

# 過剰な食塩摂取がアルツハイマー型認知症のリスクを高める

萩原 真

## はじめに

食塩は食事に欠かせない調味料ではあるが、過剰な食塩摂取は、様々な病気のリスクを高める。令和元年 国民健康・栄養調査の概要によると日本人の1日当たりの食塩摂取量の平均値は10.1gであり、男性は10.9g、女性は9.3gである<sup>1)</sup>。厚生労働省が推奨する1日当たりの摂取量は、男性7.5g未満、女性は6.5g未満である<sup>2)</sup>。日本では、食塩摂取量は年々減少傾向にあるが、この値には達していない。なお、世界保健機関（WHO）では、食塩摂取の目標量を1日当たり5gとしている<sup>3)</sup>。しかし、最近の研究では、今までの常識に反して、減塩をすれば必ず健康に繋がるわけではないという報告もあり、減塩のし過ぎも病気のリスクを高める可能性が示されている<sup>4, 5)</sup>。また、体格（体の体積など）、遺伝的な要因、様々な病気の有無、老化の度合いなどによっても適切な食塩摂取量が個人で異なる可能性がある。このことについては、研究を進めて議論をしていく必要があると考えられる。現在間違いないのは、過剰な食塩摂取は健康を害するということである。

最近の研究において、過剰な食塩摂取と認知症との関連性について進展があった。アメリカ合衆国のワイルコーネル医科大学のCostantino Iadecola（以下Iadecolaとする）らの研究グループは、食塩摂取と認知症に関する研究を、2018年と2019年に発表し、過剰な食塩摂取がアルツハイマー型認知症（Alzheimer's disease: 以下ADとする）のリスクを高めることを示した<sup>6, 7)</sup>。

## 主な認知症の種類と発症メカニズム

2020年における日本の認知症患者数は600万人程度であると推定されている<sup>8)</sup>。認知症は、原因によって分類されており、ADの他にレビー小体型認知症、血管性認知症などが知られている。

ADは、アミロイドβというタンパク質が脳の神経細胞外に蓄積し、それが引き金となって神経細胞内のタウタンパク質のリン酸化が起こる。そして、リン酸化タウタンパク質が凝集し、神経原線維変化の形成が起こり、

神経細胞死が起こることによって発症する認知症である。しかし、後述のIadecolaらの研究グループの結果では、過剰な食塩摂取による認知機能低下のケースでは、アミロイドβの関与なしにリン酸化タウタンパク質が凝集しており、必ずしもアミロイドβがADの発症に関わるわけではないようである。

レビー小体型認知症は、脳の神経細胞のαシヌクレインというタンパク質が凝集したレビー小体という物質が、大脳皮質に蓄積することによって神経細胞死が起こり、発症する認知症である。また、血管性認知症は、脳梗塞や脳出血が原因となって起こる二次性認知症であり、AD、レビー小体型認知症とは種類が異なる（血管性認知症に対して、ADとレビー小体型認知症などの認知症は、一次性認知症と呼ばれている）。

これら認知症の発症には、遺伝的要因の他に、食生活、睡眠、運動、腸内細菌叢や心疾患、糖尿病、肥満、歯周病などの病気の有無などが関連していることが報告されている<sup>9-12)</sup>。認知症には根本的な治療方法はなく、発症すると日常生活に支障をきたしてしまう。100パーセント認知症の発症を防ぐことはできないが、生活習慣を見直し、発症のリスクを下げるのが重要であると考えられる。

## 過剰な食塩摂取はADのリスクを高める

### ・2018年のIadecolaらの研究グループの報告<sup>6)</sup>

2018年に発表された論文では、過剰な食塩をマウスに与え続けたところ、小腸での炎症性サイトカインIL-17の産生が、脳内で一酸化窒素合成酵素の一つであるeNOS（内皮型一酸化窒素合成酵素）の機能を抑制し、認知機能を低下させることを明らかにした。

一酸化窒素（Nitric oxide: 以下NOとする）は、血管拡張作用や血小板凝集抑制作用などを有する生理活性物質である。生体内では、NOは、アミノ酸のアルギニンから一酸化窒素合成酵素の作用によって産生される。この論文の著者らは、過剰な食塩を摂取したマウスにおいて脳の血流が低下していることから、血管と関わりが深いeNOSに着目して解析した。その結果、過剰な食塩を摂取させ続けたマウスでは、脳におけるeNOSの機能が低下し、さらに、認知機能も低下していた。また、NOの前駆体（化学反応で物質が生成される前の段階にある

はぎわら まこと  
〒950-8680 新潟県新潟市東区海老ヶ瀬471  
新潟県立大学 人間生活学部 健康栄養学科  
hagimako@unii.ac.jp

物質)であるアルギニンを摂取させた場合には認知機能が回復したことから、認知機能の低下はNOの産生低下によるものであることが示された。

また、この過剰な食塩を摂取させたマウスでは、小腸におけるTH17細胞(ヘルパーTリンパ球の一種)の数が増加し、炎症性サイトカインIL-17の発現が上昇し、血中へのIL-17の放出が増えていた。炎症性サイトカインは、生体内において、様々な炎症反応を引き起こす細胞から分泌されるタンパク質であり、慢性的な炎症は、病気のリスクを高める。これまでの報告で、血中IL-17の上昇はADのリスクを高めることが示されている。さらにこの論文の著者らは、eNOSとIL-17との関連性について解析した。その結果、過剰な食塩摂取による認知機能の低下は、IL-17がeNOSの機能を低下させることが原因であることが明らかになった。

これらのことをまとめると、過剰な食塩摂取による認知機能の低下は、腸においてIL17の産生を高め、血中のIL-17の濃度が上昇し、eNOSの機能が阻害され、NOの産生が低下することによるものであることが明らかとなった。また、過剰な食塩摂取をやめると認知機能が回復することを示した。この論文では、過剰な食塩が血流を低下させることを示しているが、後述の2019年に発表された論文では、血流はADの発症と関連性がないことを示している。

#### ・2019年のIadecolaらの研究グループの報告<sup>7)</sup>

Iadecolaらの研究グループは、2019年に過剰な食塩摂取がADのリスクを高める新しいメカニズムについて報告した。まず、過剰な食塩を摂取させ続けたマウスでは、脳内のリン酸化タウタンパク質が増え、凝集し、認知機能が低下していることを明らかにした。また、過剰な食塩摂取によるタウタンパク質のリン酸化は、アミロイドβの産生には影響しなかった。そして、何故過剰な食塩が脳内のリン酸化タウタンパク質を増やすのかを解析したところ、2018年に発表した論文と同様に一酸化窒素合成酵素eNOSの機能が低下していることに加えて、eNOSノックアウトマウス(遺伝子を改変しeNOSが全く発現していないマウス)では、脳内のリン酸化タウタンパク質が増え、凝集していることが明らかとなった。すなわち、eNOSの機能が低下するとタウタンパク質が凝集し、ADのリスクが高まることが明らかとなった。

この論文の著者らはさらに詳細にメカニズムを解析している。結果を説明する前に、論文に登場するタンパク質ニトロシル化、カルパイン、CDK5について説明をする。一酸化窒素合成酵素から産生されるNOは、タンパク質のシステイン残基に付加することが知られている。NOがタンパク質に付加することをタンパク質ニトロシ

ル化という。また、カルパインは、プロテアーゼ(タンパク質分解酵素)であり、様々なタンパク質の一部を分解し、そのタンパク質の機能を調節している。さらに、CDK5(cyclin-dependent kinase 5)は、キナーゼ(タンパク質にリンを付加するリン酸化酵素)の一種であり、通常は細胞膜や細胞小器官の膜に結合している。CDK5は、p35と結合しているが(CDK5とp35の結合をCDK5-p35とする)、カルパインの作用によってCDK5-p35のp35の一部が分解されてp25になる(CDK5とp25の結合をCDK5-p25とする)。そうするとCDK5-p25は細胞膜や細胞小器官の膜構造から解離し、安定化して活性持続が長くなる。このCDK5-p35から生成されたCDK5-p25は異常活性を示し、タウタンパク質のリン酸化を促進する。

Iadecolaらの実験結果について説明する。この論文の実験結果では、過剰な食塩を摂取させ続けたマウスではニトロシル化カルパイン量が低下し、カルパインが活性化するとともに、CDK5が異常活性していた。すなわち過剰な食塩摂取によるCDK5の異常活性は、タウタンパク質を凝集させ、認知機能を低下させることを示している。なお血流は認知機能の低下には影響しないという結果が記述されている。

#### ・2018年と2019年のIadecolaらの研究のまとめ

上記の二つの論文から言えることは、過剰な食塩摂取により、腸でIL-17の発現が高まり、血中IL-17が上昇し、eNOSが阻害されNOの産生を低下する。そして、ニトロシル化カルパインの量が低下し、カルパインが活性化することによって、CDK5-p35からCDK5-p25が生成され、CDK5が異常活性を示す。さらに、異常活性を示したCDK5によって、タウタンパク質のリン酸化が促進され、アミロイドβの関与なしに、ADを発症する可能性があるというメカニズムが明らかとなった。図に、過剰な食塩摂取によるADのリスクを高めるメカニズムを示した。また、血流低下は認知機能の低下には影響しないことが明らかとなった。

論文では、過剰な食塩摂取をやめると、マウスの認知機能が回復することが示されており、過剰な食塩摂取をし続けていたとしても、食塩の摂取量を減らすことによって、発症前であれば認知症のリスクを下げるができる可能性が示されている。また、アルギニン摂取によってNOの産生を増やすと、リン酸化タウタンパク質の凝集が抑制され、認知機能が回復することも示しており、脳内でNOの産生を増やすことによって、ADの発症リスクを下げるができる可能性が示された。このマウスの実験は、ヒトが1日当たり12.5gから20g程度の食塩を摂取しているのと同程度であると記述されている。

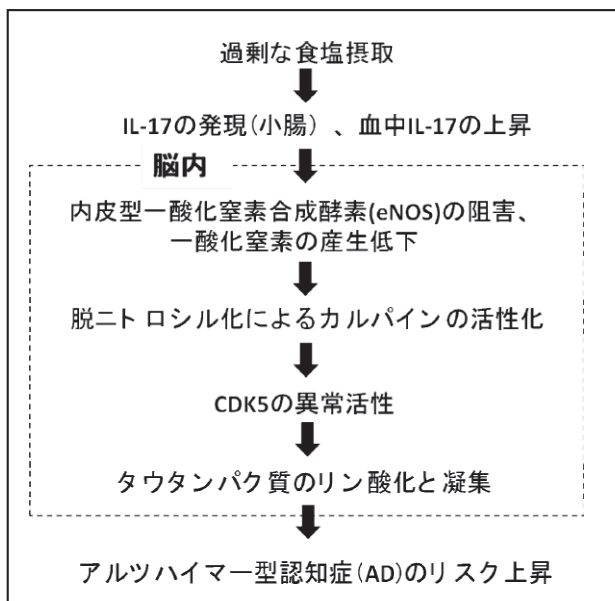


図 過剰な食塩摂取がアルツハイマー型認知症 (AD) のリスクを高めるメカニズム

従って、かなり過剰な食塩摂取による結果ではあるが、過剰な食塩摂取がADの発症リスクを高める新たなメカニズムを明らかにしており、食塩を過剰に取り過ぎないことが、ADの予防につながる可能性を示している。

#### おわりに

Iadecolaらの研究グループの実験結果により、過剰な食塩がADのリスクを高める可能性が示された。それだけでなく、過剰な食塩摂取は、心疾患、脳梗塞などのリスクも高めるので、食塩を取り過ぎないように心がける必要がある。

食品に食塩をかけて食べると、美味しいと感じて幸福感を得ることができる。人々が食塩を多めに摂取してしまう理由は、塩味のするおいしい食品を食べることによって、幸せを感じるからかもしれない。しかし、過剰な食塩摂取は、幸福感と引き換えに健康を害し、寿命を縮めることになるであろう。食塩は、身近な調味料として、食事を楽しみながら、適量の摂取が望ましい。今後は、過剰な食塩摂取が健康へ及ぼす影響だけではなく、減塩し過ぎによる健康への影響や体格(体の体積など)、遺伝的な要因、様々な病気の有無、老化の度合いなどを考慮し、食塩摂取量が健康に及ぼす影響について研究を行い、人それぞれに合った適切な食塩摂取量を明らかにする必要があるであろう。

#### 文献

- 1) 令和元年国民健康・栄養調査結果の概要(厚生労働省) <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf>.
- 2) 日本人の食事摂取基準(2020年版)(厚生労働省)ミネラル(多量ミネラル) <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586565.pdf>.
- 3) WHO. New WHO benchmarks help countries reduce salt intake and save lives, <https://www.who.int/news/item/05-05-2021-new-who-benchmarks-help-countries-reduce-salt-intake-and-save-lives> 2022年1月17日閲覧.
- 4) Mente A, O'Donnell M, Yusuf S. Sodium Intake and Health: What Should We Recommend Based on the Current Evidence? *Nutrients*. 2021; 13.
- 5) O'Donnell M, Mente A, Yusuf S. Sodium intake and cardiovascular health. *Circ Res*. 2015; 116: 1046-1057.
- 6) Faraco G, Brea D, Garcia-Bonilla L, et al. Dietary salt promotes neurovascular and cognitive dysfunction through a gut-initiated TH17 response. *Nat Neurosci*. 2018; 21: 240-249.
- 7) Faraco G, Hochrainer K, Segarra SG, et al. Dietary salt promotes cognitive impairment through tau phosphorylation. *Nature*. 2019; 574: 686-690.
- 8) 「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」(平成26年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業 九州大学 二宮教授) .
- 9) Ferrari C, Sorbi S. The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle. *Physiol Rev*. 2021; 101: 1047-1081.
- 10) Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, et al. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ Aging Mech Dis*. 2017; 3: 15.
- 11) Saji N, Murotani K, Hisada T, et al. The relationship between the gut microbiome and mild cognitive impairment in patients without dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep*. 2019; 9: 19227.
- 12) Dominguez LJ, Veronese N, Vernuccio L, et al. Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. *Nutrients*. 2021; 13.