

200400337 A

# 厚生労働科学研究研究費補助金

痴呆・骨折臨床研究事業

痴呆の予防・治療と食事栄養

(H16-痴呆・骨折-002)

平成16年度 総括・分担研究報告書

1/2冊

主任研究者 植木 彰

平成17(2005)年 4月

# H16 年度目次

## 総括・分担研究報告書 1/2冊

### I. H16 年度総括研究

痴呆の予防・治療と食事栄養	1
植木 彰	

### II. H16 年度分担研究報告書

1. 地域在住一般住民の認知機能、栄養調査、脂肪酸分析に関する研究	
山下 一也	6
2. 予後予測に関する食事栄養学的研究	13
宮永 和夫	
3. 鳥取県大山町における調査結果報告	16
中島 健二	
4. 痴呆の予防・治療と食事栄養	19
植木 彰、大塚 美恵子	
5. 15 年間の生活習慣病管理による痴呆予防効果の定量的判定 —MRI データベースに基づく脳障害予測モデルを利用した定量化—	
苗村 育郎	24
6. 食事摂取量と認知機能の推移	38
須貝 佑一	
7. 自記式食事歴法質問票の妥当性の検討:高齢者(60~76 歳)における検討	
佐々木 敏	40
8. EPA/DHA の老人斑 A $\beta$ 蛋白産生におよぼす影響 —培養細胞レベルでの検討	
池田 和彦	52
9. 痴呆の予防・改善に関する実験学的研究	55
橋本 道男	

## 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

### IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金(痴呆・骨折臨床研究事業)

平成 16 年度総括研究報告書

痴呆の予防・治療と食事栄養

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

【目的】平成 13-15 年度に行われた 21 世紀型医療開拓推進研究事業「栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム」で得られた結果をもとに、食事栄養が高齢者の認知障害や認知症の発症に関連するか、食事栄養は痴呆患者の認知機能維持や痴呆改善に役立つかをより明らかにする。

【方法】研究区分は従来から行っている断面研究、縦断研究、介入研究の 3 つに加え、今年度からはさらに老健施設における観察研究を加えた。以上の研究区分のうち断面研究、縦断研究は宮永(新潟県)、中島(鳥取県)、山下(島根県)、介入研究は苗村(秋田県)、大塚(埼玉県)、観察研究は須貝(東京都)、さらに実験動物における基礎的研究を池田、橋本が分担した。佐々木は栄養調査の妥当性を検討した。

栄養調査は自記式食事歴法調査票(DHQ)を用いた。認知機能の評価の評価には MMSE、うつ度の評価には GDS、日常生活動作の評価には DAD を用いた。血液・尿マーカーとしては一般生化学、抗酸化ビタミン、ビタミン B 群、総ホモシステイン、赤血球膜脂肪酸分画、インスリン分泌量、尿中 8-ヒドロキシグアノシン(8-OHdG)を測定した。栄養学的介入は行動修正療法を行い、コンプライアンスを評価した。栄養指導の基本は魚と野菜の摂取を推奨し、菓子類の摂取を制限するものである。観察的研究では、一定のメニューを提供している介護施設で個人別の残食を正確に秤量し認知機能の推移との関連を見た。

動物実験では培養細胞でのアミロイド  $\beta$  蛋白産生、およびアミロイド蛋白注入ラットの学習に対する EPA の効果を検討した。

【結果】1) 新たな横断的研究として島根県(山下)の地域が加わった。一般住民の総ホモシステインと認知機能は逆相関した。魚介摂取量と血清ならびに赤血球膜の EPA, DHA 濃度はよく相関した。中等度痴呆から軽度認知機能障害を有する高齢者 134 名では改訂長谷川式簡易知能スケールと DHA/AA (AA はアラキドン酸) 比は有意に相関した。2) 縦断研究は新潟県(宮永)、鳥取県(中島)が 2 年間の間隔をおいて認知機能を再評価した。両地域とも 2 年前に比して MMSE が改善した例、不変例、悪化した例があったが、どの群も 2 年前の生化学的マーカー(ビタミン C、E、葉酸、ビタミン B 群、脂肪酸、総ホモシステイン)によってその後の認知機能の推移は予測できなかった。また 2 年間で AD に罹患した例はなかった。3) 介入的研究では大塚(埼玉県)は 30 ヶ月の長期にわたり食事パターンの改善をめざす行動修正療法を行い、認知機能の推移を非栄養介入群と比較した結果、軽症 AD 群(MMSE20-23)および軽度認知機能障害(MCI)に対して 30 ヶ月の段階で有意に認知機能を上昇させることを見出した。しかし、重症 AD 群(MMSE10-19)では介入効果はなかった。苗村(秋田県)は高血圧、高脂血症、肥満、アルコール過飲などの危険因子と MRI 画像とを組み合わせた痴呆の予測モデルを作成し 15 年間追跡できた 13 例の実際の認知機能の推移と予測モデルとを比較したところ、生活習慣病に総合的な治療介入することによって平均  $5.0 \pm 1.30$  年痴呆の発症を遅らせると推定した。

4)観察研究では須貝(東京都)が介護施設による基礎的データを集積しつつある。5)佐々木は本研究で用いられている自記式食事歴法質問票(DHQ)を16日間秤量食事記録(DR)と比較し、妥当性が高いことおよび高齢者(60~76歳)においても適用できることを見出した。6)基礎的研究では池田はSwedish変異のAPP遺伝子を導入したハムスター細胞を培養にEPAおよびDHAを添加しても培養液中のAb1-40とAb1-42の濃度には差が無かった。橋本はA $\beta$ 蛋白を脳内に沈着させ空間認知機能障害を誘発させたラット(ADモデルラット)を作製し、DHAとEPAを12週間投与したところ、空間認知機能が改善し、海馬・大脳皮質でのDHA量の増加と共に過酸化脂質と活性酸素種(ROS)が有意に低下した。

**【考察】**横断研究では島根県の結果は従来他の地域でも得られた結果と同様に血清総ホモステインは認知機能と逆相関し、n-3PUFAの値と正の相関を示した。縦断研究の目標はどのような食事がアルツハイマー病を起しやすく、またどのような血液マーカーが将来を予測するかを明らかにすることであるが、現段階では明確な結論は得られていない。この理由としては2年間の間隔において認知機能を再調査できた人数が少ないこと、2年間の観察期間内では両地域とも新たにアルツハイマー病と診断された例が出現しなかったこと、もともと日本人のアルツハイマー病の発症率が欧米に比して低いことなどが考えられる。本研究においてもより大規模かつ長期の観察が必要であり、今年度より新たに島根県の調査を開始したので今後の結果が待たれる。一方、栄養学的介入による認知機能の維持ないしは改善効果は30ヶ月の長期にわたりかなり期待できることが明らかになった。その効果は軽症のアルツハイマー病ないしは軽度認知機能障害により有効であることより、早期介入が重要と考えられる。しかし、栄養学的介入にはいくつかの問題点がある。第1はコンプライアンスの問題で、患者がどこまで正確に遵守したかが問題となる。第2は対照となる非介入群は家族の協力が得られないなど家庭的にも恵まれない例が多いためすでにバイアスがかかっている可能性がある。第3は栄養学的介入には食事以外の精神的・情緒的改善効果もありすべてが栄養面だけで説明できるとは限らない点である。今年度より新たに始めた介護施設での観察研究はこれらの問題点の解決に役立つものと考えられる。基礎的研究の結果では、EPAは従来脳には入りにくいとされていたが少なくとも動物レベルではDHAと同程度の作用を示すことが明らかになった。また、EPAがアミロイド注入動物の学習を改善させる結果はEPAの持つ抗酸化作用と考えられるが、最近の文献によれば直接アミロイド・ $\beta$ 作用し老人斑の形成を抑制するとも報告されている。以上の成果を今後さらに発展させ、痴呆の予防、治療に還元する。

#### 分担研究者:

山下 一也:島根県立看護短期大学看護学科教授

宮永 和夫:群馬県精神保健福祉センター所長

中島 健二:鳥取大学医学部臨床神経学教授

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

苗村 育郎:秋田大学保健管理センター教授・所長

須貝 祐一:社会福祉法人浴風会 浴風会病院

佐々木 敏:国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部室長

池田 和彦:東京都精神医学総合研究所参事研究員

橋本 道男:島根大学医学部環境生理学教室

## A.背景

特定の食事栄養因子や食事パターンがアルツハイマー病 (AD) の発症に関連することが明らかされてきている。これまでの報告をまとめると、危険因子としては総カロリーや総脂質・精製糖の摂取過剰、防御因子としては野菜・果物、魚の摂取があげられている。

本研究班では平成13-15年度に行われた21世紀型医療開拓推進研究事業「栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム」で次の結果を得ている。1) 一般住民の血清レベルでは抗酸化ビタミン特にビタミン C が高いほど、また総ホモシステイン濃度が低いほど認知機能が低かった。2) 一般住民の認知機能と食品との関係では男性では、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、多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の n-6 /n-3 比が高い傾向を認め、女性では MMSE 低値群でナトリウム摂取量が多い傾向を認めた。3) 75g ブドウ糖負荷試験を行うと AD 患者の約 75%に高インスリン血症ないしはインスリン抵抗性を認めた。すなわち AD の背景にメタボリックシンドロームと類似の病態があり栄養学的介入の可能性が示された。4) すでに痴呆を発症した患者に対して、野菜・果物(抗酸化物質、ビタミン B 群)の摂取、魚(n-3 PUFA)の摂取、糖・脂質・総カロリーの制限を基本とした栄養学的介入を行ったところ、1年半まで追跡した症例のうち約 50%の認知機能が改善ないしは現状を維持した。

以上の結果は、食事栄養がアルツハイマー病や高齢者の認知障害の予防・治療に有効であることを示唆するがまだ確定的な結論は得られていない。

## B.目的

以上の成果をもとに、今年度の研究は、1) 横断研究の対象数をふやすこと、2) 縦断研究の結果を得るため複数回の調査を行うこと、3) 介入研究をより長期に行うこと、4) あらたに介護施設での観察研究

を加え一定の献立の中での食事と認知機能の関連を明らかにすること、5) 基礎的研究を進展させることを目的にしている。

## C.方法

研究区分のうち、宮永(新潟県)、中島(鳥取県)、山下(島根県)が断面研究と縦断研究、大塚(埼玉県)と苗村(秋田県)が介入研究、須貝(東京都)が観察研究を分担した。佐々木は栄養調査の妥当性を検討した。池田と橋本は基礎的研究を分担した。

栄養調査は自記式食事歴法調査票 (Self-administered Dietary History Questionnaire: DHQ) の改訂版を作成し、保健婦、栄養士の指導のもとに地域住民より回答を得た。

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

血液・尿検査項目としては、血清脂質、総蛋白、アルブミンなどの一般生化学、血清抗酸化物質(ビタミン C、ビタミン E)、動脈硬化関連物質濃度(ビタミン B6、ビタミン B12、葉酸、総ホモシステイン)、赤血球膜脂肪酸分画、75g 糖負荷試験によるインスリン分泌量、酸化状態の指標には尿中 8-ヒドロキシグアノシン(8-OHdG)を測定した。

栄養学的介入は食事パターンの改善をめざす行動修正療法を行い、コンプライアンスを評価した。栄養指導の基本は魚と野菜の摂取を推奨し、菓子類の摂取を制限するものである。

観察的研究では、一定のメニューを提供している介護施設で個人別の残食を正確に秤量し認知機能の推移との関連を見た。

食事頻度調査である DHQ が高齢者を対象としても妥当なものかを検討するため秤量食事記録との対比を行い若年者とを比較した。

動物実験ではアミロイドβ蛋白産生トランスジェニ

ックマウスから得た培養神経細胞のアミロイド蛋白産生に対する EPA、DHA の効果、およびアミロイド蛋白注入ラットの学習に対する EPA の効果、培養神経幹細胞に対する EPA の効果を検討した。

#### D. 結果

1) 一般住民を対象とした横断研究ではあらたに島根県(分担研究者:山下一也)が加わった。一般住民 154 名を対象とした調査では魚介摂取量と血清ならびに赤血球膜の EPA、DHA 濃度はよく相関したが、認知機能とは相関しなかった。しかし、脳血管障害の既往のない中等度痴呆から軽度認知機能障害を有する高齢者 134 名では改訂長谷川式簡易知能スケールと DHA/AA (AA はアラキドン酸)比は有意に相関し、魚介類摂取が認知症の進行を遅らせる可能性を示唆した。また総ホモシステインと認知機能は逆相関した。

2) 縦断研究は新潟県(分担研究者:宮永和夫)、鳥取県(分担研究者:中島健二)が 2 年間の間隔において認知機能を再評価し、2 年前の生化学的マーカー(ビタミン C、E、葉酸、ビタミン B 群、脂肪酸、総ホモシステイン)によってその後の認知機能の推移を予測できるかいなかを検討した。両地域とも 2 年前に比して MMSE が改善した例、不変例、悪化した例があったが、生化学的マーカーで一貫して推移を予測するものはなかった。

3) 介入的研究は埼玉県(分担研究者:大塚美恵子)、秋田県(苗村育郎)が担当した。大塚は AD 51 例と軽度認知障害 (MCI) 23 例に対し栄養学的介入を行い、対照の非介入群 (AD 69 例、MCI 22 例)とを比較した。栄養指導は偏食・小食・過食などの食行動全体の是正、菓子類など糖分過剰摂取の是正、魚を毎日 1 回、緑黄色野菜を 2 回、果物 1 回摂るように薦め、コンプライアンスのよい例のみを解析に用いた。軽症 AD 群 (MMSE: 20-23 点) が栄養介入に最もよく反応し、30 ヶ月の段階で、非介入群より有意に高か

った(+6.5 点)。MCI でも非介入群より有意に高かった(+2.1 点)。しかし、重症 AD 群 (MMSE: 10-19 点) では介入効果はなかった。栄養学的介入はうつにも有効であった。

苗村は高血圧、高脂血症、肥満、アルコール過飲などの危険因子および MRI 画像とを組み合わせ、標準的な痴呆の予測モデルを作成し 15 年間追跡できた 13 例の認知機能の推移と予測モデルとを比較したところ、生活習慣病に総合的な治療介入を行うことによって平均 5.0±1.30 年痴呆の発症を遅らせる効果があると推定した。

4) 分担研究者須貝祐一(東京都)は介護施設による観察研究を行った。在宅の患者に対する栄養学的介入にはたとえば家族団らんによる精神的効果など食事因子以外の要素がプラス面に働く可能性が否定できないこと、あるいは食事メニューが一定していないなど解析に困難な点が多い。一方、介護施設では一定のメニュー、一定のサービスのもとで食事を行うため、残食を正確に秤量することが可能であり、在宅での問題点をかなり克服できる。正確な食事摂取量と認知機能の推移との相関を求めため現在基礎データの集積中である。

5) これまで得られていた自記式食事歴法質問票 DHQ の基礎的データは若年者 (31~59 歳) を対象として得られたものであったが、分担研究者佐々木は高齢者における妥当性を検討した。その結果、高齢者 (60~76 歳) においても若年者と同程度に DHQ の結果は 16 日間秤量食事記録 (DR) の結果とよく相関することを明らかにした。

6) 基礎的研究は分担研究者池田和彦ならびに橋本道男が行った。池田は Swedish 変異の APP 遺伝子を導入したハムスター細胞を培養し EPA および DHA の添加による培養液中の A $\beta$ 1-40 と A $\beta$ 1-42 の濃度を測定したが対照とに差はなかった。橋本は A $\beta$  蛋白を脳内に沈着させ空間認知機能障害を誘発させたラット (AD モデルラット) を作製し、DHA

とEPA各300mg/kg/dayを12週間投与したところ、両群とも空間認知機能が改善し、海馬・大脳皮質でのDHA量の増加と共に過酸化脂質と活性酸素種(ROS)が有意に低下した。また、ラット胎児脳由来神経幹細胞の単離・培養法をも確立し、DHAの効果を検討中である。

## E. 考察

横断研究では島根県の結果は従来他の地域でも得られた結果と同様に血清総ホモシステインは認知機能と逆相関し、n-3PUFAの値と正の相関を示した。島根県では対象数をふやすため来年度は隠岐島での調査を計画している。また、今年度の結果は将来縦断研究に用いられる。

縦断研究の目標はどのような食事がアルツハイマー病を起しやすく、またどのような血液マーカーが将来を予測するかを明らかにすることであるが、現段階では結果は明確でない。この理由としては2年間の間隔において認知機能を再調査できた人数が新潟県では246人、鳥取県では人と少ないこと、MMSEの得点は同一個人でも観察日によってかなりの変動があること、2年間の観察期間内では両地域とも新たにアルツハイマー病と診断された例が出現しなかったこと、もともと日本人のアルツハイマー病の発症率が欧米に比して低いことなどが考えられる。欧米の研究では1000~7000人規模の調査を5~7年間(長いものでは20年以上)追跡し、その間にアルツハイマー病が200人程度発症しているデータをもとに分析している。従って本研究班においてもさらに大規模かつ長期の観察が必要である。

一方、栄養学的介入による認知機能の維持ないしは改善効果は30ヶ月の長期にわたりかなり期待できることが明らかになった。その効果は軽症のアルツハイマー病ないしは軽度認知機能障害により有効であることより、早期介入が必要であると考えられる。しかし、栄養学的介入にはいくつかの問題点があることは確かである。第1はコンプライアンスの

問題で、患者がどこまで正確に遵守したかを管理栄養士が出来る限り確認しているが見逃しは否定できない。第2は対照の問題である。非介入群は食事の世話をする家族や介護者に恵まれなかったり、偏食を全く改めようとならない例が多いためすでにバイアスがかかっている可能性が否定できない。第3は栄養学的介入には、家族に熱意、一緒に食事を行うことに伴う精神的、情緒的な要素も多く含まれるため、すぐさま栄養による改善効果と結論できない面があることなどである。これらの問題点を克服するために介護施設での調査を開始している。この場合には被検者は栄養学的な介入を意識することがないためより正確な結果が出るものと期待される。苗村の作成した生活習慣病の危険因子とMRI画像とを組み合わせた痴呆の予測モデルによれば、生活習慣病に対する総合的な治療介入は痴呆の発症を平均5.0±1.30年遅らせ、1600万円の医療費抑制につながると推定した。今後さらに症例の蓄積が必要である。

基礎的研究の結果では、EPAは従来脳には入りにくいとされていたが少なくとも動物レベルではDHAと同程度の作用を示すことが明らかになった。また、EPAがアミロイド注入動物の学習を改善させる結果はEPAの持つ抗酸化作用と考えられるが、最近の文献によれば直接アミロイド・蛋②作用し老人斑の形成を抑制するとも報告されている。

以上の成果を今後さらに発展させ、痴呆の予防、治療に対する成果を高齢化社会に還元したい。

厚生労働科学研究費補助金(痴呆・骨折臨床研究事業)

「痴呆の予防・治療と食事栄養」

分担研究報告書

地域在住一般住民の認知機能、栄養調査、脂肪酸分析に関する研究

分担研究者 山下 一也

島根県立看護短期大学看護学科 教授

**研究要旨** 地域在住一般住民154名を対象に認知機能、栄養調査、脂肪酸分析の関連について検討した。魚介摂取量と脂肪酸 EPA, DHA などとはよく相関していたが、EPA, DHA など認知機能(改訂長谷川式簡易知能スケール、ミニメンタルテスト)、魚介摂取量と認知機能とに関連はみられなかった。しかし、脳血管障害の既往のない中等度痴呆から軽度認知機能障害を有する高齢者 134 名を対象とすると、改訂長谷川式簡易知能スケールと DHA/AA においては、年齢の影響を補正しても有意の相関が見られた。このことは、魚介類摂取が認知症の進行を遅らせる可能性を示唆している。

**研究協力者**

加藤節司:医療法人仁寿会加藤病院 院長

井山ゆり:島根県立看護短期大学看護学科 助手

**A. 研究目的**

最近、アルツハイマー病に対する非薬物療法がいくつか試みられているが、その中でも食事栄養因子は国内外で最も注目されている。アルツハイマー病と食事栄養素の関係については欧米を中心として精力的に検討が行われており、いくつかの研究で魚介類の摂取が認知機能の低下に対して予防的効果があることが既に指摘されているのに対し、わが国においては両者の関係についての報告は未だ少ない。そこで本研究では、島根県の典型的な海岸部と山間部の 2 地区を選び、地域在住一般住民を対象に認知機能、食事栄養調査、脂肪酸分析の関連について検討を行った。

**B. 研究方法**

対象は島根県平田市十六島(以下、平田地区)、

邑智郡川本町三原(以下、川本地区)の2地域で、2004年8月20, 21, 23, 24日に「物忘れと栄養、脂肪酸分析に関する研究」検診に応募参加した地域在住高齢者154名(平田地区104名、川本地区50名、64~89歳、男性63名、女性91名)である。なお、そのうち7名に脳血管障害の既往があったが、意思疎通不能のもの、明らかな神経学的症候を呈するものは認められなかった。また、塩酸ドネペジルを内服している対象者はいなかった。

平田地区は日本海に面した海岸部であり漁業が中心であり、川本地区は過疎山間部である。

認知機能測定として改訂長谷川式簡易知能スケール、ミニメンタルテスト Mini-Mental State test (MMSE)を用い、食事栄養調査は自記式食事歴法質問票(Self-administered diet history questionnaire: DHQ)にて測定した。

また、日常生活動作(activities of daily living: ADL)はUp and Go test(椅子に座り、合図により立ち上がり3メートルの距離を回って椅子に戻ってきて座るまでの時間を測定)、Barthel Index バーサル イン



デックス、および手段的 ADL (IADL) 尺度 (Lawton & Brody : 1969)、抑うつ程度は Zung 自己評価式抑うつ尺度日本語版を用いた。

採血は随時採血であり、脂肪酸分析は血漿、赤血球の EPA, DPA, C24:0, DHA, C24:1, n-6/n-3 を測定した。また、身長、体重、血圧は検査当日に、受付後の採血に引き続き測定した。

なお、本研究では、対象者全員に文書にて承諾を得、島根県立看護短期大学研究倫理審査委員会で研究の承認を得ている。統計処理には SPSS ver13.0 J を用い、2 群間の比較は、T 検定 (Welch 検定を含む)、Mann-Whitney U 検定、 $\chi^2$  検定を行った。本研究では、危険率  $p < 0.05$  を統計学的有意とした。

## C. 研究結果

### 1. 対象者の背景

下図に検診参加者の年齢、性別、身長、体重、収縮期血圧、拡張期血圧の平均と標準偏差 (以下の表も同様)、また、既往歴、飲酒、喫煙習慣を示す。川本地区では平田地区よりも有意に年齢および身長が高かった。

	平田	川本
人数	104 名	50 名
年齢 years	72.3 ± 4.6	74.5 ± 5.6*
男女比	男 41・女 63	男 22・女 28
身長 cm	153.4 ± 8.2	150.0 ± 6.9*
体重 kg	53.6 ± 8.8	52.5 ± 8.2
SBP mmHg	143.5 ± 18.99	146.4 ± 18.5
DBP mmHg	77.5 ± 10.1	78.1 ± 9.0
高血圧既往	36 名	12 名
糖尿病既往	10 名	8 名
高脂血症既往	4 名	3 名
脳血管障害既往	4 名	3 名
心疾患既往	3 名	6 名
痴呆家族歴	0 名	0 名
飲酒歴	43 名	24 名
喫煙歴	1 名 (禁煙 14 名)	14 名 (禁煙 23 名)

\* $p < 0.05$

下表に両地区の教育歴を示すが、有意差は見られなかった。

両地区の教育歴

	平田	川本
旧制小学校	37	16
旧制中学校	51	15
旧制高校、高等学校	10	8
大学	0	3
その他	6	8

### 2. 血液データの比較

下表に平田地区と川本地区の臨床検査値を示す。HDL-C においては川本地区の方が平田地区に比して有意に高かった。

次に両地区の血漿中の脂肪酸値を比較すると、平田地区では、DHA、DPA、DHA/AA の血中濃度が高値で、C24:1、n-6/n-3 は低値であり、これは魚介類と関連した項目で、両地区の食事の差を反映しているものと思われる。

	平田	川本
EPA	2.8 ± 1.2	2.5 ± 1.3
DPA	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.2**
C24:0	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1
DHA	6.5 ± 1.5	5.4 ± 1.3***
C24:1	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.3*
DHA/AA	1.4 ± 0.4	1.2 ± 0.3***
n-6/n-3	3.0 ± 1.0	3.8 ± 1.3***

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.005$ , \*\*\* $p < 0.0001$  単位 mol%

さらに、動脈硬化症の危険因子である高ホモシステイン血症が言われているが、両地区での血中ホモシステインの比較では、有意差はみられなかった。また、ビタミン E においてもアルツハイマー病に対する抑制効果があるとの報告もあるが、両地区で有意差は認められなかった。

	平田	川本
ホモシステイン nmol/ml	10.4 ± 4.6	11.2 ± 7.1
ビタミン E mg/L	7.7 ± 2.4	8.1 ± 2.6

### 3. ADL、抑うつ程度の比較

加齢に伴い身体的能力の低下していく高齢者にとって、ADLスケールにおいては、平田地区のほうがやや得点が高く、ADLは良かった。

	平田	川本
Up and Go test (sec)	10.1±2.4	10.4±1.9
Barthel Index	99.9±1.5	99.8±1.0
IADL スケール	11.4±1.9	10.6±1.2*

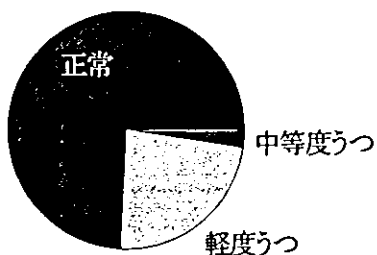
\*P<0.005

Zung 自己評価式抑うつ尺度の比較では両地区に有意差は認められなかった。

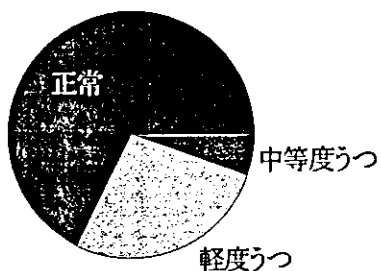
	平田	川本
Zung 自己評価式抑うつ尺度	34.8±7.4	35.7±8.6

さらに、Zung 自己評価式抑うつ尺度により40点未満=正常、40点台:軽度抑うつ性あり、50点以上:中等度抑うつありとして分類して、両地区を比較したが(下図)、40点以上が平田地区 25.9%、川本地区 32.4%であり両地区に有意差は認められなかった。

平田地区



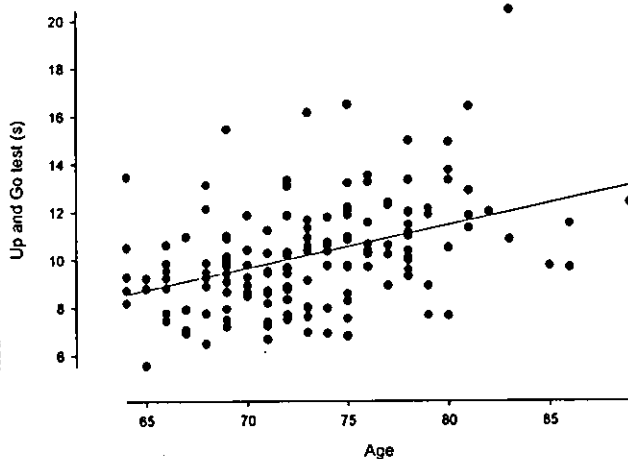
川本地区



### 4. ADL、抑うつ程度の変化

今回の検診全対象においてADL、抑うつ程度

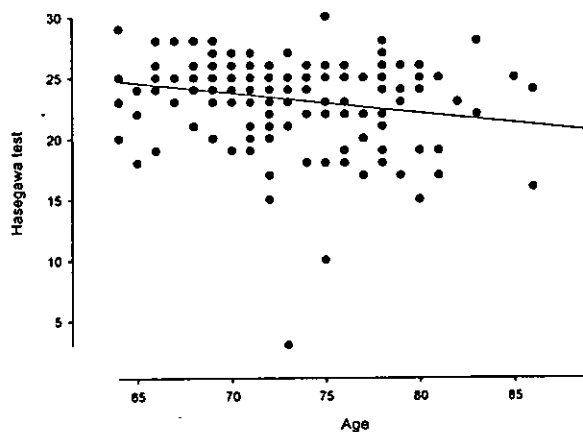
加齢の影響を調べたところ、下図に示すように Up and Go test のみは有意の正相関が見られたが、その他には相関が見られなかった。



r=0.410 p<0.0001

### 5. 認知機能の加齢性変化

今回の検診全対象において改訂長谷川式簡易知能評価スケールの加齢の影響を調べたところ、下図に示すように有意の負相関が見られた。また、MMSEでも同様であった。

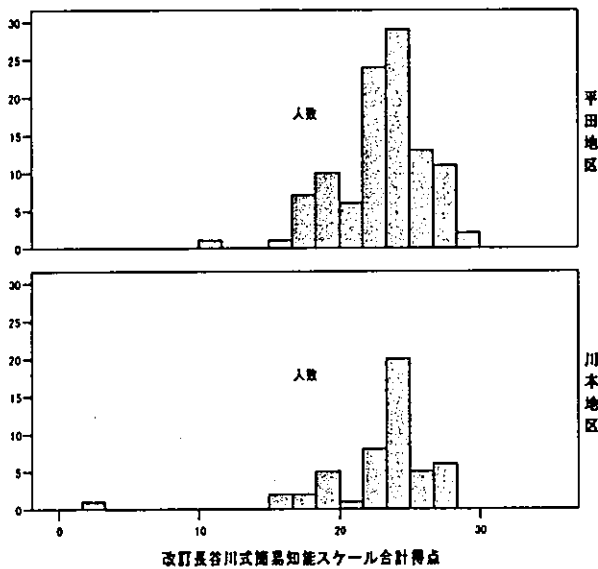


r=-0.228 p<0.005

## 6. 認知機能の比較

改訂長谷川式簡易知能スケール、MMSE の結果を示すにつれ、ホモシステイン値は高値になったが、両地区に有意差は認められなかった。

	平田	川本
改訂長谷川式簡易知能スケール	23.3±3.3	23.2±4.3
MMSE	26.5±2.9	26.9±4.0



	平田	川本
痴呆疑い (MMSE21 以下)	6人 (6.0%)	2人 (4.3%)
軽度認知障害疑い (MMSE22 以上 28 以下)	50人 (50.0%)	18人 (38.3%)
正常 (MMSE29 以上)	44人 (44.0%)	27人 (57.4%)

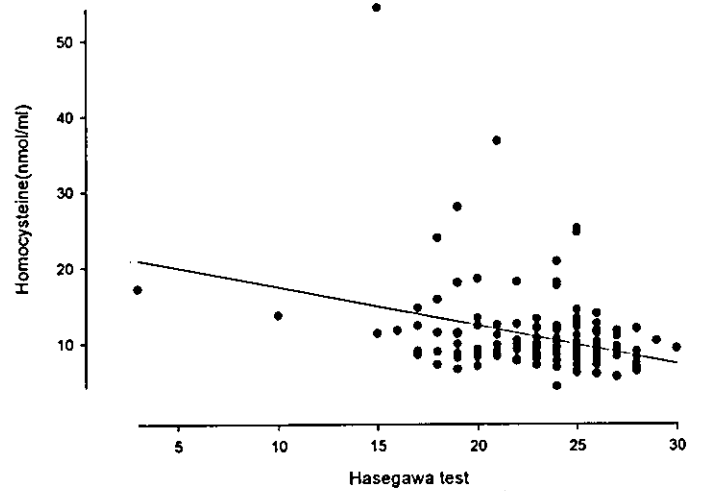
脳血管障害の既往がある7人を除外

## 7. 認知機能とホモシステイン、ビタミンEの関連

血中ホモシステイン値と認知機能については既にいくつかの報告がなされており、高ホモシステイン血症はアポEに次ぐアルツハイマー病の危険因子として以前から注目されている。今回の検診でも改訂長谷川式簡易知能評価スケール、MMSE とホモシステイン値とは有意の負の関連が見られ、改訂長谷川

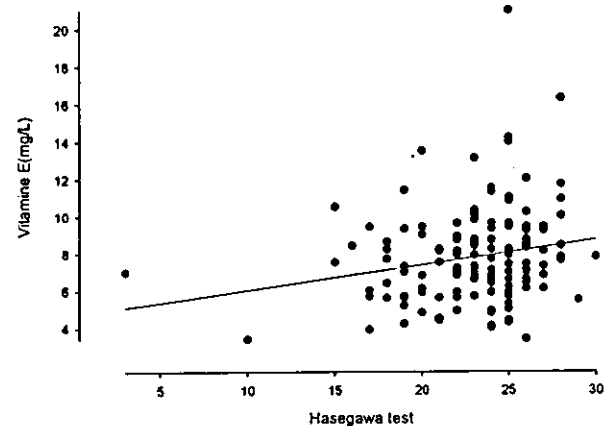
式簡易知能評価スケール、MMSE の点数が低くな

るにつれ、ホモシステイン値は高値になった。



$$r=-0.330 \quad p<0.0001$$

抗酸化ビタミンであるビタミンEがアルツハイマー病の発症予防の関連についての報告もみられているが、改訂長谷川式簡易知能評価スケール、MMSE とビタミンEとは有意の正相関が見られた。



$$r=0.197 \quad p<0.05$$

## 8. 食事栄養調査の比較

食事栄養調査(1日平均摂取量)の結果を下表に示す。

	平田	川本
摂取重量 g	2880.3±753.8	3033.3±755.1
エネルギー kcal	2058.6±618.2	1983.3±445.1
タンパク質 g	75.0±32.9	70.6±19.3
脂質 g	50.5±23.3	51.4±16.3
炭水化物 g	300.8±77.8	291.3±70.6
カルシウム mg	580.2±210.6	639.3±254.6
鉄 mg	8.1±2.7	8.3±2.3
ナトリウム mg	3902.1±1626.4	3817.9±1333.9
ビタミンA μg	905.0±620.2	1229.8±492.8**
ビタミンB1 mg	0.88±0.35	0.95±0.31
ビタミンB2 mg	1.5±0.5	1.7±0.5*
ビタミンC mg	139.1±69.4	156.3±63.2
窒素 g	0.69±0.59	0.91±0.60*
アルコール g	12.4±33.3	8.1±16.0
脂肪酸 g	42.8±19.9	44.2±14.1
SFA g	14.0±6.8	5.2±6.3
MUFA g	6.9±8.4	17.0±5.4
PUFA g	11.9±5.7	12.0±3.4
n-3 g	3.3±2.0	2.9±1.1
n-6 g	9.8±4.6	10.5±3.1
コレステロール mg	324.5±184.7	340.5±148.8
カリウム mg	2789.2±1052.3	2909.1±807.9
レチノール μg	245.1±196.1	407.2±285.6****
カロチン μg	3928.4±3408.2	4886.9±2349.7
リン mg	1175.0±452.3	1160.3±355.5
ナイアシン mg	17.9±10.6	16.6±5.9
ビタミンD μg	20.3±15.0	15.9±8.9
マグネシウム mg	288.8±101.2	294.3±76.0
亜鉛 μg	541.8±475.3	674.8±456.1
銅 μg	18.4±15.2	23.8±15.3*

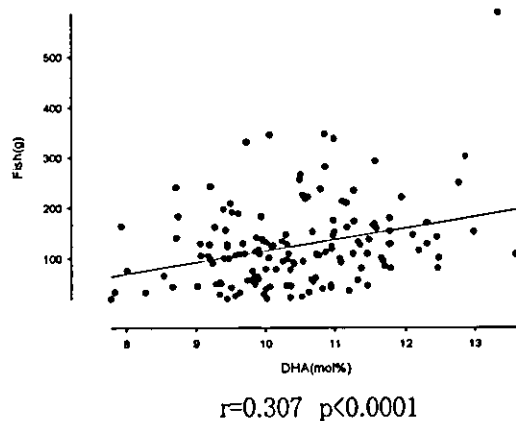
穀類 g	463.4±122.9	449.8±136.1
果実類 g	2.1±4.6	1.2±2.8
芋類 g	31.9±33.1	34.2±27.4
砂糖類 g	7.2±6.0	10.3±10.3*
菓子類 g	52.7±60.2	39.5±33.4
油脂 植物 g	15.8±13.0	14.0±9.0
油脂 動物 g	0.51±1.5	0.33±0.87
豆類 g	63.6±32.7	84.4±35.0***
果実類 g	177.4±134.5	161.4±149.6
緑黄色野菜 g	123.7±96.3	161.0±83.4***
その他の野菜 g	180.2±95.1	202.4±78.4
きのこ g	7.8±8.6	10.3±10.1
海藻類 g	19.7±18.4	24.7±27.4
調味料 g	9.4±6.5	9.3±3.6
酒類 g	112.5±216.5	135.7±316.9
魚介類 g	136.8±89.0	94.6±54.0**
肉類 g	32.1±24.4	42.0±25.2*
卵類 g	25.2±22.9	35.8±28.5*
乳類 g	169.9±112.3	183.9±133.5
水 g	218.1±219.2	173.1±265.4

\*p<0.05 \*\*p<0.005 \*\*\*p<0.0005 \*\*\*\*p<0.0001

海岸部の平田地区では、山間部の川本地区よりもかなり多くの魚介類の摂取がみられ、また逆に肉類の摂取は少ない。一方、三原地区では野菜、豆類が有意に多く、これらの摂取量の差異は両地区の地理的なものが大きいと思われる。

## 9. 食事栄養調査と脂肪酸との関連

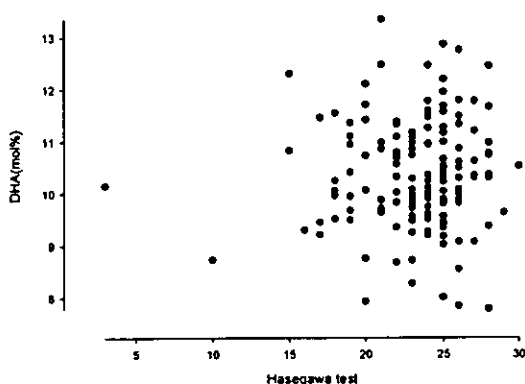
今回の食事栄養調査はDHQを用いたが、DHQと脂肪酸分析との関連について検討した。下図に赤血球膜DHAと魚介類摂取量についての関係を示すが有意な相関を示した。



#### 10. 認知機能と脂肪酸、魚介類摂取量の関連

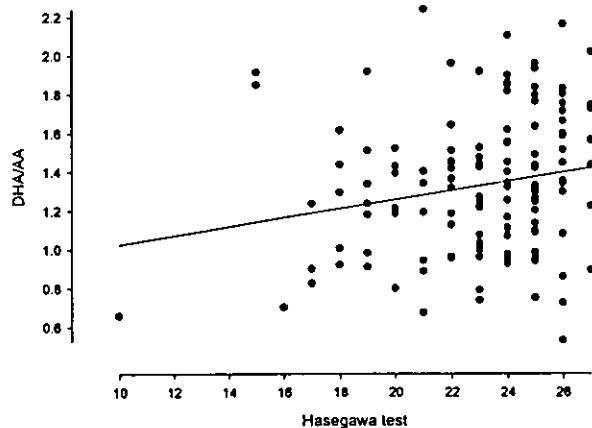
魚の摂取が少ないとアルツハイマー病になりやすいかどうかについては、わが国では未だ明確になっていない。

今回の血液検査では、脳血管障害の既往がある7人を除外した147名で解析したところ、下図に示すように、各種脂肪酸値と認知機能の関連では EPA、DHA などと改訂長谷川式簡易知能スケール、MMSE との間には相関は見られなかった。また同様に、魚介類摂取量と認知機能にも相関は見られなかった。



しかし、中等度痴呆から軽度認知機能障害が認められる(改訂長谷川式簡易知能スケールにて 10 点～27 点)134 名を対象に改訂長谷川式簡易知能スケールと DHA/AA の関連では、年齢の影響を補正し

ても下図に示すように有意の正相関が見られた ( $p<0.05$ )。



$r=0.191$   $p<0.05$

#### D. 考察

n-3系およびn-6系の二つの大きな系統の高度不飽和脂肪酸のグループの摂取量の相違が、脳・心臓・血栓性疾患の罹患率に大きな影響を持つことが、近年、疫学および栄養学的研究の成果により漸次明らかとなり、また、アルツハイマー病とも関連していることがわかってきている。

2002年に報告されたロッテルダムスタディでは、魚の摂取がアルツハイマー病の防御因子であり、魚を1日3g以下しか摂取しない群に比して18.5g以上摂取した群は有意に危険率が低かった[オッズ比(OR)0.3, 95%CI 0.1～0.9,  $p=0.005$ ]。また、最近のシカゴスタディでも同様の結果が報告されている。

しかしながら今までの所、わが国の報告では魚の摂取が認知機能低下の防御因子になるかどうかについては未だ明確でない。そこで本研究では、地理的環境が非常に異なる海岸部と山間部の2地区で、認知機能、食事栄養調査、脂肪酸分析の比較を行ったが、食事栄養調査、脂肪酸分析では当初の予想通り海岸部の方が魚介類に関連する数値が高か

ったが、認知機能については両地区に有意差は見られなかった。このことは、症例数が少ないこと、本検診での認知機能の評価が改訂長谷川式簡易知能スケールやMMSEのような簡易なスクリーニング検査であったこと、野菜摂取では逆に山間部の方が有意に多く、純粋に単一の食品のみに原因を求めることは本検診のような栄養疫学調査では難しかったことなどが原因と思われる。しかし、全対象者のうち、脳血管障害既往がある7人を除外し、さらに中等度痴呆から軽度認知機能障害134名を対象にすると、認知機能とDHA/AAなど一部の血中脂肪酸との関連性が見られた。このことは、魚介類の摂取が認知機能低下の進行を遅らせる可能性も残していると思われる。

そこで、平成17年度は本検診地域の縦断研究の他に、魚介類の摂取が非常に多い島根県隠岐島を加え、さらに症例数を増やして検討していく予定である。

## E. 結論

本研究は、高齢者の中等度痴呆から軽度認知機能障害と栄養の関係を明らかにすることで、アルツハイマー病の予防に資すると思われた。

## F. 研究発表

### 1. 論文 発表

### 2. 研究発表

1) Yamashita K, Sakamura Y: Relationships between depression and dietary variety in elderly people living in a community. International Psychogeriatric Association Asia Pacific Regional Meeting, Seoul, Korea, 2004,9,10

2) Sakamura Y, Yamashita K: Relationship among activities of daily living, depression and subjective

well-being in elderly people living in a community. International Psychogeriatric Association Asia Pacific Regional Meeting, Seoul, Korea, 2004,9,9

3) 井山ゆり、山下一也: 地域における独居高齢者の保健福祉的支援. 第63回日本公衆衛生学会、松江、2004,10,28

4) 坂村八恵、山下一也: 高齢地域における家族形態の食物摂取への影響. 第63回日本公衆衛生学会、松江、2004,10,29

厚生労働科学研究費補助金(痴呆・骨折臨床研究事業)

「痴呆の予防・治療と食事栄養」

分担研究報告書

予後予測に関する食事栄養学的研究

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 心理検査を246名(男性59名、女性187名)に実施した。2年後の変化(平成14年と平成16年の間)では、男性は改善・不変が37名、悪化が22名、女性は改善・不変が110名、悪化が77名だった。知的機能の変化と関連因子を検討した結果、全体では、葉酸とHbA1cに関連性が見られたが、脂質(DHA/AA、n-6/n-3、AA/PUFA)の関連性は認めなかった。但し、MCI群内の変化では、8-OHdG生成速度に有意差を認め、ストレスの暴露が知的機能発症とともに進行悪化に関連すると結論できた。

A. 研究目的

平成13年4月から開始された痴呆と食事栄養についての調査にて関連ありとして抽出された因子(血液、尿、食事内容)が、中期的な経過の中でも同様の関連性が見られるか、または、短期予後と違った別の因子を抽出できるかを検討した。

全体として、急激なMMSの値の変化は見られず、正常群でも、得点が低下して、痴呆疑い群になることはなかった。

B. 研究方法

60歳以上の新潟県南魚沼市(旧大和町)住民の中からボランティアを募り、その目的、調査期間と内容等を説明した後、同意を得た住民を対象者として、平成16年度も前年度に引き続き心理検査を246名(男性59名、女性187名)に実施した。そのうち、平成15年まで実施した栄養調査、心理検査、血液検査、尿検査の結果と、知的機能の変化の有無との関連を検討した。

C. 研究結果

1. 全体のMMS値の変化(表1)

246名中、改善・不変が165名、悪化が81名だった。

表1. MMS 値の変化

		H 16									
		21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
H 14	20	1									
	21				1						
	22				1	1				1	
	23			2	2			1	1		
	24		2	2	3	2	2	2	2	4	
	25			3	4	9	5	6	4	2	2
	26			2	1	2	6	9	4	6	10
	27			1	1	3	7	3	7		5
	28					7	2	3	5	5	8
	29				1	4	3	6	4	10	7
	30				1	3	4	4	6	5	24

2. 2年後の変化(平成14年と平成16年の間)

男性は59名中、改善・不変が37名、悪化が22名だった。また、女性は187名中、改善・不変が110名、悪化が77名だった。

3. 平成14年度の知的機能レベルとその後の変化

平成14年度に正常であった群(MMSE30点~28点)では、男性は改善・不変が9名、悪化が16名、女性は改善・不変が44名、悪化が43名と、悪化の割合が、MCI群や痴呆疑い群より多かった。なお、MCI群(MMSE27点~24点)では、男性は改善・不変が26名、悪化が6名、女性は改善・不変が60名、悪化が32名だった。また、痴呆疑い群(MMSE23点以下)では、男性は改善・不変が2名、悪化が0名、女性は改善・不変が6名、悪化が2名だった。

4. 知的機能の変化と各種項目の相関

改善・不変群と悪化群の2群に分けて、各種の項目との相関を見た。

1) 全体の变化に関連する因子

男女全体では、葉酸(正)に有意差が見られた。男女

を分けると、男性では、特になく、女性では、葉酸(正)とHbA1c(負)にそれぞれ有意差が見られた。

2) 正常群の変化に関連する因子

男女全体では、葉酸(正)とAI-P(負)にそれぞれ有意差が見られた。男女を分けると、男性ではn-6/n-3(正)、女性では、葉酸(正)、AI-P(負)にそれぞれ有意差が見られた。

3) MCI群の変化に関連する因子

男女全体では、尿中8-OHdG(正)、尿中8-OHdG生成速度(正)にそれぞれ有意差が見られた。男女を分けると、男性では、尿中8-OHdG(正)と生成速度(正)、最低血圧(負)が、女性では、尿中8-OHdG生成速度(正)、HbA1c(負)、にそれぞれ有意差が見られた。

4) 痴呆疑い群の変化に関連する因子

対象が少ないため、検討は省略した。

D. 考察

1. 知的機能レベルとその後の経過

平成14年度のMMSとその後の変化を検討すると、



全体では改善・不変の者が低下する者より多かった。しかし、正常群は低下する者が多いのに対し、MCI群と痴呆疑い群は改善ないし不変の者が多かった。学習効果や介入効果は検査値の上昇や不変になると言えるが、正常群にはこの影響が見られなかった。検査時の本人のコンディションや環境の影響も関係しようが、正常群の結果は検査への消極的拒否なのか、検討課題として残った。

## 2. 知的機能の変化と関連因子

男女全体では、葉酸と HbA1c に関連性が見られた。前年度は、脂質(DHA/AA、n-6/n-3、AA/PUFA)の関連を指摘したが、今回は関連性は認めなかった。

MCI群では、尿中 8-OHdG と尿中 8-OHdG 生成速度に有意差を認めた。尿中 8-OHdG 生成速度は前年度の正常、MCI、痴呆疑いの3群間の検討で関連性を見いだし、ストレスの暴露が知的機能発症に関連することを示したが、今年度の内容は進行悪化にも関連するとの結果になった。

## E. 結論

前年度の進行悪化の要因の項目と違う結果が見られた。これが、①知的機能の評価をMMSとHDS-Rのみの指標(評価)で行うことによる不安定性によるのか、②指標の問題でなく、生理検査、血液や尿の各種項目は日々変動し、長期の予後予測因子にならないのか、現時点では結論が出ない。引き続き経過を観察して、予後関連ないし予測因子がこれらの因子のみで十分であるかを検討すると共に、他の因子の可能性も検討していきたい。

## F. 研究発表

### 論文発表

1. 宮永和夫. 抗痴呆薬の効果と今後の展開、痴呆介護 5(2):56-64,2004.
2. 宮永和夫. 痴呆の治療、第46回日本老年医学会学術集会記録、日本老年医学会雑誌 42(1): 49-51,2005.

厚生労働科学研究費補助金(痴呆・骨折臨床研究事業)

「痴呆の予防・治療と食事栄養」

H16年度 分担研究報告書

鳥取県大山町における調査結果報告

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** 鳥取県大山町の住民を対象に認知機能と関連が示唆されている血液成分に関し、2年間の追跡調査を行い、認知機能の変化との関連性を検討した。大山町在住の住民146名(男49名,女97名,平均年齢68.2歳)を対象とし、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行い、2年後にMMSE検査を行い、認知機能の変化を3群に分け、各血液成分との関連性を検討した。結果、各血液成分と認知機能の変化には明らかな関連性は認められなかった。今後、より長期的な追跡調査が必要であると考えられた。

**研究協力者**

涌谷陽介:鳥取大学医学部脳神経内科教室 助手

楠見公義:鳥取大学医学部脳神経内科教室 助手

**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。平成16年度から17年度にかけて上記の疫学調査に加え「痴呆の予防・治療と食事栄養」の研究課題に取り組んだ。

**B. 研究方法**

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「痴呆の予防・治療と食事栄養」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。

今年度は平成14年~16年にかけておこなった、大山町住民における認知機能と関連が示唆された血液成分に関し、2年間の追跡調査を行い、認知機能の変化との関連性を検討した。

鳥取県大山町在住の住民146名(男49名,女97名,平均年齢68.2歳)を対象とした(表1)。

表1. 対象

	例数	平均年齢	SD
男性	49	70.0*	5.5
女性	97	67.4*	7.5
合計	631	68.8	7.0

\*p<0.05 t-test

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の測定を2002年と2004年の2回行った。MMSEの変化を改善群(2-6pt増加), 不変群(1pt以内), 悪化群(2-6pt減少)の3群に分け, 各時期に行った各種血液検査値との関連性を検討した。

(倫理面での配慮)

本研究は鳥取大学医学部倫理委員会にて承認された後より実施された。

C. 研究結果

初年度と2年後のMMSEの男女別の変動は表2のとおりで, 各群の平均年齢は改善群がやや高齢である傾向が認められた(表3)。

表2.MMSE比較

	初年度 平均MMSE(SD)	2yrs followed 平均MMSE(SD)
男性	27.7 (1.9)	27.4 (2.4)
女性	27.6 (2.1)	27.8 (2.1)
合計	27.6 (2.0)	27.7 (2.2)

N.S.

表3.Follow up MMSE group

得点変化	改善群 2-6pt	不変群 1pt未満	悪化群 6-2pt
症例数	40	75	31
年齢(yrs)	70.2*	66.7*	69.2
SD	5.3	7.3	7.5

\*p<0.05 ANOVA post hoc test

初年度および2年後の一般血液検査各平均値と各群間にて比較すると, 初年度における中性脂肪値が悪化群で低値を示した(表4, 5)。

表4. 初年度検査値の比較

	改善群	不変群	悪化群
TC(SD)	207.7(35.6)	203.9(32.7)	201.9(26.0)
TG	149.2(97.1)*	163.5(121.7)	100.8(48.5)*
HDL	62.0(20.5)	58.0(17.0)	66.4(18.2)
GOT	23.5(6.2)	24.7(10.5)	24.3(5.7)
GPT	21.3(11.0)	23.4(12.6)	23.1(8.9)
γ GTP	16.3(12.4)	25.0(24.1)	23.1(21.5)
Cr	0.76(0.44)	0.91(0.29)	0.90(0.31)
HBA1C	5.42(0.52)	5.48(1.12)	5.38(1.19)

\*p<0.05 ANCOVA post hoc test Adjusted for age and gender

表5. 2年後検査値の比較

	改善群	不変群	悪化群
TC(SD)	200.5(28.6)	199.0(29.7)	203.8(30.6)
TG	133.9(91.5)	126.2(63.8)	128.0(61.6)
HDL	59.9(16.7)	62.4(17.8)	61.7(16.7)
GOT	23.4(5.8)	22.9(5.6)	24.6(7.3)
GPT	18.0(8.4)	18.0(8.5)	18.7(7.5)
γ GTP	17.5(10.9)	17.9(11.4)	20.2(14.5)
Cr	0.67(0.11)	0.72(0.16)	0.71(0.12)
HBA1C	5.68(0.77)	5.54(0.89)	5.79(0.99)

NS ANCOVA Adjusted for age and gender

初年度に行われた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各群とも明らかな関連性は認められなかった。(表6)。

表6.検査値(ビタミン群)比較

	改善群	不変群	悪化群
ビタミンC( $\mu$ g/ml)	8.89(2.55)	8.55(2.78)	8.56(2.58)
ビタミンE(mg/d)	1.08(0.27)	1.18(0.39)	1.15(0.22)
ビタミンB6(ng/ml)	15.2(13.5)	24.8(55.5)	17.5(15.3)
ビタミンB12(pg/ml)	734.8(414)	872.3(2027)	746.5(700)
葉酸(ng/ml)	11.6(5.3)	12.2(5.9)	11.2(4.3)
総ホモシステイン( $\mu$ mol/ml)	8.26(2.0)	9.03(6.3)	8.18(1.3)

NS ANCOVA Adjusted for age and gender

#### D. 考察および結論

高齢者の認知機能と血清ビタミンCおよび血清総ホモシステイン濃度との関連性がこれまで示唆されてきていた。本年度の結果においては2年間の追跡調査ではこれら血液成分と認知機能の変化との明らかな関連性は見出すことができなかった。しかしながら追跡期間も短く、今後長期的な追跡調査を行い、認知機能低下の進行との関連性を詳細に検討する必要があると考えられた。

#### E. 健康危険情報

特になし

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. Wakutani Y, Kowa H, Kusumi M, Nakaso K, Yasui K, Wada-Isoe K, Urakami K, Takeshima T, Nakashima K. The regulatory region polymorphisms of the MTHFR gene are not associated with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 7: 145-50.
2. Wakutani Y, Kowa H, Kusumi M, Nakaso K, Yasui

K, Wada-Isoe K, Urakami K, Takeshima T, Nakashima K. A haplotype of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is protective against late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2004;25:147-150.

3. Wakutani Y, Watanabe K, Adachi Y, Isoe-Wada K, Urakami K, Ninomiya H, Hashimoto H, Saido TC, Iwatsubo T, Nakashima K. Novel amyloid precursor protein gene missense mutation (D678N) in probable familial Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004;75:1039-1042..
4. Kusumi M, Araki H, Ijiri T, Kowa H, Adachi Y, Takeshima T, Sakai F, Nakashima K. Serotonin 2C receptor gene Cys23Ser polymorphism: a candidate genetic risk factor of migraine with aura in Japanese population. *Acta Neurol Scand* 2004;109:407-409.
5. Hattori S, Sakuma K, Wakutani Y, Wada K, Shimoda M, Urakami K, Kowa H, Nakashima K. A novel presenilin 1 mutation (Y154N) in a patient with early onset Alzheimer's disease with spastic paraparesis. *Neurosci Lett*. 2004 30; 368: 319-22.
6. Wakutani Y, Nakayasu H, Takeshima T, Adachi M, Kawataki M, Kihira K, Sawada H, Bonno M, Yamamoto H, Nakashima K. Mutational analysis of carbamoylphosphate synthetase I deficiency in three Japanese patients. *J Inherit Metab Dis*. 2004; 27: 787-8.