

主催：一般社団法人Jミルク <http://www.j-milk.jp/>

セミナー事務局 〒104-0045 東京都中央区築地4丁目7番1号 築地三井ビル 5階  
TEL (03) 6226-6351 FAX (03) 6226-6354

No.42

## 牛乳・乳製品と認知機能との関連 ～地域住民を対象とした長期縦断疫学研究～

日本では超高齢化社会の到来に伴い、近年、認知症が大きな社会問題となり、特效薬がない中、その予防に関心が集まっています。認知症予防には抗酸化物質や魚油に豊富に含まれるDHAの有効性などが報告されていますが、一方で、牛乳・乳製品の効果も注目されています。日本の地域住民を対象とした長期間にわたる疫学研究からは、牛乳・乳製品が認知機能低下を抑制することや、牛乳・乳製品に多く含まれる短鎖脂肪酸、中鎖脂肪酸にもその抑制効果が示されることが、わかってきました。

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 老年学・社会科学研究所センター

NILS-LSA活用研究室

### 大塚 礼 先生

主な略歴：1998年 東京水産大学を卒業、食品メーカーで食品衛生管理者として品質管理に従事後、公衆衛生学を志して名古屋大学大学院に進学し、2004年 名古屋大学大学院医学系研究科修士課程修了、2007年 名古屋大学院医学系研究科博士課程修了（公衆衛生学、博士（医学））。2007年 日本学術振興会特別研究員を経て、2009年 国立長寿医療センター研究所疫学研究部栄養疫学室室長、2010年 独立行政法人国立長寿医療研究センター認知症先進医療開発研究センター予防開発部予防栄養研究室室長、2013年 同センター老年学・社会科学研究所センターNILS-LSA活用研究室室長。



## 牛乳・乳製品と認知機能の関連を 疫学研究で解明

日本人の高齢化が進み、認知症が大きな社会問題となる中、国立長寿医療研究センターでは予防や治療のための様々な研究や取り組みが行われています。その一つが食生活と認知機能との関連性を調べる栄養疫学研究です。

海外ではポリフェノールやカロテノイド、ビタミン類が認知症予防に有効とされる研究が多数報告されていますが、当センターのコホート研究（地域住民などの集団を対象とし健康状態と生活習慣や環境因子など様々な要因との関係を長期間調査する研究）でも、魚油に豊富なDHA（長鎖脂肪酸の一種で不飽和度が高い）が認知機能低下を抑制する効果を持つ可能性が示されています。

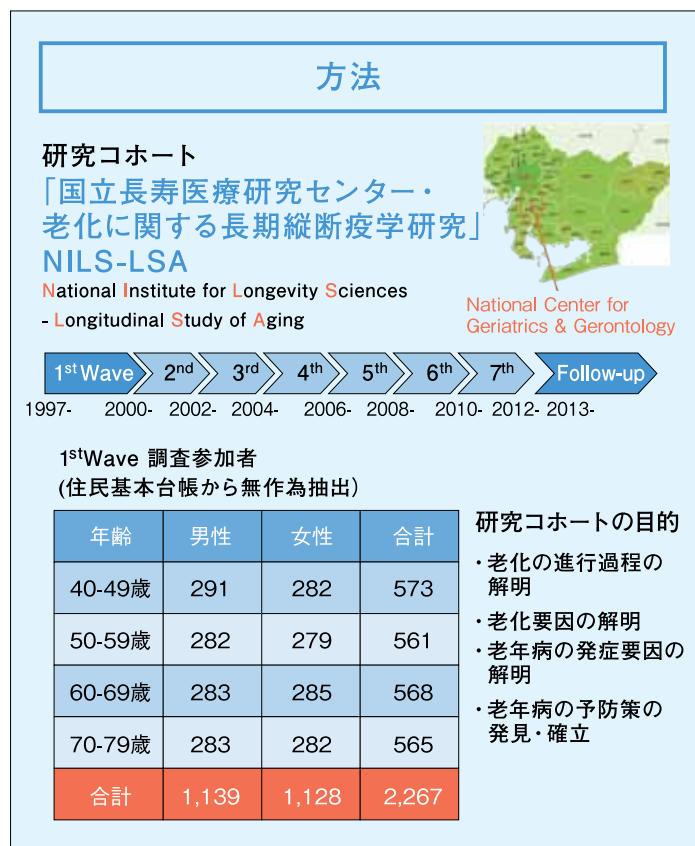
脂肪酸は炭素が鎖状に繋がった構造をしており、食品中には、主として脂質の構成成分としてグリセリンに結合した形で存在しています。炭素数の違い、二重結合を持つものなど、いろいろな種類のものがあります。食品中に含まれる脂肪酸は、炭素数により長鎖・中鎖・短鎖脂肪酸に分けら

れます。炭素数が12個以上のものは長鎖脂肪酸に、炭素数が8個または10個のものは中鎖脂肪酸に、炭素数が7個以下のものは短鎖脂肪酸に分類されます（注）。食品で短鎖・中鎖脂肪酸を豊富に含むものは限られています。特に短鎖脂肪酸は牛乳・乳製品以外の食品にはほとんど含まれず、牛乳・乳製品に特異的な成分といえます。また、中鎖脂肪酸も牛乳・乳製品に比較的豊富に含まれますが、牛乳・乳製品以外で中鎖脂肪酸を豊富に含む食品は、ココナツ油やパーム油などに限られます。

これら牛乳・乳製品に特徴的で、かつ比較的豊富に含まれる短鎖脂肪酸や中鎖脂肪酸が、認知機能にどのような関連を持っているかを検討した疫学調査は、これまでのところ見当たりませんでした。そこで、地域在住高齢者を対象とした縦断疫学調査データから、牛乳・乳製品自体に加えて、これらに特徴的に含まれる酪酸、ヘキサ酸などの短鎖脂肪酸や中鎖脂肪酸に着目し、これらの摂取量と認知機能との関連性を解析してみました。

（注）本研究では短鎖・中鎖・長鎖脂肪酸をこの定義に従って分類しましたが、この定義は確定的なものではなく、文献により若干異なる場合もあります。

解析では、当センターが1997年から開始し、現在もフォローアップを続けている研究コホート「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」のデータを使用しました。この研究コホートは、老化の進行過程や老化要因の解明、老年病の発症要因の解明、老年病の予防策の発見・確立を目的として開始しています。



この長期縦断疫学研究では、当センターの所在地である愛知県大府市と知多郡東浦町（名古屋市の南）の住民に無作為抽出で参加を呼びかけ、集まった40代、50代、60代、70代の約2300人を対象に、医学分野（生活や病歴、各種検査）、運動分野（体力測定など）、栄養分野（食物摂取頻度・食習慣調査、3日間食事記録調査など）、心理分野（認知機能など）の各調査項目を1日ごりて調べています。第1次調査（1997年～）を皮切りに、2年間を一つの期間としてその後も第2次（2000年～）から第7次（2010年～）まで継続し、その間、3,983人（のべ16,338件）を調査しました。死亡や転居など脱落者が出た場合は、各年代の人数ができる限り均等に、また全体の人数も約2300人前後を保持できるように、脱落者と同じ性・年代の人を補充して調整しました。

このうち、今回の解析で対象とする年代は、一般的に認知機能低下リスクが高まる60代、70代の高年層です（検査項目が共通の第2次調査以降のデータを使用）。認知機能スクリーニングテスト「MMSE」による結果を用い、30点満点中27点以下を「少し認知機能が下がった状態」と判定しました。その上で、第2次調査で28点以上だった人（男性298

人、女性272人）のうち、その後の調査で27点以下になった人を「認知機能が低下した人」と見なし、牛乳・乳製品や短鎖脂肪酸、中鎖脂肪酸の摂取との関連性を解析しました。第2次～第7次まで全ての調査に参加した人、数回だけ参加した人など差があるため、平均追跡期間は約8年、平均参加回数は約4回となっています。また、第3次調査では男性26.7%、女性21.9%、第7次調査では男性41.6%、女性33.1%が、「認知機能が低下した人」と判定されました。



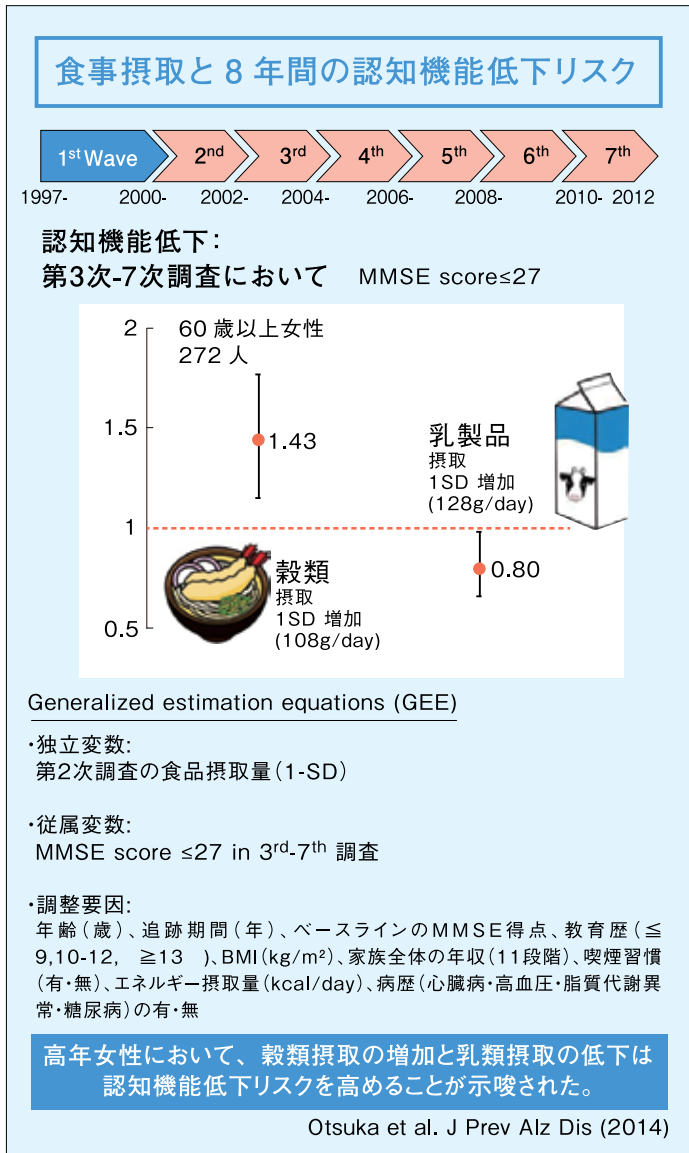
## 女性は乳製品を摂取すると認知機能低下リスクが減る

食品群別摂取量を基に分類して解析した結果、女性においては穀類と乳製品の摂取量に応じて、認知機能低下リスク（つまり認知機能が衰えるリスク）に有意な差が見られました。穀類の摂取では1標準偏差（108g/日）上がることに對する認知機能低下リスクのオッズ比（疾患の起こりやすさ）は1.43となっています。つまり、穀類の摂取量が1日当たり108g増加するごとに、認知機能が衰えるリスクが約40%ずつ上がっていくという結果が得られています。

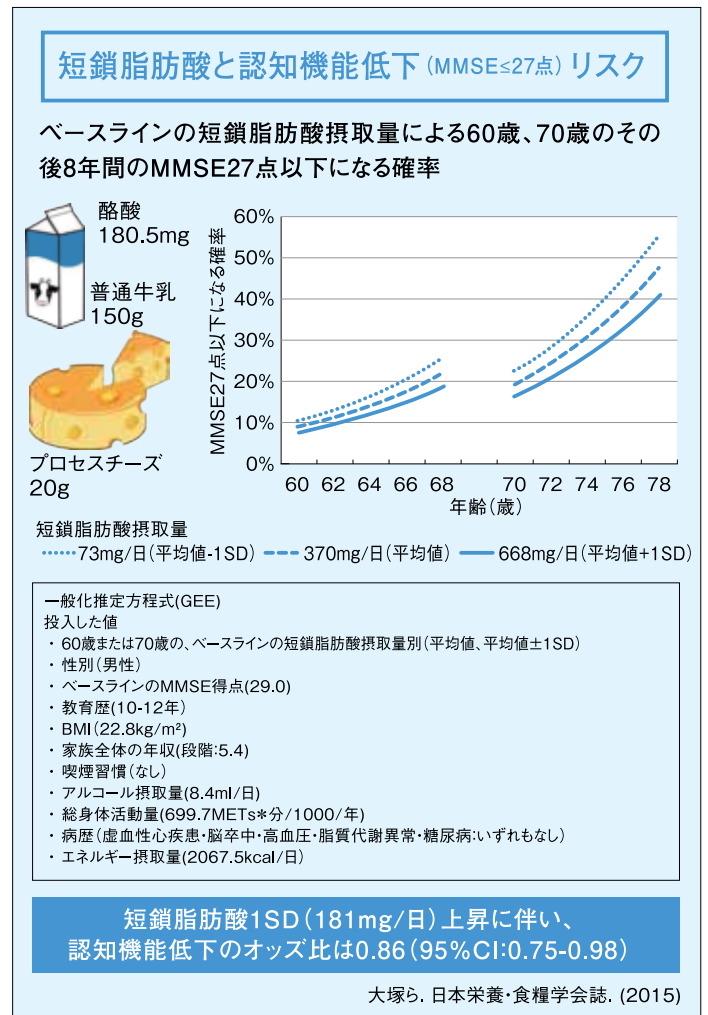
一方、乳製品は1標準偏差（128g/日）上がることに對するオッズ比は0.80です。乳製品の摂取量が1日当たり128g増えるごとに、認知機能が衰えるリスクが2割減るとい結果になっています。

すなわち、高年の60代以上の女性においては、穀類の摂取量の増加、あるいは乳製品の摂取量の減少は、認知機能が衰えるリスクを高める（つまり認知機能がより衰え易くなる）

ことが示唆されました。穀物に関しては、食べることで悪くはなく、例えばご飯だけ、うどんだけ、餅だけといった副菜の少ない穀類中心の食生活が認知機能を低下させるリスクを招くということを示唆していると考えられます。



を約14%抑制するという知見が得られています。



## 短鎖、中鎖脂肪酸摂取で認知機能低下リスクが減る

次に脂肪酸について、男女を合わせた結果を見ていきましょう。まず脂質は摂取が1標準偏差 (14.8g/日) 上がることに對する認知機能低下リスクのオッズ比は0.816となっており、脂質を比較的多めに摂取する食生活は認知機能の低下を抑制することが示されました。60歳以上になっても、肉や魚、乳製品によってある程度脂質を摂る食生活を営む人たちが、認知機能が維持されることを示唆しており、大変興味深い結果と言えます。

短鎖脂肪酸は、1標準偏差 (297.3mg/日) 上がることに對するオッズ比が0.855となっています。平均摂取量 370mg/日 (右上グラフの真ん中の点線) に対し、摂取量が増えたと (点線の下の実線)、認知機能が低下するリスク

## 牛乳僅か150gで認知機能低下リスクを15%低減

中鎖脂肪酸は、1標準偏差 (231.9mg/日) 上がることに對するオッズ比が0.840です。平均摂取量 302mg/日 (4ページ目左上グラフ真ん中の点線) に対し、摂取量が増えたと (点線の下の実線)、認知機能が低下するリスクを約16%抑制するという結果になっています。

短鎖脂肪酸の1つである酪酸の摂取が1標準偏差 (180.5mg/日) 上がると、認知機能低下リスクが約15%下がることも示されています。酪酸180mgは普通牛乳コップ一杯にも満たない150gに含まれる分量です。

中鎖脂肪酸の1つであるオクタ酸の摂取が1標準偏差 (81.3mg/日) 上がるとリスクが約16%下がりますが、これは有塩バター9gに含まれる分量に相当します。いずれもそれほど多い量ではなく、この少し摂取するかしらないかの違いが、認知機能の低下を抑制する方向に導くことが示されました。



## 中鎖脂肪酸と認知機能低下 (MMSE≤27点) リスク

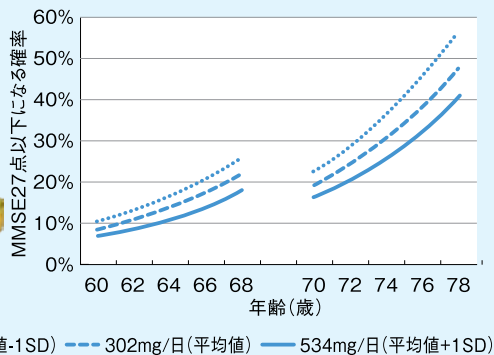
ベースラインの中鎖脂肪酸摂取量による60歳、70歳のその後8年間のMMSE27点以下になる確率

オクタン酸  
243mg

やし油 3g



有塩バター  
9g



一般化推定方程式(GEE)

投入した値

- ・60歳または70歳の、ベースラインの中鎖脂肪酸摂取量別(平均値、平均値±1SD)
- ・性別(男性)
- ・ベースラインのMMSE得点(29.0)
- ・教育歴(10-12年)
- ・BMI(22.8kg/m<sup>2</sup>)
- ・家族全体の年取(段階:5.4)
- ・喫煙習慣(なし)
- ・アルコール摂取量(8.4ml/日)
- ・総身体活動量(699.7METs\*分/1000/年)
- ・病歴(虚血性心疾患・脳卒中・高血圧・脂質代謝異常・糖尿病・いずれもなし)
- ・エネルギー摂取量(2067.5kcal/日)

中鎖脂肪酸1SD(232mg/日)上昇に伴い、  
認知機能低下のオッズ比は0.84(0.74-0.95)

大塚ら. 日本栄養・食糧学会誌. (2015)

## なぜ短鎖、中鎖脂肪酸が認知機能低下を抑制するのか

今回、高年の女性では穀類、乳製品の摂取が多いことが、その後の認知機能低下リスクと有意な関連(穀類については正の相関、乳製品については逆相関)を示しましたが、穀類に関しては、他の研究事例もいくつか発表されています。例えば韓国では高齢者を対象にした研究で、米飯中心、米飯のみの食事パターンは認知機能低下と関係があると報告しています。あるいは、福岡県久山町での生活習慣病に関する疫学研究では、米類を少なくした乳類、豆類、野菜類、海藻類を含む食事が認知症発症リスクを抑制することが示されています。

それに対し、短鎖脂肪酸や中鎖脂肪酸摂取と認知機能の関連では、先行する疫学研究が国内外を問わず見当たらないため、過去の研究との比較ができないのが現状です。臨床では、I型糖尿病患者において、低血糖状態になった時に中鎖脂肪酸を含む飲料を摂取すると、認知機能(特に言語性知能)を向上させるといった知見はあります。ラットにおいて、低血糖下の中鎖脂肪酸摂取が、脳の海馬のシナプス伝達を促進する可能性を示す報告や、犬における中鎖脂肪酸摂取が血中ケトン体の上昇を介して認知機能を向上させる

可能性を示す報告など、中鎖脂肪酸と認知機能の関連を読み解くヒントになるような研究もいくつか散見されます。

疫学研究では短鎖脂肪酸や中鎖脂肪酸の摂取によってなぜ認知機能低下が抑制されるのか、そのメカニズムの解明に迫るには限界があります。しかし、これらが免疫機能や交感神経系を介して、何らかの好ましい影響を認知機能、脳機能に与えたのではないかと、あるいは、短鎖、中鎖脂肪酸は体内でエネルギーとして利用しやすく、脳内神経細胞の栄養として見た場合、好ましい影響を与えたのではないかなど、考察に過ぎないものの、様々な見方ができると思います。

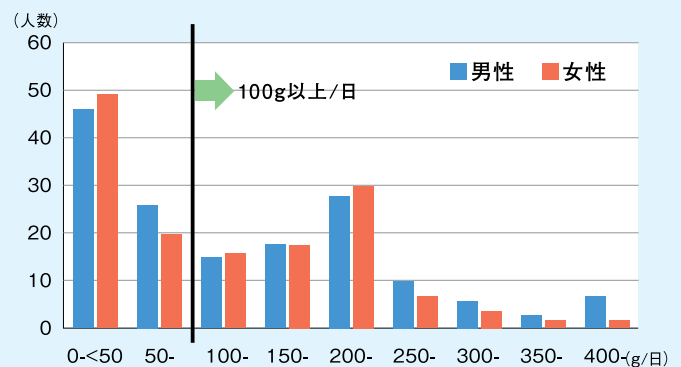
(注)本文中でたびたび登場する「認知機能低下リスクの抑制(認知機能が衰えるリスクを減らす)」の意味は、「認知機能の低下の度合いをより和らげる」ということで、必ずしも「認知機能を高める」あるいは「低下した認知機能を回復させる」ことまでを意味するものではありません。しかし、上述のように動物実験レベルでは、中鎖脂肪酸の摂取が、認知機能を向上させる可能性を示唆する研究報告もあります。

## 乳類をほとんど摂らない3割の高年層のリスク

今回の解析対象者における牛乳の摂取量を見ると、男女ともに、0~50g未満/日と、乳類をほとんど摂取していない高年層者が約3割に上ることがわかります。乳類の摂取が認知機能低下を抑制することが示された今回の結果から考えられるのは、牛乳・乳製品を摂取しない食生活がリスク要因になる可能性があるということです。

健康上、あるいは嗜好上の問題がなければ、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、何らかの経路を介して認知機能低下抑制効果につながる可能性があるのではないかと考えています。

## 解析対象者における男女別牛乳摂取量



発行年月: 2016年3月