

# 地域在住高年者における乳製品および短鎖脂肪酸摂取、 血清脂肪酸と認知機能に関する長期縦断疫学研究

国立長寿医療研究センターNILS-LSA 活用研究室：大塚 礼  
加藤 友紀  
西田 裕紀子  
丹下 智香子  
愛知淑徳大学健康医療科学部：安藤 富士子  
名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科：下方 浩史

## 要 旨

本研究では、地域から無作為抽出された中高年者約 2,300 名（観察開始年齢 40-79 歳）を対象とした「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」において、認知機能障害スクリーニング検査を施行した 60 歳以上の高齢男女約 1,100 名を解析対象とし、牛乳乳製品と、牛乳乳製品に特徴的な酪酸、ヘキサ酸などの短鎖脂肪酸、牛乳乳製品に豊富に含まれる中鎖脂肪酸に着目し、これらの摂取量または血中脂肪酸濃度と認知機能との関連を明らかにすることを目的とした。

牛乳乳製品や短鎖脂肪酸などの摂取量は食物摂取頻度調査票と 3 日間の写真撮影を併用した食事秤量記録調査から、血清脂肪酸は空腹時採血による血清脂肪酸 24 分画の測定値から、認知機能は臨床心理士など心理学専攻専門調査員の面接による認知機能障害スクリーニング検査と、医師による頭部 MRI 画像の所見の両者から評価した。摂取量と認知機能の関連は、第 1 次調査 (1997-2000) から第 7 次調査 (2010-2012) の 13 年間の縦断データを用いて、血清脂肪酸 24 分画は第 5 次調査 (2006-2008) 以降計測しているため、第 5 次と第 7 次調査の 4 年間の縦断データを用いて解析した。

その結果、女性において乳類の摂取が 1 標準偏差 (128g/日) 上昇すると 8 年間に認知機能得点低下リスクが 20% 抑制された。また多変量を調整した鎖長別の脂肪酸摂取量と 8 年間の認知機能得点低下リスクの検討では、短鎖 (181mg/日) または中鎖脂肪酸 1SD (232mg/日) 上昇に伴い、認知機能得点低下リスクは 14% または 16% 低下した。しかし、血清脂肪酸 24 分画の濃度と約 4 年間の認知機能得点低下リスクでは、乳製品に豊富に含まれる一価不飽和脂肪酸濃度など、リスクとの間に有意な関連性は認められなかった。

一方、女性では 100g/日以上牛乳摂取が 13 年後の脳萎縮と負の関連を示した。乳類摂取量が高い者では他の食生活習慣が好ましい可能性があるため、他の食習慣を調整すると認知機能低下抑制効果は減弱した。本研究対象者の食事記録から、乳類をほとんど摂取していない (50g/日未満) 高年者は約 3 割と少なからずいたことから、健康上あるいは嗜好上の問題が無い場合に、乳類をほとんど摂取しない高齢者に乳類摂取を促すことは認知機能低下抑制効果を認める可能性が示唆された。

## 緒 言

アルツハイマー病をはじめとする認知症は日常生活や社会生活に支障を来す深刻な老年病のひとつであり、高齢化に伴い今後患者数が増大することが懸念されている。しかし認知症の根本的な予防法や治療法は未だ無く、公衆衛生上、その予防法の確立が早急に必要とされている。認知症の発症には病歴や生活習慣、心理的要因、遺伝的素因など多くの要因が関与しており、食事要因が認知機能と関連を有する可能性が報告されつつある。食事は私たち人間にとって生命維持に欠かせない行為であり、生涯を通して健康の維持・増進に重要な要素である。医学的介入によらない日々の食事摂取を介した認知機能低下予防が可能であれば、認知症予防における、その公衆衛生上の意義は極めて高いと考える。

牛乳乳製品はカルシウムやビタミン A、B<sub>2</sub>、B<sub>12</sub> などに加え、良質タンパク質、脂質を含み、また他の食品には無い乳脂肪の特徴として酪酸やヘキサ酸など短鎖脂肪酸が含まれることが知られている。牛乳乳製品あるいはカルシウム摂取はメタボリックシンドロームの防御因子である可能性<sup>1,2)</sup>や、乳製品の多い食事パターン群では他の食事パターン群に比し死亡率が低かったこと<sup>3)</sup>など、国内において牛乳乳製品の効果を支持する成績がいくつかある。認知機能との関連については、アメリカの国民健康栄養調査データを用いた研究において 60 歳以上の高齢群で乳製品摂取と認知機能に有意な正の関連があること<sup>4)</sup>、USA アラバマ地区の地域在住高齢者における研究では乳製品摂取の中でもチーズ摂取が多いほど認知機能障害のリスクが低下し、デザート（果物は除く）摂取はリスクを上昇させたこと<sup>5)</sup>などが報告されている。久山町研究から日本人高齢者において乳類、豆類、野菜類、海藻類を多く含む食事パターンの者でその後の認知症発症リスクが低かったこと<sup>6)</sup>が報告されたが、牛乳乳製品摂取や、乳製品に特異的に含まれる短鎖脂肪酸と認知機能がいかなる関連を有するかに着目した本邦の研究成果はほとんどないのが現状である。

本研究では、地域在住高齢者を対象とした縦断疫学調査から、牛乳乳製品と、牛乳乳製品に特徴的な酪酸、ヘキサ酸などの短鎖脂肪酸、牛乳乳製品に豊富に含まれる中鎖脂肪酸に着目し、これらの摂取量または血中脂肪酸濃度と認知機能との関連を明らかにすることを目的とする。

具体的には下記の 4 課題を検討したので、それぞれについて報告し、考察する。

課題①牛乳乳製品を含む食品群別摂取量と認知機能低下リスクとの関連

課題②鎖長別（短・中・長鎖）の脂肪酸摂取量と認知機能低下リスクとの関連

課題③血清中の飽和・一価不飽和脂肪酸濃度と認知機能低下リスクとの関連

課題④牛乳摂取と脳萎縮進行の有無に関する検討

## 方 法

### 1. 対象者

「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging : NILS-LSA)」は、愛知県大府市および知多郡東浦町在住の住民 (2000 年 10 月 1 日国勢調査公表の人口 : 大府市 75,273 人、東浦町 45,168 人) から、年齢および性別で層化無作為抽出した一般地域住民約 2,300 名(初回調査参加時 40-79 歳)を対象に 1997 年の第 1 次調査開始以降、第 7 次調査 (2012 年終了) まで、追跡中のドロップアウトを性別・年齢層ごとに新たに補充しながら、約 2 年に一度繰り返し追跡調査を実施してきた<sup>7)</sup> (図 1)。



図 1. NILS-LSA 第 1 次調査から第 7 次調査の調査期間

第 1 次調査参加者の性・年齢群別人数を表 1 に示す。

表 1. 第 1 次調査参加者の性・年齢群別人数

(歳)	男性	女性
40-49	291	282
50-59	282	279
60-69	283	285
70-79	283	282
計	1139	1128

#### 課題①と課題②の解析対象者

課題①と②では、NILS-LSA 第 2 次調査に参加し、その後の第 3 次 (2002-2004 年) から第 7 次調査 (2010-2012 年) に少なくとも 1 回以上参加した第 2 次調査時 60 歳以上の地域在住高齢者を対象とした。第 2 次調査には 1,145 人が参加したが、下記に示す認知機能障害スクリーニング検査を施行した者 (1,133 人) から、認知機能得点が低かった (27 点以下) 402 人を除外し、その後の第 3 次から第 7 次調査の計 5 回の調査に一回も参加しなかった 91 人を除外し、最終的に解析に必要な項目に欠損のなかった 60 歳から 81 歳 (第 2 次調査時) の男性 298 名、女性 272 名の計 570 人を解析対象者とした。

#### 課題③の解析対象者

課題③では、NILS-LSA 第 5 次調査に参加し、その後の第 6 次 (2008-2010 年) または第 7 次調査 (2010-2012 年) に少なくとも 1 回以上参加した第 5 次調査時 60 歳以上の地域在住高齢者を対象とした。第 5 次調査の認知機能得点が低かった (27 点以下) 者、空腹時採血が得られなかった者を除外し、最終的に解析に必要な項目に欠損のなかった 60 歳から 88 歳 (第 5 次調査時) の男性 511 名、女性 538 名の計 1,049 人を解析対象者とした。

## 課題④の解析対象者

課題④では、NILS-LSA 第1次(1997-2000年)と第7次調査(2010-2012年)に参加し、第1次調査において60-79歳の者から認知症・パーキンソン病・頭部手術の病歴がある者を除外し、他の解析項目を満たした男性159人、女性148人の計307人を解析対象者とした。

## 倫理的配慮

NILS-LSAは、国立長寿医療研究センター倫理利益相反委員会で研究実施の承認を得ており(承認番号No.369-2)、参加対象者に事前に半日をかけて説明会を行い、参加者全員の文書による同意を得て実施している。

## 2. 調査項目

### 2-1. 食事調査 (NILS-LSA 第1次-7次調査)

調査参加日に栄養素等摂取量を把握するための3日間の食事秤量記録調査法(3DR)と記録方法の説明を行った。その際、使い捨てインスタントカメラとはかり、記録用紙を配布し、調査参加日以降1ヶ月以内の特別食(行事食)を含まない休日1日と連続する平日2日、計3日間の食事秤量記録調査を依頼した。返却された記録用紙と写真をもとに、専属の管理栄養士が全食品のコーディング作業を行った後、食品群別摂取量、脂肪酸やアルコール摂取量を含む栄養素等摂取量を日本食品標準成分表2010に基づき算出し、3日間の平均値を個人の摂取量とした。

### 2-2. 認知機能検査 (NILS-LSA 第1次-7次調査)

認知機能障害スクリーニング検査としてMini-Mental State Examination (MMSE)を施行した。なお施行は臨床心理士など心理学専攻専門調査員の面接にて行った。MMSEは30点満点であり、一般的には23点以下を「認知機能障害の可能性あり」とする基準が用いられている<sup>8,9)</sup>。しかしながら、本研究集団ではMMSEのカットオフ値を23点とした場合、それに該当する者が少数であるため栄養学的要因の多寡で対象者を群分けし、それらの認知機能低下の有無を検討する解析は難しかった。

先行研究において高学歴者では「認知症または軽度認知機能障害の可能性あり」の判定として、MMSEのカットオフポイントを26点(感度, 0.69; 特異度, 0.91)または27点(感度, 0.78; 特異度, 0.78)とすることが好ましいことが示唆されている<sup>10)</sup>。本集団における高校卒業後2年以上の学歴を有する者は半数弱を占め比較的学歴が高い者の割合が高いことを踏まえ、本研究ではMMSEのカットオフ値27点を用い、27点以下を「認知機能が低下した可能性あり」とみなした。すなわち、ベースライン調査においてMMSEが28点以上であった者が、追跡調査において27点以下となった場合を「認知機能低下」群、それ以外を「維持」群、とした。

### 2-3. 血清脂肪酸 (NILS-LSA 第 5 次、7 次調査)

12 時間以上の空腹時採血による血液は、30 分室温静置後、3000rpm にて 15 分間遠心分離し、血清を分離した。その後速やかに、 $-80^{\circ}\text{C}$  の凍結状態にし、凍結状態で株式会社 SRL に血清脂肪酸 24 分画の測定を依頼した。全脂質中の脂肪酸 24 分画は、血清から Folch 法により脂質を抽出後、加水分解、メチル化処理を行った後、ガスクロマトグラフィにより検量線法を用いて定量した。血清脂肪酸構成比率は、各脂肪酸について、脂肪酸総量 ( $\mu\text{g/ml}$ ) に占める各脂肪酸の濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ ) を重量比 (wt%) で示した。

### 2-4. 頭部 MRI 検査 (NILS-LSA 第 1 次、7 次調査)

第 1 次と第 7 次調査の頭部 MRI 検査において、前頭葉または側頭葉の萎縮の程度を、医師が 4 段階 (1 なし、2 軽度、3 中等度、4 重度) に分類した (図 2)。第 1 次から第 7 次調査で前頭葉の萎縮の程度が悪化した場合を前頭葉「萎縮進行」群、それ以外を「非進行」群とみなした。同様に第 1 次から第 7 次調査で側頭葉の萎縮の程度が悪化した場合を側頭葉「萎縮進行」群、前頭葉または側頭葉の萎縮の程度が悪化した場合を「前頭葉または側頭葉」の「萎縮進行」群とみなした。

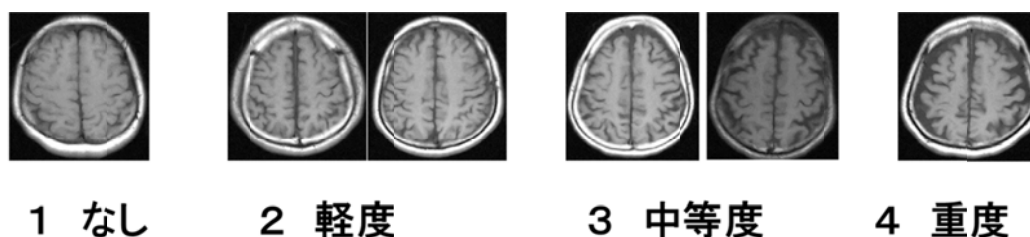


図 2. 脳萎縮の判定

### 2-5. その他の項目 (NILS-LSA 第 1 次-7 次調査)

Body Mass Index (BMI) は、身長、体重の実測値より算出した。自記式質問票により喫煙の有無、世帯年収 (1;150 万円未満から 11;2,000 万円以上の 11 段階)、教育歴、病歴を把握した。総身体活動量は過去一年間の定期的な身体活動を専門調査員が聞き取り、活動内容と時間をもとに年間総身体活動量 ( $\text{METs} \cdot \text{分} / 1000 / \text{年}$ ) を算出した。

## 3. 統計解析

統計解析には SAS 9.3 を用い、 $p < 0.05$  を統計的有意とした。

### 課題①の統計解析

第 2 次調査時の食品群別摂取量 1 標準偏差 (1SD) の上昇に伴う MMSE27 点以下になるリスクは、男女別に一般化推定方程式 (GEE: generalized estimating equation) を用いて検討した。調整要因として Model 1 では、第 2 次調査時の年齢、第 2 次調査からの追跡期間を、Model 2 では Model 1 で投入した項目に加え、第 2 次調査の MMSE

得点を、Model 3 では Model 2 で投入した項目に加え、教育歴、BMI、世帯年収、喫煙習慣、病歴（心臓病、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病）、独立変数がエネルギー摂取量以外の項目についてはエネルギー摂取量を投入した。尚、Model 2 では、ベースラインの MMSE 得点の違いにより、その後の MMSE 得点の低下の度合いが異なる可能性が考えられたため、第 2 次調査の MMSE 得点を調整要因に加えた。

#### 課題②の統計解析

一般化推定方程式(GEE)を用い、どの程度の脂肪酸摂取量が認知機能低下と関連するかを明らかにするために、脂肪酸摂取量が 1 標準偏差 (1SD) 上昇することに伴う MMSE27 点以下になるリスクを算出した。本解析は男女一緒に行い、調整要因として、モデル 1 では、性、第 2 次調査時の年齢、追跡期間を、モデル 2 ではモデル 1 で投入した項目に加え、第 2 次調査の MMSE 得点、教育歴、BMI、世帯年収、喫煙習慣、アルコール摂取量、総身体活動量、病歴、独立変数がエネルギー摂取量以外の項目についてはエネルギー摂取量を投入した。

次いで GEE を用い、ベースラインの短鎖または中鎖摂取量による 60 歳または 70 歳のその後 8 年間の MMSE27 点以下になる確率を推定した。推定の際、GEE には性別として男性を、調整要因に用いた各項目は解析集団の平均値（連続変数の場合）または中央値（カテゴリ変数の場合）を投入した。

#### 課題③の統計解析

一般化推定方程式(GEE)を用い、どの程度の血清脂肪酸が認知機能低下と関連するかを明らかにするために、第 5 次調査で測定した血清脂肪酸濃度が 1 標準偏差 (1SD) 上昇することに伴う第 6 次調査または第 7 次調査において MMSE27 点以下になるリスクを算出した。解析は男女別に行い、調整要因として、第 5 次調査時の年齢、MMSE 得点、教育歴、BMI、世帯年収、喫煙習慣、アルコール摂取量、総身体活動量、病歴、エネルギー摂取量、第 5 次調査からの追跡期間を投入した。

#### 課題④の統計解析

牛乳摂取は 2 群 (100g 未満/以上/日) に分類した。多変量ロジスティックモデルを用い、性別に、牛乳摂取量 2 群の低群を基準とした高群の前頭葉「萎縮進行」に対するオッズ比を、第 1 次調査の年齢・教育歴・喫煙・飲酒・肥満度・高血圧症・脂質代謝異常・糖尿病・心臓病の有無を調整し検討した。「前頭葉」と同様に「側頭葉」「前頭葉または側頭葉」の萎縮進行の有無をそれぞれ結果変数とした解析も行った。

## 結 果

### 1. 課題① 牛乳乳製品を含む食品群別摂取量と認知機能低下リスクとの関連<sup>11)</sup>

性別の解析対象者数と各調査時期における MMSE 得点 27 点以下の者の割合を表 2(男性)、表 3(女性)に示した。第 3 次から第 7 次調査で MMSE 得点が 27 点以下に分類されたケースは男性の 31.3% (のべ解析対象者数 1,137 人中 356 人)、女性の 27.8%(1,065 人中 296 人)であった。平均追跡期間は男性 8.0 年、女性 8.2 年であり、平均追跡調査参加回数は男性 3.8 回、女性 3.9 回であった。

表 2. 男性の解析対象者数と各調査時期における MMSE 得点 27 点以下の者の割合

	男性		MMSE 得点 27 以下
	n	%	n
第 2 次調査	298	100.0	—
↓ 第 3 次調査 第 4 次調査 第 5 次調査 第 6 次調査 第 7 次調査	288	96.6	77
	254	85.2	60
	225	75.5	77
	197	66.1	70
	173	58.1	72
のべ人数	1,137	—	356
	平均	± 標準偏差	
追跡期間(年)	8.0	± 3.0	
追跡調査参加回数	3.8	± 0.5	

表 3. 女性の解析対象者数と各調査時期における MMSE 得点 27 点以下の者の割合

	女性		
	n	%	MMSE 得点 27 以下 n
第 2 次調査	272	100.0	—
第 3 次調査	260	95.6	57
第 4 次調査	243	89.3	73
第 5 次調査	219	80.5	60
第 6 次調査	186	68.4	54
第 7 次調査	157	57.7	52
のべ人数	1,065	—	296
	平均	± 標準偏差	
追跡期間(年)	8.2	± 2.8	
追跡調査参加回数	3.9	± 0.4	

表 4 に男性の食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスクを示した。男性では、多変量調整後 (Model 3)、いずれの食品も、MMSE 得点低下リスクと有意な関連を示さなかった。

表 5 に女性の食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスクを示した。女性では、穀類摂取量が 1SD (108 g/日) 上昇に伴い MMSE 得点 27 点以下になるリスクが 1.43 (95% CI, 1.15-1.77; p=0.001) であった。一方、乳類摂取量が 1SD (128 g/日) 上昇に伴い MMSE 得点 27 点以下になるリスクは 0.80 (95% CI, 0.65-0.98; p=0.034) であった。



表 4. 食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスク (男性)

		男性 (total n=1,137)			
			1 SD	Odds ratio (95%CI)	p value
エネルギー摂取量	1 SD kcal/day increase	Model 1	374	1.05 ( 0.87 - 1.25 )	0.623
		Model 2		1.04 ( 0.86 - 1.25 )	0.692
		Model 3		1.09 ( 0.90 - 1.31 )	0.378
穀類	1 SD g/day increase	Model 1	146	1.18 ( 1.00 - 1.40 )	0.056
		Model 2		1.20 ( 1.02 - 1.42 )	0.032
		Model 3		1.18 ( 0.97 - 1.43 )	0.103
肉類	1 SD g/day increase	Model 1	42	0.97 ( 0.82 - 1.15 )	0.747
		Model 2		0.95 ( 0.81 - 1.11 )	0.528
		Model 3		0.97 ( 0.83 - 1.13 )	0.707
豆類	1 SD g/day increase	Model 1	55	0.93 ( 0.78 - 1.11 )	0.429
		Model 2		0.93 ( 0.78 - 1.11 )	0.417
		Model 3		0.96 ( 0.79 - 1.15 )	0.649
緑黄色野菜	1 SD g/day increase	Model 1	74	0.83 ( 0.69 - 0.99 )	0.041
		Model 2		0.84 ( 0.69 - 1.03 )	0.087
		Model 3		0.86 ( 0.71 - 1.05 )	0.144
緑黄色以外の野菜	1 SD g/day increase	Model 1	88	0.92 ( 0.78 - 1.09 )	0.347
		Model 2		0.90 ( 0.77 - 1.06 )	0.202
		Model 3		0.91 ( 0.77 - 1.07 )	0.247
乳物	1 SD g/day increase	Model 1	143	0.96 ( 0.82 - 1.13 )	0.634
		Model 2		0.92 ( 0.79 - 1.07 )	0.271
		Model 3		0.92 ( 0.78 - 1.07 )	0.265
魚介類	1 SD g/day increase	Model 1	56	0.98 ( 0.82 - 1.17 )	0.824
		Model 2		1.02 ( 0.86 - 1.21 )	0.795
		Model 3		1.00 ( 0.85 - 1.19 )	0.956
豆類	1 SD g/day increase	Model 1	36	0.95 ( 0.80 - 1.13 )	0.576
		Model 2		0.99 ( 0.83 - 1.18 )	0.908
		Model 3		1.01 ( 0.84 - 1.21 )	0.931
卵類	1 SD g/day increase	Model 1	27	0.93 ( 0.78 - 1.10 )	0.395
		Model 2		0.89 ( 0.75 - 1.04 )	0.137
		Model 3		0.88 ( 0.75 - 1.05 )	0.151
乳類	1 SD g/day increase	Model 1	134	0.99 ( 0.85 - 1.17 )	0.939
		Model 2		0.95 ( 0.81 - 1.11 )	0.516
		Model 3		0.95 ( 0.81 - 1.11 )	0.533
菓子類	1 SD g/day increase	Model 1	37	0.96 ( 0.81 - 1.13 )	0.622
		Model 2		0.94 ( 0.79 - 1.10 )	0.428
		Model 3		0.93 ( 0.79 - 1.10 )	0.412

Model 1の調整要因: 年齢(歳)、追跡期間(year).

Model 2の調整要因: Model 1 + 第2次調査のMMSE得点

Model 3の調整要因: Model 2 + 教育歴(9年以下,10-12年,13年以上), body mass index(kg/m<sup>2</sup>), 世帯年収(1-11 score), 喫煙(yes or no), 既往歴(心臓病、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病), エネルギー摂取量(kcal/日: 独立変数がエネルギー摂取量以外の項目).

表 5. 食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスク (女性)

			女性 (total n=1,065)			
			1 SD	Odds ratio (95%CI)	p value	
エネルギー摂取量	1 SD kcal/day increase	Model 1	326	0.94 ( 0.76 - 1.17 )	0.603	
		Model 2		0.89 ( 0.71 - 1.11 )	0.312	
		Model 3		0.90 ( 0.72 - 1.12 )	0.343	
穀類	1 SD g/day increase	Model 1	108	1.38 ( 1.13 - 1.68 )	0.002	
		Model 2		1.29 ( 1.05 - 1.57 )	0.013	
		Model 3		1.43 ( 1.15 - 1.77 )	0.001	
いも類	1 SD g/day increase	Model 1	37	1.06 ( 0.86 - 1.30 )	0.611	
		Model 2		1.09 ( 0.89 - 1.34 )	0.389	
		Model 3		1.11 ( 0.88 - 1.40 )	0.365	
豆類	1 SD g/day increase	Model 1	47	0.80 ( 0.65 - 0.98 )	0.035	
		Model 2		0.82 ( 0.67 - 1.00 )	0.053	
		Model 3		0.84 ( 0.68 - 1.03 )	0.094	
緑黄色野菜	1 SD g/day increase	Model 1	72	0.95 ( 0.76 - 1.18 )	0.626	
		Model 2		1.00 ( 0.80 - 1.25 )	0.993	
		Model 3		1.07 ( 0.84 - 1.37 )	0.563	
緑黄色以外の野菜	1 SD g/day increase	Model 1	78	0.86 ( 0.70 - 1.06 )	0.152	
		Model 2		0.83 ( 0.67 - 1.02 )	0.075	
		Model 3		0.87 ( 0.70 - 1.08 )	0.206	
果物	1 SD g/day increase	Model 1	127	0.98 ( 0.79 - 1.22 )	0.866	
		Model 2		1.06 ( 0.85 - 1.32 )	0.623	
		Model 3		1.15 ( 0.90 - 1.46 )	0.266	
魚介類	1 SD g/day increase	Model 1	44	1.06 ( 0.86 - 1.30 )	0.605	
		Model 2		1.09 ( 0.89 - 1.33 )	0.400	
		Model 3		1.18 ( 0.94 - 1.47 )	0.149	
肉類	1 SD g/day increase	Model 1	29	0.88 ( 0.70 - 1.09 )	0.244	
		Model 2		0.83 ( 0.65 - 1.04 )	0.109	
		Model 3		0.83 ( 0.66 - 1.06 )	0.138	
卵類	1 SD g/day increase	Model 1	24	1.16 ( 0.93 - 1.45 )	0.194	
		Model 2		1.13 ( 0.89 - 1.42 )	0.313	
		Model 3		1.16 ( 0.93 - 1.46 )	0.195	
乳類	1 SD g/day increase	Model 1	128	0.78 ( 0.65 - 0.92 )	0.004	
		Model 2		0.77 ( 0.63 - 0.93 )	0.007	
		Model 3		0.80 ( 0.65 - 0.98 )	0.034	
菓子類	1 SD g/day increase	Model 1	39	1.00 ( 0.82 - 1.22 )	0.982	
		Model 2		0.96 ( 0.79 - 1.17 )	0.694	
		Model 3		1.01 ( 0.81 - 1.26 )	0.934	

Model 1の調整要因: 年齢(歳)、追跡期間(year).

Model 2の調整要因: Model 1 + 第2次調査のMMSE得点

Model 3の調整要因: Model 2 + 教育歴(9年以下,10-12年,13年以上), body mass index (kg/m<sup>2</sup>), 世帯年収(1-11 score), 喫煙(yes or no), 既往歴(心臓病、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病), エネルギー摂取量(kcal/日: 独立変数がエネルギー摂取量以外の項目).

## 2. 課題② 鎖長別（短・中・長鎖）の脂肪酸摂取量と認知機能低下リスクとの関連<sup>12)</sup>

性別の解析対象者数と各調査時期における MMSE 得点 27 点以下の者の割合は表 2 と同様である。

表 6 に解析対象者と除外者の第 2 次調査時の特性を示した。解析対象者は除外者に比し、MMSE 得点が高く、BMI が低く、教育歴 13 年以上の者の割合が高く、高血圧病歴を有する者の割合が低く、栄養素等摂取量ではタンパク質摂取量、食品群別摂取量では魚介類と卵類摂取量が高値を示した。

表 7 にエネルギー、三大栄養素、短鎖、中鎖、長鎖脂肪酸摂取量 1 SD 上昇に伴う、追跡調査における MMSE 得点 27 点以下になるリスクを示した。多変量調整後（モデル2）、脂質摂取量 1 SD 上昇に伴い、オッズ比は 0.816 (95%CI : 0.686-0.971) と有意に低値を示した。短鎖、中鎖、長鎖脂肪酸摂取量では、短鎖または中鎖摂取量 1 SD 上昇に伴い、オッズ比は 0.855 (95%CI : 0.747-0.978) または 0.840 (95%CI : 0.740-0.953) と有意に低値を示した。短鎖脂肪酸の中では、酪酸およびヘキサ酸摂取量が、中鎖脂肪酸はオクタン酸、デカン酸ともに、それら摂取量が 1 SD 上昇するに伴い、MMSE 得点 27 点以下になるリスクが 14-15%低下した。長鎖脂肪酸ではオッズ比は 0.891 (95%CI : 0.761-1.044) であり有意な関連性を認めなかった。

表 6. 解析対象者と除外者の第 2 次調査時の特性

	第2次調査参加者 (n=1,145)				p
	解析対象者 (n=570)		解析除外者 (n=575)		
男性 (n, %)	298	52.3 %	285	49.6 %	
年齢 (歳)	67.8 ±	5.4	71.2 ±	5.7	0.372
MMSE 得点	29.0 ±	0.8	26.6 ±	2.1	<.0001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.8 ±	2.8	23.0 ±	3.3	<.0001
アルコール摂取量 (ml/日)	8.4 ±	15.0	7.0 ±	13.3	0.0054
総身体活動量 (METs*分/1000/年)	699.7 ±	73.2	692.5 ±	70.5	0.359
家族全体の年収 (1-11段階)	5.4 ±	2.7	5.1 ±	2.8	0.944
教育歴 (n, %)					
≤9 年	186	32.6 %	289	50.3 %	<.0001
10-12 年	234	41.1 %	194	33.7 %	
≥13 年	150	26.3 %	92	16.0 %	
喫煙習慣あり (n, %)	98	17.2 %	91	15.8 %	0.551
既往歴あり (n, %)					
虚血性心疾患	50	8.8 %	55	9.6 %	0.569
脳卒中	31	5.4 %	35	6.1 %	0.607
高血圧	201	35.3 %	238	41.4 %	0.024
脂質代謝異常	125	21.9 %	121	21.0 %	0.809
糖尿病	51	8.9 %	71	12.3 %	0.057
栄養素等摂取量					
エネルギー (kcal/日)	2067.5 ±	408.6	1971.7 ±	409.6	0.953
炭水化物 (g/日)	296.9 ±	64.9	291.2 ±	63.2	0.791
タンパク質 (g/日)	80.9 ±	16.2	75.9 ±	17.7	0.049
脂質 (g/日)	53.8 ±	14.8	48.9 ±	15.0	0.714
短鎖脂肪酸 (mg/日)	370.4 ±	297.3	320.4 ±	302.7	0.675
中鎖脂肪酸 (mg/日)	302.3 ±	231.9	264.1 ±	234.6	0.788
長鎖脂肪酸 (mg/日)	6894.6 ±	2840.1	6360.6 ±	2647.6	0.107
飽和脂肪酸 (g/日)	15.1 ±	5.2	13.7 ±	5.1	0.681
一価不飽和脂肪酸 (g/日)	18.3 ±	5.8	16.6 ±	5.7	0.578
n-3系多価不飽和脂肪酸 (g/日)	2.4 ±	1.0	2.3 ±	1.0	0.514
n-6系多価不飽和脂肪酸 (g/日)	10.2 ±	2.9	9.2 ±	3.0	0.523
食品群別摂取量					
肉類 (g/日)	54.3 ±	33.1	49.2 ±	32.3	0.573
魚介類 (g/日)	101.1 ±	52.3	94.2 ±	46.2	0.005
豆類 (g/日)	74.8 ±	51.3	68.4 ±	51.6	0.894
卵類 (g/日)	46.7 ±	25.9	45.1 ±	29.1	0.007
乳類 (g/日)	164.7 ±	131.1	156.1 ±	129.3	0.754
緑黄色野菜類 (g/日)	132.9 ±	73.1	116.6 ±	73.1	0.998
果実類 (g/日)	175.8 ±	135.4	158.5 ±	130.5	0.402

表 7. エネルギー、三大栄養素、短鎖、中鎖、長鎖脂肪酸摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスク

		1SD		モデル 2		
				オッズ比 (95%信頼区間)		
エネルギー	+1SD ごとのリスク	408.6	kcal/日	0.997	( 0.835 - 1.191	
炭水化物	+1SD ごとのリスク	64.9	g/日	1.375	( 1.034 - 1.829	
タンパク質	+1SD ごとのリスク	16.2	g/日	0.844	( 0.684 - 1.042	
脂質	+1SD ごとのリスク	14.8	g/日	0.816	( 0.686 - 0.971	
短鎖脂肪酸						
酪酸	+1SD ごとのリスク	297.3	mg/日	0.855	( 0.747 - 0.978	
ヘキサン酸	+1SD ごとのリスク	180.5	mg/日	0.854	( 0.746 - 0.978	
ヘプタン酸	+1SD ごとのリスク	116.1	mg/日	0.856	( 0.748 - 0.979	
ヘプタン酸	+1SD ごとのリスク	1.1	mg/日	0.911	( 0.809 - 1.025	
中鎖脂肪酸						
オクタン酸	+1SD ごとのリスク	231.9	mg/日	0.840	( 0.740 - 0.953	
オクタン酸	+1SD ごとのリスク	81.3	mg/日	0.844	( 0.744 - 0.957	
デカン酸	+1SD ごとのリスク	153.2	mg/日	0.840	( 0.738 - 0.956	
長鎖脂肪酸						
一価不飽和脂肪酸	+1SD ごとのリスク	2840.1	mg/日	0.891	( 0.761 - 1.044	
一価不飽和脂肪酸	+1SD ごとのリスク	5.8	g/日	0.900	( 0.772 - 1.050	
n-3系多価不飽和脂肪酸	+1SD ごとのリスク	1.0	g/日	0.958	( 0.834 - 1.101	
n-6系多価不飽和脂肪酸	+1SD ごとのリスク	2.9	g/日	0.870	( 0.753 - 1.006	

### 3. 課題③ 血清中の飽和・一価不飽和脂肪酸濃度と認知機能低下リスクとの関連

表8に第5次調査の血清脂肪酸濃度1SD上昇に伴う、第6次-7次調査におけるMMSE得点27点以下になるリスク（男性）を示した。多変量調整後、パルミトレイン酸濃度が1SD上昇に伴い、オッズ比は1.28(95%CI:1.06-1.56)と高値を示した。また、ドコサペンタエン酸濃度が1SD上昇に伴い、オッズ比は1.26(95%CI:1.06-1.51)と高値を示した。しかし、一価不飽和脂肪酸濃度、あるいはn-3系多価不飽和脂肪酸濃度とMMSE27点以下となるリスクに有意な関連性は認められなかった。

表8. 血清脂肪酸1SD上昇に伴うMMSE得点27点以下になるリスク（男性）

	1SD ( $\mu\text{g/ml}$ )	男性(n=511)			p
		オッズ比(95%CI)			
飽和脂肪酸	256.9	1.23	( 1.00 - 1.50 )	0.0	
ラウリン酸 C12:0	2.4	0.95	( 0.68 - 1.34 )	0.7	
ミリスチン酸 C14:0	15.2	1.18	( 0.98 - 1.42 )	0.0	
パルミチン酸 C16:0	191.9	1.23	( 1.00 - 1.51 )	0.0	
ステアリン酸 C18:0	51.5	1.22	( 0.98 - 1.51 )	0.0	
アラキジン酸 C20:0	1.7	0.97	( 0.69 - 1.37 )	0.8	
ベヘニン酸 C22:0	4.3	1.03	( 0.78 - 1.36 )	0.8	
リグノセリン酸 C24:0	3.7	1.09	( 0.85 - 1.38 )	0.4	
一価不飽和脂肪酸	256.5	1.23	( 0.99 - 1.54 )	0.0	
パルミトレイン酸 C16:1n-7	35.4	1.28	( 1.06 - 1.56 )	0.0	
オレイン酸 C18:1n-9	226.0	1.21	( 0.96 - 1.53 )	0.1	
エイコセン酸 C20:1n-9	2.9	1.31	( 0.97 - 1.75 )	0.0	
エルシン酸 C22:1n-9	0.6	1.06	( 0.83 - 1.34 )	0.6	
ネルボン酸 C24:1n-9	6.8	1.00	( 0.78 - 1.27 )	0.9	
n-3系多価不飽和脂肪酸	111.3	1.22	( 0.99 - 1.51 )	0.0	
$\alpha$ -リノレン酸 C18:3n-3	27.2	1.25	( 0.76 - 2.06 )	0.3	
EPA C20:5n-3	45.1	1.18	( 0.94 - 1.47 )	0.1	
ドコサペンタエン酸 C22:5n-3	8.5	1.26	( 1.06 - 1.51 )	0.0	
DHA C22:6n-3	58.1	1.21	( 0.99 - 1.47 )	0.0	
n-6系多価不飽和脂肪酸	219.2	1.02	( 0.79 - 1.30 )	0.8	
リノール酸 C18:2n-6	190.1	0.97	( 0.76 - 1.23 )	0.8	
$\gamma$ -リノレン酸 C18:3n-6	6.2	1.19	( 0.92 - 1.55 )	0.1	
エイコサジエン酸 C20:2n-6	1.7	1.11	( 0.90 - 1.37 )	0.3	
ジホモ $\gamma$ -リノレン酸 C20:3n-6	11.8	1.19	( 0.93 - 1.53 )	0.1	
アラキドン酸 C20:4n-6	39.1	1.19	( 0.92 - 1.54 )	0.1	
ドコサテトラエン酸 C22:4n-6	1.6	1.20	( 1.00 - 1.44 )	0.0	
n-9系多価不飽和脂肪酸					
エイコサトリエン酸 C20:3n-9	0.9	1.19	( 0.96 - 1.49 )	0.1	

EPA; エイコサペンタエン酸  
DHA; ドコサヘキサエン酸

表9に第5次調査の血清脂肪酸濃度1SD上昇に伴う、第6次-7次調査におけるMMSE得点27点以下になるリスク（女性）を示した。多変量調整後、いずれの脂肪酸濃度もMMSE27点以下となるリスクに有意な影響は与えていなかった。

表9. 血清脂肪酸1SD上昇に伴うMMSE得点27点以下になるリスク（女性）

		1SD ( $\mu\text{g/ml}$ )	女性 (n=538)			p
			オッズ比 (95%CI)			
飽和脂肪酸		256.9	1.07 (	0.90 -	1.27 )	0.469
ラウリン酸	C12:0	2.4	1.00 (	0.88 -	1.13 )	0.980
ミリスチン酸	C14:0	15.2	1.00 (	0.82 -	1.22 )	0.992
パルミチン酸	C16:0	191.9	1.08 (	0.90 -	1.28 )	0.415
ステアリン酸	C18:0	51.5	1.03 (	0.86 -	1.24 )	0.717
アラキジン酸	C20:0	1.7	1.02 (	0.87 -	1.20 )	0.785
ベヘニン酸	C22:0	4.3	1.13 (	0.89 -	1.42 )	0.327
リグノセリン酸	C24:0	3.7	1.07 (	0.84 -	1.36 )	0.589
一価不飽和脂肪酸		256.5	1.00 (	0.83 -	1.19 )	0.977
パルミトレイン酸	C16:1n-7	35.4	0.94 (	0.74 -	1.20 )	0.614
オレイン酸	C18:1n-9	226.0	1.00 (	0.84 -	1.19 )	0.981
エイコセン酸	C20:1n-9	2.9	1.02 (	0.90 -	1.15 )	0.802
エルシン酸	C22:1n-9	0.6	0.98 (	0.80 -	1.21 )	0.864
ネルボン酸	C24:1n-9	6.8	1.10 (	0.87 -	1.40 )	0.402
n-3系多価不飽和脂肪酸		111.3	0.87 (	0.68 -	1.11 )	0.260
$\alpha$ -リノレン酸	C18:3n-3	27.2	0.94 (	0.77 -	1.15 )	0.533
EPA	C20:5n-3	45.1	0.91 (	0.72 -	1.15 )	0.431
ドコサペンタエン酸	C22:5n-3	8.5	0.92 (	0.70 -	1.21 )	0.561
DHA	C22:6n-3	58.1	0.87 (	0.68 -	1.12 )	0.280
n-6系多価不飽和脂肪酸		219.2	1.12 (	0.93 -	1.36 )	0.229
リノール酸	C18:2n-6	190.1	1.13 (	0.94 -	1.37 )	0.202
$\gamma$ -リノレン酸	C18:3n-6	6.2	0.93 (	0.75 -	1.15 )	0.517
エイコサジエン酸	C20:2n-6	1.7	0.94 (	0.74 -	1.18 )	0.593
ジホモ $\gamma$ -リノレン酸	C20:3n-6	11.8	0.93 (	0.75 -	1.15 )	0.486
アラキドン酸	C20:4n-6	39.1	1.11 (	0.88 -	1.39 )	0.390
ドコサテトラエン酸	C22:4n-6	1.6	0.98 (	0.79 -	1.22 )	0.875
n-9系多価不飽和脂肪酸						
エイコサトリエン酸	C20:3n-9	0.9	0.98 (	0.79 -	1.22 )	0.864

EPA; エイコサペンタエン酸  
DHA; ドコサヘキサエン酸

#### 4. 課題④ 牛乳摂取と脳萎縮進行の有無に関する検討<sup>13)</sup>

平均追跡期間(±SD)は 13.7(±0.6)年であり、「前頭葉」萎縮進行群は男性 49 人 (31%)、女性 20 人 (14%)、「側頭葉」萎縮進行群は男性 55 人 (35%)、女性 28 人 (19%)、「前頭葉または側頭葉」萎縮進行群は男性 74 人(47%)、女性 41 人(28%)、であった。

図 3 に解析対象者における男女別牛乳摂取量を示した。牛乳摂取量は 2 群(100g 未満/以上/日)に分類した。

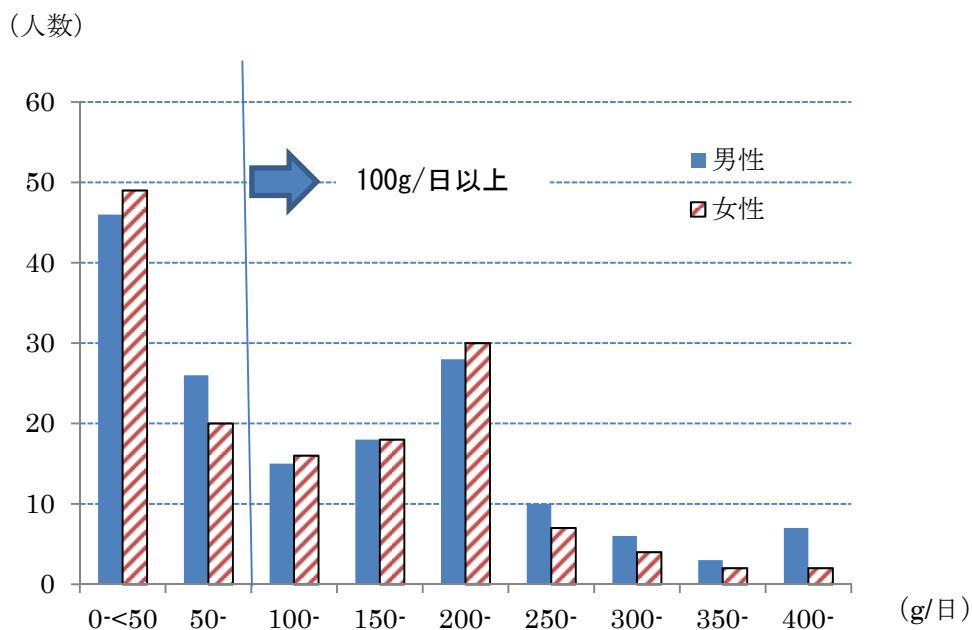


図 3. 解析対象者における男女別牛乳摂取量

表 10 に男性の牛乳摂取量 2 群における第 1 次調査の特性を示した。男性では、牛乳摂取低群で喫煙者の割合が高かった。

表 11 に女性の牛乳摂取量 2 群における第 1 次調査の特性を示した。女性では牛乳摂取低群で魚介類摂取量が高く、卵類摂取量が低かった。



表 10. 男性の牛乳摂取量 2 群における第 1 次調査の特性

	男性 (159人)				p
	牛乳摂取 100g/日未満		牛乳摂取 100g/日以上		
人数	72 ,	45.3 %	87 ,	54.7 %	
年齢 (歳)	65.5 ±	4.8	66.1 ±	4.5	0.50
食品群別摂取量					
穀類(g/日)	556.2 ±	129.6	525.8 ±	142.9	0.40
豆類(g/日)	84.4 ±	58.4	81.7 ±	50.1	0.18
野菜類 その他(g/日)	201.6 ±	104.1	196.8 ±	87.0	0.11
野菜類 緑黄色野菜(g/日)	129.1 ±	85.5	145.7 ±	81.0	0.63
果実類(g/日)	148.7 ±	109.3	203.2 ±	136.4	0.06
魚介類(g/日)	126.5 ±	58.1	111.5 ±	54.9	0.62
肉類(g/日)	55.7 ±	32.1	55.4 ±	29.9	0.53
卵類(g/日)	49.0 ±	27.4	50.2 ±	24.3	0.29
乳類(g/日)	57.1 ±	62.6	279.5 ±	125.0	<.0001
栄養素等摂取量					
総エネルギー摂取量(kcal/日)	2274.9 ±	372.0	2377.0 ±	395.0	0.60
カルシウム(mg/日)	603.4 ±	205.8	843.8 ±	266.8	0.02
リン(mg/日)	1272.2 ±	306.9	1444.5 ±	329.4	0.54
ビタミンB <sub>2</sub> (mg/日)	1.5 ±	0.4	1.8 ±	0.5	0.11
ビタミンB <sub>12</sub> (mg/日)	10.6 ±	6.8	9.8 ±	5.3	0.03
パントテン酸(mg/日)	6.9 ±	1.9	8.0 ±	1.8	0.52
乳類摂取量を構成する食品細目別摂取量					
牛乳(g/日)	27.3 ±	33.0	231.3 ±	105.5	<.0001
チーズ(g/日)	2.0 ±	5.0	4.9 ±	10.7	<.0001
ヨーグルト・乳酸菌(g/日)	23.9 ±	49.2	35.0 ±	54.0	0.41
その他の乳製品(g/日)	3.8 ±	8.5	8.3 ±	26.0	<.0001
その他の乳類(やぎなど)(g/日)	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	—
バター(g/日)	0.8 ±	1.9	1.1 ±	2.7	0.01
マーガリン(g/日)	1.0 ±	2.1	2.1 ±	3.6	<.0001
Mini-Mental Screening Examination	28.0 ±	2.0	27.8 ±	2.1	0.75
教育年数(年)	11.8 ±	2.4	11.8 ±	2.4	0.98
アルコール摂取量(g/day)	12.5 ±	17.7	13.0 ±	12.9	0.01
総身体活動量 mets	690295 ±	67694	683690 ±	77137	0.26
Body Mass Index(kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ±	2.6	22.7 ±	2.6	0.88
学歴					
中学卒業まで	24 ,	33.3 %	29 ,	33.3 %	
短大以上	48 ,	66.7 %	58 ,	66.7 %	0.99
喫煙					
吸わない、やめた	43 ,	59.7 %	67 ,	77.0 %	0.02
吸っている	29 ,	40.3 %	20 ,	23.0 %	
既往歴 あり					
脳卒中	2 ,	2.8 %	3 ,	3.4 %	0.81
高血圧	16 ,	22.2 %	24 ,	27.6 %	0.44
虚血性心疾患	6 ,	8.3 %	13 ,	14.9 %	0.20
脂質代謝異常	11 ,	15.3 %	14 ,	16.1 %	0.89
糖尿病	8 ,	11.1 %	8 ,	9.2 %	0.69

表 11. 女性の牛乳摂取量 2 群における第 1 次調査の特性

	女性 (148人)				p
	牛乳摂取 100g/日未満		牛乳摂取 100g/日以上		
人数	69 ,	46.6 %	79 ,	53.4 %	
年齢 (歳)	66.6 ±	4.9	65.1 ±	4.8	0.80
食品群別摂取量					
穀類(g/日)	408.8 ±	94.0	394.0 ±	91.4	0.81
豆類(g/日)	69.4 ±	53.7	70.5 ±	46.5	0.22
野菜類 その他(g/日)	177.3 ±	73.9	185.6 ±	67.4	0.43
野菜類 緑黄色野菜(g/日)	111.9 ±	71.0	137.0 ±	59.3	0.12
果実類(g/日)	169.7 ±	119.5	207.5 ±	132.7	0.38
魚介類(g/日)	97.9 ±	53.1	84.3 ±	34.5	0.0003
肉類(g/日)	51.7 ±	27.8	49.3 ±	31.1	0.35
卵類(g/日)	39.1 ±	27.7	45.9 ±	21.9	0.045
乳類(g/日)	71.2 ±	59.6	264.1 ±	100.7	<.0001
栄養素等摂取量					
総エネルギー摂取量(kcal/日)	1842.6 ±	287.4	1964.7 ±	320.8	0.36
カルシウム(mg/日)	533.6 ±	183.0	772.3 ±	182.5	0.98
リン(mg/日)	1075.6 ±	255.2	1256.1 ±	222.4	0.24
ビタミンB <sub>2</sub> (mg/日)	1.3 ±	0.4	1.6 ±	0.4	0.80
ビタミンB <sub>12</sub> (mg/日)	9.5 ±	8.1	8.5 ±	5.1	<.0001
パントテン酸(mg/日)	6.0 ±	1.4	7.3 ±	1.4	0.88
乳類摂取量を構成する食品細目別摂取量					
牛乳(g/日)	21.1 ±	29.0	205.1 ±	71.0	<.0001
チーズ(g/日)	1.7 ±	3.8	3.6 ±	7.5	<.0001
ヨーグルト・乳酸菌(g/日)	43.0 ±	55.9	49.2 ±	61.1	0.46
その他の乳製品(g/日)	5.5 ±	13.3	6.2 ±	22.0	<.0001
その他の乳類(やぎなど)(g/日)	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	—
バター(g/日)	1.1 ±	2.6	0.7 ±	1.4	<.0001
マーガリン(g/日)	0.9 ±	2.3	1.5 ±	2.8	0.09
Mini-Mental Screening Examination					
教育年数(年)	10.7 ±	1.8	11.3 ±	2.0	0.22
アルコール摂取量(g/day)	3.3 ±	8.1	2.8 ±	4.3	<.0001
総身体活動量 mets	712192 ±	75454	712493 ±	53894	0.00
Body Mass Index(kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ±	3.1	23.0 ±	2.4	0.05
学歴					
中学卒業まで	33 ,	47.8 %	31 ,	44.9 %	0.29
短大以上	36 ,	52.2 %	48 ,	69.6 %	
喫煙					
吸わない、やめた	65 ,	94.2 %	77 ,	%	0.32
吸っている	4 ,	5.8 %	2 ,	%	
既往歴 あり					
脳卒中	0 ,	0.0 %	0 ,	0.0 %	—
高血圧	24 ,	34.8 %	26 ,	37.7 %	0.81
虚血性心疾患	3 ,	4.3 %	9 ,	13.0 %	0.12
脂質代謝異常	16 ,	23.2 %	25 ,	36.2 %	0.25
糖尿病	3 ,	4.3 %	3 ,	4.3 %	0.87

図 4（男性）および図 5（女性）に牛乳摂取量と萎縮進行リスクを示した。多変量調整後、女性の牛乳摂取低群に比し高群では「前頭葉または側頭葉」萎縮進行に対するオッズ比が0.36(95%信頼区間:0.14-0.93)、男性では1.11(95%信頼区間:0.53-2.29)であり、女性のみ有意な関連を認めた。「前頭葉」、「側頭葉」の萎縮進行をそれぞれ結果変数とした解析では、女性において「前頭葉」萎縮進行に対するオッズ比が0.38(95%信頼区間:0.13-1.08)であったが統計学的有意水準は満たさなかった。

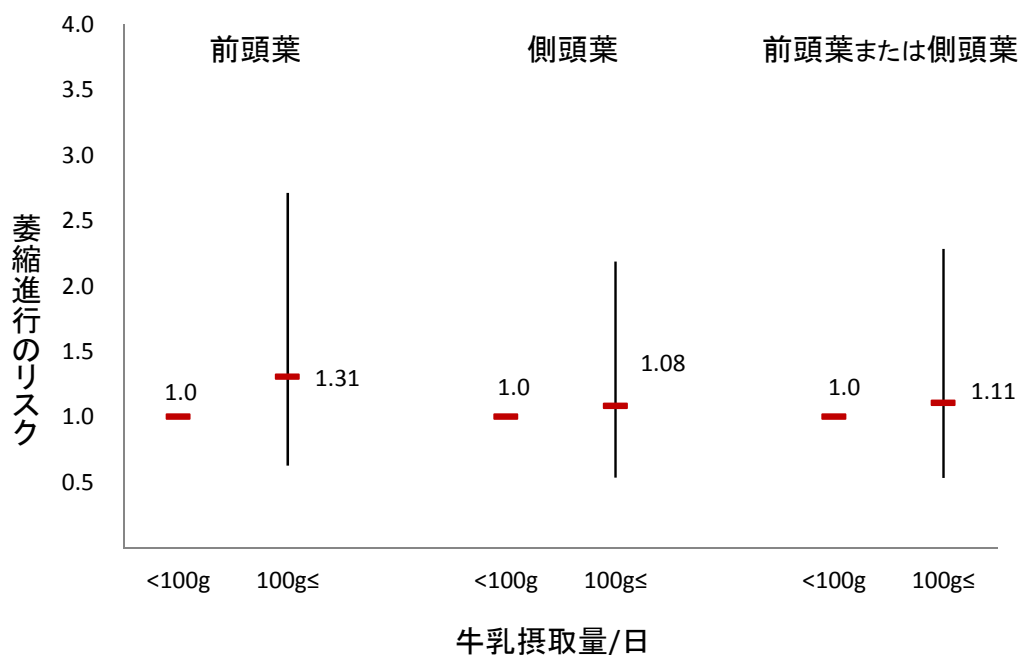
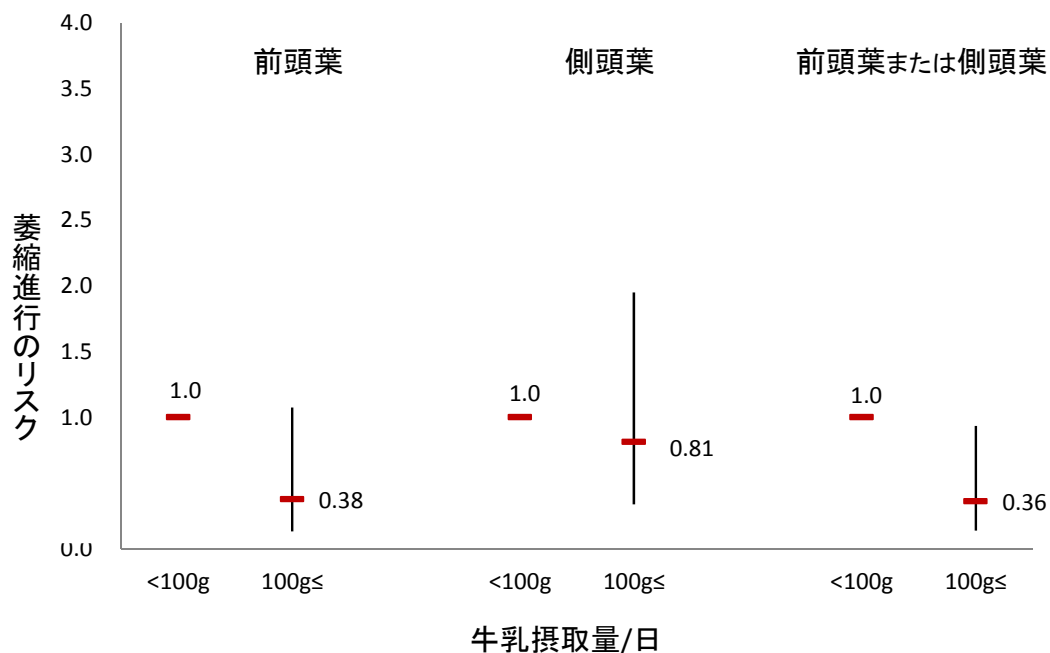


図 4. 牛乳摂取量と萎縮進行リスク\*(男性)

\*調整要因：第1次調査の年齢・教育歴・喫煙・飲酒・肥満度（BMI）・高血圧症・脂質代謝異常・糖尿病・心臓病の有無



\*調整要因：第1次調査の年齢・教育歴・喫煙・飲酒・肥満度（BMI）・  
高血圧症・脂質代謝異常・糖尿病・心臓病の有無

## 考 察

本研究では、女性において乳類の摂取が1SD（128g/日）上昇すると8年間（平均追跡期間）に認知機能得点低下リスクが20%低下した。

また多変量を調整した鎖長別の脂肪酸摂取量と8年間の認知機能得点低下リスクの検討では、短鎖1SD（297mg/日）または中鎖脂肪酸1SD（232mg/日）上昇に伴い、認知機能得点低下のオッズ比は0.86（95%CI：0.75-0.98）または0.84（0.74-0.95）と低値を示し、短鎖および中鎖脂肪酸摂取は認知機能得点低下リスクを軽減しうる可能性が示唆された。しかし、血清脂肪酸24分画の濃度と認知機能得点低下リスクでは、男性で、パルミトレイン酸濃度が1SD上昇に伴い、オッズ比は1.28（95%CI：1.06-1.56）、ドコサペンタエン酸濃度が1SD上昇に伴い、オッズ比は1.26（95%CI：1.06-1.51）と高値を示したが、一価不飽和脂肪酸濃度、あるいはn-3系多価不飽和脂肪酸濃度とMMSE27点以下となるリスクに有意な関連性は認められなかった。女性では、いずれの血清脂肪酸も認知機能得点低下リスクと有意な関連性を示さなかった。一方、女性では100g/日以上以上の牛乳摂取が13年後の脳萎縮と負の関連を示した。

牛乳乳製品はミネラル、微量栄養素に加え、良質タンパク質、脂質を含み、乳脂肪の構成脂肪酸としてパルミチン酸、オレイン酸などの飽和、一価不飽和脂肪酸が豊富に含まれること、また他の食品には無い乳脂肪の特徴として酪酸やヘキサ酸など短

鎖脂肪酸が含まれる。短鎖および中鎖脂肪酸はその鎖長の短さから生体内で血中に取り込まれやすく、代謝の過程でカルニチンを必要とせずミトコンドリア内でエネルギーに変換されることから、長鎖脂肪酸に比し生体内でエネルギーとして利用されやすいことが知られている。国内外問わず短鎖脂肪酸摂取が認知機能といかなる関連を有しているかを報告した疫学研究は我々の知る限り無く、先行疫学研究との比較はできなかった。In vivo あるいは in vitro 研究では、短鎖脂肪酸は経口摂取以外にも脊椎動物では細菌生態系により消化器官内で生産され、腸上皮細胞の重要なエネルギー源となるばかりでなく、最近では交感神経系を介してエネルギー恒常性の維持に関わる可能性や<sup>14)</sup>、酪酸が制御性 T 細胞の分化誘導活性を持ち免疫機能を高める可能性<sup>15)</sup>、さらに中枢神経系の種々の回路を介して、副交感神経亢進作用<sup>16)</sup>、精神ストレス緩和作用<sup>17)</sup>など、免疫系、中枢神経系においても重要な働きをもつ可能性が報告されつつある。本研究では生体内メカニズムを明らかにすることはできないが、乳糖不耐症でない成人男女において非加熱ヨーグルト摂取が血漿中の短鎖脂肪酸濃度を上昇させたことや<sup>18)</sup>、健康な若年男性においてオクタン酸およびデカン酸を含む中鎖脂肪酸摂取は血漿中のデカン酸濃度を上昇させたことが報告されている<sup>19)</sup>。それ故、これら短鎖および中鎖脂肪酸摂取が血中濃度を上昇させる可能性と、生体内に取り込まれた短鎖・中鎖脂肪酸、および消化器官内で細菌生態系により生産された短鎖脂肪酸が消化管上皮細胞の働きにより、生体内免疫機能あるいは交感神経系を介して認知機能に好ましい影響を与えた可能性、あるいはこれら脂肪酸が生体内でエネルギーとして利用しやすく飢餓時のみでなく通常摂食下においても脳内神経細胞の機能維持に好ましい影響を与えた可能性が考えられた。

牛乳乳製品やカルシウム摂取と認知機能との関連については、アメリカの国民健康栄養調査データを用いた研究において 60 歳以上の高齢群で乳製品摂取と認知機能に有意な正の関連があること<sup>4)</sup>、USA アラバマ地区の地域在住高齢者における研究では乳製品摂取の中でもチーズ摂取が多いほど認知機能障害のリスクが低下し、果物以外のデザート摂取はリスクを上昇させたこと<sup>5)</sup>などが報告されている。しかし牛乳乳製品に豊富に含まれる飽和、一価不飽和脂肪酸の摂取量に加え、その血中濃度に着目し、認知機能といかなる関連を有するかを検討した報告はこれまでほとんど無かった。本研究では血清脂肪酸 24 分画を用い、それらの濃度と認知機能低下リスクとの関連を検討したが、特徴だった関連性は認められなかった。この原因としては、DHA や EPA を含む n-3 系不飽和脂肪酸などの必須脂肪酸と異なり、飽和あるいは一価不飽和脂肪酸の血中濃度は必ずしも摂取量を強く反映していないこと、すなわち、これらの血中濃度が摂食量以外の要因で規定されていることが考えられた。

女性では、乳類摂取の増加に伴い、認知機能低下リスクが低下した。乳類摂取量が高い者では、乳類以外の食習慣が好ましい可能性が考えられるため、副解析において、他の食事要因を調整すると、有意性は消失した。このことは、乳類摂取を含む食生活習慣が、認知機能低下リスクを減弱させる可能性を示している。本研究で注目すべき点として、栄養学的調査として食事秤量記録調査を用いている点が挙げ

られる。このため、地域在住高年者の食事記録を使った解析が可能であり、乳類摂取量が 1SD（本研究結果では 128g/日）上昇に伴い、認知機能低下リスクが 20%減弱する、という知見を得た。牛乳乳製品は世界的に市場化されている、あるいは手に入れやすい特性を持つ数少ない食品であり、乳類 128g は、牛乳など飲料であれば比較的容易に食生活に取り入れやすい量である。また同様に本研究で約 15%の認知機能低下抑制効果を認めた短鎖脂肪酸の酪酸 1SD (181mg/日) は、プロセスチーズ 20g に含まれる量である（日本食品成分表 2010 を参照し算出）。これらはいずれも日常生活に取り入れることが可能な量であり、健康上、あるいは嗜好上の問題点が無い限り、摂取を推奨することが好ましい可能性が考えられた。

一方、女性では 100g/日以上 of 牛乳摂取が 13 年後の脳萎縮と負の関連を示した。牛乳に多く含まれるカルシウムやビタミン B<sub>2</sub> の摂取は脳容量の低下を予防する可能性が報告されている<sup>22)</sup>。またうつ病患者では乳製品の高摂取が脳容量と正の関連を示し<sup>23)</sup>、うつ病患者ではカルシウムの石灰化やカルシウム代謝障害が生じている可能性が指摘されている。このため、考察の過程で副解析として、カルシウム摂取の多寡と脳萎縮の進行を本集団において検討したが、男女ともに有意な関連を認めなかった。

本研究では、牛乳摂取量が 50g/日未満と少ない者は男性の 29%、女性の 33%を占め、それ故、牛乳摂取の詳細な分類と萎縮進行リスク、あるいは認知機能との関連を検討できなかった。過去の報告では、乳脂肪の中でも低脂肪、高脂肪に着目した研究として、南オーストラリア中年男女において低脂肪ヨーグルトや低脂肪チーズが記憶再生と正の関連を示し、アイスクリームやクリームなどを含む全脂肪乳製品は心理学的要因と負の関連を示したこと<sup>20)</sup>、カナダ在住高齢者では低脂肪乳摂取を多く含む prudent 食事パターンでは、欧米食パターンに比し認知機能が高かったこと<sup>21)</sup>等が報告されており、本研究では研究開始時の仮説として、高脂肪乳製品と低脂肪乳製品では、認知機能に対する影響が異なる可能性を検証する予定であった。

しかし、対象者の記述に基づく食事秤量記録調査結果では、牛乳摂取量が 50g/日未満と少ない者が男女とも約 3 割を占めており、牛乳以外の乳類（チーズやヨーグルトなど）の摂取量も、摂取量が少なかったため、乳類の詳細な分類による検討が行えなかった。本研究集団の脂質あるいは乳類摂取量は国民健康栄養調査の 60-69 歳の摂取量とほぼ同等であり<sup>24)</sup>、他の地域在住高齢者においても同様に乳類摂取量が極めて低い者が少なからずいるならば、健康上、あるいは嗜好上の問題点が無い限り、乳製品をほとんど摂取する習慣が無い高年者に対し、適量摂取を推奨することが認知機能低下を抑制する可能性があると考えられる。

結論として、日本人高齢男女において、乳類あるいは短鎖および中鎖脂肪酸摂取は様々な要因を考慮しても、認知機能得点低下リスクを抑制しうる可能性が示唆された。

本研究成果の一部は、学術論文（印刷中を含む）あるいは学会発表として発表しており、書誌情報は文献として記載した。

## 謝 辞

調査に参加しご協力頂いた対象者の皆様、地方自治体関係者の皆様に心から感謝いたします。なお、NILS-LSA は公的研究費を基盤として運営しておりますが、本研究遂行に関しては研究費の一部として、牛乳乳製品健康科学会議および J ミルクの平成 26 年度「牛乳乳製品健康科学」学術研究委託費を用いています。紙面をお借りして御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 上西一弘、田中司朗、石田裕美、細井孝之、大橋靖雄、門脇孝、折茂肇. 牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームに関する横断的研究. 日本栄養・食糧学会誌. 2010.
- 2) Otsuka R, Imai T, Kato Y, Ando F, Shimokata H. Relationship between number of metabolic syndrome components and dietary factors in middle-aged and elderly Japanese subjects. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. Jun 2010;33(6):548-554.
- 3) Shimizu K, Takeda S, Noji H, et al. Dietary patterns and further survival in Japanese centenarians. Journal of nutritional science and vitaminology. Apr 2003;49(2):133-138.
- 4) Park KM, Fulgoni VL, 3rd. The association between dairy product consumption and cognitive function in the National Health and Nutrition Examination Survey. The British journal of nutrition. Mar 28 2013;109(6):1135-1142.
- 5) Rahman A, Sawyer Baker P, Allman RM, Zamrini E. Dietary factors and cognitive impairment in community-dwelling elderly. The journal of nutrition, health & aging. Jan-Feb 2007;11(1):49-54.
- 6) Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, et al. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. The American journal of clinical nutrition. May 2013;97(5):1076-1082.
- 7) Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging--the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association. Apr 2000;10(1 Suppl):S1-9.
- 8) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of psychiatric research. Nov 1975;12(3):189-198.

- 9) Mori EM, Y. Yamadori, A. Usefulness of a Japanese version of the Mini-Mental State Test in neurological patients. *The Japanese journal of neuropsychology*. 1985;1(2):9.
- 10) O' Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE, et al. Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Archives of neurology*. Jul 2008;65(7):963-967.
- 11) Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, et al. Cereal intake increases and dairy products decrease risk of cognitive decline among elderly female Japanese. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2014;1(3):160-167.
- 12) 大塚 礼, 加藤友紀, 西田裕紀子, 丹下智香子, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住高齢者における短鎖および中鎖脂肪酸摂取が 8 年間の認知機能得点低下に及ぼす影響. *日本栄養・食糧学会誌*. 2015(印刷中).
- 13) 大塚 礼, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住高齢者における牛乳摂取と 13 年間の脳萎縮進行の有無に関する検討. *日本公衆衛生学会*. 2014.
- 14) Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. May 10 2011;108(19):8030-8035.
- 15) Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. Dec 19 2013;504(7480):446-450.
- 16) 山口正弘, 亀山恒夫, 刈間理介, 柴佳保理, 神山洋一郎, 中里 泰三. 牛乳に多量に含まれる短鎖脂肪酸の中拒神経系(行動)に及ぼす作用. 平成 7-9 年度牛乳栄養学学術研究会委託研究報告書: 169-83.
- 17) 澤木啓祐, 中里泰三, 亀山恒夫, 阿部裕, 久保田洋一, 竹内敏康, 文元秀夫, 島崎正次, 桐野衛二, 鈴木聡彦, 井上令一. 脳機能性食品としての牛乳に特異的に含まれる短鎖脂肪酸-牛乳に多量に含まれる酪酸の中枢神経系に及ぼす作用. -平成 11-21 年度牛乳栄養学学術研究会委託研究報告書.
- 18) Rizkalla SW, Luo J, Kabir M, Chevalier A, Pacher N, Slama G. Chronic consumption of fresh but not heated yogurt improves breath-hydrogen status and short-chain fatty acid profiles: a controlled study in healthy men with or without lactose maldigestion. *The American journal of clinical nutrition*. Dec 2000;72(6):1474-1479.



- 19) Tholstrup T, Ehnholm C, Jauhiainen M, et al. Effects of medium-chain fatty acids and oleic acid on blood lipids, lipoproteins, glucose, insulin, and lipid transfer protein activities. *The American journal of clinical nutrition*. Apr 2004;79(4):564-569.
- 20) McAfee AJ, Mulhern MS, McSorley EM, et al. Intakes and adequacy of potentially important nutrients for cognitive development among 5-year-old children in the Seychelles Child Development and Nutrition Study. *Public health nutrition*. Sep 2012;15(9):1670-1677.
- 21) Parrott MD, Shatenstein B, Ferland G, et al. Relationship between Diet Quality and Cognition Depends on Socioeconomic Position in Healthy Older Adults. *The Journal of nutrition*. Nov 2013;143(11):1767-1773.
- 22) Jahanshad N, Rajagopalan P, Thompson PM. Neuroimaging, nutrition, and iron-related genes. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. Dec 2013;70(23):4449-4461.
- 23) Payne ME, Haines PS, Chambless LE, Anderson JJ, Steffens DC. Food group intake and brain lesions in late-life vascular depression. *International psychogeriatrics / IPA*. Apr 2007;19(2):295-305.
- 24) 厚生労働省. 国民健康・栄養の現状—平成 22 年厚生労働省国民健康・栄養調査報告 . 2012; <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb.html>. Accessed 11.30, 2012.