関連総説　教育講演

気分障害とω３系多価不飽和脂肪酸

浜　崎　　景

富山大学 医学部 公衆衛生学

Mood disorder and omega-3 polyunsaturated fatty acids

Kei Hamazaki

Department of Public Health, Faculty of Medicine, University of Toyama

抄録

日本では気分障害（うつ病・双極性障害）の患者数が統計上明らかに増えており、90年代には40万人程度であったのが、現在では優に100万人を超えている。様々な要因が言われているが、我々は食事の変化すなわち多価不飽和脂肪酸ω６：ω３比のアンバランスも関与しているのではないかと考えている。ω３系多価不飽和脂肪酸はもともと1970年代に急性心筋梗塞などといった動脈硬化症の分野における臨床試験や疫学調査などで研究されてきた。それ以来様々な分野でのω３系多価不飽和脂肪酸のエビデンスが蓄積されるようになり、2000年代には精神疾患分野での研究が飛躍的に増えた。現在までのところメタ解析の結果によると、うつ病に対してω３系多価不飽和脂肪酸はリスク低下の効果があることが示唆されている。本稿では日本で行われたいくつかの疫学調査や臨床試験を紹介する。　（臨床環境 27：77－82，2018）

《キーワード》ω３系多価不飽和脂肪酸、うつ、疫学調査、臨床試験

Abstract

The prevalence of mood disorder (depression and bipolar disorder) in Japan has increased from around 400,000 in the 1990s to over 1 million today. Multiple factors are thought to be involved in the etiology of mood disorder, and we hypothesize that a change in dietary habits, especially a change in the balanced ratio of omega-6 to omega-3 (ω6/ω3) polyunsaturated fatty acids (PUFAs), is also partly involved. Investigations into the effects of ω3 PUFAs started in the 1970s in clinical and epidemiological studies

受付：平成30年12月27日　採用：平成31年１月24日
別刷請求宛先：浜崎　景
富山大学医学部公衆衛生学講座
〒930-0194　富山市杉谷2630

of atherosclerosis, including acute myocardial infarction. Evidence of their effects in various fields has been accumulating, and studies of ω3 PUFAs increased dramatically in the 2000s in psychiatric fields. To date, meta-analyses have suggested that ω3 PUFAs play a role in depression. In this review, we introduce the findings of Japanese epidemiological and clinical studies into the effects of ω3 PUFAs on mood disorder.
(Jpn J Clin Ecol 27 : 77－82, 2018)

《**Key words**》ω3 polyunsaturated fatty acids, depression, epidemiology, clinical trial

はじめに

ω３系多価不飽和脂肪酸とうつ病に関しての初めての報告は、おそらくは1981年に報告されたイギリスの Fehily らによる症例・対照研究である[1)]。内因性うつ病患者の血中ω３系多価不飽和脂肪酸が対照（年齢・性別でマッチングさせた健常者）と比べて低下していることが報告された[1)]。これ以降、この分野の報告は少しずつ増えてくるが、1998年に Hibbeln が行った多国間の地域相関研究（図１）[2)]を皮切りに、うつ病とω３系多価不飽和脂肪酸に関する疫学調査・ランダム化比較試験が飛躍的に増えた。血中ω３系多価不飽和脂肪酸と抑うつ＋うつ病とのケース・コントロール研究14個をまとめたメタ解析が報告されているが、抑うつ＋うつ病群は対照群と比較して末梢血のω３系多価不飽和脂肪酸が有意に低いことが確認されており、更に Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（DSM）でうつ病と診断されている６試験に限るとその差が顕著であった[3)]。また、最近の前向き研究のメタ解析の結果をみると、魚介類摂取はうつ病を予防していることが示唆されている[4)]。日本ではもともと魚介類を多く摂取しており、うつ病が少ないことが示されているが（図１）、食の欧米化により魚介類よりも肉食が増えており（図２）[5)]、2006年を境に逆転しその差はどんどん開いている。そのような状況の中、すでに日本でも魚介類摂取（あるいはω３系多価不飽和脂肪酸摂取）と抑うつとに関連があるのではないだろうかという仮説より、日本における疫学調査やランダム化比較試験を調べてみた。

日本における疫学調査

1. 少年期

最も年齢が低い調査として、沖縄県の那覇市と名護市の公立中学生（12-15歳）6,517名を対象とした報告がある[6)]。魚介類とω３系多価不飽和脂肪酸摂取と抑うつとの関連を調べた結果、男児のみで魚介類と抑うつとの関連があり、さらに個々の脂肪酸の内訳でみると男児で EPA では有意な関連があったが、女児では関連はなかった。

2. 青年期

我々は以前某大学の学生4,190名（平均年齢20.5歳）を対象に横断研究を行ったところ、魚の摂取と抑うつとに負の関連が認められた[7)]。男女を分けてサブ解析を行ったところ、女性でその関連が強く見られた。また驚いたことにこの大学生全体のおよそ13％は魚をほとんど摂取していないという状況であった。

3. 中高年期

中高年を対象にした研究は比較的多く、我々が調べて範囲では６つ[8-13)]存在する。そのうち職域における横断研究が２つあるが、１つは九州地方の公務員517名を対象としたもので、ω３系多価不飽和脂肪酸摂取とに関連は認められなかった[11)]。もう１つは、都市部の３つの大手企業で働いている523名を対象にした調査で、魚食と抑うつの低下とに関連が認められた[10)]。次にコミュニティを対象とした調査であるが、まず松岡らとの共同研究[13)]を紹介したい。長野県佐久保健所管内の南佐久郡の住民1,181名を対象に行ったコホート調査で、スクリーニングに加え精神科医によって95名が（DSM-IV の基準に従って）大うつ病

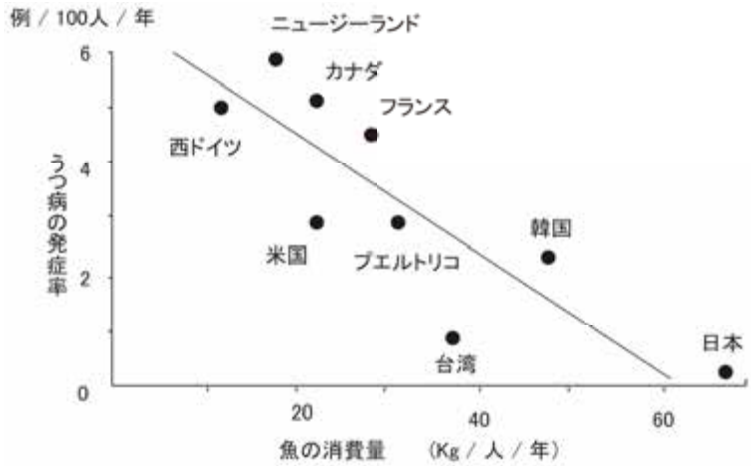

図1　うつ病の発症率と魚の消費量との関連

Hibbeln[2]による、9カ国における魚介類摂取量とうつ病の発症率との関連を示した地域相関研究（発行元の Elsevier Ltd より転載承諾済み）。

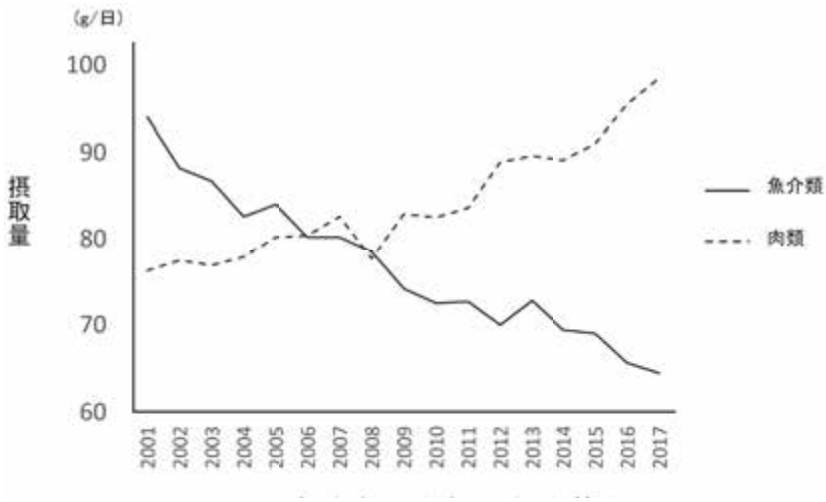

図2　魚介類と肉類の年次推移

国民健康・栄養調査[5]をもとに作成した、1日の魚介類摂取量と肉類摂取量の年次推移。

と診断されていた。その結果、魚食では一部（第３四分位）で大うつ病の危険率の低下と関連しており、個々の脂肪酸をみると EPA や DHA とは関連が認められなかったが、EPA と DHA の中間代謝産物であるドコサペンタエン酸（DPA）と一部（第３四分位）で大うつ病発症の危険率低下と関連していた[13]。次に愛知県のあるコミュニティ2,335名を対象に行われたコホート研究であるが、EPA と DHA 摂取と抑うつの危険率低下とに関連が認められている[8]。この研究グループでは、２年前に同地域において血清脂肪酸と抑うつとの関連も調べているが、やはり同様の結果であった[12]。久山町研究でも血清脂肪酸と抑うつとの関連が横断的に調査されている[9]。全体（n=2,529）では、アラキドン酸（AA）/EPA 比および AA/DHA 比と抑うつには関連は認められなかったが、炎症所見のある集団（CRP ≧ 1 mg/L, n=581）でサブ解析を行うと、AA/EPA 比と抑うつの危険率とに関連が認められた[9]。なお、AA/DHA 比とには関連は認められていない。

日本におけるランダム化比較試験

この分野におけるランダム化比較試験は海外では数多く行われているが、日本では著者が調べた限り２つ[14, 15]しかなく、いずれも著者が共同研究者として携わっている。まずは、渡辺らとの共同研究であるが、病棟勤務女性看護師（n=80）を対象として行った多施設共同・要因デザイン無作為割り付け対照試験である[15]。ω３系多価不飽和脂肪酸（1.8 g/ 日 × 90日間）と、精神療法介入それぞれの、不安・抑うつに対する軽減効果の有無を明らかにする試験である[15]。その結果、ω３系多価不飽和脂肪酸群と対照群の間で特に有意差は認められなかった。次に、田山らとの共同研究であるが、軽中度うつ及び精神的苦痛を有する勤労者（n=90）を対象とし、①集団認知行動療法＋ω３系多価不飽和脂肪酸（1.8 g/ 日 × 12週）、もしくは②集団認知行動療法単独介入の抑うつ感軽減効果を検討したランダム化比較試験である[14]。その結果、ω３系多価不飽和脂肪酸群と対照群の間で特に有意差は認められなかった。

両試験とも ω３系多価不飽和脂肪酸の効果がみられなかったが、その原因としてベースの ω３系多価不飽和脂肪酸摂取量がある。図２のように確かに魚介類摂取量は減っているが、それでも欧米とくらべるとまだ多いのかもしれない。上述の看護師を対象とした試験では、念のため週４回以上魚を摂る対象者は除外しているが、もし“魚をほとんど摂取していない” 対象者をリクルートしていれば効果を発揮したのかもしれない。あるいは、研究デザインとして ω３系多価不飽和脂肪酸の摂取を “増やす” 群ではなく “減らす” 群を設定することができるのであれば、対照と比べて有意差が出るのかもしれない（ただし倫理的に問題がある）。この観点では、やはりランダム化比較試験より極端な群を比較できる疫学調査の方で結果が出やすいのかもしれない。

作用機序・推奨量

ω３系多価不飽和脂肪酸の摂取が、抑うつのリスクを下げる作用機序としては、ω３系多価不飽和脂肪酸と脳内セロトニンやドーパミンとの関連があげられる。動物実験によると ω３系多価不飽和脂肪酸欠乏食では脳内セロトニン２受容体が増加し、ドーパミン２受容体が減少することが報告されている[16]。また、健常者において血漿中の DHA と脳脊髄液中セロトニン代謝産物の間には正の相関関係が認められている[17]。従って、ω３系多価不飽和脂肪酸はセロトニン代謝に影響を与え、それが抑うつ気分を改善するという可能性がある。

さらに、脳由来神経栄養因子（BDNF；Brain-derived neurotrophic factor）の関与も考えられる。気分障害の患者では血中 BDNF が低下しており、重症度とも負の相関があることが知られている[18]。動物実験より ω３系多価不飽和脂肪酸が脳内の BDNF を増加させることが知られており[19]、また我々は人を対象とした介入試験でも血中 BDNF の増加を確認している[20]。その他の機序としては、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンの調整 , プロテインキナーゼ C の阻害、心拍変動の調節、樹枝状分枝とシナプス形成の亢進、神経細胞のアポトーシス抑制、脳血流量の改善などの関与が知られている[21]。

米国精神医学会『ω３系多価不飽和脂肪酸分科会』の推奨としては（米国心臓協会の推奨を改変）、①全ての成人は週に２回以上魚を食べること、②気分障害、衝動制御障害、精神病性障害の患者は１日１g 以上の EPA ＋ DHA を摂取すること、③気分障害の患者にとって、サプリメント（１～９g/ 日）は有効であるかもしれないが、１日に３g を超える場合には医師のモニタリングが必要としていることがあげられている[21]。日本でのこの分野におけるガイドラインはまだないが、ω３系多価不飽和脂肪酸の摂取量については2015年版「日本人の食事摂取基準」[22]で、トータルの ω３系多価不飽和脂肪酸（α- リノレン酸＋ EPA ＋ DHA ＋それ以外の ω３系多価不飽和脂肪酸）を、男女別・年齢別に目安量を設定している。例えば30～49歳であれば男性2.1 g/ 日、女性1.6 g/ 日、50～69歳であれば男性2.4 g/ 日、女性2.0 g/ 日である。また、EPA・DHA の割合をどうしたらいいかという問題が残るが、メタ解析の結果で

はうつ病に関してはEPAの方が効果を発揮することが示唆されている[23]。McNamaraは総説の中でEPA:DHA比に関しては2:1を最適と考えており[24]、既述の日本におけるランダム化比較試験はこれに従っている[14, 15]。

おわりに

日本では着実に魚食離れが進んでいる中、疫学調査からの結果をみるとどの世代でも魚食摂取（もしくはω3系多価不飽和脂肪酸摂取）と抑うつとに関連があることが示唆されている。日本での介入研究ではその効果がまだ示されていないが、そもそも研究の数が少ないのが現状で、結論を下すまでには至っていない。今後、栄養学的な介入でうつ病を少しでも改善できるならば、医療経済学的にも非常に有用である。この分野での日本発の大規模なコホート研究や臨床試験が報告されることを期待したい。

利益相反

本稿に関連して、著者は、精神・神経疾患研究開発費、富山第一銀行奨学財団から研究助成金を、DHA・EPA協議会、新潟県医師会、富山産業保健総合支援センターから講演料、株式会社大塚製薬工場から監修料を受理している。

文献

1) Fehily AM, Bowey OA et al. Plasma and erythrocyte membrane long chain polyunsaturated fatty acids in endogenous depression. Neurochem Int 3: 37-42, 1981
2) Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. Lancet 351: 1213, 1998
3) Lin PY, Huang SY, et al. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. Biol Psychiatry 68: 140-147, 2010
4) Yang Y, Kim Y, et al. Fish consumption and risk of depression: Epidemiological evidence from prospective studies. Asia Pac Psychiatry 10: e12335, 2018
5) https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html (2018.12.27.)
6) Murakami K, Miyake Y, et al. Fish and n-3 polyunsaturated fatty acid intake and depressive symptoms: Ryukyus Child Health Study. Pediatrics 126: e623-e630, 2010
7) Hamazaki K, Natori T, et al. Fish consumption and depressive symptoms in undergraduate students: A cross-sectional analysis. Eur Psychiatry 30: 983-987, 2015
8) Horikawa C, Otsuka R, et al. Longitudinal association between n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake and depressive symptoms: A population-based cohort study in Japan. Nutrients 10: 1655, 2018
9) Shibata M, Ohara T, et al. Association between the ratio of serum arachidonic acid to eicosapentaenoic acid and the presence of depressive symptoms in a general Japanese population: the Hisayama Study. J Affect Disord 237: 73-79, 2018
10) Yoshikawa E, Nishi D, et al. Fish consumption and resilience to depression in Japanese company workers: a cross-sectional study. Lipids in Health and Disease 14: 51, 2015
11) Murakami K, Mizoue T, et al. Dietary intake of folate, other B vitamins, and omega-3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive symptoms in Japanese adults. Nutrition 24: 140-147, 2008
12) Horikawa C, Otsuka R, et al. Cross-sectional association between serum concentrations of n-3 long-chain PUFA and depressive symptoms: results in Japanese community dwellers. Br J Nutr 115: 672-680, 2016
13) Matsuoka YJ, Sawada N, et al. Dietary fish, n-3 polyunsaturated fatty acid consumption, and depression risk in Japan: a population-based prospective cohort study. Transl Psychiatry 7: e1242, 2017
14) Tayama J, Ogawa S, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and psychological intervention for workers with mild to moderate depression: A double-blind randomized controlled trial. J Affect Disord 245: 364-370, 2018
15) Watanabe N, Matsuoka Y, et al. Omega-3 fatty acids for a better mental state in working populations - Happy Nurse Project: A 52-week randomized controlled trial. J Psychiatr Res 102: 72-80, 2018
16) Delion S, Chalon S, et al. alpha-Linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotoninergic neurotransmission in the rat frontal cortex. J Neurochem 66: 1582-1591, 1996
17) Hibbeln JR, Linnoila M, et al. Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early- and late-onset alcoholics. Biol Psychiatry 44: 235-242, 1998

18) Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. Psychiatry Clin Neurosci 64: 341-357, 2010
19) Wu A, Ying Z, et al. Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. Neuroscience 155: 751-759, 2008
20) Matsuoka Y, Nishi D, et al. Potential role of brain-derived neurotrophic factor in omega-3 fatty acid supplementation to prevent posttraumatic distress after accidental injury: an open-label pilot study. Psychother Psychosom 80: 310-312, 2011
21) Freeman MP, Hibbeln JR, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. J Clin Psychiatry 67: 1954-1967, 2006
22) https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041824.html (2018.12.22.)
23) Mocking RJ, Harmsen I, et al. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. Transl Psychiatry 6: e756, 2016
24) McNamara RK. Evaluation of docosahexaenoic acid deficiency as a preventable risk factor for recurrent affective disorders: current status, future directions, and dietary recommendations. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 81: 223-231, 2009