

VI章 うつ病、行動異常が増えている

一脳を襲う油 [詳細](#) ⑥

本章の詳細は準備中です。参考のために、2007年、2008年に行われたシンポジウムの抄録を掲載しますので、参考にしてください。

抄録集（1）

2007年度 「脂質栄養」オープン・リサーチ・センター（金城学院大学）/日本脂質栄養学会 共催
国際ミニシンポジウム 脳機能・行動に影響を及ぼす脂質栄養
2007年10月23日 16:00-19:00、於ミッドランドスクエア、名古屋市

抄録集（2）

2008年度 「脂質栄養」オープン・リサーチ・センター（金城学院大学）/日本脂質栄養学会 共催
日本脂質栄養学会サテライトシンポジウム 脳機能・行動・神経症に影響を与える脂質栄養
2008年9月7日 10:00-16:00、於大阪国際会議場、大阪市

抄録集（1）
脳と脂質栄養 基礎

吉 田 敏
岐阜大学工学部生命工学科 教授
金城学院大学 客員教授

脳と脂質との関係について、一般向けにその基礎を簡単に解説し、この後のご講演の理解の助けとしたい。脳は体内および体外から情報を処理し、人の行動をコントロールすることのできる複雑な器官であるが、一つの特徴は脂質含量が多いミエリンがあることと、n-3系不飽和脂肪酸が多いことである。脂肪酸やコレステロールといった脂質は、脳の発達と脳の細胞の働きの重要な基盤の一つとなっている。脳の細胞は、大きく分けて神経細胞とグリア細胞からなっているが、それらが連携しあい、大きく複雑な神経ネットワークを形成している。その神経ネットワークの形成と維持に脂質栄養も重要な役割を担っている。複雑な精神疾患の一部にも脂質栄養が関与し得る例もご紹介する。

Here I will present an introductory brief talk about brain and lipid nutrition for ordinary people. Brain is a complex and characteristic organ for processing information from inside and outside of the body and controlling the human behavior. A chemical characteristic of brain is that it has a lipid-rich part, called myelin, and brain is rich in n-3 polyunsaturated fatty acids. Lipids such as fatty acids and cholesterol are important bases for brain development and functions. Brain contains two kinds of cells, neurons and glial cells, and those are connected and forming complex neural networks. Lipid nutrition plays an important role for development and maintenance of neural networks, and contributes to the occurrence of complex mental illness.

脳を襲う油 - 基礎研究から

奥山 治美
金城学院大学薬学部 教授
「脂質栄養」オープンリサーチセンター長

【講演は日本語】

一般の食用油は、飽和、一価不飽和、リノール酸 (LA, $\omega 6$)、 α -リノレン酸 (ALA, $\omega 3$) のような脂肪酸のほかに、微量成分(ビタミン K, 植物ステロール、カロチノイドなど)を含んでいる。リノール酸、 α -リノレン酸やビタミン K は脳に移行し、代謝される。ネズミに長期に $\omega 6/\omega 3$ 比の高い油を与えると、抑制力が弱くなり、自発運動が上がり、学習能・記憶力が低下する。これらの変化は、アラキドン酸/DHA ($\omega 6/\omega 3$) 比の上昇、シナプス小胞密度の低下、遺伝子発現の変化を伴っている。これらに伴い、網膜機能も低下する。

一方、カノーラ油と数種の他の食用油は有害因子を含み、脳卒中ラットの脳や他の臓器に病変を起こす。カノーラ油は大豆油やシソ油に比べ、脂肪酸組成で説明できない異常行動をマウスにおこす。これらの研究は、油の $\omega 6/\omega 3$ バランスと微量因子の両方がネズミの脳機能・行動に影響を及ぼすことを示している。脂溶性物質は脳に移行しやすく、ネズミで観察された脳への油の影響がヒトでは起こらないと考えられる根拠はない。

Oils Invading the Brain - from basic studies

Harumi Okuyama, Professor, Kinjo Gakuin University College of Pharmacy

【Lecture in Japanese】

Common vegetable oils contain minor components, e.g. phytosterols, vitamin K and carotenoids, beside fatty acids such as saturated, monounsaturated, linoleic (LA, $\omega 6$) and α -linolenic (ALA, $\omega 3$) acid. Among them, LA, ALA and vitamin K are transported through BBB and metabolized in the brain. Long-term dietary manipulation to raise $\omega 6/\omega 3$ ratio of brain phospholipids produces rodents with altered behavioral pattern (weakened suppressive potency, increased locomotor activity, increased induction of anxiety and/or inferior learning and memory performance), which accompanies decreased DHA/AA ratio, decreased synaptic vesicle density and altered gene expression. On the other hand, canola and some other oils contain anti-nutritional factor that causes pathological changes in the brain and other organs of SHRSP rats compared with soybean and perilla oil. Dietary canola oil caused unusual behavior patterns in the mouse that cannot be accounted for by the $\omega 6/\omega 3$ balance. These observations indicate that both the $\omega 6/\omega 3$ balance of fatty acids and the putative anti-nutritional factor present in some common vegetable oils affect brain functions and behavior of rodents. Lipophilic substances tended to be incorporated into brain more easily than hydrophilic ones, and there is no rationale to believe that human brains are different from rodents with respect to the susceptibility to dietary oils.

魚油とヒトの敵意性・攻撃性

浜崎 智仁

富山大学 和漢医薬学総合研究所 教授
金城学院大学 客員教授

【講演は日本語】

奥山治美教授のネズミでの研究から、n-3系脂肪酸の欠乏が動物の落ち着きをなくすとの印象を受け、以下の研究を行った。ただし、落ち着きを調べる適当な研究方法がないため、攻撃性・敵意性の測定で代用した。1. 大学生に前もって魚油を3ヶ月投与しておく、卒業試験・進級試験などのストレスによる敵意性の亢進を防ぐことができた(二重盲検法)。2. 小学生(9-12歳)にDHAの多い食事を食べさせることで、女子では身体的攻撃あるいは衝動性を制御することができた(二重盲検法)。3. AD/HDの子供たちでも、DHA強化食で攻撃性が低下した(二重盲検法)。4. 精神科の救急外来を訪れた治療を受けていない統合失調症の患者では、陽性・陰性症状評価尺度(特に敵意性)と赤血球中のEPAとに有意な負の相関が見られた。5. 自分への攻撃と考えられる自殺未遂に関しても、症例対照研究で魚油の関連が示唆された。以上のように、魚油はヒトの行動に対しても重大な影響を及ぼす可能性がある。

Fish oil and hostility/aggression in humans

Tomohito Hamazaki, Professor, Institute of Natural Medicine, University of Toyama

【Lecture in Japanese】

Prior administration of fish oil diminished an enhancement of aggression during times of mental stress in healthy young students. Impulsivity of girls (9-12 y of age) rated by their parents was significantly reduced after DHA-fortified food supplementation in a double-blind study. Physical aggression of those girls was enhanced in the control group whereas it was stable in the DHA group. Aggressive behavior of children with attention deficit/hyperactivity disorder was also reduced during fish oil administration period in a double-blind study. Positive and negative syndrome scale (PANSS) was assessed in 65 drug-naive acute schizophrenics. The EPA levels in RBC was inversely correlated with the positive symptom factor score (PANSS-P) ($r=-0.27$, $p=0.03$), especially with hostility, one of the seven subscales of PANSS-P ($r=-0.33$, $p=0.006$). These effects of fish oil are reasonably attributed to enhancement of serotonin function by the docosahexaenoic acid (DHA) or n-3 fatty acids contained in fish oil.

Neuropsychiatric Risks of Omega-3 Deficiencies in Pregnancy and Adulthood

Joseph R. Hibbeln, M.D. Lead Clinical Investigator, jhibbeln@mail.nih.gov
National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIH, Bethesda, MD

【Lecture in English】

Neuropsychiatric manifestations deficiencies in long chain omega-3 in the fetus may include low verbal IQ in childhood and abnormal social behaviors. The developing fetal nervous system is especially at risk of neurodevelopmental abnormalities when mothers do not eat sufficient long chain omega-3 fatty acids from seafood or as supplements. In contrast, the US Government advises pregnant women to limit fish intake to less than 340 gm/wk to avoid potential harm exposure to trace levels of methyl-mercury. However, this advisory did not consider the potential harm to the fetus caused by deficient intakes of long chain omega-3 fatty acids. Thus, we considered both the risks and benefits of limiting seafood consumption among a population of 14,541 mother and infant pairs in a large longitudinal study in England. When mothers were in compliance with the advisory and consumed less than 340 g/wk of seafood, their children were more likely to have low verbal IQ at age 8, and greater risk of abnormal social behaviors throughout childhood. These findings remained significant after considering 29 potential confounding variables of social class dietary food groups and dietary intakes of methyl mercury. Dietary deficiencies in omega-3 fatty acids were associated with greater risk the fetus than exposures to trace levels of contaminants.

Neuropsychiatric manifestations deficiencies in long chain omega-3 in adults may include major depression, anxiety, a predisposition for substance abuse and impulsive or violent behavior. Treatment efficacy has best been demonstrated for major depression where a recent meta-analysis of 9 randomized placebo controlled trials found a large effect size ($g=0.57$, $p<0.0008$). This analysis formed the basis for omega-3 fatty acid treatment recommendations issued by the American Psychiatric Association. Treatment effect sizes for the reduction of violent and impulsive behaviors appear equally large. Neuroimaging data utilizing glucose uptake in resting PET scans provides pilot evidence of neurophysiologic mechanisms. Compared to subjects who did not have a suicide attempt over three years, future suicide attempters had hyperactivity in the amygdala, anterior cingulate and limbic forebrain. Such hyperactivity of the limbic system is common in hyper-anxious and despairing states. Low plasma phospholipid DHA status correlated with hyperactivity in these limbic regions ($r= -0.86$, $p<0.001$). Suicide attempters also had hypo-activity of cortical regulatory regions including temporal cortex. Low plasma phospholipid DHA status correlated with hypo-activity in these cortical regions. Thus, low DHA status appears to simultaneously predispose to hyper-emotionality and hypo-cortical regulation of emotion (和訳は次ページ) .

妊娠期と成人期における ω -3 脂肪酸欠乏の神経精神的な危険性

J. R. ヒベルン博士、米国 国立健康研究所 (NIH) 主任研究員

【講演は英語】

胎児期に ω -3 系長鎖脂肪酸が不足した場合の神経精神的な発現として、児童期の言葉の IQ が低いことや社会行動の異常があるかもしれない

母親が十分量の ω -3 系長鎖脂肪酸を海産物やサプリメントとして食べなかった場合、胎児の発達中の神経系は、とくに神経発達が異常となる危険がある。逆に合衆国政府は妊娠中の女性に対して、魚の摂取量を 340 グラム/週以下に抑えるように勧告している。これは微量のメチル水銀に曝されることで害のある可能性があるからである。しかしながら、この勧告では ω -3 系長鎖脂肪酸が不足した場合に起こる胎児への害については考慮されていない。そこで、われわれは海産物の消費量を制限することの害と有益性の両方を、英国での母親と幼児 14,541 組という大規模な長期研究において検討した。母親が勧告にしたがって、海産物の摂取を 340 グラム/週以下にした場合、その子供は、8 歳時に言葉の IQ が低い傾向があり、児童期を通じて、異常な社会行動をする危険性が高かった。これらの結果は 社会階級、食餌群、メチル水銀摂取量等の 29 の交絡

因子を考慮した後も有意であった。

成人期に ω -3 系長鎖脂肪酸が不足した場合の神経精神的な発現として、うつ病 (major)、不安誘発、薬食物乱用に陥りやすい傾向、衝動的あるいは粗暴な行動、があるかもしれない

うつ病 (major) に関して治療効果をもっともよく示されていて、最近おこなわれて、9つの無作為割付対照試験についてのメタ解析によると、大きな効果が示されている ($g=0.57$, $p<0.0008$)。この解析が、アメリカ心理学会が推奨する ω -3 脂肪酸治療法の根拠になっている。暴力的、衝動的行動の軽減についての治療効果も同様に大きいようである。グルコースの取り込みを用いる休息時のポジトロン断層撮影画像のデータが、精神神経学的な機序についての予備的な根拠となっている。自殺企図者は、三年間自殺を試みたことのない人と比較して、扁桃核、前部帯状回、大脳辺縁系に過剰活動があった。このような辺縁系の過剰活動は、非常に不安が強い時や絶望状態に共通している。血漿リン脂質中の DHA レベルが低いことは、これらの辺縁系での過剰活動性と相関していた ($r=-0.86$, $p<0.001$)。自殺企図者はまた、側頭葉を含む皮質制御領域での活動性が低い。血漿リン脂質中の DHA レベルが低いことは、大脳皮質のこれらの領域での活動低下と相関があった。このように、低 DHA 状態は、情動性亢進と大脳皮質での情動性の制御力の低下の両面をもつようである。

DHA, Zinc and the Brain

Andrew Sinclair, Professor, Deakin University, School of Exercise & Nutrition Sciences, Burwood,
Victoria 3125, Australia.

【Lecture in English】

People on diets rich in fish or fish oil, which contain high amounts of the omega-3 fatty acid DHA, have a lower incidence of neurodegenerative disorders including dementia and AD, reducing the risk by 60%. Recent studies report that DHA deficiency can cause neuronal cell damage and apoptosis. Similarly, zinc is potentially neurotoxic in excess amounts, causing cell apoptosis. High levels of synaptic zinc are commonly seen in AD brains, suggesting a likely interaction between DHA deficiency and zinc accumulation in AD pathophysiology. We have recently found a link between DHA and zinc accumulation in the brain of rats where dietary DHA deficiency lead to over-expression of ZnT3, a putative transporter of zinc into synaptic vesicles of neurons. Our preliminary data shows that DHA up-regulates three key zinc transporters, ZnT1, ZnT2 and Zip4 in neuronal cells. These important preliminary findings confirm the involvement of zinc and suggest a possible mechanism to explain why neurodegenerative disease is less prevalent in fish eating populations. This talk will explore the molecular basis of the link between DHA and zinc.

DHA（ドコサヘキサエン酸）、亜鉛と脳

A. シンクレア博士、運動・栄養科学部・教授、ディーキン大学、ビクトリア、豪州
【講演は英語】

魚あるいは魚油に富む食事をする人は、 ω 3(n-3)系脂肪酸である DHA を多く含み、痴呆症やアルツハイマー病など神経変性性の病気の発症率が 6 割ほど低い。最近の研究によると、DHA 欠乏は神経細胞の損傷とアポトーシス（細胞死）をひきおこす。同様に、亜鉛は過剰で強力な神経毒となり、アポトーシスをひきおこす。アルツハイマー病の脳では一般に、シナプスに高レベルの亜鉛が見られており、アルツハイマー病の病因として、DHA 欠乏と亜鉛の蓄積の相互作用が示唆されている。

われわれは最近、DHA と亜鉛蓄積の連関をラット脳で見出した。DHA 欠乏により、亜鉛を神経細胞のシナプス小胞に運ぶとされている ZnT3 が過剰発現していた。予備試験のデータでは、DHA が神経細胞で 3 種の重要な亜鉛トランスポーター、ZnT1, ZnT2 と Zip4 の発現を上げることを示している。これらの重要な予備的発見は亜鉛の関与を確認し、“なぜ、魚を多く食べる人々の間に神経変性性の病気が少ないか”を説明するメカニズムを示唆している。本講演では、DHA と亜鉛の連関についての分子機構を探る。

抄録集 (2)

10 : 10 ~ 10 : 50

脳を襲う油 - 基礎研究から

奥山治美 金城学院大学薬学部特任教授、「脂質栄養」オープン・リサーチ・センター長

引きこもりや切れやすい行動、うつ病などに悩む人が増え、国の将来に一抹の不安を投げかけている。米国が先行してこの問題に直面し、わが国が追っている。社会環境変化にともなうストレスや食品成分などが原因因子として考えられてきたが、多くの場合、明らかな証拠はない。これらの因子の中で、過去半世紀に摂取量が増えた油脂が、脳の組成を変え、微細構造を変え、行動パターンを変えていることが証明されてきた。

【食用油脂の二つの因子】 食用油脂は飽和脂肪酸、オレイン酸、リノール酸 ($\omega 6$) 群、 α -リノレン酸 ($\omega 3$) 群の 4 種が主成分である。ほかに多種の微量成分(ビタミン、植物ステロール、カロチノイド、その他の未知因子)を含んでいる。油脂の種類によりこれら成分の組成は大きく異なる。ネズミに異なる油脂を長期に摂取させると、行動パターンが大きく変わることが明らかとなってきた。

【リノール酸/ α -リノレン酸バランスの影響】 ネズミに二世代にわたって $\omega 6/\omega 3$ 比の高い紅花油を与えると、この比の低いシソ (エゴマ) 油を与えた群に比べ、“抑制力が弱く、自発運動が多く、不安誘発が多く、学習・記憶能が低い”という行動パターンとなる。これらの変化は、脳のアラキドン酸/ドコサヘキサエン酸 (DHA) 比の上昇、シナプス小胞密度の低下、遺伝子発現の変化などを伴っていた。

【微量因子の影響】 カノーラ油と数種の他の食用油、水添植物油は未知の微量因子を含み、脳卒中ラットの脳や他の臓器に病変を起こす。とくに腎障害、血小板減少、出血促進、内分泌攪乱などが顕著である。カノーラ油は大豆油やシソ (エゴマ) 油に比べ、脂肪酸組成で説明できない異常行動をマウスにおこす (自発運動増加、痛覚過敏、薬物感受性変化など)。

【動物実験とヒト】 動物実験では、油脂の $\omega 6/\omega 3$ バランスと微量因子の両方がネズミの脳機能・行動に影響を及ぼすことが明らかとなった。脂溶性物質は脳に移行しやすく、ネズミで観察された脳機能への油脂の影響が、ヒトで起こらないと考える根拠はない。事実、 $\omega 6/\omega 3$ バランスとヒトのうつ病発症率、自殺企図率、殺人率、不慮死の率などとの関係を示す論文が増えている。

【油脂の選び方一新方向】 “動物性脂肪とコレステロールの摂取を減らして植物油を増やすと、血清コレステロール値が低下して動脈硬化が予防できる”、というコレステロール仮説は崩壊した。植物油の摂取増が炎症性の病気 (癌、動脈硬化、肺炎・大腸炎、アレルギー過敏症など) を増やし、行動パターンに影響を与えている。 α -リノレン酸系油脂(シソ (エゴマ) 油、魚油)の摂取を増やし、リノール酸系を減らすことが重要である。動物性脂肪やコレステロールは多くの植物油脂にくらべ、比較的、安全であった。

参考文献：奥山治美、薬でなおらない成人病 [生活習慣病]、黎明書房、1999 年

10 : 50 ~ 11 : 30

α-リノレン酸欠乏による行動変化 —動物実験から—

守 口 徹 麻布大学生命・環境科学部教授

現代の食生活の欧米化や朝食の欠食、過食、偏食などによって引き起こされる栄養バランスの乱れは、肥満や高血圧、糖尿病などの生活習慣病をはじめ、多くの疾患の原因のひとつになると考えられている。脂質栄養の領域においても、慢性的な n-6系不飽和脂肪酸の過剰摂取と n-3系不飽和脂肪酸の摂取不足が、若者の感情のキレやすさや集中力の低下、自殺・うつなど、脳機能に基づいた精神的な問題を増加させ、世界的な広がりを見せている。n-3系不飽和脂肪酸である α-リノレン酸は、生体内で代謝されてドコサヘキサエン酸(DHA)となり、脳などの神経系組織に速やかに蓄積されて、神経系の正常な機能の維持に重要な役割を果たしている。本シンポジウムでは、n-3系不飽和脂肪酸欠乏飼料で飼育・繁殖した動物の脳機能とその行動変化について紹介する。

α-リノレン酸を欠乏させた飼料(約0.1%α-リノレン酸/総脂肪)で飼育繁殖したマウスやラット(n-3系不飽和脂肪酸欠乏動物)と、α-リノレン酸を含んだ飼料(約2%α-リノレン酸/総脂肪)で飼育繁殖した個体(正常動物)との課題に対する行動を比較すると、n-3系不飽和脂肪酸欠乏動物は世代を重ねるに従って、脳内のDHA量が低下し、種々の学習能力の低下や自発運動量測定の際に見られる環境の適応能力の低下など、脳機能の低下に基づいた行動変化が観察される。この脳機能の低下は、再びα-リノレン酸を摂取させることで可逆的に改善されるが、その回復には長期間を必要とした。また、情動行動に関する研究で両動物の不安レベルを測定すると、n-3系不飽和脂肪酸欠乏動物の不安レベルは正常動物よりも高いことがわかった。さらに、騒音や長期間の個別飼育などの比較的緩やかなストレスによっても、n-3系不飽和脂肪酸欠乏動物は、正常動物よりも容易く不安になることもわかった。これらのことは、n-3系不飽和脂肪酸が欠乏すると、ストレスに対する閾値が低下して不安や気分障害などに陥りやすいことを示唆している。

正常な脳高次神経機能において、モノアミン(ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニン)などの役割が重要であることは言うまでもないが、これら動物実験の結果は、神経伝達物質が適切に作用する脳内環境を維持するために、日頃からの n-3系不飽和脂肪酸の摂取を心がけることが肝要であることを示している。

11 : 30~12 : 10

統合失調症の発達障害仮説と必須脂肪酸の関連についての考察

吉川 武男 理化学研究所脳科学総合研究センター チームリーダー

統合失調症は、気分障害（うつ病、躁うつ病）と並んで、成人における2大精神疾患といわれている。発症は思春期前後が多く、発症は人口の約1%と言われており、決して稀な疾患ではない。統合失調症に対する治療薬は1950年代に偶然発見され、その後改良が施され、現在では治療薬で症状が寛解する人が多くなっている。しかし、この病気の原因は未だ不明で、そのため根本的治療方法や予防方法は確立されていないのが現状である。

病因メカニズムの仮説としては、脳の発達期（特に胎児期）に母親の妊娠合併症やウイルス感染などによって、胎児脳の発達が微細な侵襲を受け、それが基盤となり思春期にさらなる内的・外的要因にさらされることにより、発症にいたるといふ「神経発達障害仮説」が提唱されている。ここで、胎児期のストレスの1つとして母親の飢饉遭遇が確立されている。第2次世界大戦末期のオランダにおける大飢饉、1959-1961年に中国全土を襲った大飢饉中に妊娠していた母親から生まれた子供の統合失調症発症率は、奇しくも同じ2倍となったことが報告されている。

以上のことは、妊娠中の母親（胎児）の低栄養状態が将来の統合失調症罹患率を上昇させることを意味するが、どの栄養素が重要であるかは明確なエビデンスはあまりなかった。我々は、統合失調症のマウスモデルの遺伝的な解析をする中で、必須脂肪酸（特に ω -3脂肪酸であるドコサヘキサペンタエン酸）を結合するタンパク質が重要であることを示唆する結果を得た。脳は脂肪酸のかたまりであり、脂肪酸は単にエネルギー源になるだけでなく、神経細胞の構成成分となり、神経伝達にも影響する。また、細胞内の核に取り込まれ、いろいろな遺伝子の発現を調節するなど、多彩な機能を持っている。このようなことから、必須脂肪酸が脳の発達、神経細胞同士のネットワーク形成などに大きな影響を与えることは想像に難くない。また興味深いことに、必須脂肪酸は神経細胞の新生（神経幹細胞から新しい神経細胞が次々と誕生すること）にも影響を与えることが分かった。

このようなことを元に、統合失調症と必須脂肪酸の関係について、今後調べるべきことを含めて考察したい。

参考文献：楯林義孝、糸川昌成、吉川武男：疾患と神経新生：統合失調症．*Clinical Neuroscience*, Vol. 26, No.8, 860-862、2008.

浜 崎 智 仁 富山大学和漢医薬学総合研究所教授、金城学院大学 客員教授

神経細胞は軸索や樹状突起などの入り組んだ構造のため、膜成分が極端に多い。そこで、神経細胞の固まりである脳は、極端な膜臓器と言える。膜の主成分の一つであるコレステロールは単一な物質だが、もう一つの主役リン脂質には魚油の有効成分の一つであるドコサヘキサエン酸（DHA、n-3 系脂肪酸）が多く含まれている。一方 DHA に拮抗する n-6 系脂肪酸（主にリノール酸）の摂取は過剰となっており、n-3 系脂肪酸（主に魚油）の相対的欠乏症となる可能性がある。ここでは魚油と精神あるいは行動とのつながりを検討する。

魚油によりストレス時の攻撃性を制御できる

41 名の男女学生を無作為に二群に分け、二重盲検法で、一方は DHA 群として一日に 1.5-1.8g の DHA が摂取できるよう DHA 濃縮魚油カプセルを投与した。もう一方は対照群とし、混合植物油を投与した。3 ヶ月の投与期間の前後で心理試験により攻撃性をみた。攻撃性は対照群で有意に上昇し、DHA 群ではほとんど変化せず、両群の変化に大きな差があった。対照群で攻撃性が変化した理由は、投与終了時の心理試験の 3-4 日後に参加者には進級試験あるいは卒業試験が控えており、精神的にかなりのストレスがあったためと考えられる。ストレスがある場合は攻撃性の上昇が見られる。ところが DHA 群では全く変化がなく、まるでストレスが存在しないかのようであった。これらのことから、DHA を前もって投与しておくことでストレス時の攻撃性を制御できることが判明した。

小学生での攻撃性

大学生での効果は分ったが、小学生ではどうか。3 ヶ月に及ぶ二重盲検試験の結果。DHA 濃縮魚油強化食により、女兒では、①身体的攻撃が対照群で上昇し、DHA 群では変化せず、両群間で有意差が現れ、②衝動性が DHA 群で低下し対照群で変化がなかったため、両群間で有意差が出た。

身体的攻撃性が対照群で上昇した原因は、採血できた被験者（49 名）での検討において、対照群でリノール酸 ($p < 0.01$) とアラキドン酸 ($p < 0.1$) が増加しており、この変化が関連している可能性がある。ただ、理由は不明だが、これらの影響は男子では見られなかった。

その他、AD/HD 患児へ魚油を投与した際の結果、あるいは世界中で進んでいるうつ病への魚油の結果などを紹介し、魚油が心へ大きな影響を与えることを示す。

13 : 40～14 : 20

ドコサヘキサエン酸 (DHA) と脳機能・基礎研究から臨床応用に向けて

橋本道男 島根大学医学部准教授

戦後のベビーブームの世代が根幹となる超高齢化社会の到来を迎え、増大する疾患のひとつに認知症があり、2005年には約180万人の認知症高齢者は、2025年には300万人を超えることが予想されている。認知症は主に、脳血管性認知症とアルツハイマー型認知症からなるが、後者の認知症に占める割合は現在50%を超え、今後もさらに増大すると考えられ、その予防・治療法の確立が急務である。戦後の食生活習慣の欧米化に伴い、近年、我々の食卓から消えたものは何か？和食文化の中心的食材であった魚である。欧米の多くの疫学研究者から発表された「認知症と食事栄養」に関する大規模な疫学調査結果によると、魚・野菜・果物を多く食べるほどアルツハイマー型認知症にかかりにくい、ことが明らかにされている。演者らは、魚によるアルツハイマー型認知症への予防・改善効果について、動物実験や島根県での疫学・介入試験研究から、その科学的根拠に基づいたエビデンスを確立しつつある。

【講演要旨】

「魚を食べると頭が良くなるか？」との問いへの答は「条件付きイエス」である。

魚油の主成分であり、必須脂肪酸であるドコサヘキサエン酸 (DHA) は、生体内では、脳・目の網膜・精子に多く含まれ、とくに脳の脂肪酸の17%を占める。DHA が含まれない飼料で飼育した若・加齢ラットに、経口的にDHA やエイコサペンタエン酸 (EPA) を与えて飼育すると、記憶・学習機能を司る脳の海馬のDHA量が増加して、記憶・学習機能の指標である空間認知機能が向上した。さらには、DHA 投与ラットでは、神経細胞を新しく作り出す能力が海馬において亢進した。これらの結果から、脳内のDHA量が低下している成熟ラットでは、DHAを摂取することにより、海馬の神経細胞が増え、記憶・学習機能が向上することが推察される。

アルツハイマー型認知症はDHAで予防・改善出来る可能性が高まった。

アルツハイマー型認知症の主要な発症因子の一つであるアミロイドβ蛋白 (Aβ) を脳内に沈着させて空間認知機能障害を誘発させたラットにDHAを投与すると、その機能障害は予防され、さらには改善された。その機序として、DHAによる脳内抗酸化増強作用、Aβの脳内沈着への抑制・消失作用が関与することが明らかとなった。

本講演では、魚油成分とくにDHAによるアルツハイマー型認知症への予防・改善効果の科学的根拠について、演者らの研究成果をも交えながら紹介する。

参考文献：1) 橋本道男 ほか：最新精神医学、13(1):75-82, 2008

2) Hashimoto M et al., Journal of Neurochemistry, 81:1084-1091, 2002

3) Hashimoto M et al., Journal of Nutrition, 135:549-555, 2005

14 : 20 ~ 15 : 00

アルツハイマー病と脂質とのリンクーコレステロール対 ω 3多価不飽和脂肪酸ー

植 木 彰 自治医科大学附属さいたま医療センター 神経内科教授

アルツハイマー病 (AD) は依然原因不明で有効な治療法もない。AD の病的過程としてアミロイドベータ (A β) 蛋白がまず蓄積し、ついでタウ蛋白が蓄積し、細胞死に至るとするアミロイド仮説が最も有力視されている。A β 蛋白を切り出す γ セクレターゼが神経細胞膜内に存在し、アミロイド蛋白の代謝に脂質が密接に関連することが明らかにされ、また動脈硬化や糖尿病に関する臨床データや食事に関する疫学調査の結果から AD における脂質の重要性が注目されてきた。

AD にはスフィンゴミエリンやガングリオシドなどのスフィンゴリピッドなども関連するが、圧倒的に重要なのはコレステロールと多価不飽和脂肪酸 (PUFA) (特に ω 3PUFA の DHA) である。脳内でのコレステロールの過剰と DHA の欠乏は γ セクレターゼ活性の亢進、アミロイド凝集の促進、アミロイド血管症形成、シナプスの機能異常、可塑性の阻害などを引き起こす。

脳内のコレステロールは脳独自に産生され (アストロサイト)、また全身組織とは血液ー脳関門で隔てられている。コレステロールが注目されたのは動物実験の結果もあるが、AD においても心血管系の危険因子が関連するという疫学調査の結果が主として北欧系の研究者から報告されてからであるが、最近では少し強調しすぎとの反省期に入っている。実際、脳血管性認知症 (VD) では高 non-HDL コレステロール、低 HDL-コレステロールが危険因子になっているが、AD ではこのような関係は認められていない。すなわち、AD に関しては血清中のコレステロール値は病態解明には役立たない。高齢者においては血清コレステロール値が高いほど認知症になりにくいという結果があるが、栄養が良好であることの指標として意義を持つと考えられている。

HMGCoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) によって脳内のコレステロールを低下させることが AD の発症を抑制するかどうか重要なテーマになった。当初報告された多数の横断的研究では抑制効果があるとの結果であったが、その後の膨大な数を対象とした縦断研究やプラシボとの二重盲検試験の結果では AD の発症に対して全く抑制効果はなかった。スタチンには血清コレステロール値の低下作用だけでなく、抗炎症作用、抗酸化作用もある。現在認知症発症者に対する治療効果が検討されており、最終結果が待たれている。

一方、多くの疫学研究によって魚と野菜の摂取が AD を予防することが次々に報告され、魚油に含まれる DHA が着目されてきた。コレステロールとは異なり、脳では PUFA を合成することができないため、AD の予防として食事から DHA を積極的に摂ることはおおいに意義がある。また、最近 DHA の投与が軽度認知障害 (MCI) の認知機能を改善させるとの報告もなされている。しかし、魚油と認知機能との相関はまだ完全には確立したわけではなく、また AD では血清の DHA 濃度が必ずしも低くない点も矛盾点とされている。

AD は難攻不落であり、一つの因子に着目して攻めてもはねかえされてしまう。脂質は最も重要であるが、総摂取カロリー、抗酸化物、糖代謝などと他の因子との関連を総合的に見てゆく必要がある。