

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

分担研究報告書

60 歳以上男女での食品群および鎖長別脂肪酸摂取量と認知機能得点低下に関する検討

分担研究者 大塚礼（国立長寿医療研究センター・NILS-LSA 活用研究室 研究員）

共同研究者 加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子

（国立長寿医療研究センター・NILS-LSA 活用研究室 研究員）

研究要旨 無作為抽出された 60 歳以上の地域住民において、認知機能低下に関連する食生活要因および、鎖長別の脂肪酸摂取量と認知機能得点低下リスクの関連を縦断的に検討したところ、高年女性において、穀類摂取量は認知機能得点低下リスクを上昇させる可能性と、乳類摂取量はリスクを抑制しうる可能性が示唆された。また高年男女において、短鎖および中鎖脂肪酸摂取は、認知機能得点低下リスクを抑制しうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

本分担研究は、無作為抽出された地域住民を対象とした大規模な疫学調査データを用い、栄養疫学的検討から認知機能障害の発症促進因子・抑制因子を明らかにするものである。今年度は、地域在住中高年者（60 歳以上）において食品群別摂取量と認知機能得点（Mini-Mental State Examination：MMSE）低下リスクの関連を明らかにすることと、栄養素等摂取量の中でも特に認知機能に影響を与える可能性が考えられる脂肪酸摂取に注目し、鎖長別の脂肪酸摂取量と認知機能得点低下リスクの関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

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 2 次調査と、第 3 次から第 7 次調査に 1 回以上参加し、第 2 次調査で Mini-Mental State Examination（MMSE：0-30 点）が 28 点以上の男性 298 人、女性 272 人（60 歳以上）の計 570 人である。

食事調査は第 2 次調査参加日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法（3DR）の説明を行った。その際、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 ヶ月以内の特別食（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指示した。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、食品群別摂取量、脂肪酸やアルコール摂取量を含む栄養素等摂取量を日本食品標準成分

表 2010 に基づき算出し、3 日間の平均値を個人の摂取量とした。

認知機能障害スクリーニング検査として第 2 次調査から第 7 次調査において MMSE を、臨床心理士など心理学専攻専門調査員の面接にて施行した。MMSE は 30 点満点であり、一般的には 23 点以下を「認知機能障害の可能性あり」とする基準が用いられている (Folstein et al. J Psychiatr Res 1975)。しかし、本研究集団では MMSE のカットオフ値を 23 点とした場合、それに該当する者が少数であるため、本解析では、先行研究を参照し (O'bryant et al. Arch Neurol 2008)、MMSE のカットオフ値 27 点を用い、27 点以下を「認知機能が低下した可能性あり」とみなした。すなわち、第 2 次調査において MMSE が 28 点以上であった者が、追跡調査 (第 3 次から第 7 次調査) において 27 点以下となった場合を「認知機能低下」群、それ以外を「維持」群、とした。

第 2 次調査時の食品群別摂取量 1 標準偏差 (1SD) の上昇に伴う MMSE27 点以下になるリスクは、男女別に一般化推定方程式 (GEE: generalized estimating equation) を用いて検討した。調整要因として Model 1 では、第 2 次調査時の年齢、第 2 次調査からの追跡期間を、Model 2 では Model 1 で投入した項目に加え、第 2 次調査の MMSE 得点を、Model 3 では Model 2 で投入した項目に加え、教育歴、BMI、世帯年収、喫煙習慣、病歴 (心臓病、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病)、独立変数がエネルギー摂取量以外の項目についてはエネルギー摂取量を投入した。

次いで、一般化推定方程式 (GEE) を用い、

どの程度の脂肪酸摂取量が認知機能低下と関連するかを明らかにするために、脂肪酸摂取量が 1 標準偏差 (1SD) 上昇することに伴う MMSE27 点以下になるリスクを算出した。本解析は男女一緒に行い、調整要因として、性、第 2 次調査時の年齢、追跡期間、第 2 次調査の MMSE 得点、教育歴、BMI、家族全体の年収、喫煙習慣、アルコール摂取量、総身体活動量、病歴、独立変数がエネルギー摂取量以外の項目についてはエネルギー摂取量を投入した。

C. 研究結果

第 3 次から第 7 次調査で MMSE 得点が 27 点以下に分類されたケースは男性の 31.3% (のべ解析対象者数 1,137 人中 356 人)、女性の 27.8% (1,065 人中 296 人) であった。平均追跡期間は男性 8.0 年、女性 8.2 年であり、平均追跡調査参加回数は男性 3.8 回、女性 3.9 回であった。

表 1 に男性の食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスクを示した。男性では、多変量調整後 (Model 3)、いずれの食品も、MMSE 得点低下リスクと有意な関連を示さなかった。

表 2 に女性の食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスクを示した。女性では、穀類摂取量 (108 g/日) が 1SD 上昇に伴い MMSE 得点 27 点以下になるリスクが 1.43 (95% CI, 1.15-1.77; $p=0.001$) であった。一方、乳類摂取量が 1SD (128 g/日) 上昇に伴い MMSE 得点 27 点以下になるリスクは 0.80 (95% CI, 0.65-0.98; $p=0.034$) であった。

短鎖、中鎖、長鎖脂肪酸摂取量 1 SD 上昇に伴う、追跡調査における MMSE 得点 27 点

以下になるリスクの検討では、多変量調整後、脂質摂取量 1 SD 上昇に伴い、オッズ比は 0.816(95%CI : 0.686-0.971)と有意に低値を示した。短鎖、中鎖、長鎖脂肪酸摂取量では、短鎖または中鎖摂取量 1 SD 上昇に伴い、オッズ比は 0.855(95% CI : 0.747-0.978) または 0.840(95% CI : 0.740-0.953)と有意に低値を示した。短鎖脂肪酸の中では、酪酸およびヘキサ酸摂取量が、中鎖脂肪酸はオクタン酸、デカン酸ともに、それら摂取量が 1 SD 上昇するに伴い、MMSE 得点 27 点以下になるリスクが 14-15%低下した。長鎖脂肪酸ではオッズ比は 0.891(95% CI : 0.761-1.044)であり有意な関連性を認めなかった。

D. 考察

高年女性では、穀類、乳類摂取が多いことが、その後の認知機能低下リスクと有意な関連を示した。どの食品群が最も認知機能低下リスクと関連しているかを検討するために、他の食品群摂取量を調整すると、穀類摂取量(割合)が多いほど、認知機能低下リスクが上昇した(結果は示していない)。このため、穀類の種類(米、うどん・冷や麦、そば、パスタ、中華麺など)と認知機能低下リスクとの関連を検討したところ、うどんや冷や麦など小麦粉をベースとした麺類摂取が認知機能低下リスクと関連を示した。このことは、うどんや冷や麦が認知機能低下のリスクファクターということよりも、恐らく、うどんや冷や麦など単品で摂取することが多い穀類摂取(=副菜を伴わない食事)が認知機能低下の危険因子であることを示唆する結果と考える。

食品群別摂取量と認知機能低下リスクに

関しては、韓国高齢者において白米を中心とする食事パターンが認知機能障害と関連ありとする報告や、日本人高齢者においても米類が少なく、乳類、豆類、野菜類、海藻類を多く含む食事パターンが認知症発症リスクと負の関連を示しており、過多の穀類摂取、本研究集団では麺類が認知機能障害発症リスクを高める可能性が示唆された。

乳類に多く含まれるカルシウムやビタミン B 群が認知機能低下抑制効果を有する可能性が報告されているが、本研究では乳類摂取量だけでなく、乳類に特異的に含まれる短鎖脂肪酸や、豊富に含まれる中鎖脂肪酸が認知機能低下抑制効果を示した。

国内外問わず短鎖脂肪酸摂取が認知機能といかなる関連を有しているかを報告した疫学研究は我々の知る限り無く、先行疫学研究との比較はできなかった。In vivo あるいは in vitro 研究では、短鎖脂肪酸は経口摂取以外にも脊椎動物では細菌生態系により消化器官内で生産され、腸上皮細胞の重要なエネルギー源となるばかりでなく、最近では交感神経系を介してエネルギー恒常性の維持に関わる可能性や、酪酸が制御性 T 細胞の分化誘導活性を持ち免疫機能を高める可能性など、免疫系、中枢神経系においても重要な働きをもつ可能性が報告されつつある。本研究では生体内メカニズムを明らかにすることはできないが、乳糖不耐症でない成人男女において非加熱ヨーグルト摂取が血漿中の短鎖脂肪酸濃度を上昇させたことや(Rizkalla et al. Am J Clin Nutr 2000)、健康な若年男性においてオクタン酸およびデカン酸を含む中鎖脂肪酸摂取は血漿中のデカン酸濃度を上昇させたことが報告されている(Tholstrup et al. Am J

Clin Nutr 2004)。それ故、これら短鎖および中鎖脂肪酸摂取が血中濃度を上昇させる可能性と、生体内に取り込まれた短鎖・中鎖脂肪酸、および消化器官内で細菌生体系により生産された短鎖脂肪酸が消化管上皮細胞の働きにより、生体内免疫機能あるいは交感神経系を介して認知機能に好ましい影響を与えた可能性、あるいはこれら脂肪酸が生体内でエネルギーとして利用しやすく通常摂食下においても脳内神経細胞の機能維持に好ましい影響を与えた可能性が考えられた。

本研究で付記すべき限界点として、ベースライン調査で実施した3日間の食事秤量記録調査から得られた栄養摂取量のみで、個人の栄養素等摂取量を評価している点が挙げられる。栄養素等摂取量は加齢に伴い様々な因子により変化しうるため(Wakimoto et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; Zhu et al. J Nutr Health Aging 2010)、追跡期間中の食事内容を反映できていない。他の地域在住高年者でも同様の結果が認められるか、再現性についての検証が必要と考えられる。

E. 結論

高年女性において、穀類摂取量は認知機能得点低下リスクを上昇させる可能性と、乳類摂取量はリスクを抑制しうる可能性が示唆された。また高年男女において、短鎖および中鎖脂肪酸摂取は、認知機能得点低

下リスクを抑制しうる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

・ Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Nakamoto M, Tomida M, Imai T, Ando F, Shimokata H. Cereal intake increases and dairy products decrease risk of cognitive decline among elderly female Japanese. J Prev Alz Dis 2014;1(3):160-7.

・ 大塚礼, 加藤友紀, 西田裕紀子, 丹下智香子, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住高齢者における短鎖および中鎖脂肪酸摂取が8年間の認知機能得点低下に及ぼす影響. 日本栄養・食糧学会誌 (印刷中)

2. 学会発表

・ 大塚礼, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住高齢者における牛乳摂取と13年間の脳萎縮進行の有無に関する検討. 第73回日本公衆衛生学会総会, 11月7日, 宇都宮, 2014.

・ 大塚礼, 加藤友紀, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住高齢男女における食品摂取と10年後の認知機能との関連. 第56回日本老年医学会学術集会, 6月12日, 福岡, 2014.

G. 知的財産権の出願・登録情報

特になし

表 1. 男性の食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスク

		男性 (total n=1,137)			
			1 SD	Odds ratio (95%CI)	p value
エネルギー摂取量	1 SD kcal/day increase	Model 1	374	1.05 (0.87 - 1.25)	0.623
		Model 2		1.04 (0.86 - 1.25)	0.692
		Model 3		1.09 (0.90 - 1.31)	0.378
穀類	1 SD g/day increase	Model 1	146	1.18 (1.00 - 1.40)	0.056
		Model 2		1.20 (1.02 - 1.42)	0.032
		Model 3		1.18 (0.97 - 1.43)	0.103
いも類	1 SD g/day increase	Model 1	42	0.97 (0.82 - 1.15)	0.747
		Model 2		0.95 (0.81 - 1.11)	0.528
		Model 3		0.97 (0.83 - 1.13)	0.707
豆類	1 SD g/day increase	Model 1	55	0.93 (0.78 - 1.11)	0.429
		Model 2		0.93 (0.78 - 1.11)	0.417
		Model 3		0.96 (0.79 - 1.15)	0.649
緑黄色野菜	1 SD g/day increase	Model 1	74	0.83 (0.69 - 0.99)	0.041
		Model 2		0.84 (0.69 - 1.03)	0.087
		Model 3		0.86 (0.71 - 1.05)	0.144
緑黄色以外の野菜	1 SD g/day increase	Model 1	88	0.92 (0.78 - 1.09)	0.347
		Model 2		0.90 (0.77 - 1.06)	0.202
		Model 3		0.91 (0.77 - 1.07)	0.247
果物	1 SD g/day increase	Model 1	143	0.96 (0.82 - 1.13)	0.634
		Model 2		0.92 (0.79 - 1.07)	0.271
		Model 3		0.92 (0.78 - 1.07)	0.265
魚介類	1 SD g/day increase	Model 1	56	0.98 (0.82 - 1.17)	0.824
		Model 2		1.02 (0.86 - 1.21)	0.795
		Model 3		1.00 (0.85 - 1.19)	0.956
肉類	1 SD g/day increase	Model 1	36	0.95 (0.80 - 1.13)	0.576
		Model 2		0.99 (0.83 - 1.18)	0.908
		Model 3		1.01 (0.84 - 1.21)	0.931
卵類	1 SD g/day increase	Model 1	27	0.93 (0.78 - 1.10)	0.395
		Model 2		0.89 (0.75 - 1.04)	0.137
		Model 3		0.88 (0.75 - 1.05)	0.151
乳類	1 SD g/day increase	Model 1	134	0.99 (0.85 - 1.17)	0.939
		Model 2		0.95 (0.81 - 1.11)	0.516
		Model 3		0.95 (0.81 - 1.11)	0.533
菓子類	1 SD g/day increase	Model 1	37	0.96 (0.81 - 1.13)	0.622
		Model 2		0.94 (0.79 - 1.10)	0.428
		Model 3		0.93 (0.79 - 1.10)	0.412

Model 1の調整要因: 年齢(歳)、追跡期間(year).

Model 2の調整要因: Model 1 + 第2次調査のMMSE得点

Model 3の調整要因: Model 2 + 教育歴(9年以下,10-12年,13年以上), body mass index (kg/m²), 世帯年収(1-11 score), 喫煙(yes or no), 既往歴(心臓病、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病), エネルギー摂取量(kcal/日: 独立変数がエネルギー摂取量以外の項目).

表2. 女性の食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスク

		女性 (total n=1,065)			
			1 SD	Odds ratio (95%CI)	p value
エネルギー摂取量	1 SD kcal/day increase	Model 1	326	0.94 (0.76 - 1.17)	0.603
		Model 2		0.89 (0.71 - 1.11)	0.312
		Model 3		0.90 (0.72 - 1.12)	0.343
穀類	1 SD g/day increase	Model 1	108	1.38 (1.13 - 1.68)	0.002
		Model 2		1.29 (1.05 - 1.57)	0.013
		Model 3		1.43 (1.15 - 1.77)	0.001
いも類	1 SD g/day increase	Model 1	37	1.06 (0.86 - 1.30)	0.611
		Model 2		1.09 (0.89 - 1.34)	0.389
		Model 3		1.11 (0.88 - 1.40)	0.365
豆類	1 SD g/day increase	Model 1	47	0.80 (0.65 - 0.98)	0.035
		Model 2		0.82 (0.67 - 1.00)	0.053
		Model 3		0.84 (0.68 - 1.03)	0.094
緑黄色野菜	1 SD g/day increase	Model 1	72	0.95 (0.76 - 1.18)	0.626
		Model 2		1.00 (0.80 - 1.25)	0.993
		Model 3		1.07 (0.84 - 1.37)	0.563
緑黄色以外の野菜	1 SD g/day increase	Model 1	78	0.86 (0.70 - 1.06)	0.152
		Model 2		0.83 (0.67 - 1.02)	0.075
		Model 3		0.87 (0.70 - 1.08)	0.206
果物	1 SD g/day increase	Model 1	127	0.98 (0.79 - 1.22)	0.866
		Model 2		1.06 (0.85 - 1.32)	0.623
		Model 3		1.15 (0.90 - 1.46)	0.266
魚介類	1 SD g/day increase	Model 1	44	1.06 (0.86 - 1.30)	0.605
		Model 2		1.09 (0.89 - 1.33)	0.400
		Model 3		1.18 (0.94 - 1.47)	0.149
肉類	1 SD g/day increase	Model 1	29	0.88 (0.70 - 1.09)	0.244
		Model 2		0.83 (0.65 - 1.04)	0.109
		Model 3		0.83 (0.66 - 1.06)	0.138
卵類	1 SD g/day increase	Model 1	24	1.16 (0.93 - 1.45)	0.194
		Model 2		1.13 (0.89 - 1.42)	0.313
		Model 3		1.16 (0.93 - 1.46)	0.195
乳類	1 SD g/day increase	Model 1	128	0.78 (0.65 - 0.92)	0.004
		Model 2		0.77 (0.63 - 0.93)	0.007
		Model 3		0.80 (0.65 - 0.98)	0.034
菓子類	1 SD g/day increase	Model 1	39	1.00 (0.82 - 1.22)	0.982
		Model 2		0.96 (0.79 - 1.17)	0.694
		Model 3		1.01 (0.81 - 1.26)	0.934

Model 1の調整要因: 年齢(歳)、追跡期間(year).

Model 2の調整要因: Model 1 + 第2次調査のMMSE得点

Model 3の調整要因: Model 2 + 教育歴(9年以下,10-12年,13年以上), body mass index (kg/m²), 世帯年収(1-11 score), 喫煙(yes or no), 既往歴(心臓病、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病), エネルギー摂取量(kcal/日: 独立変数がエネルギー摂取量以外の項目).