

DHAによる脳機能維持作用と 医療応用

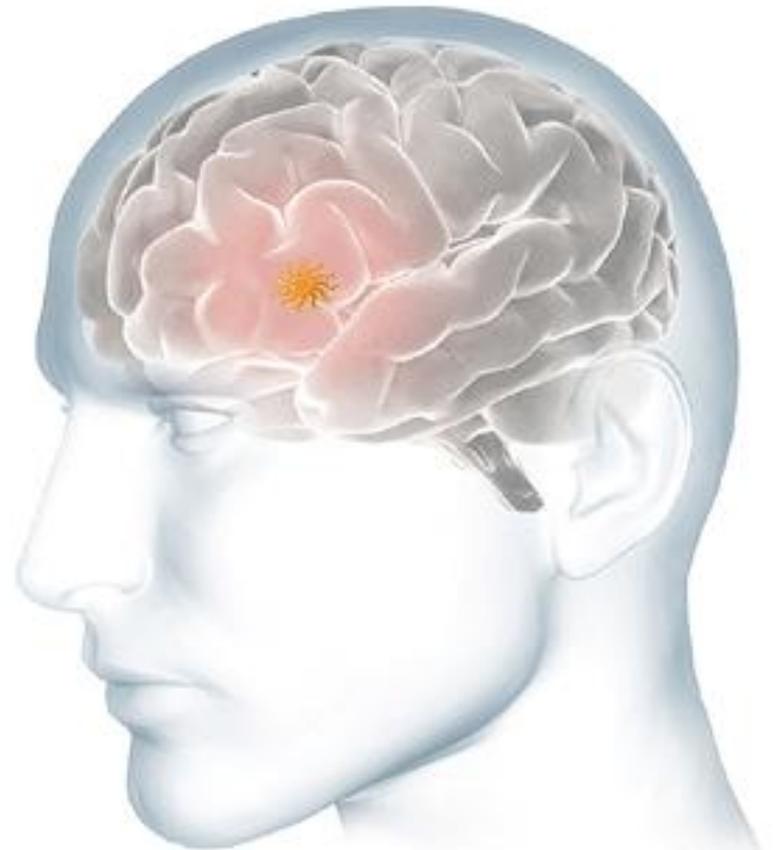
位置図



島根大学医学部生理学講座環境生理学
橋本道男

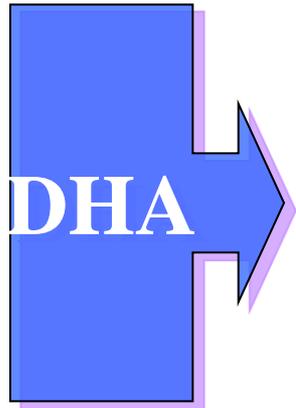


元旦の出雲大社



第2回 機能油脂懇談会(第13回CLA懇話会) (霧島市、10月1日、2011年)

ドコサヘキサエン酸(DHA)は脳の栄養源



脳の総脂質の
12~16%



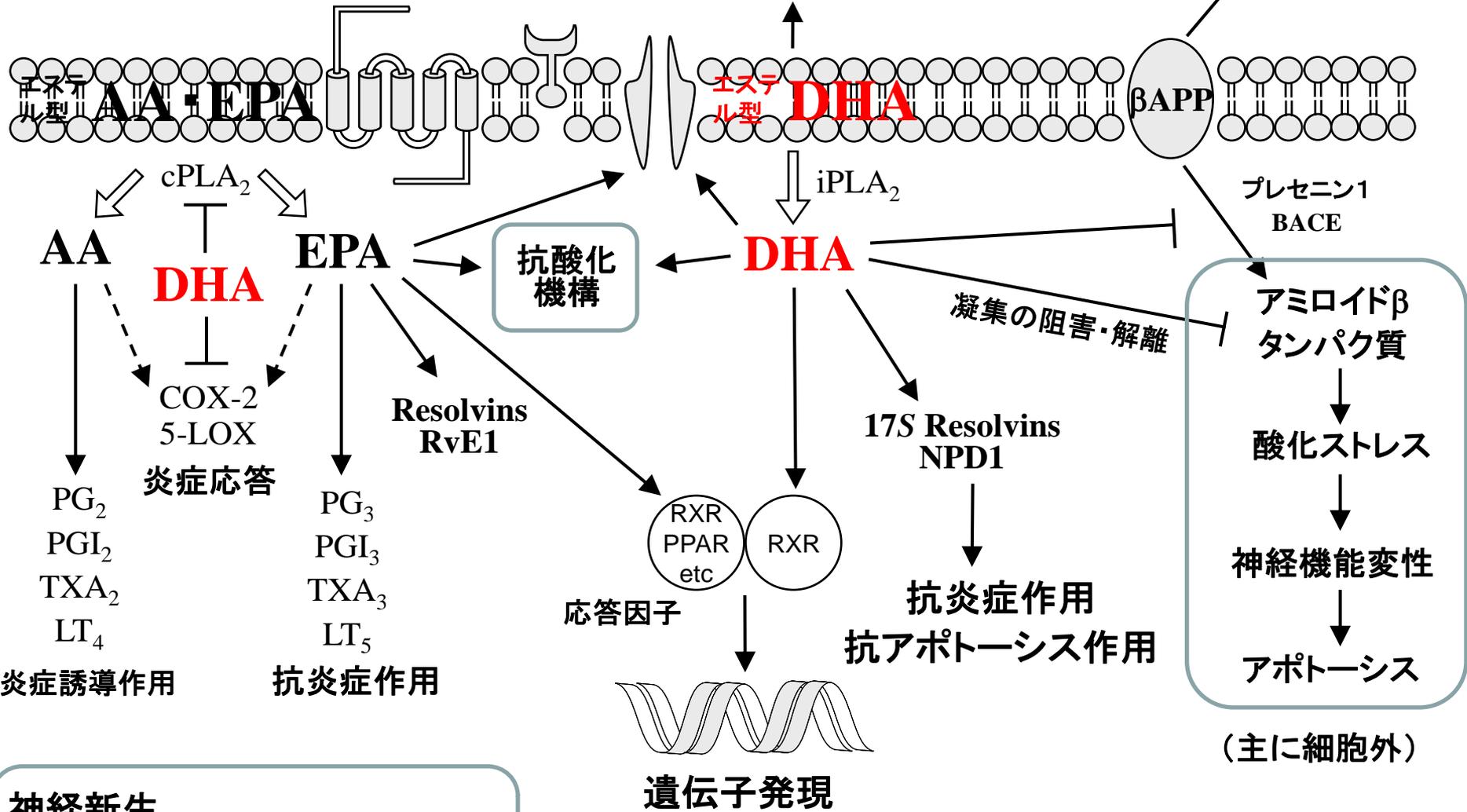
成人ではDHA供給の影響を受けるか？

- 1) アルツハイマー病患者の海馬DHA量は減少している
(Soderberg M., et al., Lipids 1991)
- 2) n-3系脂肪酸欠乏ラットでは記憶・学習機能が低下する
(Okuyama H., et al., J. Neurochem. 1997)

脳機能を正常に保つにはDHAの供給は必要である

膜修飾作用(膜流動性の亢進)

受容体, 膜結合タンパク(酵素), イオンチャネル



神経新生
樹状突起棘 (dendritic spine)
BDNF (脳由来神経栄養因子)

DHAによる脳機能維持・神経保護作用

脳疾患克服の重要性

介護保険利用者

基礎疾患

身体不自由：脳卒中、骨粗しょう症、パーキンソン病

認知症：アルツハイマー病、脳血管性認知症

ほとんどが脳疾患に関係

特に後期高齢者(75歳以降)が問題

予防が大切

生活習慣の改善が最も重要

認知症は予防・改善できるか？

認知症

脳血管性認知症

脳血管性疾患

アルツハイマー型
認知症

生活習慣病

久山町研究(1961年から開始～)

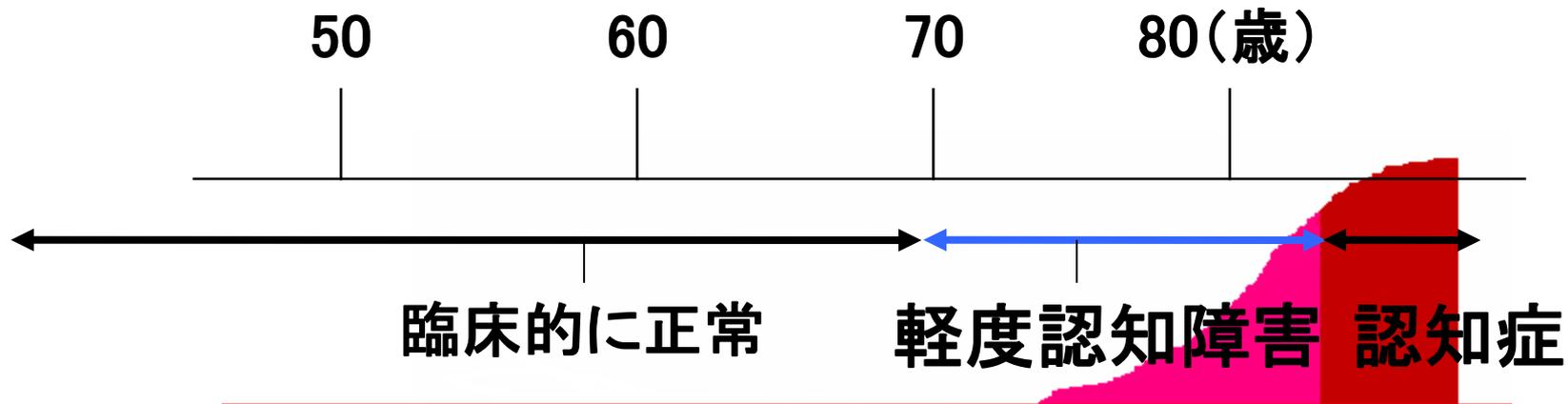
65歳以上の約10%が認知症
その内の約70%がアルツハイマー病

160万人、2015年には250万人に急増

認知症の病型別有病率の経年変化
久山町男女、65歳以上、性・年齢調整



アルツハイマー病の発症と進行過程



神経原線維変化

神経細胞脱落・シナプス障害

遺伝的因子

加齢

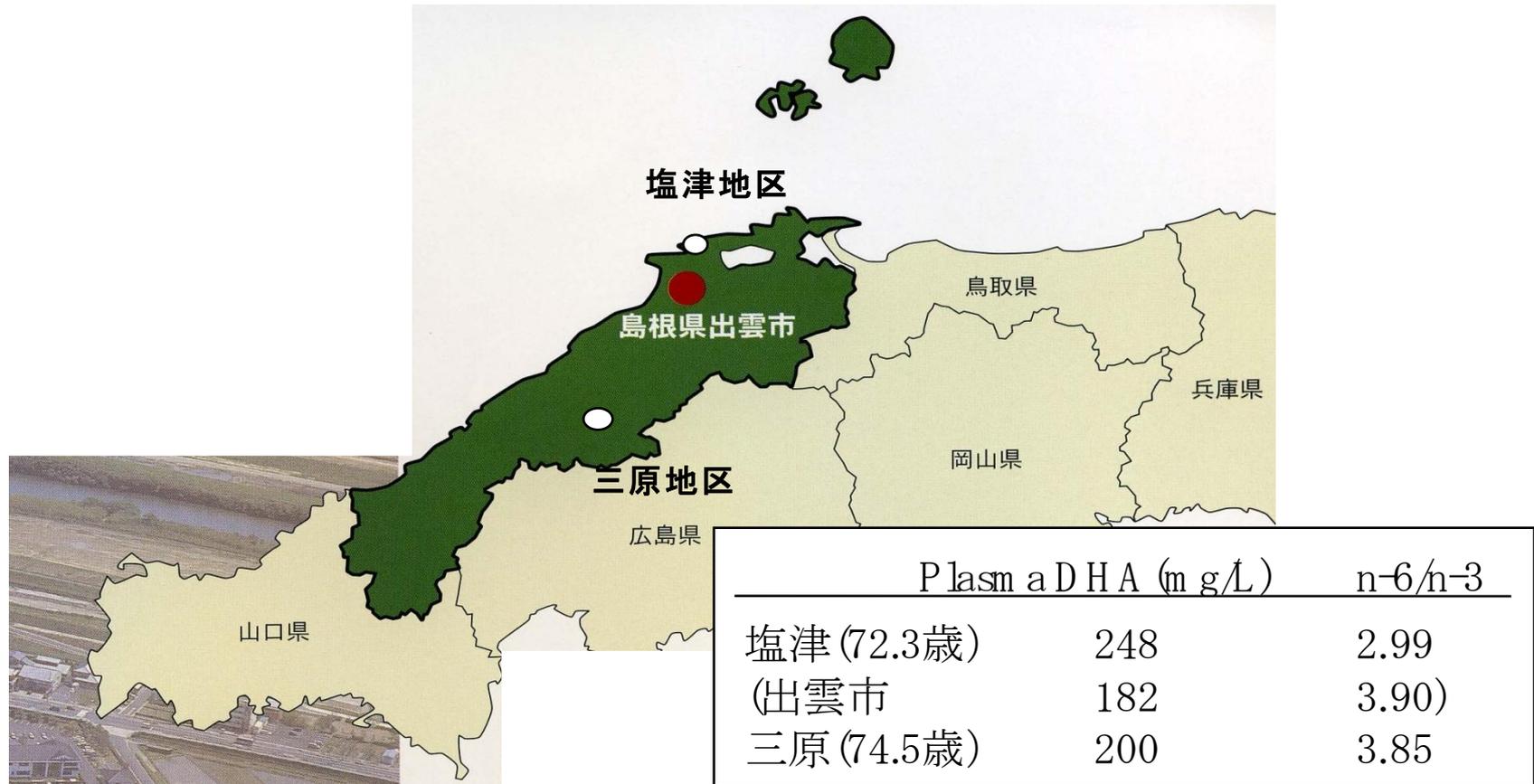
環境因子

(食事栄養・運動など)

βアミロイド蛋白の脳内蓄積

島根県での「認知症と食事栄養」に関する疫学調査

2004年8月から2008年9月（約150名）の5回



厚生労働科学研究補助金（痴呆・骨折臨床研究事業）

「認知症の予防・治療と食事栄養」植木班（平成13～17年度）

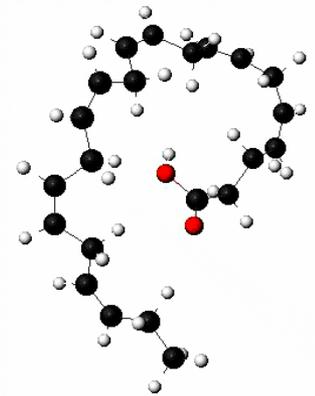
島根大学医学部：橋本道男、島根県立大学短期大学部看護学科：
山下一也、医療法人仁寿会加藤病院：加藤節司

4年間の認知機能変化と食事栄養

4年後の改訂長谷川式スコアーと食事栄養との関連性(53名)

	改善・不変群 (-1から6点増加、n=40)	悪化群 (2点以上減少、n=13)
赤血球膜		
EPA mol%	2.54±0.77	2.52±0.87
DHA mol%	9.98±1.07*	9.06±1.25
EPA/AA	0.26±0.09	0.27±0.11
DHA/AA	1.02±0.19	0.95±0.21
n-6/n-3	1.15±0.25	1.25±0.27

DHA



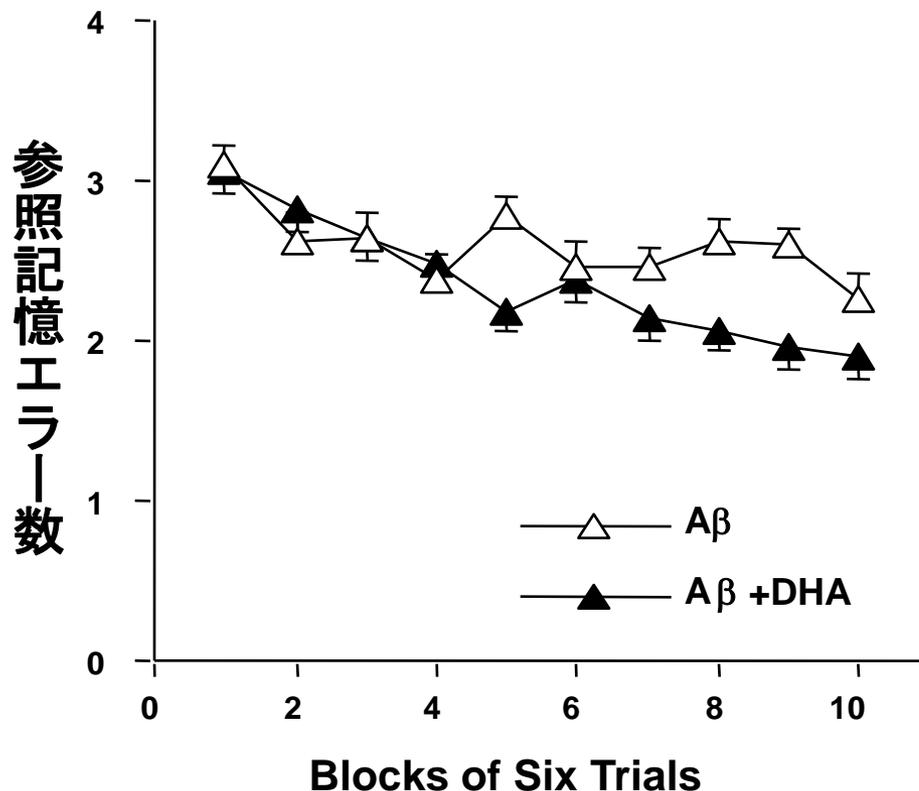
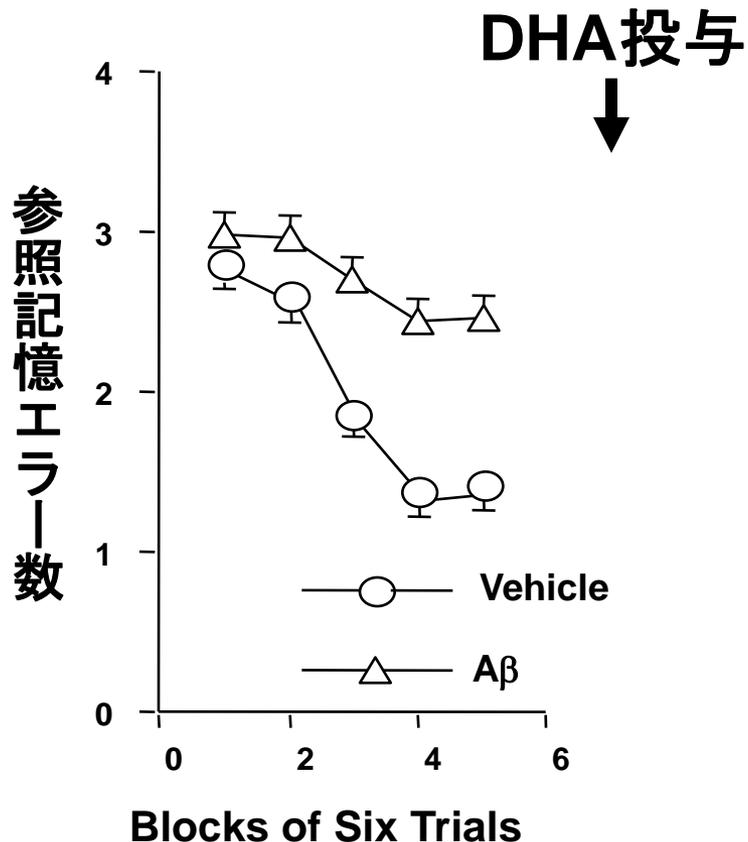
*p<0.05

魚を良く食べる高齢者は加齢に伴う認知機能の低下が遅延する

In vivo・*in vitro*実験による
DHAのアルツハイマー病予防・
改善効果の検討

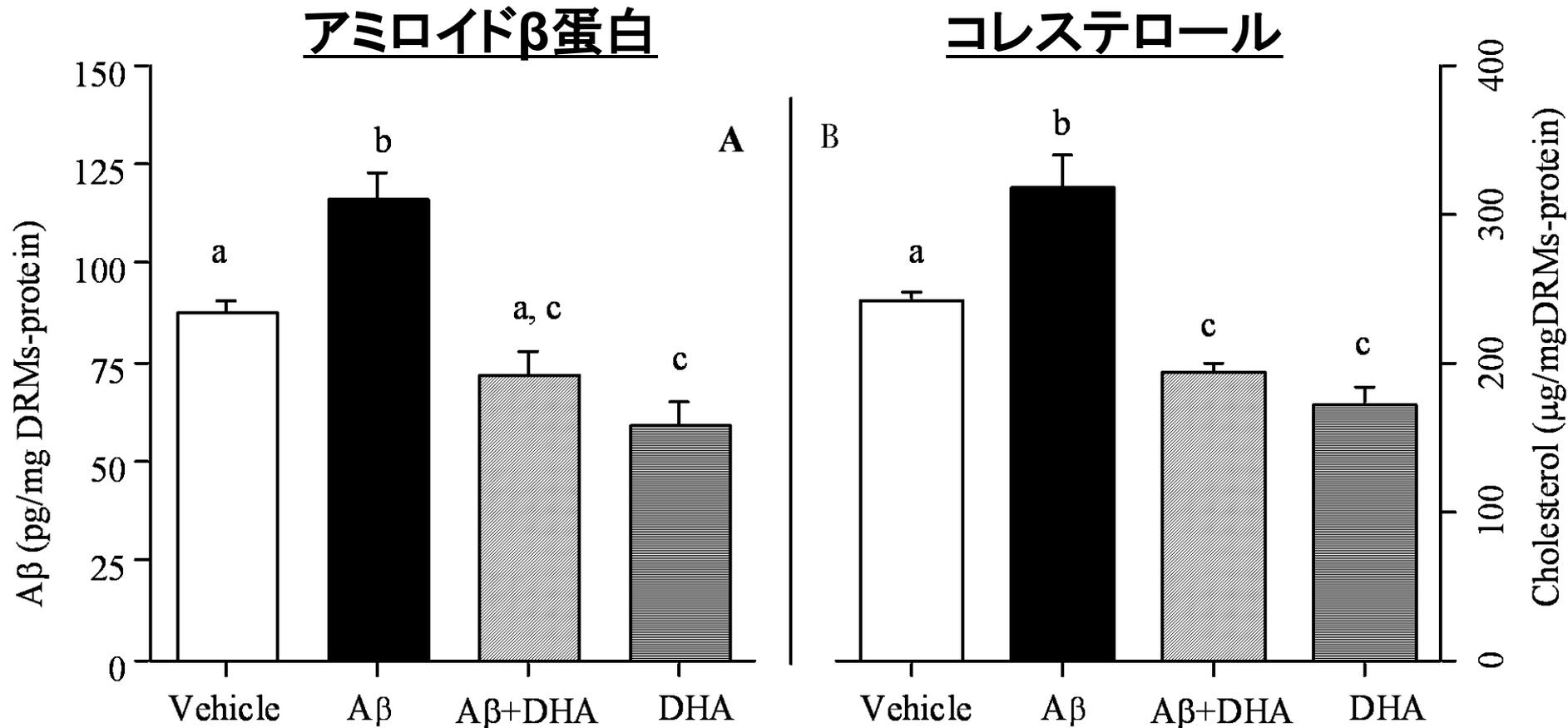
アミロイドβ蛋白誘発性学習機能障害 ラットに及ぼすDHAの影響

Hashimoto et al., *J. Nutr.* 2005

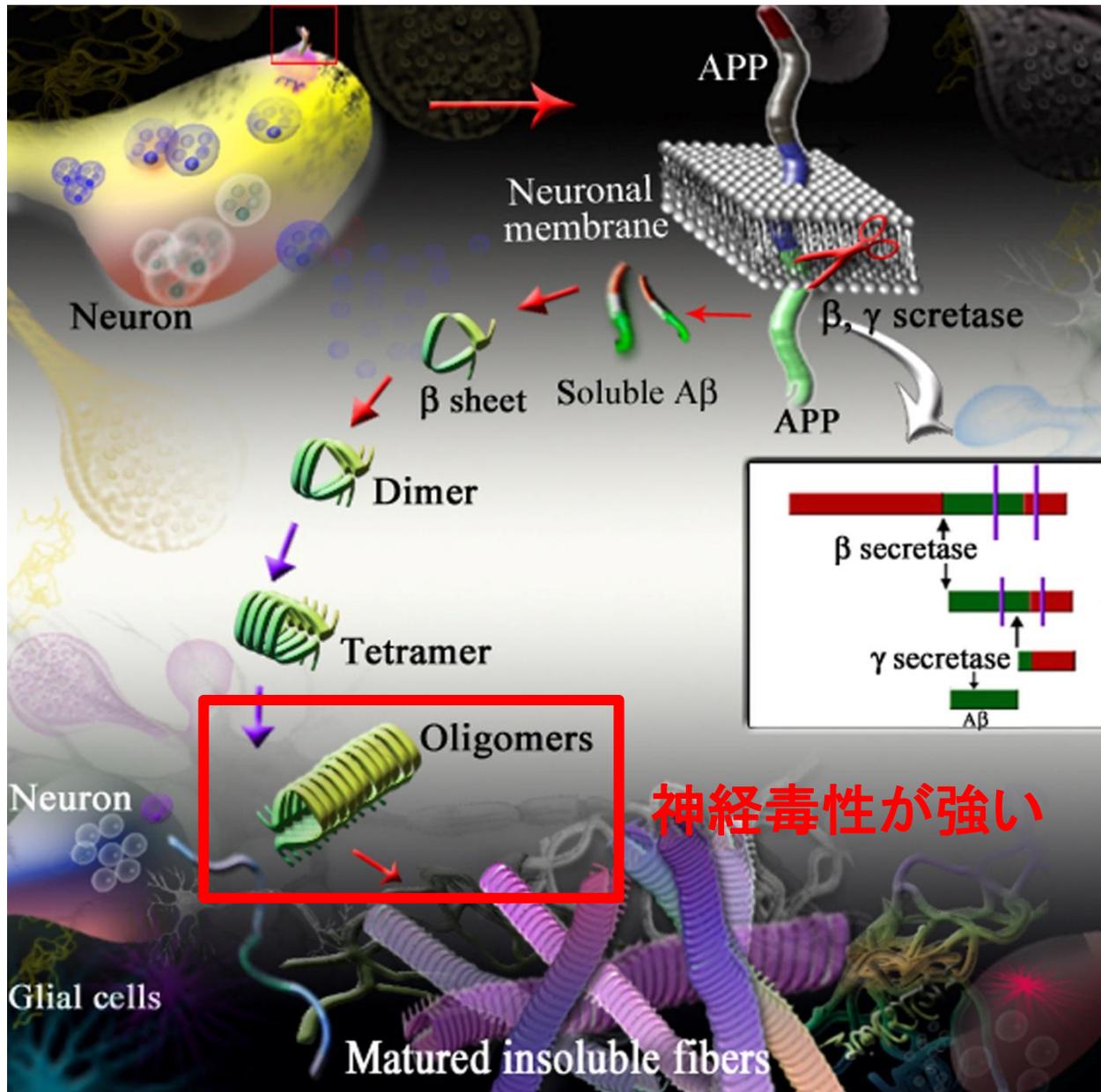


アミロイドβ蛋白誘発性空間認知機能障害は
食餌性DHAにより改善する

DHA摂取は大脳皮質の神経細胞膜の界面活性剤不溶性膜分画(脂質ラフト)におけるアミロイドβ蛋白とコレステロールを低下させる

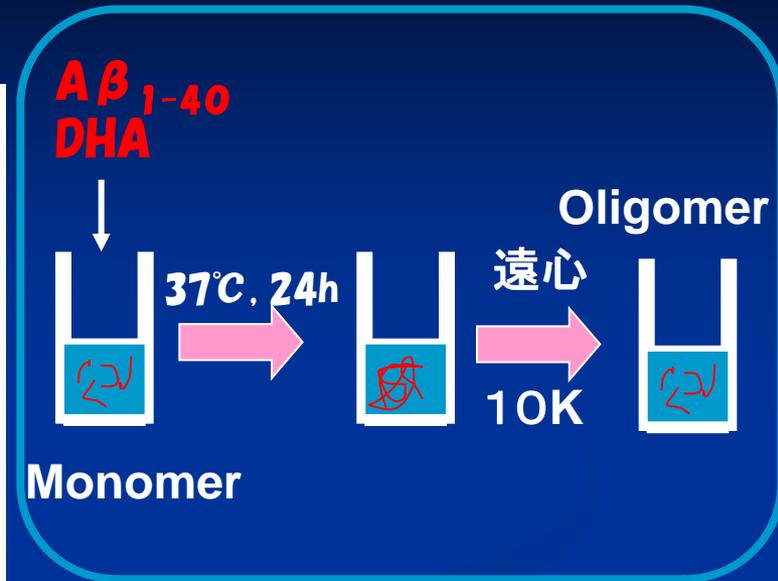
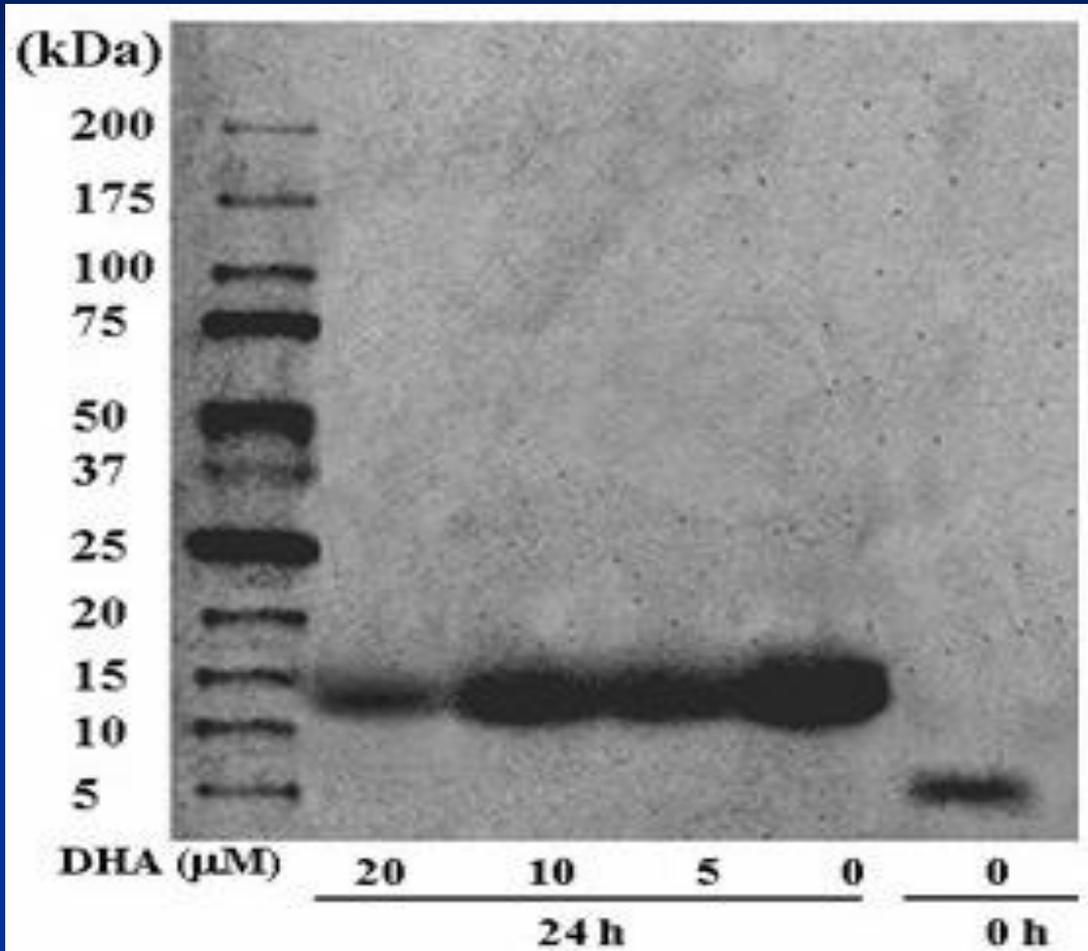


βアミロイド蛋白の凝集・分解におよぼすDHAの影響



神経毒性が強い

DHA は A β oligomer の形成を阻害する



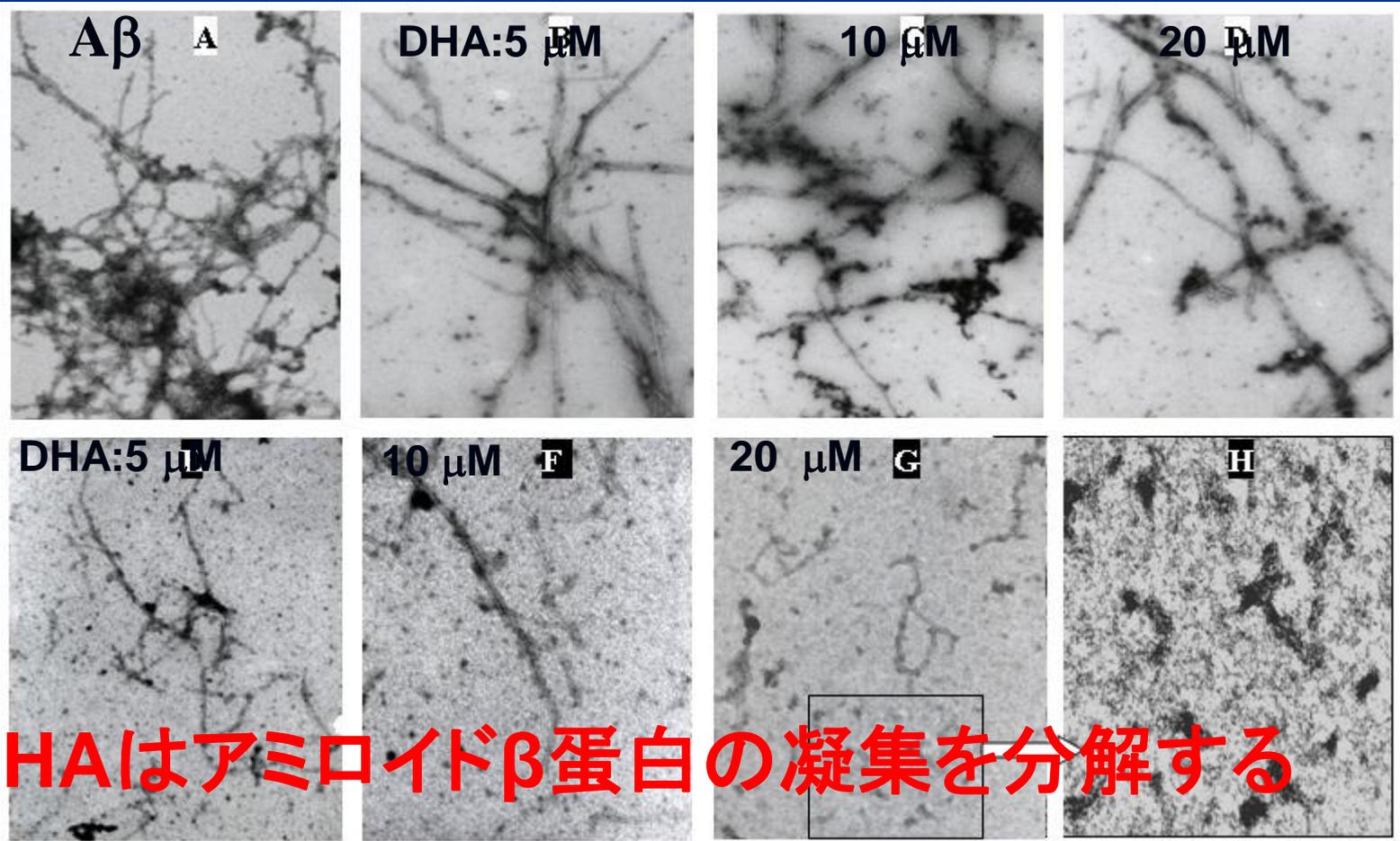
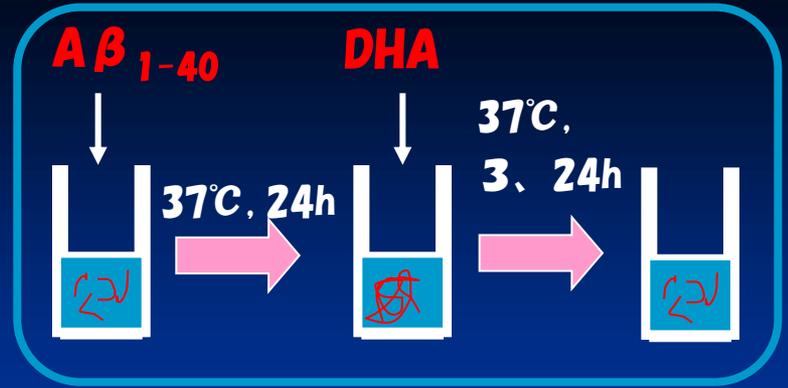
← Oligomer

← Monomer

Acrylamide gel-electrophoresis of A β fibrils

アミロイドβ蛋白凝集の分解 に及ぼすDHAの影響 —電子顕微鏡画像—

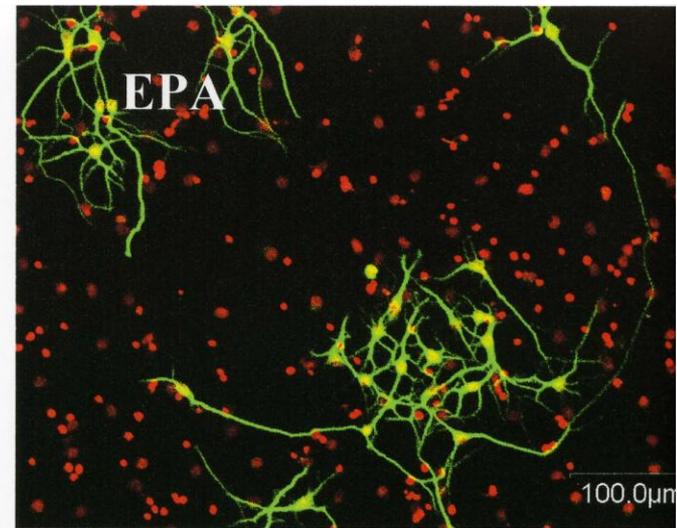
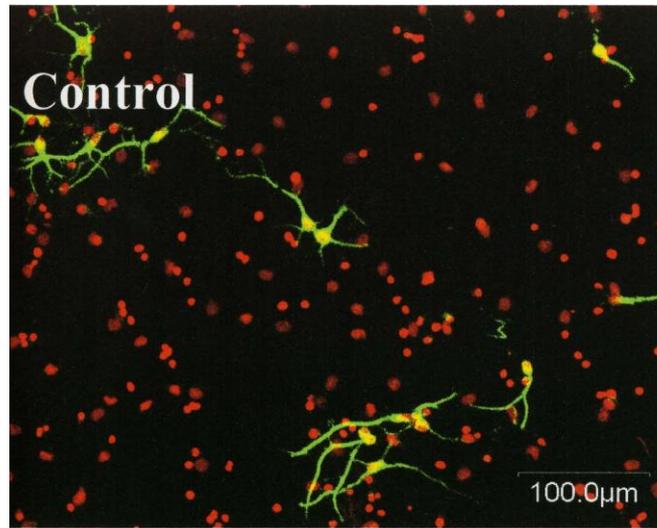
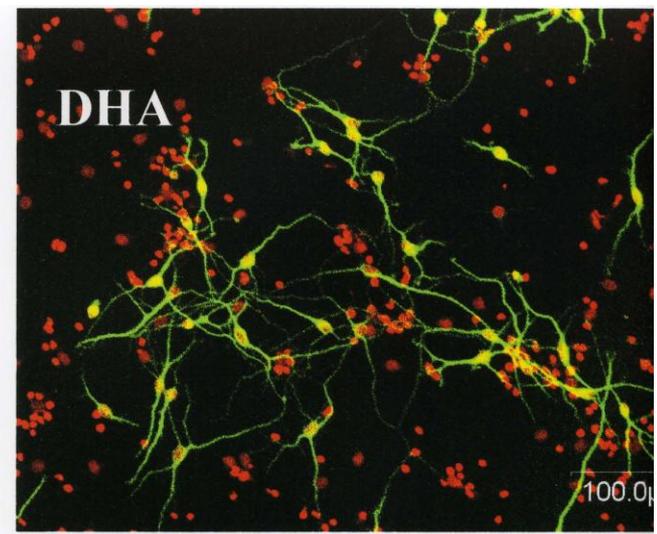
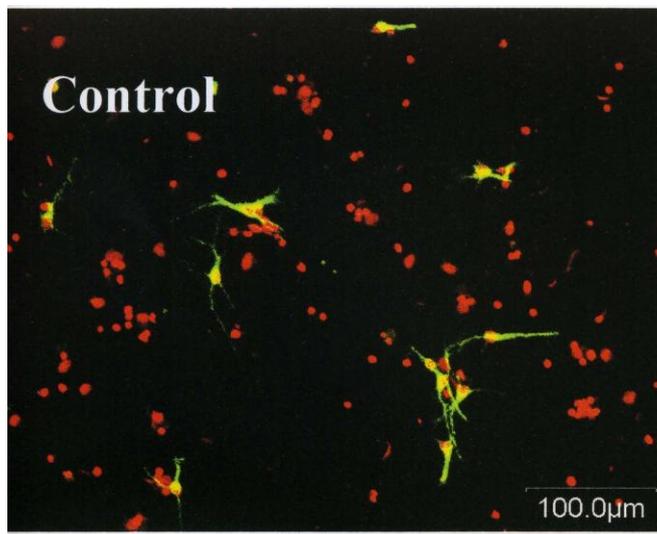
M. Hashimoto et al., (2008) *J. Neurochem.*



3 hr

24 hr

DHAはアミロイドβ蛋白の凝集を分解する



Tuj1: 未成熟ニューロン

PI: 核

DHA・EPAは神経幹細胞のニューロンへの分化誘導とニューロンの軸索伸長を促す

E. Kawakita et al., Neuroscience (2006)

ヒト介入研究

Human Intervention Study

島根県在住の健常在宅高齢者を対象としたDHA・EPA強化食品によるヒト介入試験

川本町在住高齢者の健康長寿に及ぼすDHA・EPA強化ソーセージの影響を検討する介入試験

実施責任者：島根大学医学部生理学講座

橋本道男

分担責任者：島根県立大学短期大学部看護学科

山下一也

：医療法人仁寿会加藤病院

加藤節司

試験食提供：(株)マルハニチロホールディングス

対象：島根県邑智郡川本町 65歳以上の健常在宅高齢者

試験期間：2008年11月～2010年12月

介入試験の目的と意義

- 1) DHA・EPA強化ソーセージを食することで、血液中のEPAとDHAが増えるか？
- 2) 体の機能(血清脂質とくに中性脂肪、と体脂肪ならびに、認知機能等)に変化があるか？
- 3) 生活習慣病と「物忘れ」を予防できるか？

参加者の背景

	人数(男/女)	年齢	HDS-R	MMSE	FAB
プラセボ群	54 (21/33)	73±1	28±0.4	28±0.4	15±0.3
強化ソーセージ群	57 (20/37)	72±1	28±0.5	28±0.5	15±0.3



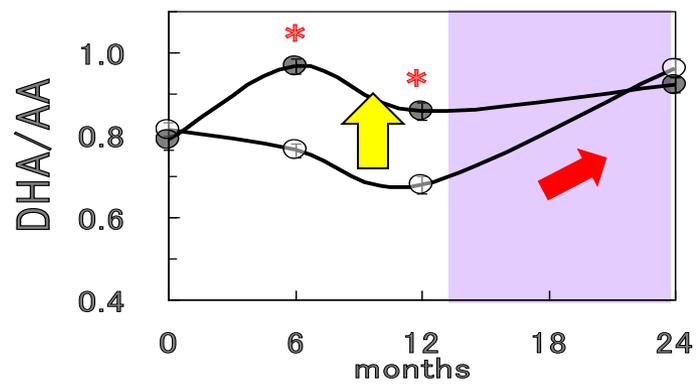
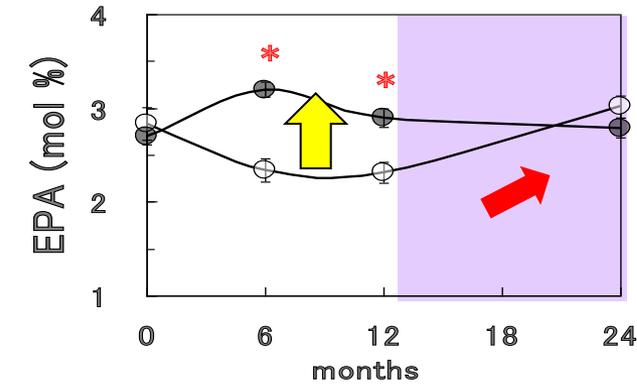
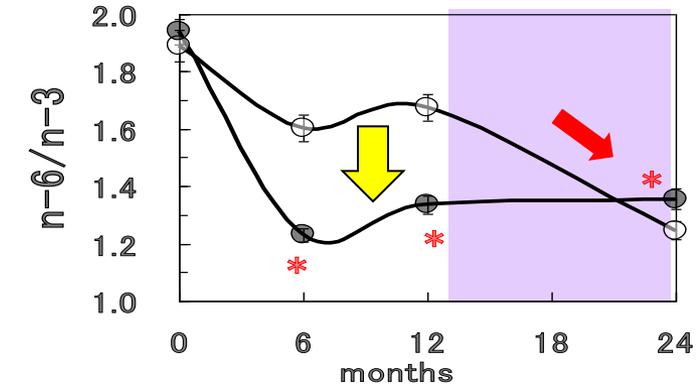
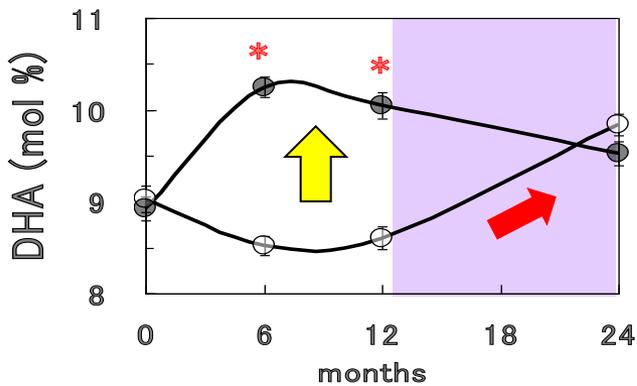
効果が確認された時点(12~24ヶ月)より全被験者に強化ソーセージ

DHA・EPA強化ソーセージ
(DHA 850mg+EPA 200mg / 本)、あるいは、オリーブ油強化ソーセージを2本/日

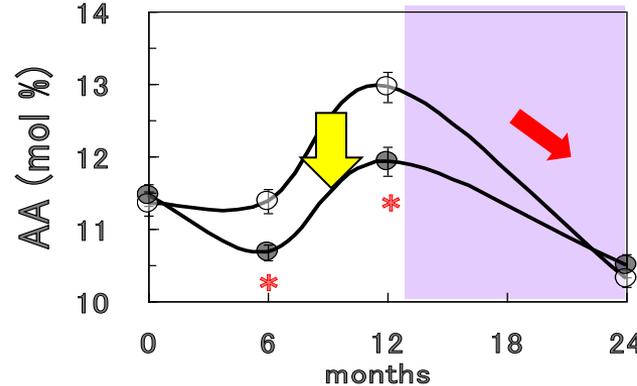
評価項目

身体機能(身長、体重、BMI、体脂肪率)、血液生化学的一般血算、骨代謝、炎症反応、IgE抗体価、**脳CT画像**、アポε遺伝子
血漿・赤血球膜の脂肪酸
 栄養調査 (DHQ:自記式食事歴法質問票)の聞き取り調査
認知機能(HDS-R、MMSE、FAB)
うつ(SDS)

24ヶ月間の赤血球膜脂肪酸組成の推移



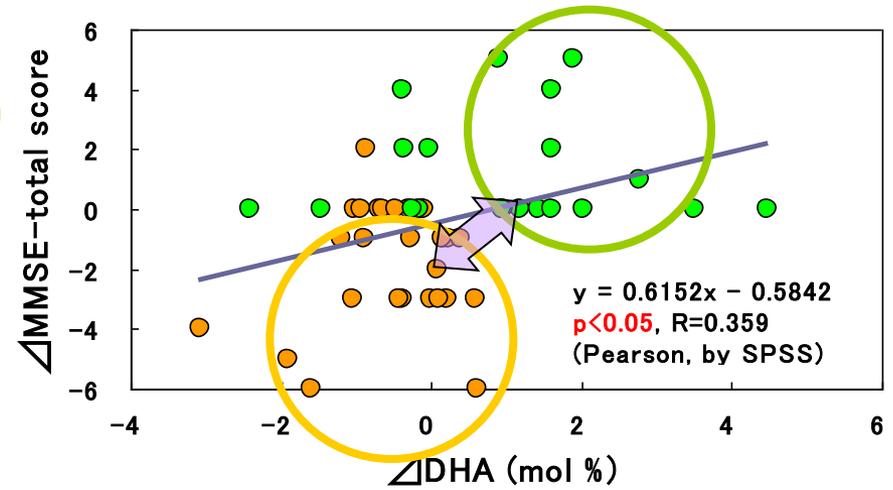
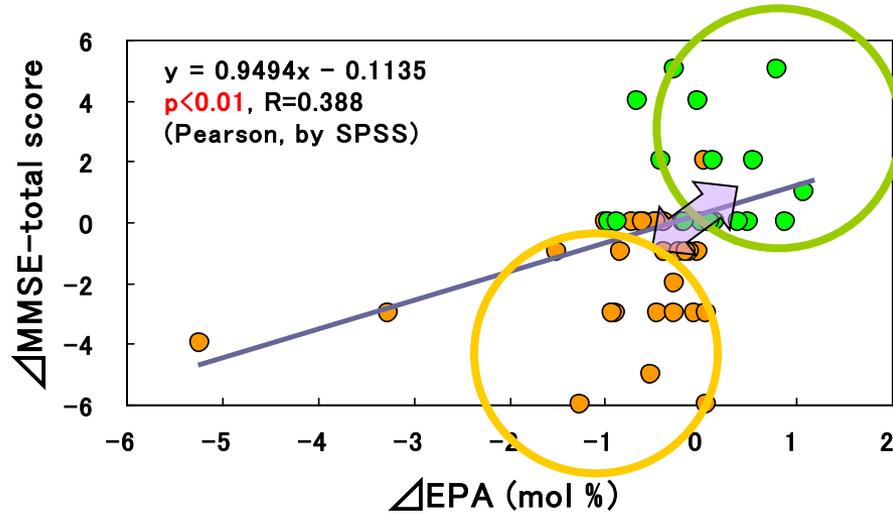
Means ± SE
 * $p < 0.05$ (by student's *t* test)



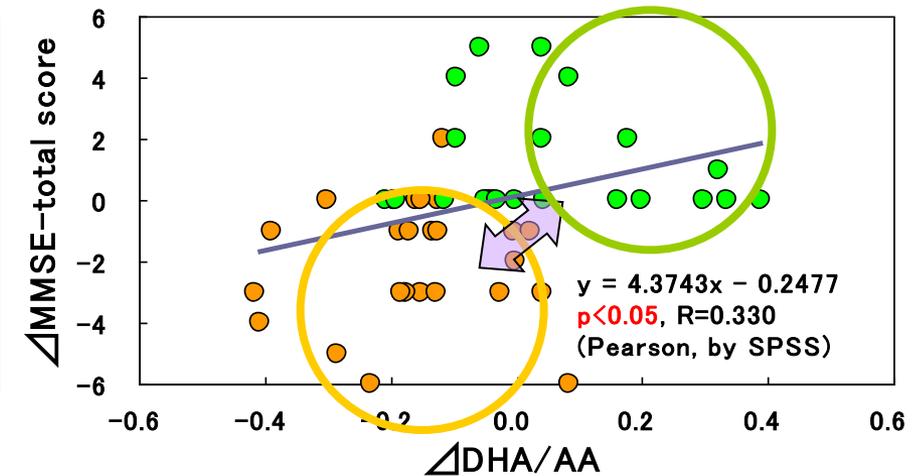
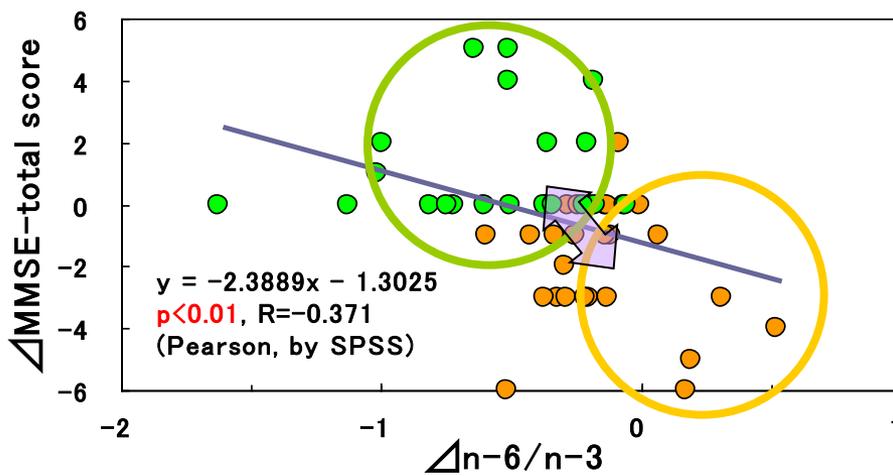
After 13 months, all subjects were supplemented with the DHA·EPA enriched sausages.

- Placebo
- DHA · EPA enriched fish sausage

赤血球膜脂肪酸とMMSE総合点の12ヶ月間の変化値との相関



○ Placebo ● DHA・EPA enriched fish sausage



DHA・EPA強化ソーセージの摂取により加齢による認知機能の低下を遅延することが示唆される

物忘れにもいろいろある

加齢とともに起こる物忘れ
(良性健忘、青信号)

- テレビに映った俳優の名前が思い出せない。
- 買い物に行ったが、1つうっかり買い忘れてしまった。
- 文章を書いている、漢字が思い出せずよく辞書を引く。

注意すべき物忘れ
(イエローカード)

- ちょっと前の個人的体験を忘れる。
- 一連の会話の中で、同じ話を何度も繰り返す。
- 言葉の意味を失う。

(たとえば、「お茶入れて」に対し「お茶って何？」)

危ない徴候
(レッドカード)

- 自分の年齢がわからない。
- 身近な人間関係がわからない。

(東北大学老年科 荒井啓行教授による)

中年期から魚・野菜の摂取(と適度な運動)により認知症予防は可能である

スタッフ

1) 島根大学医学部医学科生理学講座環境生理学

准教授: 橋本道男

助教: 片倉賢紀

大学院生: 奥井俊之、三輪耕治、Abdulla Al M

外国人特別研究者: Hossain Md S

非常勤職員: 井上隆之

2) 同大学 総合科学研究支援センター 田邊洋子

共同研究者

3) 九州保健福祉大学 蒲生修治

4) 島根大学医学部皮膚科学 森田栄伸、村田 将

5) 自治医科大学大宮医療センター・神経内科 植木 彰

6) 島根県立大学短期大学部看護学科 山下一也

7) 仁寿会加藤病院 加藤節司

8) 東北大学大学院農学研究科・機能解析学 宮澤陽夫

9) 東北大学大学院医学研究科・老年医学 荒井啓行

10) 慶応義塾大学医学部老年科 広瀬信義

