

# 認知症高齢者の薬物療法

群馬県こころの健康センター 所長 宮永和夫

## はじめに

認知症高齢者への薬物療法は、中核症状を治療する薬剤と周辺症状を治療する薬剤に分類される。前段では、それぞれの症状に対して用いられる薬剤の種類とその機序の概略を説明する。ただし、治療の基本とは、中心となる症状をとらえて標的とするものだが、認知症治療では、対症療法が大部分であり、いまだ根治療法にはなっていないことを先に断っておきたい。

後段では、認知症の予防や進行抑制に有効に作用すると思われる食物について、機序の面から説明する。食物に含まれるある種の栄養素は、薬剤にはなっていないものの、同じ薬理作用を持っていることに気づかれると思う。

## 1. 中核症状に対する 薬剤の知識と注意点

認知症の「中核症状（記憶、見当識、判断力、遂行機能など）を改善するか、進行を遅延する」薬物は、抗認知症薬（向知性薬）と定義できる。今までの認知症治療の流れを振り返ると、脳血管拡張薬ないし脳代謝賦活薬の一群を抗認知症薬の第一世代と考えることができるが、旧厚生省による再評価の結果、これらの大部分が中核症状に効果を認めないとして発売中止になってしまった。そのため、一時期、抗認知症薬の概念は消失したが、タクリンの登場で再度日の目を見ることになった。

現在は、この流れを受けてコリン作動薬やモノアミン作動薬などの神経伝達物質を調整する薬物が主流になっているが、これは第二世代と位置づけられる。さらに、現在開発中の薬物は、アルツハイ

マー病の病態に直結するアミロイドβ蛋白 (Aβ) の蓄積防止や神経成長因子などを標的とするものであり、間接的な作用にとどまる第三世代と、直接作用する第四世代に分けられる。ただし、現在の日本では、使用可能でかつ有効な抗認知症薬は塩酸ドネペジル (Donepezil: 商品名アリセプト) と第三世代の一部に限られる (表1)。

塩酸ドネペジルは、日本の製薬メーカーによって作られた薬剤 (薬剤とは承認された薬物の意味) であったが、アメリカ、ヨーロッパでの販売が先となり、日本では1999 (平成11) 年より使用が承認された。薬理作用は、中枢神経系のアセチルコリンエステラーゼ (AChE: 神経シナプス間隙に存在するアセチルコリン分解酵素) の働きの阻害作用で、末梢性コリン系への作用は軽微であるため、副作用が少ないといわれる。なお、作用

時間 (半減期は89時間±36時間) が長い

ため、1日1回投与で十分である。  
塩酸ドネペジルの有効率は2分の1～3分の2といわれるが、投与前には効果の有無は予測できず、実際の投与後の変化から判断しなければならないのが欠点である。また、有効な場合でも、改善した知的機能レベルは再度低下し、1～3年程度で投与開始時の知的機能レベルにまで戻ってしまうといわれている (個人差が非常に大きい)。

主な副作用は、消化器症状 (食欲低下・悪心・嘔吐・下痢・腹痛)、精神症状 (不眠・興奮・攻撃性・せん妄)、自律神経症状 (頭痛・めまい・動悸・血圧変動) などで、通常、最初の1週間以内にみられる。ただし、副作用がひどい場合は、減量して1日3mgにとどめたり、隔日で1.5～2.5mgを投与することも可能である。

表1 中核症状に作用する薬物 (現時点で使用可能な薬物)

分類	具体的な薬物
第一世代	1. 脳血管拡張薬 2. 脳代謝賦活薬 黄連解毒湯, 釣藤散, 銀杏葉抽出液, EPAなど 塩酸アマンタジン
第二世代	1. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 2. アセチルコリンに関連する薬物 ①アセチルコリン前駆物質 ②アセチルコリン受容体賦活薬 ③補助物質 3. 神経ペプチド系作用薬 塩酸ドネペジル, リバスタチグミン, ガランタミン, タクリン レシチン (卵黄, 大豆) ニコチン ビタミンB <sub>6</sub> , ビタミンB <sub>12</sub> , DHA, 葉酸, 当帰芍薬散 ACTH, TRH, パソプレシン
第三世代	1. 抗炎症薬 2. コレステロール降下薬 3. 女性ホルモン インドメタシン, イブプロフェン, スリンダク ロバスタチン, プラバスタチンナトリウム エストロゲン, イソフラボン (大豆)

## 2. 抗認知症薬の今後の展開

### 1) AChE阻害薬 (第二世代)

ガランタミン (商品名レミニール) は、AChE阻害と併せて、ニコチン性アセチルコリン (nACh) 受容体結合能を上昇させる薬理作用を持ち、塩酸ドネペジルより有効性が高いといわれている。現在、アメリカ、ヨーロッパで承認されているが、日本ではヤンセンが治験を行い、早ければ4年後に承認される予定である。

リバスチグミン (商品名エクセロン) はAChE阻害のみの薬理作用だが、アメリカ、ヨーロッパではすでに承認されている。日本でもノバルティスが治験を行っている。

### 2) 抗炎症薬 (第三世代)

抗炎症薬によるアルツハイマー病の進行防止作用は、プロスタグランジン合成酵素 (COX-2) 阻害と考えられている。これは、ミクログリアの活性を抑制し、フリーラジカルやサイトカインの放出を抑えるものである (図)。

また、抗炎症薬には  $A\beta$  x-42産生を直接抑制する作用があり、これは  $\gamma$ セクレターゼへの作用と考えられている。この作用を持つ抗炎症薬は、イブプロフェン (商品名ブルフェン)、インドメタシン (商品名インダシン)、フルルビプロフェン (商品名フロベン)、スリンダク (商品名クリノリル) などである。

他方、 $A\beta$  産生の抑制がない抗炎症薬

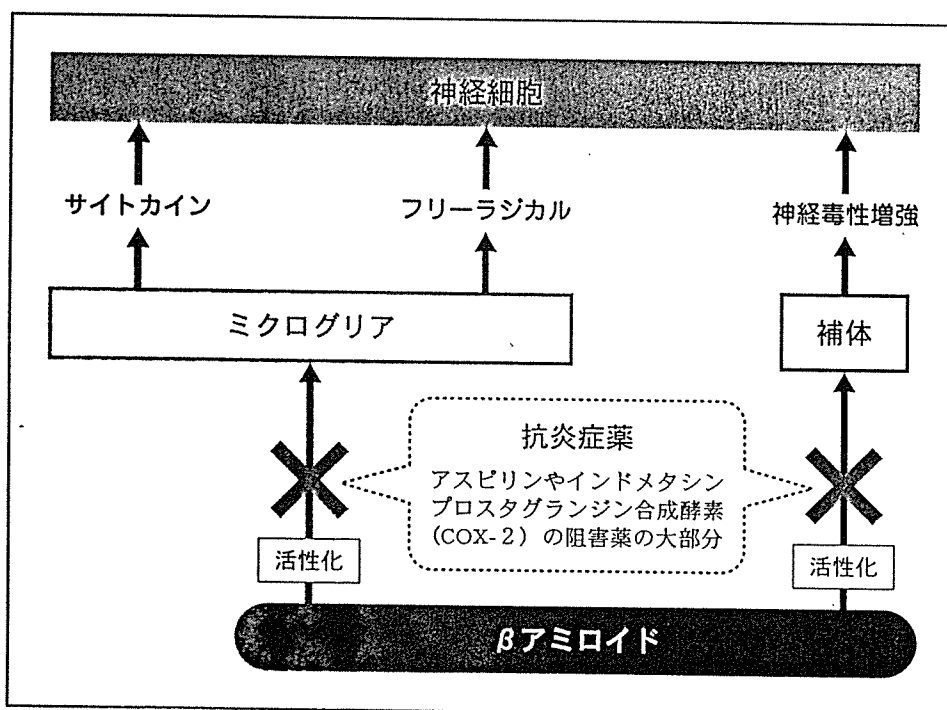


図 抗炎症薬の作用 (酸化ストレスなどの抑制)

も存在する。具体的には、ジクロフェナクナトリウム（商品名ソファリン、ボルタレン）、ナプロキセン（商品名ナイキサン）、セレコキシブ（未発売）、メロキシカム（商品名モービック）などであるが、両者の作用機序の違いは不明である。

### 3) コレステロール降下薬 （第三世代）

スタチンによるアルツハイマー型認知症（AD）の発症率低下の機序は次のとおりである。

神経細胞膜には、グリコスフィンゴリピドやコレステロールの部分に対応し、界面活性剤に対する不溶性の膜部分があり、リピッド・クラフト（いかだの意味）と呼ばれる。この部分には、アミロイド前駆体蛋白（以下、APP）、 $A\beta$ 、 $\gamma$ セクレターゼ、 $\beta$ セクレターゼが存在し、 $A\beta$ の $\beta$ 分裂が起こるといわれる（ちなみに、 $\alpha$ セクレターゼはこの部分には存在しない）。そのため、総コレステロールを低下させると、コレステロールを含むリピッド・クラフトの大きさが減少し、逆に $\alpha$ セクレターゼの活性を増強し、水溶性の $\alpha$ APPを増加させることになる。

ただし、スタチンのなかで、ロバスタチン、プラバスタチンナトリウム（商品名メバロチン）にはAD発症抑制効果があるが、シンバスタチン（商品名リポバス）には抑制作用がない。この両者の作用機序の違いは不明である。

### 4) 女性ホルモン

#### （エストロゲン：第三世代）

エストロゲンの $\alpha$ セクレターゼ活性の亢進と抗酸化作用に基づく。閉経直後からのエストロゲンの早期投与はADの発症を減少させるが、高齢になってからの投与は効果が少ないといわれる。これは、年齢と共にエストロゲンに対する反応性が減弱することが原因といわれる。

ただし、エストロゲンによる治療トリアルは、乳癌発症率を高くするという理由で、アメリカにおいては中止された。現在、日本では合成の $17\alpha$ エストラジオール派生物（J-861）の治験が行われている。

### 5) ワクチン療法（第四世代）

ワクチン研究は、変異型ヒトAPP発現マウスに $A\beta$ 42を注射し抗 $A\beta$ 42抗体の作成を試みていたところ、アミロイドの新規沈着防止と、沈着したアミロイドの除去が認められたことに始まる。

マウスへの有効性が確認された後、ヒトに対して合成 $A\beta$ 42（Betabloc）による臨床治験が開始されたが、2002（平成14）年にフェーズII段階で脳炎と髄膜炎患者が15名ほど発生したため、中止になった。しかし、脳炎患者の剖検例でアミロイド沈着の防止が確認されたことなどもあり、現在は接種方法や抗原が変更されて、再度新たな臨床治験が開始されている。具体的には、 $A\beta$ 42のN（1-11）

部位のペプチドによるワクチン療法（注射，経口）であるが，今後は作成された抗体の投与（受動免疫）も考えられている。

### 3. 周辺症状に対する薬剤の知識と注意点

周辺症状には，興奮，暴力，徘徊，自傷行為などの行動障害，うつなどの感情障害，幻覚や妄想などの精神症状が含まれる。次に，それぞれについて説明する（表2）。

#### 1) 行動障害に対する薬物療法

易怒や興奮状態には，抗不安薬，抗精神病薬（ベンザミド系，ブチロフェノン系，非定型），カルバマゼピンを使用する。一時的な抑制には，睡眠薬による鎮静も有効である。

無為や意欲低下には，脳循環改善薬，抗うつ薬，または覚醒剤を使用する。

暴力行為には，抗精神病薬（ブチロフェノン系，フェノチアジン系，非定型）やカルバマゼピンを使用する。叫声や奇声，大声には，抗精神病薬（ベンザミド系，ブチロフェノン系，フェノチアジン系）を使用する。

表2 周辺症状と使用薬物

薬物	抗精神病薬		抗うつ薬		抗不安薬	睡眠薬	脳循環改善薬	その他	
	定型	非定型	三・四環系など	SSRI SNRI					
易怒・興奮	◎	◎	×	○	○	○	△	カルバマゼピン	
叫声・大声	◎	◎	×	-	○	○	△	カルバマゼピン	
徘徊	◎	○	×	×	○	○	○		
うつ状態	抑うつ気分	×	△	◎	◎	○	○	塩酸メチルフェニデート	
	意欲低下	△	○	◎	◎	○	×	甲状腺剤	
	不安・焦燥	○	○	△	○	◎	○	△	カルバマゼピン バルプロ酸ナトリウム
	身体症状	△	△	◎	○	○	×	△	漢方薬
心気状態	○	○	○	○	○	△	×		
幻覚	◎	○	×	-	○	○	△		
せん妄	○	○	○	△	△	○	○	水分補給	
妄想	○	◎	○	○	△	△	△		
睡眠障害	○	○	○	○	○	◎	△	抗ヒスタミン剤 漢方薬 光療法	

◎：著効 ○：有効 △：一部有効 ×：無効ないし悪化 -：使用経験なし

自傷行為には、抗精神病薬（ベンザミド系、ブチロフェノン系、フェノチアジン系、非定型）やカルバマゼピンを使用する。軽度の場合、抗不安薬のみで有効なこともある。

性的逸脱行為では、抗精神病薬（クロルプロマジン、塩酸プロメタジン）を用いて、性的欲求を抑制する。

徘徊は、認知障害によるもの、常同的なもの、衝動的なもの、無目的なもの、精神症状（幻覚・妄想）を伴うものなどに分類される。原則として、薬物の使用より、徘徊する場所を危険のない状態にして自由に徘徊させるなどの環境整備の方がよい。無断離院や無断外出などで行方不明になったり、体力の消耗が激しかったり、患者に有害な徘徊については、抗不安薬、抗精神病薬（ブチロフェノン系、フェノチアジン系、非定型）やカルバマゼピンを使用する。

薬剤使用の主な目的が行動抑制となるため、転倒などの副作用を伴うことが多い。ただし、衝動的なものや精神症状を伴うものなどについては、比較的少量の抗精神病薬で有効なことがある。

なお、抗精神病薬のなかで非定型とは、リスペリドン、フマル酸クエチアピン、オランザピン、塩酸ペロスピロン水和物をいう。

## 2) 感情障害に対する薬物療法

うつ状態は、器質性、非器質性にかか

わらず、使用薬剤は同じである。しかし、器質性疾患の場合は、副作用（抗コリン作用）の弱い抗うつ薬（四環系、SSRI、SNRI）を使用する方がよい。また、意欲低下が中心症状の場合には、レボドパや塩酸メチルフェニデート、甲状腺剤を併用する。身体症状が目立つ場合は、柴胡加竜骨牡蛎湯（イライラ感、意欲低下）、補中益気湯（全身倦怠感）、抑肝散加陳皮半夏（イライラ感）、六君子湯（食欲不振、胃腸症状）、加味帰脾湯（不眠）などの漢方薬が有用である。

不安・焦燥状態には、抗不安薬を少量より使用する。少量の抗不安薬でもふらつきや眠気などの副作用が目立つ場合は、漢方薬の柴胡加竜骨牡蛎湯、抑肝散ないし抑肝散加陳皮半夏を使用する。また、強い焦燥感（イライラ感）がある場合は、抗精神病薬（フェノチアジン系、ベンザミド系）や抗てんかん薬（バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン）を抗不安薬と併用する。まれに、睡眠薬を日中に使用する場合もある。

心気状態は、うつ病圏内か神経症圏内かの鑑別が困難なことが多いため、当初より抗不安薬と抗うつ薬の併用を試みることもある。難治性の場合は、抗精神病薬を使用する。また、咽喉頭異常感には半夏厚朴湯、口内乾燥感や口渇感には白虎加人參湯や麦門冬湯、しびれ感には牛車腎気丸や八味地黄丸などの漢方薬が有効なことがある。

### 3) 幻覚症状に対する薬物療法

幻覚に対する使用薬物の種類は、統合失調症と同じである。しかし、薬物動態を考慮して、投与量は統合失調症患者の4分の1より開始し、効果をみながら通常量の範囲まで2週間ごとに漸増する。抗精神病薬は、ブチロフェノン系、ベンザミド系、非定型を使用する。なお、抗パーキンソン薬は、せん妄を起こす可能性があるため、最初からは使用せずに、パーキンソン症状（手指振戦、四肢の筋強剛、流涎）が出現してから使用しても遅くない。

幻視については、覚醒レベルの低下と考え、脳代謝賦活薬や塩酸メチルフェニデートを、前述の抗精神病薬に併用する。単に、水分補給で改善することもある。

### 4) 妄想状態に対する薬物療法

物盗られ妄想、被害妄想、嫉妬妄想には、ベンザミド系、フェノチアジン系、非定型の抗精神病薬を使用する。効果が不十分の場合は、抗不安薬を併用する。

なお、微小妄想（貧困妄想、罪業妄想）の場合は、抗うつ薬を使用するが、症状が強い場合は、抗精神病薬を併用すると効果がある。

### 5) 睡眠障害に対する薬物療法

睡眠障害では、入眠障害、早朝覚醒を区別せず、血中半減期の短い睡眠薬を使用する。少量投与でも眠気や脱力などの

副作用が認められる場合は、抗ヒスタミン剤や加味帰脾湯を使用する。重度の入眠ないし熟眠障害が認められる場合は、血中半減期の長い睡眠薬や抗精神病薬を使用する。

なお、就寝時にのみ睡眠薬を服用すると、投与量が多くなり、夜間覚醒時や起床時にふらつきなどの副作用がみられることがあるため、日中に少量の向精神薬（抗不安薬、抗精神病薬、加味帰脾湯）を投与し、就寝時は睡眠薬の投与を少量にとどめる方がよい。

## 4. 認知症の予防や進行の抑制に効果的な栄養素

### 1) 血管性認知症（VD）の場合

VDの発生原因は、脳血管障害（脳梗塞や脳出血）によって血流が停止し、神経細胞が酸素欠乏や栄養不足に陥って死滅することにある。VDは、障害される血管の部位や分布により種々に分類されるが、脳血管の障害に統一される。そのため、VDの予防には、脳血管障害の原因となる各種の生活習慣病（高血圧症、糖尿病、高脂血症、肥満）の治療や予防が最も重要な因子となる。すなわち、生活習慣病を予防する食物類の摂取は、結果としてVDの予防につながる。

また、VDの進行抑制も脳血管障害の再発防止であるため、生活習慣病の予防と同一となる。そのため、効果的な栄養

素として、血管拡張作用のある食物（ココア、キノコ：フラボノイド、赤ワイン：ポリフェノール）、血液の凝固を阻害する食物（納豆：ナットウキナーゼ、青魚：EPA, DHA）、血管の狭窄を防止する食物（緑黄色野菜：食物繊維、オリーブ油、菜種油：多価不飽和脂肪酸）などが考えられる。

## 2) アルツハイマー型認知症

### (AD) の場合

ADなどの異常蛋白蓄積病は、蓄積した異常蛋白の面からでなく、それにさらされる神経細胞の面からみると、別の戦略がみえる。すなわち、神経細胞の変性や消失は、すでに述べたようにA $\beta$ に誘発されたミクログリアの活性化によるフリーラジカルや、インターロイキンなどのサイトカインの発生、および凝集した老人斑以前のアミロスフェロイド（真球状物質：A $\beta$ 40, 42）の細胞膜への付着が原因とされる。

そのため、ADの根本的な治療は、A $\beta$ の除去が第一であるが、細胞膜の強化により毒性に対抗する形で、神経細胞の機能保持を図ることも可能性として残る。

#### (1) 膜成分となる必須脂肪酸と

##### 必須アミノ酸の摂取

神経細胞膜の脂質成分であるホスファチジルエタノールアミンの16～29%を占めるDHA (Docosahexaenic acid) など、N-3系多価不飽和脂肪酸を適度に摂取し、

膜の機能改善を目指す方法である（アミン系、アセチルコリン、グルタミン酸の神経伝達物質の感受性を亢進するといわれる）。DHAは青魚など魚類に多く含まれ、その前駆物質の $\alpha$ リノレン酸はエゴマ油や菜種油に含まれる。

また、必須アミノ酸を欠乏させないことにも同様の意味がある。必須アミノ酸は、米や大豆に多く含まれる。

#### (2) 膜の酸化防止

ミクログリアの活性を抑えるというより、抗酸化物質（ビタミンA, C, E, ポリフェノール, フラボノイド）摂取により、ミクログリアから発生したフリーラジカルなどを除去して、神経細胞膜を保護する方法が考えられる。ビタミンA, C, Eは緑黄色野菜に、ポリフェノール, フラボノイドはお茶, 紅茶, ココア, キノコなどに多く含まれる。

## 3) 神経伝達物質の供給

記憶障害は、アセチルコリン系の神経伝達物質の減少による。そのため、第一世代以前より行われていた「記憶前駆物質や変換促進物質」の摂取を通じて、神経細胞内のアセチルコリンの増加を目指す方法がある。

記憶前駆物質の代表的なものには、レシチンやホスファチジルセリンがある。また、コリンからアセチルコリンへの変換促進物質として、ビタミンB<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, パントテン酸, 女性ホルモン, 葉酸などが



挙げられる。さらに、アセチルコリン性受容体の活性を増強させるものは、AChE阻害薬、塩酸セビメリン水和物、銀杏葉抽出液、当帰芍薬散、DHAなどがある。

#### (1) レシチンの摂取

レシチンは、大豆ないし卵黄に多く含まれるリン脂質である。なお、レシチンはコリンを含み、コリンはアセチルコリンの前駆物質である。

#### (2) ホスファチジルセリンの摂取

大豆由来のリン脂質で、以前からパーキンソン病やADの治療に使われている。1日100mg以上が有効という。

#### (3) 変換促進や活性増強物質の摂取

ビタミンB<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、パントテン酸、葉酸などは緑黄色野菜に多く含まれる。女性ホルモンは、大豆イソフラボンを代わりに摂取する。受容体活性亢進については、銀杏葉抽出液、芍薬を含む漢方薬や青魚類のDHAの摂取が勧められる。

### まとめ

高齢者の薬物療法の場合、副作用の少ない薬剤を段階的・計画的に増量していく方がよい。薬剤の効果判定は、目安を4週間内とし、漫然と投与しないこと、また改善がみられない場合は、薬剤を変更・中止して、上乘せの多剤併用投与を避けるべきである（もつとも、あまり変更しすぎると、逆に信頼関係が薄れることもあるが）。

さらに、症状が消失した場合には、薬剤の減量をすべきである。これは認知症も例外でない。原則として、症状消失の2ヵ月後より開始し、再燃しない限り、ほぼ1～2ヵ月ごとに1日3回→1日2回→1日1回と減らしていくのがよい。

向精神薬の副作用には、ショック、アレルギー反応、悪性症候群や横紋筋融解症などの重篤な合併症もあるが、大部分の副作用は薬物の減量ないし中止により消退することが多い。処方する場合、治療薬剤の副作用について正確な知識や情報を持ち、さらには副作用の発現に注意が必要（2週間程度）だが、過敏にならないこともまた大切である。

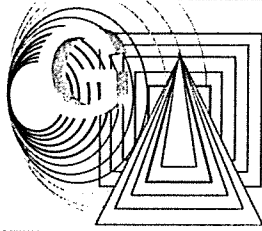
いずれにしても、症状に応じて向精神薬をいくつか選択して使用できるよう、進んで多くの薬剤に慣れ親しんでおくことが大切である。

#### 引用・参考文献

- 1) 笠原洋勇他：高齢者の薬物による異常行動，精神科治療学，Vol.6，No.11，P.1267～1276，1991.
- 2) 若年痴呆研究班編：若年期の脳機能障害介護マニュアル，ワールドプランニング，2000.
- 3) 宮永和夫：高齢者の問題行動と精神症状への薬物療法，臨床老年看護，Vol.8，No.5，P.18～22，2001.
- 4) 宮永和夫：新装版 事例で学ぶ痴呆老人の問題行動へのアプローチ，医業ジャーナル，2003.
- 5) 日本医薬情報センター編：医薬品日本医薬品集，薬業時報社，2005.

## 特集

## 抗加齢サプリメントの認知機能改善効果



## アンチエイジングサプリメントの認知機能に対する効果 DHA（ドコサヘキサエン酸）

宮永和夫

## 抄録

DHAの認知機能改善は、脳血管に対する作用としての①血栓予防作用（血小板凝集阻止作用、血液粘度の低下作用、赤血球変形能の増加作用、フィブリノーゲンの低下作用）、②動脈硬化予防作用（総コレステロール・中性脂肪の低下作用、LDLコレステロールの低下作用）および③脳血流増加作用と、神経細胞賦活作用としての④シナプス部位の膜機能改善作用（カテコールアミン感受性亢進、グルタミン酸取り込み抑制作用）、⑤アセチルコリン増加作用および抗酸化作用などが関係すると思われる。さらに、⑥神経幹細胞の増殖作用の報告が近年みられる。そのため、前者①～③の脳血管に対する作用は血管性認知症に、後者④、⑤の神経細胞賦活作用と⑥神経幹増殖作用はアルツハイマー病の治療に利用できよう。また、DHAは統合失調症、うつ病、神経症や注意欠陥・多動性障害などの精神疾患にも有効との報告があり、各種の疾患治療への応用が期待される。

Key words : DHA, アルツハイマー病, 血管性認知症, うつ病, 神経幹細胞

老年精神医学雑誌 17 : 39-46, 2006

## はじめに

DHA (docosahexaenoic acid, ドコサヘキサエン酸,  $22:6n-3$ ) とは、 $\omega 3$  に属する多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid ; PUFA) の一種で、ヒトでは、とくに眼、脳、心筋、胎盤などに多く含まれている (図1)。DHAは大部分が肝臓で、一部がアストログリアで生成される<sup>5,20)</sup>。具体的には、肝細胞のミクロソーム内で鎖長延長反応と不飽和化酵素反応、そしてペリオキシソーム内の鎖長短縮反応により、必須脂肪酸の $\alpha$ -リノレン酸 (18:3) から EPA (eicosapentaenoic acid, エイコサペンタエン酸,  $20:5n-3$ ) を経て DHA となる (図2) が、ヒトの場合はこの反応は緩徐であるため、むしろ直接食物として摂取されるほうが多いといわれる<sup>9)</sup>。なお、肝臓で生成された

DHA および直接食物より摂取された DHA は、血中の VLDL (超低比重リポタンパク) に取り込まれて、脳、網膜そして副腎などに運ばれる。とくに脳では、血管内皮細胞に取り込まれた後、アストログリアを経て、神経細胞に取り込まれ、小胞体、シナプス、ミトコンドリアに多く分布する。網膜では桿細胞のおもな膜成分となる<sup>10)</sup>。なお、神経細胞の DHA は、ホスファチジルエタノールアミンの 16 ~ 29% とホスファチジルセリン内に存在する。ホスファチジルエタノールアミンは若齢から成熟までの期間は増加し、成熟後は減少するといわれ、ラットでは生後 2.5 か月と 26.5 か月を比較すると、70% の減少がみられるという報告がある<sup>17)</sup>。ヒトも同様に老化に伴い DHA は減少するといわれる。

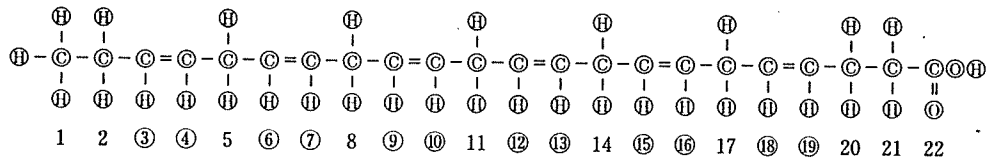
## DHA を含む代表的な食物

DHA と EPA は、ともに魚類、卵、こけ類に多

Kazuo Miyanaga : 群馬県こころの健康センター  
〒379-2166 群馬県前橋市野中町 368

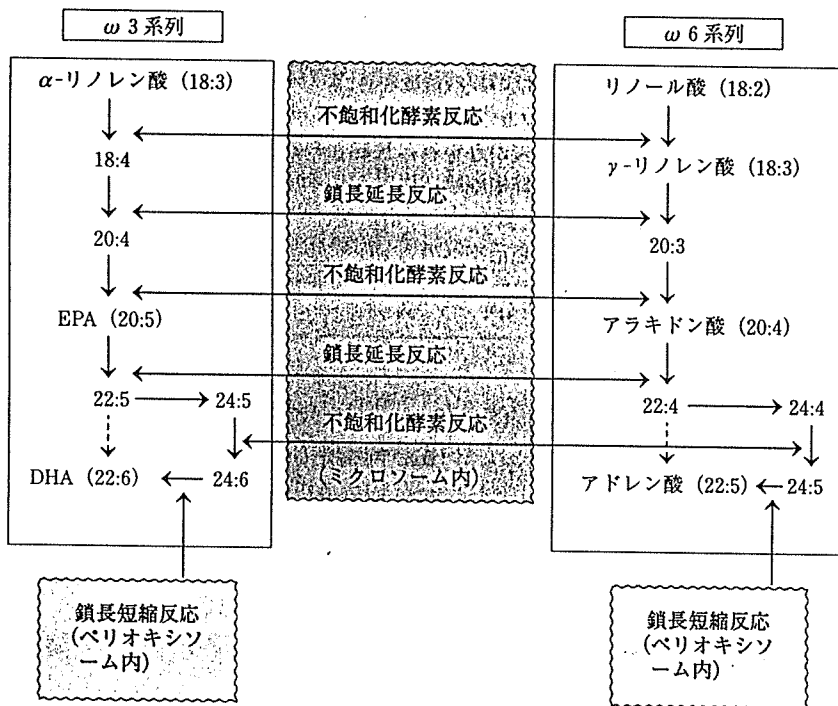
(オメガエンド)

(デルタエンド)



DHAは炭素の数が22個、二重結合が6か所、最初の二重結合がオメガエンドから数えて3番目と4番目の間にある多価不飽和脂肪酸のため、22:6n-3と記載される。なお、Hは水素、Cは炭素、Oは酸素を示す。

図1 DHAの構造



オメガエンドから数えて炭素の二重結合の始まりが3番目と4番目の間に起きている脂肪酸をオメガ3 (ω3ないしn3)、6番目と7番目の間に始まりがあるものをオメガ6 (ω6ないしn6)という。

図2 DHAの合成経路

く含まれ、直接食物として摂取されることが多いが、DHAは脳血液関門を素通りするのに対して、EPAは通りにくい<sup>30)</sup>。

DHAの摂取量については、アメリカ食品医薬品局 (FDA) から1日1~1.5gが有効で、3~4gまでの摂取は安全との報告がでている。具体

的には、サンマ1/2匹、イワシ2匹、マグロ (トロ) 4~5切れ、ぶり6~7切れ程度となる。参考として、表1に魚介類100gあたりのDHAの含有量を示した<sup>4,13)</sup>。

表1 魚介類などに含まれるDHA量(100gあたり)

魚介類	単位 (g)	魚介類	単位 (g)
あじ・鯨	1.06	にしん・鯨	1.04
あなご・穴子	0.79	かずのこ・数の子	1.11
あゆ・鮎	0.18	はぜ・鯨	0.14
いかなご	0.90	はたはた・鱈	0.91
いさき	0.82	はも・鮫	1.96
えぼだい	1.02	ひらめ・鮭	0.25
うるめいわし	0.87	ふぐ・河豚	0.03
かたくちいわし	1.00	ふな・鮭	0.18
いわし・真鱈	1.70	ぶり・鱈	2.52
めざし	2.89	ぶり・ハマチ	2.13
しらす	0.45	ほうほう・竹麦魚	0.65
うなぎ・鰻	1.49	ほっけ	0.86
かじき	0.96	ほら・鱈	0.67
かつお・鰹	0.50	マグロ・キハダ鮪	0.15
かます・梭子魚	0.83	マグロ・ほんまぐろ赤身	0.22
かれい・鱈	0.31	マグロ・ほんまぐろ脂身	3.52
きす・鮭	0.34	マグロ・みなみまぐろ赤身	1.17
金目鯛	0.51	マグロ・みなみまぐろ脂身	1.37
くじら・鯨	0.39	ます・鮭	0.61
こい・鯉	0.35	にじます・虹鱒	1.27
このしろ・小鱈	0.49	むつ	1.00
さけ・鮭	1.09	めばる	0.52
すじこ・筋子	2.94	やつめうなぎ・八目鰻	3.51
さば・鮭	2.18	わかさぎ・公魚	0.61
さめ・鮫	0.54	あさり	0.11
さわら・鱈	1.51	あわび・鮑	0.00
さんま・秋刀魚	1.72	かき・牡蠣	0.17
ししゃも・柳葉魚	1.00	さざえ・榮螺	0.00
すずき・鱈	0.38	しじみ・蜆	0.12
たい・黒鯛(ちぬ)	0.15	はまぐり・蛤	0.09
たい・ちだい	0.28	ほたて・帆立	0.16
たい・真鯛	0.37	いか・烏賊	0.39
たちうお・太刀魚	0.62	甘エビ	0.09
たら・鱈	0.13	桜エビ	0.20
たらこ・鱈子	0.35	ずわい蟹	0.09
どじょう・泥鰌	0.08	しゃこ・蝦蛄	0.48
とびうお	0.24	まだこ・真蛸	0.21

注：アンダーラインは1g以上のもの

## 2 DHAの薬理作用

### 1. 抗認知症作用, すなわち脳機能改善作用

DHAには、抗炎症作用や抗がん作用とともに、抗認知症作用が報告されている。この抗認知症作用への関心は、ネズミの学習能力増強<sup>2)</sup>、ヒト未熟児にDHA欠乏食を与えたときの知能指数低下<sup>35)</sup>、DHAを多く含む魚類を日常摂取している群に脳

血管障害、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD)、パーキンソン病の発症率が有意に低いなどの報告から始まっている<sup>5,23,34)</sup>。

DHAは薬理的には用量依存的であり、かつ即効性がある。表2と表3は、筆者らの行った急性投与実験の結果である<sup>5,22)</sup>。以下に概要を示す。

対象は、健康成人26人(男性17人、女性9人、平均年齢32.8歳)。対照には、DHA投与により、

表2 DHA服用前後のERP潜時の変化

ERP	area	服用前 (msec)	服用2時間後 (msec)	t-test
N100	F3	102.5 ± 20.2	98.3 ± 13.1	-
	F4	101.4 ± 20.6	98.0 ± 12.4	-
	C3	102.7 ± 19.6	99.0 ± 13.4	-
	C4	100.3 ± 20.0	98.3 ± 12.3	-
	P3	103.6 ± 21.3	100.2 ± 13.5	-
	P4	102.7 ± 22.7	99.2 ± 13.0	-
P200	F3	184.8 ± 11.3	176.6 ± 11.7	$p < 0.0001$
	F4	185.1 ± 11.1	176.3 ± 11.6	$p < 0.0001$
	C3	183.2 ± 10.8	175.1 ± 10.9	$p < 0.0001$
	C4	184.3 ± 10.5	175.0 ± 12.1	$p < 0.0001$
	P3	184.0 ± 9.8	175.4 ± 11.3	$p < 0.0001$
	P4	184.2 ± 9.4	174.9 ± 12.5	$p < 0.0001$
N200	F3	232.8 ± 17.5	225.7 ± 16.9	$p < 0.05$
	F4	231.4 ± 17.2	225.5 ± 16.4	-
	C3	230.7 ± 16.8	222.8 ± 16.6	$p < 0.05$
	C4	230.1 ± 16.8	222.3 ± 17.2	$p < 0.05$
	P3	230.0 ± 16.4	222.2 ± 15.3	$p < 0.05$
	P4	230.0 ± 16.4	221.9 ± 16.8	$p < 0.05$
P300	F3	350.0 ± 22.9	332.3 ± 26.5	$p < 0.001$
	F4	349.1 ± 21.2	333.3 ± 26.2	$p < 0.001$
	C3	350.0 ± 23.4	332.7 ± 26.2	$p < 0.005$
	C4	350.3 ± 23.7	332.8 ± 26.3	$p < 0.005$
	P3	350.7 ± 23.2	332.7 ± 26.1	$p < 0.001$
	P4	349.5 ± 24.9	332.2 ± 25.9	$p < 0.005$

表3 DHA投与前後のP300の振幅(μV)の変化

P300	投与前	投与後	t-test
F 左右	7.3 ± 5.0	10.6 ± 8.6	-
	7.4 ± 4.5	11.8 ± 8.9	$p < 0.05$
C 左右	8.5 ± 4.1	11.5 ± 6.8	$p < 0.05$
	9.7 ± 4.1	13.7 ± 7.8	$p < 0.05$
P 左右	10.7 ± 5.3	12.8 ± 7.1	-
	10.4 ± 3.8	13.7 ± 5.8	$p < 0.05$

P300が変化した者のなかで、最も変化した者から4人を選んだ。これは、DHA服用にて変化を示す者のほうが、プラセボでもより反応すると考えられたからである。方法は、対象については、DHA 2,400 mgを一度に服用してもらい、服用前と服用2時間後に、事象関連電位(ERP)検査とDHAの血中濃度測定のための採血を行った。対

照については、EPA 1,800 mgを一度に服用してもらい、服用前と服用2時間後に、ERP検査を行った。その結果、DHAの急性投与後は、誤反応数の減少、反応時間の短縮、事象関連電位のP200、N200、P300の潜時の短縮、P300の振幅増加が認められた。他方、対照のEPA服用では差がみられなかった。

以上より、DHAの急性投与においても、脳機能に有効な影響があることを事象関連電位を用いた客観的指標によって証明できた。なお、この際のDHAの作用機序は、シナプス部位のカテコールアミン感受性亢進やグルタミン酸取り込み抑制の報告<sup>7,22,23,36)</sup>と、サルのPETの解析より、DHAの急性投与でも脳代謝(アセチルコリン系)の亢進がみられたという報告<sup>5,21,33)</sup>に基づいて、神経細胞膜機能の改善作用によるものと結論した。

## 2. 血栓予防作用、動脈硬化予防作用、血流増加作用など

寺野ら<sup>32)</sup>は、DHA 1日720 mg投与で赤血球変形能と全血粘度の改善を報告している。またDHAは、悪玉コレステロールを減らし、中性脂肪を低下させることで、血管壁のコレステロール沈着を防ぐとの報告がある<sup>5,23)</sup>。なお、EPAもプロスタグランジンI3を作ることで、血栓抑制作用をもつといわれる<sup>9)</sup>。

すなわち、血管に対する作用として、血小板凝集阻止・血液粘度の低下・赤血球変形能増加・フィブリノーゲン低下などの血栓予防作用、総コレステロールおよび中性脂肪低下・LDLコレステロール低下などの動脈硬化予防作用、および脳血流増加作用を指摘できる<sup>5,6,9,16,22)</sup>。

FDAはω3脂質が冠動脈心疾患の危険率を低下させることを認めている<sup>9)</sup>。

## 3. アミロイド形成抑制作用、抗酸化作用、炎症作用など

Soderbergら<sup>31)</sup>は、AD海馬領域の神経細胞内のリン脂質中のDHA含有量が約1/2に低下していること(16.9%対7.9%)を報告した。DHA欠乏が細胞それ自体の機能を低下させている可能性もあ

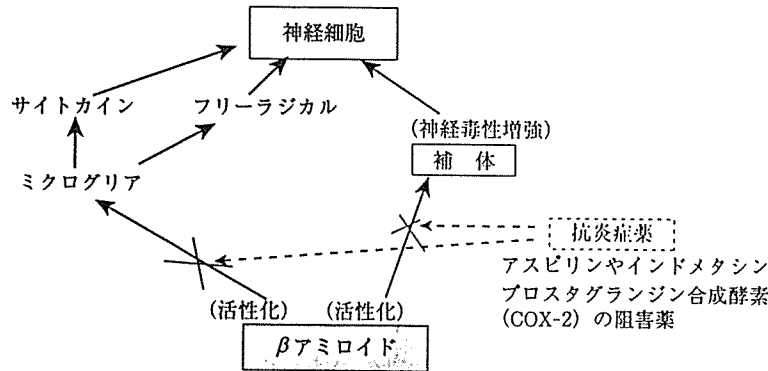


図3 酸化ストレス

るが、DHAによるアラキドン酸カスケードの抑制（プロスタグランジンE2への変換を抑制）によって抗炎症作用を示すことが大きいと考えられる<sup>23,29</sup>。これは、図3に示した抗炎症薬にみられるミクログリア活性化抑制作用と同じものである。

また、DHAより誘導されたNPD1が抗アポトーシス作用と神経防御作用のある遺伝子発現プログラムを誘導して神経細胞の生存を促進するという報告<sup>19</sup>や、DHAが抗酸化作用物質として作用し、ミクログリアが産生するスーパーオキシドを吸収する可能性も指摘できる<sup>20</sup>。

ラットの実験では、DHAを飼料として投与した群では、びまん性アミロイドの抑制はみられなかったが、典型的なアミロイドの抑制が報告されている<sup>17</sup>。

#### 4. 神経幹細胞増殖因子として

神経幹細胞の増殖因子として、リチウム<sup>18</sup>、ハロペリドール<sup>10</sup>、抗うつ薬および脳活性化の刺激などの報告があるが、最近DHAにも同様の報告<sup>19</sup>がみられる。その機序のひとつとして新井らは、DHA等の不飽和脂肪酸と結合するタンパク遺伝子のFabp7が、神経幹細胞の増殖を維持するためと報告している<sup>11</sup>。なお幹細胞の増殖抑制因子には、ストレスやグルココルチコイドが報告されている。

表4 DHAの臨床効果

		DHA投与群		対照群 (N=24)
		血管性認知症 (N=13)	アルツハイマー型認知症 (N=10)	
言語性知能	見当識	*7:12	*5:5	18:6
	短期記憶	9:12	3:7	14:10
	長期記憶	6:15	3:7	12:12
	計算	4:17	3:7	8:16
	判断力	*7:14	3:7	16:8
	高次機能	*8:13	4:6	12:12
	総計	*7:14	*6:4	22:2
HDS-R		*6:15	*1:9	16:8

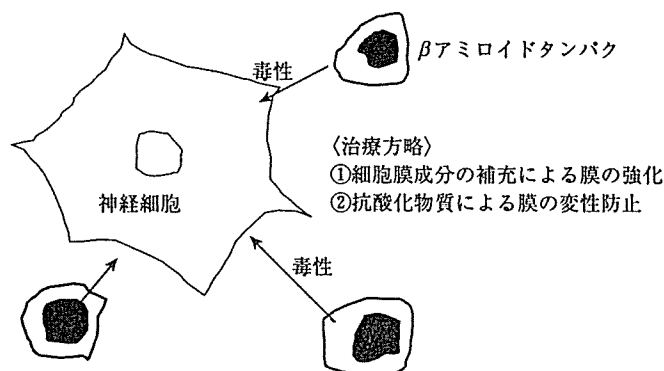
注 A:B=悪化した人数:不変ないし改善した人数。  
\*対照群との間に統計学的有意差を認める (p<0.05)。  
HDS-R;改訂長谷川式簡易知能評価スケール

### ③ 治療薬としての応用

#### 1. 認知症に対する治療薬として

認知症に対する臨床研究は、宮永らがDHA1日量700~1,400mgを投与し、6か月後の血管性認知症 (vascular dementia; VD)、アルツハイマー型認知症 (AD) の効果の有無を報告したのがはじめてと思われる。古い報告<sup>22</sup>であるが、データの一部を示した (表4)。

この際、DHAの作用機序として、VDないし脳血管障害では①血栓予防作用、②動脈硬化予防作用、そして③脳血流増加作用<sup>5,6,9,22</sup>を、一方ADで



〈神経細胞の変性・消失の原因〉

- 1) ミクログリアの活性
- 2) フリーラジカル
- 3) アミロスフェロイド（真球状物質Aβ40, 42）の付着

βアミロイドタンパクの毒性に対応し、膜の強化(①)ないし膜の変性防止(②)により、神経細胞の変性・壊死を予防する方略がある。

図4 ADに対する補助療法メカニズム

は血中のDHA濃度が低下しているとの報告<sup>3,19)</sup>から、血中濃度や脳内濃度の増加によるシナプス部位の膜機能改善作用<sup>7,22,23,36,37)</sup>をあげている。

## 2. ADに対する補助療法として

ADなどの異常タンパク蓄積病について、蓄積した異常タンパクの面からでなく、それに曝される神経細胞の面からみると、別の展開が考えられる(図4)。すなわち、神経細胞の変性や消失は、すでに述べたようにβアミロイド(β-amyloid; Aβ)によるミクログリアの活性化によるフリーラジカルやインターロイキンなどのサイトカインの発生、および凝集した老人斑以前のアミロスフェロイド(真球状物質Aβ40, 42)の細胞膜への付着が原因とされる。そのため、ADの治療はAβ除去を第一とすべきである。しかし、細胞膜の強化によりAβの細胞毒性に対抗するかたちで、神経細胞の機能保持を図ることも可能ではないかと考えられる(治療方略①)。膜成分の必須脂肪酸、すなわちDHAを含むω3系多価不飽和脂肪酸を適度に摂取し、膜の機能改善を目指す方法である<sup>2,24)</sup>。さらに、ミクログリアの活性を抑えるよ

り、抗酸化物質(ビタミンA, C, E, ポリフェノール, フラボノイド)摂取により、ミクログリアから発生したフリーラジカル等を除去して細胞膜を保護する方法がある(治療方略②)。これにもDHAは関連すると思われる<sup>23~25)</sup>。

### ●付記：精神障害に対する治療薬として

最近、うつ病、統合失調症、注意欠陥・多動性障害(attention deficit hyperactivity disorder; ADHD)、不安障害について、DHAの有効性を示す報告がみられる<sup>8,20,26,38)</sup>。Peetら<sup>27)</sup>は1998年に、ω3脂肪酸がうつ症状を改善することを報告した。これは、DHAがセロトニンの感受性を向上させたためとしている。また、National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholismの研究グループは、妊娠3期にN3系脂肪酸を多く摂ると、妊娠後8か月までにうつ病に罹る危険性が低下すると報告している<sup>11)</sup>。

統合失調症については、Peetら<sup>28)</sup>がEPAの有効性を報告しているが、DHAにも同様の作用があるとしている<sup>5,29)</sup>。また、ω3とω6の混合はADHDにも有効であるという<sup>30)</sup>。

不安障害に関しては、浜崎らの報告が関連すると思われる<sup>5,10)</sup>。

## おわりに

DHA 欠乏によって生じる神経疾患および精神疾患は、AD ばかりでなく、胎児性アルコール症候群 (fetal alcohol syndrome ; FAS), 注意欠陥・多動性障害 (ADHD), cystic fibrosis, フェニールケトン尿症, うつ病, 統合失調症, 攻撃的敵意 (aggressive hostility), 副腎白質ジストロフィーなどの報告がある<sup>7,12)</sup>。また, 治療薬の可能性としては, AD や VD などの認知症ばかりでなく, うつ病, 統合失調, 人格障害, 発達障害 (ADHD, LD) などの精神疾患, 脳血管障害などの神経疾患, 高血圧, 心筋梗塞, 関節炎, 糖尿病, 静脈血栓症などの身体疾患と, 幅広く利用可能と思われる<sup>12)</sup>。いずれにしても, 抗加齢作用ばかりでなく, さまざまな疾患に展開可能であり, 興味のもてる物質といえる。

## 文 献

- 1) Arai Y, Funatsu N, Numayama-Tsuruta K, Nomura T, et al.: Role of Fabp7, a downstream gene of Pax6, in the maintenance of neuroepithelial cells during early embryonic development of the rat cortex. *J Neurosci*, 25 (42) : 9752-9761 (2005).
- 2) Carrie I, Smirnova M, Clement M, Frances H, et al.: Docosahexaenoic acid-rich phospholipid supplementation ; Effect on behavior, learning ability, and retinal function in control and n-3 polyunsaturated fatty acid deficient old mice. *Nutr Neurosci*, 5 (1) : 43-52 (2002).
- 3) Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, et al.: Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids*, 35(12) : 1305-1312 (2000).
- 4) 第一出版編集部 (編) : 厚生労働省策定日本人の食事摂取基準 (2005年版). 50-68, 第一出版, 東京 (2005).
- 5) 独立行政法人食品総合研究所 (編) : 老化抑制と食品 ; 抗酸化・脳・咀嚼. 125-141, 157-168, 183-196, 208-263, アイビーシー, 東京 (2002).
- 6) Engler MB, Engler MM : Docosahexaenoic acid-induced vasorelaxation in hypertensive rats ; Mechanisms of action. *Biol Res Nurs*, 2 (2) : 85-95 (2000).
- 7) Farooqui AA, Horrocks LA : Plasmalogens, phospholipase A2, and docosahexaenoic acid turnover in brain tissue. *J Mol Neurosci*, 16 (2-3) : 263-272 (2001).
- 8) Frasere-Smith N, Lesperance F, Julien P : Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndroms. *Biol Psychiatry*, 55 (9) : 891-896 (2004).
- 9) Frenoux JM, Prost ED, Belleville JL, Prost JL : A polyunsaturated fatty acid diet lowers blood pressure and improves antioxidant status in spontaneously hypertensive rats. *J Nutr*, 131 (1) : 39-45 (2001).
- 10) Hamazaki T, Sawazaki S, Itomura M, Asaoka E, et al.: The effect of docosahexaenoic acid on aggression in young adults ; A placebo-controlled double-blind study. *J Clin Invest*, 97 (4) : 1129-1133 (1996).
- 11) Hibbeln JR : Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression ; A cross-national, ecological analysis. *J Affect Disord*, 69 (1-3) : 15-29 (2002).
- 12) Horrocks LA, Yeo YK : Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Pharmacol Res*, 40 (3) : 211-225 (1999).
- 13) 香川芳子 (監) : 五訂食品成分表 2003. 314-324, 女子栄養大学出版部, 東京 (2003).
- 14) Kippin TE, Kapur S, van der Kooy D : Dopamine specifically inhibits forebrain neural stem cell proliferation, suggesting a novel effect of antipsychotic drugs. *J Neurosci*, 25 (24) : 5815-5823 (2005).
- 15) Kim JS, Chang MY, Yu IT, Kim JH, et al.: Lithium selectively increases neuronal differentiation of hippocampal neural progenitor cells both in vitro and in vivo. *J Neurochem*, 89 (2) : 324-336 (2004).
- 16) Lawson DL, Mehta JL, Saldeen K, Mehta P, et al.: Omega-3 polyunsaturated fatty acids augment endothelium-dependent vasorelaxation by enhanced release of EDRF and vasodilator prosta-



- glandins. *Eicosanoids*, 4 (4) : 217-223 (1991).
- 17) Lim GP, Calon F, Morihara T, Yang F, et al.: A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci*, 25 (12) : 3032-3040 (2005).
  - 18) Litman BJ, Niu SL, Polozova A, Mitchell DC : The role of docosahexaenoic acid containing phospholipids in modulating G protein-coupled signaling pathways ; Visual transduction. *J Mol Neurosci*, 16 (2-3) : 237-242 (2001).
  - 19) Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL, Bodker M, et al.: A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotection D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest*, 115 (10) : 2774-2783 (2005).
  - 20) Mischoulon D, Fava M : Docosahexanoic acid and omega-3 fatty acids in depression. *Psychiatr Clin North Am*, 23 (4) : 785-794 (2000).
  - 21) Minami M, Kimura S, Endo T, Hamaue N, et al.: Dietary docosahexaenoic acid increase cerebral acetylcholine levels and improves passive avoidance performance in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 58 (4) : 1123-1129 (1997).
  - 22) 宮永 和夫, 米村 公江, 高木 正勝, 貴船 亮ほか : 痴呆性疾患に対する DHA の臨床的検討. 臨床医薬, 11 (4) : 881-901 (1995).
  - 23) 宮永 和夫 : 脳機能に及ぼす DHA の薬理作用. 食の科学, 252 : 84-96 (1999).
  - 24) 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).
  - 25) Montine TJ, Morrow JD : Fatty acid oxidation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 166 (5) : 1283-1289 (2005).
  - 26) Naliwaiko K, Araujo RL, da Fonseca RV, Castilho JC, et al.: Effects of fish oil on the central nervous system ; A new potential antidepressant? *Nutr Neurosci*, 7 (2) : 91-99 (2004).
  - 27) Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobins D : Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry*, 43 (5) : 315-319 (1998).
  - 28) Peet M, Brind J, Ramechand CN, Shah S, et al.: Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*, 49 (3) : 243-251 (2001).
  - 29) Peet M, Shah S, Selvam K, Ramchand CN : Polyunsaturated fatty acid levels in red cell membranes of unmedicated schizophrenic patients. *World J Biol Psychiatry*, 5 (2) : 92-99 (2004).
  - 30) Peet M, Stockes C : Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. *Drugs*, 65 (8) : 1051-1059 (2005).
  - 31) Soderberg M, Edlund C, Kristensson K, Dallner G : Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids*, 26 (6) : 421-425 (1991).
  - 32) 寺野 隆, 藤代成一, 山本恭平ほか : 痴呆高齢者に対するドコサヘキサエン酸 (DHA) 投与の効果 (会議録). 脂質化学研究, 38 : 308-311 (1996).
  - 33) Tsukada H, Kakiuchi T, Fukumoto D, Nishiyama S, et al.: Docosahexaenoic acid (DHA) improves the age-related impairment of the coupling mechanism between neuronal activation and functional cerebral blood flow response ; A PET study in conscious monkeys. *Brain Res*, 862 (1-2) : 180-186 (2000).
  - 34) 矢澤一良 : 超健康物質 DHA. 現代書林, 東京 (1995).
  - 35) 矢澤一良 : DHA ; 基礎と効能. ファルマシア, 31 : 42-46 (1995).
  - 36) Yeh GC, Wang SM, Wang IF : Interaction of arachidonic acid with ligand binding sites of the N-methyl-D-aspartate receptor in rat hippocampal membranes. *Chin J Physiol*, 38 (2) : 117-123 (1995).
  - 37) Young C, Gean PW, Chiou LC, Shen YZ : Docosahexaenoic acid inhibits synaptic transmission and epileptiform activity in the rat hippocampus. *Synapse*, 37 (2) : 90-94 (2000).
  - 38) Young G, Conquer J : Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod Nutr Dev*, 45(1) : 1-28 (2005).

---

## Research Submission

---

# Increased Plasma Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 in Migraine

Kumiko Ishizaki, MD, PhD; Takao Takeshima, MD, PhD; Yoko Fukuhara, MD, PhD; Haruko Araki, MD; Kazuhiro Nakaso, MD, PhD; Masayoshi Kusumi, MD, PhD; Kenji Nakashima, MD, PhD

**Background and Objectives.**—Migraine is characterized by the peripheral and central sensitization of pain perceptive neural systems, and neurogenic inflammation is a key step in the development of migraine headache. We focused on transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), which is a multifunctional proinflammatory cytokine. To address the possibility of TGF- $\beta$ 1 involvement in migraine, we investigated the plasma level of TGF- $\beta$ 1 in patients with migraine headache during headache-free periods.

**Subjects and Methods.**—Sixty-eight subjects with migraine participated: 23 with migraine with aura (MWA) and 45 without aura (MWOA). We recruited 58 healthy subjects without headache as controls. In addition, we examined 12 subjects with episodic tension-type headache. Platelet poor plasma (PPP) was obtained from subjects during headache free-periods. TGF- $\beta$ 1 levels in PPP were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.**—The TGF- $\beta$ 1 level in PPP was  $2.62 \pm 0.23$  (mean  $\pm$  SE) ng/mL in migraine,  $2.08 \pm 0.20$  ng/mL in tension-type headache, and  $1.80 \pm 0.09$  ng/mL in controls ( $P = .007$ , ANOVA;  $*P < .01$ , post hoc tests vs. the controls).

**Conclusion.**—TGF- $\beta$ 1 in PPP was significantly increased in patients with migraine during headache-free periods. TGF- $\beta$ 1 may play some role in the development of migraine headache.

**Key words:** cytokine, neurogenic inflammation, comorbidity

**Abbreviations:** TGF transforming growth factor, MWA migraine with aura, MWOA migraine without aura, TTH tension-type headache, PPP platelet poor plasma

(*Headache* 2005;45:1224-1228)

---

Migraine is a highly prevalent and disabling headache disorder, which is characterized by the peripheral and central sensitization of pain perceptive neural systems.<sup>1,2</sup> Neurogenic inflammation is one of the important key steps in the development of mi-

graine headache.<sup>3,4</sup> Based on clinical history,<sup>5,6</sup> an allergic mechanism has been hypothesized<sup>7</sup> to be involved in migraine pathophysiology. High comorbidity between asthma and migraine<sup>8</sup> is also evidence supportive of an immunological mechanism possibly related to lowering thresholds of neurogenic inflammations. Alterations of some interleukins have been reported in migraineurs.<sup>7</sup> In this study, we focused on transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), which is a multifunctional proinflammatory cytokine involved in the modulation of cell growth, differentiation, and repair following injury, immunomodulation, and atherosclerosis.<sup>9</sup>

---

From the Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan.

Address all correspondence to Dr. Takao Takeshima, Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, 36-1 Nishimachi, Yonago 683-8504, Japan.

Accepted for publication January 1, 2005.

## SUBJECTS AND METHODS

Sixty-eight patients with a diagnosis of migraine headache participated in this study. All patients underwent general physical and neurological examination, and the diagnosis of headache was established according to the diagnostic criteria of the International Headache Society (IHS 1988).<sup>10</sup> We carried out structured interviews concerning headaches, including headache characteristics, associated symptoms, histories, and medications. The headache diagnosis of all participants was also compatible with ICHD-II.<sup>11</sup> Twenty-three patients suffered from migraine with aura (MWA) and 45 from without aura (MWOA). We recruited 59 healthy subjects without headache as controls. In addition, we examined 12 subjects with episodic tension-type headache (TTH). Participants were recruited from our headache clinic and subjects under continuous medication were excluded. Therefore, all participants with headache were generally normal except for headaches. The healthy volunteer control subjects were recruited from hospital workers, students of the University, and family members of our patients. The control subjects without headache were generally normal and received no medication. Table 1 shows the participants' demographic and clinical data. Mean durations of the illness were 9.8 years (range: 1 to 25 years) in MWA and 12.9 years (3 to 20 years) in MWOA. Mean frequencies of migraine attacks were 2.3 per month (range: 1 to 7 per month) in MWA and 4.0 per month (1 to 8 per month) in MWOA. Table 2 demonstrated comorbid disorders including asthma and allergic rhinitis. No participant suffered from lupus or sarcoidosis.

All participants gave their informed consent following full understandings of nature and aim of the study. We obtained venous blood samples from each

Table 1.—Subjects

	n	age	male:female
Migraine	68	32.9 ± 11.5 (SD)	15:53
migraine with aura	23	33.4 ± 12.8	8:15
migraine without aura	45	31.9 ± 9.5	7:38
Controls	58	30.9 ± 8.6	24:34
Tension-type headache	12	39.3 ± 16.3	5:7

Table 2.—Comorbid Disorders of the Subjects

	Control $\beta$	Migraine	TH
Disorders /n =	58 (%)	68 (%)	12 (%)
asthma	2 (3.4%)	6 (8.8%)	1 (8.3%)
allergic rhinitis	7 (12.1%)	10 (14.7%)	3 (25.0%)
atopic dermatitis	2 (3.4%)	5 (7.4%)	2 (16.7%)
depressive state	0 (0.0%)	5 (7.4%)	1 (8.3%)
neurotic state	0 (0.0%)	12 (17.6%)	1 (8.3%)
hypertension	2 (3.4%)	5 (7.4%)	3 (25.0%)
hypotension	0 (0.0%)	3 (4.4%)	0 (0.0%)
IHD/valvular disease	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

TH: tension-type headache

IHD: ischemic heart disease

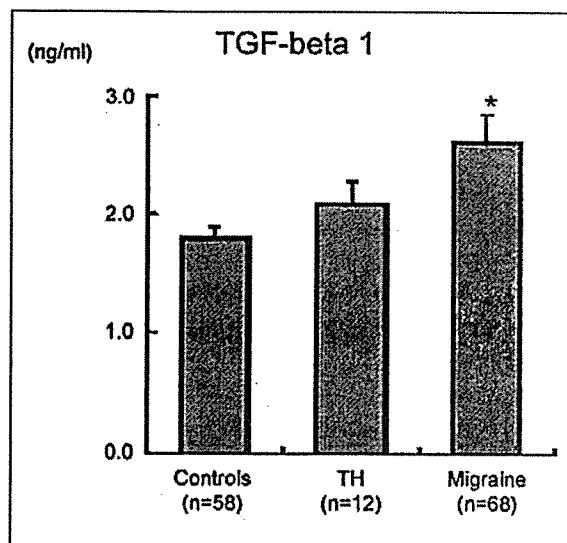
Note: comorbid disorders, currently active and/or as past history. Subjects in this study receive no daily medication as a result of the study design (inclusion criteria).

participant under a fasting and rest condition, in the morning, during the headache-free period. During blood sampling, all subjects were free from acute medications for at least 2 days and from prophylactic medications for at least 2 weeks. Blood was immediately cooled and centrifuged to obtain platelet poor plasma (PPP). The PPP was frozen and stocked at  $-70^{\circ}\text{C}$  until assay. Thawed PPP was acidified up to pH 1 to 2 for 10 minutes with 2.5 M acetic acid to activate TGF- $\beta$ 1 and neutralized with 2.7 M NaOH/1 M HEPES to pH 7 to 8. TGF- $\beta$ 1 levels in PPP were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (TGF- $\beta$ 1, human, ELISA system; R&D Systems, USA).

Statistical significance was tested by ANOVA with appropriate post hoc tests using a statistical analysis package (SPSS-for Windows 11.0.1J).

## RESULTS

The TGF- $\beta$ 1 levels in PPP in migraine, TTH, and controls are illustrated in Figure 1. The TGF- $\beta$ 1 levels in migraine were significantly higher than in controls. When the migraine group was divided into two subgroups, the mean plasma TGF- $\beta$ 1 levels were  $2.61 \pm 0.40$  ng/mL in MWA and  $2.62 \pm 0.29$  ng/mL in MWOA. There was no significant difference between TGF- $\beta$ 1 levels in MWA and MWOA. We also analyzed the relation of TGF- $\beta$ 1 level to the periods from latest migraine attack and the sampling point. There were



**Fig 1.**—Plasma TGF- $\beta$ 1 levels in migraine. This figure illustrates the plasma TGF- $\beta$ 1 levels in controls, tension-type headache (TTH), and migraine groups. Bars represent mean  $\pm$  SE. The difference between groups was statistically significant ( $P = .007$ , ANOVA). The TGF- $\beta$ 1 level in patients with migraine ( $2.62 \pm 0.23$  ng/mL) was significantly higher than that in controls ( $1.80 \pm 0.09$  ng/mL) ( $P < .01$ , post hoc tests). The level of TGF- $\beta$ 1 in patients with TTH ( $2.08 \pm 0.20$  ng/mL) was between those in controls and migraine, and the difference did not reach statistical significance.

no significant correlations. The TGF- $\beta$ 1 levels did not correlate with age or duration of illness, or frequency of migraine headache.

## COMMENTS

Surprisingly, we found significant increase in plasma TGF- $\beta$ 1 during headache-free periods in migraineurs. Since the most predominant systemic effects of TGF- $\beta$  have been regarded as immunosuppressive properties,<sup>12</sup> we had expected possible decrease of TGF- $\beta$ 1 in migraineurs who tended to be potentially allergic and immunologically activated.

In migraine, some alterations of interleukins have been reported.<sup>7,13,14</sup> However, there was no report concerning TGF- $\beta$ 1 in migraine except for one report in an abstract form,<sup>15</sup> which revealed increased plasma TGF- $\beta$ 1 during migraine attack in 12 women. They also reported that there were no differences in interictal levels between the migraineurs and the controls.

Increases or decreases in the production of TGF- $\beta$ 1 have been reported in association with various dis-

eases, including atherosclerosis, fibrotic disease,<sup>16</sup> inflammatory bowel disease,<sup>17</sup> cancer,<sup>18</sup> and hereditary hemorrhagic telangiectasia.<sup>16</sup> In patients with multiple sclerosis, alterations of serum and cerebrospinal fluid (CSF)-TGF have been reported.<sup>19</sup>

The role of eosinophil-derived TGF- $\beta$ 1 has been implicated to increase levels of TGF- $\beta$ 1 in bronchoalveolar lavage fluid from asthmatic patients.<sup>20</sup>

The treatment for asthma with an antibody to IL-5 suppressed bronchial eosinophilia, the proportion of eosinophils expressing TGF- $\beta$ 1, and the levels of TGF- $\beta$ 1 in bronchoalveolar lavage fluid.<sup>20</sup> These observations have suggested that TGF- $\beta$  may play a role in inflammation in asthma. Recent epidemiological surveys suggest that asthma is often comorbid with migraine.<sup>8</sup> Taking together these alterations of TGF- $\beta$ 1 in migraine and asthma, TGF- $\beta$ 1 might play essential roles in both diseases. In this study population, high comorbid rate of asthma in migraineurs than in controls has been observed.

TGF- $\beta$ 1 has been regarded as a platelet-derived cytokine involved in various kinds of physiological and pathological conditions. Human platelets contain pools of latent TGF- $\beta$ 1. When dissolving a blood clot, bound TGF- $\beta$ 1 is gradually activated and released.<sup>21</sup> Thus, the clot can act as a slow-release capsule of TGF- $\beta$ 1 activity in vivo. Since the initial action of platelet degranulation releases a concentrated source of local TGF- $\beta$ 1,<sup>22</sup> TGF- $\beta$ 1 can be regarded as an early mediator of the inflammatory response.<sup>23</sup> Since many reports suggested that platelets play some role in migraine headache,<sup>13</sup> TGF as well as 5-hydroxytryptamine may participate in its pathophysiology in the periods both during and between migraine attacks.

Possible involvement of TGF- $\beta$ 1 has been noticed in central fatigue or chronic fatigue syndrome. Intracerebroventricular administration of CSF from exercise-exhausted rats into sedentary mice produced a decrease in spontaneous motor activity.<sup>24</sup> Based on such animal experiments, Inoue et al<sup>25</sup> proposed that excess exercise increases active TGF- $\beta$  in the brain, followed by the feeling of fatigue and decreasing motor activity. Patients with migraine often complain of fatigue or lack of vigor during and between migraine episodes. These symptoms may relate to increased TGF- $\beta$ 1.