

島根大学研究機構戦略的研究推進センター 『萌芽研究部門』	平成25年度	年度報告書	提出日 平成26年2月14日
① プロジェクト名	栄養と有酸素運動による認知症予防・改善効果の検証－ヒト介入試験		
② プロジェクトリーダー	橋本 道男	所属	医学部環境生理学
		電子メール	michio1@med.shimane-u.ac.jp
③ プロジェクトの概要 (プロジェクトの最終年度における到達目標を簡潔に記入してください。) <hr/> 高齢者向けの居住系施設入居者を対象として、生活習慣、特に食事栄養と運動との併用による認知症への予防・改善効果の有無を明らかにする。			
④ プロジェクトのメンバー及び役割			
氏名	所属(職)	本年度の役割分担	
(プロジェクトリーダー) Hashimoto Michio 橋本 道男 Kato Setsushi 加藤 節司 Kihara Isao 木原 勇夫 Oguro Hiroaki 小黒 浩明 Shido Osamu 紫藤 治 (研究協力者) Katakura Masanori 片倉 賢紀 Yamaguchi Shuhei 山口 修平 Ohno Miho 大野 美穂 Okura Hidehisa 大倉 英久 Matsui Reiko 松井 禮子 Matsui Reiko 岩野 智栄美 Shimoda Tomoko 下田 友子 Kasai Hiromi 笠井 宏美 Shiina Yasuhiko 椎名 康彦	医学部(准教授) 医学部(臨床教授) 医学部(准教授) 医学部(講師) 医学部(教授) 医学部(助教) 医学部(教授) (社医)仁寿会加藤病院(管理栄養士) (医)ともみ会やすらぎの郷(施設長) (社福)養護老人ホーム江川荘(施設長) (株)海愛・グループホームふくろうの森(施設長) (社医)仁寿会グループホームあいあいの家(施設長) (有)グループホームあさぎりの家(施設長) (株)マルハニチロ中央研究所(課長)	研究の統括 老人介護施設の統括 運動機能評価 認知機能評価 研究の助言 統計解析 研究の助言 栄養評価 運動・栄養介入実施責任者 栄養介入実施責任者 栄養介入実施責任者 栄養介入実施責任者 栄養介入実施責任者 試験食提供責任者	

⑤ (1) 本年度の研究計画目標の達成状況及び自己評価

(本年度当初の計画書に書かれた内容に沿って、計画と達成目標を箇条書きにしてください。また、その達成目標の項目ごとにその達成状況を記入し、以下の基準に従って自己評価して下さい。

- A : 目標以上に成果をあげた。
- B : ほぼ目標通りの達成度で予定した成果をあげている。
- C : 計画より遅れ気味であるが年度末には目標達成が可能である。
- D : 年度末までに目標達成は不可能である。

自己評価が B 以外の場合には、その原因についても記載して下さい。 2～3月に行う計画のため未執行の場合には評価を空欄にして下さい。)

計画と達成目標	達成状況と自己評価
① 昨年度からの介入試験を継続する。	(自己評価) A) 18ヶ月検診(平成26年2月13-14日)を終え、3月末日で本萌芽研究執行期間は終了する。しかしながら本研究関係者会議により、24ヶ月間を介入期間(平成26年8月中旬に終了)とすることに決定し、必要な検診経費と食品は確保されている(26年度共同研究)。
② 蓄積した血液試料や摂取した栄養成分推定量の分析を行い、摂取した栄養成分と治験者の認知機能、介護者負担度等、との関係を解析する。	(自己評価) A) 1) 各施設から月2回、提出される献立表とそれに即した治験者の2日間(朝、昼、夜)の食事前後のデジタル写真画像から、各個人が摂取した食事栄養成分(約200項目)を計測する方法を確立した。 2) 各個人の12ヶ月間の認知機能変化と平均摂取栄養成分量との関連性を明らかにすることが出来た。
③ 結果を社会に還元するために、1年間のデータ解析に基づく成果を各種学会で発表する。また「認知症の予防・治療に関する最新の知見」をテーマとしたシンポジウムと市民公開講座を開催する。さらに、認知症予防や熱中症予防・対策に関する講演会を行い、高齢者への啓蒙活動を行う。	(自己評価) A) 1年間の成果を、国際シンポジウム(台湾)1件、国内学会3件で発表した。 また、11月16日に出雲市において研究の中間成果発表をかねて、「認知症の予防・治療・介護の最前線シンポジウム2013」を開催し、介護施設職員や認知症対策関連の医療関係者約140名が参加した。本年12月13日に同名のシンポジウム2014を開催する。 平成25年5月22日には紫藤 治教授による熱中症予防、同年10月19日には山口修平教授による認知症予防に関する講演会を川本町で開催し、其々約80～100名の高齢者の参加があった。
④ 栄養成分解析データをもとに、認知症高齢者のQOLを維持・改善が期待できる魚油以外の栄養成分を探索し、認知症予防・改善に有効な新規な機能性成分を開発する。その成果をもとに、高齢者向けの食材の開発と販売に関する新規事業計画を島根県や地元企業と協力して作成する。	(自己評価) B) 食事の残存画像から栄養摂取量を算出する方法を確立し、認知機能や情動の症状変容と関連する栄養素を多々見出した。 これらの成果をもとに、高齢者向けの食材の開発と販売の新規事業の設立の可能性を検討中である。
⑤ 治験者の周辺症状への影響を検討する	(自己評価) A) 周辺症状を簡便な方法で評価可能な新規に開発された安部式評価法(ABC評価法)を見出し、介護者への評価を新たに行っている。
(2) プロジェクト全体の自己評価 (プロジェクト全体としての達成目標から、今年度の研究成果がこれまでの経過・成果にもとづいてどの段階にあるのかを明示して下さい。また、各グループ間での連携状況についても記入して下さい。)	
●プロジェクト全体評価(自己評価) プロジェクト全体としての達成目標に対する今年度の研究成果の達成状況について(自己評価) B) 良好である。 理由) 進捗状況からすると、A) 評価でも良いと思うが、DHA強化食品以外の認知症予防・改善効果をもつ機能性物質の開発が途上である点がマイナス点である。	

●各グループ間またはメンバーとの連携状況

・各施設との連携

協力 5 施設へは、施設提供の食事内容と各試験者の摂食状況さらには運動量を記載したデータを回収するために月末に訪問し、その時に担当者との情報交換を行っている。

・メンバー間での連携

3 ヶ月毎の検診結果を共有するために、プロジェクトメンバー、協力者、各施設実施責任者からなる連絡会議を行っている。

⑥ 公表論文、学会発表など（当該研究に関連した本年度の公表論文、学会発表、特許申請の件数を一覧表に記入して下さい。発明等に関しては、差し支えない範囲で記載して下さい。）

論文掲載（総件数）	12
学会発表（総件数）	17
特許出願（総件数）	0

【内訳】

●論文（年度末までに発行される学術雑誌等（紀要も含む）に掲載が確定しているものも含め、代表的なものを10件程度選んで記入して下さい。）

- 1) Michio Hashimoto, Takayuki Inoue, Masanori Katakura, Yoko Tanabe, Shahdat Hossain, Satoru Tsuchikura, Osamu Shido. Prescription n-3 fatty acids, but not eicosapentaenoic acid alone, improve reference memory-related learning ability by increasing brain-derived neurotrophic factor levels in SHR.Cg-Lepr^{pp}/NDmcr rats. *Neurochemical Research* 38(10), 2121-2135, 2013.
- 2) Sachiko Juman, Michio Hashimoto, Masanori Katakura, Takayuki Inoue, Yoko Tanabe, Makoto Arita, Tomohiro Miki, Osamu Shido. Effects of long-term oral administration of arachidonic acid and docosahexaenoic acid on the immune functions of young rats. *Nutrients* 5: 1949-1961, 2013.
- 3) Michio Hashimoto, Motoko Maekawa, Masanori Katakura, Kei Hamasaki, Yutaka Matsuoka. Possibility of polyunsaturated fatty acids for the prevention and treatment of neuropsychiatric illnesses. *Journal of Pharmacological Science, Current Perspectives* 2014, in press.
- 4) Onoda K, Hamano T, Nabika Y, Aoyama A, Takayoshi H, Nakagawa T, Ishihara M, Mitaki S, Yamaguchi T, Oguro H, Shiwaku K, Yamaguchi S. Validation of a new mass screening tool for cognitive impairment: The Cognitive Assessment for Dementia, iPad version (CADi). *Clinical Interventions in Aging*, 8: 353-360, 2013
- 5) Mitaki S, Isomura M, Maniwa K, Yamasaki M, Nagai A, Nabika T, Yamaguchi S. Apathy is associated with a single-nucleotide polymorphism in a dopamine-related gene. *Neuroscience Letters*, 549: 87-91, 2013
- 6) Onoda K, Yamaguchi S. Small-worldness and modularity of resting-state functional network decline with aging. *Neuroscience Letters*, 556: 104-108, 2013
- 7) 橋本道男 ドコサヘキサエン酸、*New Diet Therapy 日本臨床栄養協会誌 ミニレビュー*、29(3), 45-47, 2013
- 8) 橋本道男 ω3 系脂肪酸と認知機能、*日本臨床 特集:生活習慣病と認知機能*、2014 印刷中
- 9) 山口修平、小野田慶一: 安静時機能的 MRI による認知症早期診断 高次脳機能障害学会誌 印刷中
- 10) 小野田慶一、山口修平: 認知症マスキングにおける iPad の活用: CADi の開発と検証 高次脳機能障害学会誌 印刷中

●学会発表（代表的なものを数件記入して下さい。）

- 1) Michio Hashimoto, Setsushi Kato, Miho Ohno, Masanori Katakura, Yoko Tanabe, Shuhei Yamaguchi, Yasuhiko Shiina, Osamu Shido. Beneficial effects of dietary docosahexaenoic acid intervention on cognitive function and mental health in oldest-elderly with dementia in Japan. The 4th Mind-Body Interface International Symposium, China Medical University, Taichung, Taiwan, February 21-22, 2014.
- 2) 橋本道男、加藤節司、山口修平、田邊洋子、片倉賢紀、大野美穂、井上佳恵、椎名康彦、大倉英久、佐々木祐輔、松井禮子、岩野智栄美、下田友子、笠井宏美、紫藤 治、高齢者向けの居住系介護施設等入居者の認知機能と介護負担に及ぼす n-3 系脂肪酸と運動の影響、日本脂質栄養学会第 22 回大会、2013 年 9 月 6 - 7 日（6 日） 高知会館、高知市
- 3) 大野美穂、栄養と有酸素運動による認知症予防・改善効果の検証、第 60 回日本栄養改善学会、神戸国際会議場、神戸市、9 月 12-14 日（13）、2014
- 4) 加藤節司、佐々木美智子、大野美穂、大倉英久、橋本道男、小黒浩明、山口修平、高齢者の認知機能と介護者負担におよぼす n-3 系脂肪酸と運動の影響、第 21 回日本慢性期医療学会 2013 年

11月14日-15日 ホテルグランパシフィック LE DAIBA、東京

- 5) 山口拓也、小野田慶一、三瀧真悟、石原正樹、小黒浩明、山口修平：食生活のパターンと脳萎縮、認知情動機能および無症候性脳血管病変との関連、第54回日本神経学会学術大会、東京、2013.6.1
- 6) 山口修平：安静時機能的MRIによる認知症早期診断システム、第37回日本高次脳機能障害学会学術総会、松江、2013.11.29

●特許出願

特になし

⑦ 外部資金獲得状況 (当該プロジェクトに関連した外部資金について一覧の各項目に総件数、金額を記入して下さい。)

■外部資金獲得状況一覧		件数	金額(千円)
(1) 科研費 (配分額は間接経費を含む)		2	配分額 2,800
(2) 科研費以外の外部資金	受託研究	1	1,987
	共同研究	2	700
	寄附金・助成金	2	5,000
	合計	7	10,487

【一覧内訳】

(1) 科研費 (科目ごとに、テーマ、研究者、金額をそれぞれ列挙してください。)

(例) 基盤(A)「研究テーマ」(研究者:○○) ○○○千円

- 1) 基盤(C)「多価不飽和脂肪酸による認知症予防効果の多角的研究」(研究者:橋本道男、片倉賢紀) 1,300千円
- 2) 若手(B)「記憶・学習における情報伝達物質としての脂質の役割:神経幹細胞に対する影響について」(研究者:片倉賢紀) 1,500千円

(2) その他外部資金 (一覧の項目別に、テーマ、研究者、金額を列挙してください。)

(例) 受託研究「研究テーマ」(事業名)(研究者)○○千円

受託研究

- 1) 「 α -リノレン酸代謝と生理機能を検証し、島根県特産品エゴマの販路拡大を目指したヒト介入試験」(研究代表者 橋本道男) 1,987千円

共同研究

- 1) 「栄養と有酸素運動による認知症予防・改善効果の検証」(研究代表者 橋本道男) 500千円
その他、共同研究者の(株)マルハニチロホールディングから、栄養補助材としてDHA・EPA強化ソーセージを無料提供(商品価格は年間800万円相当)
- 2) 「In vitro と In vivo における天然物由来 Ab 凝集抑制物質の探索」(代表者 橋本道男) 200千円

奨学寄付金

- 1) 武田薬品工業2件 計5,000千円

⑧ その他特筆すべき成果 (受賞、シンポジウムの開催、産学連携・地域連携に関する各種見本市、展示会への出展等も含む。)

- 1) 「認知症予防・治療・介護の最前線シンポジウム2013」の開催、2013年11月16日 出雲市
- 2) 熱中症予防に関する講演会の開催、2013年5月22日 川本町
- 3) 認知症予防に関する講演会の開催、2013年10月19日 川本町

⑨ 本年度の主要な研究成果 (図、表、ポンチ絵などを多用して、2ページ以内にわかりやすくまとめてください。)

本研究は2年間継続の介入試験であるが、中間報告として12ヶ月間の主要な成果を以下にまとめる

現在までの治験の流れ

1) 試験参加施設と治験者数の推移: 5施設で81名(男/女、14/67)から80名(15/65)へ

- ・グループホーム あいあいの家 9名(0/9) から 9名(0/9)
- ・グループホーム あさぎりの家 7名(2/5) から 9名(2/7)
- ・グループホーム ふくろうの森 17名(2/15) から 17名(2/15)
- ・養護老人ホーム 江川荘 10名(5/5) から 9名(5/4)
- ・介護老人保健施設 旭・やすらぎの郷 38名(5/33) から 36名(6/30)

2) 12ヶ月検診結果:

2-1) 検診項目と評価法

- ・身体計測: 血圧・血液生化学項目一般とHbA1c・血漿と赤血球膜の脂肪酸
- ・認知機能: 改訂長谷川式 (HDS-R)、ミニメンタルステート (MMSE)、iPad式 ・情動: やる気、うつ (SDS)
- ・介護負担: ADL (日常生活動作評価) と Zarit 介護負担尺度 (日本語版短縮版)

2-2) 12ヵ月後基礎データ

・認知機能・情動と介護負担度

- ・DHA 食品群 (DHA 強化ソーセージ摂食群) はプラセボ群 (DHA 無添加ソーセージ群) に比べて介護負担尺度 Zarit の総合点が低下し、DHA 食品群では介護負担度の軽減が示唆された。
- ・認知機能、情動 (うつ、やる気) には4群間で有意差が認められなかった。

・血液生化学一般項目

DHA 食品群と運動群では、中性脂肪がプラセボ群に比べて有意に低下した。しかし、GOT, GPT, γ -GTP, アルブミン, 総コレステロール, 尿素窒素, クレアチニン, 血糖, HDL-C, LDL-C, HbA1c は其々4群間には有意差が認められなかった。

2-3) 各施設の12ヶ月間の平均食事栄養成分量

各施設から月2回提供された献立表から一日あたりの食事栄養成分量 (約200項目) を算出した。

	重量 (g)	エネルギー (kcal)	水分 (g)	たんぱく質 (g)	脂質 (g)	炭水化物 (g)	灰分 (g)
A 施設	1036 ±11	c 1465 ±11	b 647 ±8	c 54.3 ±0.5	c 42.0 ±0.4	b 212.7 ±1.4	c 14.9 ±0.2
B 施設	1230 ±37	b 1604 ±40	b 795 ±27	b 62.7 ±2	b 42.9 ±1.4	b 240.3 ±5.8	b 19.2 ±0.9
C 施設	1644 ±45	a 1940 ±42	a 1112 ±32	a 75.8 ±2.2	a 58.6 ±1.7	a 278.6 ±4.9	a 21.8 ±0.5
D 施設	979 ±14	c 1359 ±20	c 651 ±9	c 54.4 ±0.9	d 35.3 ±0.6	c 200.6 ±2.7	c 13.4 ±0.2
E 施設	1201 ±21	b 1527 ±23	b 808 ±15	b 66.2 ±1.4	b 47.3 ±1.1	c 205.3 ±2.3	c 13.5 ±0.3

介入試験開始時点では施設間差はなかったが、12ヶ月間の平均では、D施設は他施設に比べて明らかに低カロリー食となっている。

3) 12ヶ月間の変化 (12ヶ月検診-初回検診)

4群間では一日あたりの食事栄養成分量に有意差が認められたために、解析では有意差のないプラセボ群とDHA強化食品群の2群間で比較・検討した。

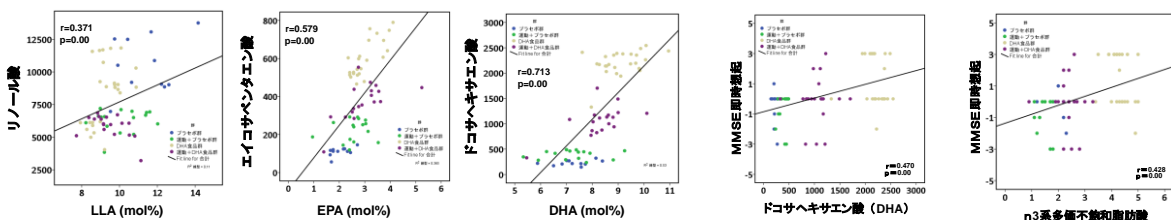
認知機能・情動への影響

	年齢	HDS-R 総合点	MMSE 総合点	MMSE 項目3 (即時想起)	iPad 総合点	SDS 総合点	やる気 総合点	ADL 総合点	Zarit 総合点	Zarit 項目7
プラセボ群	89.0 ±1.6	-2.33 ±0.7	-2.17 ±0.7	-0.42 ±0.2	-0.19 ±0.4	2.00 ±1.80	1.95 ±1.6	0.25 ±0.1	-3.29 ±1.6	-0.58 ±0.3
DHA食品群	85.6 ±1.1	-2.03 ±0.8	-1.91 ±0.7	0.26* ±0.3	-0.55 ±0.5	0.71 ±1.9	-0.49* ±1.4	0.21* ±0.1	-1.36 ±0.88	-0.02* ±0.2

*: P < 0.05

DHA 食品群 (34名) はプラセボ群 (24名) に比べて、認知機能指標のMMSE第3項目 (即時想起)、やる気、そして介護負担尺度のADLとZarit第7項目が改善した。

4) デジタル写真画像から算出した栄養素 (脂肪酸) と実測値との関連



写真画像から算出した脂肪酸摂取量 (左1~3枚は縦軸、右1~2枚は横軸) は、赤血球膜脂肪酸の実測値 (左1~3枚) や認知機能評価指数 (右1~2枚) と相関した。

5) 食事摂取前後のデジタル写真画像解析から算出した摂取食事栄養素の意義

認知機能・情動の一年間の変化に関して、MMSE総合点の場合は67種類、やる気では25種類の栄養素が関連するが、うつの場合は認められなかった。認知機能の評価法や情動の種類により栄養成分の関与が異なることから、適切な指導の下による食事栄養療法の可能性が示唆される。

認知機能(MMSE, HDS-R)、情動・介護負担の一年間の変化に関連する栄養素

MMSE 総合点		HDS-R 総合点		やる気		うつ(SDS)		介護負担度(Zarit)		介護負担度(ADL)	
維持・改善群 (n=22)	悪化群 (n=36)	維持・改善群 (n=20)	悪化群 (n=38)	維持・改善群 (n=30)	悪化群 (n=25)	維持・改善群 (n=31)	悪化群 (n=24)	維持・改善群 (n=20)	悪化群 (n=46)	維持・改善群 (n=59)	悪化群 (n=6)
1.77 ±0.4	-4.33 ±0.5	2.2 ±0.4	-4.45 ±0.5	-5.47 ±0.7	6.44 ±0.9	-5.06 ±0.9	7.25 ±0.9	3.75 ±0.8	-5.97 ±0.7	0.41 ±0.08	-1.17 ±0.2

維持・改善群と悪化群の2群間で有意差のある栄養素

67種類	7種類	25種類	なし	10種類	34種類
エネルギー、たんぱく質、脂質 鉄、カロテン、VB ₁ 、VB ₆ 、 各種アミノ酸、各種脂肪酸(AA、 EPA、DHA など)	ステアリン酸など脂肪酸	食塩、アルコール量 脂肪酸など		多価不飽和脂肪酸、麦芽糖 n-3系脂肪酸、AA、DHA など 注(Zarit第7項目は28種類)	炭水化物、食物繊維、Na 鉄、トコフェロール、葉酸 リノール酸、α-リノレン酸など

各個人の情動の一年間の変化値により維持・改善群と悪化群に別け、個人の摂取栄養素をMann-Whitney U testで群間比較を行った。栄養素は各個人の食事残存画像から栄養摂取量を算出して得られた一年間の摂取食事栄養成分量をもとに解析した。

6) 今後の流れ

- 1) 本研究は継続され、平成26年8月中旬に24カ月検診を行う。
- 2) 得られた最終的な研究成果を平成26年12月13日に出雲市で開催する「認知症の予防・治療・介護の最前線シンポジウム2014」において発表する。

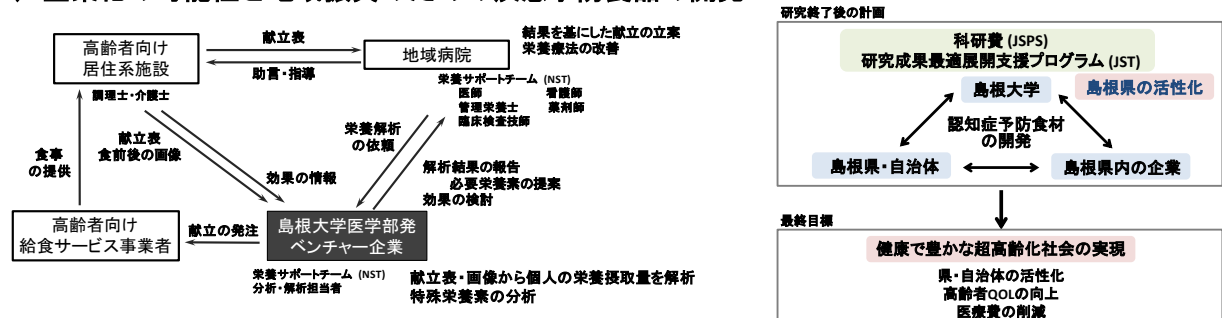
⑩若手研究者育成プランについて

(計画書の内容を踏まえて、今年度取り組んだ内容を記入してください。)

本研究では、若手研究者育成プランの一環として、助教・講師の若手研究者と共に研究を遂行したことにより、研究手法、研究計画の立案、研究の総括方法を教授し、次世代を担う若手研究者の育成・研究活動支援に取り組んだ。また本研究では、研究協力施設の若手の管理栄養士や理学・作業療法士も研究遂行に直接携わっていた。研究経験のほとんどない臨床現場の若手コメディカルと共に研究遂行を共有することにより、チーム医療研究の重要性を教授するとともに、将来的にも積極的に研究に参画することを確信している。

⑪研究終了後の展開(科研費などへの申請等) 図などでわかりやすく示してください。

1) 企業化の可能性と地域振興のための疾患予防食品の開発



上記2-3)で示した様に、施設により栄養摂取状況には大きな違いがある。上図に示したベンチャー企業の設立により以下のような栄養管理のサポートを行う。

- 1) 地域病院の管理栄養士により栄養管理がなされている施設では、病院から栄養解析の依頼を受ける。ベンチャー企業は献立表・画像から個人の栄養摂取量を解析し、必要栄養素を依頼病院へ提案する。この提案を受け、地域病院から各施設へ助言・指導を行う。この場合は、ベンチャー企業は地域病院をサポートする。
- 2) 管理栄養士が不在の施設では、施設から直接依頼を受ける。ベンチャー企業では施設から献立表・画像の提供を受け栄養解析を行う。ベンチャー企業に所属する管理栄養士により個人に必要な栄養素が補える献立を立て、給食サービス事業者へ発注し、各施設に給食が届ける。ベンチャー企業では、単なる栄養管理にとどまらず、居住者の慢性疾患の進行状況等の情報等も加味して解析を行う。今後健康寿命を延ばすためには高齢者向け居住系施設入所者の栄養管理を徹底する必要がある。しかし、提示したような形態の企業は現存しておらず、企業化により地域振興のみならず、日本の未来を救う一助となる可能性がある。

上記5)の様に、各種疾患に対する予防・改善作用をもつ栄養素を特定出来る方法が確立されたことから、既存・新規な疾患予防・改善食品を開発できる可能性がある。右図のように資金調達のために、科研費や研究成果最適展開支援プログラムへの申請を積極的に行う。加えて、大学や島根県により公募される研究助成プログラムにも申請を行う。本研究は、島根大学と私設病院との間で行われたが、今後は、島根県や県内企業の協力も得て県一丸となって開発を進める。開発された食材は島根県特産物となり、それに伴い新規産業の創設、雇用の増加等も見込まれ、最終的には島根県の活性化につながる。

