

生活習慣と認知症：食事と運動による認知症予防

橋 本 道 男

1. はじめに

最近の厚生労働省による全国調査の推計では、現在、我が国の高齢者の約 15% が認知症患者であり、その数は 2012 年で約 462 万人と推定され、戦後の団塊世代が後期高齢者となる 2025 年以降では益々急増すると思われる（朝田，2013）。その為に、認知症の予防・治療法の確立は急務である。わが国での血管性認知症（VaD）とアルツハイマー型認知症（AD）の認知症に占める割合は、以前は欧米に比べて VaD の割合が多かったが、生活様式の欧米化などにより脳卒中が激減する一方で、長寿化が進み、現在では逆転し、認知症患者の 65~70% は AD 罹患者と推定されている。

AD の予防・治療法の確立は容易ではないが、近年の疫学調査・介入試験の結果、食習慣や運動などの生活様式の改善が AD 発症予防につながることに、さらには血管性危険因子としての生活習慣病が AD 発症の促進因子としても考えられていることから、

以前にも増して、生活習慣の観点から認知症予防を検討する必要がある。

本稿では、最近の知見や我々の研究成果などを紹介しながら、生活習慣、とくに食生活習慣・運動による認知症予防の可能性について考察する。

2. 認知症の危険因子から捉えた VaD と AD

生活習慣病の危険因子には、悪しき生活様式に起因する高血圧症、糖尿病、脂質異常症、肥満症などがあり、これらの延長線上にあるものは動脈硬化であり、脳では脳血管障害が臓器障害として知られている。しかし、AD の病理所見と脳血管病変が併存する病態が少なからず存在することや、疫学調査研究により、これら血管性危険因子が AD 発症の促進因子として深く関与していること、などが明らかとなり、“脳血管障害を有する AD” という概念は広く受け入れられるようになった（長田，2014）。また、AD 発症の機序として最もよく知られている“アミロイド仮説”の本流には、アミロイド β タンパク質（A β ）の脳内での産生・沈着があるが、これには遺伝素因、加齢、環境因子などが関連する。ヒトの一生から AD の発症過程を考えると、成長期には遺伝素因が、退行期には環境要因がより強く働くが、環境要因は危険因子の相対危険度と暴露の時期・期間、さらには服薬の種類など、多くの要因が発症にかか

Life style and dementia: diet and exercise in the prevention of dementia

Michio Hashimoto

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]

Department of Environmental Physiology, Shimane University Faculty of Medicine (89-1 Enyacho, Izumo-shi, Shimane 693-8501)

わってくる (岩本, 2014).

3. 生活習慣病と認知症

1,449人を平均21年間にわたり追跡した縦断研究によると、中年期(40~55歳)の肥満と高血圧症、高コレステロール血症を合併した場合には、ADへのリスクが6倍以上にも上昇する(Kivipelto et al., 2005). このような観点から、降圧薬や代表的なコレステロール低下薬であるスタチンによるAD患者への介入試験が行われた。しかしながら、降圧薬によるAD予防は確証出来ず(Lithell et al., 2003), スタチンに関しても、ADを予防するとの横断研究はあるが、メタ解析では確証にいたっていない(Scott & Laake, 2001). 反対に、中年期にスタチンによるコレステロール低下治療を受けたヒトは認知症になり易い、との報告(Mielke et al., 2010)や、スタチン治療参加者の認知機能の悪化例も報告されている(King et al., 2003). 13,476人を最長23年間追跡した長期縦断研究でも、中年期の高血圧は20年後の認知機能低下に関連する一方、高齢期の高血圧と認知機能には有意な関連性はなかった(Gottesman et al., 2014). このように、ADの病理変化は中高年期に進行し、この時期の病理変化に高血圧症などの血管性危険因子が促進的に働くと考えられる(岩本, 2014). 他の生活習慣でもこのような観点でみていく必要があると思われる。

4. 食行動と認知症

わが国において、AD患者の栄養状態を精査すると、許容範囲から大きく外れた過剰な危険因子を持つ群と、欠乏の危険因子を持つ群にわかれ、カロリー過剰摂取、高コレステロール血症、肥満などの過剰は主に中年期にみられ、抗酸化ビタミンや摂取カロリーの欠乏は高齢者に多い(植木, 2011). 最近、AD患者の食行動に関する疫学調査研究に関するメタ解析結果が報告されている(Lopes da Silva et al., 2014). 724編の論文を対象にしてメタ解析を行った結果、AD患者では、血漿中の葉酸、ビタミンA、

B12、C、Eが有意な低値を示し、亜鉛とビタミンDは低下傾向を示した。また、年齢を補正したメタ解析結果では、AD患者の血漿中 ω -3系脂肪酸(Conquer et al., 2000)とセレン(Cardoso et al., 2010)が、低値を示すことが報告されている。

臨床的には、患者の食生活を調べ、個別に栄養介入をすることが重要であり、わが国ではこのような観点から行われたAD患者の食行動全体の改善を目指した行動修正療法があり、魚と野菜の摂取指導によるAD患者の認知機能低下抑制効果が報告されている(大塚, 2006).

5. 栄養素、食品、食事パターンと認知症

2000年前後から発表された多くの疫学調査研究とその後のヒト介入研究から、認知症予防・改善効果が期待できそうな栄養素、あるいは食事パターンについて、現状と将来性について概略をおこなう。

5.1. 抗酸化物質

AD発症要因の主要なタンパクであるA β は、活性酸素種(ROS)産生を促進し、細胞膜や遷移金属との相互作用により神経細胞を傷害する。外因性の抗酸化物質(ビタミンB、ビタミンC、カロテン、フラボノイド)は、フリーラジカルによる神経細胞障害を弱め、AD患者の脳で見られるA β による毒性を弱めることから、抗酸化物質による認知症予防効果に関する観察研究が行われているが、その効果の有無は相反している。また、抗酸化物質によるAD発症抑制効果に関する2つの大規模な前向き研究があるが、これらはいずれも、サプリメントでは効果がなく、食事による摂取では効果があると報告している(Engelhart et al., 2002; Morris et al., 2002). サプリメントは無効であるとした結果は、ビタミンEでの無作為抽出二重盲検ヒト試験(RCT)でも報告されている(Kang et al., 2006). しかし、別のRCTによれば、抗酸化物質の複合剤(ビタミンC、 β -カロテン、ビタミンE、セレン、亜鉛)の6年間服用によるエピソード記憶向上効果が報告されている(Kesse-Guyot et al., 2011).

神経保護作用でよく知られている天然物由来抗酸

化成分のイチョウ葉エキスによる多くの観察研究が行われている。しかしながら、メタ解析により認知機能の改善効果が報告されているものの (Weinmann et al., 2010), 全体としては認知症や AD を明確に予防するという確証は得られていない (Birks & Grimley Evans, 2009)。

また、サプリメントとしての投与で特に脂溶性ビタミン (ビタミン E, β -カロテンなど) の大量単独投与は、がん、心筋梗塞を含めたあらゆる死亡原因をも高めることが明らかになっている (Bjelakovic et al., 2007)。

これらの結果は、抗酸化物質は単体ではなく、抗酸化物質を多く含む食品、あるいはバランスの良い抗酸化物質複合剤が、認知機能の低下や認知症には有効である可能性を示唆している。

5.2. ビタミン B 群

ホモシステイン合成の補助因子として作用するビタミン B6, ビタミン B12, そして葉酸の欠乏は、ホモシステイン濃度を増加させる。ホモシステインの非生理的な増加や葉酸・ビタミン B12 欠乏は、 $A\beta$ やタウタンパク質の沈着と神経細胞死を誘発し、間接的あるいは直接的に認知機能を低下させる。ホモシステインは、動脈硬化の危険因子であり、虚血性脳卒中や白質病変の危険率を高めることなどは良く知られていることから、ホモシステインの増加は認知機能低下と認知症をもたらすと思われる。しかしながらいままでのところ、これらのビタミン補給が認知症を予防するといった確証はない。

5.3. ビタミン D

ビタミン D は、脳内のニューロンやグリア細胞、マクロファージ、髄鞘にたいして強い親和性をもつことから、認知機能などへの効果が期待されている。最近のメタ解析では、血漿中のビタミン D は、健常高齢者 (MMSE 平均 29 点) に比べて、AD 患者や軽度認知障害 (MCI) の AD 患者ではそれぞれ低値傾向 (Lopes da Silva et al., 2014), や低値 (Olde Rikkert et al., 2014) を示すことが報告されている。また、1,658 人を平均 5.6 年追跡した縦断研究では、ビタミン D 不足は認知症の危険因子の一つである可能性を示唆している (Littlejohns et al., 2014)。し

かしながら、大規模な RCT はもとより、縦断研究による検証もほとんどなく、ビタミン D による認知症・AD の予防効果を確証するためには今後さらに検討する必要がある。

5.4. 脂肪酸

観察研究の大多数は、 ω -3 系脂肪酸、特にドコサヘキサエン酸 (DHA, C22: 6n-3) による認知機能への有用性を明らかにしているが、10 報を対象としたメタ解析では、 ω -3 系脂肪酸による AD 患者の認知機能低下への遅延効果を確証していない (Mazereeuw et al., 2012)。しかしながら、2 g/日前後の DHA 服用の場合では、認知機能に障害はあるが認知症と診断できないヒトや加齢による健忘には効果がある (表 1) (Mazereeuw et al., 2012)。飽和脂肪酸やトランス脂肪酸の摂取を少なくし、多価不飽和脂肪酸を多く取ると、2 型糖尿病患者の認知機能低下が軽減することから (Devore et al., 2009)、飽和脂肪酸の過剰な摂取は認知症発症リスクを高めるかもしれない (Laitinen et al., 2006)。

ω -3 系脂肪酸による認知症予防効果に関する最近の見解については次章で紹介するが、詳細な紹介は、筆者を含めた最近の総説 (Hashimoto & Hossain, 2011; 橋本, 2014; Cederholm et al., 2013) を参照にされたい。表 1 には RCT による ω -3 系脂肪酸ヒト介入試験結果が示されている。

5.5. 複合栄養素剤

科学的検証過程ではあるが、代表的な複合栄養剤として、シナプス形成の改善を目的として作られた「Souvenaid」がある。この栄養剤は DHA 1,200 mg, エイコサペンタエン酸 (EPA, C20: 5n-3) 300 mg, リン脂質 106 mg, コリン 400 mg, ウリジン-1-リン酸 (UMP) 625 mg, ビタミン E 40 mg, セレン 60 μ g, ビタミン B12 3 μ g, ビタミン B6 1 mg, 葉酸 400 μ g を含み、最近行われた RCT では、MCI の AD 患者や超軽度認知障害者には有効である可能性を示唆している (Scheltens et al., 2012)。

5.6. カロリー制限

基礎研究では、カロリー制限は加齢に伴う認知機能の低下や神経変性疾患の予防に効果的である、との報告がなされている (Witte et al., 2009)。しかし

表 1. ω-3 系脂肪酸による認知機能向上効果と認知症予防・改善効果を検証した二重盲験法ヒト介入試験

対象と著者	人数	基礎疾患 (年齢) 介入期間, 投与量	結果
健常高齢者			
van de Rest et al. 2008	302	健常者 (66-74 歳) 26 週, 1) DHA 0.85 g+EPA 1.09 g, 2) DHA 0.18 g+EPA 0.23 g	全体では効果なし. しかし, 男性低用量群あるいは ApoE4 キャリアの低・高用量群で改善あり.
Dangour et al. 2010	867	健常者 (70-79 歳) (MMSE >24) 24 ヶ月, 1) DHA 0.5 g+EPA 0.2 g	認知機能には改善なし.
Yurko-Mauroa et al. 2010	485	健常者 (>55 歳) (MMSE >26) 24 週, 1) DHA 0.9 g	加齢に伴う認知機能低下への遅延効果あり.
Hashimoto et al. 2012	104	健常者 (>55 歳) 12 ヶ月, 1) DHA 1.7 g+EPA 0.4 g	加齢に伴う認知機能低下への遅延効果あり.
Stonehouse et al. 2013	176	健常者 (18-45 歳) 6 ヶ月, 1) DHA 1.16 g	日常的に DHA が少ない食事をしている場合, 女性ではエピソード記憶, 男性では作業記憶の改善あり.
軽度認知障害 (MCI) 高齢者			
Kotani et al. 2006	39	MCI (61-74 歳), AD (60-73 歳), VD, 脳器質性疾患 3 ヶ月, 1) DHA 0.24 g+AA 0.24 g	MCI では短期記憶・集中力が改善した. 脳器質性疾患で短期記憶・遅延記憶の改善あり.
Chiu et al. 2008	23	AD (70-78 歳), MCI (71-81 歳) 24 週, 1) DHA 0.72 g+EPA 1.08 g	全体では効果なし. しかし, MCI 群で改善あり.
Lee et al. 2013	36	MCI (>60 歳) 12 ヶ月, 1) DHA 1.3 g+EPA 0.45 g	短期記憶と作業記憶に改善効果あり.
心・血管疾患歴者			
Terano et al. 1999	20	CVD (83 歳) 12 ヶ月, 1) DHA 0.72 g	中程度の脳血管性認知機能障害者の 6 ヶ月後の HDS-R と MMSE の総合点に改善効果あり.
Andreeva et al. 2011	1,748	心・血管疾患歴者 (45-80 歳) 12 ヶ月, 1) DHA+EPA 0.6 g (n=439), 3) DHA+EPA+ビタミン B 群 (n=438)	すべてに効果なし.
Geleijnse et al. 2012	2,911	冠動脈疾患 (60-80 歳) 40 ヶ月, 1) DHA 0.16 g+EPA 0.24 g (n=726), 2) α-リノレン酸 2 g (n=727), 3) DHA 0.16 g+EPA 0.24 g+α-リノレン酸 2 g (n=719)	すべてに効果なし.
アルツハイマー病 (AD)			
Yehuda et al. 1996	100	AD (50-73 歳) 4 週, 1) α-リノレン酸 0.08 g+リノール酸 0.37 g	全体では効果なし. しかし, 気分, 協調性, 食欲, 睡眠, 帰宅能力, 記憶に改善あり.
Boston et al. 2004	19	AD (73-92 歳) 3 ヶ月, EPA 1 g	改善なし.
Freund-Levi et al. 2006	174	AD (64-86 歳) 6 ヶ月, 1) DHA 1.7 g+EPA 0.6 g	全体では効果なし. しかし, MMSE >27 の対象者で改善あり.
Quinn et al. 2010	295	AD (平均 76 歳) 18 ヶ月, 1) DHA 2 g	改善なし. しかし, ApoE-e4 キャリアでない群では mental function の低下遅延効果あり.

ながらヒト試験では, 高齢者を対象とした 1 年以上の期間を介入した報告はない. 認知症の発症に伴い体重減少が始まり, 疾患の進行と共に体重減少が速くなる (Stewart et al., 2005). 高齢者の場合は, 低栄養による影響を受ける可能性があることから, 今後は中高年者を対象とした長期にわたる介入試験の

検討が必要である.

5.7. 地中海食

食材として, 魚, オリーブ油, 野菜, 果実を豊富に含み, 少量の赤ワインを推奨する伝統的な地中海食によるヒト介入試験では, 加齢に伴う認知機能低下への遅延, MCI から AD への進展リスクの低減,

AD 発症リスクの低減など、が報告されている (Solfrizzi et al., 2011). 作用機序としては、抗酸化や抗炎症、代謝バランスの恒常性などによる VaD や認知症への保護作用が推察される (Frisardi et al., 2010). 和食と同様に、この食材は、抗酸化物質や ω -3 系脂肪酸を豊富に含むことから、認知症予防に有効であるように思われるが、ヒト介入試験報告は乏しく、更なる検証が必要である。

6. 運動と認知症予防

わが国の久山町研究をはじめとする多くの研究では、運動が認知症の有望な防御因子であることが報告され (Yoshitake et al., 1995; Lautenschlager et al., 2008), さらに以前行われたメタ解析でも、運動は VaD と AD のリスクを 40~50% 減少させることが報告されている (Aarsland et al., 2010; Hamer & Chida, 2009). しかしながら、1,731 編の論文を精査したメタ解析では、運動による認知症予防への有効

性は認められず (McDonnell et al., 2011), さらに最近、1,293 編の RCT を対象とした論文を精査し、最終的に残った 22 編の RCT についてメタ解析を行った結果では、MCI 高齢者では幾分かの効果は認められるものの、認知症患者への有効性は認められなかった (Öhman et al., 2014). 運動効果に関する論文の多くは、運動強度などの妥当性など、方法的に不十分の場合が多く、確証が得られるには更なる検証が必要である。図 1 には ω -3 系脂肪酸と有酸素運動による認知症予防効果の主なる作用機序が示されている。後述のように、両者による予防効果には共通する機序が多く、とくに脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) を介する作用には、相加・相乗効果などが期待できるかも知れない。

7. ω -3 系脂肪酸と認知症予防

ω -3 系脂肪酸による認知症予防に関する詳細な内

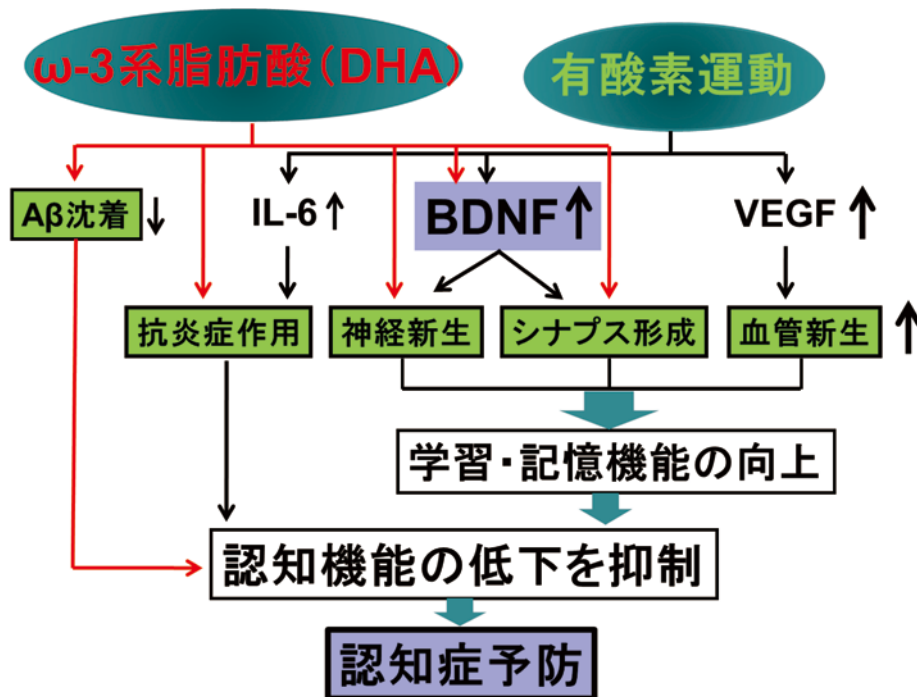


図 1. ω -3 系脂肪酸 (DHA) と有酸素運動による認知症予防の機序
BDNF: 脳由来神経栄養因子, VEGF: 血管内皮細胞増殖因子.
有酸素運動と ω -3 系脂肪酸 (主に DHA) は同じような作用機序により、加齢に伴う認知機能の低下を抑制し、認知症を予防することが示唆される。そのために、 ω -3 系脂肪酸と有酸素運動の併用は、相加・相乗効果が期待できるかもしれない。

容や文献情報等は、著者の最近の総説（橋本, 2014）を参照にされたい。この章では、 ω -3系脂肪酸とくにDHAの認知症予防の可能性について、最近の見解や我々の成果をも紹介しながら考察する。

7.1. ω -3系脂肪酸の脳での代謝と取り込み

脳の乾燥重量の約50-60%は脂質であり、脳の ω -3系脂肪酸のうちDHAは総脂肪酸の11~20%含まれるが、 α -リノレン酸(C18:3n-3)は約0.2%, EPAに至っては0.1%以下ときわめて少量しか含まれていない(Hamazaki et al., 2013)。このように脳に多く含まれるDHAは脳の正常な機能と認知機能に必須の脂肪酸であるが、その重要性にもかかわらず動物ではDHAはde novo合成されない。そのためヒトはDHAを魚介類やエゴマ油などから摂らなければならない。しかし、ヒトではエゴマ油に多く含まれる α -リノレン酸からEPAへの変換率は

5%であるが、EPAからDHAへの変換は0.5%であり、 α -リノレン酸からDHAはほとんど変換されない(Plourde & Cunnane, 2007)。そのためにヒトではDHAを主に魚介類から摂らなければならない。

血中DHAは血液脳関門を越えて脳実質に取り込まれなければならないが、またヒト血液中DHAの半減期は短時間の2分であることから(Umhau et al., 2009)、血液脳関門にはDHAにたいする特異的な取り込み機構がある、と考えられていたが不明であった。しかし最近、この機構が明らかになりつつある。これまでオーファン輸送体とされていたMfsd2aがリゾホスファチジルコリン結合型DHA(LPC-DHA)の特異的な輸送タンパク質であることが報告された(Nguyen et al., 2014)。このMfsd2aは脳血管内皮細胞だけで発現されており、Mfsd2aノックアウトマウスでは脳内DHA量が低下し、ニュー

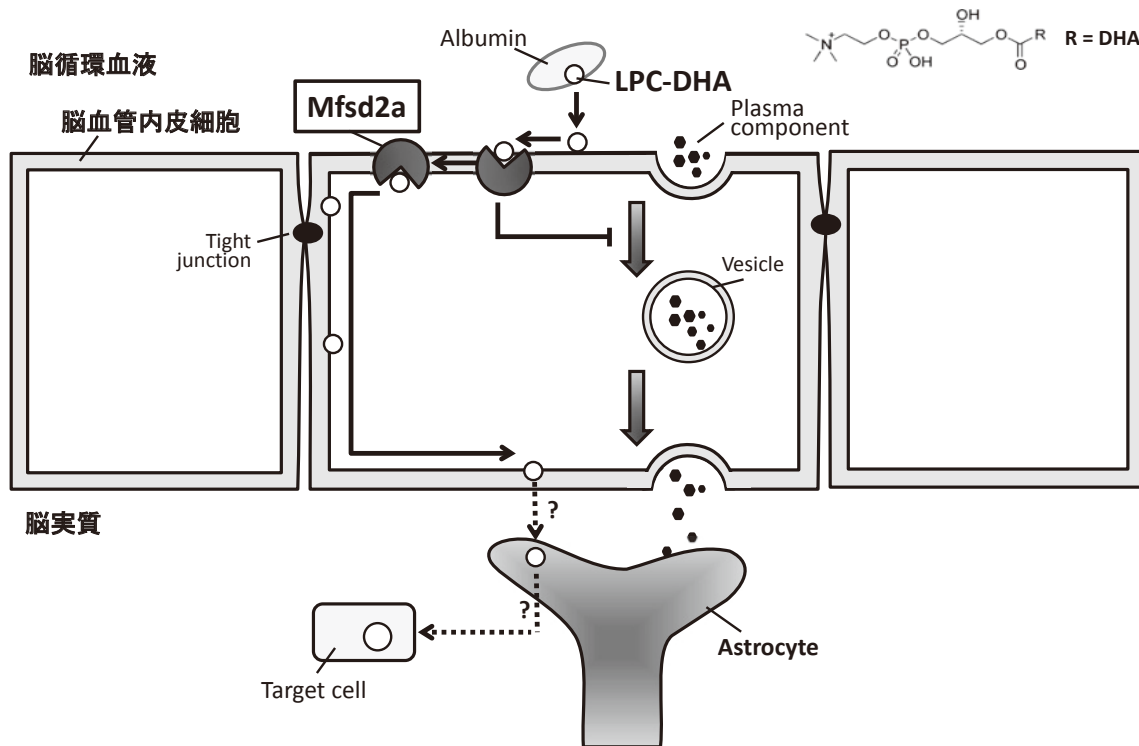


図2. 血液脳関門の血管内皮細胞に特異的に存在するドコサヘキサエン酸(DHA)輸送体タンパクMfsd2a (Betsholtz, 2014より引用改変) マウスでの検証ではあるが、輸送体タンパクMfsd2aは血液脳関門の血管内皮細胞だけに発現し、DHAを非エステル化脂肪酸の形ではなく、リゾホスファチジルコリン(LPC)の形でナトリウム依存的に輸送している(Nguyen et al., 2004)。また、このトランスポーターは血漿成分の小胞体輸送にも関与している(Ben-Zvi et al., 2014)。

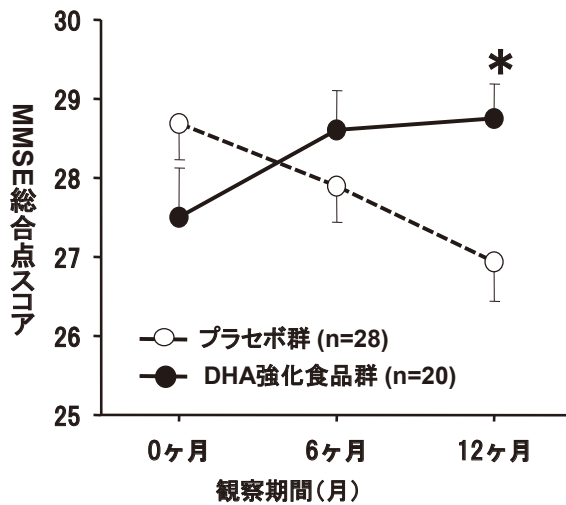
ロンの消失と脳サイズの減少、そして空間認知機能の低下が見られた。この Mfsd2a は DHA の輸送だけでなく、同時に、血管を裏打ちしている細胞を通過しての分子輸送という機能も調節していることが報告されている (Ben-Zvi et al., 2014) (図 2)。ちなみに、心血管疾患の疫学研究で著明な Framingham Study のサブ解析では、血漿リン脂質のホスファチジルコリンに結合している DHA 量が少ないと認知症の発症リスクが高まる、と報告されている (Schaefer et al., 2006)。

7.2. 疫学調査研究・ヒト介入試験と認知症

多くの横断・縦断的疫学調査研究や、同一の調査方式で行った開発途上 7 カ国での疫学調査研究 (Albanese et al., 2009)、著者らが島根県在住の健常在宅高齢者を対象として行った 4 年間のコホート研究 (Hashimoto et al., 2011) などにおいて、魚を多く摂取する高齢者は加齢に伴う認知機能の低下が遅延すること、認知症とくに AD の発症が予防される

こと、が報告されている。しかしながら少数ではあるが、これらの結果と相反する結果も報告されている。これは、脂質解析技術の施設間格差などに起因した観察研究の限界のためであるかもしれない (Morris & Tangney, 2014)。

表 1 には、健常高齢者、MCI 高齢者、AD 患者に対する ω-3 系脂肪酸による RCT ヒト介入試験の結果が示されている。わが国で行われた Kotani らによる二重盲験試験 (Kotani et al., 2006)、さらには著者らが健常在宅高齢者 (平均年齢 73 歳) を対象として行った RCT 介入試験 (Hashimoto et al., 2012) では、いずれも DHA の有効性が示されている (図 3)。一方、海外での RCT 介入試験では、層別化解析や個別の認知機能評価項目などでは、DHA 単独、あるいは DHA + EPA 混剤の効果が認められるものの、いずれも主要評価項目においては有効性が認められていない (表 1)。メタ解析でも効果の確証は得られていない (Mazereeuw, 2012)。こ



	ノンレスポonder (n = 53)	レスポonder (n = 48)	P 値
年齢	72.5 ± 7.9	70.7 ± 6.6	0.23
血清 (mg/dL)			
Albumin	4.6 ± 0.3	4.8 ± 0.5	0.02
Total C	207 ± 32	220 ± 40	0.07
LDL-C	113 ± 25	127 ± 28	0.01
赤血球膜 (mol%)			
EPA	2.6 ± 0.7	3.0 ± 1.3	0.05

図 3. DHA・EPA 強化食品に対するレスポonderにおける認知機能の変化と特性 (Hashimoto et al., 2012 より引用改変)

一年間の DHA・EPA 強化食品摂取により MMSE (Mini-mental state examination) 総合点が低下しなかった高齢者をレスポonder、低下した高齢者をノンレスポonderとした。レスポonderは 101 名中 48 名であった。レスポonderにおける MMSE の総合点の期間内推移(左図)とレスポonderの主なる特性を示す(右表)。レスポonderとノンレスポonderの基礎値を比較すると、血清アルブミン、総コレステロール、LDL コレステロール、赤血球膜 EPA 量がレスポonderで高値を示すことから、栄養状態の良い高齢者は DHA のレスポonderになり易いことが示唆される。

○：プラセボ群 (n=28), ●：DHA・EPA 強化食品群 (n=20), Total C, 総コレステロール; LDL-C, LDL-コレステロール; EPA, エイコサペンタエン酸。* p<0.05 (Mann-Whitney U test), 平均値±標準誤差

のように、観察研究と介入試験との乖離が起こる原因としては、1) 対象の年齢幅、つまり中高年で得られた観察研究結果を高齢者に適用すると誤った結果を生むことがあり、2) RCTの限界、すなわち生活習慣に関連する非薬物療法の場合には、RCTは厳格な意味では不可能である場合が多い、などが考えられる(植木, 2010)。今後このような観点を踏まえながら、更なる検討が必要である。

7.3. ω-3系脂肪酸と血管性認知症

前述のように、高血圧症、高脂血症、糖尿病、肥満などの基礎疾患が脳動脈を硬化させ、結果として

脳循環不全が生じ、ADの発症につながる事が推察されている(いわゆる“AD発症の血管仮説”)。表2にはω-3系脂肪酸による生理機能と血管性疾患予防・改善効果などが示されている。EPAとDHAを比べた場合、抗炎症・免疫調整作用、脳循環改善作用などはEPAが強いことが推察されている。ω-3系脂肪酸による酸化ストレスへの軽減作用、炎症の収束・抗炎症作用、グルコース利用の改善作用などの血管系への作用は、ADの予防・改善にもつながる。さらには、脂質代謝異常改善作用、血圧降下作用などによる脳循環への関与を考えると、中

表2. ω-3系脂肪酸の生理機能と疾病予防・効果

- 1) 脂質代謝異常改善作用
中性脂肪・総コレステロールの低下、脂肪肝・非アルコール性肝炎予防効果
- 2) 抗炎症・免疫調整作用
TXA₂・LTB₄産生抑制、サイトカイン(IL-1, IK-6, IL-8, TNFα)産生抑制、NK細胞活性抑制、レゾルビン・プロテクチン産生促進
- 3) 抗血栓作用
血小板凝集抑制、血小板粘着能の低下、赤血球膜変形能の増加、血液粘性の低下
- 4) 抗動脈硬化作用
血管内皮と白血球・血小板の相互作用の抑制、血小板由来成長因子(PDGF)産生抑制、サイトカイン発現減少、泡沫細胞形成抑制、血管内皮細胞での一酸化窒素・PGL₂産生促進
- 5) 血圧降下作用
- 6) 抗ガン(大腸がんなどの欧米型ガン)作用
- 7) 抗加齢黄斑変性症
- 8) 脳機能維持・神経疾患予防(詳細は文献、橋本道男 2014, を参照)
記憶・学習機能向上作用など
認知症、うつ病、PTSD(心的外傷後ストレス障害)など

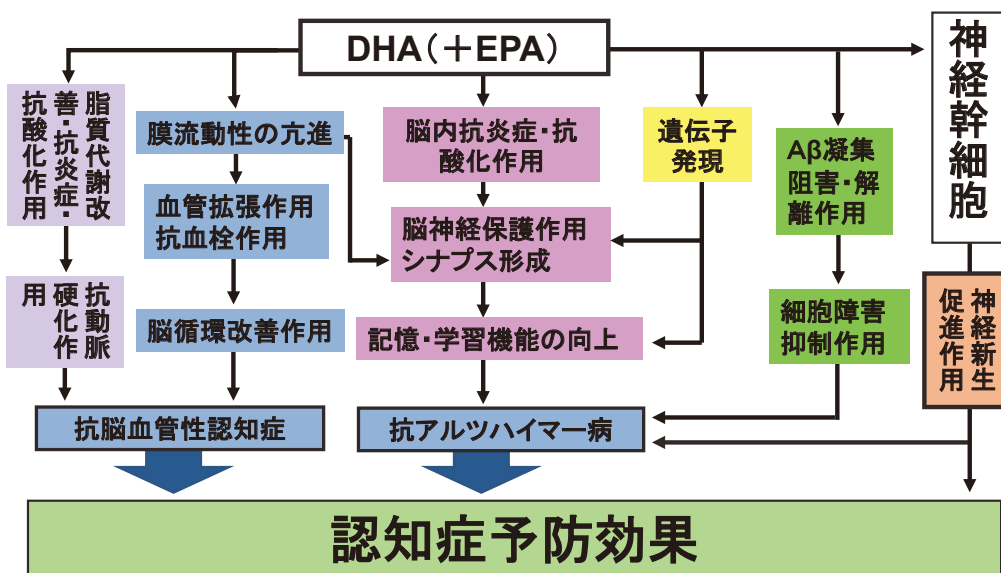


図4. ω-3系脂肪酸による認知症予防効果の概略

年期の生活習慣の乱れは VaD から AD への移行につながる可能性が高く、中年期からの魚食の奨励や ω -3 系脂肪酸の服用は AD と VaD、ひいては認知症の予防・改善につながるとされる (図 4)。

7.4. ω -3 脂肪酸による認知症・AD 予防効果の実験的背景と作用機序

ヒト試験の場合、介入期間が生存期間の 0.5~1.8% とあまりにも短期間であるが、動物実験の場合は比較的長期間にわたり介入することが出来る。最近、AD モデル動物での研究成果をメタ解析した Hooijmans らの総説がある (Hooijmans et al., 2012)。興味あることに ω -3 系脂肪酸が、 $A\beta$ の脳内での沈着を減弱させ、認知機能を改善し、海馬の神経細胞

死を抑制するのに必要な投与期間は、実験動物の生存期間の約 10~50% の投与期間である。仮にヒトの場合だと、中高年期からの長期間の介入が必要であり、認知症予防効果の確証を得るためには、出来るだけ早期からの介入が望ましいと思われる。

図 5 には DHA と EPA による脳機能維持・神経細胞保護作用の作用機序が示されている。著者らは ω -3 系脂肪酸による主なる作用機序は、1) 細胞膜流動性を変え、膜関連タンパク質、とくに G タンパク質関連受容体への作用、2) 遊離型の DHA や EPA が直接的、あるいはプロテクチン D1 (PD1) や E 系レゾルビンなどの DHA・EPA の代謝物になり、間接的に核や細胞質のタンパク質に作用する、

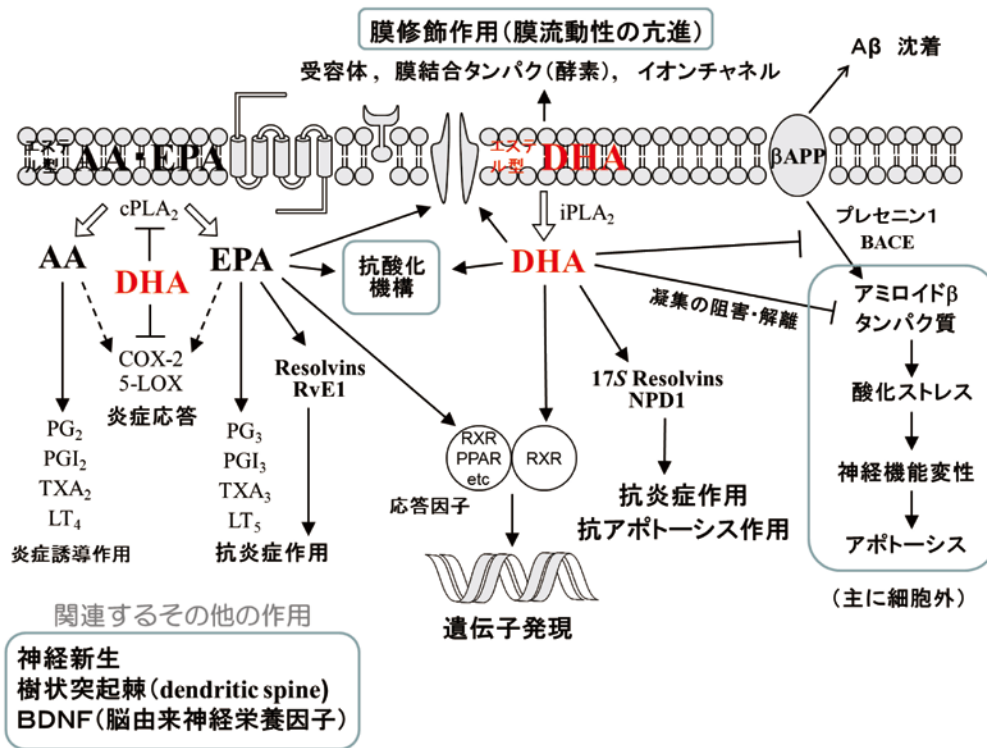


図 5. ω -3 系脂肪酸による脳機能維持・神経保護作用機序

NPD1: ニューロプロテクチン D1, RvE1: E 系レゾルビン 1, β APP: アミロイド前駆体蛋白, RXR: レチノイド X 受容体, PPAR: ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体

DHA や EPA による作用としては主に、1) 細胞膜の構成成分として作用する場合、すなわち膜の流動性を亢進させ、受容体や膜結合蛋白、イオンチャネルなどに影響を及ぼす、2) リパーゼ (LPA₂) により膜から遊離した DHA・EPA は、直接的に、あるいはさらに代謝されてニューロプロテクチン D1 やレゾルビンとなり、間接的に作用する。その他として、神経新生作用、スパインや BDNF の産生促進、さらには、アミロイド β タンパク質 ($A\beta$) の産生を阻害、あるいは解離作用などに関与して、脳機能維持や神経保護に関係する。(Hashimoto & Hossain, 2011 から引用改変)。

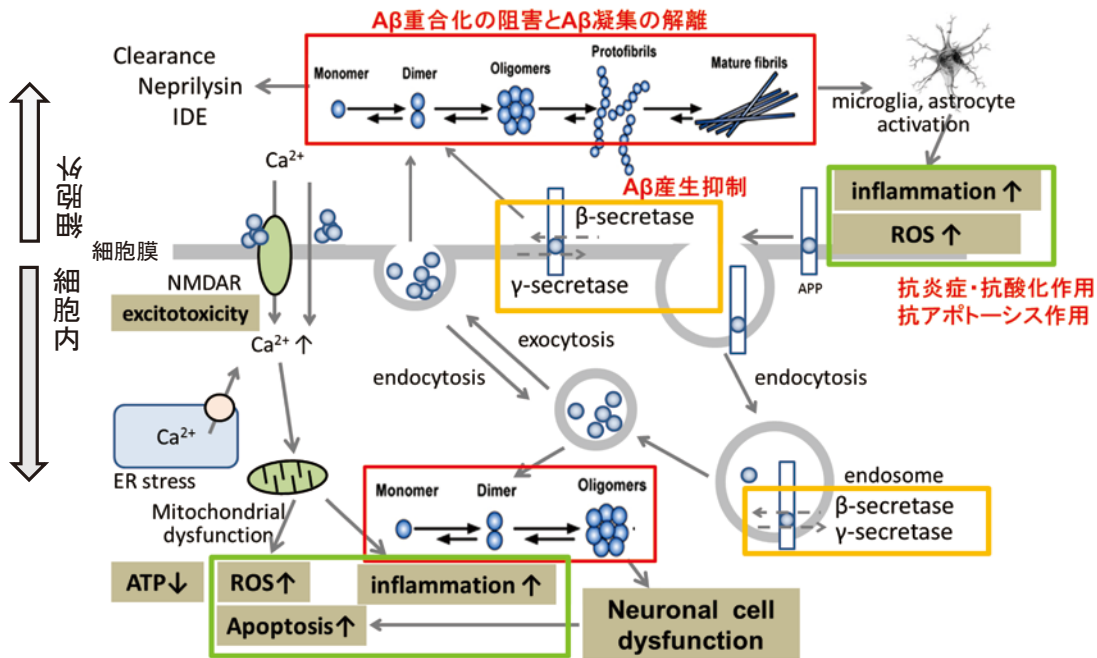


図 6. Aβ の産生・老人斑の形成経路と DHA による Aβ 誘発性神経細胞障害への抑制効果の作用機序
 APP: アミロイド前駆体タンパク, ATP: アデノシン-3-リン酸, ER: 小胞体, NMDAR: NMDA 受容体, ROS: 活性酸素種
 図中の赤枠, 緑枠, 黄枠はそれぞれ DHA による作用部位と作用内容を示している。細胞内の同色枠は同一の作用内容を示す。

と考えている。詳細は著者らの総説 (Hashimoto et al., 2011; 橋本, 2014) を参考にされたい。以下はこれらの作用に関する最近の興味ある関連研究を紹介する。

著者らは AD 発症の主要な危険因子の一つである Aβ オリゴマーの産生と Aβ による神経細胞死, そして Aβ の脳内への沈着などを抑制することなどを見出し (Hashimoto et al., 2008; Hossain et al., 2009), AD モデル動物を用いた実験ではあるが, AD の認知機能障害に対する DHA による予防 (Hashimoto et al., 2002)・改善 (Hashimoto et al., 2005) 効果の可能性を示唆した (図 6)。最近, AD 患者皮膚由来 iPS 細胞から作製した神経細胞を用いて検討した iPS 研究所からの報告では, DHA は iPS 細胞由来の神経細胞で産生された Aβ オリゴマーによる酸化ストレス誘発性神経細胞死を阻止されること, が明らかにされ (Kondo et al., 2013), ヒト iPS 細胞研究技法により, DHA による AD 予防効果の可能性が実証された。

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 (分化誘導能) を持つ, いわゆる神経細胞の親となる細胞である。著者らは, DHA や EPA による神経幹細胞からニューロンへの分化誘導を促進する神経新生促進作用を見出し (Kawakita et al., 2006), その作用機序として DHA は, Hes1 を抑制して p27kip 発現を増加させることにより細胞周期を停止させて神経幹細胞のニューロンへの分化を促進すること, を報告した (Katakura et al., 2009) (図 7)。魚を多く摂取したヒトでは大脳辺縁皮質の灰白質が増大し (Conklin et al., 2007), また, 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多いことが見出されている (Tan et al., 2012)。DHA による神経新生促進作用は, 「神経再生補助剤」として, 加齢に伴う脳機能の低下や AD のみならず,

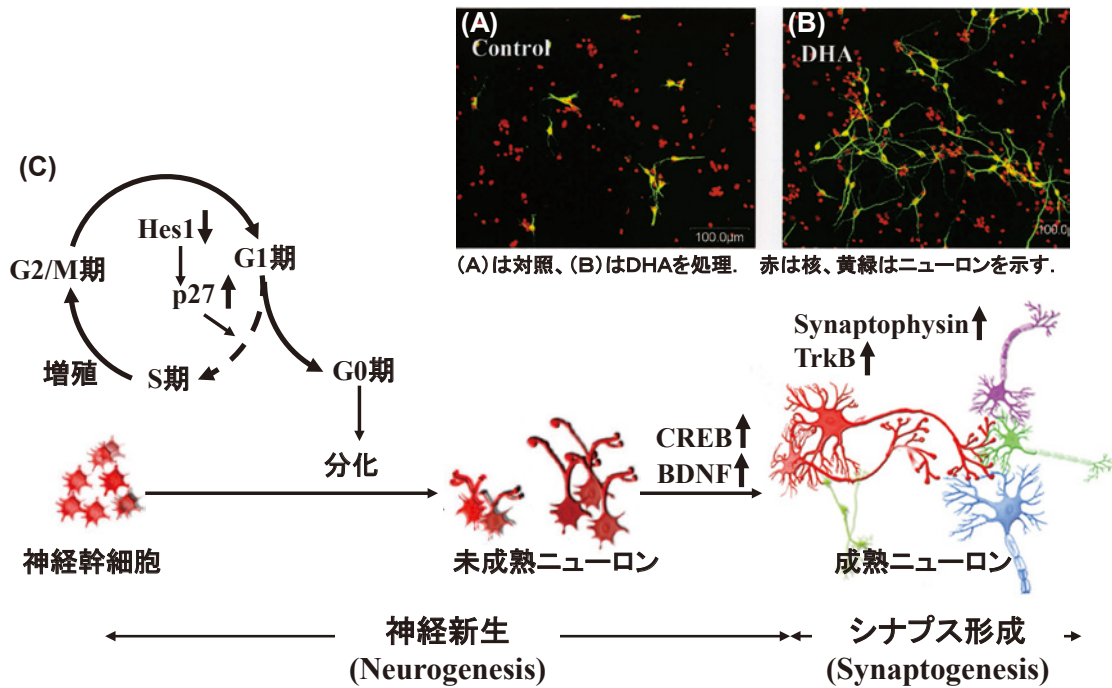


図7. DHAによる神経新生作用とその機序

ラット胎児脳から神経幹細胞を単離・培養し、神経幹細胞をDHA存在下で培養すると、数日後にニューロンへの分化と軸索の伸長が促進する(B)。 (A)はコントロールである。(C)はDHAによる神経幹細胞から神経細胞への分化誘導作用の作用機序を表している。DHAは塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス (bHLH) 発現を抑制し、脳由来栄養因子 (BDNF) などを増加させて神経新生 (Neurogenesis) を促進し、さらにはシナプトファイシンなどを増加させてシナプス形成 (Synaptogenesis) を促す。(Kawakita et al., 2006 と Katakura et al., 2009 から引用改変)

認知機能の低下を伴うさまざまな精神神経疾患への予防効果や脳領域での再生医療への応用が期待できる可能性を秘めている。

Freund-Leviらは、MMSEが15~30点の40名を対象として、DHAが多く含まれるDHA・EPA混剤(DHA 430 mg, EPA 150 mg)を服用させ、6ヶ月後に血漿・脳脊髄液中の脂肪酸と抗炎症・ADバイオマーカーを測定した。その結果、血漿・脳脊髄液中のEPA・DHA量が増加し、脳脊髄液中DHA量は、同じ脳脊髄液中の抗炎症マーカーである2型の可溶性IL-1受容体(sIL-1RII)と正の相関を示し、ADのバイオマーカーであるタウ蛋白とは逆相関を示した(Freund-Levi et al., 2014)。彼らが以前行ったOmegaAD studyでは、DHA・EPA混剤(DHA 1,700 mg, EPA 600 mg)によるAD予防効果は超軽度認知障害患者(MMSE >27)には有効であるが、認知症患者には効果が認められなかった(Freund-Levi

et al., 2006)。今回の成果は、脳脊髄液中のDHA量が一定以上なければADや炎症への効果は期待できないことを示唆し、脳脊髄液中のDHA量はADのバイオマーカーになりうるかもしれない。

従来からよく知られている ω -3系脂肪酸による抗炎症作用については、遊離型のDHAやEPAがアラキドン酸カスケードを阻害し、炎症誘発物質のトロンボキサン A_2 やロイコトリエンの産生を拮抗的に阻害することで抗炎症作用を発揮する。さらに最近では、 ω -3系脂肪酸の代謝物であるE系・D系レゾルビンやプロテクチンD1などは、それぞれ、炎症の収束を促進する新しいタイプの抗炎症メディエーターや神経保護作用物質として注目されており、DHAやEPAはこれら代謝物質を介してADや脳血管性認知症の発症・進行を防御する可能性も推察されている(Bazan et al., 2011)。総じて、DHAからドコサノイドへの変換は、アラキドン酸(ARA,

C20: 4n-6)・EPA から各種エイコサノイドへの変換に比べて弱いことから、ドコサノイドによる神経保護作用は生理的条件化ではなく病態下で発揮するかもしれない。

8. おわりに

DHA+EPA,あるいは魚食による認知症予防効果に関して、大半の疫学調査研究では肯定的な報告であるが、僅かではあるが否定的な報告もある。この背景には疫学研究の限界がある。たとえば、魚をあまり食べないヒトは認知症が発症する前に心血管性疾患で死亡する、とも考えられる。RCT ヒト介入試験に至っては ω -3系脂肪酸による効果については、まだまだ決定的な確証に至っていない。表1にはRCTsが示されているが、これらから見出されるRCTの問題点としては、投与期間が短い、DHA投与量がまちまちである、治験者のDHA基礎値の違い、などが浮かび上がってくる。生活習慣病の危険因子は認知症・AD・VaDの危険因子とも重複することから、中高年者からの規則正しい生活習慣は、認知症の予防につながる(図4)。また、筆者らの経験では、DHAの摂取量は最低でも1g/日は必要だと考えている。

ω -3系脂肪酸単独での介入よりも、抗酸化物質やビタミン類との複合、さらには運動の併用が認知症予防にはより効果的と思われる。その意味でも、2013年末現在で、微量栄養素や ω -3系脂肪酸、運動と認知症予防に関する17編のヒト介入試験が継続中であり(Mi et al., 2013)、その成果発表が待たれる。

謝 辞

本総説において記載した著者らの研究の一部は、文部科学省の日本学術振興会科学研究費補助金(19500324, 23500955 橋本道男)、島根大学研究機構戦略的研究推進経費により行われた。また、本総説で紹介した著者らの研究は、島根大学医学部生理学講座環境生理学の紫藤 治教授、片倉賢紀助教、島

根大学研究機構総合科学研究支援センター田邊洋子技術専門職員、Jahangirnagar 大学(バングラデシュ, ダッカ)分子生物学講座 Hossain Shahdat 教授、島根大学医学部加藤節司臨床教授、島根県立大学看護学部山下一也教授など、多くの共同研究者とともに実施されたものであり、関係各位に深謝申し上げます。

文 献

- Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Barberger-Gateau P, Fezeu L, Hercberg S, Galan P (2011) Cognitive function after supplementation with B vitamins and long-chain omega-3 fatty acids: ancillary findings from the SU.FOL.OM3 randomized trial. *Am J Clin Nutr* 94: 278-286
- Aarsland D, Sardaahaee FS, Anderssen S, Ballard C; Alzheimer's Society Systematic Review group (2010) Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review. *Aging Ment Health* 14: 386-395
- Albanese E, Dangour AD, Uauy R, Acosta D, Guerra M, Guerra SS, Huang Y, Jacob KS, de Rodriguez JL, Noriega LH, Salas A, Sosa AL, Sousa RM, Williams J, Ferri CP, Prince MJ (2009) Dietary fish and meat intake and dementia in Latin America, China, and India: a 10/66 Dementia Research Group population-based study. *Am J Clin Nutr* 90: 392-400
- 朝田 隆 (2013) 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
- Bazan NG, Molina MF, Gordon WC (2011) Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: significance in aging, neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases. *Annu Rev Nutr* 31: 321-351
- Ben-Zvi A, Lacoste B, Kur E, Andreone BJ, Maysnar Y, Yan H, Gu C (2014) Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature* 509: 507-511
- Betsholtz C (2014) Physiology: Double function at the blood-brain barrier. *Nature* 509: 432-433
- Birks J, Grimley Evans J (2009) Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 21(1): CD003120
- Boston PF, Bennett A, Horrobin DF, Bennett CN (2004) Ethyl-EPA in Alzheimer's disease—a pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 71: 341-346
- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C

- (2007) Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention : systematic review and meta-analysis. *JAMA* 28 : 842-857
- Cardoso BR, Ong TP, Jacob-Filho W, Jaluul O, Freitas MI, Cozzolino SM (2010) Nutritional status of selenium in Alzheimer's disease patients. *Br J Nutr* 103 : 803-806
- Cederholm T, Salem N Jr, Palmblad J (2013) ω -3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans. *Adv Nutr* 4 : 672-676
- Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, Stewart R, Huang SY (2008) The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment : a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32 : 1538-1544
- Conklin SM, Gianaros PJ, Brown SM, Yao JK, Hariri AR, Manuck SB, Muldoon MF (2007) Long-chain omega-3 fatty acid intake is associated positively with corticolimbic gray matter volume in healthy adults. *Neurosci Lett* 421 : 209-212
- 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
- Dangour AD, Allen E, Elbourne D, Fasey N, Fletcher AE, Hardy P, Holder GE, Knight R, Letley L, Richards M, Uauy R (2010) Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people : a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 91 : 1725-1732
- Devore EE, Stampfer MJ, Breteler MM, Rosner B, Kang JH, Okereke O, Hu FB, Grodstein F (2009) Dietary fat intake and cognitive decline in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32 : 635-640
- Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM (2002) Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 287 : 3223-3229
- Fréund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J (2006) Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease : Omegad Study : A randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 63 : 1402-1408
- Fréund-Levi Y, Vedin I, Cederholm T, Basun H, Faxén Irving G, Eriksdotter M, Hjorth E, Schultzberg M, Vessby B, Wahlund LO, Salem N Jr, Palmblad J (2014) Transfer of omega-3 fatty acids across the blood-brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease : the OmegAD study. *J Intern Med* 275 : 428-436
- Frisardi V, Panza F, Seripa D, Imbimbo BP, Vendemiale G, Pilotto A, Solfrizzi V (2010) Nutraceutical properties of Mediterranean diet and cognitive decline : possible underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis* 22 : 715-740
- Geleijnse JM, Giltay EJ, Kromhout D (2012) Effects of n-3 fatty acids on cognitive decline : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in stable myocardial infarction patients. *Alzheimers Dement* 8 : 278-287
- Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, Coresh J, Knopman D, Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, Wruck LM, Mosley TH (2014) Midlife Hypertension and 20-Year Cognitive Change : The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. *JAMA Neurol* 2014 Aug 4, doi : 10.1001/jamaneurol.2014.1646
- Hamazaki K, Hamazaki T, Inadera H (2013) Abnormalities in the fatty acid composition of the postmortem entorhinal cortex of patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Psychiatry Res* 210 : 346-350
- Hamer M, Chida Y (2009) Physical activity and risk of neurodegenerative disease : a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 39 : 3-11
- Hashimoto M, Hossain S, Shimada T, Sugioka K, Yamasaki H, Fujii Y, Ishibashi Y, Oka J, Shido O (2002) Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats. *J Neurochem* 81 : 1084-1091
- Hashimoto M, Tanabe Y, Fujii Y, Kikuta T, Shibata H, Shido O (2005) Chronic administration of docosahexaenoic acid ameliorates the impairment of spatial cognition learning ability in amyloid beta-infused rats. *J Nutr* 135 : 549-555
- Hashimoto M, Shahdat HM, Yamashita S, Katakura M, Tanabe Y, Fujiwara H, Gamoh S, Miyazawa T, Arai H, Shimada T, Shido O (2008) Docosahexaenoic acid disrupts in vitro amyloid beta(1-40) fibrillation and concomitantly inhibits amyloid levels in cerebral cortex of Alzheimer's disease model rats. *J Neurochem* 107 : 1634-1646
- Hashimoto M, Hossain S (2011) Neuroprotective and ameliorative actions of polyunsaturated fatty acids against neuronal diseases : beneficial effect of docosahexaenoic acid on cogni-

- tive decline in Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci* 116 : 150-162
- Hashimoto M, Yamashita K, Kato S, Tamai T, Tanabe Y, Mitarai M, Matsumoto I, Ohno M (2012) Beneficial effects of daily dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on age-related cognitive decline in elderly Japanese with very mild dementia : A 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Aging Res & Clin Practice* 1 : 193-201
- 橋本道男 (2014) ω3系脂肪酸と認知機能. *日本臨床* 72 : 648-649
- Hooijmans CR, Pasker-de Jong PC, de Vries RB, Ritskes-Hoitinga M (2012) The effects of long-term omega-3 fatty acid supplementation on cognition and Alzheimer's pathology in animal models of Alzheimer's disease : a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 28 : 191-209
- Hossain S, Hashimoto M, Katakura M, Miwa K, Shimada T, Shido O (2009) Mechanism of docosahexaenoic acid-induced inhibition of in vitro Abeta1-42 fibrillation and Abeta1-42-induced toxicity in SH-S5Y5 cells. *J Neurochem* 111 : 568-579
- 岩本俊彦 (2014) 生活習慣病における認知症予防 (総説). *日本臨床* 72 : 612-617
- Kang JH, Cook N, Manson J, Buring JE, Grodstein F (2006) A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med* 166 : 2462-2468
- Katakura M, Hashimoto M, Okui T, Shahdat HM, Matsuzaki K, Shido O (2013) Omega-3 Polyunsaturated fatty acids enhance neuronal differentiation in cultured rat neural stem cells. *Stem Cells International* 2013 : 490476
- Kawakita E, Hashimoto M, Shido O (2006) Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo. *Neuroscience* 139 : 991-997
- Kesse-Guyot E, Fezeu L, Jeandel C, Ferry M, Andreeva V, Amieva H, Hercberg S, Galan P (2011) French adults' cognitive performance after daily supplementation with antioxidant vitamins and minerals at nutritional doses : a post hoc analysis of the Supplementation in Vitamins and Mineral Antioxidants (SU.VI.MAX) trial. *Am J Clin Nutr* 94 : 892-899
- King DS, Wilburn AJ, Wofford MR, Harrell TK, Lindley BJ, Jones DW (2003) Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy* 23 : 1663-1667
- Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A (2005) Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 62 : 1556-1560
- Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, et al (2013) Modeling Alzheimer's disease with ipscs reveals stress phenotypes associated with intracellular Abeta and differential drug responsiveness. *Cell Stem Cell* 12 : 487-496
- Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, Sakakibara M, Yoshimoto T, Guo J, Yamashima T (2006) Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 56 : 159-164
- Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, Helkala EL, Uusitalo U, Viitanen M, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M (2006) Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease : a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22 : 99-107
- Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP (2008) Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease : a randomized trial. *JAMA* 300 : 1027-1037
- Lee LK, Shahar S, Chin AV, Yusoff NA (2013) Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI) : a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 225 : 605-612
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A ; SCOPE Study Group (2003) The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) : principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 21 : 875-886
- Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, Fried L, Kestenbaum BR, Kuller LH, Langa KM, Lopez OL, Kos K, Soni M, Llewellyn DJ (2014) Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 83 : 920-928
- Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, Sijben J, Groenendijk M, Stijnen T (2014) Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease : Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 10 : 485-502
- Mazereeuw G, Lanctôt KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N (2012) Effects of ω-3 fatty acids on cognitive performance : a meta-analysis. *Neurobiol Aging* 33 : 1482.e17-29

- McDonnell MN, Smith AE, Mackintosh SF (2011) Aerobic exercise to improve cognitive function in adults with neurological disorders : a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 92 : 1044-1052
- Mi W, van Wijk N, Cansev M, Sijben JW, Kamphuis PJ (2013) Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. *Nutrition* 29 : 1080-1089
- Mielke MM, Zandi PP, Shao H, Waern M, Östling S, Guo X, Björkelund C, Lissner L, Skoog I, Gustafson DR (2010) The 32-year relationship between cholesterol and dementia from midlife to late life. *Neurology* 75 : 1888-1895
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Wilson RS, Scherr PA (2002) Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 287 : 3230-3237
- Morris MC, Tangney CC (2014) Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiol Aging* 35 Suppl 2 : S59-64
- 長田 乾 (2014) アルツハイマー病と血管認知症 (総説). *日本臨床* 72 : 618-630
- Nguyen LN, Ma D, Shui G, Wong P, Cazenave-Gassiot A, Zhang X, Wenk MR, Goh EL, Silver DL (2014) Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. *Nature* 509 : 503-506
- Öhman H, Savikko N, Strandberg TE, Pitkälä KH (2014) Effect of Physical Exercise on Cognitive Performance in Older Adults with Mild Cognitive Impairment or Dementia : A Systematic Review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 38 : 347-365
- Olde Rikkert MG, Verhey FR, Sijben JW, Bouwman FH, Dautzenberg PL, Lansink M, Sipers WM, van Asselt DZ, van Hees AM, Stevens M, Vellas B, Scheltens P (2014) Differences in nutritional status between very mild Alzheimer's disease patients and healthy controls. *J Alzheimers Dis* 41 : 261-271
- 大塚美恵子 (2006) 食事・栄養. *CURRENT THERAPY* 24 : 273-277
- Plourde M, Cunnane SC (2007) Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults : implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab* 32 : 619-634
- Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Galvin JE, Emond J, Jack CR Jr, Weiner M, Shinto L, Aisen PS (2010) Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease : a randomized trial. *JAMA* 304 : 1903-1911
- Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, Tucker KL, Kyle DJ, Wilson PW, Wolf PA (2006) Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease : the Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 63 : 1545-1550
- Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Swinkels SH, Stam CJ, de Waal H, Wurtman RJ, Wieggers RL, Vellas B, Kamphuis PJ (2012) Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease : results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis* 31 : 225-236
- Scott HD, Laake K (2001) Statins for the prevention of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. Update in : *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2) : CD003160
- Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, Pilotto A (2011) Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention : the current evidence. *Expert Rev Neurother* 11 : 677-708
- Stewart R, Masaki K, Xue QL, Peila R, Petrovitch H, White LR, Launer LJ (2005) A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia : the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol* 62 : 55-60
- Stonehouse W, Conlon CA, Podd J, Hill SR, Minihane AM, Haskell C, Kennedy D (2013) DHA supplementation improved both memory and reaction time in healthy young adults : a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 97 : 1134-1143
- Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, Au R, Himali JJ, Debette S, Pikula A, Decarli C, Wolf PA, Vasan RS, Robins SJ, Seshadri S (2012) Red blood cell ω -3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology* 78 : 658-664
- Terano T, Fujishiro S, Ban T, Yamamoto K, Tanaka T, Noguchi Y, Tamura Y, Yazawa K, Hirayama T (1999) Docosahexaenoic acid supplementation improves the moderately severe dementia from thrombotic cerebrovascular diseases. *Lipids* 34 : S345-S346
- 植木 彰 (2010) 認知症とその予防・進行抑制. *Functional Food* 3 : 188-196
- 植木 彰 (2011) 生活習慣によるアルツハイマー病の予防. *日本予防医学会雑誌* 6 : 117-123
- Umhau JC, Zhou W, Carson RE, Rapoport SI, Polozova A, Demar J, Hussein N, Bhattacharjee AK, Ma K, Esposito G, Majchrzak S, Herscovitch P, Eckelman WC, Kurdziel KA, Salem N Jr (2009) Imaging incorporation of circulating docosahexaenoic acid into the human brain using positron emission

- tomography. *J Lipid Res* 50 : 1259-1268
- van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, van Staveren WA, Dullemeijer C, Oudekerk MG, Beekman AT, de Groot CP (2008) Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects : a randomized, controlled trial. *Neurology* 71 : 430-438
- Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, Vauth C, Willich SN (2010) Effects of Ginkgo biloba in dementia : systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 10 : 14
- Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A (2009) Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 : 1255-1260
- Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI (1996) Essential fatty acids preparation (SR-3) improves Alzheimer's patient quality of life. *Int J Neurosci* 87 : 141-149
- Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiya K, Kawano H, Ueda K, et al (1995) Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population : the Hisayama Study. *Neurology* 45 : 1161-1168
- Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, Salem N Jr, Stedman M ; MIDAS Investigators (2010) Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimer's Dement* 6 : 456-464

Life style and dementia : diet and exercise in the prevention of dementia

Michio Hashimoto

Department of Environmental Physiology, Shimane University Faculty of Medicine

The prevention of dementia is a growing public health concern. Epidemiological data indicate a protective role of certain micronutrients (the anti-oxidant vitamins C and E, flavonoids, ω -3 fatty acids, vitamin D) and exercise in the age-related cognitive decline and dementia. However, many of the results obtained by interventions tested in randomized control trials (RCTs) are conflicting with observational evidence. This paper is outlined the relevance of cognitive function, micronutrients and exercise, and after that review the possibility of preventive effects of ω -3 fatty acids, especially docosa-hexaenoic acid, in the prevention of dementia.

Address correspondence to Dr. Michio Hashimoto, Department of Environmental Physiology, Shimane University Faculty of Medicine (89-1 Enyacho, Izumo-shi, Shimane 693-8501)