

ω3系脂肪酸による認知症予防—Up to Date

Prevention of Dementia with ω3 Fatty Acids—Up to Date

橋本 道男

島根大学医学部
生理学講座環境生理学
〒693-8501
島根県出雲市塩冶町 89-1

Michio HASHIMOTO
Shimane University
Faculty of Medicine
89-1 Enya-cho, Izumo,
Shimane 693-8501, Japan



蒲生 修治

明治薬科大学 病態生理学研究室
〒204-8588
東京都清瀬市野塩 2-522-1

Shuji GAMOH
Meiji Pharmaceutical University
Department of Pathophysiology
2-522-1 Noshio, Kiyose-shi,
Tokyo 204-8588, Japan

論文要旨：ω3系脂肪酸は、心・血管系や脂質代謝系、さらには脳機能維持に深く関与することが良く知られている。ω3系脂肪酸、特にドコサヘキサエン酸は脳に多く含まれ、脳機能維持に重要な役割を担っている。否定的な見解もあるが、ω3系脂肪酸の摂取は、開始する時期や摂取形態を考慮することにより、加齢性認知機能低下高齢者や軽度認知機能障害高齢者の認知機能低下の進行を抑制または遅延させることができ、さらに認知症の発症予防に役立つ可能性がある。

Abstract: It is well known that ω3 fatty acids are deeply involved in the cardiovascular system, lipid metabolism system, and maintenance of brain function. Omega-3 fatty acids, especially docosahexaenoic acid is abundant in the brain and plays an important role in maintaining brain functions. Although there are some negative opinions, the intake of ω3 fatty acids can be suppressed or delayed the progression of cognitive impairment, and further may help to prevent the onset of dementia not only for elderly people with age-related cognitive decline and mild cognitive impairment but also for patients with pre-clinical dementia by considering the time to start and the form of intake.

Key words: omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid, brain functions, elderly people, prevention of dementia

1 はじめに

わが国では、高齢者の約15%が認知症またはその予備軍であり、認知症にせめるアルツハイマー型認知症(AD)と血管性認知症(VaD)の割合は、それぞれ65~70%と15~20%と報告されている¹⁾。これら認知症の発症年齢と進行速度は、高血圧、糖尿病などの病因性プロセスや、遺伝子素因、身体活動の低下や不健康な食事などの環境要因によっても影響を受ける可能性が明らかにされつつあり²⁾、以前にもまして生活習慣の観点から認知症予防に取り組む必要がある。

筆者らは、できるだけ早期から、かつ長期間にわたり取り組むことが認知症予防に有効であると考え、食事栄養、特にω3系脂肪酸による認知症予防の確立を目指して、長年、取り組んでいる^{3, 4)}。そのような中、2019年

に世界保健機関(WHO)から「認知機能の低下および認知症リスク低減」のためのガイドラインが発表され⁵⁾、「栄養的介入」が認知症リスク低減因子の一つとして提唱された。その提言によると、「地中海食やWHO勧告に則った健康的なバランスのとれた食事は推奨されるが、ビタミンB・E、多価不飽和脂肪酸、その複合サプリメントは推奨されない」と結論づけている。同様に、無作為化比較対象試験(RCT)を系統的にレビュー(systematic review)してメタ解析を行った結果、認知機能低下へのω3系脂肪酸による改善効果は否定的であった^{6, 7)}。しかしながら、これらの否定的な結論に反して、最近のRCTメタ解析報告⁸⁻¹⁰⁾では、ω3系脂肪酸摂取により加齢性認知機能低下(age-related cognitive decline: ARCD)高齢者、および認知症の一步手前である軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)高齢者の認知機能低下などを予防・進行抑制できる可能性が報告されている。

連絡者：橋本 道男
E-mail: michiol@med.shimane-u.ac.jp

本稿では ω 3系脂肪酸による認知症予防の可能性について、筆者らの研究成果を交えながら最近の動向を紹介する。

2 ω 3系脂肪酸の代謝

ヒトをはじめとした動物では、 ω 3系脂肪酸である α -リノレン酸 (ALA, C18:3 ω 3) は同系列のエイコサペンタエン酸 (EPA, C20:5 ω 3), ドコサヘキサエン酸 (DHA, C22:6 ω 3) に変換されるが、 ω 6系脂肪酸であるアラキドン酸 (C20:4 ω 6) などには変換されない (Fig. 1)。また、両系列の代謝では共通の不飽和化酵素と鎖長延長酵素が使われるため競合がおこる。すなわち、 ω 3系脂肪酸投与下では、組織中のEPAとDHAが増加する分、アラキドン酸やアラキドン酸由来の炎症誘発性脂質メディエーターの合成が拮抗的に阻害されることから、炎症反応が抑制される。それに加えて、EPAからは系列のエイコサノイドとE系レゾルビンが、DHAからはD系レゾルビンとプロテクチン、そしてマレシンなどのドコサノイドがそれぞれ生合成されて、抗炎症効果などがもたらされる (Fig. 1)。

ALAからEPAとDHAがそれぞれ生成され、EPAはDHAに、DHAは β 酸化されてEPAに逆変換されると考えられている。齧歯類に比べてヒトの場合ではそ

れぞれの転換率が低く、ALAからEPAは0.1~21%、DHAは0.1~9%である¹¹⁾。(Fig. 1)。しかし、わが国で行われたEPAの大規模臨床研究であるJELIS研究では、EPAの服用は血清DHAレベルを減少させる¹²⁾。興味あることに、DHAを豊富に含むがEPAを痕跡程度しか含まないサプリメントを高齢者に単独投与すると (DHA, 2152 mg/日, EPA, <0.2 mg), 赤血球と脳脊髄液中でDHAだけではなくEPAもまた有意に増加したこと¹³⁾は、EPAがDHAから逆変換される可能性を強く示唆する。また、ALAからDHAへの転換率は、女性ホルモン、フラボノイドにより上昇する^{14, 15)}。

3 脳内での ω 3系脂肪酸代謝

ヒトの死後脳の脂肪酸分析結果によると、DHAは総脂肪酸の11~20%と豊富に含まれるが、ALAは約0.2%、EPAにいたっては0.1%以下と極めて少量しか含まれない¹⁶⁾。神経細胞にはDHAを合成する Δ 6不飽和化酵素が欠損しているため、脳内での半減期は約2.5年と比較的緩やかであり¹⁷⁾、かつ脳内の豊富なDHAの大半は直接食事から補給されると考えられる。またDHAと同様に脳内に多く含まれるアラキドン酸は、ともにリン脂質のsn-2の位置に競合的に結合することから、食物中に含まれるこれらの脂肪酸により影響を受ける。そのため

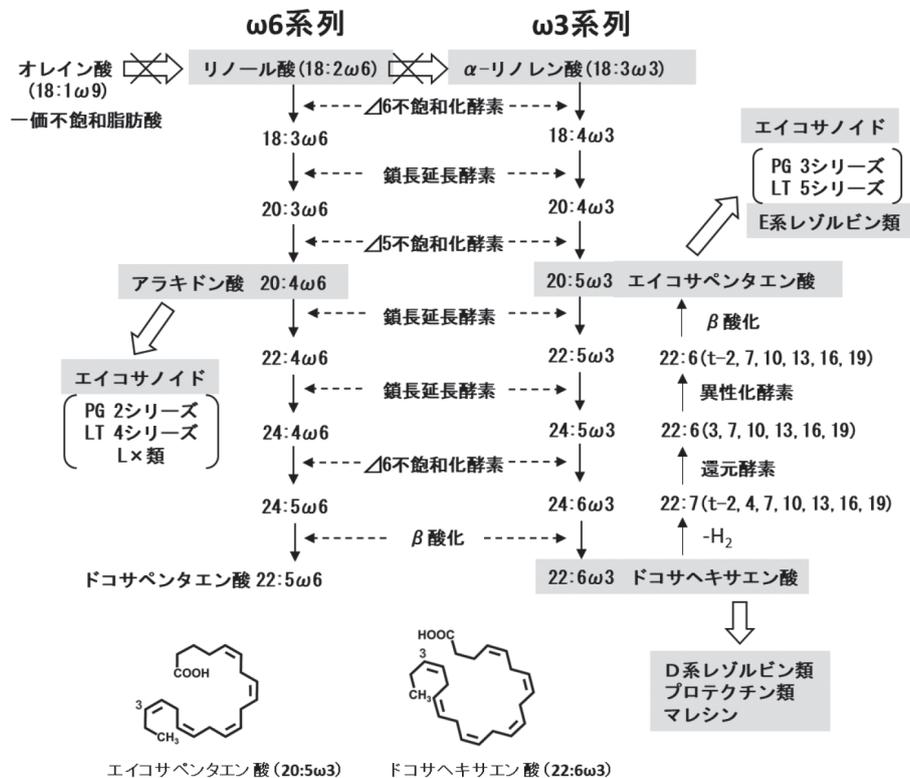


Fig. 1 ω 6・ ω 3系脂肪酸の生合成経路
LT:ロイコトリエン, PG:プロスタグランジン

に、 $\omega 6$ 系脂肪酸と $\omega 3$ 系脂肪酸の食事バランスの乱れは、心・血管系機能のみならず中枢神経系の機能をも低下させ、脳の発達障害、認知症やうつ病など、様々な精神神経疾患の発症要因の一つと考えられる。

脳血管内皮細胞で同定された輸送タンパク質 (Mfsd2a) は、リゾホスファチジルコリン結合型 DHA (LPC-DHA) を特異的に脳内へ輸送する。現時点では、Mfsd2a の詳細な役割は不明であるが、血漿 LPC-DHA 量が少なく認知症発症リスクが高まること¹⁸⁾が報告されていることから、Mfsd2a による DHA の脳内への輸送増加は、認知症予防に繋がるかもしれない。また、高齢者や AD 患者の末梢血に含まれた $\omega 3$ 系脂肪酸は健常者に比べて低いことや、赤血球中 DHA 量の低い群では MRI 画像上の脳容積が小さく、認知機能テストのスコアも低値を示したこと¹⁹⁾などから、高齢者の赤血球中の DHA 値が低いことは脳の老化促進や認知症の発症と関係することが示唆される。

EPA 量は DHA 量にくらべて脳内では非常に少ないため、EPA は血液-脳関門を通過せず、その中枢に及ぼす効果は脳循環や末梢を介すると考えられていた。しかし、最近の研究では、ALA や EPA は、脳内に入ると急速に β 酸化などをうけエネルギーにかえられるため脳内にはほとんど蓄積されないが、EPA の一部はミクログリアに局在し、細胞内シグナル伝達に重要な役割を担うリン脂質へのエステル化を調節する可能性が報告

されている²⁰⁾。

4 脳における $\omega 3$ 系脂肪酸の機能・作用機序

$\omega 3$ 系脂肪酸は、胎児形成の瞬間から老化プロセスおよび脳の老化に至るまで主要な役割を果たすと思われる²¹⁾、 $\omega 3$ 系脂肪酸濃度の低下は脳機能の低下のみならず、神経変性を引き起こす一因となり得る。

Table 1 は DHA による脳機能維持・神経保護作用を、Fig. 2 は脳における $\omega 3$ 系脂肪酸の作用機序の概略を示している。最近の多くの研究から、 $\omega 3$ 系脂肪酸は中枢神経毒に対する神経保護を誘発し²²⁾、脳由来神経栄養因子 (BDNF)²³⁾ と神経新生²⁴⁾ を upregulate することが明らかにされている。以下、最近の動向について紹介する。なお、 $\omega 3$ 系脂肪酸の抗炎症作用などの詳細は文献 3), 4), 25), および 26) を参照されたい。

4・1 アミロイド β タンパク質 ($A\beta$) と $\omega 3$ 系脂肪酸

AD の発症機序として最もよく知られているのはアミロイド仮説であり、神経細胞で作られた $A\beta$ モノマーの重合体 (特に毒性の高い可溶性の $A\beta$ オリゴマー) が細胞内あるいは細胞外で炎症や酸化ストレス、さらにはアポトーシスを誘発して、シナプス伝達系や細胞機能に障害を及ぼし、記憶・記銘障害、見当識異常などをきたす、との仮説である。最近、米国食品医薬品局 (FDA) で迅速承認されて我が国でも承認審査中の ADUHELM-TM (アデユカヌマブ) は、 $A\beta$ の脳内への沈着を予防・

Table 1 $\omega 3$ 系脂肪酸 (特に DHA) による脳機能維持・神経保護作用 (文献 3), 4) より改変)

1) 記憶・学習機能の向上 機序については文献 4) を参照
2) 抗炎症作用 アラキドン酸やシクロオキシゲナーゼ (COX) 又はリポキシゲナーゼ (LOX) を介した代謝物 (PG, HETES など) の放出抑制 レゾルビン類, PD1 の産生増加, $\text{NF}\kappa\text{B}$ の産生抑制
3) Akt を介したインスリン/栄養因子増強作用
4) 脳由来神経栄養因子 (BDNF), 樹状突起棘の増加
5) 抗酸化作用 ラジカルスカベンジャーとして直接的 (?) 抗酸化酵素 (カタラーゼ, グルタチオンペルオキシダーゼ) の増加
6) 抗アポトーシス作用 PD1, 抗アポトーシスタンパクの増加, アポトーシスタンパク質の減少
7) 神経新生の充進
8) アミロイド β タンパク質の凝集抑制・解離促進
9) グルコース輸送体の増加
10) 脳血流量と糖利用の連動
11) シナプス膜流動性の改善
12) G-タンパク質との共役の増加
13) PPAR や RXR へのアゴニスト作用
14) タウタンパク質の過リン酸化抑制利用

PG, プロスタグランジン; HETES, ヒドロキシエイコサテトラエン酸; PD1, プロテクチン D1; PPAR, peroxisome proliferators-activated receptor (ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体); RXR, retinoid X receptor (レチノイド X 受容体)

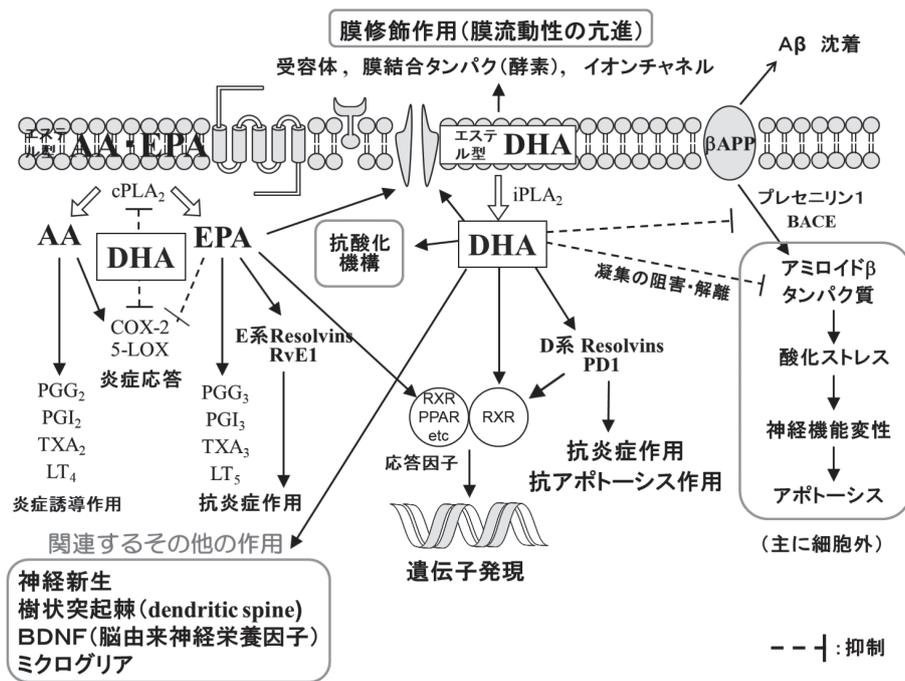


Fig. 2 ω3系脂肪酸による脳機能維持・神経保護作用機序の概略
 実線は促進作用，破線は阻害作用を示す。詳細は，本文，文献(68)を参照。

減少させることから，その臨床的有用性（臨床症状の悪化抑制）が十数年ぶりに認められた AD 治療薬である。しかしながら，治療の対象が AD の初期段階（軽度認知障害，mild cognitive impairment : MCI，および軽度認知症）の患者と限定されており，かつ非常に高価であること等から，認知症治療薬として我が国でも承認されたとしても，その汎用は難しいかもしれない。

Aβ はアミロイド前駆体タンパク質 (APP) が，β-, γ-セクレターゼにより切断されて作られる。その APP に α-セクレターゼが作用すると Aβ はつくられない。DHA とその代謝物であるプロテクチン D1 (PD1) は，α-セクレターゼを活性化して，β-, γ-セクレターゼ活性を阻害することにより，脳内の Aβ 合成を抑制する²⁷⁾。筆者らは，DHA が Aβ の重合化，特に毒性の強い Aβ オリゴマーの産生を抑制すること²⁸⁾ と，その作用機序として，Aβ 分子間でのチロシン架橋によるその重合化を阻害することを明らかにした²⁹⁾。さらに DHA は，Aβ 誘発性 AD モデルラットにおいて，脳内 Aβ 沈着抑制効果や抗酸化ストレス作用などに伴い，AD の認知機能障害を予防³⁰⁾ および改善³¹⁾ することや，赤血球による Aβ の運搬を促進することを見出した³²⁾。Zhang らによる RCT 試験³³⁾ では，MCI 高齢者に DHA 含有カプセルを 1 日あたり 2g，24 カ月間投与すると，血清中の Aβ 代謝関連マーカーである Aβ40 と APP mRNA が有意に低下し，認知機能が改善すると報告されている。

これらの所見から，DHA の服用は脳内の Aβ の沈着

を抑制して，MCI 高齢者の認知機能低下を抑制する可能性があると思われる。

4・2 ミクログリアと ω3 系脂肪酸

脳常在性ミクログリアは免疫担当細胞であり，自らが受ける応答の種類により傷害性である炎症誘発型 (M1) と保護性である抗炎症型 (M2) に分類される。この傷害性と保護性に変化する「極性変換」(M1/M2 分類) の「分子スイッチ」は明らかになっていないが，M1 には NF-κB の活性化や炎症性サイトカイン IL-1β の分泌促進に強く関与する Nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3 (NLRP3) インフラマソームなどが重要な因子であると推察されている³⁴⁾。

ω3 系脂肪酸，特に DHA は細胞膜流動性をかえることから³⁵⁾，ミクログリア細胞膜受容体応答に影響を及ぼすと考えられ，また DHA とレゾルビン D1・プロテクチン D1 は M2 を増加・活性化させて Aβ の取り込みと分解を促進し，一方では M1 の活性化を阻害して，TNF-α や IL-1β などの炎症性サイトカインの生成を抑制して炎症をやわらげる³⁶⁾。さらに，ω3 系脂肪酸は，ミクログリアの NLRP3 インフラマソームの活性化を抑制し，IL-1β 分泌を減少させて，間接的に神経炎症や慢性炎症を抑制する³⁷⁾。

最近，DHA 封入ナノ粒子をミクログリアに取り込ませて，ミクログリアの機能性を介した DHA による認知症予防・治療薬としての可能性が提唱されている³⁸⁾。

この有効性が実証されれば、 $\omega 3$ 系脂肪酸、とくにDHAによる精神・神経疾患への医療的役割が広範囲に発展する可能性を秘めている。

4・3 神経新生・脳容積と $\omega 3$ 系脂肪酸

神経幹細胞は脳機能を維持するために必要なさまざまなタイプの神経細胞に分化していく能力(多分化能)を持つ、いわゆる神経細胞の起源となる細胞である。筆者らは、DHAやEPAにより神経幹細胞からニューロンへの分化誘導が促進されることを見出し²⁴⁾、その作用機序を報告した³⁹⁾。 $\omega 3$ 系脂肪酸による神経新生促進作用が、認知機能に与える脳組織の容積に影響を及ぼすかどうかは定かではない。しかし、前述のFramingham Studyのサブ解析では、赤血球膜DHA量が多い人は、視覚的記憶、抽象的スキル、および実行機能が高く、さらに層別化解析では、赤血球膜DHA量が多い人は低い人に比べて、MRI画像解析による全皮質容積が大きいこと⁴⁰⁾、17年間の前向きコホート研究⁴¹⁾では、血漿EPA+DHAが高い人は、認知機能と内側側頭葉容積の低下が低減されて認知症リスクが低下すること、が見出されている。

4・4 ALAと精神神経疾患

我が国全体の魚消費量が低下し続けている中で、魚油の代替脂肪酸として注目されているALAは、エゴマ油や亜麻仁油に多く含まれる $\omega 3$ 系脂肪酸である。前述のように、体内に取り込まれたALAは肝臓など組織でEPAやDHAに変換されることから、ALA単独、あるいはEPAやDHAを介した多岐にわたる機能性が動物実験・疫学調査研究などで報告されている⁴²⁾。タウ蛋白は $A\beta$ と同様に主要なAD発症関連タンパク質であるが、最近の報告では、ALAはミクログリアによるタウの細胞内分解を促進して、ミクログリアの神経保護機能を増強する⁴³⁾。我が国の代表的な前向き疫学研究、the Circulatory Risk in Communities Study (CRCS-study)によると、DHA・EPAではなくALAが将来の認知症を予測する血清バイオマーカーとして特定された⁴⁴⁾。

このように、ALAはDHA・EPAの代替物質として期待され得るが、機能性やその摂取効果を解明するためのヒト介入研究はほとんど行われていない。筆者らは最近、エゴマ油(ALA約60%含有)をもちいて勤労者(平均年齢48歳)と健常在宅高齢者(平均年齢71歳)を対象として介入試験を行い、1日あたり7mL、12か月間のエゴマ油摂取により、勤労者⁴⁵⁾では赤血球膜ALAとEPAレベルの増加に伴い、うつ・やる気が改善し、健常在宅高齢者⁴⁶⁾では赤血球膜ALAと血清の抗酸化力(Biological Antioxidant Power)の増加に伴い、前頭葉機能が向上してやる気をもたらしことが示唆され

た。しかしながら、ALAをEPA・DHAの代替物質とするには、更なるヒトでの検証が必要である。

5 $\omega 3$ 系脂肪酸と血管性認知症

ADに脳卒中やVaDを合併する症例が少なからず存在することや、疫学研究からADとVaDに対する共通の危険因子があるとの報告から⁴⁷⁾、高血圧、肥満、脂質異常症などの基礎疾患は脳動脈を硬化させ、結果として脳循環不全を生じることがADの発症につながる(いわゆる“AD発症の血管仮説”)との考えも広く支持されている。 $\omega 3$ 系脂肪酸、とくにEPA摂取による虚血性心疾患への予防効果はよく知られていることから¹²⁾、AD・認知症にも予防・改善効果が期待できそうである。

6 $\omega 3$ 系脂肪酸の摂取効果

加齢動物やADモデル動物による介入試験はもとより、大規模な前向きコホート研究調査をまとめたメタ解析結果では、食(魚)、魚油、 $\omega 3$ 系脂肪酸あるいはDHA摂取によるADやMCI高齢者の認知機能低下への抑制効果や認知機能障害改善効果が報告されている。詳細は文献3, 4, 27および48を参照されたい。

ヒトを対象としたRCTsでは、前述のWHO報告やメタ解析論文^{6, 7, 49)}のように $\omega 3$ 系脂肪酸の有効性を否定する報告があり、一致した結果が得られていない。しかしながら、最近の系統的reviews^{10, 48, 50, 51)}では、今までのメタ解析では考慮されなかった様々な交絡因子を除外して残った論文を検証し、その結果、 $\omega 3$ 系脂肪酸は、加齢に伴い認知機能が低下したARCD高齢者やMCI高齢者の認知機能低下の予防・治療手段になりうる可能性を述べている。また、筆者らが健常在宅高齢者^{52, 53)}・超高齢者⁵⁴⁾を対象として行ったRCTsでも、DHAの強化食品・強化乳飲料の摂取による抗加齢性認知機能低下作用が示唆された。

何故、ヒトを対象としたRCT研究では一致した結論が得られないのだろうか。次の1)~6)の交絡因子を解析や研究計画の立案に際して考慮する必要があると提唱されている⁸⁾。1) APOEの遺伝子多型(APOE- $\epsilon 4$)、2) 食事、3) 介入期間、4) 年齢、5) 栄養、および、6) $\omega 3$ 系脂肪酸値。これらの交絡因子のうち、1)、6)について最近の動向を紹介する。

6・1 APOE遺伝子多型とDHA摂取効果

リポタンパク質の代謝などに関与するアポリポタンパク質E(APOE)は、3つの遺伝子型($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$)に規定される。そのうちAPOE $\epsilon 4$ は $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ よりも $A\beta$ との結合が弱く、APOE $\epsilon 4$ キャリアでは $A\beta$ の脳からのクリアランスが低下する⁵⁵⁾。また、APOE $\epsilon 4$ キャリアは

Table 2 島根県在住高齢者における APOEε4 頻度, 認知機能, 血中脂質との関係

	genotype		CADi 全問回答総所要時間(秒)	T-cho (mg/dL)	DHA (%)
	n	%			
APOEε4 非キャリア	318	75.7	124±3	206±2	7.9±0.1
APOEε4 キャリア	102	24.3	145±8*	210±3*	7.5±0.2*

APOE: アポリポタンパク質 E, CADi: Cognitive Assessment for Dementia, iPad version の略。文献 69) を参照, DHA: 赤血球膜ドコサヘキサエン酸, ε4: APOE 遺伝子多型 (ε2, ε3, ε4) の一つ。T-cho: 血清総コレステロール。

非キャリアに比べて魚油摂取による認知機能改善効果や, AD 発症のリスクの軽減効果が低い⁵⁶⁾。したがって, DHA による認知症予防効果は APOE 遺伝子多型に強く影響を受けることが考えられる。Table 2 は島根県在住健康高齢者における APOE 遺伝子多型の調査結果である。APOEε4 キャリアは非キャリアに比べて, 認知機能評価指数と赤血球膜 DHA レベルが低値を示し, 血清総コレステロール量は高値を示した(未発表)。APOEε4 キャリアは高齢者の約 20~25% を占めることから⁵⁷⁾ (Table 2), DHA による認知症予防効果を検討するときには, APOEε4 キャリアと非キャリアに分けて評価する必要があると思われる。

DHA 補給は, APOEε4 キャリア高齢者では低下した認知機能への改善効果はみられないが, AD を発症していない若年者の APOEε4 キャリアでは認知機能を改善する⁵⁸⁾。おそらく, 若年者の APOEε4 キャリアでは, 脳内の DHA 量が低下しているために, 補給された DHA の脳内への輸送が増加し, 認知機能にプラスに働いた可能性がある。同様に, 認知障害のない APOE-ε4 ホモ接合体では, 食事による DHA 摂取は, AD の病状に対する回復力を高め⁵⁹⁾, また, APOEε4 キャリアでは DHA を食(魚)から摂取すると有効であるが, サプリメントでの補給は無効である, との興味ある報告がある⁶⁰⁾。APOEε4 キャリアでは非キャリアと異なり, 血液脳関門の接合部における Mfsd2a を介した脳への LPC-DHA 輸送が遊離型 DHA 輸送よりも勝るために, リン脂質型(食)の DHAの方が, 遊離型(サプリメント)より強く補給による効果が発揮されたと推察される⁶¹⁾。認知症発症リスクの高い APOEε4 キャリアが認知症を予防するためには, 発症する前の早期から遊離型 DHA が多く含まれるサプリメントではなく, PC-DHA が多く含まれる食(魚)により DHA を補給することが有効であると思われる。

6・2 ω3 系脂肪酸の測定—統一した脂肪酸測定法による評価の必要性—

多くの RCT 研究では, 血中の ω3 系脂肪酸と認知機能との相関性には一貫性が認められない。これは, 脂肪

酸の測定法が統一されていないことに起因するかもしれない。赤血球膜は過去 120 日間の脂肪酸摂取量を反映するが, 血漿・血清中の脂肪酸量は数日前の摂取量を反映する⁶²⁾。また, 血中の脂肪酸量が中枢神経系の脂肪酸量を反映するかどうかは不明である⁶³⁾。これらの要因も否定的な効果をもたらす要因の一つと思われる。これらの問題を排除するために, 介入する前後の認知機能と赤血球 EPA・DHA 量の変化と両者の関連性を厳格に精査して, ω3 系脂肪酸の認知機能への効果を検討した最近の報告がある⁴⁸⁾。1146 報の RCT 研究論文を, ROBINS-E と RoB2.0 法によりバイアスのリスクを評価して, 最終的に残った 9 論文 (Table 3) について精査した結果, 魚を週 2 皿以上食べると AD の発症リスクが 30% 低下し, 認知機能の低下を防げるとしている。また, この論文では, Omega-3 index の使用を提唱している。Omega-3 index は, 採血を行わないで指先で採取した血液中の赤血球膜脂肪酸量を測定して, 全脂肪酸に対する EPA+DHA の割合を示した指数であり, 2-20% の範囲で変動し, 最適値は 8-11% とされている⁶⁴⁾。介入前後での Omega-3 index と認知機能変化との関連性を評価することは, ω3 系脂肪酸の真の効果を検証するには効果的な方法の一つであると思われる。

7 今後の展開

食品分野で注目されているテーマのひとつに腸脳相関がある。ω3 系脂肪酸摂取は腸内の短鎖脂肪酸を増加させ, 腸内細菌のうち体に良い善玉菌を増やす一方で, 悪玉菌の増殖を抑える可能性があり⁶⁵⁾, 腸脳相関を介した ω3 系脂肪酸による AD 予防・治療効果が示唆される。

メタ解析では, 高齢者が陥りやすいフレイル(衰弱)やサルコペニア(筋肉量と筋力の低下による身体機能の低下)は認知症の危険因子であり⁶⁶⁾, ω3 系脂肪酸摂取は, 抗炎症作用, インスリン抵抗性の改善作用, および筋肉でのタンパク質同化作用などを介して筋肉量, 筋力ならびに身体能力を改善して, 高齢者のサルコペニアを予防・改善する可能性が報告されている⁶⁷⁾。ω3 系脂肪酸は, フレイルやサルコペニアに陥らない安全で安価な認知症

Table 3 認知機能に及ぼす ω3 系脂肪酸摂取の影響 - 系統的レビュー (文献 48 より引用改変)

	人数 (実施国)	(年齢) 介入期間, 投与量	結果の評価
Andrieu S et al. 2017 <i>Lancet Neurol</i> 16 : 377-389	1525 (フランス・モナコ)	(70 歳以上) 36 ヶ月, 1) EPA 0.225 g + DHA 0.8 g	一般的な認知能力 : composite z score 実行機能 : DSST (WAIS-R coding)
Chiu CC et al. 2008 <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> 32 : 1538-1544.	46 (台湾)	(55-90 歳) 5.52 ヶ月, 1) DHA 0.72 g + EPA 1.08 g	一般的認知能力 : ADAS-cog.
Dretsch MN et al. 2014 <i>Mil Med</i> 179 : 396-403	78 (米国)	(平均年齢 31 歳) 2 ヶ月, 1.68 g (DHA + EPA)	一般的認知能力 : Neurocognitive Composite Index 実行機能 : Executive function
Hashimoto M et al. 2017 <i>Geriatr Gerontol Int.</i> 17 : 330-337	75 (日本)	(75 歳以上, 平均年齢 88.5 歳) 12 ヶ月, 1) 1.72 g DHA + 0.4 g EPA)	一般的認知能力 : MMSE
Hooper C et al. 2017 <i>J Nutr Health Aging</i> 21 : 988-993	183 (フランス)	(70 歳以上) 36 ヶ月, DHA 0.4 g + EPA 0.11 g	一般的な認知能力 : MMSE 実行機能 : DSST
Howe PRC et al. 2018 <i>Nutrients</i> 10 : 1413	38 (オーストラ リア)	(40-85 歳) 4.6 ヶ月, DHA 1.6 g + EPA 0.4 g	一般的な認知能力 : overall performance 実行機能 : oral TMT
Shinto L et al. 2013 <i>J Alzheimers Dis.</i> 38 : 111- 120	39 (米国)	(55 歳以上) 12 ヶ月, DHA 0.68 g + EPA 0.98 g	一般的認知能力 : ADAS-cog.
Stonehouse W et al. 2013 <i>Am J Clin Nutr.</i> 97; 1134- 1143.	176 (ニュージー ランド)	(18-45 歳) 6 ヶ月, DHA 1.16 g	一般的認知能力 : Episodic Memory Total (z- score)
Ichinose T et al. 2020 <i>J Funct Foods.</i> 74 : 104195	87 (日本)	(65 歳以上) 12 ヶ月, 1) DHA 0.30 g + EPA 0.14 g	一般的認知能力 : MMSE

ADAS-cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale; DHA, docosahexaenoic acid; DSST, Digit Symbol Substitution Test; EPA, eicosapentaenoic acid; MMSE, Mini-Mental State Examination; RCT, Randomized Controlled Trials; TMT, Tril Making Test; WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale Revised. この表は文献 48) から引用し, 一部改変を行い作成した。記載されている 9 編の RCT 論文は, 1146 編の論文をシステマティックにレビューし, 最終的に残った論文である。

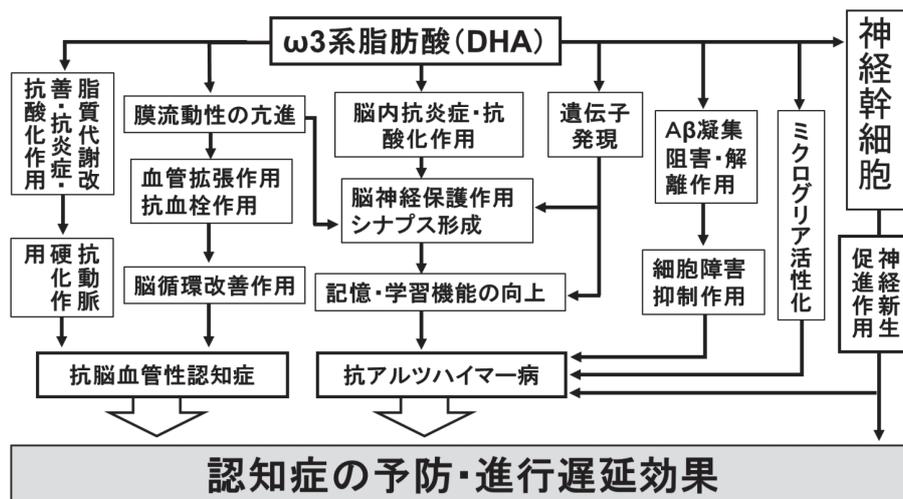


Fig. 3 ω3 系脂肪酸, 特に DHA による認知症の予防・改善効果の作用機序の概略

予防食品素材として、更なる展開が期待できると思われる。

8 おわりに

ω3系脂肪酸、とくにDHAは、脳内での抗酸化・抗炎症作用、Aβの脳内沈着阻害作用、神経新生促進作用、ミクログリアによる神経保護作用の活性化などにより、ARCD高齢者やMCI高齢者の認知機能低下を予防・改善する可能性を発揮すると思われる (Fig. 3)。認知症への進行過程は、ARCDからMCI、MCIから認知症へと一方向性であるとされていたが、最近、運動によりMCIはARCDに改善される、との報告がある (国立長寿研究センター 予防老年学研究部)。また、生活習慣病や生活習慣の是正により認知症の発症リスクは37%減る可能性がある、と報告されている²⁾。すなわち、認知症の発症リスクを低減するためには、可能な限り早期から健康的なライフスタイルを導入することである。ω3系脂肪酸を摂取することで、精神神経疾患予防・改善効果だけではなく、心血管病イベントのリスク改善効果も多々報告されている。予防医学の観点からすると、運動、趣味、社会活動などと併用しながら、ARCDが見え隠れする、できるだけ早期からω3系脂肪酸をサプリメントではなく食事 (魚) から摂取する方が認知症予防、さらには健康寿命の延長に効果的であると思われる。今後の研究の発展に期待したい。

文 献

- 朝田隆, 厚生労働科研究費補助金 認知症対策研究事業 平成23年度~平成24年度 総合研究報告書 (2013). (Asada, T. Comprehensive research report on Cognitive impairment. National Institute of Public Health. ex. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/22272>)
- Livingston, G.; Sommerlad, A.; Orgeta, V.; Costafreda, S.G.; Huntley, J. *Lancet*. **390**, 2673-2734 (2017).
- Hashimoto, M. *Nippon Rinsho* **76** (Suppl 1), 188-195 (2018).
- Hashimoto, M.; Hossain, S.; Al Mamun, A.; Matsuzaki, K.; Arai, H. *Crit. Rev. Biotech.* **37**, 579-597 (2017).
- WHO. (2019) Risk reduction of cognitive decline and dementia. Geneva, Switzerland.
- Balachandar, R.; Soundararajan, S.; Bagepally, B.S. *et al. Eur. J. Clin. Pharmacol.* **76**, 639-648 (2020).
- Brainard, J.S.; Jimoh, O.F.; Deane, K.H.O.; Biswas, P.; Donaldson, D. *et al. J. Am. Med. Dir. Assoc.* **21**, 1439-1450 (2020).
- Marti, A.; Fortique, F. *Nut. Hosp.* **36**, 939-949 (2019).
- Hosseini, M.; Poljak, A.; Braidly, N.; Crawford, J.; Sachdev, P. *Ageing Res. Rev.* **60**, 101043 (2020).
- McGrattan, A.; van Aller, C.; Narytnyk, A.; Reidpath, D.; Keage, H. *et al. Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **62**, 1838-1855 (2022).
- Burdge, G. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* **7**, 137-144 (2004).
- Itakura, H.; Yokoyama, M.; Matsuzaki, M.; Saito, Y.; Origasa, H. *et al. J. Atheroscler. Thromb.* **18**, 99-107 (2011).
- Arellanes, I.C.; Choe, N.; Solomon, V.; He, X.; Kavin, B. *et al. EBioMedicine* 102883 (2020)
- Toufeksian, M.C.; Salen, P.; Laporte, F.; Tonelli, C.; de Lorgeril, M. *J. Nutr.* **141**, 37-41 (2011).
- Hashimoto, M.; Matsuzaki, K.; Maruyama, K.; Hossain, S.; Sumiyoshi, E. *et al. Food Funct.* **13**, 2768-2781 (2022).
- Hamazaki, K.; Hamazaki, T.; Inadera, H. *Psychiatry Res.* **210**, 346-50 (2013).
- Umhau, J.C.; Zhou, W.; Carson, R.E.; Rapoport, S.I.; Polozova, A. *et al. J. Lipid Res.* **50**, 1259-1268 (2009).
- Schaefer, E.J.; Bongard, V.; Beiser, A.S.; Lamou-Fava, S.; Robins, S.J. *et al. Arch. Neurol.* **63**, 1545-1550 (2006).
- Tan, Z.S.; Harris, W.S.; Beiser, A.S.; Au, R.; Himali, J.J. *et al. Neurology* **78**, 658-664 (2012).
- Bazinet, R.P.; Metherel, A.H.; Chen, C.T.; Shaikh, S.R.; Nadjar, A. *et al. Brain Behav. Immun.* **85**, 21-28 (2020).
- Hashimoto, M.; Maekawa, M.; Katakura, M.; Hamazaki, K.; Matsuoka, Y. *J. Pharmacol. Sci.* **124**, 294-300 (2014).
- Bousquet, M.; Saint-Pierre, M.; Julien, C.; Salem, N. Jr.; Cicchetti, F.; Calon, F. *FASEB J.* **22**, 1213-1225 (2008).
- Hashimoto, M.; Inoue, T.; Katakura, M.; Tanabe, Y.; Hossain, S. *et al. Neurochem. Res.* **38**, 2124-35 (2013).
- Kawakita, E.; Hashimoto, M.; Shido, O. *Neuroscience* **139**, 991-997 (2006).
- Laye, S.; Nadjar, A.; Joffe, C.; Bazinet, R.P. *Pharmacol. Rev.* **70**, 12-38 (2018).
- Simonetto, K.; Infante, M.; Sacco, R.L.; Rundek, T.; Della-Morte, D. *Nutrients* **11**, 2279 (2019).
- Belkouch, M.; Hachem, M.; Elgot, A.; Lo-Van, A.; Picq, P.; Guichardant, M. *et al. J. Nutr. Biochem.* **38**, 1-11 (2016).
- Hashimoto, M.; Katakura, M.; Hossain, S.; Rahman, A.; Shimada, T.; Shido, O. *J. Nutr. Biochem.* **22**: 22-29 (2011).
- Hossain, S.; Hashimoto, M.; Katakura, M.; Miwa, K.; Shimada, T.; Shido, O. *J. Neurochem.* **111**, 568-579 (2009).
- Hashimoto, M.; Hossain, S.; Shimada, T.; Sugioka, K.; Yamasaki, H. *et al. J. Neurochem.* **81**, 1084-1091 (2002).
- Hashimoto, M.; Tanabe, Y.; Fujii, Y.; Kikuta, T.; Shibata, H.; Shido, O. *J. Nutr.* **135**, 549-555 (2005).
- Hashimoto, M.; Hossain, S.; Katakura, M.; Mamun, A.A.; Shido, O. *Biochim. Biophys. Acta.* **1848**, 1402-1409 (2015).
- Zhang, Y-P.; Lou, Y.; Hu, J.; Miao, R.; Fei Ma, F. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **89**, 382-388 (2018).

- 34) Piancone, F.; La Rosa, F.; Marventano, I.; Saresella, M.; Clerici, M. *Molecules* **26**, 953 (2021).
- 35) Hashimoto, M.; Hossain, S.; Shimada, T.; Shido, O. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **33**, 934-939 (2006).
- 36) Heras-Sandoval, D.; Pedraza-Chaverri, J.; Pérez-Rojas, J.M. *J. Neuroinflammation*. **13**, 61 (2016).
- 37) Yan, Y.; Jiang, W.; Spinetti, T.; Tardivel, A.; Castillo, R. *et al. Immunity* **38**, 1154-1163 (2013).
- 38) Charrière, K.; Ghzaïel, I.; Lizard, G.; Vejux, A. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 10639 (2021).
- 39) Katakura, M.; M Hashimoto, M.; Shahdat, H.M.; Gamoh, S.; Okui, T. *et al. Neuroscience* **160**, 651-660 (2009).
- 40) Tan, Z.S.; Harris, W.S.; Beiser, A.S.; Au, R.; Himali, J.J. *et al. Neurology* **78** : 658-664 (2012).
- 41) Thomas, A.; Baillet, M.; Proust-Lima, C.; Féart, C.; Foubert-Samier, A. *et al. Alzheimers Dement.* (2020) Oct 8. Online ahead of print.
- 42) Yuan, Q.; Xie, F.; Huang, W.; Hu, M.; Yan, Q. *et al. Phytother. Res.* **36**, 164-188 (2022).
- 43) Desale, S.E.; Chinnathambi, S. *Cell Adh. Migr.* **15**, 84-100 (2021).
- 44) Yamagishi, K.; Ikeda, A.; Chei, C.L.; Noda, H.; Umesawa, M. *et al., Clin. Nutr.* **36**, 793-797 (2017).
- 45) Hashimoto, M.; Matsuzaki, K.; Kato, S.; Hossain, S.; Ohno, M.; Shido, O. *Foods* **9**, 530 (2020).
- 46) Hashimoto, M.; Matsuzaki, K.; Hossain, S.; Ito, T.; Wakatsuki, H. *et al. Foods* **10**, 1130 (2021).
- 47) Kivipelto, M.; Ngandu, T.; Fratiglioni, L.; Viitanen, M.; Kåreholt, I. *et al. Arch. Neurol.* **62**, 1556-1560 (2006).
- 48) Kosti, R.I.; Kasdagli, M.I.; Kyrozi, A.; Orsini, N.; Lagiou, P. *et al. Nutr. Rev.* (2021) Oct 4 : nuab078. Online ahead of print.
- 49) Jiao, J.; Li, Q.; Chu, J.; Zeng, W.; Yang, M.; Zhu, S. *Am. J. Clin. Nutr.* **100**, 1422-36 (2014).
- 50) Vlachos, G.S.; Scarmeas, N. *Dialogues. Clin. Neurosci.* **21**, 69-82 (2019).
- 51) Thomas, A.; Baillet, M.; Proust-Lima, C.; Féart, C.; Foubert-Samier, A. *et al. Alzheimers Dement.* 2020 Oct 8. Online ahead of print.
- 52) Hashimoto, M.; Yamashita, K.; Kato, S.; Tamai, T.; Tanabe, Y. *et al. J. Aging Res. Clin. Pract.* **1**, 193-201 (2012).
- 53) Ichinose, T.; Kato, M.; Matsuzaki, K.; Tanabe, Y.; Tachibana, T. *et al. J. Funct. Foods* **74**, 104195 (2020).
- 54) Hashimoto, M.; Kato, S.; Tanabe, Y.; Katakura, M.; Mamun, A.A. *et al. Geriatr. Gerontol. Int.* **17**, 330-337 (2017).
- 55) Belloy, M.E.; Napolioni, V.; Greicius, M.D. *Neuron* **101**, 820-838 (2019).
- 56) Daiello, L.A.; Gongvatana, A.; Dunsiger, S.; Cohen, R.A.; Ott, B.R. *Alzheimers Dement.* **11**, 226-235 (2015).
- 57) Arai, H.; Yamamoto, A.; Matsuzawa, Y.; Saito, Y.; Yamada, N. *et al. J. Atheroscler. Thromb.* **14**, 167-171 (2007).
- 58) Stonehouse, W.; Conlon, C.A.; Podd, J.; Hill, S.R.; Minihane, A.M. *et al. Am. J. Clin. Nutr.* **97**, 1134-43(2013).
- 59) Sala-Vila, A.; Arenaza-Urquijo, E.M.; Sánchez-Benavides, G.; Suárez-Calvet, M.; Milà-Alomà, M. *et al. Am. J. Clin. Nutr.* **113**, 1627-1635 (2021).
- 60) Morris, M.C.; Brockman, J.; Schneider, J.A.; Wang, Y.; Bennett, D.A. *et al. JAMA.* **315**, 489-497 (2016).
- 61) Patrick, R.P. *FASEB J.* **33**, 1554-1564 (2019).
- 62) Arab L. *J. Nutr.* **133**, 925-932 (2013).
- 63) Zhang, Y.P.; Miao, R.; Li, Q.; Wu, T.; Ma, F. *J. Alzheimer's Dis.* **55**, 497-507 (2017).
- 64) von Schacky, C. *Nutrients* **13**, 1074 (2021).
- 65) La Rosa, F.; Clerici, M.; Ratto, D.; Occhinegro, A.; Licito, A. *et al. Nutrients* **10**, 1267 (2018).
- 66) Lee, C.M.; Woodward, M.; Batty, G.D.; Beiser, A.S.; Bell, S. *et al. Obes. Rev.* **21**, e12989 (2020).
- 67) Dupont, J.; Dedeyne, L.; Dalle, S.; Koppo, K.; Gielen, E. *Aging Clin. Exp. Res.* **31**, 825-836 (2019).
- 68) 橋本道男, 日本薬理学雑誌 **151**, 27-33 (2018). (Hashimoto, M. *Folia Pharmacol. Jpn.* **151**, 27-33 (2018))
- 69) 小野田慶一, 山口修平, 高次脳機能研究 **34**, 331-334 (2014). (Onoda, K. *et al. Higher Brain Function Research* **34**, 331-334 (2014))

