研究方法

<研究1> 食事摂取に対する住民調査。60歳以上の住民に対して、栄養調査と心理検査を実施し、栄養の偏りについての個人栄養指導と、痴呆の疑いの発見を試みる。

<研究2> 痴呆患者の血液学的研究。痴呆を疑った対象について血液検査を実施し、正常対象との脂質組成、微量元素、ビタミンなどについて、比較検討する。

C. 結果

<研究1> 調査の協力を得た対象は311名(男性85名、女性226名:年齢48~82歳)で、その結果をみると、心理検査は正常(MMS27点以上)140名、境界(MMS26~24)151名、痴呆疑い(MMS23点以下)20名だった。GDS(うつ)評価は、うつ3名、うつ傾向37名、正常271名で、男女に分けてMMS値と相関を見ると、女性に有意差を見た。DAD評価は、20が全体の99.4%で、MMS値と相関はなかった。既往歴との関係は、高血圧、心疾患、糖尿病、脳卒中、高脂血症、癌、うつのいづ

れにも相関は見なかった。食習慣の中では、飲酒、タバコ

については、相関はなかったが、食事の規則性には相関が見られた。家族歴や家族構成数には相関はなかった。また、睡眠時間や熟眠の有無についても相関はなかった。

<研究2> 採血された住民は43名(男性18名、女性25名)だった。また、正常15名、MCI26名、痴呆2名だった。ビタミンB12、葉酸、ビタミンB6、ビタミンC、総ホモチステリンについては、いずれの間にも、有意差は見なかった。また、一般住民の採血は276名(正常121名、MCI137名、痴呆18名)で、肝機能、血算、腎機能、電解質、脂質について検討し、正常とMCIの間に、TGとLDLについて有意差を見た。

D. 考察

栄養調査は、協力者は多く、食物による痴呆の予防や痴呆に対する関心は高かった。MMS値に基づき正常、MCI、痴呆と3群に分けて検討した結果では、1)食事の規則性、2)中性脂肪(TG)、3)LDL、が関連性があると結論された。この件は、「痴呆」に属する例数を拡大して再確認したい。

また、赤血球の脂質分析内容や頭部 MRIの所見とMMSとの関連性の有無は、例数がまだ少ないため、例数を増やした後に解析したい。

E. 結論

MMS値と他の項目との関連性を検討すると、食事の規則性と脂質に関して有意差を見た。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 宮永和夫:アルツハイマー病の薬物療法、痴呆介護 2001;2(3):50-57.
2. 宮永和夫:血管性痴呆の薬物療法、痴呆介護 2001;2(4):46-50.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

食事栄養の解析に関する研究

分担研究者 佐々木 敏

独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養所要量策定企画・運営担当リーダー

研究要旨

本年度は、地域及び診療所で行っている栄養調査によって得られるデータから栄養価計算を行い、個人結果を返却する作業を分担した。同時に、新潟県大和町、埼玉県小鹿野町、鳥取県大山町の一般住民を対象とした調査から得られたデータ(平成 14 年 12 月到着分まで)を用いて、認知機能(mini-mental scale examination: MMSE)スコアと栄養素・食品群摂取量との関連を検討した。解析に用いた人数は、512 人(男性=144 人、女性=368 人)である。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 スコアが高い傾向($P<0.05$)を認めた。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、有意な差を認めた栄養素は存在しなかった。これらの結果は、男性において、従来より、日本人で多かった脳卒中と共通する危険因子の存在を示唆するものであるが、より詳細な検討を要するものと考えられ、調査を継続し、対象者数を増やした上で再検討を行うことを予定している。

A. 研究目的

本年度は、地域及び診療所で行っている栄養調査によって得られるデータから栄養価計算を行い、個人結果を返却する作業を分担した。

また、調査によって得られる栄養データを整理し、管理・解析することを分担した。

B. 研究方法

昨年度から継続して実施している一般住民及び医療機関受診者を対象とした調査を継続して実施した。

調査地にて回収した質問票のうち、栄養に関する質問票(自記式食事歴法質問票)は、データ入力ファイルに入力を行い、個人結果を出力し、調査地に返却する方法を用いた。

同時に研究用のデータベースとして保管した。

調査対象地域

調査対象地域は以下の4地域とした。

秋田地域・・・医療機関受診者。

埼玉地域1・・・医療機関受診者。

埼玉地域2(小鹿野町)・・・一般住民。

新潟地域(大和町)・・・一般住民。

鳥取地域(大山町)・・・一般住民。

解析・統計計算

本年度の報告書では、平成 14 年 12 月までにデータ入力完了し、MMSE スコアと栄養摂取量のデータがそろっていた一般住民のデータを解析対象とした。

MMSE スコアを 26 点で分け、26 点未満、26 点以上の 2 群に分けて、それぞれの集団接種量平均値について、年齢を調整したうえで、ANCOVA によって比較した。また、MMSE スコアが 26 点未満、26～27 点、28～29 点、30 点の 4 群に分けた検討も行った。検討は男女別に行った。栄養素・食品群摂取量は総エネルギーを残渣法によって調整した値を用い、 $P<0.05$ をもって有意とした。

C. 研究結果

(1) MMSE スコアと栄養素摂取量の関連

MMSE スコアは女性では年齢と有意な負の相関が認められたが、男性では有意な関連は認められなかった。

MMSE スコアによって2群に分けた解析では、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 スコアが高い傾向 ($P < 0.05$) を認めた (表1)。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、有意な差を認めた栄養素は存在しなかった (表1)。

MMSE スコアによって4群に分けた解析では、男性では、動物性たんぱく質/植物性たんぱく質比、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、水溶性食物繊維、非水溶性食物繊維で有意な群間差が認められたが、明らかな量・反応関係はこれらのどの栄養素でも認められなかった (表2)。女性では、鉄、ナトリウム、ビタミン B1、ビタミン C、マグネシウムで MMSE スコアとのあいだに有意な関連が認められた。そのうち、MMSE スコアが低いほど、ナトリウム摂取量が低い傾向が認められた (表3)。

(2) MMSE スコアと食品群摂取量の関連

MMSE スコアによって2群に分けた解析では、男性では、種実類、植物性脂質、乳類で有意な関連を認め、女性では植物性脂質、非アルコール性飲料とのあいだに有意な関連を認めた。(表4)。

MMSE スコアによって4群に分けた解析では、男性では、種実類、砂糖類、魚介類、乳類で有意な関連を認めた (表5)。しかし、明確な量・反応関係はどの食品群でも認められなかった。女性では、非アルコール性飲料とのあいだにのみ有意な関連を認めた (表5)。

D. 考察

痴呆と診断されていない一般住民を対象とした調査において、いくつかの栄養素・食品群摂取量が認知機能に関連している可能性が示唆された。今回、MMSE スコアのちがいで摂取量に有意な差が認められた栄養素のうち、動物性たんぱく質/植物性たんぱく質比は、従来の日本型脳卒中の危険因子であり、脳血管型痴呆と

栄養素摂取量との関連を示唆するものではないかと考えられた。一方、n-6 系脂肪酸/n-3 系脂肪酸比は、アルツハイマー型痴呆との関連を示唆する結果がオランダの類似の疫学研究で示唆されており、興味深い結果である。一方、女性ではいままでの報告を示唆する結果は得られず、また、年齢との関連が強いことから、食事因子の影響が男性に比較して弱いのか、または、今回得られた結果に何らかの意味があるのかは、今後、詳細に検討する必要があるものと考えられた。

しかし、今回の検討は、断面調査に基づくものであり、因果関係について議論することはできない。特に、認知機能の低下が食習慣の記憶を減弱させたり、ゆがめたりする可能性が考えられるため、今回得られた結果はじゅうぶんに注意して解釈されるべきであろう。さらに、今回の解析には、喫煙、既往歴など、認知機能低下、食事習慣のいずれか、または、両方に関連する可能性がある要因は考慮されていない。これらは、本解析時にデータ整理中であったためである。これら可能性のある交絡因子をじゅうぶんに考慮した解析を今後進める必要がある。

今回の解析に含めた3地域は、基本的には同一のプロトコールにしたがって調査が行われたが、実際にデータの収集に当たった保健師、栄養士は地域ごとに異なっていた。そのため、調査方法をじゅうぶんに標準化できなかった可能性が考えられる。今回は地域の調査精度の差は解析時には考慮していない。調査精度を地域ごとに詳細に検討したうえで、調査精度が結果に及ぼす可能性を考慮する必要があるかもしれない。

本報告書作成時も調査は継続されている。したがって、対象者数の増加に伴って、結果も異なってくる可能性があるため、データ収集完了後に今回と同様の解析を行い、栄養素、食品摂取量と認知機能との関連を明らかにする必要がある。

E. 結論

本年度は、地域及び診療所で行っている栄養調査によって得られるデータから栄養価計算を行い、個人結果を返却する作業を分担した。同時に、新潟県大和町、埼玉県小鹿野町、鳥取県大山町の一般住民を対象とした調査から得られたデータ (平成 14 年 12 月到着分) を用いて、認

知機能と栄養素・食品群摂取量との関連を検討した。解析に用いた人数は、512人(男性=144人、女性=368人)である。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スコアが高い傾向($P<0.05$)を認めた。女性では、不水溶性食物繊維摂取量が低い群でMMSEスコアが低い傾向が認められた他は、有意な差を認めた栄養素は存在しなかった。これらの結果は、男性において、従来の日本人型の脳卒中と共通する危険因子の存在を示唆するものであるが、より詳細な検討を要するものと考えられ、調査を継続し、対象者数を増やした上で再検討を行うことを予定している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

表1 MMSE得点と1日当たり栄養素摂取量の関連:2群に分けた場合

		男性			女性		
		mmse<26	mmse>=26	p	mmse<26	mmse>=26	p
		n=34	n=110		n=98	n=270	
エネルギー	kcal	1937 ± 444	1998 ± 545	-	1574 ± 402	1656 ± 434	-
たんぱく質	g	68.3 ± 21.5	71.1 ± 23.2	-	64.1 ± 21.8	65.3 ± 21.0	-
動物性	g	29.9 ± 15.6	34.4 ± 16.6	-	31.4 ± 14.8	33.4 ± 16.1	-
植物性	g	38.3 ± 10.1	36.7 ± 10.5	-	32.7 ± 12.6	31.9 ± 8.4	-
動物性/植物性比		0.79 ± 0.36	0.96 ± 0.44	0.04	1.04 ± 0.70	1.06 ± 0.47	-
脂質	g	44.0 ± 17.2	47.1 ± 22.8	-	42.7 ± 17.8	46.7 ± 20.3	-
総脂肪酸	g	38.8 ± 15.2	41.6 ± 20.4	-	37.6 ± 15.9	41.2 ± 18.2	-
飽和脂肪酸(S)	g	11.9 ± 4.7	13.6 ± 6.6	-	12.3 ± 6.0	13.3 ± 5.4	-
一価不飽和脂肪酸	g	14.7 ± 6.4	15.5 ± 8.2	-	13.9 ± 6.3	15.4 ± 7.4	-
多価不飽和脂肪酸(P)	g	12.3 ± 4.7	12.4 ± 6.2	-	11.5 ± 4.6	12.5 ± 6.1	-
P/S比		1.07 ± 0.25	0.95 ± 0.27	0.02	1.02 ± 0.33	0.97 ± 0.28	-
n-3系脂肪酸	g	2.43 ± 1.20	2.69 ± 1.51	-	2.49 ± 1.17	2.73 ± 1.63	-
n-6系脂肪酸	g	9.90 ± 3.74	9.76 ± 4.92	-	9.12 ± 3.67	9.94 ± 4.85	-
n-6/n-3比		4.45 ± 1.41	3.86 ± 1.04	0.02	3.89 ± 0.98	4.00 ± 1.16	-
炭水化物	g	275.9 ± 67.1	285.1 ± 62.3	-	231.2 ± 52.3	241.3 ± 54.3	-
カルシウム	mg	580.6 ± 252.2	655.3 ± 262.5	-	658.4 ± 271.5	673.5 ± 286.5	-
鉄	mg	9.71 ± 3.26	9.92 ± 3.85	-	9.76 ± 4.54	9.44 ± 3.36	0.03
ナトリウム	mg	5651 ± 3463	5467 ± 3969	-	5194 ± 8024	4154 ± 2207	-
ビタミンA	IU	2501 ± 1479	2711 ± 1710	-	2703 ± 1714	2744 ± 1622	-
ビタミンB1	mg	1.00 ± 0.35	1.04 ± 0.43	-	0.93 ± 0.32	0.97 ± 0.36	-
ビタミンB2	mg	1.45 ± 0.55	1.61 ± 0.61	-	1.50 ± 0.56	1.51 ± 0.50	-
ビタミンC	mg	154.2 ± 73.3	163.9 ± 89.4	-	173.1 ± 86.9	172.1 ± 83.5	-
アルコール	g	22.27 ± 25.51	19.51 ± 23.57	-	1.04 ± 3.18	1.14 ± 4.87	-
コレステロール	mg	271.1 ± 157.4	297.9 ± 140.1	-	264.6 ± 133.1	271.1 ± 127.7	-
カリウム	mg	2710 ± 1000	2774 ± 1031	-	2727 ± 1088	2745 ± 954	-
レチノール	μg	329.1 ± 307.3	346.9 ± 338.0	-	276.5 ± 317.0	305.1 ± 335.4	-
カロテン	μg	2498 ± 1599	2762 ± 1951	-	3171 ± 2114	3068 ± 1806	-
α-カロテン	μg	185.0 ± 156.4	180.5 ± 148.2	-	207.4 ± 165.5	222.0 ± 155.8	-
β-カロテン	ug	2248 ± 1474	2504 ± 1824	-	2880 ± 1978	2760 ± 1673	-
水溶性食物繊維	g	2.67 ± 1.42	2.43 ± 1.16	-	2.50 ± 1.18	2.48 ± 1.07	-
非水溶性食物繊維	g	13.0 ± 5.5	11.9 ± 4.3	-	12.0 ± 4.6	12.1 ± 4.2	-
総食物繊維	g	16.8 ± 6.7	15.4 ± 5.7	0.03	15.8 ± 6.1	15.8 ± 5.6	-
リン	mg	1049 ± 364	1120 ± 384	-	1033 ± 400	1054 ± 372	-
ナイアシン	mg	14.7 ± 6.0	15.3 ± 6.7	-	13.5 ± 5.2	14.2 ± 5.6	-
ビタミンD	IU	259.3 ± 174.0	291.3 ± 179.7	-	260.3 ± 155.4	276.6 ± 169.6	-
マグネシウム	mg	265.7 ± 92.3	266.1 ± 108.8	-	252.6 ± 137.1	244.2 ± 84.3	-
亜鉛	μg	8905 ± 2264	9226 ± 3021	-	7993 ± 2646	8225 ± 2483	-
銅	μg	1585 ± 555	1536 ± 518	-	1419 ± 489	1452 ± 473	-
α-トコフェロール	mg	8.42 ± 3.53	8.83 ± 3.95	-	8.33 ± 3.28	8.90 ± 3.73	-
β-トコフェロール	mg	0.30 ± 0.11	0.30 ± 0.15	-	0.28 ± 0.11	0.30 ± 0.15	-
γ-トコフェロール	mg	10.9 ± 4.1	11.1 ± 6.4	-	10.7 ± 4.9	11.7 ± 6.5	-
δ-トコフェロール	mg	4.32 ± 2.37	4.32 ± 2.55	-	4.37 ± 2.66	4.82 ± 3.08	-
ビタミンE	mg	9.05 ± 3.70	9.46 ± 4.26	-	8.94 ± 3.50	9.57 ± 4.04	-
ビタミンB6	mg	1.78 ± 0.58	1.80 ± 0.64	-	1.56 ± 0.56	1.61 ± 0.56	-
ビタミンB12	μg	7.79 ± 4.56	9.02 ± 5.49	-	7.97 ± 4.45	8.51 ± 5.84	-
葉酸	mg	361.0 ± 116.9	356.2 ± 134.7	-	360.4 ± 134.8	353.7 ± 127.9	-

P-値は、t-検定による2群間の差の比較。栄養素摂取量にはエネルギー摂取量調整値を用いた。

-; 有意差なし。

表2 MMSE得点と1日当たり栄養素摂取量の関連(男性):4群に分けた場合

		mmse<26	26<=mmse<28	28<=mmse<30	mmse=30	P
		n=34	n=39	n=45	n=26	
エネルギー	kcal	1937 ± 444	1853 ± 570	2114 ± 558	2014 ± 445	-
たんぱく質	g	68.3 ± 21.5	63.9 ± 21.3	77.3 ± 25.2	71.3 ± 19.8	-
動物性	g	29.9 ± 15.7	29.6 ± 12.9	39.7 ± 19.4	32.6 ± 14.2	-
植物性	g	38.4 ± 10.1	34.3 ± 11.1	37.7 ± 10.5	38.8 ± 9.2	-
動物性/植物性比		0.79 ± 0.36	0.9 ± 0.39	1.08 ± 0.5	0.85 ± 0.37	0.01
脂質	g	44.0 ± 17.2	40.4 ± 16.1	53.3 ± 28.1	46.3 ± 18.4	-
総脂肪酸	g	38.8 ± 15.2	35.6 ± 14.4	47.2 ± 25.2	40.8 ± 16.3	-
飽和脂肪酸(S)	g	11.9 ± 4.7	11.6 ± 4.9	15.5 ± 7.9	13.3 ± 5.3	-
一価不飽和脂肪酸	g	14.7 ± 6.4	13.2 ± 5.6	17.8 ± 10.2	15.1 ± 6.6	-
多価不飽和脂肪酸(P)	g	12.3 ± 4.7	10.8 ± 4.4	13.8 ± 7.7	12.4 ± 5.3	-
P/S比		1.07 ± 0.25	0.96 ± 0.25	0.91 ± 0.24	1.00 ± 0.34	-
n-3系脂肪酸	g	2.43 ± 1.20	2.37 ± 1.05	3.03 ± 1.80	2.60 ± 1.47	-
n-6系脂肪酸	g	9.90 ± 3.74	8.45 ± 3.49	10.83 ± 6.13	9.87 ± 4.01	-
n-6/n-3比		4.45 ± 1.41	3.75 ± 1.00	3.81 ± 1.09	4.1 ± 1.02	0.03
炭水化物	g	275.9 ± 67.1	271.4 ± 64.5	292.7 ± 60.1	292.5 ± 61.7	-
カルシウム	mg	580.6 ± 252.2	565.0 ± 216.6	732.8 ± 286.5	656.5 ± 247.2	-
鉄	mg	9.71 ± 3.26	8.82 ± 3.59	10.51 ± 4.11	10.54 ± 3.50	-
ナトリウム	mg	5651 ± 3463	4846 ± 3869	5816 ± 4243	5794 ± 3649	-
ビタミンA	IU	2501 ± 1479	2362 ± 1448	2896 ± 1968	2913 ± 1568	-
ビタミンB1	mg	1.00 ± 0.35	0.89 ± 0.39	1.12 ± 0.45	1.10 ± 0.41	-
ビタミンB2	mg	1.45 ± 0.55	1.42 ± 0.61	1.74 ± 0.59	1.67 ± 0.60	-
ビタミンC	mg	154.2 ± 73.3	143.8 ± 83.2	169.2 ± 92.0	184.6 ± 90.8	-
アルコール	g	22.27 ± 25.51	18.87 ± 29.76	20.18 ± 19.41	19.31 ± 20.28	-
コレステロール	mg	271.1 ± 157.4	273.1 ± 137.7	325.3 ± 139.8	287.6 ± 141.1	-
カリウム	mg	2710 ± 1000	2418 ± 979	2981 ± 1030	2951 ± 1000	-
レチノール	μg	329.1 ± 307.3	292.0 ± 311.9	385.9 ± 401.5	361.9 ± 242.6	-
カロテン	μg	2498 ± 1599	2467 ± 1660	2860 ± 2166	3034 ± 1981	-
α-カロテン	μg	185.0 ± 156.4	160.8 ± 121.4	192.3 ± 164.3	189.6 ± 158.0	-
β-カロテン	ug	2248 ± 1474	2249 ± 1588	2567 ± 2022	2779 ± 1812	-
水溶性食物繊維	g	2.67 ± 1.42	2.23 ± 1.02	2.39 ± 1.10	2.80 ± 1.40	0.03
非水溶性食物繊維	g	13.0 ± 5.5	10.9 ± 3.9	12.2 ± 4.5	12.9 ± 4.2	0.04
総食物繊維	g	16.8 ± 6.7	14.1 ± 5.1	15.8 ± 6.0	16.7 ± 5.8	0.04
リン	mg	1049 ± 364	988 ± 360	1221 ± 397	1145 ± 351	-
ナイアシン	mg	14.7 ± 6.0	13.3 ± 6.3	16.8 ± 7.2	15.7 ± 6.0	-
ビタミンD	IU	259.3 ± 174.0	253.7 ± 126.7	333.1 ± 207.3	275.3 ± 187.7	-
マグネシウム	mg	265.7 ± 92.3	231.9 ± 110.1	285.2 ± 102.9	284.3 ± 108.2	-
亜鉛	μg	8905 ± 2264	8105 ± 2619	10100 ± 3408	9395 ± 2361	-
銅	μg	1585 ± 555	1389 ± 452	1668 ± 571	1529 ± 470	-
α-トコフェロール	mg	8.42 ± 3.53	7.65 ± 2.91	9.71 ± 4.62	9.08 ± 3.73	-
β-トコフェロール	mg	0.30 ± 0.11	0.27 ± 0.12	0.32 ± 0.18	0.30 ± 0.13	-
γ-トコフェロール	mg	10.9 ± 4.1	9.6 ± 4.4	12.1 ± 8.1	11.5 ± 5.3	-
δ-トコフェロール	mg	4.32 ± 2.37	3.92 ± 2.06	4.46 ± 2.94	4.66 ± 2.53	-
ビタミンE	mg	9.05 ± 3.70	8.21 ± 3.12	10.40 ± 5.02	9.73 ± 3.98	-
ビタミンB6	mg	1.78 ± 0.58	1.59 ± 0.64	1.94 ± 0.65	1.86 ± 0.58	-
ビタミンB12	μg	7.79 ± 4.56	7.76 ± 5.14	10.46 ± 6.02	8.40 ± 4.58	-
葉酸	mg	361.0 ± 116.9	326.5 ± 117.5	371.6 ± 149.5	374.2 ± 129.0	-

P-値は、ANCOVAによる4群間の差の比較。比較には年齢を調整した。栄養素摂取量にはエネルギー摂取量調整値を用いた。
 -: 有意差なし。

表3 MMSE得点と1日当たり栄養素摂取量の関連(女性):4群に分けた場合

		mmse<26	26<=mmse<28	28<=mmse<30	mmse=30	P
		n=98	n=106	n=93	n=71	
エネルギー	kcal	1574 ± 402	1648 ± 415	1661 ± 381	1661 ± 524	-
たんぱく質	g	64.1 ± 21.8	64.8 ± 21.1	65.5 ± 19.5	65.8 ± 23.2	-
動物性	g	31.4 ± 14.8	32.8 ± 16.1	34.2 ± 15.7	33.4 ± 16.8	-
植物性	g	32.7 ± 12.6	32.0 ± 8.0	31.4 ± 8.1	32.4 ± 9.2	-
動物性/植物性比		1.04 ± 0.7	1.03 ± 0.44	1.12 ± 0.51	1.03 ± 0.44	-
脂質	g	42.7 ± 17.8	46.8 ± 17.8	46.7 ± 20.6	46.6 ± 23.6	-
総脂肪酸	g	37.6 ± 15.9	41.3 ± 15.8	41.3 ± 18.4	41.1 ± 21.2	-
飽和脂肪酸(S)	g	12.3 ± 6.0	13.3 ± 5.5	13.5 ± 5.2	12.9 ± 5.5	-
一価不飽和脂肪酸	g	13.9 ± 6.3	15.5 ± 6.3	15.3 ± 7.6	15.4 ± 8.8	-
多価不飽和脂肪酸(P)	g	11.5 ± 4.6	12.4 ± 4.7	12.5 ± 6.4	12.8 ± 7.6	-
P/S比		1.02 ± 0.33	0.98 ± 0.28	0.94 ± 0.29	1.00 ± 0.25	-
n-3系脂肪酸	g	2.49 ± 1.17	2.64 ± 1.42	2.78 ± 1.70	2.81 ± 1.84	-
n-6系脂肪酸	g	9.12 ± 3.67	9.90 ± 3.74	9.83 ± 5.06	10.15 ± 5.99	-
n-6/n-3比		3.89 ± 0.98	4.12 ± 1.19	3.89 ± 1.18	3.96 ± 1.09	-
炭水化物	g	231.2 ± 52.3	239.5 ± 52.4	242.2 ± 45.9	242.7 ± 66.5	-
カルシウム	mg	658.4 ± 271.5	656.0 ± 298.3	683.2 ± 273.7	686.9 ± 287.7	-
鉄	mg	9.76 ± 4.54	9.46 ± 3.33	9.23 ± 2.93	9.67 ± 3.92	0.008
ナトリウム	mg	5194 ± 8024	4227 ± 2091	4135 ± 2281	4070 ± 2304	0.02
ビタミンA	IU	2703 ± 1714	2653 ± 1720	2733 ± 1557	2893 ± 1565	-
ビタミンB1	mg	0.93 ± 0.32	0.98 ± 0.34	0.93 ± 0.30	1.01 ± 0.44	0.03
ビタミンB2	mg	1.50 ± 0.56	1.53 ± 0.52	1.47 ± 0.42	1.55 ± 0.58	-
ビタミンC	mg	173.1 ± 86.9	176.9 ± 83.5	158.8 ± 63.3	182.6 ± 103.3	0.04
アルコール	g	1.04 ± 3.18	1.49 ± 7.11	0.87 ± 2.19	0.98 ± 2.98	-
コレステロール	mg	264.6 ± 133.1	274.9 ± 123.2	275.5 ± 130.1	259.8 ± 132.2	-
カリウム	mg	2727 ± 1088	2757 ± 970	2710 ± 792	2774 ± 1120	-
レチノール	μg	276.5 ± 317.0	286.3 ± 343.6	332.2 ± 354.3	297.6 ± 297.9	-
カロテン	μg	3171 ± 2114	3014 ± 1916	2886 ± 1470	3385 ± 2009	-
α-カロテン	μg	207.4 ± 165.5	226.4 ± 180.8	213.8 ± 125.5	226.2 ± 153.2	-
β-カロテン	ug	2880 ± 1978	2701 ± 1751	2594 ± 1380	3065 ± 1877	-
水溶性食物繊維	g	2.50 ± 1.18	2.47 ± 1.04	2.40 ± 0.97	2.62 ± 1.25	-
非水溶性食物繊維	g	12.0 ± 4.6	12.1 ± 4.1	11.8 ± 3.8	12.3 ± 4.8	-
総食物繊維	g	15.8 ± 6.1	15.7 ± 5.4	15.4 ± 5.1	16.3 ± 6.6	-
リン	mg	1033 ± 400	1041 ± 382	1062 ± 344	1063 ± 395	-
ナイアシン	mg	13.5 ± 5.2	14.3 ± 5.5	14.0 ± 5.0	14.5 ± 6.4	-
ビタミンD	IU	260.3 ± 155.4	273.2 ± 172.6	271.4 ± 161.4	288.6 ± 177.4	-
マグネシウム	mg	252.6 ± 137.1	243.9 ± 83.7	240.1 ± 72.9	250.2 ± 98.8	0.01
亜鉛	μg	7993 ± 2646	8042 ± 2379	8252 ± 2323	8462 ± 2828	-
銅	μg	1419 ± 489	1440 ± 454	1451 ± 454	1471 ± 528	-
α-トコフェロール	mg	8.33 ± 3.28	9.08 ± 3.45	8.67 ± 3.63	8.95 ± 4.27	-
β-トコフェロール	mg	0.28 ± 0.11	0.30 ± 0.12	0.29 ± 0.16	0.31 ± 0.19	-
γ-トコフェロール	mg	10.7 ± 4.9	11.7 ± 4.9	11.4 ± 6.7	12.1 ± 8.3	-
δ-トコフェロール	mg	4.37 ± 2.66	4.97 ± 3.66	4.43 ± 2.21	5.11 ± 3.11	-
ビタミンE	mg	8.94 ± 3.50	9.74 ± 3.67	9.32 ± 3.96	9.64 ± 4.66	-
ビタミンB6	mg	1.56 ± 0.56	1.60 ± 0.57	1.61 ± 0.51	1.60 ± 0.63	-
ビタミンB12	μg	7.97 ± 4.45	8.00 ± 5.54	9.04 ± 6.37	8.58 ± 5.56	-
葉酸	mg	360.4 ± 134.8	354.8 ± 123.6	345.1 ± 118.1	363.4 ± 146.2	-

P-値は、ANCOVAによる4群間の差の比較。比較には年齢を調整した。栄養素摂取量にはエネルギー摂取量調整値を用いた。
-;有意差なし。

表4 MMSE得点と1日当たり食品群摂取量(g)の関連:2群に分けた場合

	男性			女性		
	mmse<26	mmse>=26	p	mmse<26	mmse>=26	p
	n=34	n=110		n=98	n=270	
穀類	523.3 ± 181.7	531.6 ± 127.4	-	392.5 ± 85.2	401.8 ± 81.7	-
種実類	8.81 ± 13.56	3.78 ± 5.92	0.04	3.24 ± 5.91	4.39 ± 7.01	-
いも類	45.7 ± 43.7	41.1 ± 35.7	-	42.2 ± 37.4	47.0 ± 43.8	-
砂糖類	7.05 ± 5.94	7.93 ± 6.61	-	7.83 ± 5.31	7.99 ± 8.10	-
菓子類	30.6 ± 25.4	40.4 ± 34.3	-	36.6 ± 38.7	41.2 ± 30.0	-
動物性脂質	0.22 ± 0.55	0.26 ± 1.02	-	0.43 ± 1.13	0.35 ± 0.97	-
植物性脂質	8.7 ± 6.1	12.2 ± 13.7	0.04	10.6 ± 8.5	13.2 ± 15.0	0.03
豆類	85.3 ± 40.2	73.4 ± 40.6	-	79.4 ± 38.3	73.3 ± 36.5	-
果実類	171.9 ± 128.1	161.3 ± 129.7	-	165.3 ± 130.8	184.1 ± 131.9	-
緑黄色野菜	80.4 ± 60.3	102.9 ± 75.2	-	107.6 ± 78.1	105.5 ± 69.4	-
その他の野菜	200.3 ± 105.0	182.8 ± 91.4	-	192.5 ± 102.4	191.9 ± 93.4	-
きのこ類	9.5 ± 12.3	11.8 ± 16.8	-	12.8 ± 16.2	11.2 ± 10.2	-
海藻類	16.2 ± 19.6	15.2 ± 13.7	-	17.5 ± 15.5	16.9 ± 14.0	-
調味料	30.3 ± 49.1	34.3 ± 59.2	-	30.6 ± 132.8	14.4 ± 27.2	-
酒類	210.1 ± 276.4	191.5 ± 261.8	-	18.3 ± 61.3	19.2 ± 64.6	-
その他の飲料	782.3 ± 439.4	813.2 ± 460.1	-	783.2 ± 385.2	908.6 ± 450.2	0.01
魚介類	79.9 ± 50.6	89.9 ± 56.3	-	82.9 ± 45.2	86.7 ± 55.3	-
肉類	33.4 ± 20.9	36.6 ± 29.9	-	30.7 ± 21.5	34.6 ± 26.1	-
卵類	30.5 ± 23.0	33.3 ± 22.0	-	28.4 ± 18.9	28.6 ± 18.7	-
乳類	111.4 ± 99.5	162.5 ± 128.3	0.03	165.4 ± 132.4	164.4 ± 118.5	-

P-値は、t-検定による2群間の差の比較。栄養素摂取量にはエネルギー摂取量調整値を用いた。

-; 有意差なし。

表5 MMSE得点と1日当たり食品群摂取量(g)の関連:4群に分けた場合

	mmse<26 n=34	26<=mmse<28 n=39	28<=mmse<30 n=45	mmse=30 n=26	P
男性					
穀類	523.3 ± 181.7	536.2 ± 143.0	524.8 ± 122.9	536.6 ± 113.9	-
種実類	8.81 ± 13.56	2.26 ± 3.05	5.85 ± 8.02	2.49 ± 3.57	0.003
いも類	45.7 ± 43.7	31.1 ± 28.5	42.9 ± 33.4	52.9 ± 45.2	-
砂糖類	7.05 ± 5.94	5.78 ± 4.83	8.67 ± 7.04	9.89 ± 7.46	0.04
菓子類	30.6 ± 25.4	37.5 ± 27.6	43.7 ± 39.4	39.0 ± 34.9	-
動物性脂質	0.22 ± 0.55	0.32 ± 1.35	0.18 ± 0.86	0.31 ± 0.67	-
植物性脂質	8.7 ± 6.1	10.2 ± 8.5	13.2 ± 16.0	13.3 ± 15.6	-
豆類	85.3 ± 40.2	66.4 ± 35.4	76.4 ± 43.3	78.9 ± 43.4	-
果実類	171.9 ± 128.1	146.3 ± 125.4	179.5 ± 140.7	152.4 ± 116.6	-
緑黄色野菜	80.4 ± 60.3	91.4 ± 73.8	107.8 ± 78.6	111.7 ± 71.6	-
その他の野菜	200.3 ± 105.0	160.4 ± 86.3	187.0 ± 82.9	208.9 ± 107.2	-
きのこ類	9.5 ± 12.3	8.5 ± 9.0	11.3 ± 14.4	17.4 ± 26.2	-
海藻類	16.2 ± 19.6	14.9 ± 14.5	16.1 ± 15.0	13.9 ± 10.2	-
調味料	30.3 ± 49.1	26.7 ± 52.7	36.5 ± 65.4	41.8 ± 58.2	-
酒類	210.1 ± 276.4	197.1 ± 362.5	204.7 ± 206.4	160.0 ± 150.8	-
その他の飲料	782.3 ± 439.4	718.1 ± 359.8	847.7 ± 513.6	895.9 ± 488.6	-
魚介類	79.9 ± 50.6	77.7 ± 45.7	105.0 ± 63.4	82.2 ± 53.4	0.06
肉類	33.4 ± 20.9	29.6 ± 24.4	42.8 ± 36.9	36.4 ± 21.4	-
卵類	30.5 ± 23.0	32.5 ± 26.9	34.5 ± 18.4	32.5 ± 20.5	-
乳類	111.4 ± 99.5	133.9 ± 94.7	191.0 ± 146.1	156.1 ± 133.5	0.03
女性					
穀類	392.5 ± 85.2	389.2 ± 84.5	412.4 ± 85.5	406.5 ± 70.1	-
種実類	3.24 ± 5.91	5.15 ± 8.23	3.63 ± 6.19	4.24 ± 5.96	-
いも類	42.2 ± 37.4	44.9 ± 35.7	45.0 ± 39.1	52.8 ± 58.4	-
砂糖類	7.83 ± 5.31	9.12 ± 10.26	7.74 ± 6.90	6.64 ± 5.26	-
菓子類	36.6 ± 38.7	43.5 ± 34.0	38.9 ± 24.7	41.0 ± 30.2	-
動物性脂質	0.43 ± 1.13	0.33 ± 1.00	0.37 ± 1.00	0.37 ± 0.89	-
植物性脂質	10.6 ± 8.5	12.8 ± 9.9	13.1 ± 16.5	14.1 ± 18.9	-
豆類	79.4 ± 38.3	73.4 ± 38.1	74.4 ± 36.9	71.8 ± 33.7	-
果実類	165.3 ± 130.8	186.8 ± 123.8	189.4 ± 113.9	173.0 ± 163.2	-
緑黄色野菜	107.6 ± 78.1	107.7 ± 78.8	96.5 ± 57.4	113.9 ± 68.3	-
その他の野菜	192.5 ± 102.4	189.4 ± 90.4	192.0 ± 97.4	195.4 ± 93.4	-
きのこ類	12.8 ± 16.2	10.7 ± 10.0	10.9 ± 9.1	12.6 ± 11.8	-
海藻類	17.5 ± 15.5	16.0 ± 13.2	16.6 ± 13.6	18.5 ± 15.6	-
調味料	30.6 ± 132.8	14.1 ± 28.1	15.1 ± 26.9	13.9 ± 26.5	-
酒類	18.3 ± 61.3	19.7 ± 78.0	20.3 ± 54.7	17.1 ± 54.7	-
その他の飲料	783.2 ± 385.2	969.4 ± 449.1	816.3 ± 419.0	938.7 ± 477.2	0.009
魚介類	82.9 ± 45.2	83.2 ± 51.9	89.5 ± 58.2	88.2 ± 56.8	-
肉類	30.7 ± 21.5	34.3 ± 24.3	34.9 ± 29.4	34.7 ± 24.7	-
卵類	28.4 ± 18.9	30.5 ± 19.2	28.9 ± 19.1	25.4 ± 17.0	-
乳類	165.4 ± 132.4	158.4 ± 119.8	179.9 ± 128.4	153.2 ± 101.4	-

P-値は、ANCOVAによる4群間の差の比較。比較には年齢を調整した。栄養素摂取量にはエネルギー摂取量調整値を用いた。
-; 有意差なし。

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

痴呆の脳病理改善に関する実験栄養学的研究

分担研究者 池田 和彦

財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所副所長

研究要旨 本研究班長植木らの先行調査研究によれば、アルツハイマー病群においては食習慣の乱れが顕著であり、それは脂肪酸 $\omega 3/\omega 6$ の低下につながっている可能性がたかい。本分担研究は、そこで、この仮説を動物実験により実証することを目的とした。アルツハイマー型痴呆においては、脳において老人斑、神経原線維変化（タングル）、神経細胞変性がみとめられる。分子生物学の発展により、加齢とともに脳に老人斑を出現するトランスジェニックマウスが開発された。本研究では、このマウスを、 $\omega 3$ 脂肪酸含有飼料あるいは $\omega 6$ 脂肪酸含有飼料で飼育したばあい、老人斑の出現がどのように変化（抑制あるいは増加）するのかを定量的に評価する。また、これらのマウスの加齢にともなう学習記憶障害が、食餌により変化するかどうかも評価する。

研究協力者：

難波 吉雄（東京大学大学院老年病科講師）
奥山 治美（名古屋市立大学薬学部生物薬品化学教室教授）

矢田 俊彦（自治医科大学生理学第2講座教授）

橋本 道男（島根医科大学第2生理学講座助教授）

研究：痴呆の脳病理改善に関する実験栄養学的研究

A. 研究目的

本研究班長植木らの先行研究調査によれば、アルツハイマー病群においては食習慣の乱れが顕著であり、それは脂肪酸 $\omega 3/\omega 6$ の低下として把握できるという。そこで本研究班は、この点に関して、全国各地の四母集団を対象に、詳細な栄養疫学調査をお

こなうことを主目的としている。また、その過程で、脂肪酸 $\omega 3/\omega 6$ の改善という栄養学的介入を導入することにより、対象集団において認知機能低下を予防出来るかどうか、またすでに存在する認知機能低下が増悪しないかどうかを疫学調査する。

本分担研究は、そこで、この仮説を動物実験により実証することを目的とした。アルツハイマー型痴呆においては、脳において老人斑、神経原線維変化（タングル）、神経細胞変性がみとめられる。しかしこれらの脳病理学的指標の出現程度は、患者の生前には評価できない。

分子生物学の発展により、加齢とともに脳に老人斑を出現するようなトランスジェニックマウスが開発され、またごく最近、タングルを脳に発現するトランスジェニックマウスも開発された。本研究では、老人斑発現マウスを活用して、 $\omega 3$ 脂肪酸ある

いは ω 6 脂肪酸が、老人斑の出現にどのような影響をおよぼすのかを、定量的に評価する。 ω 3 投与では改善効果がみられるかどうか、 ω 6 投与では増悪効果がみられるかどうかに着目している。

B. 研究方法

動物：老人斑発現トランスジェニックマウス (APPSWE2576)。本 Tg マウスは、加齢とともに脳に老人斑を多数出現させ、学習記憶障害をしめす。また、記憶と関連する海馬神経細胞の長期増強 (long-term potentiation) が阻害されている。本マウスは米国メイヨー財団との研究契約を締結し取得した。

30匹のマウスを10匹ずつの3群 (ω 3・ ω 6・ ω 9群、各10匹) にわけた。飼料の調製：魚粉抜き F1 飼料 (船橋農場) に ω 3 (エイコサペンタエン酸 (EPA)、持田製薬) あるいは ω 6 (リノール酸) を添加したものを実験飼料とした。対照は、 ω 9 (オレイン酸) 添加の飼料である。添加脂肪酸は酸化変性を受けやすいため、2週間分をまとめて作製した。1日分の飼料は、脱酸素剤とともにポリ袋に密閉し、マイナス20度に保存し、毎朝、開封して給餌した。

検索方法：3群のマウスを3匹ずつ、給餌開始後3ヶ月、7ヶ月および12ヶ月の時点で深麻酔下に放血し、脳を採取する。脳の半側は凍結保存し、後日、脂肪酸24分画の定量をおこなう。半側はフォルマリンあるいはブアン溶液で固定し、パラフィン包埋、薄切片を作製する。脳切片については、通常の HE 染色、KB 染色、Bodian 染色をほどこし、3群の脳病理学的検索をおこ

なう。また、A β 蛋白抗体により老人斑を選択的に染め出し、3群における A β 陽性の面積を画像解析により定量的に比較する。飼料摂取の状態は、肝臓の脂肪酸分画の変化から判断する。

C. 研究結果

本年度は、給餌開始後3ヶ月および7ヶ月の時点の検索結果を報告する。

1) 給餌後3ヶ月

給餌後3ヶ月の3群各3匹のマウスの肝臓の脂肪酸分画をまずしらべた。肝臓組織を10%乳剤として、その脂肪酸24分画をガスクロマトグラフィーで定量し、各分画のモル濃度をだした。

ω 9群を対照としたばあい、 ω 3群と ω 6群では、著しい脂肪酸分画の変化がみとめられた。 ω 3群 (EPA 投与) では、アラキドン酸分画が低下し、ドコサペンタエン酸 (DPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) 分画が上昇していた (mol%値の平均値を非等分散として t-検定)。また、 ω 6群 (リノール酸投与) では、アラキドン酸分画の上昇がみとめられた。したがって、それぞれの給餌の効果が肝臓で反映されているといえる。

そこで脳切片を作成し、脳病理学的検索をおこなった。3群のあいだで、明確な変化はみられなかった。A β 免疫染色で老人斑の検出をこころみたが、対照である ω 9群をふくめた3群において、老人斑はみられなかった。

2) 給餌後7ヶ月

a) 肝臓の脂肪酸分画

7ヶ月給餌のマウスの肝臓の脂肪酸分画は、3ヶ月給餌のそれと同様の変化がみら

れた。ω3 群 (EPA 投与) では、アラキドン酸分画が低下し、ドコサペンタエン酸 (DPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) 分画が上昇していた。また、ω6 群 (リノール酸投与) では、アラキドン酸分画の上昇がみとめられた。

b) 老人斑の出現

老人斑は、3 群すべてにみられた。これらの老人斑は、Aβ 免疫染色 (Aβ ポリクロ 2 種、Aβ 1-40、Aβ 1-42) で陽性であった。好発部位は、海馬および大脳皮質 (とくに帯状回、梨状野) である。

老人斑の多寡は、ω6 群では、散在性に少数みとめるのみであったが、ω9 群 (対照) と ω3 群では多量にみられた。Tg マウスの老人斑は、Aβ 陽性の大小不揃いの顆粒がグループをなしている形態をしめした。また、散在している顆粒もみとめられた。ヒトの典型斑のように見えるものもあるが、コアは Aβ で染まらず、周辺の顆粒だけが Aβ 陽性になっているものが大半であった。しかし、PAS 染色では中央のコアが陽性であったところから、コアもまた Aβ 繊維が存在し、それが強固にかたまっている可能性が考えられた。

ガリヤス染色で神経細胞死の有無をしらべところ、老人斑の周囲の神経細胞が細胞死をおこしているという所見はまったく見られなかった。また、タウ蛋白免疫染色で変性神経突起の有無をしらべたが、変性神経突起やタウ陽性神経細胞はみとめられなかった。

c) マウスの加齢にともなって脳に出現する PAS 陽性顆粒 (PPG)

PPG はマウス脳の加齢にともなって、海馬および梨状野を好発部位として出現する

ことが知られている。PPG の出現については、明確な差異がみられた。ω9 群と ω6 群の海馬では、PPG は存在しないか存在してもごく僅かであったが、ω3 群の海馬では著しい数の PPG がみとめた。

d) 学習記憶障害の評価

これについては、給餌後 1 2 ヶ月のマウスについて施行する予定である。

D. 考察 :

給餌後 3 ヶ月マウスの肝臓脂肪酸分画検索からは、それぞれの給餌に添加された脂肪酸がマウスの体内に取り込まれていると考えられる。脳の老人斑については、対照である ω9 群をふくめた 3 群で検出されなかった。この時期にはまだ、本実験にもちいた Tg マウスでは、老人斑は出現していない。

投与後 7 ヶ月の ω3 群 (EPA 投与) では、対照である ω9 群 (オレイン酸投与) と同程度に老人斑が多数みられた。ω6 群 (リノール酸投与) では、老人斑はわずかしかみられなかった。この所見の解釈は、ω9 群 (オレイン酸投与) を対照としたわけなので、EPA 投与群では老人斑の出現数は対照と変わらず、リノール酸投与群では減っていた、とするのが妥当であろう。本所見は、予想していたものと逆であった。

また、EPA 投与群では、マウスの脳加齢性変化である PAS 染色陽性顆粒が多発していた。

これらの所見が添加脂肪酸そのものの作用によるのか、あるいは脂肪酸混入食餌作製からマウスが摂取するまでのあいだに生じる脂肪酸過酸化による作用によるのかは、さらに検討されなければならない。

現在、各添加飼料における過酸化物質を測定している段階である。

ω3群（EPA投与）では、アラキドン酸分画が低下し、ドコサペンタエン酸（DPA）とドコサヘキサエン酸（DHA）分画が上昇していた（mol%値の平均値を非等分散としてt検定）。また、ω6群（リノール酸投与）では、アラキドン酸分画の上昇がみとめられた。これは、ゲッシン類においては、Δ5-desaturase 活性が高いため、リノール酸→ジホモγリノレン酸→アラキドン酸へ代謝される効率がたかいためと思われる。

今回の検索では、脳組織の脂肪酸分画を測定することが出来なかった。給餌による脂肪酸分画の変化は肝臓検索からの類推であるため、今後、脳組織における脂肪酸分画の変化をしらべる必要がある。

また、ヒトにおいては老人斑の出現が痴呆と相関するという先行研究に依拠する本研究は、そのベースがかならずしも確かでないという近年の報告に鑑みて、マウスの加齢にともなう学習記憶障害にたいする脂肪酸食餌の影響をしらべるのが不可欠となる。これは12ヶ月給餌マウスで比較検討する予定である。

ところで、本分担研究の研究協力者・橋本らは、ドコサヘキサエン酸（DHA）投与が、アルツハイマー病モデルマウス（Aβ蛋白の脳内投与）での学習記憶障害を予防することをみているので（*J. Neurochem*, 2002）、EPAとともにDHAの効果についても、このTgマウスにおいて検討されなければならない。

E. 結論

老人斑出現Tgマウスにおいては、給餌後7ヶ月の老人斑の数は、ω3群（EPA投与）では、対照であるω9群（オレイン酸投与）

と同程度であった。これにたいして、ω6群（リノール酸投与）では、老人斑はわずかしかみられなかった。オレイン酸投与群を対照としたわけなので、EPA投与群では老人斑の出現数は対照と変わらず、リノール酸投与群では減っていた、と考えるのが妥当であろう。この所見は、予想していたものと逆であった。給餌後12ヶ月の結果を待つ一方で、本所見がもたらされる根拠について、現在検討をかさねている。

また、EPA投与群では、マウスの脳加齢性変化であるPAS染色陽性顆粒が多発していた。これがEPAの作用によるものか、それともEPAの過酸化物質によるものか、今後の実験で解明されなければならない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

Ueki, A., Otsuka, M., Sasaki, S., Namba, Y., Ouchi, Y., and Ikeda, K. (2001) Dietary factors and the risk of Alzheimer's disease: a low fish consumption and a relative deficiency of w-3 polyunsaturated fatty acids. in *Neuroscientific Basis of Dementia*, eds Tanaka, C., McGeer, P.L., and Ihara, Y. pp.275-277. Birkenhaeuser Verlag, Basel, Switzerland.

Kuromitsu J, Yokoi A, Kawai T, Nagasu T, Aizawa T, Haga S, Ikeda K.

Reduced neuropeptide Y mRNA levels in the frontal cortex of people with schizophrenia and

- bipolar disorder. *Gene Expression Patterns*, 1: 17-21, 2001
- Yamaguchi K, Sawada T, Yamane S, Haga S, Ikeda K, Igata-Yi R, Yoshiki K, Matsuoka M, Okabe H, Horii Y, Nawa Y, Waltrip II RW, Carbone KM.
- Synthetic peptide-based electrochemiluminescence immunoassay for anti-Borna disease virus p40 and p24 antibodies in rat and horse serum. *Ann Clin Biochem* 38: 348-355, 2001
- Haga S, Haga C, Aizawa T, Ikeda K
- Neuronal degeneration and glial cell responses following trimethyltin toxication in the rat brain. *Acta Neuropathol* 103: 575-582, 2002
- Mizuguchi M, Takashima S, Ikeda K, Kato M, Hori A. Loss of doublecortin from heterotopic gray matter of a fetus with subcortical laminar heterotopia. 59: 143-144, 2002
- Michio Hashimoto, Md. Hossain Shahdat, Toshio Shimada, Kozo Sugioka, Hiroshi Yamasaki, Yoshimi Fujii, Yutaka Ishibashi, Jun-Ichiro Oka and Osamu Shido Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats. *Journal of Neurochemistry*, 81, 1084-1091, 2002
- Tohru Yamakuni, Michio Hashimoto, Hiroyuki Sakagami, Toshifumi Yamamoto, Masumi Kobayashi, Yoshimi Fujii, Hideko Yamamoto, Dileep Kumar Rohra, Takao Honma, Hisatake Kondo, Osamu Shido, Yasushi Ohizumi
- Expression of V-1, a novel catecholamine biosynthesis regulatory protein, is enhanced by hypertension in atrial myocytes of Dahl salt-sensitive rats. *Biochemical Biophysical Research Communication*, 298, 793- 797, 2002
- Tanaka N, Kawasaki K, Kubota Y, Nakamura K, Hashimoto M, Kunitomo M, Shinozuka K. P2Y-receptor regulates size of endothelial cells in an intracellular Ca²⁺ dependent manner. *Life Science*, in press
- Shahdat Hossain, Michio Hashimoto, Emran Kabir Choudhury, Nuhu Alam, Shahjalal Hussain, Moynul Hasan, Shahabuddin Kabir Choudhury and Ishtiaq Mahmud
- Dietary mushroom (*Pleurotus ostreatus*) ameliorates atherogenic lipid in hypercholesterolemic rats. *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology*, in press
- 橋本道男、田邊洋子、藤井由己、萩原里香、山崎 宏、紫藤 治
- ドコサヘキサエン酸による記憶・学習機能向上効果の作用機序
- Folia Pharmacological Japan* 120, Suppl 1, 54P-56P, 2002

Hatama,S., Otake,K., Ohta,M.,
Kobayashi,M., Imakawa,K., Ikemoto,A.,
Okuyama,H., Mochizuki,M.,
Miyazawa,T., Tohya,Y., Fujii,Y. and
Takahashi,E. (2001) Reactivation of
feline foamy virus from a chronically
infected feline renal cell line by
Trichostatin A. *Virology*. 283, 315-323.

Yoshida,S., Miyazaki,M., Zhang,QZ,
Sakaki,K., Fujimoto,I., Ikenaka,K.,
Ikemoto,A., Watanabe,S. and
Okuyama,H. (2001) Change of
oligosaccharides of rat brain microsomes
depending on dietary fatty acids and
Learning task. *J.Neurosci.Res.* 63,
185-195

Du,C., Sato,A., Watanabe,S., Ikemoto,A.,
Fujii,Y. and Okuyama,H. (2001) Effect of
dietary oils enriched with n-3 fatty acids
on survival of mice. *J.Nutri.Biochem.*
12,474-480

Ikemoto,A., Ohishi,M., Sato,Y., Hata,N.,
Misawa,Y., Fujii,Y. and Okuyama,H.
(2001) Reversibility of n-3 fatty acid
deficiency-induced alterations of learning
behavior in the rat: level of n-6 fatty acids
as another critical factor. *J.Lipid Res.*
42,1655-1663

Okuyama,H., Ohishi,M., Fukuma,A.,
Sato,Y., Ikemoto,A. and Fujii,Y. (2001)
 α -Linolenate-deficiency-induced
alterations in brightness-discrimination

learning behavior and retinal functions in
rats. *World Rev.Nutr.Diet.* 88, 35-40

Okuyama,H. (2001) High n-6 to n-3 ratio
of dietary fatty acids rather than serum
cholesterol as a major risk factor for
coronary heart disease. *Eur.J.Lipid
Sci.Technol.* 103, 418-422

Takemura,N., Takahashi,K., Tanaka,H.,
Ihara,Y., Ikemoto,A., Fujii,Y. and
Okuyama,H. (2002) Dietary but not
topical, alpha-linolenic acid suppresses
UVB-induced skin injury in hairless
mice when compared with linoleic acid.
Photochem.Photobiol. 76, 1-7

Tokudome,S., Imaeda,N., Tokudome,Y.,
Kuriki,K., Cheng,J., Fujii,T Goto,C.,
Nagaya,T., Ichikawa,H. and Okuyama,H.
(2002) Correspondence re: Tery et al., No
association between fat and fatty acid
intake and risk of colorectal cancer.
*Cancer
Epidemiol.Biomark.Prev.* 11, 217-218

H. 知的財産権の出願・登録
なし

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

2/2冊

主任研究者 植木 彰

平成15(2003)年 4月

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
植木 彰		植木 彰[監修]	健脳食 脳の働きを活発にする食事法 健康ライブラリーイ ラスト版	講談社	東京	2002	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
M.Otsuka K.Yamaguchi <u>A.Ueki</u>	Similarities and Differences between Alzheimer's Disease and Vascular Dementia from the Viewpoint of Nutrition	Ann.N.Y.Acad.Sci	977	155-161	2002
Y.Waktani, H. Kowa, M. Kusumi, K. Yamagata, K. Wada-Isoe, Y. Adachi, T. Takeshima, K. Urakami, and <u>K. Nakashima</u>	Genetic analysis of vascular factors in Alzheimer's Disease.	Ann.N.Y.Acad.Sci	977	232-238	2002
K. Yasui, K. Nakaso, H. Kowa, T. Takeshima, and <u>K. Nakashima</u>	Levodopa-induced hyperhomocysteinaemia in Parkinson's disease.	Acta. Neurol. Scand.	107	1-2	2003
K. Nakaso, K. Yasui, H. Kowa, M. Kusumi,	Hypertrophy of IMC of carotid artery in Parkinson's disease is associated with L-DOPA, homocysteine, and	J. Neurol. Sci.	207	19-23	2003

K. Ueda, Y. Yoshimoto, T. Takeshima, K. Sasaki, and K. Nakashima	MTHFR genotype.				
苗村育郎、 菅原純哉、後藤優 子、武村尊生	“もの忘れ外来”のための予備 知識:痴呆と飲酒	精神科治療学	17(3)	315-325	2002
宮永和夫	アルツハイマー病の薬物療法	痴呆介護	2(3)	50-57	2001
宮永和夫	血管性痴呆の薬物療法	痴呆介護	2(4)	46-50	2001
M. Mizuguchi, S. Takashima, K. Ikeda, M. kato, and A. Hori	Loss of doublecortin in heterotopic gray matter of a fetus with subcortical laminar heterotopia.	Neurology	59	143-144	2002
S. Haga, C. Haga, T. Aizawa, and K. Ikeda	Neuronal degeneration and glial cell-responses following trimethyltin intoxication in the rat.	Acta Neuropathol	103	575-582	2002