

第 105 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

情動と ω 3 系多価不飽和脂肪酸

浜崎 智仁, 糸村 美保, 浜崎 景

(富山大学和漢医薬学総合研究所臨床科学研究部門臨床利用)

はじめに

前世紀の終わり頃より精神疾患と ω 3 系多価不飽和脂肪酸との関連が報告されるようになった。また、神経細胞には ω 3 系であるドコサヘキサエン酸 (DHA) が多く含まれており、シナプスには特に DHA が多い。そこで DHA の高次機能への影響を調べるために ω 3 系脂肪酸の欠乏実験が組まれ、動物実験では ω 3 の欠乏が学習能の低下につながることも判明してきた¹⁹⁾。このセクションでは、DHA とヒトの情動との関連を二重盲検試験あるいは観察型の疫学調査で検討する。

1. 大学生での研究

19~30 歳の非喫煙学生 41 人を二重盲検法により、一群には体重に合わせ DHA カプセル (1.5~1.8 g/日) を、もう一群には大豆油主体 (大豆油 97%+魚油 3%) のプラセボカプセル (魚油臭がある) を 3 ヶ月間投与した⁹⁾。各群とも投与開始時と終了時に PF スタディ¹¹⁾ など情動などを調べる試験を行った。なお、本試験が終了して数日後から 2 か月間にわたる進級試験 (特に最初のテストは最難関の病理学の試験) あるいは卒業試験があり、対象者は精神的に追い込まれた状況にあった。

PF スタディによる敵意性スコアは、プラセボ投与群では投与開始前に比べ投与 3 か月後では進級試験や卒業試験がすぐ始まるというストレスのため著明な上昇が認められた。DHA 群では同様の状況におかれていたにもかかわらず敵意性スコ

アは低下傾向を示し、両群間には有意差が認められた (図 1)。

被験者の学生らにとって、日常の DHA 摂取量は 200 mg と通常の日本人の数分の 1 と極めて低値で、アメリカ人に近かった。このように、ストレス (進級、卒業試験) がある時に上昇する敵意性は普段から十分に DHA を摂取しておけば、制御可能であることが判明した。ほぼ同じ規模の研究をストレスがない時期に行ったところ、PF スタディによる敵意性に大きな変化は見られず、むしろ DHA 群で敵意性の上昇傾向が見られた¹⁰⁾。なお、収監者に DHA/EPA を含む栄養補助食品を投与して、行動の改善がえられた二重盲検試験

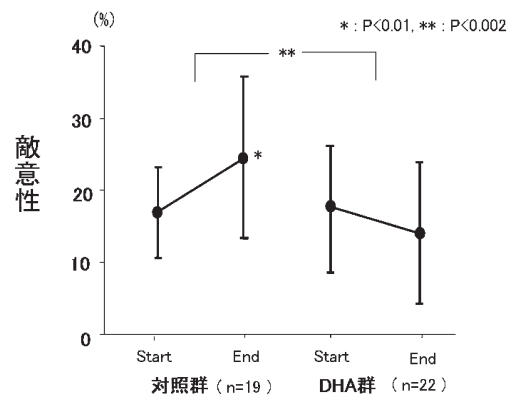


図 1 DHA による敵意性の変化

対照群ではストレスがあったため敵意性が有意に上昇した。一方 DHA 群では、同じようにストレスがあったが敵意性は上昇せず、両群間の変化に有意差が見られた。

があるが⁴⁾、投与した EPA/DHA が少なすぎて (両方で 124 mg/日) 因果関係は検討できない。

2. 小学生での研究

小学 4~6 年生に、3 か月間にわたり、半数の生徒には DHA が含まれている食品 (ロールパン、蒸しパン、ソーセージ、スパゲッティ) を食べてもらい、1 週間に DHA で 3.6 g 摂取してもらった¹⁵⁾。一方対照群は区別不能な DHA 抜きの特製パンを食べてもらった。この研究は二重盲検法で行い、前後で以下の心理的検査を行った。一つは小児用 PF スタディ、もう一つは Hostility-Aggression Questionnaire for Children (HAQ-C)²⁾ である。この二つは被験児童が記入した。衝動性については保護者が AD/HD (注意欠損/多動障害) 関連症状に関するアンケート (DSM-IV) を利用して回答した。

結果は、男子の場合、他者への攻撃性 (PF スタディ) については、対照群で中央値が 6 点から 5 点へ低下し、DHA 群では 3.5 から 5.3 点へと有意に上昇し、両群間に有意差があった。しかし、前値で大きな隔たりがあり ($p=0.004$)、全体では中央への回帰と考えられる。男子では他に変化はみられなかった。

一方女子の場合では、HAQ-C による身体的攻撃が図 2 からわかるように対照群で有意に上昇し (中央値が 13 から 15 点へ)、DHA 群では変化がなく (13 から 13)、両群間に有意差があった。なぜ対照群で有意に上昇したかはよくわからない。ただし、言葉の発達がまだ完全ではない小学生では、言語による攻撃より、身体的攻撃の方が成人と比較し比重が高く、この変化は重要と思われる。なお採血に同意した女子 23 名では、身体的攻撃の前後差 (後値-前値) と赤血球中の EPA/AA 比の前後差に負の相関が見られた ($r=0.52$, $p=0.01$)。また衝動性については、対照群に比較して DHA 群で有意に改善していた (図 2)。

このように、男子ではよい効果がみられなかったが、女子では衝動性が低下し、身体的な攻撃の制御がみられるなど、小学生でも女子に限って見

れば、DHA が行動にかなり関わっていることが判明した¹⁵⁾。

3. AD/HD 児への投与

若い成人と子供の情動について、DHA 濃縮魚油が非攻撃的な方向へ誘導する可能性が判明したが、この DHA の作用が AD/HD の症状を改善できるかを検討した。

6~12 歳の AD/HD 児 40 名 (うち 8 名の疑い例を含む) に 2 か月にわたり、二重盲検法で、20 名に上記の DHA 強化食品を、残りには対照食品を投与した。2 か月の摂取前後で以下の検査を行った (有意差の出た検査法のみ記載)。

- 短期視記憶テスト (7 桁の数字を 10 秒見せ、覚えているかを確認)
- 連続遂行課題 (パソコンに 1~9 の数字を 4 秒間隔で提示し、9 の後に 1 が提示された場合のみスイッチを押すよう指示)
- 攻撃性のアンケート調査。親と教師の両者の意見が同じ場合のみ採用した。質問の内容：
 - A. ちょっとのことでカッとなったり、キレたりしやすい (Y/N)
 - B. 友だちの髪をひっぱったり、押したり、たたいたり、蹴ったりする (Y/N)

結果を図 3 に示した¹²⁾。

攻撃性の変化について、AD/HD 関連症状のアンケートと同様、教師と保護者の意見が同じ場合のみを評価した場合は有意差がなかったが (ただし、DHA 群では低下傾向あり $p=0.053$)、両者の評価の合計点を採用すると、DHA により攻撃性が有意に抑制されるのが判明した (図 4)。

以上のように、DHA を投与しても AD/HD の症状は改善されなかったが、我々が指摘している DHA による攻撃性の制御効果ははっきりみられた。なお、他の疾患が入らない、ほぼ純粋な AD/HD 児の集団への魚油投与では、AD/HD の症状は改善されないことがすでに示されているが²⁴⁾、攻撃性が制御できたのは初めての報告である。

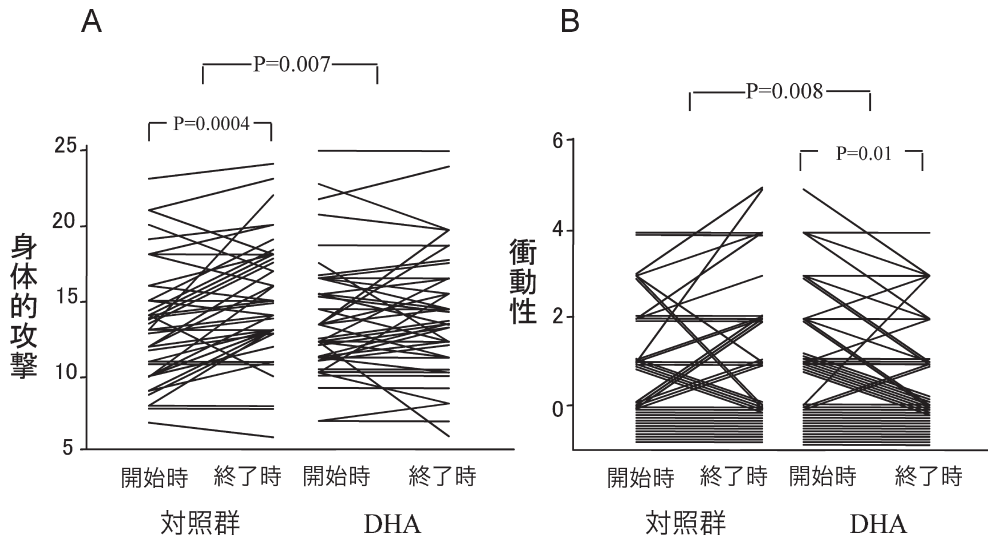


図2 DHA 強化食による小学生女子での身体的攻撃と衝動性の変化
 A：身体的攻撃の変化。対照群で上昇したが、DHA 群では変化なし。両群間に有意差あり。
 B：衝動性の変化。DHA 群で衝動性が低下した。

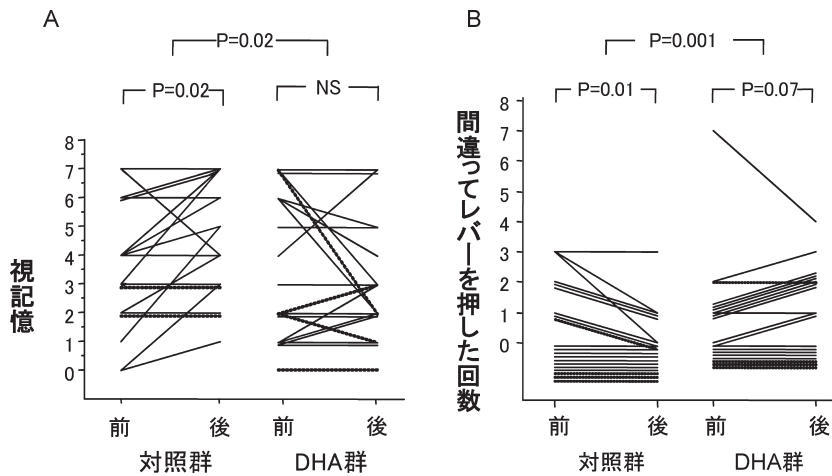


図3 短期視記憶テストと連続遂行テストの結果
 A：短期記憶テストは対照群でよかったが、DHA 群では変化がなく、両群に有意差がみられた。
 B：連続遂行テストでは、スイッチを押すべき時に押さない間違え (errors of commission) が、対照群では試験終了時に減ったが、DHA 群では増える傾向があり、両群間に有意差がみられた。対照群でよかった理由は慣れによるものと思われる。点線は AD/HD の疑い症例。

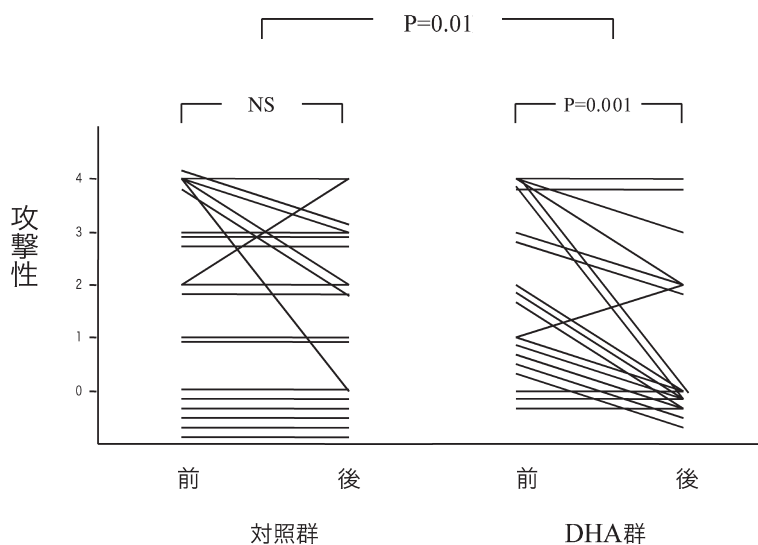


図4 教師と保護者の攻撃性に対する評価の合計点

4. 自殺未遂の横断的調査

うつ病の症状がEPA投与で軽減するという報告(二重盲検法^{18,20,22}),あるいは上記のように攻撃性あるいは衝動性が魚油で制御できるとのわれわれの知見がある。また,住民を対象としたアンケート調査で自殺願望あるいはうつ傾向が,週に魚を2回以上食べるか否かで約半減するとのフィンランドからの報告²³,さらに日本での27万人を17年間追跡した疫学調査¹³で毎日魚介類を摂取している人ではそれ未満の人より自殺の危険率が0.81ですむという報告などがある。このことから,自殺未遂も魚油と関連している可能性があると考え,自殺未遂のケースコントロール研究を行った。

自殺あるいは自殺未遂と代謝・栄養との関連を研究する際は,アルコール依存症が大きな混乱因子となる。アルコール依存症は代謝を混乱させ,さらに自殺願望を引き起こすからである¹⁷。そこで,アルコール依存症患者がまだ比較的少ない中国でこの研究を行った¹⁴。大連医科大学の関連病院の救急病棟へ自殺未遂で入院した患者100名と年齢・性別・喫煙をあわせた事故により救急病棟へ入院した対照患者100名より採血し,赤血球中

リン脂質の脂肪酸構成を測定した。アルコール影響下にある患者は除外した。

赤血球中EPA量の最低4分位での自殺未遂危険度を1.00とし,混乱因子となる可能性のある11項目で補正すると最高4分位では危険率が0.12となった。各4分位での補正済み危険率を図5に示す。DHAでも似た結果となり,最高4分位の危険率は0.21であった。

この研究は横断的研究のためEPAあるいはDHAの低値と自殺未遂の因果関係は証明できないが,魚油が少ないことでセロトニン作働性ニューロンの活動低下,あるいは青斑核でのノルアドレナリンの分泌過剰とそれに続く枯渇を引き起こし,自殺願望へと進む可能性がある。中国での自殺の一番の原因は急性ストレスといわれている。魚油はセロトニンあるいはノルアドレナリンを制御することで,急性ストレスから自殺へのつながりを遮断している可能性もある。

5. なぜ魚油で行動が変化するのか

現在,衝動性,攻撃性あるいは暴力などの行動に関して,セロトニン作働性ニューロン(SN)が注目されており,SNの機能低下が衝動性,攻

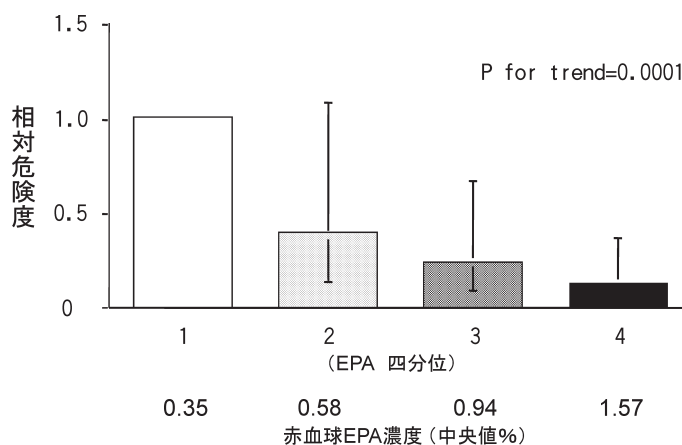


図5 中国での自殺未遂の症例対照研究
赤血球中のEPAが高い方が、自殺未遂の危険率が低い。DHAでも同様の結果となる。11項目で補正。

撃性、粗暴な行動あるいはうつ状態などに深く関わっていることは多くの研究者の一致した見解である^{16,19)}。DHAは何らかの理由で、SNの活性化につながっているのではないだろうか。しかし、DHAあるいは魚油とセロトニンとの関連を示す証拠はまだ少ない。さらにSNの活性化は青斑核のノルアドレナリンを低下させ、これも攻撃性の低下に役立っている⁹⁾。あるいはSNとは直接の関係はなく、DHAは直接青斑核を抑制しているのかもしれない。実際我々の二つの二重盲検試験で、末梢血での結果ではあるが、ノルアドレナリンは魚油の投与で低下するのが判明している^{6,21)}。

ここで疑問となるのは、AD/HD児へのDHA投与が彼らの攻撃性を抑制したのは上記の推定で理解できるものの、なぜ視記憶と連続遂行試験で対照群のように改善しなかったかの理由である。これは青斑核でのノルアドレナリンの挙動と関連するかも知れない。AD/HDの治療に覚醒作用を持つ薬剤を利用するが、これは交感神経を興奮させる³⁾。すなわちノルアドレナリン分泌を(恐らく青斑核で)増強させることで、注意力、集中力を引き出し¹⁾、健常人と同様な行動を取れるようにする作用がある。ところが、ノルアドレナリン

作用が魚油により増えにくくなっていることで対照群のように視記憶と連続遂行試験で改善がみられなかった可能性がある。図6に一連の仮説を載せておく。

おわりに

現時点では、まだ詳しく解説できないが、最低3ヶ月以上薬を服用していない急性期の統合失調症患者で赤血球中のEPAと敵意性に逆相関があることが判明している。また、135名の健常女性の負の気分(ストレス、うつ、混乱など)と α -リノレン酸とに逆相関があることも判明した。 ω 3系多価不飽和脂肪酸はセロトニン作働性ニューロンを活性化させ、青斑核を抑制し、行動を変える可能性がある。この作用でいろいろな魚油の効果(循環器疾患、特に不整脈、あるいは情動に対する効果)が説明できる可能性がある。なお、魚油と攻撃性および敵意性に関しては、作用機序を含め詳細な総説があるので、それを参照されたい⁷⁾。

文 献

- 1) Biederman, J., Spencer, T.: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic

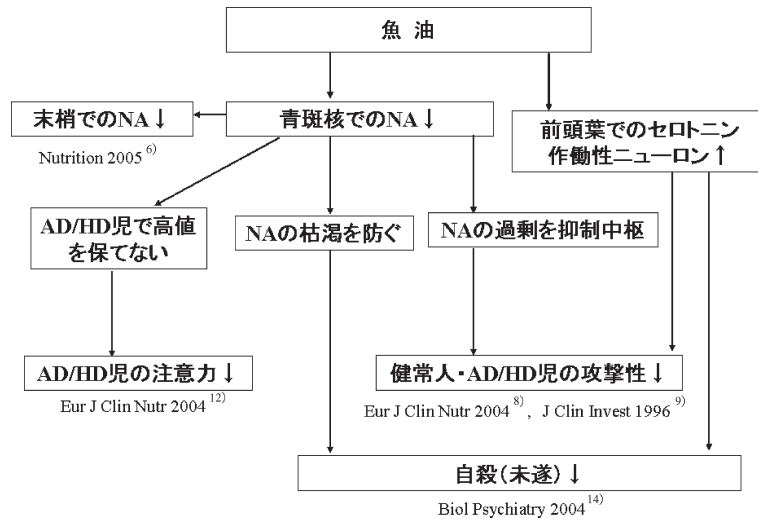


図6 DHAあるいは魚油の作用（仮説）

disorder. *Biol Psychiat*, 46; 1234-1242, 1999

2) Buss, A.H., Perry, M.: The aggression questionnaire. *J Pers Soc Psychol*, 63; 452-459, 1992

3) Cooper, J.R., Bloom, F.E., Roth, R.H.: *Noradrenaline and adrenaline. Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 8th ed. Oxford University Press, New York, p. 181-224, 2003

4) Gesch, C.B., Hammond, S.M., Hampson, S.E., et al.: Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. *Br J Psychiatry*, 181; 22-28, 2002

5) Haller, J., Makara, G.B., Kruk, M.R.: Catecholaminergic involvement in the control of aggression: hormones, the peripheral sympathetic, and central noradrenergic systems. *Neurosci Biobehav Rev*, 22; 85-97, 1998

6) Hamazaki, K., Itomura, M., Huan, M., et al.: Effect of omega-3 fatty acid-containing phospholipids on blood catecholamine concentrations in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nutrition*, 21; 705-710, 2005

7) Hamazaki, T., Hamazaki, K.: Fish oils and aggression or hostility. *Prog Lipid Res*, 47; 221-232, 2008

8) Hamazaki, T., Hirayama, S.: The effect of

docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder—a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr*, 58; 838, 2004

9) Hamazaki, T., Sawazaki, S., Itomura, M., et al.: The effect of docosahexaenoic acid on aggression in young adults. A placebo-controlled double-blind study. *J Clin Invest*, 97; 1129-1133, 1996

10) Hamazaki, T., Sawazaki, S., Nagao, Y., et al.: Docosahexaenoic acid does not affect aggression of normal volunteers under nonstressful conditions. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lipids*, 33; 663-667, 1998

11) 林 勝造ほか：PFスタディ解説（原著者：S. Rosenzweig）。三京房，京都，1987

12) Hirayama, S., Hamazaki, T., Terasawa, K.: The effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder—a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr*, 58; 467-473, 2004

13) Hirayama, T.: Life-style and mortality. A large-scale census-based cohort study in Japan. *Contribution to Epidemiology and Biostatistics Vol 6* (ed by Wahrendorf, J.). Karger, Basel, 1990

14) Huan, M., Hamazaki, K., Sun, Y., et al.: Sui-

cide attempt and n-3 fatty acid levels in red blood cells : a case control study in China. *Biol Psychiatry*, 56 ; 490-496, 2004

15) Itomura, M., Hamazaki, K., Sawazaki, S, et al. : The effect of fish oil on physical aggression in schoolchildren—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Nutr Biochem*, 16 ; 163-171, 2005

16) Lee, R., Coccaro, E. : The neuropsychopharmacology of criminality and aggression. *Can J Psychiatry*, 46 ; 35-44, 2001

17) Mann, J.J. : Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 4 ; 819-828, 2003

18) Nemets, B., Stahl, Z., Belmaker, R.H. : Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 159 ; 477-479, 2002

19) 日本脂質栄養学会監修, 奥山治美, 安藤 進編 : 脳の働きと脂質, 脂質栄養学シリーズ 1. 学会センター関西, 大阪, 1997

20) Peet, M., Horrobin, D.F. : A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate

treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 59 ; 913-919, 2002

21) Sawazaki, S., Hamazaki, T., Yazawa, K., et al. : The effect of docosahexaenoic acid on plasma catecholamine concentrations and glucose tolerance during long-lasting psychological stress : a double-blind placebo-controlled study. *J Nutr Sci Vitaminol*, 45 ; 655-665, 1999

22) Su, K.P., Huang, S.Y., Chiu, C.C., Shen, W.W. : Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13 ; 267-271, 2003

23) Tanskanen, A., Hibbeln, J.R., Hintikka, J., et al. : Fish consumption, depression, and suicidality in a general population. *Arch Gen Psychiatry*, 58 ; 512-513, 2001

24) Voigt, R.G., Llorente, A.M., Jensen, C.L., et al. : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatrics*, 139 ; 189-196, 2001
