

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題（PRISMA checklist #1）：〇〇〇（商品名）に含まれる機能性関与成分ドコサヘキサエン酸（DHA）の摂取による認知機能の一部である記憶力への効果に関する研究レビュー

商品名：〇〇〇（未定）

機能性関与成分名：DHA

表示しようとする機能性：本品にはDHAが含まれます。DHAには中高齢の方の認知機能の一部である記憶力（数字などの情報を一時的に記憶し思い出す力、日常における建物や物の場所を記憶し思い出す力）を維持する機能が報告されています。

作成日：20〇〇年〇月〇日

届出者名：〇〇

抄 録（PRISMA checklist #2）

「目的」

疾病に罹患していない中高齢の方（妊産婦及び授乳婦を除く。）において、DHAを含む食品の摂取が、認知機能の一部である記憶力を維持するか検証するため、定性的研究レビューを実施した。

「方法」

（公財）日本健康・栄養食品協会（以下、日健栄協）の職員3名がリサーチクエスチョン「疾病に罹患していない中高齢の方（妊産婦、授乳婦は除く）において、DHAを含む食品の継続摂取は、対照群と比較して認知機能の一部である記憶力を維持するか？」に基づいて、3つのデータベース（PubMed、医中誌Web、JDreamⅢ）より文献検索を実施した。検索により特定された文献から適格基準に適合しない文献を除外し、「論文の質の評価」により、一定水準以上の研究レベル（QL3以上）がある文献を採用文献とした。採用文献における記憶に関する指標を効果指標として、エビデンス総体の評価を実施した。

なお、研究レビューの総合評価は、6名の学識経験者からなる国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構（以下、農研機構）農林水産物機能性評価委員会にて、【科学的根拠レベル総合評価】、【「研究タイプ、質、数」の目安】、【一貫性の目安】についてA～Eの5段階で評価し、3項目の評価がいずれもA～C評価の場合、研究レビューが表示しようとする機能性の根拠として妥当であると評価した。

「結果」

適格基準に合致した4報の文献を採用した。採用した文献4報の質は、いずれもQL1（質が高い）であった。採用した文献4報のうち2報（文献1、2）では、DHAの摂取により認知機能（記憶力）の維持に関して対照群との比較において有意な差が認められた（効果あり）。そのうち1報（文献1）では、数字を使用した課題での評価から作業記憶で有意な差が認められ、文献2では実在する地図上の建物などを使用した建物や物の位置・場所に関する課題での評価において有意な差が認められた。また1報（文献4）においてはDHAの摂取前後で言語流暢性課題の結果に有意な差が認められた（判定保留）。その他の1報（文献3）では、対照群との比較において有意な差は認められなかった（効果なし）が、他の3報と比較するとDHAの摂取量が少なかった。「効果あり」とした2報は、健常な中高齢の日本人以外の成人を対象とした試験であったが、日本人と同じアジア人である中国人でも肯定的な結果が認められていたことから、本レビューの結果は想定される摂取対象者である健常な中高齢の日本人にも適用可能であると考えられた。「効果あり」とした採用文献2報のDHA摂取量はそれぞれ480 mgもしくは880 mg/日であったことから、DHA 880 mg/日以上摂取により疾病に罹患していない中高齢の方（妊産婦及び授乳婦を除く。）において、認知機能の一部である記憶力（数字などの情報を一時的に記憶し思い出す力、日常における建物や物の場所を記憶し思い出す力）が維持されることが示唆された。農研機構の農林水産物機能性評価委員会における評価結果は、本レビューが表示しようとする機能性の根拠として妥当であると評価した。

「結論」

本レビューの結果より、疾病に罹患していない健常な中高齢の方におけるDHA 880 mg/日以上摂取は認知機能の一部である記憶力（数字などの情報を一時的に記憶し思い出す力、日常における建物や物の場所を記憶し思い出す力）を維持する機能を有すると考えられた。

はじめに

(1) 論拠 (PRISMA checklist #3)

現代の日本は高齢化が急速に進んでおり、2007年には超高齢社会（65歳以上の人口が21%以上）に突入し、2019年には65歳以上の人口の割合は28.1%に達している。さらに、2065年には約2.6人に1人が65歳以上になると予想されている¹⁾。こうした高齢化が進む中で、中高年や高齢者における記憶をはじめとした認知機能の低下も、本人だけでなく介護の現場や生活を支える家族にとって重要な問題として考えられている。

認知機能は、脳の機能の一つであり、心理学的には知覚・判断・想像・推論・決定・記憶・言語理解といった様々な要素が含まれ²⁾、認知症では物忘れ等の記憶の障害の他、判断、理解、学習、注意、遂行機能、言語、視空間認知、行為、社会的認知などに障害がみられる^{2,3)}とされている。

以上のように認知機能には様々な要素が含まれるが、それぞれの認知機能の評価にはそれぞれに多様な課題が使用され、臨床現場や論文等で活用されている。また、いくつかの課題の組み合わせ等により一般的な認知機能が評価され

ることもある⁴⁾。

記憶は、新しい経験が保存され、その経験が意識や行為の中に再生される機能であり、経験を記録し、それを一定期間保持（貯蔵）して、その後再生（想起）する過程を含むとされている³⁾。記憶は、記録すべき内容や貯蔵する期間により分類されており、言葉で表せる出来事記憶や意味記憶などから言葉では表せない技術などを含む非陳述記憶といった分類がある他、貯蔵時間に応じて、数秒間のものは即時記憶、数日程度の近時記憶、長期になると遠隔記憶などと呼ばれているが、はっきりとした時間的な境目はない。その他、即時記憶を使って情報を保持しながら、それに対して認知的な作業を行う作業記憶と呼ばれる記憶分類も存在し、計算などに関わる機能として知られている³⁾。

これらの記憶を司る脳の一部として海馬が挙げられる。海馬における神経細胞の分化やシナプス形成にはDHAが必要であり、脳の記憶の維持には食事から摂取されたDHAが関与していることが知られている⁵⁾。

DHAはn-3系脂肪酸に分類される多価不飽和脂肪酸（PUFA）であり、魚油に多く含まれている。n-3系脂肪酸の中でもDHAは脳に多く含まれる成分としても知られ、胎児期から老年期に至るまで脳機能の維持には必須と考えられており、主に神経新生、シナプス形成、神経細胞分化、神経突起伸張、膜流動性の維持、抗炎症作用、抗酸化作用などに関与していることが知られている⁶⁾。実際にこれまでに、高齢者にDHAのみを摂取させた試験で記憶に対する有効性が報告されている^{7,8)}。さらに、MCIを有する高齢者にDHA同様n-3系脂肪酸に分類されるエイコサペンタエン酸（EPA）が多くDHAが少ない試験食を摂取させた場合は記憶に対する有効性が認められなかったが、DHAが多くEPAが少ない試験食を摂取させた場合においては有効性が認められている⁹⁾。また記憶や学習を司るとされる海馬ではDHAが神経新生を活性化することが確認されている^{5,10)}ほか、海馬におけるDHA量と記憶の改善が相関すること知られている^{5,11)}。さらに、アルツハイマー患者においては海馬におけるDHAの量が健康な人と比較して著しく低く^{12,13)}、魚油の摂取とアルツハイマー病発症リスクの関係を調べた研究では、EPAではなくDHA摂取量とアルツハイマー病発症リスク低下が相関したことも報告されている¹⁴⁾。この他にもn-3系脂肪酸の中でもDHAは脳において重要な役割を果たすことが数多く報告されており^{5,6,15)}、こうした知見から記憶の維持にはDHAが関与していると考えられている。

これまでDHAの認知機能、特に記憶に関する報告は数多くされているが、一方で疾病に罹患していない成人を対象として網羅的にDHAの記憶に対する効果を評価した研究レビューは少ない。そこで疾病に罹患していない中高齢の方を対象に、DHAの摂取による認知機能の一部である記憶（記憶力）に対する効果について検証することとした。

(2) 目的 (PRISMA checklist #4)

疾病に罹患していない中高齢の方（妊産婦及び授乳婦を除く。）において、DHAを含む食品の摂取が、認知機能の一部である記憶力を維持するか検証するため、定性的研究レビューを実施した。

方法

(1) プロトコールと登録 (PRISMA checklist #5)

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

2011 年度に実施された消費者庁「食品の機能性評価モデル事業」における研究レビュープロトコールに従い、日健栄協の職員 3 名が文献検索、文献スクリーニング、論文の質の評価、データ抽出、研究レビューの作成を行い、6 名の学識経験者からなる農研機構の農林水産物機能性評価委員会がエビデンスの強さを評価した。なお、レビュープロトコールの登録は実施していない。

(2) リサーチクエスションと適格基準 (PRISMA checklist #6)

【リサーチクエスション】

疾病に罹患していない中高齢の方（妊産婦、授乳婦は除く）において、DHA を含む食品の継続摂取は、対照群と比較して認知機能の一部である記憶力を維持するか？

リサーチクエスションを基に下記 PICO を設定し、研究特性の適格基準を PICO に従って以下の通り設定した。

【PICO】

Participants (P) : 疾病に罹患していない中高齢の方（妊産婦及び授乳婦を除く。）

Intervention (I) : DHA を含む食品の継続摂取

Comparison (C) : DHA を含まないプラセボ食品もしくはコントロール食品

Outcome (O) : 記憶力

Study Design (S) : ランダム化比較試験（準ランダム化比較試験を含む）

【適格基準】

- ・対象者 (P) は、「機能性表示食品に関する質疑応答集（平成 29 年 9 月 29 日 消食表第 463 号） 問 41」より、40 歳以上（中高齢）の疾病に罹患しておらず、医薬品を摂取していない健常成人であること（ただし、MCI（軽度認知障害）を含む）。また、文献中にて対象被験者が健常者として扱われていることが確認できる場合、認知機能以外の検査値等が疾病域に該当する者が含まれていても対象者として含めることとする。
- ・介入 (I) は、DHA を含む食品であり、「機能性表示食品に関する質疑応答集（平成 29 年 9 月 29 日 消食表第 463 号） 問 41」より、12 週間以上継続摂取していること。
- ・対照 (C) は、DHA を含まないプラセボ食品もしくはコントロール食品であること。
- ・アウトカム (O) は、認知機能の一部である記憶力に関連する評価指標であり、妥当性が確認された方法により評価された指標であること。
- ・試験デザイン (S) はランダム化比較試験もしくは準ランダム化比較試験であること。
- ・査読付き雑誌に掲載された原著論文で、かつ、英語または日本語で発表されている文献であること。

(3) 情報源 (PRISMA checklist #7)

3 つのデータベースを情報源として用いた。PubMed（最終検索日：2020 年 2

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

月 26 日)、医中誌 Web (最終検索日: 2020 年 2 月 26 日)、JDreamIII (最終検索日: 2020 年 2 月 26 日) を検索し、ハンドサーチは実施しなかった。各データベースとも検索期間は限定せずに、最終検索日までの全範囲を対象として検索を行った。また、未報告研究については UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR、最終検索日: 2020 年 3 月 11 日) を用いて検索した。

(4) 検索 (PRISMA checklist #8)

リサーチクエスチョンに従い、各データベースにおける検索式は以下のように設定した。UMIN-CTR では「DHA」もしくは「ドコサヘキサエン酸」いずれかを含む試験を検索し、検索結果は別紙様式 (V) -9 に記載した。

PubMed

#	検索式
1	("docosahexaenoic acids"[MeSH Terms] OR ("docosahexaenoic"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "docosahexaenoic acids"[All Fields]) OR DHA[All Fields]
2	#1 AND Clinical Trial[ptyp]
3	"memory"[MeSH Terms] OR "memory"[All Fields]
4	#2 AND #3

医中誌 Web

#	検索式
1	(docosahexaenoic/AL and (酸/TH or acids/AL)) or ("Docosahexaenoic Acids"/TH or DHA/AL) or ("Docosahexaenoic Acids"/TH or ドコサヘキサエン酸/AL)
2	(#1) and (LA=日本語, 英語 and (PT=症例報告・事例除く) and (PT=原著論文, 会議録除く) and RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験 and CK=ヒト)
3	(記憶/TH or memory/AL) or (記憶/TH or 記憶/AL)
4	#2 and #3

JDreamIII (JSTPlus+JST7580+JMEDPlus)

#	検索式
1	DHA OR ドコサヘキサエン酸 OR (docosahexaenoic acid)
2	#1AND ((randomized controlled trial) OR (controlled clinical trial) OR (randomized) OR (randomly) OR (randomised) OR (placebo) OR (ランダム化比較試験) OR (ランダム化) OR (プラセボ))
3	#2 AND (ヒト OR 臨床試験 OR ヒト試験 OR (clinical trial) OR human)

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

4	#3 AND (JA/LA OR EN/LA) AND ((a1/DT) NOT (C/DT OR d2/DT))
5	memory OR 記憶
6	#4 AND #5

(5) 研究の選択 (PRISMA checklist #9)

各データベースで特定された文献について、適格基準に基づいて日健栄協の職員3名が採用文献と除外文献に分別した。1次スクリーニングでは重複を確認するとともに、文献のタイトルと要約を用いて採否を判断した。除外文献と明確に判断できない場合は、引き続き2次スクリーニングに供した。2次スクリーニングでは文献を入手し、本文を詳細に吟味して採用文献と除外文献に分別し、採用文献は別紙様式 (V) -7、除外文献には除外理由を付して別紙様式 (V) -8に記載した。また、未報告研究についてはUMIN-CTRの試験情報を確認し、別紙様式 (V) -9に記載した。

(6) データの収集過程 (PRISMA checklist #10)

採用された文献より、日健栄協の職員3名が独立して、別紙様式 (V) -7及び別紙様式 (V) -11a-2に示す通り、各試験の対象者の情報、介入条件、評価指標、有害事象、利益相反 (COI) の有無等のデータを収集した。データの収集後、結果を照合し、一致しない場合は、再度文献を確認して協議の上で決定した。

(7) データ項目 (PRISMA checklist #11)

採用された文献の著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、有害事象、査読の有無、論文のCOI情報を別紙様式 (V) -7に記載した。各文献における効果指標は、別紙様式 (V) -11a-2に記載した。

(8) 個々の研究のバイアス・リスク (PRISMA checklist #12)

採用文献の質の評価は、「臨床試験論文の質の評価採点表」(日健栄協作成、添付資料参照)に基づいて、QL1~QL4の4段階で評価を実施した。なお、QL1~4の定義は下記の通りとし、一定水準以上の研究レベル (QL3以上) であるものを採用文献とした。

QL1: 質が高い (いずれの評価視点においても適切)

QL2: 質は中程度 (一部の評価視点において不十分な点はあるものの概ね適切)

QL3: 質が低い (多くの視点において不適切)

QL4: 著しく質が低い (総合評価においては考慮しない)

さらに、別紙様式 (V) -11a-1に基づいて、バイアスリスクの評価及び非直接性の評価を実施した。各項目の評価は、「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」に記載された評価方法に準じて、高 (-2)、中/疑い (-1)、低 (0) の3段階で実施した。なお、まとめについては、高 (-2)、中 (-1)、

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

低 (0) の3段階で評価を実施した。

1) バイアスリスクの評価

- ・選択バイアス (ランダム化、割り付けの隠蔽)
- ・盲検性バイアス (参加者、アウトカム評価者)
- ・症例減少バイアス (ITT・FAS・PPS、不完全アウトカムデータ)
- ・選択的アウトカム報告
- ・その他のバイアス
- ・まとめ

2) 非直接性の評価

- ・対象
- ・介入
- ・対照
- ・アウトカム
- ・まとめ

(9) 要約尺度 (PRISMA checklist #13)

定性的研究レビューのため要約尺度は設定しなかった。

(10) 結果の統合 (PRISMA checklist #14)

定性的研究レビューのため結果の統合は行わなかった。

(11) 全研究のバイアス・リスク (PRISMA checklist #15)

別紙様式 (V) -13a 及び別紙様式 (V) -14 に従い、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスについて評価を実施した。

(12) 追加的解析 (PRISMA checklist #16)

定性的研究レビューのため追加的解析は実施しなかった。

研究レビューの総合評価

採用文献を「効果あり」、「判定保留」、「効果なし」、「負の効果あり」に分けて RCT/RCT 以外の別、QL1~QL3 の別を一覧にして別紙様式 (V) -16 (研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価シート) に報数のまとめとして示した。なお、「効果あり」、「判定保留」、「効果なし」、「負の効果あり」の定義は、下記の通りとした。

効果あり：効果指標〔記憶関連指標〕で介入群と対照群の群間差 (指標毎に介入群で肯定的な結果を示す場合) で有意確率が 5%未満の場合をいう。

判定保留：効果指標〔記憶関連指標〕で介入群と対照群の群間差で有意確率が不明確なもの (評価されていないものを含む) をいう。

効果なし：効果指標〔記憶関連指標〕で介入群と対照群の群間差で有意確率が 5%以上の場合をいう。

負の効果あり：効果指標〔記憶関連指標〕で介入群と対照群の群間差 (指標毎に介入群で否定的な結果を示す場合) で有意確率が 5%未満の場合をいう。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

研究レビューの総合評価は、6名の学識経験者からなる農研機構の農林水産物機能性評価委員会にて行った。日健栄協が作成した資料をもとに、【科学的根拠レベル総合評価】、【「研究タイプ、質、数」の目安】、【一貫性の目安】についてA～Eの5段階で評価した。なお、A～Eの基準は下記の通りとし、3項目の評価がいずれもA～C評価の場合、研究レビューが表示しようとする機能性の根拠として妥当であると評価した。

【科学根拠レベル総合評価】

- A：機能性について明確で十分な根拠がある（High）
- B：機能性について肯定的な根拠がある（Moderate）
- C：機能性について示唆的な根拠がある（Low）
- D：機能性について根拠が不十分
- E：機能性について否定的な根拠がある

【「研究タイプ、質、数」の目安】

- A：効果があるとされる質の高いRCT論文が5報以上
- B：効果があるとされる質が中程度以上のRCT論文が3報以上
(効果があるとされるRCT以外の介入試験があればこれも考慮する)
- C：効果があるとされるRCT論文が1報以上
(効果があるとされるRCT以外の介入試験があればこれも考慮する)
- D：効果があるとされる介入試験がある
- E：効果がないとされる論文しかない

【一貫性の目安】

- A：効果があるとされる結果でほぼ一貫している
- B：効果があるとされる結果が、効果がないとされる結果に大きく優る
- C：効果があるとされる結果が、効果がないとされる結果に優る
- D：結果に一貫性がみられない
- E：効果がないとされる結果でほぼ一貫している

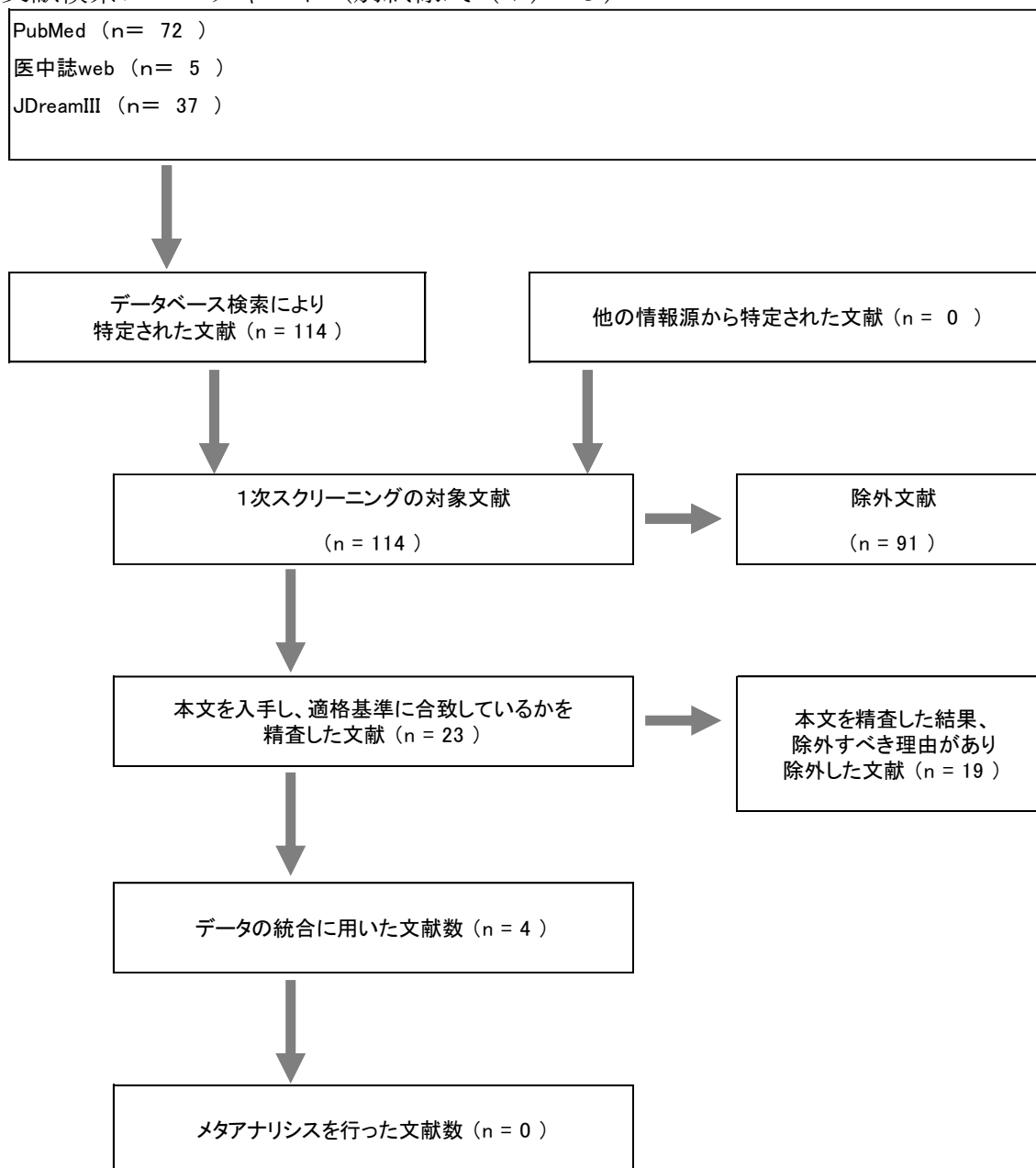
結果

(1) 研究の選択 (PRISMA checklist #17)

PubMed、JDreamⅢ、医中誌Webの3つのデータベースにおける検索の結果、PubMedからは72報、医中誌Webからは5報、JDreamⅢからは37報の文献が選定され、1次スクリーニングの対象となった文献は114報であった。タイトル及び抄録の内容から適格基準に合致しない文献及び重複文献を除外した結果、91報の文献が除外された。残り23報の文献については、該当文献を入手した上で、文献の内容を精査し、適格基準に合致しているか確認を行った。

その結果、さらに19報の文献を除外し、最終的に4報の文献を採用した。メタアナリシスは実施せず、4報の文献により定性的な研究レビューを実施した。文献検索フローチャートは下記及び別紙様式（V）-6に、採用文献は別紙様式（V）-7に、除外文献は別紙様式（V）-8にそれぞれ記載した。なお、未報告研究についてはUMIN-CTR試験情報を確認したところ該当する研究は確認されず、別紙様式（V）-9にその旨記載した。

文献検索フローチャート (別紙様式 (V) -6)



(2) 研究の特性 (PRISMA checklist #18)

採用された文献4報はいずれも英語で記載されていた。試験デザインは、4報いずれもランダム化プラセボ対照比較試験であり、3報が二重盲検、1報が三重盲検の試験であった。またいずれの採用文献も対象者は健常な45歳以上の成人であった。介入群のDHAの摂取量は252~880 mg/日で、いずれも12週間以上の摂取期間を設けていた。摂取時の形態はいずれもカプセルであり、対照群はプラセボカプセルを摂取していた。アウトカム指標としては、いずれの文献も記憶だけでなく広く認知機能を評価できるよう複数の課題を組み合わせで評価していた。

採用文献における詳細については、別紙様式 (V) -7に記載した。

(3) 研究内のバイアス・リスク (PRISMA checklist #19)

論文の質 (QL1~QL4)、バイアスリスク及び非直接性の評価結果の詳細は、別紙様式 (V) -11a-1 に記載した。論文の質を評価した結果、採用した文献4報はいずれも QL1 であった。

「選択バイアス (ランダム化)」は、採用した文献4報はいずれも RCT 試験であったが、文献3、4はランダム化の方法に関する記載が不十分だったため中/疑い (-1) と評価した。文献1、2は、低 (0) と評価した。

「選択バイアス (割り付けの隠蔽)」は、文献3、4は隠蔽の方法が記載されていないため中/疑い (-1) と評価した。文献1、2は、低 (0) と評価した。

「盲検性バイアス (参加者)」は、採用した文献4報はいずれも二重盲検若しくは三重盲検の試験であったが、文献1、3は盲検化の方法について記載がなかったため中/疑い (-1) と評価した。文献2、4は、低 (0) と評価した。

「盲検性バイアス (アウトカム評価者)」は、文献1、3は盲検化の方法について記載がなかったため中/疑い (-1) と評価した。文献2、4は、低 (0) と評価した。

「症例減少バイアス」は、文献1は ITT 解析を実施していたため低 (0) と評価した。また文献4は FAS 解析を実施していたため中/疑い (-1) と評価し、文献2、3は PPS 解析であったため高 (-2) と評価した。

「選択的アウトカム報告」は、いずれも低 (0) と評価した。

「その他のバイアス」は、文献3において特定の企業より資金提供及び同企業より被験物質の提供を受けて実施されていたため、中/疑い (-1) と評価した。それ以外の文献については、いずれも低 (0) と評価した。

以上の結果、「バイアスリスク (まとめ)」に関して、文献3は、選択バイアス、盲検性バイアス、その他のバイアスのリスクがいずれも中/疑い (-1) であり、症例減少バイアスのリスクについては高 (-2) だったことから、総合的に判断して中 (-1) と評価した。それ以外の文献については、いずれも低 (0) と評価した。

非直接性は、いずれの文献も全ての項目について低 (0) と評価し、「まとめ」においても低 (0) と評価した。

(4) 個別の研究の結果 (PRISMA checklist #20)

採用文献の研究の結果を下記に示す。詳細は別紙様式 (V) -7、別紙様式 (V) -11a-2 に記載した。

【文献1】論文の質の評価：QL1 (二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験、効果あり)

60歳以上の健康な男女86名をプラセボ摂取群 (42名、男性：25名・女性17名、年齢：70.45±6.82(SD)歳) と n-3PUFA 摂取群 (44名、男性：26名・女性18名、年齢：71.75±5.68(SD)歳) にランダムに振り分けた。n-3PUFA 摂取群 (介入群) は、DHA 120mg を含むソフトゼラチンカプセルを4個 (DHA 480mg/日) (試験食) を6か月間摂取させた。またプラセボ摂取群 (対照群) は、介入

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

群と等カロリーのオリーブオイル (オレイン酸 550mg) 入りカプセル4個 (オレイン酸 2200mg/日) (プラセボ食) を介入群と同様に摂取させた。

試験食摂取開始前と6か月後に基礎的な認知機能および5つの機能指標を評価した。この基礎的な認知機能の評価手法 (BCAT) は文字や数字を使用した7つの課題が組み合わされており、Mini-Mental State Examination (MMSE) と比較しても各認知機能の変化を高感度で反映することが確認され、標準化されている¹⁶⁾。7つの課題は、数字複製、文字の比較、暗算、文字の回転、暗算の回答再生、二語からなる名詞の再認、意味のない絵の再認で構成され、それぞれ5つの機能指標 (認知速度、暗算効率、空間イメージ力、作業記憶、再認記憶) に分類され、各機能指標の点数とその総合点 (基礎的な認知機能) が評価される¹⁶⁾。

記憶力に関わる指標 (作業記憶、再認記憶、総合点) について、試験食の摂取前後で評価したところ、介入群の摂取前と摂取6か月後の比較において、作業記憶 ($p<0.05$)、総合点 ($p<0.05$) で高値 (改善) を示しており、有意な差が認められた。また、摂取6か月後の介入群と対照群の比較において、作業記憶 ($p=0.0047$)、総合点 (基礎的な認知機能) ($p<0.0001$) で介入群が高値を示し、有意な差が認められた。

【文献2】論文の質の評価：QL1 (二重盲検ランダム化プラセボ対照並行群間比較試験、効果あり)

50~80歳の健康な男女80名をプラセボ摂取群とLC-n3-FA摂取群にランダムに割り付けたが、脱落や追跡不可、試験データの欠損等の理由から、44名で最終的な解析を行った。プラセボ摂取群 (対照群、22名、男性：12名・女性：10名、年齢：61±6 (SD) 歳) (対照群) には、ひまわり油 1015mg を含むカプセルを4個摂取させ、LC-n3-FA摂取群 (介入群、22名、男性：12名・女性：10名、年齢：63±6 (SD) 歳) には、魚油を含むカプセル4個 (DHA 880mg/日) を26週間摂取させた。

試験食摂取前と試験食摂取26週間後に主要評価項目として建物や物の位置・場所に関する記憶 (Object-Location-Memory: OLM) を評価し、副次評価項目 (サプリメントデータ) の一つとして標準的な聴覚性言語記憶機能 (LOCATO) を評価した。OLMの評価に使用した課題 (LOCATO) は、MCIやMCIではない健常な高齢者に対してその有用性が確認されている¹⁷⁾ほか、高齢者を対象としたOLMを評価する他の試験でも活用されている^{18,19)}。OLMは海馬が司る機能ともされており、地図上で現実にある建物を提示し、その建物と位置・場所を記憶させることで評価する。

試験食摂取26週間後にOLMにおける手がかり再生および学習精度を評価したところ、対照群と比較して介入群で手がかり再生において高値 (改善) を示しており有意な差 ($p=0.049$) が認められ、被験者の食習慣で補正した場合 ($p=0.004$) や食習慣及びApoE-ε4遺伝子型で補正した場合 ($p=0.007$) にも有意な差が認められた。

【文献3】論文の質の評価：QL1 (三重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験、効果なし)

45~80歳の健康な男女112名をプラセボ摂取群 (対照群) とDHA摂取群 (介

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

入群) にランダムに割り付け、試験を実施した。その結果、介入とは無関係な理由による脱落やコンプライアンスの低さから計 38 名が除外され、最終的に 74 名で解析が実施された。

対照群 (36 名、男性: 12 名・女性: 24 名、年齢: 57.66 ± 8.67 (SD) 歳) には、大豆油 1000mg の入ったカプセル 1 個/日を摂取させ、介入群 (38 名、男性: 19 名・女性: 19 名、年齢: 55.08 ± 8.70 (SD) 歳) には、ツナ油 1000mg (DHA 252mg) の入ったカプセル 1 個/日を毎朝同じ時間に 90 日間摂取させた。

試験食の摂取前と 90 日間摂取後に認知機能 (注意速度、記憶速度、注意精度、二次記憶、作業記憶) を評価した。認知機能の評価に使用した Cognitive Drug Research (CDR) computerized assessment system (CDR 評価システム) は、1970 年代後半にイギリスで開発されたコンピューターを使用して行う課題である。その簡便さや感度、特異性から、健康な人から病者に至る臨床試験にまで適用され、世界でも広く活用されており、有用性や信頼性が確認されている²⁰⁾。

記憶力に関わる指標 (記憶速度、二次記憶、作業記憶) について、試験食摂取 90 日後に評価したところ、いずれの指標でも対照群と比較して介入群で有意な差は認められなかった。

【文献 4】論文の質の評価: QL1 (二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験、判定保留)

60~80 歳の健康で喫煙していない女性 57 名をプラセボ摂取群、DHA 摂取群、ルテイン摂取群、DHA+ルテイン摂取群にランダムに割り付け、試験を実施した。その結果、服薬や自己免疫疾患、生活習慣が著しく変化したなどの理由から計 8 名が除外され、最終的に 49 名で解析が実施された。

プラセボ摂取群 (10 名、年齢: 68.0 ± 1.2 (SE) 歳) にはプラセボカプセルを、DHA 摂取群 (14 名、年齢: 68.5 ± 1.3 (SE) 歳) には DHA 800mg/日の入ったカプセルを、ルテイン摂取群 (11 名、年齢: 66.7 ± 1.9 (SE) 歳) にはルテイン 12mg/日の入ったカプセルを、DHA+ルテイン摂取群 (14 名、年齢: 68.6 ± 1.3 (SE) 歳) には DHA 800mg、ルテイン 12mg/日の入ったカプセルを、それぞれ栄養補助飲料 (Boost Plus: たんぱく 10g、脂質 14g、炭水化物 45g (360kcal/8 オンス)) とともに 4 か月間摂取させた。

広く利用されている各種課題を組み合わせた課題を使用し、試験食の摂取前と 4 か月間摂取後に認知機能の評価した。認知機能評価のうち記憶力に関わる指標として、言語流暢性課題 (長期的な記憶再生)、数唱及び逆数唱課題 (聴覚性の短長期的な作業記憶)、ショッピングリスト課題 (聴覚性の短長期的な記憶)、言語リスト記憶課題 (視覚的な短長期的記憶)、アパートメントモデルによる現実記憶課題 (短長期的記憶) が含まれ、それぞれの課題は、高齢者に対する研究において有用性を検証されて、医薬品やその他の健康指標への介入試験もしくは疫学研究にてその感受性が確認されている。

これらの課題を使用して試験食摂取 4 か月後に評価したところ、DHA 摂取群では摂取前と比較して言語流暢性課題 (長期的な記憶再生) の値が高値 (改善) を示しており、有意な差 ($p < 0.05$) が認められた。一方で、プラセボ摂取群では、摂取前後で有意な差は認められなかった。なお、本文献からは DHA 摂取群とプラセボ摂取群のデータだけを使用した。

(5) 結果の統合 (PRISMA checklist #21)

定性的研究レビューのため結果の統合は行わなかった。

(6) 全研究のバイアスリスク (PRISMA checklist #22)

バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスの評価結果を別紙様式（V）-13a 及び別紙様式（V）-14 にまとめた。

バイアスリスクは、個々の研究におけるバイアスリスクのまとめの評価において、採用文献4報のうち1報で中（-1）としたものの、それ以外の3報で低（0）と評価したことから、エビデンス総体のバイアスリスクは低（0）と評価した。

非直接性については、個々の研究における「まとめ」の評価が採用文献4報いずれも低（0）であることから、エビデンス総体のバイアスリスクは低（0）と評価した。

不精確は、特に問題が確認されなかったので低（0）と評価した。

非一貫性は、効果ありが2報、効果なしが1報、判定保留が1報であったが、効果なしの文献はDHA摂取量が他の文献と比較して少なく、一定以上のDHA摂取量があれば、一貫した結果（効果あり）が認められたことから、低（0）と評価した。

出版バイアスは、特に問題が確認されなかったので低（0）と評価した。

以上のことを総合的に評価した結果、エビデンス総体に影響を与える重大なリスクはないと判断した。

(7) 追加的解析 (PRISMA checklist #23)

定性的研究レビューのため追加的解析は行わなかった。

研究レビューの総合評価

農研機構の農林水産物機能性評価委員会における本研究レビューのアウトカム「記憶力」に対する評価結果は、表示しようとする機能性の根拠として妥当であると評価した。

考察

(1) エビデンスの要約 (PRISMA checklist #24)

【研究レビューの結果】

リサーチクエスションに合致する文献を4報採用した。採用した文献4報のうち2報（文献1、2。それぞれDHA：480mg/日、880mg/日）では対照群との比較において有意な差が認められ（効果あり）、文献4（DHA：800mg/日）においてはDHAの摂取前後で有意な差が認められた（判定保留）。文献3（DHA：252mg/日）では、対照群との比較において有意な差は認められなかった（効果なし）が、他の3報と比較するとDHAの摂取量が少なかった。以上の結果から、DHAを880mg/日以上摂取することは中高齢の方の認知機能の一部である記憶力（作業記憶、OLM：建物や物の位置・場所に関する記憶）を維持する作用を有するという肯定的な結果を得た。また、採用文献では重篤な有害事象は認められず、安全性に問題が無いことを確認した。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

なお、文献1では計算により作業記憶が評価されていたが、作業記憶は計算に関わる機能として知られており³⁾、計算や数字を使用することで作業記憶を評価する方法は広く使用されている^{21,22)}。例えば、日本語版も存在するウェクスラー成人知能検査第4版（WAIS-IV）では、計算が作業記憶評価の一つとして使用されているほか²³⁾、改訂 長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）でも計算が取り入れられ、作業記憶の評価としても使用されている^{24,25)}。また、文献2で評価されたOLM（建物や物とその位置・場所に関する記憶）は、地図上で現実にある建物を提示し、その建物と位置・場所を記憶させることで評価しているが、同様に地図上で建物の場所を記憶させる方法等によりOLMの評価が世界で広く実施されており^{26,27)}、OLMの評価として学術的に認められた方法であると考えられる。さらに、文献1や文献2はいずれも査読を受けた文献であり、それぞれの結果を活用したシステマティックレビュー等の論文が多数報告されている^{28,29,30,31)}ことから学術的に認められていると考えられる。

以上のように、計算による作業記憶の評価や建物や物、地図などを使用したOLMの評価は、学術的に認められていると考えられるほか、数字や建物や物、地図などは言語や文化の違いの影響を受けるものではないと考えられることから、日本人を含め広く適用できると考えられる。

【対象者】

本研究レビューでは疾病に罹患していない中高齢の方（妊産婦及び授乳婦を除く。）を対象とした文献を採用した。採用した文献のうち「効果あり」とした文献2報（文献1、2）及び「判定保留」とした文献4は、いずれも健常な45歳以上の成人を対象としていた。また、3報はいずれも日本人以外（中国、ドイツ、アメリカ）を対象としていたが、日本人と同じアジア人である中国人（文献1）でも肯定的な結果が認められたこと、評価に使用された数字や建物や物、地図などは言語や文化の違いの影響を受けるものではないと考えられることから、本機能性は想定される摂取対象者である健常な中高齢の日本人にも適用可能であると考えられた。

【食品の性状】

採用した文献4報の試験食は、いずれもカプセル形状の食品であった。

（本研究レビューの対象である届出商品が決定した後、商品との同等性について考察する必要がある。）

【1日当たりの摂取目安量】

採用した文献4報のうち「効果あり」とした文献1、2におけるDHA摂取量は、それぞれ480mg/日、880mg/日であった。従って、DHA 880 mg/日以上を摂取することは認知機能の一部である記憶力を維持する作用を有すると考えられた。

（本研究レビューの対象である届出商品が決定した後、対応した摂取量を設定する必要がある。）

【研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

本研究レビューでは、認知機能のうち記憶力に関連する指標を評価した文献を採用した。採用した文献4報のうち、「効果あり」とした文献は2報で、文献1では作業記憶、総合点（基礎的な認知機能）で対照群と比較して有意な差が認められた。また文献2では、OLMの評価における手がかり再生で対照群と比較して有意な差が認められた。作業記憶は、一時的に情報（文献1では数字に関する情報）を記憶して思い出し、次の作業・処理へと繋げる力、OLMは、建物や物の位置や場所（実在する建物や場所など）を記憶し、思い出す力を示す指標である。以上のことから、本研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性（認知機能の一部である記憶力（数字などの情報を一時的に記憶し思い出す力、日常における建物や物の場所を記憶し思い出す力）を維持する）の関連性は高いと考えられた。

(2) 限界 (PRISMA checklist #25)

本研究レビューの限界としては、採用文献が4報と少ないことが挙げられる。また、採用した文献4報、いずれも外国人を対象としており日本人を対象者として直接評価できていないこと、対象者がいずれも45歳以上の者であり45歳未満の対象者への評価ができていないことも限界の一つとして挙げられる。

しかしながら、DHAの摂取は対照群と比較して認知機能の一部である作業記憶、建物や物の場所などに関連した記憶を維持する作用を有するという肯定的な結果を得た。さらなるエビデンスの充実が必要ではあるものの、本研究レビューの結果からDHAの摂取は認知機能の一部である記憶力（数字などの情報を一時的に記憶し思い出す力、日常における建物や物の場所を記憶し思い出す力）を維持する機能を有すると考えられた。

(3) 結論 (PRISMA checklist #26)

DHA 880mg/日以上摂取により認知機能の一部である作業記憶、建物や物の場所などに関連した記憶を維持する機能が認められた。採用文献の対象者は、疾病に罹患していない健常な中高齢の方であり、本品が想定する対象者と一致していた。

本研究レビューの結果、DHAの摂取が認知機能の一部である記憶力を維持する機能を有することは肯定的な科学的根拠を有しており、表示しようとする機能性として「本品にはDHAが含まれます。DHAには中高齢の方の認知機能の一部である記憶力（数字などの情報を一時的に記憶し思い出す力、日常における建物や物の場所を記憶し思い出す力）を維持する機能が報告されています。」は適切であると考えられた。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項 (PRISMA checklist #27)

本研究レビューは、国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構の資金で、(公財)日本健康・栄養食品協会の職員が実施した。

各レビューワーカーの役割 (PRISMA checklist #27)

役割： 研究レビューの実施（文献検索、文献スクリーニング、論文の質の評

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

価、データ抽出、研究レビューの作成)

担当：（公財）日本健康・栄養食品協会のレビューワー3名（レビューワーA、レビューワーB、レビューワーC)

役割：研究レビューの実施（研究レビューの総合評価)

担当：国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構（農研機構）の農林水産物機能性評価委員会（農学、薬学、栄養学、統計学等に係る各分野の学識経験者6名)

PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠

おおむね準拠している。