

以下では、介入の結果生じた、有用と思われる変化の意味についてさらに議論する。

### 1) 膜の脂肪酸組成の問題

昨年のデータでは、MCI 群において、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た低下所見を認めた。そしてこの所見が脳室系の拡大に対応する有意な危険因子となっていることを統計学的に示すことが出来た。

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 系の変化はあまり目立たず、DHFA が有意な増加を示したにとどまる。

n-6/n-3 比は介入前後で有意に低下しており、これは n-3 系の増加が優勢であったためと思われる。

これらの変化が長期的には白質の障害や崩壊を防止するものであるかどうかは、今後さらに厳密な追跡研究によって実証される必要がある。

### 2) 痴呆予防効果の痴呆スケールによる検討とその問題点

痴呆スケールは、HDS にせよ MMSE にせよ、精神症状の影響を大きく受けるので、不眠や抑うつ、妄想やせん妄の存在しているときには信頼できる結果が出ない。精神科をベースとして調査している場合に

は特にこの点に注意が必要であり、施行時期を遅らせるなどして工夫を凝らした。また超高齢者(85 歳以上)では高率に難聴が生じて、検査が施行しづらくなるが、今回の被検者ではそのような被検者は含まれていない。

MMSE は、アルツハイマー病の巣症状を敏感にとらえる傾向があり、アルツハイマー病の中期症状が始まっている患者群では HDS より低下が大きくなるが、非アルツハイマー型痴呆には、むしろ HDS の方が敏感に反応することが多い(表3参照)。本研究では両方を見比べながら、主たる標的群は生活習慣病による脳障害を有する群においた。

しかし、一般には「アルツハイマー型痴呆」という用語が広義に使用されすぎて、混乱が生じているのは周知の通りである。数年以上の追跡結果で見れば、アルツハイマー病群ではあらゆる痴呆スケールが大きく低下することが避けられず、アルツハイマー病ならびにこれに近いアルツハイマー型痴呆群は、生活習慣病群とは別に扱う必要が生じてくる。著者らは先行研究によってこの知見を得ている。以上の理由から今回のデータにはアルツハイマー病群を7例しか含まれておらず、痴呆スケールの点数も別個に検討することで診断カテゴリーの混乱による問題は最小限に抑えるように努めた。

痴呆スケールの測定とならび、行動評価尺度(DAD)も同時に記録したが、記入する者や時期が変更されている例が多く、今回の集計には不十分であった。

### 3) 長期観察の必要性

痴呆予防の研究に実証性を持たせるためには、長期間の追跡が必要であり、MRI 等にも明らかな相違が生じるまで、対照群との比較を続ける必要がある。たとえば、栄養学的介入によって膜の脂肪酸組成が改善されることが示されたが、これが痴呆予防につながることを実例を集めて証明することが次の課題である。

## E. 結論

(1)MCI 患者群をターゲットとして、栄養学的介入が痴呆の進行予防効果を持つか否かを検討したところ、期待の持てる結果を得た。平均1年半の追跡で、痴呆群(MCI 平均 18.9)では痴呆スケールが低下したが、MCI 群と正常群では有意な低下は認められなかった。

(2)栄養学的介入により、総コレステロールの低下、ビタミン C,E の増加、細胞膜の n-3 系脂肪酸の含量増加などの好ましい変化が認められた。

(3)食事を中心とした栄養学的介入で生活習慣病を制御すれば、高脂血症や脂肪酸のアンバランスを危険要因とした脳障害と痴呆には、とりわけ効果が出る事が期待される。

## F. 健康危険情報:なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- a. 苗村育郎、菅原純哉;T2 high intensity所見の原因はさまざまに脳血管病変以外の病巣も多い—脂質関連の所見を中心に. *Cognition and Dementia* 2:327-335,2003
- b. 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
- c. 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

## G. 関連する先行論文

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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

表1 血中ビタミン濃度の栄養指導前後比較

\*\*: $p < 0.01$

変数名	平均±標準偏差		差	差のSD	t	df	p	有意差
	指導前	指導後						
ビタミンB12	598±383	586±374	11.5	319.7	0.46	163	0.647	—
葉酸	9.78±3.21	8.51±3.26	1.27	3.1	5.23	163	5.11E-0.7	↓**
ビタミンB6	27.3±70.4	37.9±144.8	-10.6	158.7	-0.8	163	0.39	—
ホモシステイン	9.13±3.79	11.1±5.86	-2	3.1	-9.3	163	4.20E-14	↑**
ビタミンE	1.48±0.77	2.49±1.01	-1	1.2	-10	163	5.62E-21	↑**
ビタミンC	7.30±3.40	8.12±4.36	-0.81	3.88	-2.7	163	0.007	↑**

表2 食事指導前後における赤血膜脂肪酸の変化

\*\*: $p < 0.01$

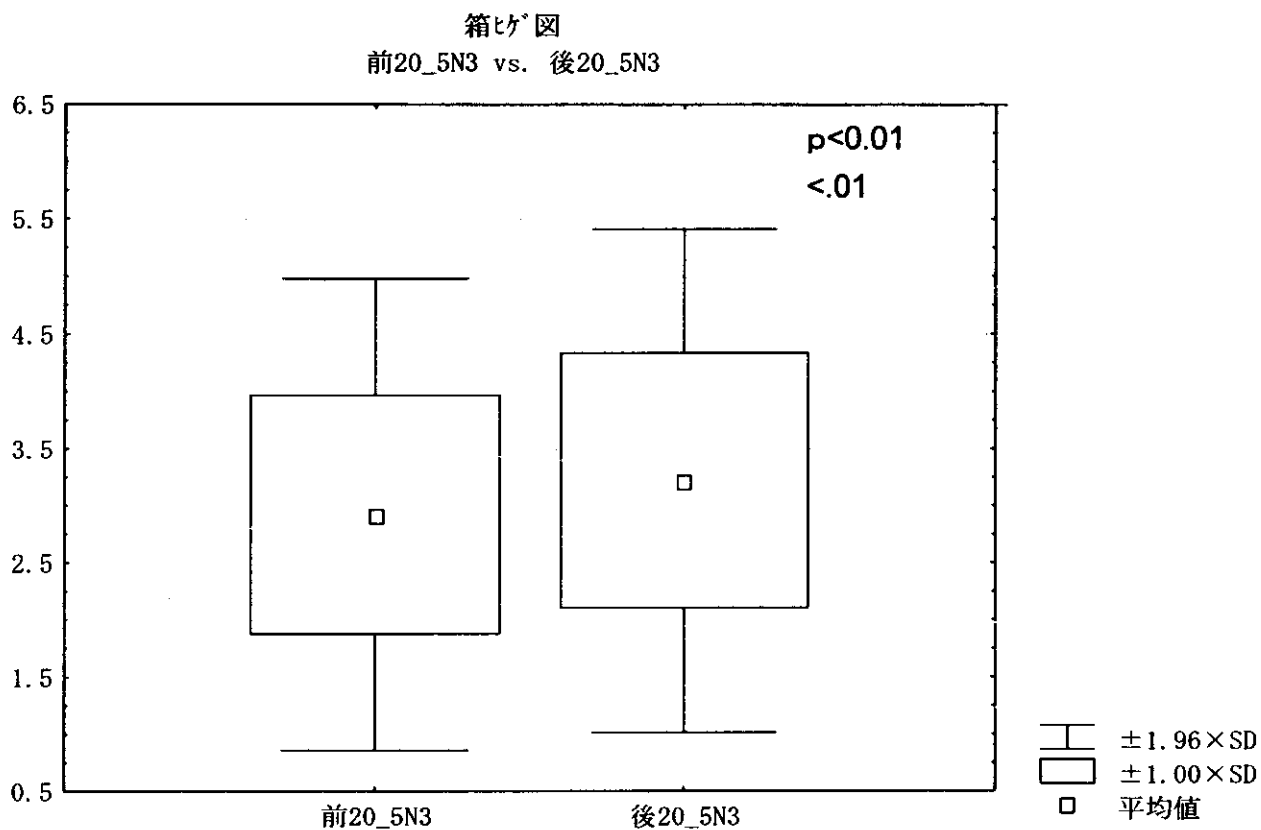
変数名	炭素数	平均±標準偏差(%)		差	差のSD	t	p	有意差
		指導前	指導後					
パルミチン酸	16:0	26.5±2.83	25.6±1.86	0.9	3.04	3.52	0.0005	↓**
ステアリン酸	18:0	15.6±1.80	14.4±1.43	1.27	1.79	8.42	1.00E-05	↓**
オレイン酸	18:1/n-9	13.3±1.19	12.7±0.83	0.6	1.13	6.37	1.00E-06	↓**
リノール酸	18:2/n-6	8.45±1.29	8.48±1.25	-0.39	1.08	-0.44	0.66	n.s.
αリノレン酸	18:3/n-3	—	—	—	—	—	—	—
DHLA	20:3/n-6	1.09±0.27	1.17±0.26	-0.07	0.23	-3.85	2.00E-04	↑**
アラキドン酸	20:4/n-6	9.81±1.44	9.71±1.43	0.1	1.22	0.95	0.34	n.s.
EPA	20:5/n-3	2.92±1.05	3.21±1.12	-0.29	0.8	-4.36	2.50E-05	↑**
DPA	22:5/n-3	2.38±0.63	2.54±0.49	-0.15	0.61	-0.31	2.40E-03	↑**
DHA	22:6/n-3	8.10±1.79	8.76±1.20	-0.66	1.99	-3.93	1.00E-04	↑**
EPA/AA	—	0.31±0.14	0.35±0.16	-0.04	0.1	-4.4	2.00E-05	↑**
DHA/AA比	—	0.84±0.21	0.92±0.19	-0.08	0.21	-4.8	4.00E-06	↑**
n-6/n-3比	—	1.62±0.51	1.47±0.35	0.15	0.45	3.9	1.00E-04	↓**
PUFA	—	25.5±3.02	26.6±2.44	-1.14	3.53	-3.86	0.00017	↑**
AA/PUFA比	—	0.39±0.06	0.37±0.50	0.02	0.04	5.8	1.00E-08	↓**

表3 栄養介入前後におけるMMSE,HDSの変化

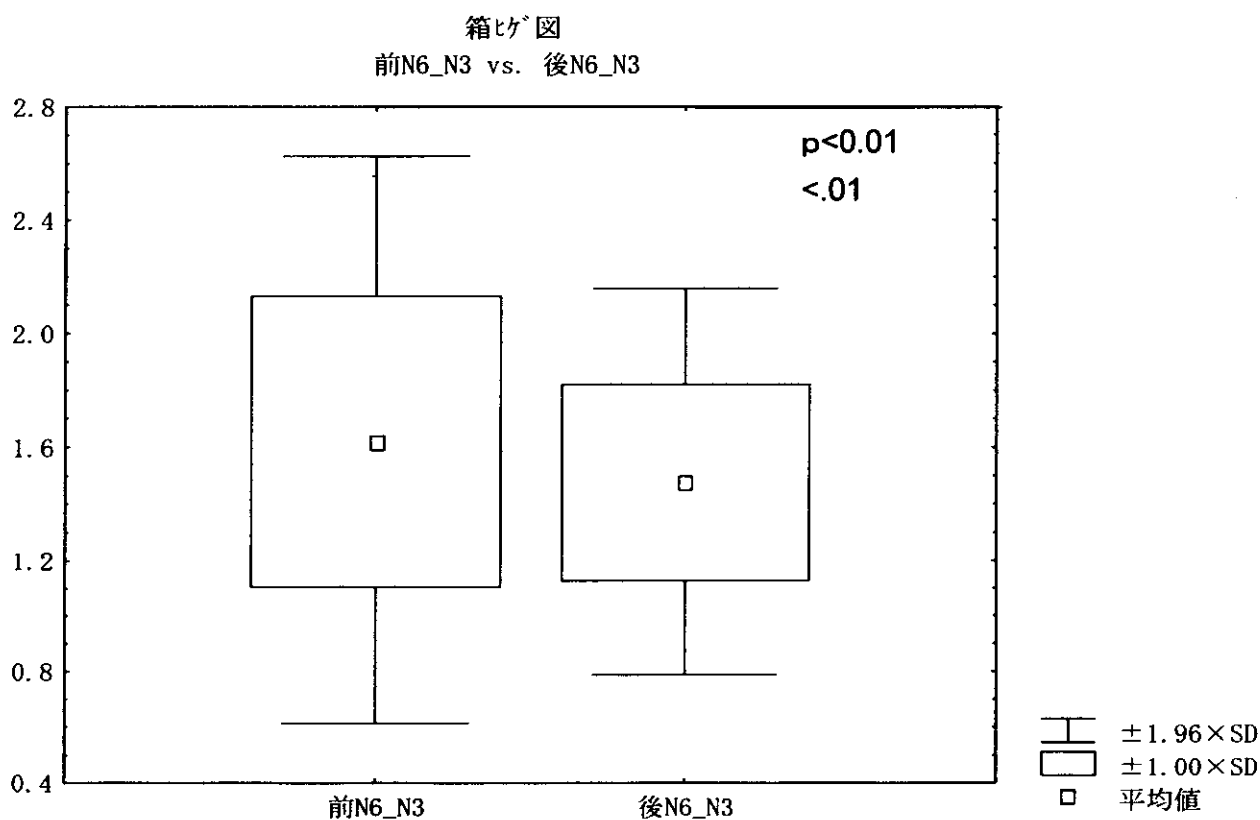
		指導前	指導後	差	差のSD	t	df	p	有為差
MMSE	正常群	29.2±0.87	28.3±3.07	0.89	3.03	1.75	35	0.08	n.s.
	MCI群	26.2±1.60	25.6±3.18	0.63	3.42	1.16	39	0.25	n.s.
	痴呆群	18.9±7.63	16.12±9.05	2.82	5.15	2.26	16	0.04	↓*
	全体	26.0±4.96	24.9±6.40	1.12	3.7	2.94	92	0.004	↓**
		指導前	指導後	差	差のSD	t	df	p	有為差
HDS	正常群	26.3±3.25	25.1±5.08	1.22	4.03	1.86	36	0.07	n.s.
	MCI群	23.1±3.94	22.4±4.36	0.66	3.55	1.22	42	0.23	n.s.
	痴呆群	15.7±8.00	12.1±7.97	3.61	5.12	2.99	17	0.008	↓**
	全体	22.9±6.00	21.5±7.11	1.42	4.15	3.38	97	0.001	↓**

表4 一般血液検査の栄養指導前後比較

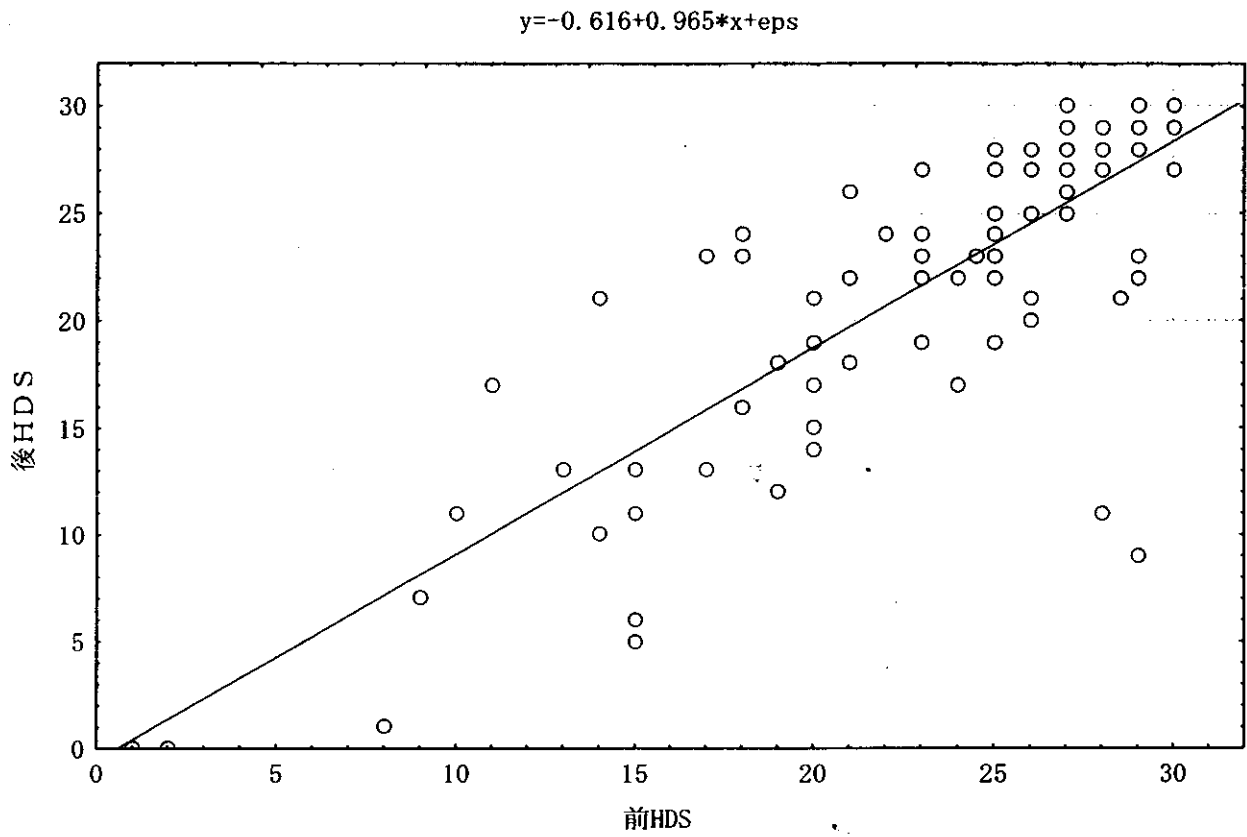
変数名	平均±標準偏差		差	差のSD	t	df	p	有意差
	指導前	指導後						
TP	7.4±0.4	7.4±0.5	-0.02	0.36	-0.65	131	0.52	—
GOT	26.3±13.2	25.3±14.1	0.95	8.15	1.43	151	0.15	—
BUN	16.6±7.4	16.4±6.3	0.13	6.44	0.25	135	0.8	—
UA	5.1±1.6	5.2±1.7	-0.09	1.16	-0.7	79	0.48	—
T. cho	199±35	192±34	6.1	33.6	2.32	163	0.02	↓*
HDL-C	58.1±16.0	55.4±16.4	2.76	12.4	2.8	158	5.00E-03	↓**
LDL-C	117±31	116±26	0.2	30.4	0.08	140	0.94	—
TG	120±64	116±67	3.7	68.1	0.7	162	0.49	—
FBS	110±33	111±32	-0.93	37.6	-0.31	149	0.76	—
WBC	6100±1808	5544±1723	555.6	1413	4.79	147	4.12E-06	↓**
RBC	424±45.4	405±82.1	19.6	69.5	3.43	147	0.00077	↓**
Hb	13.3±1.4	13.0±1.5	0.26	0.86	3.7	147	0.00031	↓**



付図2. 栄養指導前後におけるn6/n3比の変化



付図3. 栄養指導前後のHDSの変化



厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立臨床推進研究事業)

H15 年度(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 群馬県こころの健康センター 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、血液検査及び尿検査を実施し、それぞれの関連性を検討した。栄養調査及び心理検査は233名、血液検査は196名、尿検査は117名にそれぞれ実施した。その結果、心理テストではビタミンCと尿中8-OHdG(hydroxy-deoxy guanidine)生成速度の間に相関が見られた。また、その他の検査項目の間で相関するものが見られた。

**研究協力者**

荒井節子:大和町農村検診センター 保健師長  
関 和江:大和町農村検診センター 管理栄養士

**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及び、その摂取状態を反映していると思われる血液、尿、心理の検査を行い検討した。

**B. 研究方法**

前年度に引き続き、60歳以上の同一住民を対象者として、栄養調査、心理検査、血液検査、赤血球膜脂質組成検査を実施し、栄養摂取及び知的機能の変化の有無を追跡した。さらに、尿検査を追加し、各項目との関連を検討した。

**C. 結果**

1. 昨年度に調査の協力を得た対象は311名(男性85名、女性226名)であったが、今年度は、その中で233名(男性59名、女性174名)の協力を得た(74.9%)。
2. 心理検査では、男性のMMSEでは、改善19名、不変29名、悪化11名、女性のMMSEでは、改善39名、不変109名、悪化26名だった。
3. 男女に分けてMMSE値と各種の項目との相関を見ると、女性に有意差を見たのは、血中ビタミンC濃

度と尿中8-OHdG生成速度(ともに正の相関、以下正と略)だった。男性は、MMS値と尿中8-OHdG生成速度(正)、アラキドン酸(負)に有意差が見られた。

4. 他の項目で男性、女性ともに相関を見たものは、ビタミンEと総コレステロール(正)、収縮期血圧と拡張期血圧(正)、中性脂肪と総コレステロール(負の相関、以下負と略)、中性脂肪と血糖(正)、8-OHdGとその生成速度(正)だった。男性のみに見られたのは、ビタミンEとビタミンC(正)、ビタミンB6とビタミンE(正)・ビタミンC(正)・総コレステロール(正)、ビタミンB12とビタミンB6(正)・ビタミンC(正)・ビタミンE(正)・中性脂肪(負)、ビタミンCと収縮期血圧(負)・中性脂肪(負)・BMI(負)、収縮期血圧と拡張期血圧(正)・コレステロール(負)、8-OHdGと総コレステロール(負)・中性脂肪(負)だった。女性のみに見られた項目は、葉酸と収縮期血圧(正)・コレステロール(負)、尿中8-OHdGとビタミンE(負)・収縮期血圧(負)だった。

5. 栄養調査から、MMSEと食物性油脂(負)に相関が見られた。

**D. 考察**

MMSE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、前年度の食事の規則性、中性脂肪(TG)、LDLコレステロールとの関連性ととも、今年度は血中ビタミンCと尿中8-OHdG生成速度に正

の相関、一すなわち、痴呆が重度になるほど数値が低くなる一を見いだした。なお、ビタミンCと8-OHdG生成速度はともにストレスなどに関連する物質のため、痴呆、特に記憶障害の機序にストレス作用が関連するのではないかと考えられた。

#### E. 結論

MMSE値と他の項目との関連性を検討し、ストレス関連物質の関連性を見いだした。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 若年痴呆家族会編:若年痴ほう患者家族のたたかい,筒井書房,東京,2003.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし



表1 認知機能の推移と理学所見・血液生化学検査値との関係

	改善・不変群			悪化群			p 値
	平均値±標準偏差	n		平均値±標準偏差	n		
身体測定							
年齢	68.60 ± 3.98	160		69.01 ± 3.97	73		0.462
BMI	23.73 ± 3.39	132		22.91 ± 3.02	57		0.120
収縮期血圧	137.13 ± 18.94	132		135.19 ± 20.78	57		0.532
拡張期血圧	80.75 ± 10.15	132		81.00 ± 12.86	57		0.886
血液／生化学							
GOT	28.65 ± 18.54	132		24.32 ± 6.60	57		0.088
GPT	22.23 ± 15.81	132		18.60 ± 8.61	57		0.104
・・GTP	26.52 ± 20.88	132		20.68 ± 16.60	57		0.063
ALP	267.00 ± 76.76	132		273.11 ± 70.98	57		0.608
Ch-E	330.84 ± 72.60	132		334.14 ± 60.41	57		0.764
クレアチニン	0.55 ± 0.14	132		0.53 ± 0.16	57		0.496
総蛋白	7.51 ± 0.42	132		7.55 ± 0.41	57		0.539
アルブミン	4.27 ± 0.24	132		4.31 ± 0.23	57		0.249
総コレステロール	203.17 ± 31.30	132		208.81 ± 36.87	57		0.284
HDL-コレステロール	59.27 ± 13.09	132		59.63 ± 9.92	57		0.853
中性脂肪	121.65 ± 78.34	132		110.25 ± 62.09	57		0.331
血糖	112.28 ± 31.61	132		106.35 ± 32.32	57		0.241
HbA1c	1.06 ± 2.27	132		0.79 ± 1.98	57		0.443
RBC	427.38 ± 37.33	132		434.46 ± 37.57	57		0.234
WBC	52.98 ± 13.74	132		51.28 ± 12.65	57		0.426
Hb	12.90 ± 1.24	132		13.05 ± 1.17	57		0.463
Ht	40.62 ± 3.53	132		40.80 ± 3.23	57		0.740
血小板	22.63 ± 4.98	132		21.20 ± 4.32	57		0.062

表2 認知機能の推移と赤血球膜脂肪酸組成との関係

	改善・不変群		悪化群		p 値
	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差	n	
14:00	0.29 ± 0.12	119	0.28 ± 0.10	54	0.470
14:1 n-5	0.01 ± 0.03	119	0.03 ± 0.10	54	0.056
16:0 DMA	1.69 ± 0.41	103	1.68 ± 0.37	45	0.943
16:00	24.32 ± 1.77	119	24.21 ± 2.02	54	0.727
16:01	0.38 ± 0.20	119	0.39 ± 0.21	54	0.791
18:0 DMA	2.50 ± 0.60	103	2.51 ± 0.68	45	0.907
18:1 DMA	1.05 ± 0.31	103	1.04 ± 0.36	45	0.848
18:00	13.80 ± 1.36	119	13.51 ± 1.57	54	0.223
18:1 n-9	12.70 ± 0.88	119	12.96 ± 0.82	54	0.070
18:1 n-7	1.25 ± 0.23	103	1.28 ± 0.20	45	0.565
18:2 n-6	8.88 ± 1.23	119	9.31 ± 1.36	54	0.044
18:3 n-3	0.18 ± 0.12	119	0.19 ± 0.10	54	0.502
20:00	0.41 ± 0.10	119	0.39 ± 0.06	54	0.259
20:01	0.24 ± 0.07	119	0.24 ± 0.07	54	0.678
20:2 n-6	0.28 ± 0.15	119	0.28 ± 0.10	54	0.742
20:3 n-6	1.16 ± 0.26	119	1.19 ± 0.33	54	0.487
20:4 n-6(AA)	9.07 ± 1.26	119	9.43 ± 1.33	54	0.090
20:5 n-3(EPA)	2.79 ± 0.93	119	2.53 ± 0.82	54	0.072
22:00	1.13 ± 0.24	119	1.17 ± 0.21	54	0.281
22:1 n-9	0.07 ± 0.09	119	0.08 ± 0.09	54	0.437
22:4 n-6	1.19 ± 0.33	119	1.22 ± 0.36	54	0.567
22:5 n-6	0.18 ± 0.05	103	0.19 ± 0.06	45	0.416
22:5 n-3	2.35 ± 0.38	119	2.28 ± 0.35	54	0.307
22:6 n-3(DHA)	7.68 ± 0.97	119	7.37 ± 1.11	54	0.063
24:00	3.11 ± 0.58	119	3.15 ± 0.47	54	0.599
24:1 n-9	4.17 ± 0.64	119	4.18 ± 0.63	54	0.936
総 PUFA	24.40 ± 1.80	119	24.18 ± 1.93	54	0.472
EPA/AA	0.32 ± 0.15	119	0.28 ± 0.11	54	0.058
DHA/AA	0.86 ± 0.17	119	0.80 ± 0.16	54	0.019
n-6/n-3	1.65 ± 0.38	119	1.81 ± 0.50	54	0.017
AA/PUFA	0.37 ± 0.05	119	0.39 ± 0.05	54	0.018

表3 認知機能の推移と尿中 8-OHdG との関係

	改善・不変群		悪化群		p 値
	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差	n	
8-OHdG	5.47 ± 3.52	82	6.18 ± 5.39	35	0.402
8-OHdG/クレアチニン	9.37 ± 3.54	82	9.81 ± 3.34	35	0.540
生成速度/クレアチニン	13.57 ± 7.80	82	13.61 ± 7.90	35	0.977

表4 認知機能の推移と摂取食品・栄養素との関係

	改善・不変群		悪化群		p 値
	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差	n	
コレステロール	260.86 ± 119.16	160	262.35 ± 111.46	73	0.928
SFA	11.96 ± 4.20	160	12.04 ± 4.27	73	0.892
MUFA	13.64 ± 5.23	160	13.38 ± 4.89	73	0.723
PUFA	11.26 ± 4.12	160	10.78 ± 3.83	73	0.397
n-3 PUFA	2.23 ± 0.96	160	2.15 ± 0.91	73	0.524
n-6 PUFA	9.13 ± 3.29	160	8.73 ± 3.13	73	0.383
n-6/n-3	4.25 ± 0.86	160	4.29 ± 1.05	73	0.753
DSD	27.13 ± 2.37	160	28.11 ± 1.93	73	0.002
ビタミン B12	604.12 ± 364.06	119	640.43 ± 430.24	54	0.567
葉酸	8.73 ± 2.67	118	8.53 ± 2.73	54	0.645
ビタミン B6	46.73 ± 183.79	119	13.50 ± 10.25	54	0.187
ホモステイン	10.04 ± 3.11	119	9.83 ± 3.68	54	0.699
ビタミン E	1.34 ± 0.64	119	1.29 ± 0.68	54	0.666
ビタミン C	9.66 ± 3.23	119	9.64 ± 3.38	54	0.960

厚生労働省科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)  
H15年度分担研究報告書

栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム

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、地域住民、医療機関で行っている栄養調査で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継続して分担し、行った。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15年12月到着分まで)を用いて、認知機能(Mini-mental State Examination; MMSE)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、532人(男性147人、女性385人)である。MMSEの得点の上位群(26点以上)と下位群(25点以下)とを比較した解析と、上位群と低下群(23点以下)とを比較した2つの解析を行った。各栄養素摂取量について、年齢を調整した上で男女別に群間差を検討した結果、男性では、MMSE得点の下位群または低下群は動物性たんぱく質/植物性たんぱく質比が低く、n-6系脂肪酸/n-3系脂肪酸比が高い傾向( $P<0.05$ )を認めた。女性では、MMSE得点の下位群または低下群はナトリウム摂取量が多い傾向( $P<0.05$ )を認めた。これらの結果は、男女間で関連を認めた栄養素が異なるものの、少なくとも男性で認められた結果は、国内外の報告と類似した点が多く、日本人における認知機能低下に栄養摂取が関連している可能性を示す結果と考えられた。一方、今回の解析では、交絡因子としては年齢しか考慮していない。認知機能低下に関連することが示唆されている他の要因を十分に考慮した多変量解析が必要であると考えられる。

同時に研究用のデータベースとして保管した。

**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**

一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:DHQ)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。

**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(埼玉県小鹿野町)・・・一般住民。

新潟地域(新潟県大和町)・・・一般住民。

鳥取地域(鳥取県大山町)・・・一般住民。

**解析・統計計算**

本年度の報告書では、平成15年12月までにデータ入力が完了し、認知機能(Mini-Mental State Examination; MMSE)と栄養(栄養素、食品群)摂取量のデータがそろっていた一般住民532人(男性

147人、女性385人)を解析対象とした。

MMSE得点を26点で分け、25点以下、26点以上の2群に分けて、それぞれの集団摂取量平均値について、年齢を調整したうえで、ANCOVAによって比較した。また、MMSE得点が23点以下の認知機能低下群(男性14人、女性24人)とMMSE得点が26点以上の正常群(男性108人、女性283人)との比較も行った。検討は男女別に行った。栄養素・食品群摂取量の算出は、DHQに付属する専用栄養価計算ソフトを用いて行った。栄養素・食品群摂取量は総エネルギーを密度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得点の分布

MMSE得点の分布を表1に示す。最低得点は男性が15点、女性が13点であり、23点以下は男性14人(10%)、女性24人(6%)、25点以下は男性39人(27%)、女性102人(26%)であった。平均値は大和町、小鹿野町、大山町でそれぞれ、27.0/26.9、26.4/27.3、27.2/27.3(男/女)であり、地域差は認められなかった。しかし、平均年齢(歳)は、それぞれ68.9/68.0、66.7/66.7、72.7/72.1(男/女)と、地域間で有意な差( $P<0.001$ )を認めた。なお、MMSE得点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。

### (2)MMSE得点と栄養素摂取量の関連

MMSE得点の26点以上と未満によって2群に分けた解析結果を表2に示す。MMSE得点が低い群で、男性では、動物性たんぱく質/植物性たんぱく質比が低く、多価不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸(P/S)比、 $n-6$ 系脂肪酸/ $n-3$ 系脂肪酸( $n-6/n-3$ )比が高い傾向を認めた( $P<0.05$ )。女性では、植物性たんぱく質、鉄、ナトリウム、マグネシウムの各摂取量が多い群でMMSE得点が低い傾向が認められた。また、男性と同様に、P/S比が高い群で有意にMMSE得点が低い傾

向が認められた。欧米での先行研究でその関連が示唆されているビタミン $B_6$ 、ビタミン $B_{12}$ 、葉酸の各摂取量には、男女ともにMMSE得点のちがいで有意な差は認められなかった。

続いて、意味のある認知機能低下と考えられているMMSEが23点以下の者を取り出して、MMSEが26点以上の正常群と比較した結果を表3に示す。男性では、MMSE低値群は、有意に $n-6/n-3$ 比が低く、逆に、動物性たんぱく質/植物性たんぱく質比が低い傾向を示した。他の栄養素摂取量に有意な差は認められなかった。女性では、男性で見られたような栄養素での関連はみられず、MMSE低値群では、ナトリウムの摂取量が有意に多く、逆に、食物繊維の摂取量が有意に少ない傾向を認めた。この解析でも、ビタミン $B_6$ 、ビタミン $B_{12}$ 、葉酸の各摂取量には、男女ともにMMSE得点のちがいで有意な差は認められなかった。

### (3)MMSE得点と食品群摂取量の関連

MMSE得点の26点以上と未満によって2群に分け、食品群摂取量を2群間で比較した結果(表4)、男性では、豆類と種実類の摂取量がMMSE得点の低値群で有意に多かった。一方、女性では、豆類と調味料の摂取量がMMSE低値群で有意に多く、逆に、菓子類の摂取はMMSE高値群で有意に多かった。

続いて、MMSEが23点以下の者を取り出して、MMSEが26点以上の正常群と比較した結果を表5に示す。男性では、MMSE低値群は、種実類の摂取量が有意に多く、菓子類の摂取量が少ない傾向を認めた。一方、女性では、MMSE低値群は、いも類の摂取量が有意に少なく、調味料の摂取量が多い傾向を認めた。

## 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 得点のちがいによって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、 $n=6/n=3$ 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、MMSE 得点が年齢と相関を示したことから、食事因子の影響が男性に比較して弱いのかもと考えられた。しかし、今回得られた結果がどのような意味をもつかは、今後、詳細に検討する必要があるものと考えられた。

今回の検討は、横断的な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。しかし、最近のアメリカにおける基礎研究(Morris et al. *Am J Epidemiol* 2003;158:1213-7)は、高齢者における認知機能低下の程度は、食習慣を把握するための質問票への回答に問題となるようなバイアスは与えないと報告している。ただし、日本人を対象とした類似の基礎研究は存在しないものと思われる。

今回の調査では、個人ごとの栄養素・食品群摂取量を把握するために、自記式食事歴法質問票(DHQ)を用いた。DHQはすでにその妥当性が検討されており(Sasaki et al. *J Epidemiol* 1998;8:203-15, Sasaki et al. *J Nutr Sci Vitaminol* 2000;46:285-96など)、少なくとも成人男女に対しては、栄養素摂取量を把握するための信頼度の高い調査方法であることが報告されている。しかし、今回の対象者のような高齢者における DHQ の妥当性は検討されておらず、その意味では、今回得られた結果の信頼度には疑問が残る。高齢者における DHQ の妥当性の検討は、

この種の研究を実施する上で重要な基礎研究であると考えられ、その実施を検討すべきと考えている。しかし、妥当性研究においてゴールドスタンダードとしてしばしば用いられる数日間の秤量式食事記録法や複数回の 24 時間思い出し法を高齢者で実施することは事実上極めて困難であると考えられる。

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、解析時にデータが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。

今回は、年齢だけを調整した解析を行った。しかし、栄養素の中には、互いの摂取量のあいだに強い正の相関を示すものも存在する。そのために、栄養素摂取量と認知機能低下との関連をより正しく検討するためには、互いに相関を示す栄養素の摂取量を調整した上で、MMSE 得点との関連を検討することが必要である。しかし、この種の検討は技術的に複雑であるだけでなく、得られる結果の解釈も複雑であるため、今回はこの種の調整は行わなかった。ただし、栄養素間の相関が低くなるように、すべての栄養素をエネルギー摂取量であらかじめ調整してから解析モデルに投入する方法を用いた。この方法には種々の方法が提案されているが、今回は、エネルギー密度法を用いた。この問題は、食品群にも存在するが、栄養素と同様に、今回は、エネルギーのみを調整した解析を行うに留めた。

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。

## E. 結論

本分担研究者は、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15年12月到着分)を用いて、MMSE得点と栄養素・食品群摂取量との関連を検討した。解析に用いた人数は532人(男性147人、女性385人)であった。男性では、MMSE低値群は、動物性たんぱく質/植物性たんぱく質比が低く、n-6系脂肪酸/n-3系脂肪酸比が高い傾向( $P<0.05$ )を認めた。女性ではMMSE低値群でナトリウム摂取量が多い傾向( $P<0.05$ )を認め、男女間で異なる結果が得られた。

これらの結果は、男性においては、動物性たんぱく質の不足が脳卒中のリスクとなるとする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とともに、認知機能の保持にn-3系脂肪酸の必要性を示唆した基礎実験や欧米での類似の疫学研究の結果を支持する結果として、注目に値するものと考えられた。一方、女性では、ナトリウムを除けば、あまり安定した結果は得られず、食事因子が認知機能に及ぼす影響が男性に比べて少ない可能性を示す結果と考えられた。しかし、今回の解析では、交絡要因の調整がじゅうぶんに行われていないなど、問題も多い。収集したデータを用いて、さらに詳細な解析を行い、食事要因と認知機能低下との関連を明らかにすることが重要であると考えられた。

同時に、この研究に参加した対象者を追跡し、数年後に同じ方法で認知機能と食事摂取習慣の調査を実施すれば、食事要因が認知機能低下の進展防止に及ぼす程度やその内容を明らかにすることが可能であると考えられ、その意味でも、この研究において収集された食事要因のデータは貴重であると考え

られる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

表1 解析に用いた対象者のMMSE得点の地域別分布

MMSE得点*	男性				女性				合計			
	大和町	小鹿野町	大山町	合計	大和町	小鹿野町	大山町	合計	大和町	小鹿野町	大山町	合計
13	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	1	1	2	0	0	0	0	0	1	1	2
18	0	0	0	0	1	0	1	2	1	0	1	2
19	0	0	0	0	1	1	0	2	1	1	0	2
20	0	0	0	0	1	0	2	3	1	0	2	3
21	0	1	1	2	1	0	2	3	1	1	3	5
22	3	0	3	6	1	0	1	2	4	0	4	8
23	2	2	0	4	8	0	2	10	10	2	2	14
24	7	2	0	9	14	5	2	21	21	7	2	30
25	8	3	5	16	36	9	13	57	44	12	18	73
26	11	4	4	19	36	9	12	57	47	13	16	76
27	11	1	5	17	21	5	8	34	32	6	13	51
28	11	5	6	22	25	4	16	45	36	9	22	67
29	10	2	10	22	30	9	18	57	40	11	28	79
30	13	5	10	28	39	18	33	90	52	23	43	118
13~23	5	4	5	14	13	1	10	24	18	5	15	38
24~25	15	5	5	25	50	14	15	78	65	19	20	103
26~30	56	17	35	108	151	45	87	283	207	62	122	391
MMSE得点#	27.0±2.3	26.4±3.2	27.2±2.9	0.414	26.9±2.4	27.4±2.4	27.3±3.2	0.308	27.0±2.3	27.1±2.7	27.3±3.1	0.446
年齢(歳)#	68.9±4.1	66.7±3.7	72.7±7.3	<0.001	68.0±4.7	66.7±4.5	72.1±9.7	<0.001	68.2±4.5	66.7±4.3	72.3±9.1	<0.001

\*MMSE得点が13点未満の者はいなかった。

# 平均±標準偏差。



表2 MMSE得点と栄養素摂取量の関連: MMSE得点が26以上、未満によって2群に分けた場合

		男性			女性		
		MMSE<=25	MMSE>=26	p-値	MMSE<=25	MMSE>=26	p-値
		n=39	n=108		n=102	n=283	
エネルギー	kcal/日	1968 ± 80	1992 ± 48	-	1571 ± 43	1640 ± 25	-
たんぱく質	%E	14.1 ± 0.4	14.0 ± 0.2	-	16.1 ± 0.2	15.6 ± 0.1	-
動物性	%E	6.4 ± 0.4	6.7 ± 0.2	-	8.0 ± 0.3	7.9 ± 0.2	-
植物性	%E	1.9 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.000	2.2 ± 0.1	1.8 ± 0.1	0.000
動物性/植物性比		3.64 ± 0.71	6.15 ± 0.43	0.003	4.64 ± 0.45	5.68 ± 0.27	-
脂質	%E	21.1 ± 0.8	20.0 ± 0.5	-	24.1 ± 0.5	24.7 ± 0.3	-
飽和脂肪酸(S)	%E	5.7 ± 0.3	5.8 ± 0.2	-	6.8 ± 0.2	7.1 ± 0.1	-
一価不飽和脂肪酸	%E	7.0 ± 0.3	6.5 ± 0.2	-	7.7 ± 0.2	8.1 ± 0.1	-
多価不飽和脂肪酸(P)	%E	6.0 ± 0.2	5.3 ± 0.1	0.015	6.6 ± 0.2	6.6 ± 0.1	-
P/S比		1.09 ± 0.04	0.95 ± 0.03	0.008	1.04 ± 0.03	0.97 ± 0.02	0.036
n-3系脂肪酸	%E	1.21 ± 0.07	1.16 ± 0.04	-	1.46 ± 0.05	1.42 ± 0.03	-
n-6系脂肪酸	%E	4.80 ± 0.19	4.16 ± 0.11	0.005	5.23 ± 0.14	5.20 ± 0.08	-
n-6/n-3比		4.35 ± 0.18	3.84 ± 0.11	0.019	3.82 ± 0.11	3.97 ± 0.07	-
炭水化物	%E	56.9 ± 1.2	58.3 ± 0.7	-	59.0 ± 0.7	59.1 ± 0.4	-
カルシウム	mg/1000kcal	307.4 ± 16.0	329.2 ± 9.6	-	418.4 ± 11.9	404.7 ± 7.1	-
鉄	mg/1000kcal	4.89 ± 0.19	4.88 ± 0.12	-	6.00 ± 0.12	5.63 ± 0.07	0.007
ナトリウム	mg/1000kcal	2488 ± 261	2587 ± 156	-	2693 ± 91	2343 ± 54	0.001
ビタミンA	IU/1000kcal	1351 ± 131	1424 ± 79	-	1663 ± 87	1663 ± 52	-
ビタミンB <sub>1</sub>	mg/1000kcal	0.52 ± 0.02	0.50 ± 0.01	-	0.58 ± 0.01	0.57 ± 0.01	-
ビタミンB <sub>2</sub>	mg/1000kcal	0.74 ± 0.03	0.80 ± 0.02	-	0.93 ± 0.02	0.90 ± 0.01	-
ビタミンC	mg/1000kcal	82.7 ± 5.7	79.4 ± 3.4	-	109.5 ± 4.2	101.3 ± 2.5	-
アルコール	g/1000kcal	10.52 ± 1.67	9.96 ± 1.00	-	0.90 ± 0.20	0.51 ± 0.12	-
コレステロール	mg/1000kcal	140.3 ± 9.6	148.4 ± 5.8	-	163.7 ± 6.3	162.8 ± 3.7	-
カリウム	mg/1000kcal	1354 ± 55	1383 ± 33	-	1677 ± 31	1624 ± 19	-
レチノール	mg/1000kcal	476.7 ± 32.8	189.3 ± 19.6	-	166.5 ± 17.0	180.9 ± 10.1	-
カロテン	mg/1000kcal	1360 ± 151	1408 ± 90	-	1972 ± 115	1885 ± 69	-
α-カロテン	mg/1000kcal	96.0 ± 11.9	90.8 ± 7.2	-	130.9 ± 9.2	133.2 ± 5.5	-
β-カロテン	ug/1000kcal	1231 ± 141	1277 ± 85	-	1792 ± 108	1703 ± 65	-
水溶性食物繊維	g/1000kcal	1.28 ± 0.08	1.24 ± 0.05	-	1.57 ± 0.05	1.48 ± 0.03	-
非水溶性食物繊維	g/1000kcal	6.5 ± 0.3	6.0 ± 0.2	-	7.6 ± 0.2	7.3 ± 0.1	-
総食物繊維	g/1000kcal	8.4 ± 0.4	7.8 ± 0.2	-	10.0 ± 0.2	9.5 ± 0.1	-
リン	mg/1000kcal	534 ± 17	558 ± 10	-	645 ± 12	630 ± 7	-
ナイアシン	mg/1000kcal	7.6 ± 0.3	7.5 ± 0.2	-	8.5 ± 0.2	8.4 ± 0.1	-
ビタミンD	IU/1000kcal	137.3 ± 12.3	141.9 ± 7.4	-	169.6 ± 8.6	162.1 ± 5.1	-
マグネシウム	mg/1000kcal	132.1 ± 5.4	129.8 ± 3.2	-	153.0 ± 3.1	144.7 ± 1.8	0.021
亜鉛	mg/1000kcal	4587 ± 114	4544 ± 68	-	5063 ± 70	4963 ± 41	-
銅	mg/1000kcal	818 ± 28	775 ± 17	-	900 ± 18	881 ± 11	-
ビタミンE	mg/1000kcal	4.78 ± 0.23	4.67 ± 0.14	-	5.59 ± 0.12	5.60 ± 0.07	-
ビタミンB <sub>6</sub>	mg/1000kcal	0.89 ± 0.03	0.90 ± 0.02	-	0.97 ± 0.02	0.96 ± 0.01	-
ビタミンB <sub>12</sub>	mg/1000kcal	4.30 ± 0.35	4.49 ± 0.21	-	5.26 ± 0.25	5.03 ± 0.15	-
葉酸	mg/1000kcal	185.2 ± 7.9	180.0 ± 4.8	-	225.7 ± 6.0	213.8 ± 3.6	-

平均±標準誤差。

p-値は、年齢で調整後、ANCOVA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3 MMSE得点と1000kcal当たり栄養素摂取量の関連:MMSE得点が23点以下群と26点以上群との比較

		男性			女性		
		MMSE<=23	MMSE>=26	p-値	MMSE<=23	MMSE>=26	p-値
		n=14	n=108		n=24	n=283	
エネルギー	kcal	1933 ± 142	1992 ± 51	-	1510 ± 93	1641 ± 26	-
たんぱく質	%E	13.5 ± 0.6	14.0 ± 0.2	-	15.7 ± 0.5	15.7 ± 0.1	-
動物性	%E	5.8 ± 0.6	6.7 ± 0.2	-	8.4 ± 0.5	7.9 ± 0.2	-
植物性	%E	1.9 ± 0.2	1.5 ± 0.1	-	1.8 ± 0.2	1.8 ± 0.1	-
動物性/植物性比		3.39 ± 1.29	6.16 ± 0.46	0.047	6.73 ± 1.05	5.67 ± 0.29	-
脂質	%E	20.9 ± 1.4	20.0 ± 0.5	-	26.3 ± 1.2	24.7 ± 0.3	-
飽和脂肪酸(S)	%E	5.8 ± 0.5	5.8 ± 0.2	-	7.8 ± 0.4	7.1 ± 0.1	-
一価不飽和脂肪酸	%E	7.1 ± 0.5	6.5 ± 0.2	-	8.7 ± 0.5	8.1 ± 0.1	-
多価不飽和脂肪酸(F)	%E	5.7 ± 0.4	5.3 ± 0.1	-	6.8 ± 0.4	6.6 ± 0.1	-
P/S比		1.04 ± 0.07	0.95 ± 0.03	-	0.95 ± 0.06	0.97 ± 0.02	-
n-3系脂肪酸	%E	1.08 ± 0.12	1.16 ± 0.04	-	1.55 ± 0.12	1.42 ± 0.03	-
n-6系脂肪酸	%E	4.66 ± 0.32	3.84 ± 0.10	-	5.28 ± 0.30	5.20 ± 0.08	-
n-6/n-3比		4.60 ± 0.29	3.84 ± 0.10	0.016	3.73 ± 0.25	3.98 ± 0.07	-
炭水化物	%E	56.8 ± 2.1	58.3 ± 0.7	-	56.9 ± 1.4	59.1 ± 0.4	-
カルシウム	mg/1000kcal	285.6 ± 26.9	329.4 ± 9.5	-	400.8 ± 25.2	405.1 ± 7.0	-
鉄	mg/1000kcal	4.74 ± 0.34	4.89 ± 0.12	-	5.44 ± 0.24	5.63 ± 0.07	-
ナトリウム	mg/1000kcal	2233 ± 465	2585 ± 165	-	2876 ± 179	2341 ± 50	0.005
ビタミンA	IU/1000kcal	1493 ± 227	1429 ± 81	-	1572 ± 178	1664 ± 49	-
ビタミンB <sub>1</sub>	mg/1000kcal	0.48 ± 0.04	0.50 ± 0.01	-	0.58 ± 0.02	0.57 ± 0.01	-
ビタミンB <sub>2</sub>	mg/1000kcal	0.71 ± 0.05	0.80 ± 0.02	-	0.94 ± 0.04	0.90 ± 0.01	-
ビタミンC	mg/1000kcal	71.6 ± 9.3	79.5 ± 3.3	-	104.2 ± 9.0	101.4 ± 2.5	-
アルコール	g/1000kcal	11.84 ± 2.87	9.97 ± 1.02	-	0.29 ± 0.33	0.51 ± 0.09	-
コレステロール	mg/1000kcal	122.3 ± 15.8	148.5 ± 5.6	-	186.0 ± 13.4	162.8 ± 3.7	-
カリウム	mg/1000kcal	1300 ± 94	1383 ± 33	-	1501 ± 62	1626 ± 17	-
レチノール	mg/1000kcal	216.1 ± 58.0	190.2 ± 20.6	-	185.7 ± 36.6	180.4 ± 10.2	-
カロテン	mg/1000kcal	1376 ± 259	1411 ± 92	-	1682 ± 232	1889 ± 65	-
α-カロテン	mg/1000kcal	99.8 ± 20.5	91.0 ± 7.3	-	127.3 ± 18.8	133.4 ± 5.2	-
β-カロテン	ug/1000kcal	1250 ± 243	1280 ± 86	-	1523 ± 219	1707 ± 61	-
水溶性食物繊維	g/1000kcal	1.26 ± 0.15	1.24 ± 0.05	-	1.28 ± 0.10	1.49 ± 0.03	0.050
非水溶性食物繊維	g/1000kcal	6.5 ± 0.5	6.0 ± 0.2	-	6.4 ± 0.4	7.3 ± 0.1	0.018
総食物繊維	g/1000kcal	8.2 ± 0.6	7.8 ± 0.2	-	8.5 ± 0.5	9.5 ± 0.1	0.043
リン	mg/1000kcal	507 ± 30	558 ± 11	-	634 ± 25	631 ± 7	-
ナイアシン	mg/1000kcal	7.5 ± 0.5	7.5 ± 0.2	-	7.9 ± 0.4	8.4 ± 0.1	-
ビタミンD	IU/1000kcal	119.9 ± 21.0	142.0 ± 7.5	-	163.5 ± 17.5	162.3 ± 4.9	-
マグネシウム	mg/1000kcal	127.2 ± 9.4	129.8 ± 3.3	-	139.9 ± 6.1	144.9 ± 1.7	-
亜鉛	mg/1000kcal	4517 ± 192	4543 ± 68	-	5034 ± 151	4965 ± 42	-
銅	mg/1000kcal	767 ± 47	775 ± 17	-	830 ± 39	882 ± 11	-
ビタミンE	mg/1000kcal	4.47 ± 0.39	4.67 ± 0.14	-	5.26 ± 0.27	5.61 ± 0.07	-
ビタミンB <sub>6</sub>	mg/1000kcal	0.86 ± 0.02	0.90 ± 0.02	-	0.91 ± 0.03	0.96 ± 0.01	-
ビタミンB <sub>12</sub>	mg/1000kcal	3.76 ± 0.58	4.50 ± 0.21	-	5.20 ± 0.54	5.03 ± 0.15	-
葉酸	mg/1000kcal	178.1 ± 13.6	180.0 ± 4.8	-	201.3 ± 12.2	214.1 ± 3.4	-

平均±標準誤差。

p-値は、年齢で調整後、ANCOVA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4 MMSE得点と1000kcal当たり食品群摂取量(g)の関連:MMSE得点が26以上、未満によって2群に分けた場合

	男性			女性		
	MMSE<=25 n=39	MMSE>=26 n=108	p-値	MMSE<=25 n=102	MMSE>=26 n=283	p-値
穀類	271.8 ± 12.4	278.8 ± 7.4	-	263.2 ± 7.1	257.4 ± 4.2	-
種実類	4.19 ± 0.56	1.62 ± 0.33	0.000	1.80 ± 0.40	2.61 ± 0.24	-
いも類	22.9 ± 2.7	20.3 ± 1.6	-	25.1 ± 1.8	27.2 ± 1.1	-
砂糖類	3.70 ± 0.51	4.27 ± 0.31	-	4.81 ± 0.35	4.61 ± 0.21	-
菓子類	18.0 ± 2.4	19.1 ± 1.4	-	19.4 ± 1.6	24.9 ± 1.0	0.004
動物性脂質	0.09 ± 0.04	0.07 ± 0.03	-	0.22 ± 0.05	0.20 ± 0.03	-
植物性脂質	5.0 ± 0.7	5.4 ± 0.4	-	6.7 ± 0.6	7.3 ± 0.3	-
豆類	46.0 ± 2.8	35.8 ± 1.7	0.002	53.7 ± 2.3	45.1 ± 1.4	0.002
果実類	37.7 ± 9.0	78.4 ± 5.4	-	102.0 ± 6.1	104.6 ± 3.6	-
緑黄色野菜	40.7 ± 6.7	52.2 ± 4.0	-	64.4 ± 4.2	63.9 ± 2.5	-
その他の野菜	98.6 ± 7.1	92.0 ± 4.2	-	121.1 ± 5.3	113.8 ± 3.1	-
きのこ類	5.4 ± 1.2	5.4 ± 0.7	-	8.1 ± 0.7	6.9 ± 0.4	-
海藻類	8.0 ± 1.3	8.0 ± 0.8	-	10.9 ± 0.9	10.1 ± 0.5	-
調味料	8.2 ± 4.1	14.7 ± 2.5	-	9.4 ± 1.2	6.1 ± 0.7	0.023
酒類	93.4 ± 17.2	99.4 ± 10.3	-	13.8 ± 3.2	9.1 ± 1.9	-
その他の飲料	395.6 ± 37.3	435.3 ± 22.3	-	528.0 ± 27.0	540.4 ± 16.1	-
魚介類	42.7 ± 3.6	43.7 ± 2.2	-	53.6 ± 2.5	50.9 ± 1.5	-
肉類	19.3 ± 1.7	16.7 ± 1.0	-	19.4 ± 1.2	20.2 ± 0.7	-
卵類	15.8 ± 1.8	17.0 ± 1.1	-	17.2 ±	17.7 ± 0.7	-
乳類	58.4 ± 10.4	83.4 ± 6.3	0.042	102.5 ± 7.2	97.6 ± 4.3	-

平均±標準誤差。

P-値は、年齢で調整後、ANCOVA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1000kcal当たり食品群摂取量(g)の関連:MMSE得点が23点以下群と26点以上群との比較

	男性			女性		
	MMSE<=23 n=14	MMSE>=26 n=108	p-値	MMSE<=23 n=24	MMSE>=26 n=283	p-値
穀類	282.6 ± 21.0	278.5 ± 7.5	-	263.9 ± 14.6	257.1 ± 4.1	-
種実類	5.48 ± 0.91	1.62 ± 0.32	0.000	0.93 ± 0.87	2.63 ± 0.24	-
いも類	21.5 ± 4.7	20.3 ± 1.7	-	16.9 ± 3.9	27.3 ± 1.1	0.012
砂糖類	2.42 ± 0.84	4.29 ± 0.30	0.039	4.32 ± 0.76	4.61 ± 0.21	-
菓子類	16.6 ± 4.2	19.2 ± 1.5	-	20.0 ± 3.5	24.9 ± 1.0	-
動物性脂質	0.06 ± 0.07	0.07 ± 0.03	-	0.40 ± 0.12	0.20 ± 0.03	-
植物性脂質	4.5 ± 1.2	5.4 ± 0.4	-	8.5 ± 1.3	7.3 ± 0.4	-
豆類	42.1 ± 4.8	35.8 ± 1.7	-	42.1 ± 5.0	45.2 ± 1.4	-
果実類	85.5 ± 14.3	78.3 ± 5.1	-	97.4 ± 12.9	104.7 ± 3.6	-
緑黄色野菜	37.4 ± 11.7	52.3 ± 4.2	-	51.2 ± 9.0	64.1 ± 2.5	-
その他の野菜	80.4 ± 11.7	92.0 ± 4.2	-	105.1 ± 10.8	114.0 ± 3.0	-
きのこ類	5.6 ± 2.1	5.4 ± 0.8	-	4.9 ± 1.3	6.9 ± 0.4	-
海藻類	7.1 ± 2.3	8.0 ± 0.8	-	11.9 ± 1.9	10.1 ± 0.5	-
調味料	7.1 ± 7.4	14.7 ± 2.6	-	13.2 ± 2.4	6.1 ± 0.7	0.005
酒類	113.4 ± 30.7	99.4 ± 10.9	-	6.0 ± 6.0	9.2 ± 1.7	-
その他の飲料	428.8 ± 64.3	435.1 ± 22.9	-	484.6 ± 58.0	541.1 ± 16.1	-
魚介類	35.1 ± 6.0	43.7 ± 2.1	-	51.6 ± 5.3	51.0 ± 14.9	-
肉類	21.3 ± 2.9	16.7 ± 1.0	-	23.4 ± 2.6	20.2 ± 0.7	-
卵類	13.7 ± 3.0	17.0 ± 1.1	-	20.7 ± 2.5	17.7 ± 0.7	-
乳類	59.0 ± 18.2	83.3 ± 6.5	-	115.5 ± 15.3	97.6 ± 4.2	-

平均±標準誤差。

P-値は、年齢で調整後、ANCOVA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。

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

東京都医学研究財団法人機構・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 n-6/n-3 高値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、n-3 脂肪酸含有飼料あるいはn-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を評価する。

**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

**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 n-6/n-3 の上昇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 n-6/n-3 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、n-3 脂肪酸あるいはn-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。n-3 投与では改善効果がみられるかどうか、n-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(n-3・n-6・n-9 群、