

**食事パターン、炎症そして認知機能の低下:Whitehall II コホート研究**

University College London Department of Epidemiology and Public Health

小澤 未央

【背景】近年、炎症が認知機能の低下に関連しているとする報告が散見されるが、炎症に関連した食事と認知機能の低下との関連を検討したものはない。そこで、炎症と関連する食事パターンが認知機能の低下と関連しているかどうかを検討した。

**【対象と方法】**

Whitehall II 研究は 1985 年に設立されたコホートで 35-55 歳の英国公務員 10,308 人（うち男性 67%）を対象者とした。<sup>1)</sup> そのうち、73%が追跡開始時の調査に参加した。追跡調査は 1991-1993（phase3）、1997-1999（phase5）、2002-2004（phase7）、2007-2009（phase9）に行われた。1997-1999 の調査に参加した 7,870 人のうち、追跡期間中に認知機能の調査を最低一回受けた人は 7,495 人で、さらに食事調査に不備のあったもの、エネルギー摂取量が著しく少ない、または多いもの（男性:<600 または>4200、女性:<600 または>4000kcal/日）を除外し、5,083 人を解析対象者とした。

**【認知機能】**

認知機能検査は追跡期間 10 年の間に 3 回行われた。

各調査では、Alice Heim 4-I、短期語彙記憶、言語流暢性の 3 つの項目の検査を行った。<sup>2-4)</sup> 総合的な認知機能の検査項目として Global Cognitive Score を用いた。Global Cognitive Score は上記 3 つのテストの z スコアを用いて平均的なスコアを算出した。Mini-Mental State Examination (MMSE) は 2002-2004 と 2007-2009 に行った。

**【食事調査】**

食事調査には 127 項目の食物摂取頻度調査票が用いた。7 日間の食事記録法との妥当性は以前報告している。<sup>5)</sup> 食事調査の誤分類を避けるため、食事調査の結果は 1991-1993 と 1997-1999 の 2 回の調査の平均を用いた。

**【炎症性マーカー】**

空腹時採血は 1991-1993 と 1997-1999 に行った。採血は午前 8 時から午後 1 時の間に行い、-80℃で保存した。インターロイキン 6 (IL-6) は高感度 ELISA を用いて測定した。

**【共変量】**

年齢、性別、人種、職業、学歴、総エネルギー摂取量、Body mass index、糖尿病、高血圧、喫煙、余暇時の運動

## 【統計解析】

食事パターンの同定には reduced rank regression を用いた。<sup>6)</sup> Response variable として 1991-1993 と 1997-1999 時点での IL-6 の値を用いた。

食事パターンと認知機能の関連の検討には linear mixed model を用い、<sup>7)</sup> 食事パターンと MMSE の関連の検討には Logistic regression を用いた。

## 【結果】

対象者の平均年齢は 56 歳で、そのうち女性は 28.7%であった。Reduced rank regression を用いて導き出された食事パターンは(IDP)は赤身肉、加工肉、豆類、揚げ物の摂取が多く、全粒粉の摂取が少ない食事と特徴づけられた。

IDP と認知機能の関連を検討したところ、意味記憶では、第 1 分位 (-0.31、95%信頼区間 -0.34, -0.28) に比べて第 3 分位 (-0.37, 95%CI -0.40, -0.34; p=0.005) と IDP のスコアが高いほど有意にスコアの低下が加速した。この関連はさらに BMI、糖尿病、高血圧、喫煙歴、余暇時の運動で調整後も保持された。短期記憶でも同様な傾向が認められたが、関連は有意でなかった (p=0.40)。言語流暢性は IDP と関連を認めなかった。Global cognition では、第 1 分位 (-0.31, 95%CI -0.33-0.28) に比べて、第 3 分位 (-0.35, 95%CI -0.38, -0.32; p=0.03) で有意にスコアの低下が加速した。

IDP スコアと MMSE スコアの関連を検討したところ、性別、年齢、人種職業、学歴、総エネルギー摂取量を調整したモデルで、IDP スコアは MMSE スコアの低下と有意に関連していたが、多変量調整後その関連は消失した。

## 【考察】

### 他の研究との比較

過去の研究で炎症に関連した食事パターンとアルツハイマー病、または高感度 C 反応性蛋白 (CRP) の間に有意な関連は認められなかった。<sup>8)</sup>しかし、本研究では、炎症性マーカーと食事との相関を元に認知機能と関連する食事パターンの抽出に成功した。

### 炎症が認知機能に影響を及ぼすメカニズム

炎症に関連した食事が認知機能の低下と関連するメカニズムとしていくつかのプロセスが考えられる。IDP は認知機能低下の直接的な要因ではないが、IDP に沿った食事をするのが炎症を引き起こし、それが認知機能の低下と関連する可能性が考えられる。実験動物を用いた研究において、アミロイド  $\beta$  の蓄積による認知機能の低下は、酸化ストレスと炎症によるものと報告している。<sup>9)</sup>さらに炎症は血栓を引き起こし、認知機能を低下させるかもしれない。<sup>10)</sup>そのため、IDP スコアの高い食事をするのは、脳に直接影響を与える神経毒、または心血管病のリスク要因である血管または代謝、炎症の異常を介して、認知機能の低下に作用するのかもしれない。

## 食事と炎症の関連

抽出された IDP はこれまでに報告されている食事パターンや食品群の研究と一貫した特徴を示している。<sup>11)</sup>西洋式の食事は炎症を増加させることが報告されているが、<sup>12)</sup>この西洋式の食事とわれわれの IDP に共通する食品群である赤身肉と加工肉もすでに炎症との関連が報告されている。<sup>13-14)</sup>西洋式の食事と IDP はどちらも抗酸化性の高い全粒粉を含む精製されていない食品の摂取量が低い。疫学と実験による研究の結果では、抗酸化作用のある食品の低摂取は認知症のリスクを増加させることを報告している。<sup>15-16)</sup>

## 流動性知能と結晶性知能

本研究で IDP と認知機能の関連は意味記憶において認められ、言語流暢性との関連は認められなかった。この結果は以前の結果と一致しており、<sup>17)</sup>この一致は、本研究結果の信憑性を高める。意味記憶は流動性知能を反映しており、認知機能の低下においては、結晶性知能である言語流暢性よりも敏感で変化しやすいのかもしれない。また、流動性知能の低下は結晶性知能の低下よりも早く始まることも報告されている。<sup>18-19)</sup>

### 【結論】

赤身肉、加工肉、豆類、揚げ物の高摂取と全粒粉の低摂取の特徴づけられる IDP は、慢性的に高い炎症 (IL-6) と関連し、10 年の追跡期間における認知機能の低下を加速させた。今後、別のコホートによる裏付け研究、そして介入研究が求められる。

### 【謝辞】

アステラス病態代謝研究会による海外留学補助により、本研究を成就することができました。ここに厚く御礼を申し上げます。

### 【論文】

Ozawa M, Shipley M, Kivimaki M, Singh-Manoux A, Brunner E. Dietary pattern, inflammation and cognitive decline: the Whitehall II prospective cohort study. (Accepted to Clinical Nutrition)

### 【学会発表】

Dietary pattern, inflammation and cognitive decline: the Whitehall II prospective cohort study. (Oral presentation) 37<sup>th</sup> ESPEN congress on clinical nutrition and metabolism  
Lisbon, Portugal 5-8 September 2015.

## 【参考文献】

1. Marmot M, Brunner E. Cohort Profile: the Whitehall II study. *Int J Epidemiol* 2005;34:251-256.
2. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, Elbaz A, Berr C, Ebmeier KP, Ferrie JE, Dugravot A. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:d7622.
3. Heim AW. AH 4 group test of general intelligence. Windsor, UK:NFER-Nelson Publishing Company Ltd.;1970.
4. Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologica* 1967;5:135-140.
5. Brunner E, Stallone D, Juneja M, Bingham S, Marmot M. Dietary assessment in Whitehall II: comparison of 7 d diet diary and food-frequency questionnaire and validity against biomarkers. *Br J Nutr* 2001;86:405-414.
6. Hoffmann K, Schulze MB, Schienkiewitz A, Nothlings U, Boeing H. Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am J Epidemiol* 2004;159:935-944.
7. Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 1982;38:963-74.
8. Gu Y, Nieves JW, Luchsinger JA, Scarmeas N. Dietary inflammation factor rating system and risk of Alzheimer disease in elders. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011;25:149-154.
9. Kyrkanides S, Tallents RH, Miller JN, Olschowka ME, Johnson R, Yang M, Olschowka JA, Brouxhon SM, O'Banion MK. Osteoarthritis accelerates and exacerbates Alzheimer's disease pathology in mice. *J Neuroinflammation* 2011;8:112-119.
10. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
11. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:677-685.
12. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, Hu FB. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1029-1035.
13. Ley SH, Sun Q, Willett WC, Eliassen AH, Wu K, Pan A, Grodstein F, Hu FB. Associations between red meat intake and biomarkers of inflammation and glucose metabolism in women. *Am J Clin Nutr* 2014;99:352-60.
14. Eskelinen MH, Ngandu T, Helkala EL, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H, Kivipelto M. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:741-747.
15. Wärnberg J, Gomez-Martinez S, Romeo J, Díaz LE, Marcos A. Nutrition, inflammation, and cognitive function. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1153:164-175.

16. Montonen J, Boeing H, Fritsche A, Schleicher E, Joost HG, Schulze MB, Steffen A, Pischon T. Consumption of red meat and whole-grain bread in relation to biomarkers of obesity, inflammation, glucose metabolism and oxidative stress. *Eur J Nutr* 2013;52:337-345.
17. Singh-Manoux A, Dugravot A, Brunner E, Kumari M, Shipley M, Elbaz A, Kivimaki M. Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife. *Neurology* 2014;83:486-493.
18. Kaufman AS, Horn JL. Age changes on tests of fluid and crystallized ability for women and men on the Kaufman Adolescent and Adult Intelligence Test (KAIT) at ages 17-94 years. *Arch Clin Neuropsychol* 1996;11:97-121.
19. Thorvaldsson V, Macdonald SW, Fratiglioni L, Winblad B, Kivipelto M, Laukka EJ, Skoog I, Sacuiu S, Guo X, Ostling S, et al.. Onset and rate of cognitive change before dementia diagnosis: findings from two Swedish population-based longitudinal studies. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17:154-162.