

n-3 系多価不飽和脂肪酸が更年期の女性における情動と認知に及ぼす影響：イタリアの研究グループによるシステマティックレビューの結果から



画像[1]はイメージです

ラ・フォンダツィオーネ・サンタ・ルチア (La Fondazione Santa Lucia IRCCS [2])、ローマ・サピエンツァ大学 (Sapienza University of Rome [3])、グリエルモ・マルコーニ大学 (Guglielmo Marconi University [4]) などからなるイタリアの研究グループが 2022 年 5 月の *Nutrients* 誌に発表した研究論文によると [5]、細胞膜に高い割合で含まれ、多くの神経生物学的プロセスを制御している n-3 系多価不飽和脂肪酸 (n-3 PUFA) の摂取量の増加は、これまで、抗不安作用、抗うつ作用、認知能力向上、認知症リスク低下との関連が示され、生涯を通じて脳の健康と機能に有益な影響を及ぼすことが知られているにもかかわらず、更年期症状 (閉経期症状、menopausal symptoms) に対する n-3 PUFA の有効性については不明のままであるとのこと。そこで、同研究グループは、今回のシステマティックレビューで動物モデルおよびヒトの閉経期における n-3 PUFA と不安 (anxiety)、抑うつ (depression) および認知 (cognition) との関係を調査することを目的としました。

研究グループは、1960 年 1 月 1 日から 2021 年 12 月 31 日までに発表された論文を特定するために、PubMed と Scopus で “更年期 (menopause) ”、“n-3 PUFA”、“認知・感情面 (cognitive and affective aspects) ” といった関心分野に焦点を合わせた系統的な文献検索をそれぞれ以下のような方法で実施しました。

PubMed でのアドバンスドサーチ：

[(卵巣摘出 OR 周閉経期 perimenopaus* OR 閉経前 premenopaus* OR 閉経後 postmenopaus* OR 閉経 menopaus*) AND (脂肪酸 OR オメガ 3 OR フィッシュオイル OR

DHA OR EPA OR ALA) AND (情動 behav* OR 認知 cogniti* OR 不安 OR 抑うつ depress* OR 記憶 memor*)] NOT [レビュー OR メタアナリシス]

Scopus でのアドバンスドサーチ :

[(卵巣摘出 OR 周閉経期 perimenopaus* OR 閉経前 premenopaus* OR 閉経後 postmenopaus* OR 閉経 menopaus*) AND (脂肪酸 OR オメガ 3 OR フィッシュオイル OR DHA OR EPA OR ALA) AND (情動 behav* OR 認知 cogniti* OR 不安 OR 抑うつ depress* OR 記憶 memor*)] AND NOT [レビュー OR メタアナリシス]

さらに、PICOS モデルを用いて、それぞれ以下のように組み入れ基準を決めました。

- P (population、集団) : 「更年期移行期の女性および卵巣摘出げっ歯類」
- I (intervention、介入) : 「n-3 PUFA 食事摂取および n-3 PUFA サプリメント」
- C (comparators、比較対象) : 「対照群とプラセボ」
- O (outcome、アウトカム) : 「情動的および認知的アウトカム」
- S (study design、研究デザイン) : 「観察研究および臨床・前臨床試験」

研究分野にこだわるために、循環器症状、肥満、乳がん、腫瘍、骨粗しょう症を主な対象とした論文、n-3 PUFA の効果を探求していない研究、さらに、更年期の全身症状を分析した論文で、「不安」「抑うつ」「認知」の従属変数のうち少なくとも 1 つを考慮していないものは除外されました。

PubMed 検索で合計 361 報、Scopus 検索で合計 283 報の論文がヒットし、134 報の重複記録を除外した後、510 報の論文がスクリーニングにかけられました。抄録を読んで選択した結果、42 報の論文が選ばれました。そのうち 25 報は、通読後、組み入れ基準に合致しなかったため除外され、残りの 17 報 (図 1 A)、すなわち 6 件のげっ歯類での研究 (図 1 B) と 11 件のヒトでの研究 (図 1 C) に関する論文が今回のシステマティックレビューに組み入れられました。これら 17 報の論文のうち、4 報で不安と抑うつ両方のパラメータが、10 報で抑うつ、残り 3 報で認知機能のみのパラメータがそれぞれ評価されました。

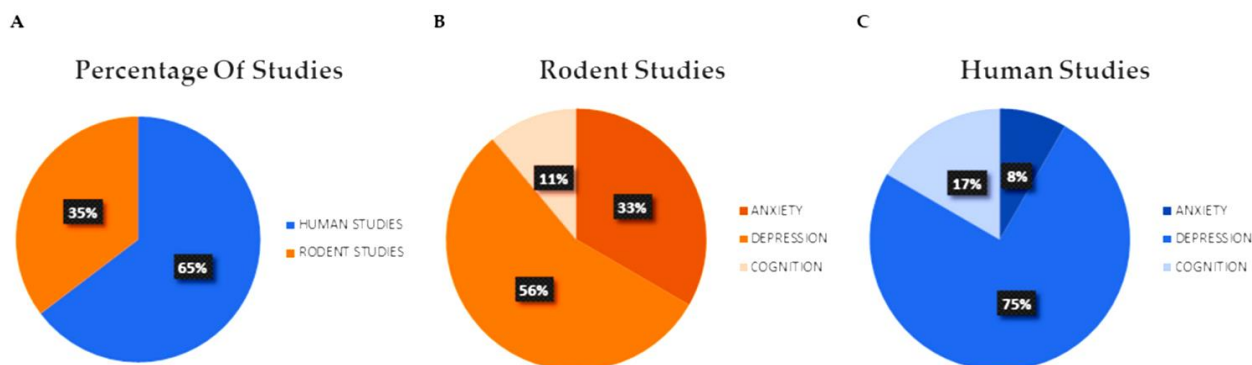


図 1. (A) 本システマティックレビューで対象となったヒトでの研究 (HUMAN STUDIES) とげっ歯類での研究 (RODENT STUDIES) の割合 [げっ歯類 6 件、ヒト 11 件]、(B) 主要テーマ別にみたげっ歯類での研究の割合 [不安と抑うつに関する研究 3 件、抑うつ単独に関する研究 2 件、認知に関する研究 1 件]、(C) 主要テーマ別にみたヒトでの研究の割合 [不安と抑うつに関する研究 1 件、抑うつ単独に関する研究 8 件、認知に関する研究 2 件]

不安に対する n-3 PUFA の効果

不安に関して、げっ歯類を対象とした論文が 3 報、ヒトを対象とした論文が 1 報あることが文献調査でわかりました。

前臨床研究では卵巣摘出 (OVX) ラットを用い、高架式十字迷路 (elevated plus maze : EPM) またはオープンフィールド (OF) で不安を測定した。最初の研究では、脂肪組成に関係なく高脂肪食が Wistar ラットに抗不安作用 (anxiolytic effect) を及ぼし、2 番目の研究では、n-3 PUFA の補給が Sprague Dawley ラットに抗不安作用を及ぼしことが明らかとなりました。最後に、Da Rocha らは、手術の 20 日前と 20 日後に EPA と DHA の両方を補給した OVX 群では、EPM において対照群と差がないことを明らかにし、さらに、EPA・DHA を補給した OVX 群は対照の OVX 群よりも OF で有意に多く動くことを見出し、n-3 PUFA の補給には抗不安作用があると推測しました。

ヒトでの研究は、ランダム化プラセボ対照比較試験で 40 歳から 62 歳までの女性が毎日 1.8 g の n-3 PUFA またはプラセボの摂取を 12 週間受け、不安症状を全般性不安障害質問票 (generalized anxiety disorder questionnaire, GAD-7) によって評価しました。その結果、n-3 PUFA の補給は、プラセボを超えて不安症状を改善しないことが明らかとなりました。

抑うつに対する n-3 PUFA の効果

抑うつを扱った研究は、げっ歯類で 5 件、ヒトで 9 件ありました。

げっ歯類での 5 件の前臨床研究では、強制水泳試験 (forced swimming test : FST) によって抑うつ行動に対する食事の影響を評価し、そのうちの 1 件ではショ糖嗜好性試験 (SPT) が追加されました。Dornellas らの研究では FST パラメーターに有意差が示されませんでした。他の 4 件の研究では無動性の減少が報告され、そのうちの 2 件の研究ではクライミングの増加も報告されました。

ヒトでの研究に関しては、文献スクリーニングの結果、3 件のランダム化比較試験 [70,71,75]、1 件の非盲検試験、2 件の横断研究、1 件のコホート研究、2 件の後ろ向きコホート研究が得られました。そのうちのほとんどの研究が女性の民族性と抑うつ症状を考慮していました。3 件のランダム化比較試験における n-3 PUFA の補給は以下のようなものでした。

- 350 mg の EPA と 50 mg の DHA を 1 日 3 回、8 週間摂取 (Lucas ら)
- 425 mg の EPA、100 mg の DHA、および 90 mg のその他のオメガ 3 を含むカプセル (n3-PUFA の総量 1.8 g/日) を 1 日 3 回、12 週間摂取 (Cohen ら)
- 20 mg の抗うつ薬「シタロプラム citalopram」と 1 g の n-3 PUFA を 1 週間摂取 (Masoumi ら)

Cohen らの研究では、n-3 PUFA の補給は気分に影響を及ぼしませんが、Lucas らの研究では、40 歳から 55 歳までの女性 55 人において、n-3 PUFA の補給は心理的苦痛と抑うつ症状を改善しました。さらに、45 歳から 65 歳までの女性 60 人において、2 週間および 4 週間の n-3 PUFA 補給後に平均抑うつスコアが有意に低下したことが報告されています (Masoumi ら)。

1 件の非盲検試験における n-3 PUFA の補給は、1 カプセルあたり約 465 mg の EPA のエチルエステルと 1 カプセルあたり約 375 mg の DHA を含むカプセルを 1 日 2 回 (合計 2 g/日)、8 週間摂取するものでし

た。このオープンラベルの非盲検試験で対象となった平均 52.5 歳の女性 19 人は、n-3 系 PUFA の補給により抑うつ症状が有意に減少することが明らかとなりました (Freeman ら)。

横断的研究では、42 歳から 52 歳までの早期閉経女性 3,054 人において、n-3 PUFA の食事摂取量と抑うつ症状との間に負の関連が認められました (Li ら)。さらに、n-3 PUFA (ALA、DPA、DHA) の赤血球 (RBC) レベルと抑うつ症状との間に有意な負の関連がホルモン補充療法 (HT、HRT) を使用している女性において認められました (Jin ら)。Chae と Park のコホート研究では、62 歳から 67 歳までの閉経後女性 4,150 人において、n-3 PUFA の食事摂取量と抑うつ有病率との間に用量反応的に負の関連が認められました。

最後に 2 件の後ろ向きコホート研究について、Persons らは n-3 PUFA の RBC レベル (DHA、EPA + DHA、および総 n-3 PUFA) と抑うつ症状との間に正の関連を認めたものの、この効果は人口統計学および健康行動特性でデータを調整した後に消失しました。しかしながら、さらに食物摂取頻度調査のスコア (総 n-3 PUFA、DHA、DHA + EPA の食事摂取量) を考慮すると、n-3 PUFA と抑うつ症状との間に再び正の関連が認められました。同様に Colangelo らは、DHA と EPA が豊富な食事を前提とし、ホルモン補充療法 (1080 HT) 非使用の女性で抑うつ症状の発症リスクが高くなることを示しました。

認知に対する n-3 PUFA の効果

認知に関しては、文献スクリーニングの結果、げっ歯類を対象とした研究が 1 件、ヒトを対象とした研究が 2 件ありました。

Konuri らは、記憶を評価するために OVX ウィスター系ラット (9~10 か月齢) にコリンと DHA を併用摂取させ、放射状腕迷路でテストしたところ、この補給により記憶保持の改善、海馬のコルヌ・アンモニ (CA1 および CA3) 錐体ニューロンの樹状突起分岐の増強、および脳由来神経栄養因子 (BDNF) レベルの増加が認められましたが、血清エストラジオール (E2) 濃度への影響は観察されませんでした。

ヒトを対象とした 2 件の研究では、サンプルは閉経後の女性で構成されていたものの、いずれの研究も閉経または閉経後の定義を提示していませんでした。両研究とも被験者がどこから集められたかを示していましたが、民族性は明らかにされておらず、n-3 PUFA の生理的レベルと様々な認知テストの結果との相関を示しました。Ammann らの後ろ向きコホート研究では、EPA および DHA の血中濃度と認知検査結果との間に有意な相関は報告されませんでした。Strike らのランダム化二重盲検対照パイロット研究では、EPA および DHA と他の栄養補助食品 (DHA の RBC 濃度を上昇させる) を併用した 24 週間の補給により、運動スクリーニング課題における精神運動反応の潜時短縮、および言語認識記憶検査における言語記憶改善が報告されました。

まとめ

全体として、ほとんどの前臨床および臨床研究は、更年期における n-3 PUFA の食事補給が不安、抑うつ、および認知に有益な影響を及ぼし、顕著な抗炎症および細胞生存促進効果を発揮することを強調しています。記載された結果は有望ですが、更年期女性の心理的幸福 (psychological well-being) に対する n-3 PUFA の役割をよりよく理解するためには、単独または他の栄養素との組み合わせで、コントロールされた定期的な摂取の効果をさらに分析する必要がありますと、論文の著者は結論づけています。

抄 録

女性は閉経に近づく、認知機能障害や不安・抑うつなどの情動障害のリスクが高まる。リスク因子と保護因子に関するデータから、感情や認知機能の維持における食事などの生活習慣因子の効果について確かなエビデンスが得られている。本レビューでは、閉経移行期における不安、抑うつ、認知に及ぼす ω -3系多価不飽和脂肪酸（n-3 PUFA）の影響に焦点を合わせた。このシステマティックレビューでは、2021年12月31日までに発表されたすべての論文を考慮し、PubMedとScopusの2つのデータベースから検索を実施した。対象分野は、「閉経期」「n-3 PUFA」「感情および認知的側面」とした。PubMedで361件、Scopusで283件の論文が見つかり、17件が組み入れ基準を満たしていた。これらは、11のヒトと6つの動物に関する研究であった。ほとんどの研究は、n-3 PUFA摂取に関連して、抑うつ症状が緩和されたと報告している。ヒトにおける不安と認知については議論の余地があったが、動物実験ではn-3 PUFAは一貫して不安症状を軽減し、認知を改善した。まとめると、n-3 PUFAの摂取は閉経移行期における情動行動と認知行動に有益な効果を及ぼすことが明らかとなった。しかしながら、更なる研究によって、女性特有のデリケートな時期における心理的幸福感に対するn-3 PUFAの有効性に関する知識を深めることができるであろう。

Keywords : menopause; menopausal transition; ovariectomy; n-3 PUFA; anxiety; depression; cognition

出典

Decandia D, Landolfo E, Sacchetti S, Gelfo F, Petrosini L, Cutuli D. n-3 PUFA Improve Emotion and Cognition during Menopause: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022 May 9;14(9):1982. doi: 10.3390/nu14091982. PMID: 35565948; PMCID: PMC9100978.

参考 URLs

1. <https://therapyforwomenscenter.com/2023/10/23/menopause-how-to-navigate-the-journey-and-stay-sane/> [2023年11月21日最終閲覧]
2. <https://www.hsantalucia.it/> [2023年11月21日最終閲覧]
3. <https://www.uniroma1.it/en/pagina-strutturale/home> [2023年11月21日最終閲覧]
4. <https://www.unimarconi.com/> [2023年11月10日最終閲覧]
5. <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/9/1982> [2023年11月29日最終閲覧]

免責事項

ここに記載した情報はできるだけ正確であるよう務めておりますが、内容について一切の責任を負うものではありません。確認および解釈のために、原文を参照されることをおすすめいたします。

2023年11月29日 作成

株式会社 光洋商会 www.koyojapan.jp/

〈東京本社〉 〒104-0061 東京都中央区銀座1-19-7 JRE銀座一丁目イーストビル3F Tel: 03-3563-7531 Fax: 03-3563-7538

〈大阪支店〉 〒530-0002 大阪府大阪市北区曽根崎新地2-6-23 MF桜橋ビル10F Tel: 06-6341-3119 Fax: 06-6348-1732

