

Table 2 Mean daily food and nutrient intakes according to age groups by sex

	Men (<i>n</i> = 1,014)				ANOVA ^a	<i>P</i> for trend
	40–49 (<i>n</i> = 241)	50–59 (<i>n</i> = 268)	60–69 (<i>n</i> = 262)	70–79 (<i>n</i> = 243)		
Fish (g)	75.0 ± 45.3	108.5 ± 59.3	116.1 ± 57.2	107.4 ± 50.7	<0.0001	<0.0001
Seaweed (g)	16.3 ± 22.2	17.3 ± 20.1	20.3 ± 21.7	24.2 ± 32.4	0.001	<0.0001
Meat (g)	108.6 ± 52.5	80.7 ± 40.9	72.6 ± 39.9	56.3 ± 39.8	<0.0001	<0.0001
Egg (g)	43.1 ± 28.0	49.3 ± 27.9	46.4 ± 25.9	44.2 ± 26.5	0.050	0.940
Energy (kcal)	2,304.5 ± 416.3	2,267.8 ± 386.4	2,268.9 ± 342.6	2,123.8 ± 378.1	<0.0001	<0.0001
Protein (g)	81.8 ± 16.4	84.1 ± 16.2	86.5 ± 15.9	81.4 ± 17.4	0.002	0.822
Fat (g)	67.4 ± 19.3	62.9 ± 16.7	58.5 ± 15.4	52.3 ± 15.3	<0.0001	<0.0001
Carbohydrate (g)	307.8 ± 65.1	301.2 ± 62.9	310.8 ± 55.4	305.2 ± 62.3	0.322	0.928
Saturated fatty acids (g)	19.1 ± 6.3	17.2 ± 5.6	16.0 ± 5.4	14.5 ± 5.2	<0.0001	<0.0001
Monounsaturated fatty acids (g)	24.7 ± 8.4	22.5 ± 6.8	20.4 ± 6.3	17.7 ± 6.1	<0.0001	<0.0001
Polyunsaturated fatty acids (g)	14.8 ± 4.4	14.5 ± 4.0	13.7 ± 3.4	12.3 ± 3.6	<0.0001	<0.0001
n-6 series polyunsaturated fatty acids (g)	12.3 ± 3.8	11.6 ± 3.4	10.8 ± 2.9	9.6 ± 2.9	<0.0001	<0.0001
LNA (mg)	11,999.9 ± 3,820.9	11,315.1 ± 3,475.1	10,526.5 ± 2,886.9	1,344.3 ± 481.4	<0.0001	<0.0001
ARA (mg)	178.6 ± 68.9	184.5 ± 64.2	182.1 ± 63.0	171.4 ± 64.4	0.120	0.200
n-3 series polyunsaturated fatty acids (g)	2.5 ± 0.9	2.9 ± 1.1	2.9 ± 1.0	2.7 ± 1.1	0.0001	0.153
ALA (mg)	1,699.5 ± 643.9	1,598.3 ± 514.1	1,479.5 ± 483.6	6.0 ± 8.4	<0.0001	<0.0001
EPA (mg)	232.6 ± 211.1	367.8 ± 295.7	403.0 ± 263.3	389.8 ± 257.1	<0.0001	<0.0001
DHA (mg)	437.0 ± 331.0	662.1 ± 475.8	717.7 ± 422.2	691.8 ± 437.1	<0.0001	<0.0001
	Women (<i>n</i> = 1,028)				ANOVA ^a	<i>P</i> for trend
	40–49 (<i>n</i> = 263)	50–59 (<i>n</i> = 259)	60–69 (<i>n</i> = 261)	70–79 (<i>n</i> = 245)		
Fish (g)	69.4 ± 41.0	81.1 ± 40.2	83.8 ± 43.3	87.8 ± 44.7	<0.0001	<0.0001
Seaweed (g)	15.4 ± 19.9	15.6 ± 18.8	19.8 ± 26.4	19.8 ± 21.2	0.014	0.004
Meat (g)	68.8 ± 38.5	59.1 ± 32.6	51.0 ± 31.3	44.9 ± 27.8	<0.0001	<0.0001
Egg (g)	38.9 ± 22.7	37.2 ± 23.0	38.1 ± 25.3	40.1 ± 24.6	0.573	0.508
Energy (kcal)	1,862.1 ± 317.1	1,857.7 ± 305.4	1,814.5 ± 293.4	1,766.8 ± 276.4	0.0009	0.0001
Protein (g)	68.7 ± 13.6	70.7 ± 13.0	71.5 ± 13.2	70.0 ± 13.6	0.103	0.205
Fat (g)	59.8 ± 15.1	55.4 ± 14.6	50.0 ± 12.9	46.9 ± 13.3	<0.0001	<0.0001
Carbohydrate (g)	250.4 ± 45.8	258.4 ± 49.1	264.3 ± 49.8	260.5 ± 43.5	0.008	0.007
Saturated fatty acids (g)	17.9 ± 5.6	16.2 ± 5.9	14.1 ± 4.5	13.2 ± 4.6	<0.0001	<0.0001
Monounsaturated fatty acids (g)	21.4 ± 5.9	19.4 ± 5.5	17.1 ± 5.2	15.8 ± 5.0	<0.0001	<0.0001
Polyunsaturated fatty acids (g)	12.5 ± 3.5	12.1 ± 3.3	11.5 ± 3.4	11.1 ± 3.3	<0.0001	<0.0001
n-6 series polyunsaturated fatty acids (g)	10.3 ± 3.0	9.8 ± 2.8	9.2 ± 2.8	8.7 ± 2.7	<0.0001	<0.0001
LNA (mg)	10,079.2 ± 2,949.7	9,601.6 ± 2,744.0	8,935.5 ± 2,742.9	8,523.6 ± 2,614.5	<0.0001	<0.0001
ARA (mg)	153.5 ± 51.5	147.9 ± 50.9	149.1 ± 52.9	144.4 ± 55.0	0.279	0.079
n-3 series polyunsaturated fatty acids (g)	2.2 ± 0.8	2.3 ± 0.8	2.3 ± 0.9	2.3 ± 0.9	0.524	0.279
ALA (mg)	1,410.2 ± 486.5	1,332.1 ± 457.3	1,243.8 ± 474.2	1,256.8 ± 450.2	<0.0001	<0.0001
EPA (mg)	216.6 ± 184.6	267.5 ± 202.2	300.4 ± 196.4	300.4 ± 219.6	<0.0001	<0.0001
DHA (mg)	414.4 ± 305.1	486.8 ± 321.8	532.0 ± 311.5	524.5 ± 340.1	<0.0001	<0.0001

All values are expressed as means ± SD

LNA linoleic acid, ARA arachidonic acid, ALA alpha-linolenic acid, DHA docosahexaenoic acid, EPA eicosapentaenoic acid

^a ANOVA one-way analysis of variance

decreased in both men and women, and carbohydrate intake increased in women with age.

Lower intakes of saturated, monounsaturated, PUFA, n-6 PUFA including linoleic acid (LNA), and alpha-linolenic acid (ALA) were seen in older age groups in both

men and women. In contrast, EPA and DHA intakes tended to increase in older age groups in both sexes.

Table 3 shows Pearson's correlation coefficients between serum FA composition (mol% of total) and corresponding FA intake (wt%) according to age group and sex. In all age

Table 3 Pearson's correlation coefficients between serum FA composition (mol% of total) and corresponding FA intake (wt%) according to age groups by sex

	Men (<i>n</i> = 1,014)				Women (<i>n</i> = 1,028)			
	40–49 (<i>n</i> = 241)	50–59 (<i>n</i> = 268)	60–69 (<i>n</i> = 262)	70–79 (<i>n</i> = 243)	40–49 (<i>n</i> = 263)	50–59 (<i>n</i> = 259)	60–69 (<i>n</i> = 261)	70–79 (<i>n</i> = 245)
Saturated fatty acids	0.10	0.03	−0.10	−0.02	−0.01	−0.01	0.12*	0.02
Monounsaturated fatty acids	0.10	0.03	0.09	0.22*	0.15*	0.11	0.06	0.07
Polyunsaturated fatty acids	0.21*	−0.12	−0.01	0.06	0.12	−0.01	0.09	0.02
n-6 series polyunsaturated fatty acids	0.20*	−0.04	−0.05	0.11	0.09	−0.09	0.12	−0.03
LNA	0.20*	0.02	−0.02	0.11	0.11	−0.05	0.10	−0.02
ARA	0.12	0.06	0.07	0.04	0.15*	0.06	−0.005	0.002
n-3 series polyunsaturated fatty acids	0.39*	0.34*	0.39*	0.27*	0.22*	0.35*	0.33*	0.42*
ALA	0.26*	0.23*	0.19*	0.18*	0.14*	0.24*	0.11	0.07
EPA	0.34*	0.35*	0.37*	0.25*	0.17*	0.30*	0.33*	0.40*
DHA	0.38*	0.38*	0.32*	0.26*	0.21*	0.33*	0.31*	0.37*

Pearson's correlation coefficients are expressed, and * means $P < 0.05$. FA (wt%): weight percentage of total fatty acid intake (g/day)
 LNA linoleic acid, ARA arachidonic acid, ALA alpha-linolenic acid, DHA docosahexaenoic acid, EPA eicosapentaenoic acid

groups, significant positive correlations between serum FA composition and the corresponding FA intake were observed for n-3 PUFA, EPA and DHA in both men and women. For ARA, a positive correlation was only seen among women in their 40 s.

Table 4 shows serum FA concentration (mmol/L) according to age group and sex. Serum FA concentration of n-6 PUFA including LNA and ARA decreased in men; in contrast, n-3 PUFA concentration including EPA, and DHA increased in older age groups in both sexes.

Serum FA composition (mol% of total) of ARA was decreased in older age groups in both sexes: 5.44, 5.04, 5.02, and 4.76 mol% in men; and 5.67, 5.41, 5.22, and 5.07 mol% in women, respectively. In contrast, EPA and DHA increased in older age groups in both sexes: EPA, 1.80, 2.37, 2.91, 2.58 mol% in men, 1.67, 2.35, 2.47, 2.55 mol% in women; and DHA, 3.99, 4.58, 5.19, 5.02 mol% in men, 4.04, 4.61, 5.01, 5.20 mol% in women, respectively (ANOVA $P < 0.05$, trend $P < 0.05$). To account for the effects of FA intake on serum FA compositions, a subsequent model included the corresponding FA intakes (wt%) as covariates. Figure 1 shows serum FA composition (mol% of total) adjusted for corresponding FA intake (wt%) according to age group and sex. Even after adjusting for dietary FA intake, serum n-3 PUFA compositions including EPA and DHA were higher, whereas serum n-6 PUFA compositions including ARA were lower in older age groups for both men and women.

Discussion

Our findings suggest that serum n-3 PUFA compositions, including EPA and DHA, increased, while serum n-6 PUFA compositions, including ARA, decreased with age. These associations were consistent even after adjusting for the corresponding FA intake. To the best of our knowledge, this represents the first observational study to examine age-related effects on serum EPA, DHA, and ARA compositions assessed with reference to dietary intakes among middle-aged and elderly Japanese individuals.

Consistent with previous studies [9–12, 21, 22], blood EPA, DHA, and n-3 PUFA compositions increased and LNA, ARA, and n-6 PUFA compositions decreased with age in both men and women. In addition, FA or fish intake-adjusted EPA or DHA compositions were also positively associated with age group [23, 24], while ARA composition was negatively associated with age group [18]. Three possibilities for these findings can be considered.

First, FA metabolism may change with age. Previous epidemiological studies have indicated that older men show a greater capacity to incorporate dietary EPA into plasma phospholipids than younger men [25], and the capacity to convert ALA acid to EPA and DPA appears to decline with age, since this conversion is down-regulated by a high EPA and DHA diet [26]. An alternative explanation is that aging is associated with increased utilization of n-6 PUFA. Several studies have indicated age-dependent

Table 4 Serum FA concentration (mmol/L) according to age groups by sex

	Men (<i>n</i> = 1,014)				ANOVA ^a	<i>P</i> for trend
	40–49 (<i>n</i> = 241)	50–59 (<i>n</i> = 268)	60–69 (<i>n</i> = 262)	70–79 (<i>n</i> = 243)		
Saturated fatty acids (mmol/L)	3,866 ± 1,164	4,052 ± 1,482	3,821 ± 1,063	3,794 ± 916	0.055	0.185
Monounsaturated fatty acids (mmol/L)	2,622 ± 970	2,737 ± 1,317	2,511 ± 921	2,535 ± 754	0.048	0.097
Polyunsaturated fatty acids (mmol/L)	5,008 ± 962	5,156 ± 1,124	4,903 ± 921	4,827 ± 917	0.001	0.005
n-6 series polyunsaturated fatty acids (mmol/L)	4,185 ± 804	4,151 ± 909	3,825 ± 729	3,794 ± 744	<0.0001	<0.0001
LNA (mmol/L)	3,363 ± 681	3,371 ± 786	3,089 ± 636	3,095 ± 669	<0.0001	<0.0001
ARA (mmol/L)	614 ± 159	583 ± 141	555 ± 129	521 ± 126	<0.0001	<0.0001
n-3 series polyunsaturated fatty acids (mmol/L)	817 ± 291	999 ± 395	1,073 ± 394	1,028 ± 369	<0.0001	<0.0001
ALA (mmol/L)	97 ± 47	110 ± 62	97 ± 41	105 ± 50	0.007	0.395
EPA (mmol/L)	203 ± 110	274 ± 153	319 ± 168	286 ± 154	<0.0001	<0.0001
DHA (mmol/L)	454 ± 154	542 ± 207	581 ± 213	561 ± 189	<0.0001	<0.0001
	Women (<i>n</i> = 1,028)				ANOVA ^a	<i>P</i> for trend
	40–49 (<i>n</i> = 263)	50–59 (<i>n</i> = 259)	60–69 (<i>n</i> = 261)	70–79 (<i>n</i> = 245)		
Saturated fatty acids (mmol/L)	3,338 ± 647	3,706 ± 837	3,853 ± 1,041	3,912 ± 851	<0.0001	<0.0001
Monounsaturated fatty acids (mmol/L)	2,107 ± 516	2,363 ± 688	2,524 ± 1,077	2,631 ± 819	<0.0001	<0.0001
Polyunsaturated fatty acids (mmol/L)	4,682 ± 699	5,122 ± 816	5,191 ± 1,033	5,095 ± 813	<0.0001	<0.0001
n-6 series polyunsaturated fatty acids (mmol/L)	3,975 ± 602	4,186 ± 689	4,149 ± 838	4,015 ± 703	0.001	0.680
LNA (mmol/L)	3,233 ± 526	3,399 ± 620	3,352 ± 743	3,228 ± 620	0.003	0.719
ARA (mmol/L)	569 ± 112	597 ± 116	595 ± 130	581 ± 116	0.027	0.303
n-3 series polyunsaturated fatty acids (mmol/L)	701 ± 223	931 ± 292	1,036 ± 330	1,074 ± 307	<0.0001	<0.0001
ALA (mmol/L)	76 ± 26	92 ± 35	111 ± 148	107 ± 41	<0.0001	<0.0001
EPA (mmol/L)	164 ± 98	259 ± 140	278 ± 125	290 ± 145	<0.0001	<0.0001
DHA (mmol/L)	408 ± 115	513 ± 142	573 ± 145	600 ± 155	<0.0001	<0.0001

All values are expressed as means ± SD

LNA linoleic acid, ARA arachidonic acid, ALA alpha-linolenic acid, DHA docosahexaenoic acid, EPA eicosapentaenoic acid

^a ANOVA, one-way analysis of variance

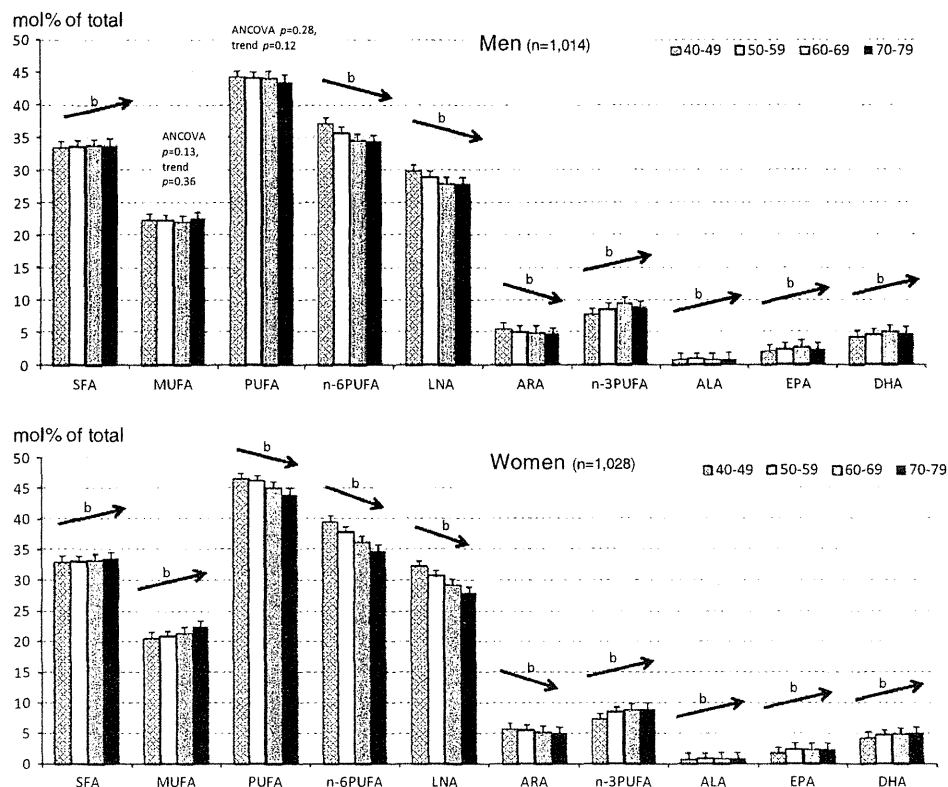
decreases in membrane levels of n-6 PUFA, particularly for ARA, which is abundant in the hippocampal neurons [6, 7], and consumption of ARA was higher in patients with Alzheimer's disease compared with age-matched healthy volunteers [27, 28]. In addition, the ARA cascade is thought to be altered in a reciprocal fashion to the DHA cascade [28], and Kawabata et al. [29] demonstrated that dietary EPA and/or DHA intakes affect blood ARA levels among Japanese individuals. They indicated the possibility of the displacement and inhibition of ARA incorporation by dietary EPA and DHA in blood phospholipid in elderly subjects. As a result, higher serum n-3 PUFA and lower serum n-6 PUFA were shown among elderly individuals with high dietary intakes of EPA and DHA.

DHA and EPA are important for the prevention of cardiovascular disease [30]. EPA has a more pronounced effects on eicosanoid production [31], whereas DHA has particular effects on membrane properties and cell signaling [32], and ARA is known as a precursor for eicosanoid production, and thus might be involved in inflammation or immunological diseases [28]. The cross-sectional nature of

the study did not permit the assessment of causality, and the high levels of DHA and EPA and low levels of ARA might be attributable to increased utilization of ARA under chronic inflammatory conditions among the elderly, and/or an increased capacity to incorporate dietary DHA and EPA into serum lipids to prevent cardiovascular disease through the beneficial effect of n-3 PUFA to cardiovascular health, including lowering blood pressure and improving endothelial health [30]. In fact, weakly positive correlations between serum ARA composition and ARA intake were observed only among females in their 40 s ($r = 0.15$, $P < 0.05$). This result suggests two hypotheses. The first is that utilization of serum ARA might be increased independent of the ARA intake in older age groups compared with females in their 40 s. Second, the effect of displacement and inhibition of ARA incorporation by dietary EPA and DHA was small among females in their 40 s, since n-3 PUFA intake/serum n-3 PUFA concentration, including EPA and DHA, was lower than that in older females.

Potential confounding variables might have attenuated associations between serum FA composition and aging. To

Fig. 1 Serum FA composition (mol% of total) adjusted for corresponding FA intake (wt%)^a by sex. All values are expressed as means \pm SE. ^aFA intake (wt%): weight percentage of total fatty acid intake (g/day). ^bANCOVA (one-way analysis of covariance) $P < 0.05$ and trend $P < 0.05$. FA fatty acids, SFA saturated fatty acids, MUFA monounsaturated fatty acids, PUFA polyunsaturated fatty acids, n-6PUFA n-6 series polyunsaturated fatty acids, LNA linoleic acid, ARA arachidonic acid, n-3PUFA n-3 series polyunsaturated fatty acids, ALA alpha-linolenic acid, EPA eicosapentaenoic acid, DHA docosahexaenoic acid



exclude the effects of several potential variables, we estimated serum FA composition by age group in sub-analysis after adjusting for education, smoking status, alcohol intake, BMI, and clinical history (heart disease, hypertension, hyperlipidemia, diabetes). No changes in study findings were identified from this sub-analysis (data not shown).

Third, older Japanese tended to eat more a traditional Japanese diet and consume more fish than younger individuals [17]. In fact, marine-derived DHA and EPA consumption among our subjects increased with age. One could speculate that serum FA composition depended, at least in part, on long-term EPA or DHA intake. However, serum or plasma FA composition is considered a reliable index of dietary FA intake over a relatively short duration, such as several weeks or months [21]. In addition, age was an independent predictor of n-3 PUFA levels in red blood cells, even after adjusting for FA intake among American individuals [23] who show low n-3 PUFA intake. Factors other than long-term FA intake could thus be affecting serum FA composition.

In this study, serum FA compositions were expressed as molar percentages of the total FA (mol% of total). However, percentages of n-3 or n-6 PUFA (mol% of total) depend on the absolute quantity of other PUFA (mol/L); that is, they only reflect the relative amount of FA and do not provide a measure of absolute FA concentrations [33]. Therefore, if one of the absolute FA concentrations is higher, the other

percentages of FA composition will be reduced. In sub-analyses, we examined age effects on absolute concentrations (mmol/L) of each FA after adjusting for dietary FA intakes (g/day). Even after adjusting for dietary FA intakes, absolute DHA and EPA levels were increased in both men and women, and absolute ARA was decreased in men (data not shown). This means that absolute concentrations of each FA were also dependent on age group.

The strength of this study derives from the use of biomarkers and middle and aged samples from community-dwelling Japanese with high-level n-3 PUFA intake. To the best of our knowledge, no other large-scale epidemiological data have been accumulated to assess dietary intake using 3-day dietary records for middle-aged and elderly individuals aged 40–79 years. Intakes and serum levels of n-3 PUFA, including DHA and EPA, were comparable to those reported in other Japanese populations [9, 29], and higher than those in Europeans and Americans [16]. However, positive or negative associations between serum EPA, DHA or ARA compositions and age groups were seen independently with FA intakes in our sample, despite high n-3 PUFA intake. The present results may therefore also be applicable to American populations with lower consumption of seafood and n-3 PUFA, compared to Japanese or Norwegian populations.

Several limitations to the present study warrant consideration. First, nutritional intakes were assessed by 3-day

dietary records. We did not take supplementation of n-3 PUFA and other FA or medications into account. In addition, it is unclear whether short-term records adequately reflect long-term dietary intake [34], because individual food intakes vary greatly from day to day [20]. On the basis of this limitation, we preliminarily decided on 3 continuous days (both weekend days and 1 weekday) to avoid events or special days such as trips, long vacations, or out-of-the-ordinary events and thus minimize food variations. As a result, average dietary intake in the present study was similar to the National Nutrition Survey in Japan [17]. Although the 3-day dietary record is not the best way to assess long-term dietary intake, it can be considered to have a certain level of accuracy that reflects typical nutrient intakes.

Second, 3-day dietary records were conducted after blood sampling and most subjects returned the records within 1 month, but a time-lag still existed between dietary assessment and the blood sampling. In addition, serum FA concentrations were assessed from a single blood sampling. However, Kobayashi et al. [35] examined correlations between serum phospholipid FA levels collected twice and FA intake assessed from 7-day weighed dietary records among 87 Japanese males, and reported single measurement of serum phospholipids as a useful biomarker of n-3 PUFA. While they used serum phospholipids, Ogura et al. reported PUFA in plasma and erythrocyte phospholipids were nearly identical among 75 Japanese patients admitted for non-malignant diseases [21].

In summary, the present study demonstrated that higher serum EPA and DHA and lower serum ARA compositions were shown among middle-aged and elderly Japanese, and these associations were consistent even after adjusting for the corresponding FA intake. While various measurement errors associated with FA intakes might have been present and the results need to be interpreted with caution, the present findings suggest an effect of age on differences in blood EPA, DHA, and ARA compositions independent of the corresponding FA intake among community-dwelling Japanese men and women.

Acknowledgments We wish to express our sincere appreciation to study participants and colleagues in the NILS-LSA for completing the survey for this study. This work was supported in part by grants from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (22790584 to R.O).

Conflict of interest The authors declare that there are no conflicts of interest.

References

1. Wijendran V, Huang MC, Diau GY, Boehm G, Nathanielsz PW, Brenna JT (2002) Efficacy of dietary arachidonic acid provided as triglyceride or phospholipid as substrates for brain arachidonic acid accretion in baboon neonates. *Pediatr Res* 51:265–272
2. Whelan J (2008) (n-6) and (n-3) Polyunsaturated fatty acids and the aging brain: food for thought. *J Nutr* 138:2521–2522
3. Youdim KA, Martin A, Joseph JA (2000) Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int J Dev Neurosci* 18:383–399
4. Heude B, Ducimetiere P, Berr C (2003) Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes—The EVA Study. *Am J Clin Nutr* 77:803–808
5. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH (2000) Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 35:1305–1312
6. McGahon B, Clements MP, Lynch MA (1997) The ability of aged rats to sustain long-term potentiation is restored when the age-related decrease in membrane arachidonic acid concentration is reversed. *Neuroscience* 81:9–16
7. Soderberg M, Edlund C, Kristensson K, Dallner G (1991) Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids* 26:421–425
8. Lynch MA, Voss KL, Gower AJ (1994) Impaired spatial memory in aged rats is associated with alterations in inositol phospholipid metabolism. *NeuroReport* 5:1493–1497
9. Kuriki K, Nagaya T, Imaeda N, Tokudome Y, Fujiwara N, Sato J, Ikeda M, Maki S, Tokudome S (2002) Discrepancies in dietary intakes and plasma concentrations of fatty acids according to age among Japanese female dietitians. *Eur J Clin Nutr* 56:524–531
10. Crowe FL, Skeaff CM, Green TJ, Gray AR (2008) Serum n-3 long-chain PUFA differ by sex and age in a population-based survey of New Zealand adolescents and adults. *Br J Nutr* 99:168–174
11. Rizzo AM, Montorfano G, Negroni M, Adorni L, Berselli P, Corsetto P, Wahle K, Berra B (2010) A rapid method for determining arachidonic:eicosapentaenoic acid ratios in whole blood lipids: correlation with erythrocyte membrane ratios and validation in a large Italian population of various ages and pathologies. *Lipids Health Dis* 9:7. doi:10.1186/1476-511X-9-7
12. Saga LC, Liland KH, Leistad RB, Reimers A, Rukke EO (2012) Relating fatty acid composition in human fingertip blood to age, gender, nationality and n-3 supplementation in the Scandinavian population. *Int J Food Sci Nutr* 1–6. doi:10.3109/09637486.2012.681631
13. Wakai K, Ito Y, Kojima M, Tokudome S, Ozasa K, Inaba Y, Yagyu K, Tamakoshi A (2005) Intake frequency of fish and serum levels of long-chain n-3 fatty acids: a cross-sectional study within the Japan Collaborative Cohort Study. *J Epidemiol* 15: 211–218
14. Hjartaker A, Lund E, Bjerve KS (1997) Serum phospholipid fatty acid composition and habitual intake of marine foods registered by a semi-quantitative food frequency questionnaire. *Eur J Clin Nutr* 51:736–742
15. Kobayashi M, Sasaki S, Kawabata T, Hasegawa K, Tsugane S (2003) Validity of a self-administered food frequency questionnaire used in the 5-year follow-up survey of the JPHC Study Cohort I to assess fatty acid intake: comparison with dietary records and serum phospholipid level. *J Epidemiol* 13:S64–S81
16. Steffen BT, Steffen LM, Tracy R, Siscovick D, Jacobs D, Liu K, He K, Hanson NQ, Nettleton JA, Tsai MY (2012) Ethnicity, plasma phospholipid fatty acid composition and inflammatory/endothelial activation biomarkers in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Eur J Clin Nutr* 66:600–605. doi: 10.1038/ejcn.2011.215
17. Annual Report of the National Nutrition Survey in 2009, Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, Editor 2012, Daiichi Publishing Co., Tokyo, Japan (in Japanese)

18. Kawabata T, Hirota S, Hirayama T, Adachi N, Hagiwara C, Iwama N, Kamachi K, Araki E, Kawashima H, Kiso Y (2011) Age-related changes of dietary intake and blood eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and arachidonic acid levels in Japanese men and women. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 84:131–137
19. Shimokata H, Ando F, Niino N (2000) A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 10:S1–S9
20. Imai T, Sakai S, Mori K, Ando F, Niino N, Shimokata H (2000) Nutritional assessments of 3-day dietary records in National Institute for Longevity Sciences—Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 10:S70–S76
21. Ogura T, Takada H, Okuno M, Kitade H, Matsuura T, Kwon M, Arita S, Hamazaki K, Itomura M, Hamazaki T (2010) Fatty acid composition of plasma, erythrocytes and adipose: their correlations and effects of age and sex. *Lipids* 45:137–144. doi:10.1007/s11745-010-3386-3
22. McNamara RK, Liu Y, Jandacek R, Rider T, Tso P (2008) The aging human orbitofrontal cortex: decreasing polyunsaturated fatty acid composition and associated increases in lipogenic gene expression and stearoyl-CoA desaturase activity. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 78:293–304. doi:10.1016/j.plefa.2008.04.001
23. Sands SA, Reid KJ, Windsor SL, Harris WS (2005) The impact of age, body mass index, and fish intake on the EPA and DHA content of human erythrocytes. *Lipids* 40:343–347
24. Itomura M, Fujioka S, Hamazaki K, Kobayashi K, Nagasawa T, Sawazaki S, Kirihiro Y, Hamazaki T (2008) Factors influencing EPA + DHA levels in red blood cells in Japan. *In Vivo* 22:131–135
25. Rees D, Miles EA, Banerjee T, Wells SJ, Roynette CE, Wahle KW, Calder PC (2006) Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. *Am J Clin Nutr* 83:331–342
26. Burdge GC, Finnegan YE, Minihane AM, Williams CM, Wootton SA (2003) Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of [¹³C]alpha-linolenic acid to longer-chain fatty acids and partitioning towards beta-oxidation in older men. *Br J Nutr* 90:311–321
27. Esposito G, Giovacchini G, Liow JS, Bhattacharjee AK, Greenstein D, Schapiro M, Hallett M, Herscovitch P, Eckelman WC, Carson RE, Rapoport SI (2008) Imaging neuroinflammation in Alzheimer's disease with radiolabeled arachidonic acid and PET. *J Nucl Med* 49:1414–1421
28. Rapoport SI (2008) Arachidonic acid and the brain. *J Nutr* 138:2515–2520
29. Kawabata T, Hirota S, Hirayama T, Adachi N, Kaneko Y, Iwama N, Kamachi K, Araki E, Kawashima H, Kiso Y (2011) Associations between dietary n-6 and n-3 fatty acids and arachidonic acid compositions in plasma and erythrocytes in young and elderly Japanese volunteers. *Lipids Health Dis* 10:138
30. Harris WS, Poston WC, Haddock CK (2007) Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis* 193:1–10
31. Bakewell L, Burdge GC, Calder PC (2006) Polyunsaturated fatty acid concentrations in young men and women consuming their habitual diets. *Br J Nutr* 96:93–99
32. Salem N Jr, Litman B, Kim HY, Gawrisch K (2001) Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids* 36:945–959
33. Baylin A, Campos H (2006) The use of fatty acid biomarkers to reflect dietary intake. *Curr Opin Lipidol* 17:22–27
34. Hu FB (2008) *Dietary assessment methods: obesity epidemiology*, Oxford University Press, New York
35. Kobayashi M, Sasaki S, Kawabata T, Hasegawa K, Akabane M, Tsugane S (2001) Single measurement of serum phospholipid fatty acid as a biomarker of specific fatty acid intake in middle-aged Japanese men. *Eur J Clin Nutr* 55:643–650

中高年者の脳萎縮を抑制する日常歩行量の解明 ～地域からの無作為抽出者を対象とした大規模縦断研究～

	独立行政法人国立長寿 医療研究センター	幸	篤 武
(共同研究者)	同	森	あさか
	同	李	成 喆
	愛知淑徳大学	安 藤	富士子
	独立行政法人国立長寿 医療研究センター	下 方	浩 史

The Association between Daily Physical Activity Levels and Brain Atrophy Progression in Middle-aged and Elderly Japanese

by

Atsumu Yuki, Asaka Mori,
Lee SungChul, Hiroshi Shimokata
National Center for Geriatrics and Gerontology
Fujiko Ando
Aichi Shukutoku University

ABSTRACT

Brain structural atrophy is associated with impairment in learning function and cognitive function. The purpose of this study was to determine whether daily physical activity prevents age-related brain atrophy progression.

The subjects were 381 males and 393 females who had participated in both the baseline and follow-up examinations (mean duration, 8.2 years). Magnetic resonance imaging of the frontal and temporal lobes was performed at the time of the baseline and follow-up surveys. The number of steps of the subjects was recorded at baseline with uniaxial accelerometry sensors. Multiple logistic regression models were fit to

determine the association between number of steps variables and frontal and temporal lobe atrophy progression while controlling for possible confounders.

In males, the odds ratio of frontal lobe atrophy progression was increased by 1.480 (95% confidence interval [CI], 1.007-2.175)-fold for every 3,000 decrease in the number of steps. The odds ratio of frontal lobe atrophy progression for the fifth quintile compared to the first quintile in the number of steps was 3.651 (95% CI, 1.304-10.219). There were no significant differences between frontal lobe atrophy progression and the number of steps in females. There were also no significant differences between temporal lobe atrophy progression and the number of steps in males and females.

The results indicate that physical activity is significant predictors of frontal lobe atrophy progression over an 8-year period. Promoting participation in activities may be beneficial for attenuating age-related frontal lobe atrophy and for preventing dementia.

要 旨

地域から無作為抽出された中高年者を対象に、日常歩行量が脳萎縮進行に与える影響を検討した。

対象者は「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究」第2次調査と8年後に実施された第6次調査の両方に参加した、50～79歳の男性381名、女性393名とした。8年間における前頭葉及び側頭葉萎縮の進行状況を、MRI画像より評価した。第2次調査時における歩行量調査を基に、脳萎縮進行を防ぐ歩行量閾値について、ロジスティック回帰分析により検討した。

男性において、歩行量が3,000歩ずつ減少した際の前頭葉萎縮進行のオッズ比は1.480(95%信頼区間, 1.007-2.175)であった。また歩行量を5分位とした際の、第5分位に対する第1分位の前頭葉萎縮進行のオッズ比は3.651(95%信頼区間, 1.304-10.219)であった。女性では前頭葉萎縮進行と歩行量との間に関連を認めなかった。側頭葉萎縮進行は、男女ともに歩行量との関連を認めなかった。

中高年男性では、前頭葉萎縮進行を予防するために、一日あたり5,800歩以上の歩行量を維持する必要性が示唆された。

緒 言

アルツハイマー病では脳の構造的な萎縮が顕著におこり、認知機能や学習機能に障害をきたす¹³⁾。脳萎縮は加齢によっても進行し、ヒトの脳灰白質量は20歳代から70歳代にかけて、約15%減少することが報告されている²⁵⁾。一般高齢者を対象とした6年間の追跡調査では、脳萎縮の進行状態と認知機能レベルは強い関連を示すことが報告されており²⁰⁾、脳萎縮を予防することで認知機能の低下や障害の予防に繋がる可能性が示唆されている。

近年では、有酸素運動が神経新生を促進し、脳量の増加、保持に働くことが示されている⁸⁾。高齢者では6ヶ月間の有酸素運動トレーニングによって前頭葉、側頭葉、海馬の脳量が増加したことが報告されている⁵⁾。また、速歩を用いた有酸素性トレーニングは海馬の萎縮を改善するなど¹⁰⁾、有酸素運動による脳萎縮の予防的効果が示されている。

脳量と有酸素運動の関連性が示される一方で、日常生活における身体活動と脳量の関連については不明な点が多い。中高年者では、身体活動量と有酸素能は相関することが報告されており^{1, 4)}、日常の身体活動量を高く保つことが脳萎縮の予防へと繋がるものと考えられる。実際に横断研究において、身体活動量と脳量は関連することが報告されているが^{3, 11)}、日常の身体活動量と脳量及び脳萎縮との関連を検討した縦断研究は見当たらない。近年では、身体活動量の多い高齢者では加齢による認知機能低下のリスクが低いことが、縦断研究によって示されている²¹⁾。日常身体活動による脳萎縮抑制へと繋がる知見が得られれば、身体活動が認知機能低下を抑制することを裏付ける根拠となり、認知機能低下の予防を目的とした身体活動を推奨するためのエビデンスとなると考えられる。

そこで本研究は、無作為抽出された地域在住の中高年者を対象とする約8年間の追跡データを用い、日常歩行量と加齢による脳萎縮進行の関連について検討を行い、脳萎縮進行を抑制する歩行量閾値を解明することで、認知機能低下の予防を目的とした運動処方エビデンスを作成することを目的とした。

1. 方法

1.1 地域住民におけるデータの収集

本研究は「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の参加者のデータを用いて行われた。NILS-LSAの参加者は長寿医療研究センター周辺の、観察開始時年齢が40歳から79歳までの地域住民約2,300名であり、住民台帳から年齢・性別に層化した無作為抽出によって選定された²²⁾。選定された者を説明会に招き、調査の目的や方法を十分に説明し、書面による同意を得た上で調査は実施された。またNILS-LSAは、国立長寿医療

研究センター倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施された。

1.2 対象者

対象者は、ベースラインとしたNILS-LSAの第2次調査(2000年4月から2002年5月まで)を完了した参加者1,545名(男性715名、女性830名)中、その約8年後に実施された第6次調査(2008年7月から2010年7月まで)にも参加した男性514名、女性566名とした。そのうち、脳萎縮の保有率と進行率が他の年代と比較して特に少ない40歳代と、参加人数の少ない80歳代は解析の対象から除外した。また、パーキンソン病既往歴、認知症既往歴、開頭手術歴を有する者についても解析の対象から除外し、最終的な解析の対象は男性381名、女性393名とした。解析対象者のうち、第2次調査時において脳萎縮がグレード4(重度)に該当する者は含まれていなかった。

1.3 頭部核磁気共鳴画像法(MRI)検査

第2次調査時とその8年後に実施された第6次調査時において、頭部MRI検査(Visart 1.5T, 東芝)を実施した。頭部MRI検査はRepetition time = 500msec, Echo time = 15msec, Slice thickness = 8mm, Slice gap = 1.5mm, Matrix = 256×256の条件でスキャンを行い、眼窩耳孔線に対し平行となるT1強調画像14枚を得た。

各調査時において得られた頭部MRI画像を基に、前頭葉及び側頭葉についてそれぞれ、萎縮を4段階(1無し; 2軽度; 3中等度; 4重度)に分類した(図1)^{16, 23)}。さらに第2次調査時と第6次調査時の萎縮グレードを比較し、第6次調査時の萎縮グレードが第2次調査時のものと比較して高い群を「萎縮進行あり群」として、それ以外の場合を「萎縮進行なし群」として分類した。

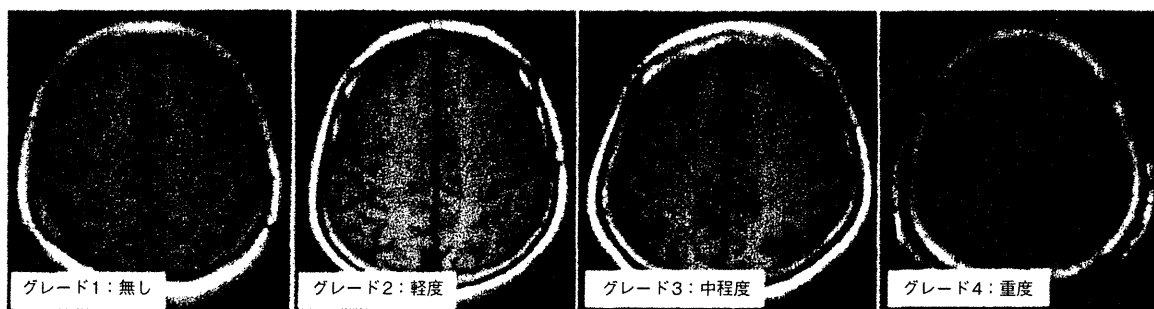


図1 脳萎縮の分類

1.4 歩行量調査

本研究では身体活動量指標として、歩行量を用いた。歩行量調査は、ベースラインに当たる第2次調査時において実施した。歩行量は、加速度計 (Lifecorder, スズケン) を対象者の腰部に装着してもらうことで得た。調査期間は、旅行などの特別なイベントの無い7日間とし、入浴時及び就寝時は除外した。得られた7日間の歩行量のうち、最大値と最小値を除外した計5日間分のデータより、一日当たりの平均歩数を算出した。

1.5 対象者の特性に関する検査及び調査

第2次調査時における身長及び体重より、BMIを求めた。体脂肪率は、二重エネルギーX線吸収法による全身スキャンによって算出した (QDR-4500A, Hologic)。一日当たりのアルコール摂取量、現在の喫煙の状況、教育年数は自記式の調査票により得た。脳卒中、虚血性心疾患、糖尿病、高血圧症、脂質異常症の既往歴について、対象者に自記式の調査票への回答を求めるとともに、医師の問診による確認を行った。またNILS-LSAでは、対象者の過去2週間において使用したすべての処方薬及び市販薬について調査を行っている²²⁾。本研究では、血糖降下薬、降圧薬、脂質降下薬の使用者はそれぞれ、糖尿病、高血圧症、脂質異常症既往歴保有者に分類した。

1.6 統計解析

各変数のデータは、平均値 ± 標準偏差、また

は標準誤差で示すとともに、t検定または χ^2 検定を用い、群間における差及び分布状況についての比較を行った。対象者の年代と脳萎縮の進行の関係について、Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて年代上昇による増減傾向を検定した。

ベースラインから8年間の脳萎縮の進行状況と一日平均歩数の関連について、多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。多重ロジスティック回帰分析は、目的変数に萎縮進行の有無を、説明変数として一日平均歩数を投入し、年齢²⁵⁾、BMI¹¹⁾、教育年数¹¹⁾、脳卒中、虚血性心疾患、糖尿病、高血圧症、脂質異常症既往歴の有無^{2, 7)}、現在の喫煙状況⁶⁾、アルコール摂取量で調整した²⁴⁾。一日平均歩数は、連続変数、5分位としたカテゴリー変数としてそれぞれ投入し、脳萎縮進行のオッズ比を求めた。解析はStatistical Analysis System ver. 9.3 (SAS Institute Inc)を用いて行い、有意水準は5%未満とした。

2. 結果

2.1 対象者の特性

表1に、ベースライン時における対象者の特性について男女別に示した。平均追跡期間は男女共に 8.2 ± 0.3 年であった。年齢、BMI、一日平均歩数は男女間に差を認めなかった。身長及び体重、アルコール摂取量、教育年数は、女性と比較して男性で高値を示した (各 $p < 0.0001$)。体脂肪率は、男性と比較して女性で高値を示した ($p < 0.0001$)。脳卒中、虚血性心疾患、高血圧症の

表 1 対象者の特性

	男性 (n = 381)	女性 (n = 393)	p value
追跡期間 (年)	8.2 ± 0.3	8.2 ± 0.3	0.5777
年齢	60.4 ± 7.3	60.8 ± 7.6	0.5421
身長 (cm)	164.7 ± 5.4	152.2 ± 5.2	< 0.0001
体重 (kg)	62.5 ± 7.1	52.7 ± 7.0	< 0.0001
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 2.4	22.7 ± 2.9	0.1279
体脂肪率 (%)	21.0 ± 4.0	31.3 ± 4.9	< 0.0001
アルコール摂取量 (g/day)	16.6 ± 20.9	2.7 ± 6.1	< 0.0001
教育年数 (年)	12.3 ± 2.7	11.4 ± 2.3	< 0.0001
一日平均歩数 (/day)	7993.2 ± 2588.0	7925.6 ± 2297.1	0.7011
脳卒中既往歴 (n)	14(3.7%)	7 (1.8%)	0.105
虚血性心疾患既往歴 (n)	13(3.5%)	19 (4.8%)	0.3203
高血圧症既往歴 (n)	40(10.5%)	40 (10.2%)	0.8836
脂質異常症既往歴 (n)	61(16.0%)	94 (23.9%)	0.006
糖尿病既往歴 (n)	32(8.4%)	16 (4.1%)	0.0126
喫煙者 (n)	102(26.8%)	27 (6.9%)	< 0.0001

平均値 ± 標準偏差 p 値は t 検定, χ^2 検定による

既往歴保有者の割合は、男女間で差を認めなかった。脂質異常症の既往歴保有者の割合は、男性と比較して女性で高かった ($p=0.0060$)。糖尿病既往歴保有者、喫煙者割合は、女性と比較して男性で高かった (糖尿病 $p=0.0126$; 喫煙者 $p<0.0001$)。

2.2 年代別にみた脳萎縮進行の頻度

表 2 に、ベースラインから 8 年間の前頭葉及び側頭葉における萎縮の進行状況について、性、年代別に示した。男性対象者 381 名中 55 名 (14.4%)、女性対象者 393 名中 35 名 (8.9%) に萎縮の進行が認められ、その割合は女性と比較して男性で高かった (χ^2 検定, $p = 0.0213$)。また、男女とも年代上昇で前頭葉萎縮進行者の割合は増加した ($p \text{ trend} < 0.0001$)。側頭葉では、男

性対象者 381 名中 100 名 (26.3%)、女性対象者 393 名中 78 名 (19.8%) に萎縮の進行が認められ、その割合は女性と比較して男性で高かった (χ^2 検定, $p = 0.0344$)。また、男女とも年代上昇で側頭葉萎縮進行者の割合は増加した ($p \text{ trend} < 0.0001$)。

2.3 脳萎縮の進行状況と一日平均歩数

図 2 に、一日平均歩数について、前頭葉及び側頭葉の萎縮進行群別に示した。男性では、前頭葉の萎縮進行なし群と比較して、萎縮進行あり群では一日平均歩数が低値を示した ($p=0.0131$)。一方側頭葉では、群間に差を認めなかった。また女性では前頭葉及び側頭葉ともに、一日平均歩数は群間に差を認めなかった。

表 2 脳萎縮進行者の年代別分布

		前頭葉萎縮		trend p value	側頭葉萎縮		trend p value
		進行なし	進行あり		進行なし	進行あり	
男性 (n)	50-59 歳	176 (95.1%)	9 (4.9%)	< 0.0001	156 (84.3%)	29 (15.7%)	< 0.0001
	60-69 歳	112 (79.4%)	29 (20.6%)		87 (61.7%)	54 (38.3%)	
	70-79 歳	38 (69.1%)	17 (30.9%)		38 (69.1%)	17 (30.9%)	
	計	326 (85.6%)	55 (14.4%)		281 (73.8%)	100 (26.3%)	
女性 (n)	50-59 歳	191 (96.0%)	8 (4.0%)	< 0.0001	188 (94.5%)	11 (5.5%)	< 0.0001
	60-69 歳	117 (90.0%)	13 (10.0%)		92 (70.8%)	38 (29.2%)	
	70-79 歳	50 (78.1%)	14 (21.9%)		35 (54.7%)	29 (45.3%)	
	計	358 (91.1%)	35 (8.9%)		315 (80.2%)	78 (19.8%)	

trend p 値は Cochran-Mantel-Haenszel 検定による

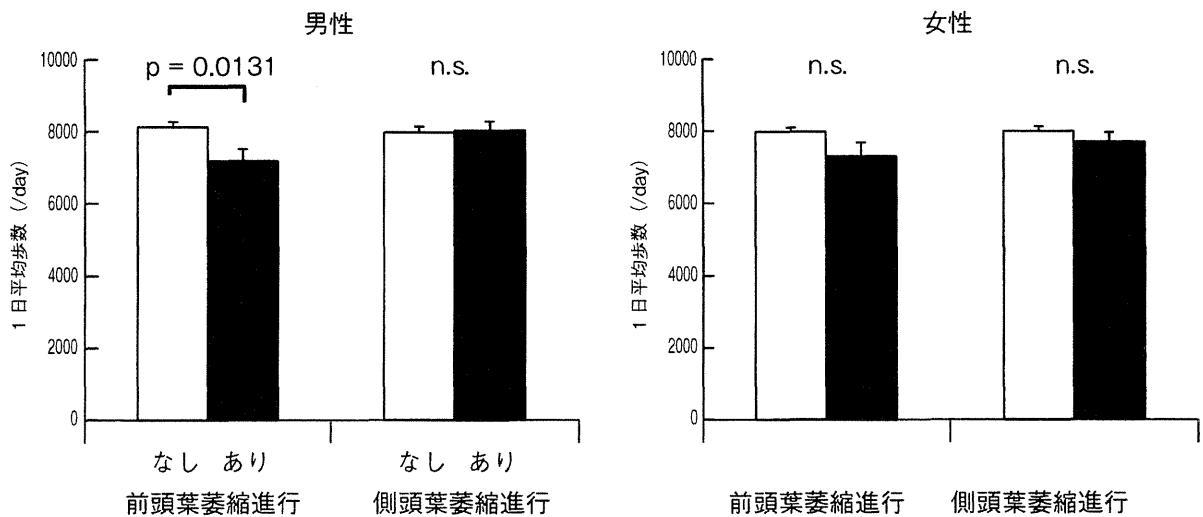


図2 一日平均歩数の比較
平均値 ± 標準誤差 p 値は t 検定による

2.4 脳萎縮進行のリスクと関連する一日平均歩数

表3及び表4に、前頭葉及び側頭葉における萎縮の進行と、一日平均歩数の関連性について検討したロジスティック回帰分析の結果を示す。男性において、8年後の前頭葉萎縮の進行と一日平均歩数との間に関連性を認めた。一日平均歩数を連続変数（マイナス3,000歩ごと）とした際の前頭葉萎縮進行のオッズ比は、1.480（95%信

頼区間、1.007 - 2.175; p=0.0460）と有意な関連を示した。また一日平均歩数を5分位とし、第5分位を基準とした際の各分位の前頭葉萎縮進行のオッズ比を求めたところ、第1分位におけるオッズ比は3.651（95%信頼区間、1.304 - 10.219; p=0.0072）と有意な関連を示した。一方、側頭葉萎縮進行と一日平均歩数との間に関連を認めなかった。女性では、前頭葉及び側頭葉のいずれも、萎縮の進行と一日平均歩数との間に関連を認め

表3 男性対象者における脳萎縮進行のオッズ比

	n	前頭葉萎縮進行		側頭葉萎縮進行	
		オッズ比 (95% 信頼区間)	p value	オッズ比 (95% 信頼区間)	p value
1日平均歩行量 -3000歩ごと	381	1.480 (1.007 - 2.175)	0.046	0.979 (0.742 - 1.290)	0.8787
Q1: 5736.0歩未満	76	3.651 (1.304 - 10.219)	0.0072	0.938 (0.435 - 2.024)	0.6269
Q2: 5736.0 - 6955.0歩未満	76	1.261 (0.383 - 3.863)	0.3108	1.100 (0.519 - 2.330)	0.8715
Q3: 6955.0 - 8261.4歩未満	76	1.487 (0.471 - 4.689)	0.6501	1.142 (0.538 - 2.425)	0.7501
Q4: 8261.4 - 10407.4歩未満	76	2.403 (0.819 - 7.052)	0.2874	1.123 (0.528 - 2.389)	0.8039
Q5: 10407.4歩以上	77	1.00 (基準)		1.00 (基準)	

年齢, BMI, 教育年数, 脳卒中, 虚血性心疾患, 糖尿病, 高血圧症, 脂質異常症既往歴の有無, 喫煙状況, アルコール摂取量で調整

表4 女性対象者における脳萎縮進行のオッズ比

	n	前頭葉萎縮進行		側頭葉萎縮進行	
		オッズ比 (95% 信頼区間)	p value	オッズ比 (95% 信頼区間)	p value
1日平均歩行量 -3000歩ごと	393	1.298 (0.766 - 2.197)	0.3323	0.961 (0.656 - 1.407)	0.8361
Q1: 5825.2歩未満	78	1.559 (0.420 - 5.791)	0.78	0.879 (0.355 - 2.178)	0.8452
Q2: 5825.2 - 7090.0歩未満	79	2.269 (0.627 - 8.209)	0.1784	0.789 (0.311 - 2.005)	0.5798
Q3: 7090.0 - 8374.0歩未満	78	0.826 (0.181 - 3.769)	0.2578	0.825 (0.317 - 2.147)	0.7003
Q4: 8374.0 - 9910.4歩未満	79	1.887 (0.505 - 7.053)	0.426	1.206 (0.489 - 2.974)	0.3522
Q5: 9910.4歩以上	79	1.00 (基準)		1.00 (基準)	

年齢, BMI, 教育年数, 脳卒中, 虚血性心疾患, 糖尿病, 高血圧症, 脂質異常症既往歴の有無, 喫煙状況, アルコール摂取量で調整

なかった。

3. 考 察

地域から無作為に抽出された中高年者を対象とし、加齢による脳萎縮進行と関連を示す一日平均歩数について縦断解析を行った結果、男性では前頭葉萎縮進行と一日平均歩数との間に関連を認めた(表4)。一日平均歩数を連続変数とした際の前頭葉萎縮進行のリスクは、歩数が3,000歩ずつ減少するごとに約1.5倍ずつの上昇を示し、日本人の中高年男性では日常の歩行量を高く保つことで、加齢による前頭葉萎縮の進行を抑制する可能性が示唆された。さらに一日平均歩数を5分位とし、歩行量が最も多い群(10,407.4歩以上)を基準として、各分位における前頭葉萎縮進行のリスクを検討したところ、歩行量が最も少ない群(5,736.0歩未満)では前頭葉萎縮進行のリスクが約3.7倍高いことが示された。このことから、男性では前頭葉萎縮の進行を予防する日常の歩行量の最少閾値が、約5,800歩付近に存在している可能性が考えられた。一般に歩行量は加齢に伴い減少することが知られている。日本人男性の一日平均歩数は、50歳代が7,772歩、60歳代が6,949歩、70歳以上が4,707歩と報告されており¹⁷⁾、70歳以降の男性では前頭葉萎縮の進行リスクが他の年代と比較して特に高いことが推察される。従って日本人の中高年男性では、一日の歩数を概ね5,800歩以上に保つこと、また特に70歳以降において歩行量を増やすことが、加齢による前頭葉の萎縮進行の予防において重要である可能性が示唆された。

対照的に、女性では加齢による前頭葉萎縮進行と日常の歩行量の間に関連を認めなかった(表4)。一般的に、男性は女性と比較して脳萎縮の頻度は高い²⁵⁾。そして実際に本研究においても、男性では前頭葉萎縮進行の頻度が女性と比較して高く(表2)、身体活動の効果が男性でより明

確化したことが考えられる。また、テストステロンやエストロゲンなどの性ホルモンについても、脳量に影響を及ぼす因子であることが報告されており^{8,15)}、身体活動に対する脳の可塑性には性差が存在する可能性も考えられる。

本研究はヒトを対象とし、脳萎縮の進行についてMRI画像を基に評価した非侵襲的研究であることから、身体活動が前頭葉萎縮進行を抑制したメカニズムを明らかにすることはできない。マウスの脳ではアミロイドβの蓄積量と活動量との間に関連が認められることが報告されており¹⁴⁾、身体活動が高いことでアミロイドβの蓄積が抑制された可能性が考えられる。また、身体活動により神経細胞の増殖や生存に不可欠とされる成長因子の発現量が変動した可能性もある²⁶⁾。

運動が脳量に与える効果は、前頭葉に限らず、側頭葉や頭頂葉、海馬など多くの脳領域に及ぶことが報告されている^{3,5,11)}。興味深いことに、本研究では前頭葉と側頭葉を脳萎縮進行の評価の対象としたが、高い身体活動量との関連は前頭葉に限られている。脳における神経新生を促す要因として、脳血流量の増加が指摘されている¹⁹⁾。そして身体運動は脳血流量を変動させるが、その変動様式は運動の種類や強度により異なるとされる^{12,18)}。本研究は加速度計を用いて得た歩数を身体活動レベルの指標としており、身体活動の種類や強度などは考慮されていない。今後は、身体活動の種類や強度などの影響を考慮した上で、さらなる検討を行う必要があると思われる。

4. まとめ

本研究は地域から無作為に抽出された50歳から79歳までの男女774名を対象に、日常歩行量と加齢による脳萎縮進行の関連について、縦断的に検討した。その結果、男性において日常の

歩行量を高く保つことが、前頭葉萎縮進行を抑制することが示された。また5,800歩が、前頭葉萎縮の進行を抑制する一日当たりの歩行量閾値として示され、認知機能低下の予防に繋がる身体活動量の目標値の一つとなる可能性が示唆された。

謝 辞

NILS-LSAにご協力頂いた参加者の皆様、ならびに研究スタッフの皆様にご心より感謝申し上げます。また本研究の遂行にあたり、助成を賜りました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団にご心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 青山友子, 浅香明子, 金子香織, 石島寿道, 河野寛, 坂本静男, 田畑泉, 樋口満. 中高年男性における心肺体力と身体活動の量およびその強度との関係. *体力科学*, 59: 191-198(2010)
- 2) Bruehl H., Wolf O.T., Sweat V., Tirsi A., Richardson S., Convit A., Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain Res.*, 1280: 1896-194(2009)
- 3) Bugg J.M., Head D., Exercise moderates age-related atrophy of the medial temporal lobe. *Neurobiol Aging.*, 32: 506-514(2011)
- 4) Cao Z.B., Miyatake N., Higuchi M., et al., Prediction of VO₂max with daily step counts for Japanese adult women. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 105: 289-296(2009)
- 5) Colcombe S.J., Erickson K.I., Scalf P.E., et al., Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 61: 1166-1170(2006)
- 6) DeBette S., Seshadri S., Beiser A., et al., Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology.*, 77: 461-468(2011)
- 7) Enzinger C., Fazekas F., Matthews P.M., et al., Risk factors for progression of brain atrophy in aging: six-year follow-up of normal subjects. *Neurology.*, 64: 1704-1711(2005)
- 8) Erickson K.I., Colcombe S.J., Raz N., et al., Selective sparing of brain tissue in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Neurobiol Aging.*, 26: 1205-1213(2005)
- 9) Erickson K.I., Kramer A.F., Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *Br. J. Sports Med.*, 43: 22-24(2009)
- 10) Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., et al., Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 108: 3017-3022(2011)
- 11) Ho A.J., Raji C.A., Becker J.T., et al., The effects of physical activity, education, and body mass index on the aging brain. *Hum. Brain Mapp.*, 32: 1371-1382(2011)
- 12) Ide K., Horn A., Secher N.H., Cerebral metabolic response to submaximal exercise. *J. Appl. Physiol.*, 87: 1604-1608(1999)
- 13) Killiany R.J., Gomez-Isla T., Moss M., et al., Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 47: 430-439(2000)
- 14) Lazarov O., Robinson J., Tang Y.P., et al., Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell.*, 120: 701-713(2005)
- 15) Lessov-Schlaggar C.N., Reed T., Swan G.E., et al., Association of sex steroid hormones with brain morphology and cognition in healthy elderly men. *Neurology.*, 22: 1591-1596(2005)
- 16) Manolio T.A., Kronmal R.A., Burke G.L., et al., Magnetic resonance abnormalities and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke.*, 25: 318-327(1994)
- 17) 厚生労働省. 平成 21年度国民健康・栄養調査結果. (2010)
- 18) Nielsen H.B., Boushel R., Madsen P., Secher N.H., Cerebral desaturation during exercise reversed by O₂ supplementation. *Am. J. Physiol.*, 277: H1045-1052(1999)
- 19) Pereira A.C., Huddleston D.E., Brickman A.M., et al., An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 104: 5638-5643(2007)
- 20) Rusinek H., De Santi S., Frid D., et al., Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline:

- 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging. *Radiology*, 229: 691-696 (2003)
- 21) Sattler C., Erickson K.I., Toro P., et al., Physical fitness as a protective factor for cognitive impairment in a prospective population-based study in Germany. *J. Alzheimers Dis.*, 26: 709-718 (2011)
- 22) Shimokata H., Ando F., Niino N., A new comprehensive study on aging the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J. Epidemiol.*, 10: S1-9 (2000)
- 23) Shimokata H., Ando F., Fukukawa Y., et al., Klotho gene promoter polymorphism and cognitive impairment. *Geriatrics & Gerontology International*, 6: 136-141 (2006)
- 24) Taki Y., Kinomura S., Sato K., et al., Both global gray matter volume and regional gray matter volume negatively correlate with lifetime alcohol intake in non-alcohol-dependent Japanese men: a volumetric analysis and a voxel-based morphometry. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 30: 1045-1050 (2006)
- 25) Taki Y., Kinomura S., Sato K., et al., A longitudinal study of gray matter volume decline with age and modifying factors. *Neurobiol. Aging*, 32: 907-915 (2011)
- 26) Thoenen H., Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*, 270: 593-598 (1995)

地域在住中高年男女における 性・年齢群別の血清脂肪酸構成比率

大塚 礼^{*1}, 加藤 友紀¹, 今井 具子^{1,2},
安藤 富士子^{1,3}, 下方 浩史^{1,4}

(2012年11月26日受付; 2013年2月18日受理)

要旨: 地域から無作為抽出した一般住民における年齢群別の血清脂肪酸構成比率を明らかにすることを目的とした。対象者は「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の第5次調査 (2006-2008年) に参加し、空腹時採血による血清中脂肪酸24分画を測定した40-88歳の男性1,070名、女性1,098名である。血清脂肪酸構成比率は各脂肪酸について脂肪酸総量 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) に占める各脂肪酸の濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) を重量比 (wt%) で示した。性別の各年齢群 (40, 50, 60, 70, 80歳) の脂肪酸構成比率は、男女ともに高齢群ほど α -リノレン酸, EPA, DHA を含む n-3 系多価不飽和脂肪酸は増加し、リノール酸やアラキドン酸を含む n-6 系多価不飽和脂肪酸は減少した。女性では高齢群ほど飽和脂肪酸と一価不飽和脂肪酸が増加した。年齢階級の上昇に伴い血清脂肪酸構成比率が変化する可能性が示唆された。

キーワード: 血清脂肪酸, 日本人, 中高年男女, 年齢群

認知症は日常生活や社会生活に支障を来す深刻な老年病のひとつであり、高齢化に伴い今後患者数が増大することが懸念されている¹⁾。n-3系多価不飽和脂肪酸のドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid : DHA) やエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid : EPA), n-6系多価不飽和脂肪酸のアラキドン酸は哺乳類の脳や神経細胞の膜を構成する主要な脂肪酸であり、脳機能の維持に重要と考えられている²⁾。最近、米国在住の非認知症患者において赤血球のDHA濃度が低いことがその後の脳容量の低下と関連したこと³⁾、仏国の地域在住高齢者において血漿中のEPAが4年間の認知症病態に伴う脳萎縮と逆相関したことが報告されており⁴⁾、血中脂肪酸が認知機能と関連する可能性が示唆されている⁵⁾。

我々は認知機能低下のリスクが高まる中高年者を対象とし、血中脂肪酸と認知機能との関連を疫学的に明らかにする予定であるが、海馬のリン脂質中アラキドン酸量やDHA量は高齢者ほど低かったことや⁶⁾、日本人において高齢群は若年群に比し血中EPAおよびDHAが高く、アラキドン酸が低かったことが報告されており⁷⁾、血中脂肪酸と認知機能との関連性を検討する上で、第一に年齢群による血中脂肪酸構成を明らかにする必要がある

と考える。

日本人は世界の中でも海産物摂取量が多いため、DHAやEPAなどのn-3系多価不飽和脂肪酸濃度が他民族に比し高く⁸⁾、日本人の中高年者は、他民族とは異なる脂肪酸構成を有している可能性がある。これまでに日本人の女性栄養士において高齢群 (51-66歳) は中年群に比し血漿中のEPA, DHA構成比が高かったことや⁷⁾、赤血球あるいは血漿リン脂質中のアラキドン酸構成比が高齢群 (56-75歳) の男女では20歳代に比し低かったことなどが報告されているが⁹⁾、80歳代も含めた地域在住の一般住民における性・年齢群別の脂肪酸構成は明らかでない。そこで本研究は、地域から無作為に抽出された一般住民における年齢群別の血清脂肪酸構成比率を明らかにすることを目的とした。

方 法

1. 対 象

対象者は「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging : NILS-LSA)」の第5次調査 (2006-2008年) に参加した地域在住中高年者で

* 連絡者・別刷請求先 (E-mail: otsuka@ncgg.go.jp)

¹⁾ 独立行政法人国立長寿医療研究センターNILS-LSA活用研究室 (474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35 番地)

²⁾ 同志社女子大学生活科学部食品栄養学科 (602-0893 京都市上京区今出川通寺町西入)

³⁾ 愛知淑徳大学健康医療科学部スポーツ・健康医科学科 (480-1197 愛知県長久手市片平 9)

⁴⁾ 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科 (470-0196 愛知県日進市岩崎町竹ノ山 57)

ある。NILS-LSAは、愛知県大府市および知多郡東浦町在住の住民(2005年10月1日国勢調査公表の人口¹⁰⁾:大府市80,262人、東浦町48,046人)から、年齢および性別で層化無作為抽出した一般地域住民約2,400名(初回調査参加時40-79歳)を対象に1997年の第1次調査以降、追跡中のドロップアウトを性別・年齢層ごとに新たに補充しながら、約2年に一度繰り返し追跡調査を実施している¹¹⁾。無作為抽出にあたっては、研究対象集団約2,400名を構成する性・年齢群(40, 50, 60, 70歳代)別の人数が約250-300名程度を維持できるよう見積もった上で、研究参加を呼び掛ける対象者を住民台帳に基づき無作為抽出している。第5次調査では、第4次調査までの参加者に加え、追跡中のドロップアウトを補充するために新たな対象者を住民台帳から性・年齢群別に層化無作為抽出し、郵送により調査説明会への参加を呼びかけ(郵送配布者数に対する説明会参加率は約3割)、説明会参加者のほぼ全数から調査参加への同意を得た。

本研究は、NILS-LSA第5次調査に参加した2,419人(男性1,200人、女性1,219人)のうち、下記に示す空腹時採血を行い(2,366人)、解析に必要な項目に欠損のない40歳から88歳の男性1,070名、女性1,098名の計2,168人を解析対象者とした。

なおNILS-LSAは、国立長寿医療研究センター倫理委員会承認を得ており(承認番号No. 369-2)、前述のように参加対象者に事前に説明会を行い、参加者全員の文書による同意を得て実施している。

2. 血清コレステロール・トリグリセリドおよび血清脂肪酸24分画の測定

12時間以上の空腹時採血による血液は、30分室温静置後、3,000 rpmにて15分間遠心分離し、血清を分離した。その後速やかに、血清を冷蔵状態と-80℃の凍結状態に分けた(2006年7月-2008年7月)。

冷蔵状態の血清は、採血後速やかに株式会社SRL分析センターにて、トリグリセリドは酵素法(GK-GPO・遊離グリセロール除去)、総コレステロールは脱水素酵素(UV)法、HDLコレステロールは直接法により測定を行った。

-80℃で凍結保存した血清は、2010年の7月から10月にかけて、凍結状態で株式会社SRLに血清脂肪酸24分画の測定を依頼した。全脂質中の脂肪酸24分画は、血清からFolch法により脂質を抽出後、加水分解、メチル化処理を行った後、ガスクロマトグラフィにより検量線法を用いて測定した。血清脂肪酸構成比率は、各脂肪酸について、脂肪酸総量($\mu\text{g/mL}$)に占める各脂肪酸の濃度($\mu\text{g/mL}$)を重量比(wt%)で示した。

3. その他の調査項目

第5次調査参加日(2006年7月-2008年7月)に、調査センターにて身長、体重を測定し、Body Mass Index(BMI; kg/m^2)を算出した。また、調査参加日に全対象者に、栄養素等摂取量を把握するための3日間の食事秤

量記録調査(3DR)への協力を依頼した。具体的には、使い捨てインスタントカメラとはかり、記録用紙を配布し、記録方法の説明を行い、調査参加日以降1カ月以内の特別食(行事食)を含まない休日1日と連続する平日2日、計3日間の食事秤量記録調査および記録用紙の返却を依頼した。返却された記録用紙と写真をもとに、専属の管理栄養士が全食品のコーディング作業を行った後、五訂増補食品成分表に基づき栄養素等摂取量を算出した¹²⁾。

自記式質問票により喫煙の有無、既往歴(高血圧、高脂血症、糖尿病)と、食物摂取頻度調査票により過去1年間の平均的な飲酒量を把握した。

4. 統計解析

すべての解析は性別別に行った。年齢群は5群(40, 50, 60, 70歳代と80歳以上)に分類した。年齢群によるBMI、栄養素等摂取量、血清脂質、および血清脂肪酸構成比率の差は、一般線形モデルを用い群間差の有無と傾向性の検定により評価した。傾向性の有無は、年齢群における結果変数が年齢群の上昇とともに有意に増減しているかを検討するために、GLMプロシジャ(分散分析)を用い、線形パラメーターとして年齢群5群に“-2, -1, 0, 1, 2”をあてはめ、対比による結果変数の平方和および自由度(1)に基づくF値の有意差検定をもって評価した。

年齢群における既往歴、喫煙状況の割合の差はカイ二乗検定または、人数が5以下のカテゴリがある場合はコクランマンテルヘンツェル検定により評価した。カテゴリ変数の年齢群における比率の傾向性の検定は、コクランアーミテージ検定を用いた。

解析にはSAS 9.3(SAS Institute, Cary, NC, USA)を用い、 $p < 0.05$ を統計的有意とみなした。

結 果

性・年齢群別の対象者の特性を表1に示した。BMIの平均値は男性の50歳代の 23.8 kg/m^2 、女性の70歳代の 22.9 kg/m^2 が頂値を示した。栄養素等摂取量は、男女ともに年齢群が上昇するに従い、エネルギー摂取量、たんぱく質摂取量、脂質摂取量が低下し、脂肪酸摂取量では男女ともに飽和、一価不飽和、n-6系多価不飽和脂肪酸摂取量が減少した。n-3系多価不飽和脂肪酸摂取量は男女ともに年齢群の上昇に伴う有意な増減は認められなかった。

表2に性・年齢群別の血清中脂肪酸総量、コレステロール濃度、トリグリセリド濃度を示した。男性では脂肪酸総量、総コレステロール、トリグリセリドともに50歳代で頂値を示した。女性では脂肪酸総量、トリグリセリドが70歳代で頂値を示し、HDLコレステロールは高齢群ほど低下した。

表3に性・年齢群別の血清脂肪酸構成比率を示した。測定対象の脂肪酸24分画のうち、一価不飽和脂肪酸の

表1 性・年齢群別の対象者の特性^a

	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80-88歳	群間差 p	傾向性の検定 p
男性 (n=1,070)	(n=241)	(n=268)	(n=262)	(n=243)	(n=56)		
BMI(kg/m ²)	23.3±2.6	23.8±2.7	23.0±2.7	22.9±2.6	22.3±2.5	<0.01	<0.01
栄養素等摂取量							
エネルギー (kcal/day)	2,304±416	2,268±386	2,269±343	2,124±378	1,997±351	<0.01	<0.01
たんぱく質 (g/day)	81.8±16.4	84.1±16.2	86.5±15.9	81.4±17.4	77.6±15.3	<0.01	0.03
脂質 (g/day)	67.4±19.3	62.9±16.7	58.5±15.4	52.3±15.3	47.7±13.8	<0.01	<0.01
炭水化物 (g/day)	307.8±65.1	301.2±62.9	310.8±55.4	305.2±62.3	289.5±54.3	0.11	0.08
飽和脂肪酸 (g/day)	19.1±6.3	17.2±5.6	16.0±5.4	14.5±5.2	13.2±4.6	<0.01	<0.01
一価不飽和脂肪酸 (g/day)	24.7±8.4	22.5±6.8	20.4±6.3	17.7±6.1	15.6±5.4	<0.01	<0.01
n-3系多価不飽和脂肪酸 (g/day)	2.5±0.9	2.9±1.1	2.9±1.0	2.7±1.1	2.5±0.9	0.0002	0.50
n-6系多価不飽和脂肪酸 (g/day)	12.3±3.8	11.6±3.4	10.8±2.9	9.6±2.9	9.4±3.0	<0.01	<0.01
アルコール (mL/day)	0.9±5.5	0.4±1.4	0.3±1.2	0.2±1.1	0.1±0.8	0.04	0.04
既往歴							
高血圧 (n(%))	19 (7.9%)	69 (25.8%)	93 (35.5%)	117 (48.2%)	27 (48.2%)	<0.01	<0.01
高脂血症 (n(%))	23 (9.5%)	57 (21.3%)	54 (20.6%)	57 (23.5%)	5 (8.9%)	<0.01	0.02
糖尿病 (n(%))	4 (1.7%)	22 (8.2%)	32 (12.2%)	28 (11.5%)	8 (14.3%)	<0.01	<0.01
喫煙習慣あり (n(%))	73 (30.3%)	85 (31.7%)	60 (22.9%)	45 (18.5%)	2 (3.6%)	<0.01	<0.01
女性 (n=1,098)	(n=263)	(n=259)	(n=261)	(n=245)	(n=70)		
BMI(kg/m ²)	21.9±3.6	22.4±3.4	22.7±3.0	22.9±2.9	22.3±3.2	0.005	0.120
栄養素等摂取量							
エネルギー (kcal/day)	1,862±317	1,858±305	1,815±293	1,767±276	1,674±322	<0.01	<0.01
たんぱく質 (g/day)	68.7±13.6	70.7±13.0	71.5±13.2	70.0±13.6	62.7±13.4	<0.01	<0.01
脂質 (g/day)	59.8±15.1	55.4±14.6	50.0±12.9	46.9±13.3	43.2±12.1	<0.01	<0.01
炭水化物 (g/day)	250.4±45.8	258.4±49.1	264.3±49.8	260.5±43.5	254.4±56.9	0.02	0.46
飽和脂肪酸 (g/day)	17.9±5.6	16.2±5.9	14.1±4.5	13.2±4.6	12.6±4.4	<0.01	<0.01
一価不飽和脂肪酸 (g/day)	21.4±5.9	19.4±5.5	17.1±5.2	15.8±5.0	14.4±4.3	<0.01	<0.01
n-3系多価不飽和脂肪酸 (g/day)	2.2±0.8	2.3±0.8	2.3±0.9	2.3±0.9	2.1±0.8	0.34	0.44
n-6系多価不飽和脂肪酸 (g/day)	10.3±3.0	9.8±2.8	9.2±2.8	8.7±2.7	8.1±3.0	<0.01	<0.01
アルコール (mL/day)	0.5±3.4	0.4±1.9	0.1±0.5	0.2±1.4	0.2±1.3	0.11	0.10
既往歴							
高血圧 (n(%))	13 (4.9%)	41 (15.8%)	90 (34.5%)	120 (49.0%)	41 (58.6%)	<0.01	<0.01
高脂血症 (n(%))	12 (4.6%)	43 (16.6%)	75 (28.7%)	78 (31.8%)	18 (25.7%)	<0.01	<0.01
糖尿病 (n(%))	6 (2.3%)	7 (2.7%)	23 (8.8%)	25 (10.2%)	3 (4.4%)	<0.01	<0.01
喫煙習慣あり (n(%))	17 (6.5%)	18 (7.0%)	10 (3.8%)	6 (2.5%)	1 (1.4%)	<0.01	<0.01

^a平均値±標準偏差, または人数 (%) で示した。BMI: Body Mass index.

表2 性・年齢群別の血清中脂肪酸総量, コレステロール濃度, トリグリセリド濃度^a

	群間差					傾向性の検定	
	40-49歳 (n=241)	50-59歳 (n=268)	60-69歳 (n=262)	70-79歳 (n=243)	80-88歳 (n=56)	p	p
男性 (n=1,070)							
脂肪酸総量 (μg/mL)	3,217 ± 807	3,344 ± 1,036	3,150 ± 744	3,125 ± 666	2,985 ± 546	<0.01	<0.01
総コレステロール (mg/dL)	209.3 ± 32.2	212.8 ± 32.9	206.5 ± 32.2	204.3 ± 32.9	201.4 ± 35.3	0.02	0.02
HDL コレステロール (mg/dL)	58.0 ± 13.7	57.4 ± 14.6	57.5 ± 14.8	56.0 ± 14.7	57.6 ± 16.2	0.64	0.63
トリグリセリド (mg/dL)	123.2 ± 77.8	138.2 ± 102.6	121.4 ± 74.7	117.6 ± 59.5	103.2 ± 45.7	<0.01	0.01
女性 (n=1,098)							
脂肪酸総量 (μg/mL)	2,839 ± 475	3,142 ± 596	3,247 ± 825	3,265 ± 628	3,110 ± 531	<0.01	<0.01
総コレステロール (mg/dL)	205.8 ± 28.2	227.8 ± 36.5	228.0 ± 31.4	222.4 ± 30.0	215.5 ± 36.4	<0.01	0.12
HDL コレステロール (mg/dL)	71.9 ± 15.4	70.3 ± 15.4	64.9 ± 14.4	62.6 ± 14.6	60.9 ± 14.0	<0.01	<0.01
トリグリセリド (mg/dL)	75.1 ± 38.4	93.3 ± 50.8	111.1 ± 95.5	115.0 ± 62.4	106.3 ± 41.5	<0.01	<0.01

^a平均値 ± 標準偏差。

ミリストレイン酸 (C14:n-5) は全対象者で検出限界以下 (0.1 μg/mL) であったため、結果は表示していない。男女ともに年齢群の上昇に伴い、α-リノレン酸, EPA, ドコサペンタエン酸, DHA を含む n-3 系多価不飽和脂肪酸構成比率はいずれも有意な上昇を示し、一方、リノール酸とアラキドン酸を含む n-6 系多価不飽和脂肪酸構成比率は低下した。ただし、n-6 系多価不飽和脂肪酸の中でも γ-リノレン酸構成比は、年齢群の上昇と共に男性では低下傾向を示したが、女性では増加傾向を示した。

女性では年齢群の上昇に伴い、ミリスチン酸, パルミチン酸を含む飽和脂肪酸構成比率は増加し、飽和脂肪酸の中でもステアリン酸やアラキジン酸, ベヘニン酸, リグノセリン酸構成比は低下した。女性では年齢群の上昇に伴い、オレイン酸, パルミトレイン酸を含む一価不飽和脂肪酸構成比率が増加した。

考 察

地域から無作為抽出した中高年男女を対象とした本研究では、男女ともに高齢群ほど n-3 系多価不飽和脂肪酸構成比率が上昇し、n-6 系多価不飽和脂肪酸構成比率は低下した。女性では高齢群ほど飽和脂肪酸構成比率と一価不飽和脂肪酸構成比率が増加した。日本人を対象として年代別の血清 EPA, DHA, アラキドン酸構成比を検討した論文はこれまでも存在するが、70歳, 80歳代の地域在住一般高齢者における報告はほとんどなく、血清脂肪酸 24 分画の個々の脂肪酸について性・年齢群別の構成比率を示した報告は、我々の知る限り他にはない。

日本人の女性栄養士を対象とした Kuriki *et al.* の研究では、3つの年齢群 (32-42歳, 43-50歳, 51-66歳) において血漿脂肪酸構成比率を比較したところ、51-66歳の群で一価不飽和脂肪酸, EPA, DHA が高く、アラキドン酸が低かったこと¹³⁾、日本人大学生 (20歳) と大学近隣に住む高齢男女 (56-75歳) の赤血球あるいは血漿リン脂質中の脂肪酸構成比率を比較した Kawabata *et al.* の研究では、高齢群 (56-75歳) の男女は大学生 (20歳) に比し、アラキドン酸が低く、EPA および DHA が高かったことが報告されており⁹⁾、本研究の結果と一致した。本研究を含めいずれの研究も横断研究であるため、因果関係は特定できないが、年齢群の上昇に伴い血清中の脂肪酸構成比率が変化していることが示唆された。

海馬のリン脂質中の n-6 系多価不飽和脂肪酸のなかでもアラキドン酸は高齢群ほど低下していたことや⁶⁾、アルツハイマー病の患者は同年齢の健常者に比し、脳画像による脳内のアラキドン酸の消費速度が速かったことなどが報告されており¹⁴⁾、加齢に伴い生体内のアラキドン酸消費量が亢進した結果、アラキドン酸の血清脂肪酸構成比率が低下している可能性も考えられた。

本研究では年齢群による各脂肪酸濃度の差異を検討する上で、血清脂肪酸濃度 (μg/mL) ではなく、総脂肪酸濃度に占める各脂肪酸濃度の構成比 (wt%) を用いた。

表3 性・年齢群別の血清脂肪酸構成比率^a

		男性 (n=1,070)					群間差 p	傾向性 の検定 p
		40-49 (n=241)	50-59 (n=268)	60-69 (n=262)	70-79 (n=243)	80-88 (n=56)		
飽和脂肪酸 (wt%)		31.54 ± 1.92	31.72 ± 1.91	31.85 ± 2.02	31.93 ± 1.83	31.74 ± 1.83	0.22	0.32
ラウリン酸	C12:0	0.05 ± 0.04	0.06 ± 0.07	0.06 ± 0.05	0.06 ± 0.06	0.06 ± 0.03	0.53	0.94
ミリスチン酸	C14:0	0.82 ± 0.30	0.88 ± 0.31	0.89 ± 0.30	0.91 ± 0.32	0.91 ± 0.24	<0.01	0.02
パルミチン酸	C16:0	22.13 ± 1.81	22.30 ± 1.82	22.42 ± 1.84	22.75 ± 1.74	22.45 ± 1.69	<0.01	0.05
ステアリン酸	C18:0	7.01 ± 0.59	7.03 ± 0.60	7.04 ± 0.67	6.88 ± 0.64	6.93 ± 0.67	0.02	0.11
アラキジン酸	C20:0	0.24 ± 0.05	0.23 ± 0.04	0.23 ± 0.04	0.22 ± 0.04	0.22 ± 0.03	<0.01	<0.01
ベヘニン酸	C22:0	0.68 ± 0.15	0.64 ± 0.15	0.62 ± 0.14	0.59 ± 0.12	0.57 ± 0.10	<0.01	<0.01
リグノセリン酸	C24:0	0.62 ± 0.12	0.60 ± 0.14	0.60 ± 0.13	0.58 ± 0.12	0.58 ± 0.09	0.02	0.03
一価不飽和脂肪酸 (wt%)		22.64 ± 2.88	22.51 ± 3.70	22.16 ± 3.27	22.69 ± 2.89	22.85 ± 2.73	0.24	0.51
パルミトレイン酸	C16:1n-7	1.96 ± 0.69	2.04 ± 0.70	2.22 ± 0.84	2.46 ± 0.84	2.53 ± 0.73	<0.01	<0.01
オレイン酸	C18:1n-9	19.32 ± 2.64	19.14 ± 2.83	18.55 ± 2.86	18.91 ± 2.59	18.83 ± 2.43	0.02	0.14
エイコセン酸	C20:1n-9	0.15 ± 0.04	0.16 ± 0.04	0.16 ± 0.04	0.16 ± 0.04	0.16 ± 0.04	0.11	0.08
エルシン酸	C22:1n-9	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.02	<0.01	0.82
ネルボン酸	C24:1n-9	1.15 ± 0.29	1.11 ± 0.29	1.20 ± 0.28	1.19 ± 0.28	1.29 ± 0.27	<0.01	<0.01
n-3系多価不飽和脂肪酸 (wt%)		8.08 ± 2.24	9.52 ± 2.80	10.81 ± 3.20	10.38 ± 2.72	10.70 ± 3.00	<0.01	<0.01
α-リノレン酸	C18:3n-3	0.81 ± 0.25	0.89 ± 0.28	0.85 ± 0.25	0.92 ± 0.28	0.94 ± 0.27	<0.01	<0.01
EPA	C20:5n-3	1.94 ± 1.02	2.55 ± 1.41	3.12 ± 1.65	2.78 ± 1.34	2.97 ± 1.54	<0.01	<0.01
ドコサペンタエン酸	C22:5n-3	0.65 ± 0.16	0.72 ± 0.18	0.79 ± 0.19	0.80 ± 0.21	0.83 ± 0.23	<0.01	<0.01
DHA	C22:6n-3	4.67 ± 1.22	5.36 ± 1.39	6.05 ± 1.63	5.89 ± 1.43	5.96 ± 1.46	<0.01	<0.01
n-6系多価不飽和脂肪酸 (wt%)		37.68 ± 4.07	36.19 ± 4.38	35.11 ± 4.38	34.82 ± 4.38	34.67 ± 3.90	<0.01	<0.01
リノール酸	C18:2n-6	29.82 ± 3.98	28.94 ± 4.11	27.96 ± 4.27	27.94 ± 4.16	27.64 ± 3.92	<0.01	<0.01
γ-リノレン酸	C18:3n-6	0.36 ± 0.16	0.32 ± 0.14	0.31 ± 0.14	0.28 ± 0.14	0.28 ± 0.12	<0.01	<0.01
エイコサジエン酸	C20:2n-6	0.19 ± 0.03	0.19 ± 0.03	0.19 ± 0.03	0.20 ± 0.04	0.20 ± 0.04	<0.01	0.02
ジホモγ-リノレン酸	C20:3n-6	1.23 ± 0.29	1.11 ± 0.27	1.08 ± 0.28	1.10 ± 0.27	1.09 ± 0.27	<0.01	<0.01
アラキドン酸	C20:4n-6	5.91 ± 1.21	5.47 ± 1.19	5.42 ± 1.02	5.15 ± 1.12	5.31 ± 1.06	<0.01	<0.01
ドコサテトラエン酸	C22:4n-6	0.17 ± 0.04	0.15 ± 0.03	0.15 ± 0.03	0.15 ± 0.03	0.15 ± 0.04	<0.01	0.00
n-9系多価不飽和脂肪酸 (wt%)								
エイコサトリエン酸	C20:3n-9	0.06 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.03	0.05 ± 0.03	0.05 ± 0.03	<0.01	0.13

		女性 (n=1,098)					群間差 p	傾向性 の検定 p
		40-49 (n=263)	50-59 (n=259)	60-69 (n=261)	70-79 (n=245)	80-87 (n=70)		
飽和脂肪酸 (wt%)		31.10 ± 1.42	31.15 ± 1.65	31.38 ± 1.76	31.59 ± 1.78	31.99 ± 1.91	<0.01	<0.01
ラウリン酸	C12:0	0.06 ± 0.04	0.06 ± 0.04	0.06 ± 0.04	0.06 ± 0.05	0.05 ± 0.02	0.86	0.39
ミリスチン酸	C14:0	0.76 ± 0.27	0.80 ± 0.27	0.86 ± 0.26	0.89 ± 0.28	0.92 ± 0.27	<0.01	<0.01
パルミチン酸	C16:0	21.41 ± 1.35	21.30 ± 1.55	21.64 ± 1.63	22.08 ± 1.70	22.53 ± 1.75	<0.01	<0.01
ステアリン酸	C18:0	7.24 ± 0.54	7.35 ± 0.57	7.25 ± 0.56	7.12 ± 0.54	7.05 ± 0.56	<0.01	<0.01
アラキジン酸	C20:0	0.27 ± 0.04	0.26 ± 0.04	0.26 ± 0.04	0.24 ± 0.04	0.24 ± 0.04	<0.01	<0.01
ベヘニン酸	C22:0	0.76 ± 0.13	0.74 ± 0.13	0.70 ± 0.13	0.64 ± 0.11	0.62 ± 0.10	<0.01	<0.01
リグノセリン酸	C24:0	0.64 ± 0.10	0.65 ± 0.12	0.63 ± 0.12	0.59 ± 0.10	0.59 ± 0.10	<0.01	<0.01
一価不飽和脂肪酸 (wt%)		20.91 ± 2.31	21.10 ± 2.63	21.70 ± 2.71	22.53 ± 2.77	23.22 ± 2.94	<0.01	<0.01
パルミトレイン酸	C16:1n-7	1.78 ± 0.55	1.90 ± 0.60	2.13 ± 0.74	2.42 ± 0.81	2.70 ± 1.06	<0.01	<0.01
オレイン酸	C18:1n-9	17.75 ± 2.09	17.75 ± 2.37	18.18 ± 2.40	18.64 ± 2.46	19.02 ± 2.35	<0.01	<0.01
エイコセン酸	C20:1n-9	0.14 ± 0.03	0.14 ± 0.03	0.15 ± 0.04	0.14 ± 0.03	0.14 ± 0.02	0.46	0.88
エルシン酸	C22:1n-9	0.06 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.02	0.14
ネルボン酸	C24:1n-9	1.23 ± 0.22	1.27 ± 0.27	1.22 ± 0.27	1.24 ± 0.28	1.25 ± 0.24	0.21	0.88
n-3系多価不飽和脂肪酸 (wt%)		7.81 ± 2.02	9.41 ± 2.42	10.14 ± 2.34	10.54 ± 2.74	9.84 ± 2.65	<0.01	<0.01
α-リノレン酸	C18:3n-3	0.75 ± 0.19	0.80 ± 0.20	0.89 ± 0.35	0.91 ± 0.24	0.87 ± 0.24	<0.01	<0.01
EPA	C20:5n-3	1.73 ± 0.97	2.52 ± 1.32	2.65 ± 1.23	2.75 ± 1.40	2.43 ± 1.26	<0.01	<0.01
ドコサペンタエン酸	C22:5n-3	0.61 ± 0.12	0.70 ± 0.16	0.76 ± 0.16	0.78 ± 0.19	0.78 ± 0.22	<0.01	<0.01
DHA	C22:6n-3	4.72 ± 1.08	5.39 ± 1.16	5.85 ± 1.20	6.10 ± 1.38	5.76 ± 1.56	<0.01	<0.01
n-6系多価不飽和脂肪酸 (wt%)		40.05 ± 3.28	38.27 ± 3.74	36.69 ± 3.70	35.30 ± 3.72	34.94 ± 3.73	<0.01	<0.01
リノール酸	C18:2n-6	32.09 ± 3.28	30.58 ± 3.72	29.14 ± 3.79	27.90 ± 3.68	27.81 ± 3.83	<0.01	<0.01
γ-リノレン酸	C18:3n-6	0.29 ± 0.13	0.34 ± 0.16	0.36 ± 0.18	0.35 ± 0.16	0.35 ± 0.20	<0.01	<0.01
エイコサジエン酸	C20:2n-6	0.19 ± 0.03	0.18 ± 0.03	0.19 ± 0.03	0.19 ± 0.03	0.20 ± 0.03	<0.01	<0.01
ジホモγ-リノレン酸	C20:3n-6	1.18 ± 0.29	1.16 ± 0.28	1.18 ± 0.29	1.20 ± 0.29	1.22 ± 0.31	0.44	0.17
アラキドン酸	C20:4n-6	6.13 ± 1.03	5.86 ± 1.01	5.67 ± 1.07	5.49 ± 1.02	5.20 ± 0.94	<0.01	<0.01
ドコサテトラエン酸	C22:4n-6	0.17 ± 0.04	0.15 ± 0.04	0.15 ± 0.04	0.15 ± 0.04	0.16 ± 0.05	<0.01	0.05
n-9系多価不飽和脂肪酸 (wt%)								
エイコサトリエン酸	C20:3n-9	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.04	0.05 ± 0.03	0.06 ± 0.05	0.16	0.03

^a平均値 ± 標準偏差。EPA: エイコサペンタエン酸, DHA: ドコサヘキサエン酸。