公益財団法人 先進医薬研究振興財団 平成25年度「特定研究助成」

研究成果報告書

1. 主任研究者氏名	清原裕
2. 研究施設名	九州大学大学院医学研究院
所 属	環境医学
職 位	教授
3. 研究期間	平成 26年 1月 1日~平成 27年 12月 31日
4. 研究テーマ名	海洋性ω3およびω6脂肪酸が脳・心血管病、認知症、うつ病
4. 柳九/一、石	に及ぼす影響:久山町研究

5. 研究成果の概要

A. 研究の背景と目的

近年、欧米を中心とした疫学研究において、エイコサペンタエン酸(EPA)などのω3脂肪酸やアラキ ドン酸(AA)などω6脂肪酸と心血管病(脳卒中、または虚血性心疾患)、認知症、うつ病との関係が注 目されている。EPAはAAを介した炎症反応を抑制するだけでなく、脳神経細胞に対して保護的に作用 すると考えられており、生体内においては両者のバランスが重要であることが指摘されている。そこで本 研究では、福岡県久山町の地域住民を対象とした前向き追跡研究(久山町研究)の成績を用いて、 EPA/AA比が心血管病、認知症、うつ症状に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

①血中EPA/AA比と心血管病発症の関係

2002年の久山町健診を受診した40歳以上の住民のうち、心血管病の既往歴がない3.103人を2007 年までの5年間追跡した。追跡開始時の血清を用いてEPA、AAを含む脂肪酸の濃度を測定し、その濃 度比(EPA/AA比)が心血管病発症に及ぼす影響を検討した。心血管病発症のハザード比の算出には Cox比例ハザードモデルを用いた。

②血中EPA/AA比と認知症発症の関係

上記の集団のうち、60歳以上で認知症のない1,635人を2012年までの10年間追跡し、EPA/AA比と

認知症発症との関連を検討した。認知症、アルツハイマー病(AD)、および血管性認知症(VaD)の臨床診断には、それぞれ米国精神医学会による精神疾患の診断と統計のためのマニュアル改訂第3版(DSM-IIIR)、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)、Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke with support from the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)の基準を用いた。ハザード比は①と同様の方法で算出した。

③血中EPA/AA比とうつ症状の関係

2007年の久山町健診を受診した40歳以上の住民のうち、うつ症状の評価を受けた2,528人の成績を用いた。うつ症状はCenter for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)で評価し、CES-Dが16点以上をうつ症状ありと定義した。EPA/AA比は2002年の久山町の健診データを用いた。うつ症状に対するEPA/AA比レベルのオッズ比はロジスティック回帰分析で求めた。

(倫理面の配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。また、本研究は全ての対象者からインフォームドコンセントを取得して実施した。

C. 研究結果

①血中EPA/AA比と心血管病発症の関係

5年間の追跡期間中に127人が心血管病を発症した。多変量解析の結果、EPA/AA比の低下と心血管病発症の間に明らかな関連は認められなかった。血管の慢性炎症の指標である血清高感度C反応性蛋白(hsCRP)レベル別に検討すると、動脈硬化のリスクが低いhsCRP低値群(1.0 mg/L未満)では両者の関連は明らかでなかったが、そのリスクが高いhsCRP高値群(1.0 mg/L以上)ではEPA/AA比の低下に伴い心血管病の発症リスクが有意に上昇した(傾向性P<0.01)。病型別に検討すると、hsCRP高値群でとくにEPA/AA比の低下は虚血性心疾患発症と密接に関連していた。これらの関係は、追跡期間を2012年までの10年間に延長しても変わらなかった。

②血中EPA/AA比と認知症発症の関係

10年間の追跡期間中に377人が認知症を発症した。多変量調整した認知症のハザード比は EPA/AA比の低下に伴い上昇する傾向にあったが、統計学的に有意差は得られなかった。病型別にみ ると、EPA/AA比の低下に伴いVaDの発症リスクは有意に上昇したが(傾向性P=0.02)、EPA/AA比の 低下とAD発症の関連は明らかではなかった。

③血中EPA/AA比とうつ症状の関係

対象者の4%にあたる102人がうつ症状を有していた。多変量解析の結果、EPA/AA比の低下とうつ 症状の間に有意な関係は認められなかった。しかし、hsCRP高値群とhsCRP低値群に層別すると、 hsCRP低値群では両者の関連は明らかではなかったが、hsCRP高値群ではEPA/AA比の低下に伴いう つ症状のオッズ比が有意に上昇した(傾向性P=0.03)。

D. 考察・臨床的意義

本研究では、血清EPA/AA比の低下はVaD発症の有意な危険因子であり、hsCRP高値群において 心血管病やうつ症状と密接に関連していた。これまでEPA/AA比の低下とVaD発症の関係を検討した 報告はなく、本研究結果は世界で初めての報告といえる。

ω3脂肪酸摂取と心血管病の発症リスク低下の関連を報告した追跡研究や、ω3脂肪酸摂取量とう つ病の間に有意な負の関連があると報告した介入研究のメタ解析が散見されるが、血清EPAのデータ を用いてこの問題を検討した疫学研究のデータは極めて少ない。AAなどω-6脂肪酸は炎症メディエー ターとして作用するが、ω-3脂肪酸のひとつであるEPAは抗炎症作用や抗凝固作用などによってAAの 働きに対して拮抗的に働くだけでなく、酸化ストレスやインスリン感受性を改善することで脳神経細胞に 保護的な影響を及ぼすため、両者の血中濃度比は心血管病やVaD発症、およびうつ症状のリスク予測 に有用と考えられる。

本研究では、EPA/AA 比の低下と AD 発症の関連は明らかではなかった。これまでに血清 ω 3 脂肪 酸レベル、あるいはω3脂肪酸摂取量とAD発症との関係を検討した追跡研究の成績がわずかに散見 されるが、ほとんどの研究で両者の間に有意な関連は認められていない。今後、より大規模な疫学研 究でこの問題を検証する必要がある。

6. キーワード

(1)エイコサペンタエン酸	(2)アラキドン酸	(3)脳・心血管病
(4)認知症	(5)アルツハイマー病	(6)血管性認知症
(7)うつ症状		

7.研究発表(印刷中も含む)

[雑誌論文] 計(18)件

	論 文	標	題	
Ohara T(1番目), Hata J(3番目), 他8名, Kanba S(最後から2番目), Kiyohara Y(最後).	smoking and	risk of	dement	ia in the community:
雑 誌 名	巻・号	発 1	亍 年	ページ
J Am Geriatr Soc	63 · 11	2 0	1 5	2332-2339

著 者 名	論	文	標 題	
Hirano A, Ohara T(2番目), Kiyohara Y(21番目), 他19名, Kanba S(最後).	A genome-wide associati in a Japanese populati	on study of	late-onset	Alzheimer's disease
雑誌	名	巻・号	発 行 年	ページ
Psychiatric Genetics		25 · 4	2 0 1 5	139-146

著 者 名	於	文	標 題	
Chatterjee S, Kiyohara Y(1目), Ohara T(17番目),他21名	Type 2 diabetes as a ri men: A pooled analysis 100,000 cases of demen	of 2.3 mill		
雑誌	名	巻・号	発 行 年	ページ
Diabetes Care			2 0 1 6	Epub ahead of print

著 者 名	論	文	標 題			
Gotoh S, Hata J(2番目),他8名, Hematocrit a	and the risk	of cardic	vascular dis	sease in a Japanese		
Kiyohara Y(最後). community: the Hisayama Study.						
雑誌名		巻・号	発 行 年	ページ		
Atherosclerosis		242 · 1	2 0 1 5	199-204		

著 者 名	論	文	標 題	
Mukai N, Hata J(3番目),他9名, Kivohara V(最後).	ociation of hemoglobi crosclerosis in comm yama Study.			
雑誌名		巻・号	発 行 年	ページ
Cardiovasc Diabetol		14 • 84	2 0 1 5	84

著 者 名 論	· 文	標 題					
NCD Risk Factor Collaboration Effects of diabetes de	finition on	global surve	eillance of diabetes				
(NCD-RisC) (Kiyohara Y;185番 prevalence and diagnos:	is: a pooled	analysis of	96 population-based				
目) studies with 331,288 p	studies with 331,288 participants.						
雑 誌 名	巻・号	発 行 年	ページ				
Lancet Diabetes Endocrinol	3 · 8	2 0 1 5	624-637				

著 者 名	*	文	標	題	
	NIPPON DATASO Researc				retable intake and
Okuda N, Kiyohara Y(最後から2番目),他12名	mortality from cardiova of the NIPPON DATASO S	scular dise		_	
雑誌	名	巻・号	発 彳	テ 年	ページ
Eur J Clin Nutr		69 • 4	2 0	1 5	482-488
著 者 名	 	文	標	題	
Isomura S,他8名,Kanba S(最					sorder and bipola
後)	disorder by auditory s		e respo	nses.	
雑 誌	名	巻・号	発行	<u></u>	ページ
J Affect Disord.		190	2 0	1 5	800-806
			•		
著 者 名	論	文	標	題	
Hirano Y, Kanba S(3番目), 他4 名	Increased Spontaneous	Gamma Activ	vity in	Schiz	ophrenia.
雑誌	<u> </u>	巻・号	発育	テ 年	ページ
JAMA Psychiatry		72 · 8	2 0	1 5	813-821
著 者 名	益	文	標	題	
Ozawa M, Ohara T(2番目), Hata J(4番目), 他7名, Kiyohara Y(最後)	I Milk And Dairy Consum				ntia in an elderly
雑誌	名	巻・号	発育	亍 年	ページ
J Am Geriatr Soc		62 • 7	2 0	1 4	1224-1230
著者名	論	文	標	題	
Hokama M, Ohara T(8番目), Kiyohara Y(最後から2番目), 他 9名	Altered expression of d brains: the Hisayama S		ated ge	nes in	Alzheimer's diseas
雑誌	名	巻・号	発行	亍 年	ページ
Cereb Cortex		24 · 9	2 0	1 4	2476-2488
著者名	論	文	標	題	
有	Comparative efficacy		erabil:		f pharmacological
Miura T,他11名,Kanba S(最後)	treatments in the mai	ntenance tr	eatmen	t of b	
 雑 誌	名	巻・号		了 年	ページ
Lancet Psychiatry		1 · 5	2 0	1 4	351-359
± +v. ≠	±A.		Tite;	BZ.	
著 者 名	論 Non-high-density lipop	文 vrotein chol	標	題 J and	the development of
Imamura T, Hata J(3番目),他9 名,Kiyohara Y(最後)	coronary heart disease population: the Hisaya	and stroke			
 雑 誌	名	巻・号	発行	手 年	ページ
Atherosclerosis		233 · 2	2 0	1 4	343-348
				<u> </u>	

著 者 名 論	文	標 題						
The Global Burden of Metabolic								
Risk Factors for Chronic Metabolic mediators of	the effects	of body-mas	s index, overweight,					
Diseases Collaboration (BMI and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis								
Mediated Effects) (Kiyohara Y; of 97 prospective coho	Mediated Effects) (Kiyohara Y; of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants.							
54番目) (Hata J; 79番目)								
雑 誌 名	巻・号	発 行 年	ページ					
Lancet	383 • 9921	2 0 1 4	970-983					

著 者 名	論	文	標 題	
Mukai N, Hata J(3番目), 他10名, Kiyohara Y(最後)	Thresholds of various based on prevalence of subjects: the Hisayama	retinopatny	easures for o	diagnosing diabetes y-dwelling Japanese
雑誌	名	巻・号	発 行 年	ページ
Cardiovasc Diabetol		13	2 0 1 4	45

著	者	名					論	文		標		Į.	遉			
Izumaru K,	他 8 名	,	Kiyohara	Serum	1, 25	-dihydr	oxyvi	tamin	D a	and	the	e d	eve	lopment	of	kidney
Y(最後) dysfunction in a Japanese community.																
	j	雑	誌	名				巻・号		発 行 组		亍 年	Ξ	>	ージ	>
Circ J								78 ·	3	2	0	1	4	732-737		7

著 者 名	論	文	標 題	
Gotoh S, Hata J(2番目),他9名,	Trends in the incidenc	e and survi	val of intra	acerebral hemorrhage
Kiyohara Y(最後)	by its location in a J	apanese com	munity.	
雑誌	名	巻・号	発 行 年	ページ
CirC J		78 • 2	2 0 1 4	403-409

著 者 名	論	文	標 題	
Mukai N, Hata J(7番目),他8名,Tr	rends in the prevaler	nce of type	2 diabetes	and prediabetes in
Kiyohara Y(最後)	ommunity-dwelling Jap	anese subje	cts: the His	ayama Study.
雑誌	名	巻・号	発 行 年	ページ
J Diabet Invest		5 • 2	2 0 1 4	162-169

〔図 書〕 計(1)件

	著者	火 日	名				出	版	社	
神庭 重	1信				弘文堂					
				書	名				発 行 年	総ページ数
うつ病の論理と臨床				2 0 1 4	231					