

食からメンタルヘルスを考える ——栄養精神医学の役割と可能性——

松岡 豊¹⁾, 浜崎 景²⁾

Yutaka Matsuoka, Kei Hamazaki : Considering Mental Health from
the Viewpoint of Diet : The Role and Possibilities of Nutritional Psychiatry

精神障害による疾病負担は、今や国境を越えて重要な公衆衛生的課題の1つであり、その克服が強く期待されている。精神障害は、遺伝因子、環境因子、そしてその相互作用によって生じるので、環境や生活への働きかけは、実施可能な有効な手段となりうる。脳はその機能と構造において、さらには神経発達や神経栄養因子の働きもまた栄養因子によって影響を受ける。近年、食・栄養が精神障害の発症にかかわる重要な因子であること、食・栄養による精神障害の予防や治療の可能性が認知されるようになり、2013年に国際栄養精神医学会 (ISNPR) が創設された。本稿は ISNPR が2015年に発表した学会声明ならびに Opie らの総説をもとに、特にうつ病の予防・治療に焦点をあて、一般市民と臨床家が実行可能な実践的な食生活の勧めを提供することを目的にする。Opie らの推奨する5つの食生活習慣は以下の通りである。①地中海式、ノルウェー式、日本式などの伝統的な食習慣を見直す、②果物、野菜、豆類、全粒穀類、ナッツ、種子を食す、③ ω 3系脂肪酸を豊富に含んだものを食す、④加工食品、ファストフード、菓子を減らす、⑤不健康な食品から健康的な食品に置き換える。加えて⑥腸内細菌叢に関心をもつ、を紹介する。食・栄養と精神障害の関連を説明する生物学的メカニズムが全て解明され、二者の関連がランダム化比較試験で立証されているわけではないが、少なくとも現在報告されている研究をまとめると、健康的な食・栄養を取り入れる介入がうつ病に対して防御的であることはいえるであろう。食生活を変えることは、誰もがいつからでも始めることができる。食・栄養からメンタルヘルスを考える視点、すなわち栄養精神医学は幅広い集団に適用可能であり、メカニズムの解明も含めて今後のエビデンスの蓄積と治療・予防への実装が期待される。

<索引用語：食，うつ病，地中海式食事，自然食品， ω 3系脂肪酸>

はじめに

2010年における精神障害に起因する障害調整
生命年 (Disability Adjusted Life Years :

DALYs) は全世界的 DALYs の7.4%を占め、心
血管疾患、感染症、新生児疾患、がんが続く第5
位であった⁹⁷⁾。精神障害の中でもうつ病と不安症

著者所属：1) 国立がん研究センター社会と健康研究センター健康支援研究部, Division of Health Care Research, Center for Public Health Sciences, National Cancer Center

2) 富山大学医学部公衆衛生学講座, Department of Public Health, University of Toyama Faculty of Medicine

編注：編集委員会からの依頼による総説論文である。

の占める割合は6割と大きい。1990年から2010年の間に、精神障害のDALYsは人口増加と高齢化の影響を受け37%も増加した。さらに障害生存年数（Years Lived with Disability）は全体の22.9%を占め第1位であったことから、精神障害の予防と治療は全世界的な最優先課題である。不幸なことに、米国では精神障害を患う人の67%、ヨーロッパでは74%の人が治療を受けていない⁹⁰。アジアはさらに悪い状況で、過去1年間に精神障害を患った人のうち医療機関に相談した人は日本で7%⁵⁵、韓国では6%¹⁰である。急速な都市化と伝統的な生活様式からの大きな変化、つまり現代における世界全体そして環境の問題が精神障害増加に影響を及ぼしている⁴²。環境変化に対する心理生理的反応が複雑であることは事実だが、食・栄養は精神障害の有病率を上げる重要な因子であることが示唆されている^{26,36}。

例えば、基礎研究、臨床研究、疫学研究成果は、魚に含まれる ω 3系脂肪酸がさまざまな精神障害の予防や治療に役立つ可能性があることを示唆している⁸⁷。しかし、レストランの人気メニューを思い浮かべてみると、魚介類料理に比べて、ハンバーグ、ステーキ、しゃぶしゃぶなどの肉料理の方が多種類であることに気づくのではないだろうか。水産白書によると、2001年以降、魚介類の国民1人あたりの摂取量が減少傾向にあるのに対し、肉類はほぼ横ばいで推移した。その後2007年と2008年は両者が拮抗していたが、2009年から肉類が魚介類の摂取を上回り、その差は拡大傾向にある。発展途上国や新興国の住民は、いずれも栄養不十分で、カロリーの高い加工食品を摂取していることが多い。地球は食べ過ぎと栄養不良という歴史的にも独特で不思議な状況にある⁷⁸。

野菜、果物、魚介類、全粒穀類、脂肪の少ない肉、ナッツ、豆類からなり、加工食品の少ない伝統的な自然食は、精神障害に対して抵抗力をもつ栄養素をわれわれの身体に与えてくれる⁷⁸。食・栄養がメンタルヘルスに影響を与えることは、概念的には脳がその構造と機能を保つために、ヒト

が摂取したエネルギーや栄養素、すなわちアミノ酸、脂質、ビタミン、ミネラルなどのかなりの量を消費していることから想像できるだろう^{7,42}。実際、大規模疫学研究^{11,25,43}から、食・栄養の質が免疫機能や全身の炎症に影響を与えていることが知られており、それが精神障害と関連しているのではないかと考えられている⁷。抗酸化防御機構は精神障害にも関与しており、補因子や植物性化学物質を調整している。加えて、神経栄養因子は、生涯における神経可塑性や神経修復に深く関与しているが、それもまた栄養の影響を受けている⁷。

世界中の研究者が東京に集まり、これまでの知見を整理して正しい情報発信やさらなる研究推進につなげるため、国際栄養精神医学会（International Society for Nutritional Psychiatry Research：ISNPR）を2013年に創設、学会としての合意声明⁷⁹を公表した。基盤となる研究のほとんどが観察研究と動物実験であり、ランダム化比較試験はまだ少ない。この領域は確立されたというよりは、むしろ研究成果が急速に集まりつつある段階という評価の方が正確であろう。一般的に、健康的な食事を推奨することによる害は生じないと判断されるので、集団レベルの食生活に介入することは妥当である。メンタルヘルス領域の専門家である精神科医や臨床心理士が、自らの標準的治療の枠組みの中に食・栄養という視点をもつことは有意義であり、臨床の目的にかなうはずである。本総説では、Opieらがその素晴らしい総説で提唱した5つの指針⁶⁰と1つの識見を示し、社会ならびに臨床現場にとって実践的なアドバイスを提供する。Opieらの総説の一部を日本語訳で紹介することについては、著者および出版元の許可を得た。なお、メンタルヘルス全般を網羅することは著者の能力を超えるので、うつ病を中心に扱うことをご容赦いただきたい。

I. ISNPRの合意声明2015年版

ISNPRは現時点における食・栄養とメンタルヘルスに関するエビデンスを整理し、学会の基本

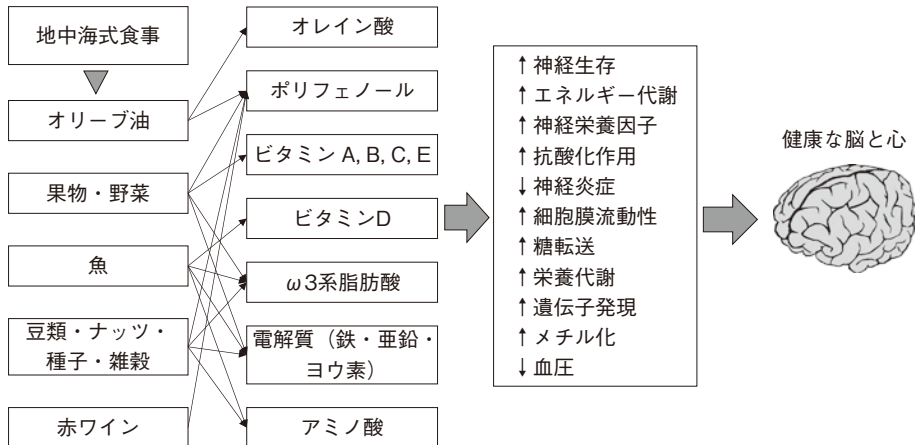


図1 地中海式食事と健康な脳機能を結ぶ食品と栄養素の関連 (文献62より引用改変, 著者および発行元より許可を得て転載)

的な考えを成文化するために合意形成を行った。学会員を対象に、執行委員会で作成した声明リストについて個別に回答してもらい、得られた結果を回答者にフィードバックし、再度アンケートを繰り返すというデルファイ法を用いて意見集約を行った。以下、合意内容のポイントを紹介する。

- ・食・栄養は精神障害の予防において鍵となる修正可能な標的であるとともに、メンタルヘルス増進において根本的な役割を担う可能性をもつ。
- ・基礎研究, 疫学研究, 臨床研究から, 食は精神障害のリスクおよび経過の両方に影響を与えることが示唆され, エビデンスに基づく栄養修正は有効かつ費用対効果が高いメンタルヘルス対策である。
- ・ ω 3系脂肪酸, ビタミンB (特に葉酸, B_{12}), コリン, 鉄, 亜鉛, マグネシウム, S-アデノシルメチオニン (SAMe), ビタミンDそしてアミノ酸は脳の健康に関連する。これらの栄養素を食事として摂取することを推奨する一方, 栄養補助食品サプリメントとして摂取することも認める。
- ・今後, 栄養修正によって影響を受ける生物学的メカニズムに関する詳細な検討が必要であり, 栄養補助食品のランダム化比較試験はバイオマーカーの評価も含めるべきである。一般住民

の健康改善に焦点をおいた国際共同研究や健康推進活動は、メンタルヘルス評価を含めるべきである。

- ・食習慣が伝統的な自然食品に戻るよう推奨する公的ポリシーがあるとよい。さらに、最近の研究成果を地域住民や臨床家に届ける必要がある。
- ・栄養および栄養補助食品は、研究・教育・健康推進の場において、今や精神科医療の中心的な構成要素として考える必要がある。

II. 伝統的な食習慣を見直す

伝統的な地中海式, ノルウェー式, 日本式の食事は, 植物や魚が中心であり, 家族や地域で共有された食習慣は, 世代を超えて伝承される実践的な方法も含まれている。これらの伝統的食習慣を守るほど, うつ病のリスクが小さくなることが観察研究で示されている^{31,56,65,67,71}。

都市化の度合い, 食物供給, 食品産業に関連する世界的変化は, 伝統的な生活様式と食習慣に大規模な転換をもたらした。伝統的な自然食品は, 多量の微量栄養素, ポリフェノール, 健康的な脂質にあふれ, それらは個別にそしてまとまったかたちで脳機能にかかわるさまざまな経路に影響を及ぼす⁶²。地中海式食事と健康な脳の間を結ぶ食・栄養の関連を図1に示す。これらは免疫機能,

表1 うつ病リスクを増減する食パターン・食品

食品/栄養素	食の特徴および構成要素	うつ病リスクとの関連	想定されるメカニズム
地中海式食事	豊富な果物, 野菜, 全粒穀類, 豆類, ナッツなど植物由来食品, 脂質の主要源としてオリーブ油, 中等量の魚, 低~中等量の乳製品, 低量の赤肉	精神健康を高めるうえで有益	抗酸化作用, 抗炎症作用, そして内皮保護効果を有し, 血漿中のBDNFレベルを改善する
他の伝統的自然食	健康日本食は, 多量の野菜, 果物, 大豆製品, きのこと, 海藻, 魚, 緑茶で特徴づけられる 伝統的ノルウェー食は, 魚介類, 果物, 野菜, 乳製品で構成	伝統的 日本食やノルウェー食は抑うつ状態や自殺の有病率低下に関連し, 精神健康を高める	各栄養素の複合効果に関連する. 例えば魚に含まれるω3系脂肪酸, 緑茶に含まれるような抗酸化物質が, 気分障害や自殺リスクを低下させることに関与する. この食パターンが免疫および酸化過程, そして他の生化学パラメーターを調節する
栄養が濃厚で, 繊維が多く, 飽和脂肪酸・トランス脂肪酸が少ない食事	果物, 野菜, 全粒穀類, 豆類, ナッツ, 種子	うつ病リスクを低下させるかもしれない	果物と野菜に豊富に含まれる抗酸化物質が防衛的に作用. 自然食が有する可能性の高い防御効果は葉酸と食物繊維にも存在する
魚食とω3系脂肪酸	海産物由来のω3系脂肪酸, 例えば脂を多く含む魚	高頻度の魚食がうつ病リスクを低下させる	ω3系脂肪酸は抗炎症効果を有し, 細胞膜の流動性増強とBDNFの発現増加に関与する
不健康な食パターン	ファストフード, 市販パン製品, 菓子類	高カロリー食, 栄養素不足の食品や飲料がうつ病とその他精神障害の独立した予測因子となる	飽和脂肪酸はフリーラジカル産生増加, 前炎症状態の促進に関与する. トランス脂肪酸はLDLコレステロール増加に関連し, HDLコレステロール, 前炎症性変化, 内皮細胞機能低下に関連する. 脂質と糖が多い食品は, 動物実験において脳可塑性に負の影響を及ぼす. グリセミック指数の高い食品は健康に害を与え, 代謝障害を引き起こす

(文献60より引用改変, 著者および発行元より許可を得て転載)

神経生存, エネルギー代謝, 神経栄養因子や神経伝達物質の合成増加, 細胞膜の流動性, 細胞膜の完全性, 糖輸送, 栄養素合成と代謝, 遺伝子発現, メチル化, 血圧の低下, 神経炎症に重要な役割を担っている. 地中海式食事については, メタ解析でうつ病と認知機能低下に対して保護的であることが確認されている⁶⁵⁾. なお, 食・栄養とうつ病を結ぶエビデンスとメカニズムの詳細⁶⁰⁾を表1にまとめた.

Ⅲ. 果物, 野菜, 豆類, 全粒穀類, ナッツ, 種子を食す

最近発表された観察研究のメタ解析から果物, 野菜, 全粒穀類, ナッツ, 種子が豊富な食事はうつ病発症のリスクを低下させることが示された^{39,65)}. しかしほとんどのエビデンスが横断研究に基づいているので, 因果関係まではわからない. 前向きコホート研究がその関連の方向性について示唆を与えてくれるが, ランダム化比較試験が実施されなければ本当の因果関係, つまり食パターンがうつ病に影響を及ぼすかどうかは明らか

にならない。ヨーロッパの多地域で実施された PREDIMED 試験によって、地中海式食事にミックスナッツを追加した群に割り付けられた II 型糖尿病患者は、低脂肪食を摂取する対照群に比してうつ病発症のリスクが 41% 低減した⁷⁵⁾。この研究では心血管疾患の危険因子を有する成人（男性 55~80 歳、女性 60~80 歳）を、地中海式食事にオリーブ油を 1 週 1 L 使用して、料理やドレッシングに豊富に摂取する群、地中海式食事にミックスナッツを 1 日 30 g（クルミ 15 g、ヘーゼルナッツ 7.5 g、アーモンド 7.5 g）追加摂取する群、そしてコントロールとして低脂肪食を食べさせるといふ 3 つの群にランダムに割り付けた²²⁾。地中海式食事は、果物、野菜、豆類、魚の摂取を増やし、肉の消費量を全体的に減らし、赤肉や加工肉の代わりに白身肉（鶏肉など）、自家製トマトソースを準備、にんにく、玉ねぎ、スパイスをオリーブ油で混ぜたドレッシングを使用、パスタ・米を食べることとした。その他、バター、クリーム、ファストフード、菓子、パン生地、糖分を含む清涼飲料水を回避した。アルコールを飲む人の場合、中等量の赤ワインが推奨された⁷⁵⁾。この研究からは、ミックスナッツ追加群とオリーブ油摂取群がコントロール群に比して認知機能を改善したことも報告されている⁹⁵⁾。

これらの食は、うつ病患者において典型的に認める軽度の全身性炎症、内皮や代謝の障害を標的にする可能性がある⁷⁵⁾。抗酸化物質は、神経障害を生じさせることでうつ病に関連する酸化ストレス⁵⁹⁾を抑制することが知られている。果物や野菜には抗酸化物質が豊富に含まれているので、うつ病発症に対して防御的に働く^{1,39)}。伝統的ノルウェー食の構成要素であり³¹⁾、うつ症状軽減に関連するベリーと健康的なフィンランド食パターンには抗酸化効果をもつポリフェノールが豊富に入っている⁷⁰⁾。抗酸化物質によるうつ病防御効果は、うつ病で増加している炎症マーカー（IL-6, CRP, TNF- α ）⁷⁾にポリフェノールが有益に働くということによって説明できるかもしれない。

自然食品によるうつ病防御効果は、以下の食品

に含まれる栄養素からも生じる。葉酸は、ブロッコリー、キャベツ、芽キャベツ、ハウレン草、ケール、アスパラガス、アボカド、柑橘類、レンズマメ、ヒヨコマメに豊富に含まれている¹⁾。うつ状態では葉酸不足であること^{62,96)}、葉酸摂取量不足や血中葉酸レベル低値がうつ状態^{32,54,93)}およびうつ病の発症リスク^{37,57,94)}に関連することが知られている。18~28 歳の日本人女性を対象にした研究によると、葉酸の推奨栄養摂取量 240 $\mu\text{g}/\text{日}$ を超えようとうつ病診断のオッズ比が 0.22 に下がる⁹⁶⁾。葉酸レベル低値がうつ病に影響するというメカニズムは、神経伝達物質の合成低下、SAME 低値につながるメチル化反応の低下、中枢神経系への直接効果^{14,64)}が想定されている。野菜、ナッツ、種子、魚、豆類に含まれるマグネシウムの摂取不足もうつ病に関連する^{29,32)}。

全粒穀類は食物繊維を豊富に含んでおり、健康に有益な効果はおそらくその穀物繊維によって一部仲介されている。穀物繊維の摂取は、インスリン感受性と脂質プロファイルの改善、アディポネクチンなどの防御的分子の増加、炎症マーカーの減少に関連する²⁸⁾。最近の研究から全粒穀類および穀物繊維の摂取が多いほど II 型糖尿病¹⁸⁾、心血管疾患⁴⁸⁾、直腸結腸がん⁴⁾を予防するという一貫した結果が示されている。さらに食物繊維は腸内細菌のバランスにも特異的な影響を及ぼすことがわかり、腸内細菌とさまざまな慢性疾患の関連が示唆されている²⁸⁾。さらに重要なことは、腸内細菌が気分や行動にも影響を与えているというエビデンスが集まりつつあることである¹⁷⁾。

最後に、血漿中脳由来神経栄養因子（BDNF）レベルがうつ病患者で低下していること⁸⁾を背景に、地中海式食事へのナッツ添加が血漿中 BDNF レベル上昇に関連し、特にうつ病患者では顕著であるという報告がある⁷²⁾。BDNF は軸索成長、神経生存、シナプス可塑性や機能に重要な働きをしている。それゆえ、地中海式食事の抗酸化、抗炎症そして内皮機能が食パターンと BDNF レベルの正の関連を説明できるかもしれない⁷²⁾。

IV. ω 3系脂肪酸を豊富に含んだものを食す

主な ω 3系脂肪酸は、青魚に多く含まれるエイコサペンタエン酸 (EPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA)、さらに亜麻仁油、エゴマ油、サチャインチ油、チアシード油などに多く含まれる α リノレン酸 (ALA) である。魚を多く摂取することによりうつ病のリスクが下げられることが報告されている^{39,77,92}。日本においても、大企業労働者527名を対象にした横断研究にて、刺身や焼き魚をよく食べる人ほどレジリエンスが高く、抑うつが低いという関連が見出された⁹⁹。既述したように、うつ病に罹患している患者では炎症が増加し、BDNFが減少している⁶⁷。その一方で、 ω 3系脂肪酸は以下に示すようなメカニズムによって幅広い神経化学的活動を發揮している：神経伝達物質の再取込、分解、合成と受容体結合の調整；内皮機能と血液脳関門におけるブドウ糖輸送；抗炎症作用および抗アポトーシス作用；そして、細胞膜流動性の強化とBDNF発現増加による神経新生である^{1,62,78}。

米国心臓協会³⁸は、冠動脈疾患と診断された患者に対しては、脂のつた魚を週あたり2~3回摂取することによって、DHAとEPA合計で1g/日を摂取するように勧めている。循環器疾患およびうつ病の病態に ω 3系脂肪酸が深く関連していることを考えると、この推奨量は安全で適切だと考えられる。妊娠中の魚摂取量の安全レベルに関しては、水銀濃度の低い魚介類を週あたり340g (170g×2回の食事) 摂取するように勧められている。この量であれば、胎児への神経毒 (例えば水銀とポリ塩化ビフェニール) の曝露をわずかな量にとどめることができる¹³。メカジキ、キングマツケレル、サメ、カワカマスは、水銀を多く含む魚であり、妊娠中は摂取を控えるべきである。その一方で、エビ、サーモン、イワシは安全な選択である。 ω 3系脂肪酸は胎児の脳や網膜の形成にとってかかせない材料であるため、妊娠中に十分に摂取しておかなければならない。魚をほとんどもしくは全く摂取しない妊婦は、胎児からこれら必須栄養分を奪っているようなものである¹³。

現在までのところ、研究間に大きな不均質性はあるものの、魚油由来の ω 3系脂肪酸サプリメントの摂取がうつ病に対して有益であるというメタ解析が複数報告されている^{27,41,47}。特にEPA含有割合が50~60%を超えるものほど抗うつ効果が大きい^{27,41,47}。最近の系統的レビュー⁸⁰において、 ω 3系脂肪酸は抗うつ薬治療の補助として用いた機能性食品の中では最もエビデンスレベルが高く、効果量は0.61と大きいことが示されたので、サプリメントとしても使いやすい。2つのランダム化比較試験から^{66,86}、背景に慢性炎症がある集団では、 ω 3系脂肪酸 (特にEPA) がうつ病の予防により効果的ではないかと考えられる。

V. 加工食品、ファストフード、菓子を減らす

最近の前向き研究によると、加工食品パターン例えばファストフード、オーブンで焼かれた食品、菓子をより多く摂るパターンでは、うつ病の危険率が高まる可能性が報告されている^{1,35,73,74}。ファストフードや商業的なベーカリー製品に含まれる高濃度のトランス脂肪酸が、これらの食事パターンの潜在的な悪影響の1つになっているのかもしれない。トランス脂肪酸は、血漿LDLコレステロール増加、HDLコレステロール低下、炎症性変化、内皮機能障害などと関連していることが知られている⁷³。トランス脂肪酸によって引き起こされたそのような生物学的変化は、うつ病の増悪因子となりうるかもしれない⁷³。その上、加工食品パターンは一般的に飽和脂肪酸が高く、フリーラジカル産生を助長し、前炎症状態を促進すると同時に腸透過率⁵²をも促進し、これらの因子もまたうつ病と関連するのかもしれない⁴⁶。飽和脂肪酸または全脂肪が多い食事も、脳内BDNFの低下、神経可塑性の低下、認知機能の低下とも関与している⁷²。さらに、最近の動物実験によると、砂糖と脂肪が多すぎる餌もしくは砂糖だけの餌では、体重に関係なく海馬依存性の記憶が障害される一方で、ショ糖のみの餌では特に海馬での炎症や酸化ストレスの増加と関与していることが報告されている⁶。フルクトースの多い餌では、海馬

機能への影響のみならず血漿中性脂肪の上昇も関与する可能性が示唆されている⁶⁹⁾。

慢性的な低いレベルの炎症反応がうつ病と関与している一方で、高いレベルの全身性炎症もうつ病のリスクを上げるかもしれない⁶³⁾。炎症の原因として可能性があるのは、不健康な欧米の食事パターンであり、これらは炎症マーカーの上昇や高いレベルのCRPと関係している⁷⁾。このような炎症性の食パターンは、うつ病のリスクと関連している^{44,76)}。さらに欧米の食パターンは、グリセミック指数 (GI) の高い食品 (例えば、精製した穀類の食品と甘い食品) を含んでおり⁸⁾、代謝障害と酸化ストレスの増加と関与している。高レベルの酸化還元生成物、酸化的DNA損傷、テロメア短縮は、うつ病の特徴とも報告されている⁵³⁾。

最後に、植物油のほとんどを占めている ω 6系脂肪酸は、欧米の食事に多く含まれており、一般的には、ファストフード、種油、そして穀物で育てられた畜産物などにみられる。 ω 6系脂肪酸のグループであるアラキドン酸は炎症促進性のエイコサノイドの主要な前駆体である⁸⁴⁾。末梢血中の ω 6系脂肪酸と ω 3系脂肪酸のアンバランスは炎症性サイトカインの産出過剰を引き起こす可能性があり、うつ病の病態生理学と関与しているといわれている⁸³⁾。

VI. 不健康な食品から健康的な食品に置き換える

ここ最近急激に増えてきた観察研究から、質の悪い食事はうつ病のリスクを増大させ、逆に質のよい食事はうつ病に対して予防的に働き、そしてこれらの関連は互いに独立していることがわかってきた。例えば、オーストラリアの成人を対象とした2つの大規模コホート研究からは、健康的な食パターンにおける低スコアと、欧米の不健康な食パターンにおける高スコアは、それぞれ独立してうつ病と関連していることがわかってきた^{30,35)}。同様に、ホワイトホールII前向きコホート研究では、全体的な食事において果物、野菜、魚が豊富であると、うつ病に対しては予防的に作用する一方で、加工食品パターン(加工食肉、チョコ

コレート、甘いデザート、揚げ物、精製された穀類、高脂肪の酪農製品が多いパターン)の場合は、うつ病に対して危険率を増加させる方向で作用することがわかった¹²⁾。重要なことは、健康な食パターンもしくは不健康な食パターンがうつ病の予測因子となりうるだけでなく、これらが相互的にうつ病の危険率に対して作用することはないということである^{30,35)}。すなわち、健康な食品の摂取量を下げるとは不健康な食パターンとは関係なくうつ病の危険率を上げる可能生があり、またその逆も同様である。

VII. 腸内細菌叢に関心をもつ

生体は体表面積の95%を占める広大な粘膜面を介して多数の非病原性の常在細菌と共生関係を保っており、腸内の細菌数は100兆個と推定される²³⁾。近年、腸内細菌叢が脳や行動に影響を与えるという動物実験が報告され、世界的に注目されている¹⁶⁾。それは、腸内細菌叢が不安行動に影響を与えた^{12,15)}、特異的なプロバイオティクス^{9,20)}や抗生物質^{49,51)}を用いて腸内細菌叢を変化させると行動に影響を与えたという動物実験から示唆される。最近、1,000万人の情報を集約した英国のデータベースを用いたコホート内ケースコントロール研究から、精神疾患と診断される1年以上前の抗生物質曝露(ペニシリン、セファロスポリン、マクロライド、テトラサイクリン、スルホンアミド、キノロン、イミダゾール)がうつ病および不安症の発症リスクを上昇させる(オッズ比:1.2~1.6)ことが示された⁴⁵⁾。これは腸脳相関を示唆する動物実験の結果を支持する。腸脳相関を説明するメカニズムとしては、腸内細菌およびその代謝産物による腸管神経から迷走神経を介す直接的な経路、腸内細菌が産出する代謝産物や神経伝達物質を介した経路、そして免疫系を介した経路が示唆されている¹⁷⁾。ヒトでも乳酸菌やビフィズス菌を用いたプロバイオティクスが健常者の抑うつ不安の軽減に効果を示した⁵⁰⁾、機能的MRIによる評価で気分、ストレス応答、痛みに関連する脳活動に影響を与えた⁹¹⁾という予備的報告が散見される。

しかし現時点の系統的レビューによると、プロバイオティクスがヒトのメンタルヘル스에好影響を与えたというエビデンスは乏しい⁶⁸⁾。有用な菌株・介入期間・介入方法など未解明なことが多いが、抑うつ気分、強い不安、そして強いストレス状態の緩和・軽減の可能性が示唆されているので、さらなる研究が期待される。

地中海式食事が腸内細菌叢にいい影響を与え宿主の健康に寄与すること¹⁹⁾、食物繊維が腸内細菌による短鎖脂肪酸産出の重要な因子となり、いわゆる善玉細菌を増やし悪玉細菌を減らすことにつながることも⁸¹⁾も報告されている。食事に含まれる脂肪と食物繊維の割合の高低が腸内細菌叢のバランスに影響し、結果的に腸内における炎症反応バランスを左右することも報告されている⁹⁸⁾。どのような食パターンが腸内細菌叢のバランスと活動に好影響を及ぼし、それがメンタルヘルス向上につながるのかは十分に解明されていないので、さらなる研究が必要である。オリゴ糖などのプレバイオティクスや発酵食品によって食を変えること、そして腸内細菌叢の変化を生じさせることが、うつ病や不安症に対する実施可能なアプローチになる時代が到来するかもしれない⁸²⁾。

Ⅷ. これからの話題

——赤肉、ビタミンD、生活習慣病——

地中海式食事とは逆になるが、赤肉をほとんど食べない菜食主義者では抑うつ・不安症状を示す人が多いという横断研究^{5,40)}があるが、因果関係は不明である。推奨量以下あるいは以上の赤肉を食べている女性は、推奨量を食べている女性より抑うつ病や不安症の人が多いという横断研究が報告されている³³⁾。2015年10月、国際がん研究組織が、赤肉はおそらく人に対して発がん性があるという判定結果を発表した。ただし日本人の赤肉摂取量は1日あたり50gで、世界的にみて摂取量の低い国の1つである。日本の大規模疫学研究では、肉類全体の摂取量が多い集団(100g/日以上)で男性の結腸がんリスクが高くなり、赤肉の摂取量が多い集団(80g/日以上)で女性の結腸

がんのリスクが高くなることが報告されている⁸⁹⁾。赤肉には、うつ病と関連する亜鉛⁸⁸⁾やビタミンB₁₂¹⁴⁾など、健康維持にとって有用な成分もたくさん含まれているので、ほどほどの摂取がよいと考えられる。オーストラリアのガイドラインでは、1日あたり65g(最大455g/週)の赤肉摂取を推奨している(参考になる量である⁵⁸⁾)。

いくつかの先行研究が、血清中25-hydroxy-vitamin D (25[OH]D)の低濃度と気分障害・うつ病の頻度増加の関連を示してきた。最近の観察研究の系統的レビューおよびメタ解析によると、ビタミンD不足があるとうつ病リスクが上昇することが示されている³⁾。しかし、ランダム化比較試験の結果が示されていないのでビタミンDがうつ病の予防と治療に役立つかどうかはわからない。ビタミンDの生合成には日光浴が必要なので、日光にあたらぬ生活をしている人では注意が必要かもしれない。さまざまな理由で日光浴が制限される人や肌の色が黒い人は、ビタミンDサプリメントを摂取してもよいかもしれない。

心血管疾患、メタボリック症候群、Ⅱ型糖尿病の患者がうつ病に罹患しやすいことはよく知られている。Ⅱ型糖尿病患者では健康的な食パターンによってうつ病リスクが低下することが報告されている²¹⁾。冠動脈疾患に伴ううつ病は不良な予後にも関連し、急性冠症候群後のうつ病では血漿中ω3系脂肪酸が低下している²⁴⁾。こうした患者に対応するときは、食事内容を確認して是正することが求められる。

おわりに

食生活のメンタルヘルスへの影響は当人だけではない。大規模コホート研究によると、妊婦の不健康な食事や出生後の不健康な食事への曝露が、子のメンタルヘル스에悪影響を及ぼすことがわかっている^{34,85)}。人生早期における栄養の役割、そして栄養という外因子が世代を超えて健康に及ぼすエピジェネティックなメカニズムを理解することは、メンタルヘルスのみならず慢性的な生活習慣病への対策を検討するうえでも重要である。

今後この領域の研究で求められることは、メンタルヘルス向上につながる食・栄養介入を確立・推奨していくための大規模ランダム化比較試験である。

米国では、生活習慣病に対する予防医学的な新しいアプローチとしてOrnish Lifestyle Medicine⁶¹⁾が注目を浴びている。その構成要素は栄養、ストレスマネジメント、運動、愛情・社会的サポートである。栄養については、楽しく、生きる喜びを感じながら食べることを勧めている。主な内容としては、加工食品を避けて自然食品を摂取すること、健康的な脂肪（魚油、亜麻仁油、ナッツ、種子）を1日4g摂取すること、植物性たんぱくを摂取すること、食塩を制限すること、カフェインを制限することを強調している。そして必要に応じて医師のアドバイスのもと、マルチビタミン、微量元素、魚油などのサプリメントを少量補うことについても推奨している。生活習慣病とメンタルヘルスは共通点が多い。われわれもOrnish博士から多くを学ぶことができる。

最後に、食・栄養のメンタルヘルスに対する好ましい効果というのは、1つの特定栄養素・1つの食品によるものというよりは、さまざまな食品の異なる栄養素の共同作用に基づくものであることを、われわれは心にとめておかなければいけない。現時点において食・栄養介入が従来の向精神薬や精神療法に取って代わるほど強力であるというエビデンスがないこともわきまえておく必要がある。まずは、メンタルヘルスを含む健康増進のために食生活を見直し、適度な運動を行い、喫煙や飲酒などの習慣を減らすことをめざしたい。不幸にして精神障害を患った場合には、従来の治療法に加えて食・栄養介入を補助的に用いるということが現実的な対応であろう（図2）。

利益相反

松岡は国際栄養精神医学会（ISNPR）の副代表である。その他、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

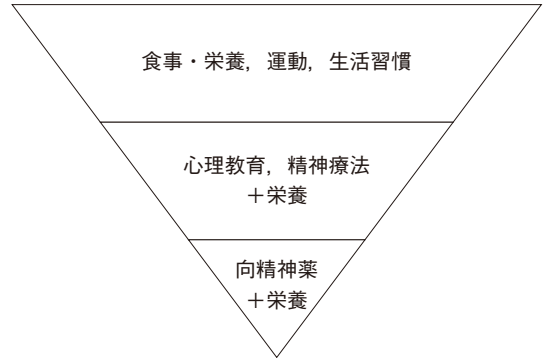


図2 食・栄養を加えた精神科医療のメニューとその順番に関する概念

文 献

- 1) Akbaraly, T., Brunner, E., Ferrie, J., et al. : Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *Br J Psychiatry*, 195 ; 408-413, 2009
- 2) Akbaraly, T.N., Sabia, S., Shipley, M.J., et al. : Adherence to healthy dietary guidelines and future depressive symptoms : evidence for sex differentials in the Whitehall II study. *Am J Clin Nutr*, 97 (2) ; 419-427, 2013
- 3) Anglin, R.E.S, Samaan, Z., Walter, S.D., et al. : Vitamin D deficiency and depression in adults : systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 202 (2) ; 100-107, 2013
- 4) Aune, D., Chan, D.S., Lau, R., et al. : Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer : systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*, 343 ; d6617, 2011
- 5) Baines, S., Powers, J., Brown, W.J. : How does the health and well-being of young Australian vegetarian and semi-vegetarian women compare with non-vegetarians? *Public Health Nutr*, 10 (5) ; 436-442, 2007
- 6) Beilharz, J.E., Maniam, J., Morris, M.J. : Short exposure to a diet rich in both fat and sugar or sugar alone impairs place, but not object recognition memory in rats. *Brain Behav Immun*, 37 ; 134-141, 2014
- 7) Berk, M., Williams, L.J., Jacka, F.N., et al. : So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med*, 11 ; 200, 2013
- 8) Bocchio-Chiavetto, L., Bagnardi, V., Zanardini, R., et al. : Serum and plasma BDNF levels in major depres-

sion : a replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry*, 11 (6) ; 763-773, 2010

9) Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., et al. : Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108 (38) ; 16050-16055, 2011

10) Cho, S. J., Lee, J. Y., Hong, J. P., et al. : Mental health service use in a nationwide sample of Korean adults. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 44 (11) ; 943-951, 2009

11) Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., et al. : Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults—The ATTICA study. *J Am Coll Cardiol*, 44 (1) ; 152-158, 2004

12) Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., et al. : The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry*, 18 (6) ; 666-673, 2013

13) Coletta, J. M., Bell, S. J., Roman, A. S. : Omega-3 fatty acids and pregnancy. *Rev Obstet Gynecol*, 3 (4) ; 163-171, 2010

14) Coppen, A., Bolander-Gouaille, C. : Treatment of depression : time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol*, 19 (1) ; 59-65, 2005

15) Crumeyrolle-Arias, M., Jaglin, M., Bruneau, A., et al. : Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 42 ; 207-217, 2014

16) Cryan, J. F., Dinan, T. G. : Mind-altering microorganisms : the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13 (10) ; 701-712, 2012

17) Dash, S., Clarke, G., Berk, M., et al. : The gut microbiome and diet in psychiatry : focus on depression. *Curr Opin Psychiatry*, 28 (1) ; 1-6, 2015

18) de Munter, J. S., Hu, F. B., Spiegelman, D., et al. : Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes : a prospective cohort study and systematic review. *PLoS Med*, 4 (8) ; e261, 2007

19) Del Chierico, F., Vernocchi, P., Dallapiccola, B., et al. : Mediterranean diet and health : food effects on gut microbiota and disease control. *Int J Mol Sci*, 15 (7) ;

11678-11699, 2014

20) Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., et al. : Effects of the probiotic *bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*, 170 (4) ; 1179-1188, 2010

21) Dipnall, J. F., Pasco, J. A., Meyer, D., et al. : The association between dietary patterns, diabetes and depression. *J Affect Disord*, 174 ; 215-224, 2015

22) Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., et al. : Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *New Engl J Med*, 368 (14) ; 1279-1290, 2013

23) Foster, J. A., Neufeld, K. A. M. : Gut-brain : how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*, 36 (5) ; 305-312, 2013

24) Frasurre-Smith, N., Lesperance, F., Julien, P. : Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry*, 55 (9) ; 891-896, 2004

25) Fung, T. T., Rimm, E. B., Spiegelman, D., et al. : Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr*, 73 (1) ; 61-67, 2001

26) Gomez-Pinilla, F. : Brain foods : the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci*, 9(7) ; 568-578, 2008

27) Grosso, G., Pajak, A., Marventano, S., et al. : Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders : a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PloS One*, 9 (5) ; e96905, 2014

28) Huang, T., Xu, M., Lee, A., et al. : Consumption of whole grains and cereal fiber and total and cause-specific mortality : prospective analysis of 367,442 individuals. *BMC Med*, 13 ; 59, 2015

29) Jacka, F. N., Overland, S., Stewart, R., et al. : Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults : the Hordaland Health Study. *Aust N Z J Psychiatry*, 43 (1) ; 45-52, 2009

30) Jacka, F., Kremer, P., Leslie, E., et al. : Associations between diet quality and depressed mood in adolescents : results from the Healthy Neighbourhoods study. *Aust N Z J Psychiatry*, 44 ; 435-442, 2010

31) Jacka, F., Mykletun, A., Berk, M., et al. : The

association between habitual diet quality and the common mental disorders in community-dwelling adults : the Hordaland Health study. *Psychosom Med*, 73 ; 483-490, 2011

32) Jacka, F. N., Maes, M., Pasco, J. A., et al. : Nutrient intakes and the common mental disorders in women. *J Affect Disord*, 141 (1) ; 79-85, 2012

33) Jacka, F. N., Pasco, J. A., Williams, L. J., et al. : Red meat consumption and mood and anxiety disorders. *Psychother Psychosom*, 81 (3) ; 196-198, 2012

34) Jacka, F. N., Ystrom, E., Brantsaeter, A. L., et al. : Maternal and early postnatal nutrition and mental health of offspring by age 5 years : a prospective cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 52 ; 1038-1047, 2013

35) Jacka, F. N., Cherbuin, N., Anstey, K. J., et al. : Dietary patterns and depressive symptoms over time : examining the relationships with socioeconomic position, health behaviours and cardiovascular risk. *PloS One*, 9 (1) ; e87657, 2014

36) Jacka, F. N., Sacks, G., Berk, M., et al. : Food policies for physical and mental health. *BMC Psychiatry*, 14 ; 132, 2014

37) Kim, J. M., Stewart, R., Kim, S. W., et al. : Predictive value of folate, vitamin B12 and homocysteine levels in late-life depression. *Br J Psychiatry*, 192 (4) ; 268-274, 2008

38) Kris-Etherton, P. M., Harris, W. S., Appel, L. J. : Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*, 106 (21) ; 2747-2757, 2002

39) Lai, J. S., Hiles, S., Bisquera, A., et al. : A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr*, 99 (1) ; 181-197, 2013

40) Larsson, C. L., Klock, K. S., Astrom, A. N., et al. : Lifestyle-related characteristics of young low-meat consumers and omnivores in Sweden and Norway. *J Adolesc Health*, 31 (2) ; 190-198, 2002

41) Lin, P. Y., Mischoulon, D., Freeman, M. P., et al. : Are omega-3 fatty acids antidepressants or just mood-improving agents? The effect depends upon diagnosis, supplement preparation, and severity of depression. *Mol Psychiatry*, 17 (12) ; 1161-1163 ; author reply 3-7, 2012

42) Logan, A. C., Jacka, F. N. : Nutritional psychiatry

research : an emerging discipline and its intersection with global urbanization, environmental challenges and the evolutionary mismatch. *J Physiol Anthropol*, 33 ; 22, 2014

43) Lopez-Garcia, E., Schulze, M., Fung, T., et al. : Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*, 80 ; 1029-1035, 2004

44) Lucas, M., Chocano-Bedoya, P., Schulze, M. B., et al. : Inflammatory dietary pattern and risk of depression among women. *Brain Behav Immun*, 36 ; 46-53, 2014

45) Lurie, I., Yang, Y. X., Haynes, K., et al. : Antibiotic exposure and the risk for depression, anxiety, or psychosis : a nested case-control study. *J Clin Psychiatry*, 76 (11) ; 1522-1528, 2015

46) Maes, M., Kubera, M., Leunis, J. C., et al. : Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression : further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord*, 141 (1) ; 55-62, 2012

47) Martins, J. G., Bentsen, H., Puri, B. K. : Eicosapentaenoic acid appears to be the key omega-3 fatty acid component associated with efficacy in major depressive disorder : a critique of Bloch and Hannestad and updated meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 17 (12) ; 1144-1149 ; discussion 63-67, 2012

48) Mellen, P. B., Walsh, T. F., Herrington, D. M. : Whole grain intake and cardiovascular disease : a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 18 (4) ; 283-290, 2008

49) Mello, B. S. F., Monte, A. S., McIntyre, R. S., et al. : Effects of doxycycline on depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide (LPS) administration. *J Psychiatr Res*, 47 (10) ; 1521-1529, 2013

50) Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., et al. : Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*, 105 (5) ; 755-764, 2011

51) Molina-Hernandez, M., Tellez-Alcantara, N. P., Perez-Garcia, J., et al. : Antidepressant-like actions of minocycline combined with several glutamate antagonists. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 (2) ; 380-386, 2008

- 52) Moreira, A. P., Texeira, T. F., Ferreira, A. B., et al. : Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr*, 108 (5) ; 801-809, 2012
- 53) Moylan, S., Berk, M., Dean, O. M., et al. : Oxidative & nitrosative stress in depression : why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev*, 45 ; 46-62, 2014
- 54) Murakami, K., Mizoue, T., Sasaki, S., 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 (2) ; 140-147, 2008
- 55) Naganuma, Y., Tachimori, H., Kawakami, N., et al. : Twelve-month use of mental health services in four areas in Japan : findings from the World Mental Health Japan Survey 2002-2003. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60 (2) ; 240-248, 2006
- 56) Nanri, A., Kimura, Y., Matsushita, Y., et al. : Dietary patterns and depressive symptoms among Japanese men and women. *Eur J Clin Nutr*, 64 (8) ; 832-839, 2010
- 57) Nanri, A., Hayabuchi, H., Ohta, M., et al. : Serum Folate and Depressive Symptoms Among Japanese Men and Women : A Cross-Sectional and Prospective Study. *Psychiatry Res*, 200 (2-3) ; 349-353, 2012
- 58) National Health and Research Council : The Australian Dietary Guidelines. Providing the scientific evidence for healthier Australian diets. 2013 (ISBN online : 1864965754)
- 59) Ng, F., Berk, M., Dean, O., et al. : Oxidative stress in psychiatric disorders : evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11 (6) ; 851-876, 2008
- 60) Opie, R. S., Itsiopoulos, C., Parletta, N., et al. : Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutr Neurosci*, 2015 [Epub ahead of print]
- 61) Ornish Lifestyle Medicine (<https://www.ornish.com/>) (参照 2016-10-27)
- 62) Parletta, N., Milte, C. M., Meyer, B. J. : Nutritional modulation of cognitive function and mental health. *J Nutr Biochem*, 24 (5) ; 725-743, 2013
- 63) Pasco, J., Nicholson, G., Williams, L., et al. : Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *Br J Psychiatry*, 197 ; 372-377, 2010
- 64) Paul, R. T., McDonnell, A. P., Kelly, C. B. : Folic acid : neurochemistry, metabolism and relationship to depression. *Hum Psychopharmacol*, 19 (7) ; 477-488, 2004
- 65) Psaltopoulou, T., Sergentanis, T. N., Panagiotakos, D. B., et al. : Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression : A meta-analysis. *Ann Neurol*, 74 (4) ; 580-591, 2013
- 66) Rapaport, M. H., Nierenberg, A. A., Schettler, P. J., et al. : Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder : a proof-of-concept study. *Mol Psychiatry*, 21 ; 71-79, 2016
- 67) Rienks, J., Dobson, A. J., Mishra, G. D. : Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women : results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr*, 67 (1) ; 75-82, 2013
- 68) Romijn, A. R., Rucklidge, J. J. : Systematic review of evidence to support the theory of psychobiotics. *Nutr Rev*, 73 (10) ; 675-693, 2015
- 69) Ross, A. P., Bartness, T. J., Mielke, J. G., et al. : A high fructose diet impairs spatial memory in male rats. *Neurobiol Learn Mem*, 92 (3) ; 410-416, 2009
- 70) Ruusunen, A., Lehto, S. M., Mursu, J., et al. : Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. *J Affect Disord*, 159 ; 1-6, 2014
- 71) Sanchez-Villegas, A., Delgado-Rodriguez, M., Alonso, A., et al. : Association of the mediterranean dietary pattern with the incidence of depression : the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra Follow-up (SUN) Cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 66 (10) ; 1090-1098, 2009
- 72) Sanchez-Villegas, A., Galbete, C., Martinez-Gonzalez, M. A., et al. : The effect of the Mediterranean diet on plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels : the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *Nutr Neurosci*, 14 (5) ; 195-201, 2011
- 73) Sanchez-Villegas, A., Verberne, L., De Irala, J., et al. : Dietary fat intake and the risk of depression : the SUN Project. *PLoS One*, 6 (1) ; e16268, 2011
- 74) Sanchez-Villegas, A., Toledo, E., de Irala, J., et

- al. : Fast-food and commercial baked goods consumption and the risk of depression. *Public Health Nutr*, 15 ; 424-432, 2012
- 75) Sanchez-Villegas, A., Martinez-Gonzalez, M. A., Estruch, R., et al. : Mediterranean dietary pattern and depression : the PREDIMED randomized trial. *BMC Med*, 11 ; 208, 2013
- 76) Sanchez-Villegas, A., Ruiz-Canela, M., de la Fuente-Arrillaga, C., et al. : Dietary inflammatory index, cardiometabolic conditions and depression in the Seguimiento Universidad de Navarra cohort study. *Br J Nutr*, 114 (9) ; 1471-1479, 2015
- 77) Sanhueza, C., Ryan, L., Foxcroft, D. R. : Diet and the risk of unipolar depression in adults : systematic review of cohort studies. *J Hum Nutr Diet*, 26 (1) ; 56-70, 2013
- 78) Sarris, J., Logan, A. C., Akbaraly, T. N., et al. : Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry*, 2 ; 271-274, 2015
- 79) Sarris, J., Logan, A. C., Akbaraly, T. N., et al. : International Society for Nutritional Psychiatry Research consensus position statement : nutritional medicine in modern psychiatry. *World Psychiatry*, 14 (3) ; 370-371, 2015
- 80) Sarris, J., Murphy, J., Mischoulon, D., et al. : Adjunctive nutraceuticals for depression : a systematic review and meta-analyses. *Am J Psychiatry*, 173 ; 575-587, 2016
- 81) Scheppach, W., Luehrs, H., Menzel, T. : Beneficial health effects of low-digestible carbohydrate consumption. *Br J Nutr*, 85 ; S23-30, 2001
- 82) Selhub, E. M., Logan, A. C., Bested, A. C. : Fermented foods, microbiota, and mental health : ancient practice meets nutritional psychiatry. *J Physiol Anthropol*, 33 ; 2, 2014
- 83) Simopoulos, A. P. : Evolutionary aspects of diet : the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol*, 44 (2) ; 203-215, 2011
- 84) Sontrop, J., Campbell, M. K. : Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression : a review of the evidence and a methodological critique. *Prev Med*, 42 (1) ; 4-13, 2006
- 85) Steenweg-de Graaff, J., Tiemeier, H., Steegers-Theunissen, R. P. M., et al. : Maternal dietary patterns during pregnancy and child internalising and externalising problems. The Generation R Study. *Clin Nutr*, 33 (1) ; 115-121, 2014
- 86) Su, K. P., Lai, H. C., Yang, H. T., et al. : Omega-3 fatty acids in the prevention of interferon-alpha-induced depression : results from a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry*, 76 ; 559-566, 2014
- 87) Su, K. P., Matsuoka, Y., Pae, C. U. : Omega-3 polyunsaturated fatty acids in prevention of mood and anxiety disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 13 (2) ; 129-137, 2015
- 88) Swardfager, W., Herrmann, N., Mazereeuw, G., et al. : Zinc in depression : a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 74 (12) ; 872-878, 2013
- 89) Takachi, R., Tsubono, Y., Baba, K., et al. : Red meat intake may increase the risk of colon cancer in Japanese, a population with relatively low red meat consumption. *Asia Pac J Clin Nutr*, 20 (4) ; 603-612, 2011
- 90) Thornicroft, G. : Most people with mental illness are not treated. *Lancet*, 370 (9590) ; 807-808, 2007
- 91) Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., et al. : Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 144 (7) ; 1394-1401, 401 e1-4, 2013
- 92) Timonen, M., Horrobin, D., Jokelainen, J., et al. : Fish consumption and depression : the Northern Finland 1966 birth cohort study. *J Affect Disord*, 82 (3) ; 447-452, 2004
- 93) Tolmunen, T., Voutilainen, S., Hintikka, J., et al. : Dietary folate and depressive symptoms are associated in middle-aged Finnish men. *J Nutr*, 133 (10) ; 3233-3236, 2003
- 94) Tolmunen, T., Hintikka, J., Ruusunen, A., et al. : Dietary folate and the risk of depression in Finnish middle-aged men. A prospective follow-up study. *Psychother Psychosom*, 73 (6) ; 334-339, 2004
- 95) Valls-Pedret, C., Sala-Vila, A., Serra-Mir, M., et al. : Mediterranean diet and age-related cognitive decline : A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*, 175 ; 1094-1103, 2015
- 96) Watanabe, H., Ishida, S., Konno, Y., et al. : Impact of dietary folate intake on depressive symptoms in young women of reproductive age. *J Midwifery Womens Health*, 57 (1) ; 43-48, 2012

97) Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., et al. : Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders : findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 382 (9904) ; 1575-1586, 2013

98) Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., et al. : Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Entero-

types. *Science*, 334 (6052) ; 105-108, 2011

99) Yoshikawa, E., Nishi, D., Matsuoka, Y. : Fish consumption and resilience to depression in Japanese company workers : a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*, 14 ; 51, 2015

Considering Mental Health from the Viewpoint of Diet : The Role and Possibilities of Nutritional Psychiatry

Yutaka MATSUOKA¹⁾ Kei HAMAZAKI²⁾

1) *Division of Health Care Research, Center for Public Health Sciences, National Cancer Center*

2) *Department of Public Health, University of Toyama Faculty of Medicine*

Disease burden from psychiatric disorders is an important public health issue worldwide, and should be addressed proactively. Because the development of psychiatric disorders involves both genetic and environmental factors, as well as their interactions, lifestyle intervention is a feasible treatment and prevention strategy. The human brain uses a substantial portion of the body's total energy and nutrient intake. Nutrients strongly influence both brain structure and function, and nutrition also affects neurodevelopment and neurotrophic function. It has been recognized in recent years that diet and nutrition may be an important factor contributing to psychiatric morbidity, and that prevention or treatment of psychiatric disorders could be conducted by addressing diet and nutrition. Against this background, in 2013 we founded the International Society for Nutritional Psychiatry Research (ISNPR). The aim of the present paper is to provide a set of practical recommendations for the prevention and treatment of depression based on the ISNPR statement and the review by Opie et al. Here, we introduce Opie's five key dietary recommendations and state our hypotheses for improving mental health : (1) follow traditional dietary patterns, such as the Mediterranean, Norwegian, or Japanese diet ; (2) increase consumption of fruits, vegetables, legumes, whole-grain cereals, nuts, and seeds ; (3) consume higher amounts of foods rich in omega-3 fatty acids ; (4) replace unhealthy foods with wholesome nutritious foods ; (5) limit intake of processed foods, fast foods, commercial baked goods, and sweets ; and (6) be mindful of probiotic gut bacteria. The possible biological mechanisms by which nutrition might affect mental state are not known in depth, and full associations between nutrition and mental disorders have not been examined in randomized controlled trials. However, the existing evidence suggests that a combination of

healthy dietary practices may reduce the risk of developing depression. As dietary practices and lifestyle can be changed by individuals at any time, new integrated approaches to mental health from the viewpoint of diet and nutrition—that is, nutritional psychiatry—could be applicable to a wide population. Gathering the findings of high-quality studies and implementing nutritional psychiatry within clinical practice are important tasks for the future.

<Authors' abstract>

<**Keywords** : diet, depression, Mediterranean diet, whole-food diet, omega-3 fatty acids>
