

主論文の要旨

**THE ASSOCIATION BETWEEN DIETARY AMINO
ACID INTAKE AND COGNITIVE DECLINE
8 YEARS LATER IN JAPANESE
COMMUNITY-DWELLING OLDER ADULTS**

〔 地域在住の日本人高齢者におけるアミノ酸摂取と
8年後の認知機能低下との関連 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
発育・加齢医学講座 地域在宅医療学・老年科学分野

(指導：葛谷 雅文 教授)

木下 かほり

【緒言】

高齢化に伴い認知症罹患者は世界中で増加しており、早期予防対策が必要である。その予防因子の一つに食生活があるが、近年、たんぱく質の摂取量と認知機能に正の関連性が示唆されており、高齢者の認知機能維持にたんぱく質摂取が重要な役割を果たしている可能性がある。最近の研究では、たんぱく質摂取量が多い高齢者では脳内のアミロイドβの蓄積が少ないことも報告されている。一方、摂取たんぱく質量と認知機能の正の関連は、たんぱく質を構成しているアミノ酸のうち、神経伝達物質の合成に必要な特定のアミノ酸の影響である可能性が指摘されている。しかしながら、疫学研究において特定のアミノ酸摂取量と認知機能との関連は十分に明らかにされていない。そこで、地域在住高齢者におけるアミノ酸摂取量と認知機能低下との縦断的関連を明らかにすることを本研究の目的とした。

【対象および方法】

本研究は「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)」の参加者データを用いた。NILS-LSAは、愛知県大府市と知多郡東浦町に在住する住民の中から、年齢および性別で層化無作為抽出した一般地域住民約2300人(初回調査参加時40-79歳)を対象とした縦断疫学研究である。

本研究では、第3次調査時(調査時期:2002年5月~2004年5月。以下、ベースライン)に60歳以上であった1202人のうち、第7次調査(調査時期:2010年7月~2012年7月。以下、追跡調査)にも参加した626名を対象とした。このうち、ベースラインで認知機能低下あり165名(Mini-Mental State Examination, MMSE \leq 27点)、認知機能検査未実施8名、食事記録未提出15名、共変量データに欠損あり11名を除外した427名を解析した。なお、対象者全員から文書による同意を得ており、国立長寿医療研究センターおよび味の素株式会社の倫理・利益相反委員会の承認を得て実施した(承認番号1115-3、2017-032)。

19種のアミノ酸摂取量は、ベースライン時に3日間の食事秤量記録調査により調査し、食事記録から個人の1日平均摂取量を推定した。なお、対象者は食事記録の際に、調理前の食品重量の記録と喫食前後の食事の写真撮影を行った。

認知機能は、MMSEを用いて専任の心理士が評価し、追跡調査時の認知機能低下はMMSE \leq 27点により定義した。

その他の項目として、身体計測データから算出したBody mass index(BMI)、自己申告質問票による高血圧症、虚血性心疾患、脂質異常症、糖尿病、脳血管疾患の既往、教育年数、Center for Epidemiologic Studies Depression Scale(CES-D)による抑うつ症状をベースライン時に評価し、共変量として使用した。

統計解析において、対象者を各アミノ酸摂取量の性別四分位点(Q1~Q4)に基づき、Q1とQ2~Q4の2群に分類した。多変量ロジスティック回帰分析を用い、Q2~Q4群を対照群とした際の認知機能低下に対するQ1群のオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を推定した。共変量は、モデル1:性、ベースライン時のMMSE(点)、年齢、BMI(kg/m²)、

教育年数、CES-D(点)、高血圧症、虚血性心疾患、脂質異常症、糖尿病、脳血管疾患の既往、モデル2：モデル1の変数に加えてベースライン時のエネルギー摂取量(kcal/日)、モデル3：モデル1の変数に加えてベースライン時の総たんぱく質摂取量(g/日)とした。全ての統計解析は SAS ver. 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用い、有意水準は両側5%とした。

【結果】

対象者の年齢および追跡期間の平均±標準偏差は、67.2±5.4歳、8.2±0.3年で、ベースライン時のMMSEスコアは29.0±0.8点であった。表1に8年後の認知機能低下有無別の対象者基本属性を示した。427名中133名(31.1%)が8年後に認知機能低下を示した。

表2に8年後の認知機能低下に対するアミノ酸摂取量の多変量調整後の関連性を示した。総たんぱく質摂取量(g/日)を調整したモデル3において、リジン、フェニルアラニン、スレオニン、アラニンの低摂取と8年後の認知機能低下との間に有意な関連をみとめ、調整済OR(95%CI)は順に、2.40(1.21-4.75)、2.05(1.02-4.09)、2.18(1.09-4.34)、2.10(1.06-4.15)であった。

【考察】

本研究は地域在住高齢者における特定のアミノ酸の低摂取と認知機能低下との縦断的な関連を示した初めての疫学研究である。本研究結果は、総たんぱく質摂取量の調整後、すなわち個々の総たんぱく質摂取量が同量と仮定した場合に、リジン、フェニルアラニン、スレオニン、アラニンの割合が低いことが8年後の認知機能低下に関連することを示唆している。

本研究結果を支持する学術的報告がいくつかある。リジンは血液脳関門を通過し脳内輸送可能なアミノ酸であるが、体内で合成できない必須アミノ酸である。リジン欠乏により成長ホルモンの分泌が抑制され、成長ホルモンの減少が認知機能低下を招くことが示唆されている。フェニルアラニンは、ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンなどの神経伝達物質の合成に必要なチロシンの前駆体であり、血液脳関門を通過可能だが体内合成できない必須アミノ酸であるため食事から摂取する必要がある。アラニンは、糖新生に必要な糖原性アミノ酸のひとつである。近年、アルツハイマー型認知症患者の脳における糖代謝不良が指摘されており、糖原性アミノ酸はグルコースの代替エネルギー源としての役割が示唆されている。これらの先行研究を踏まえると、特定のアミノ酸の低摂取が認知機能低下と関連するという我々の結果は、生物学的な栄養代謝の観点からも矛盾しないと考える。一方、スレオニンについては認知機能との関連を示唆する先行研究はなく、今後の研究が必要である。

本研究にはいくつかの限界点がある。第一に、本研究対象者はベースラインと8年後の追跡調査の両方に参加が可能であった者であるため、比較的健康な集団に偏っている可能性がある。第二に、アミノ酸摂取量はベースライン時のみ評価したが、食生

活は加齢の影響を受けて変化する可能性がある。第三に、認知機能は MMSE でのみ評価した。第四に、本研究で認めた 4 つのアミノ酸の低摂取と認知機能低下との関連は、これらの摂取が少なくなるような食事様式や食品摂取の影響を受けている可能性があり、アミノ酸以外の栄養成分の影響であった可能性も否定できない。

【結論】

地域在住の高齢者において、総たんぱく質摂取量で調整した解析でリジン、フェニルアラニン、スレオニン、アラニンの低摂取は 8 年後の認知機能低下と関連した。高齢者の良好な認知機能維持には、総たんぱく質摂取量とは無関係に、特定のアミノ酸摂取が重要な可能性がある。