

コーヒー／カフェイン摂取と日常生活 ー カフェインと神経変性疾患リスクの評価 ー

栗原 久

東京福祉大学 教育学部 (伊勢崎キャンパス)

〒372-0831 伊勢崎市山王町2020-1

(2017年4月14日受付、2017年5月11日受理)

抄録: コーヒー／カフェイン摂取と神経変性疾患との関連について総括した。複数の疫学研究によって、中程度のコーヒー／カフェイン摂取を生涯にわたって続けている高齢者では、年齢に応じた生理的な認知機能低下が軽微であり、特に、80歳以上の女性において顕著であることが示されている。それらの研究では、生涯のコーヒー摂取量とアルツハイマー病の発症リスクとの間には逆相関関係(摂取量が多いほど発症リスクが低い)がみられるという好ましい効果を指摘している報告が少なくないものの、結果については相違点が大きく、しかも大規模コホートを対象とした前向き調査が行われていないので、確実という結論には至っていない。パーキンソン病に関しても、発症リスクとコーヒー摂取量との逆相関関係を示す疫学調査がある。その関係には用量－効果相関性があり、効果の信頼性を高めている。動物実験でも、コーヒー中のカフェインがパーキンソン病の予防に有効性の高い成分であると示唆されている。さらに、コーヒー摂取による神経保護作用の機序について明確になっているわけではないが、コーヒー摂取が脳卒中リスクを低減する可能性が示されている。コーヒーに含まれるカフェインは、アデノシンA2A受容体に対するアンタゴニストとして作用することは知られているが、コーヒー中の他の成分が脳血管系、脳神経細胞、炎症などに作用している可能性もあり、今後の検討結果が待たれる。
(別刷請求先: 栗原 久)

キーワード: カフェイン、コーヒー摂取、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳卒中

緒言

アルツハイマー病は、認知症の最大の原因疾患で、認知症患者の50～70%が該当するとされている。また、アルツハイマー病の罹患率は、65歳未満では約1,000人に1人であるが、65歳以上では約20人に1人、80歳以上では5人に1人と、発症率が急上昇するといわれている。国際アルツハイマー病協会の推計(2015)では、世界におけるアルツハイマー病の患者数は2,680万人であり、2050年ではその3倍の1億3,200万人に達する可能性があるとしている。そのため、先進国では少子高齢化が進行する中で、アルツハイマー病を中心とする認知症の発症予防や治療方法の確立は、もっとも必要とされる課題の一つである。

アルツハイマー病は、脳内に β -アミロイドタンパク質の蓄積、老人斑の形成、細胞内におけるタウタンパク質の蓄積による神経原繊維化といった神経細胞の変性で特徴づけられる器質的病変が認められ、進行的な認知機能の低下が生じる疾患である。アルツハイマー病のある種のタイプは遺伝的因子の関与が想定され、女性においてリスクが高い

とされているが、発症機序、予防・治療方法については未解明の部分が多い。

パーキンソン病も神経の変性疾患で、その患者は大部分が60歳以上である。しかし、50歳代から発症は始まり、発症リスクは男性の方が女性より高い。

パーキンソン病の症状変化は、最初に運動機能の緩徐な低下で始まり、持続的な振戦、筋剛直、歩行失調、姿勢反射へと向かう。神経学的所見として、脳幹におけるレビー小体の形成が顕著で、中脳におけるドーパミン神経の進行病変で特徴づけられる。レビー小体が脳の広範囲に分布すると、レビー小体型認知症が発症する(小阪, 2009)。現状では、パーキンソン病に関連する中脳における神経細胞の脱落とドーパミンの減少、あるいはレビー小体の形成を予防する方法はない。パーキンソン病の発症とライフスタイル、食事、環境リスク因子との関連について、実験的あるいは疫学的研究が行われている。当然のことながら、因子の1つに日常的なコーヒー摂取が上げられている。

脳卒中(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血)は、アルツハイマー病に次いで、運動機能障害や認知症の原因として位置

づけられている。また、脳卒中は死亡原因の第4位でとなっており、特に60歳以上において発症リスクが急上昇する。先進国では、脳卒中の発症率は低下傾向であるが、高齢人口の増加に伴い、患者数は横ばいである。一方、発展途上国では、脳卒中患者数は増加している。

人は誰もが、年齢を重ねると認知機能が減退し、アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経変性疾患のリスクが上昇する。また、脳卒中リスクも加齢に伴って上昇し、発症後は認知症を発症しやすい(亀山・秋下, 2016)。

本総説は、神経変性疾患の代表であるアルツハイマー病、パーキンソン病に、および脳卒中を取り上げ、コーヒー／カフェイン摂取と発症リスクを中心に総括することを目的としている。

認知機能

加齢による認知機能低下とコーヒー／カフェイン

認知機能((反応時間、情報の感知・処置能力)は60歳くらいまでは安定した状態で推移するが、これを境にして、60歳～80歳にかけて低下に向かう。最近の研究は、脳機能の低下が45歳頃から始まることを示唆しているが、脳機能低下の程度やスピードには個人差が大きい。

不健康な生活習慣、循環器障害、遺伝因子、酸化ストレス、炎症などは全て認知機能の低下と関連し、カフェインは認知機能低下に対してある程度、改善や予防効果を発揮すると考えられている。その根拠は、覚醒レベルが低下した状態でのヴィジランス課題(連続して与えられる刺激の中に、わずかに性質の異なる刺激を挿入し、それを検出してもらう課題)において、カフェインが部分的に課題遂行を改善することが知られているからである(Smith, 1994; Ryan et al., 2002)。

多くの研究が、若年者と高齢者との間で、カフェインに対する反応に差がみられることを報告している。また、カフェインは、高齢者の認知機能を反映する行為に対して有効性を発揮するという。

高齢者および成人を対象にした2件の研究は、カフェインは高齢者において、集中持続時間を延長し、精神運動遂行や認知機能を改善し、自己能力感を高めることを報告している(Swift and Tiplady, 1988; Rees et al., 1999)。これらの結果は、高齢者は成人より、精神運動機能の低下が長期にわたって進行しているが、カフェインによる認知機能の改善・予防が顕著に引き起こされることを示唆している。カフェインは、若年から成人(18～37歳)では、簡単な課題より複雑な課題の遂行を改善し、高齢者(60～75歳)では、集中力の持続が求められる課題の遂行が改善された。興味ある

点は、複雑課題の遂行の改善は、若年・成人層より、高齢者層において顕著であるということであった(Hogervorst et al., 1998)。カフェインは、高齢者において、脳機能の刺激により老化した認知機能を回復する可能性が考えられる。

英国の疫学調査(対象者数9,003人)では、カフェインの摂取量が多いほど認知機能が高いことが示されている(Jarvis, 1993)。そこでは、カフェインの主な供給源はコーヒーや茶であるが、それらの摂取量が多いほど、単純な選択課題における反応時間の短縮、無意味単語の記憶改善、映像の意味づけ課題の遂行向上が引き起こされた。これらメンタル面の課題遂行に及ぼすカフェインの改善効果は、若年者より高齢者の方が顕著であった。さらに、前向きのコホート研究であるBaltimore Longitudinal Study of Aging(BLSA)の報告では、70歳以上の高齢者において、カフェイン摂取によって認知機能を全般的に高まることが示されている(Beydoun, 2014)。オランダにおける2件の研究では、24歳～81歳の広範囲にわたる年齢層を対象にカフェイン摂取の効果が検討され、反応時間や無意味単語の記憶について有効性が認められたが、高齢者ほど有効性が高いという年齢依存の効果変化は把握されなかった(Hameleers et al., 2000; van Hooren et al., 2005)。

コーヒー中のカフェイン以外の成分についても、認知機能の向上に関与している可能性が指摘されている。例えば、39人(53歳～79歳)を対象にした予備的研究では、ポリフェノール類に分類されるクロロゲン酸類を多く含む脱カフェインコーヒーを摂取すると、通常量のクロロゲン酸類を含む脱カフェインコーヒーを摂取した時より、気分と気分関連の行動が改善された(Cropley et al., 2011)。ただし、クロロゲン酸類の効果は、カフェイン単独の効果より軽微であった。

●本節の総括

これらの結果は、コーヒー摂取による認知機能の向上が主としてカフェイン単独で引き起こされ、その効果は若年～熟年層と比較して、認知機能の低下が進んでいる高齢者においてより顕著に現れる可能性を示唆している。さらに、カフェインよりは効果が弱いものの、クロロゲン酸類も認知機能に何らかの有効性を発揮している可能性を示唆している。クロロゲン酸類の認知機能に及ぼすに関しては、さらに検討すべき課題といえる。

コーヒー／カフェインの効果の性差

日常的なコーヒー／カフェイン摂取が、高齢者、特に女性において、低下した認知機能を復帰させる可能性を示唆する研究報告がある。

2010年に実施されたメタ分析では、認知機能の障害または低下に及ぼすカフェインやコーヒー摂取の効果について、アルツハイマー病(4研究)、認知症または認知障害(2研究)、認知機能低下(3研究)が評価された(Santos et al., 2010a)。評価指標によって差異はあったものの、いずれの指標でもコーヒー／カフェイン摂取で認知機能低下のリスクが低減(リスク比=0.84)されることが明らかにされた。このメタ分析では、対象者の認知機能について、認知低下(軽度)からアルツハイマー病(重度)まで多岐にわたっていたが、コーヒー／カフェイン摂取による認知機能低下に対するポジティブ効果が明確であった。しかし、ここでの評価では、加齢による認知機能の低下に対するコーヒー／カフェインの効果については分析されなかった。

2013年に発表されたより洗練されたメタ分析では、認知機能低下に関する様々な症状について、6件の前向き疫学調査の結果が分析対象とされた(Arab et al., 2013)。いずれの疫学調査も茶とコーヒーの摂取量と認知機能との関連を評価対象としていた。茶やコーヒーの摂取と認知機能改善との間に、用量-効果相関は把握されなかったが、摂取群ほど認知機能の低下が軽微であった。しかも、効果は男性より女性において、明らかに顕著であった。

Ancho Bernardo Study (ABS)では、米国サウスカロライナ州在住の1,538人(健康男性638人、健康女性890人、平均年齢73歳)を対象に、カフェイン摂取量と認知機能が調査された(Johnson-Kozlow et al., 2002)。生涯にわたってカフェイン摂取量が高いものほど、12項目の認知機能テスト中の6項目で成績がよく、2項目で良好な傾向が認められた。80歳以上の女性では、生涯にわたってコーヒー摂取を行っている群は、12項目のテスト中、11項目において成績がよかった。直近のコーヒー摂取でも、認知テストの成績は良好であった。しかし、男性では、コーヒー摂取と認知機能との間に相関性はみられなかった。また、脱カフェインコーヒーの摂取では、男女とも認知機能の改善はなかった。

長期にわたる前向きコホート研究(The Three City Study)では、65歳以上の男性2,820人と女性4,197人を対象に、コーヒー摂取量と認知機能が分析された(Ritchie et al., 2007)。加齢に伴って出現する無意味単語の記憶課題、画像記憶課題の遂行低下が、1日3杯以上のコーヒーを4年以上続けている女性は、1杯以下の女性より、軽微であることが示され。しかも、この認知機能低下に対するコーヒー摂取の予防効果は、高齢になるほど顕著で、80歳以上の高齢女性で最大であった。一方、男性では、年齢依存的なコーヒーの認知機能低下の防止効果は認められなかった。同様に、ポルトガル在住の65歳以上の男女(650人)を対象にした前

向きコホート研究でも、女性においてのみ、1日あたりカフェイン62 mg以上(コーヒー換算で、1日1杯以上に相当)の摂取を行っている人は、22 mg以下の人より、認知機能の低下が軽微であることが報告されている(Santos et al., 2010b)。

別の疫学調査では、65歳以上の4,809人を対象に、茶またはコーヒーの摂取量と認知機能の変化の関連について、男女を分けて検討された(Arab et al., 2011)。認知機能テストはMini-Mental-State-Examinations (MMSE)で、1年間に9回、長期間(追跡期間の中間値は7.9年)にわたって実施された。調査期間中に茶・コーヒー摂取を行わなかった群では、評価点が1年ごとに、女性では1.30ポイント、男性では1.11ポイント低下した。一方、茶・コーヒー摂取群では、女性においてのみ認知機能の低下が軽減され、男性では一定の結果が得られなかった。

ヨーロッパの3カ国(フィンランド、イタリア、オランダ)で実施された、85～100歳の健康な男性676人を対象にした10年間にわたる前向き疫学研究では、コーヒー摂取群の認知機能低下が4%であったのに対して、非摂取群では8.7%の低下がみられた。コーヒー摂取の認知症予防効果は逆Jカーブを描き、1日あたりコーヒー3杯の摂取群において認知機能低下が2%と最低で、この低下率はコーヒー非摂取者より4.3倍低かった(van Gelder et al., 2007)。

スコットランド在住の923人を対象にした前向きコホート研究(Lothian Birth Control 1936 Study)では、11歳と70歳の健康者を対象に、知能指数(IQ)が比較された(Corley et al., 2010)。総カフェイン摂取量(コーヒー、茶、カフェイン含有飲料など全てを含む)と全般的な認知機能や記憶力との間に正の相関性がみられた。同様の相関関係は、11歳児ではIQを、高齢者では社会的地位を揃えても、コーヒー(レギュラー、エスプレッソ)摂取量と文章読みについても認められた。しかし、多くの報告が指摘したのとは異なり、性差はなかった。

台湾で実施された大規模疫学調査では、様々なライフスタイル因子と認知機能との関連が評価された(Wu, 2011)。そして、認知機能の低下と野菜、果物、コーヒーや茶の摂取量との間に逆相関関係がみられたことから、コーヒー摂取をしない人は摂取する人より、認知機能の低下が有意に高いと結論している。

Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS)は、コーヒー摂取が高齢女性の認知機能低下と血管障害の進行を遅くすることを示した(Vercambre et al., 2013)。しかし、茶やコーラ飲料、チョコレートの摂取では、同様の効果は把握されなかった。

●本節の総括

これらの結果は、日常生活における定常的なカフェイン摂取、すなわちコーヒーや茶の摂取が、高齢者において出現する生理的老化に伴う認知機能の低下を防止する可能性があり、この効果は特に、高齢女性において顕著であることを示唆している。しかし、なぜ高齢女性だけに効果が顕著なのか、作用機序の解明を含めた、さらなる研究が必要である。

アルツハイマー病

アルツハイマー病リスクとコーヒー／カフェイン摂取

多くの疫学調査が、日常的なコーヒー／カフェイン摂取が、アルツハイマー病の出現リスクの低下と関連していることを報告している。特に、このようなカフェインの効果は、高齢者において顕著であるという。このことから、初老期におけるコーヒー／カフェイン摂取が、アルツハイマー病発症に対する有益な予防効果を発揮する可能性がある。

人を対象にした比較研究あるいは動物モデルから、カフェインはアルツハイマー病に対する予防効果を持つことが示唆されている (Cao et al., 2012)。この結果は、コーヒー／カフェイン摂取は、軽度認知障害のある人に対して、認知症への進行を遅延させ、発症リスクを低減させる可能性を期待させるものである。

最初に実施されたメタ分析 (Barranco Quintana et al., 2007) では、アルツハイマー病に対するコーヒー／カフェイン摂取の効果について関心が持たれ、1990年～2002年の間に実施された4件の調査研究報告 (Maia and de Mendonça, 2002; Lindsay et al., 2002; Broe et al.; 1990; Tyas et al., 2001) が評価対象として取り上げられた。カフェイン摂取はアルツハイマー病の発症予防に顕著な影響を及ぼしたが、研究間で結果の変動が大きかった。

その後に実施されたコーヒー／カフェイン摂取とアルツハイマー病発症リスクのメタ分析では、喫煙や高血圧の状況を一致させた場合の発症リスクは、0.80～0.83倍と見積もられた (Santos et al., 2010b)。

年齢、性別を合致させたアルツハイマー病患者54人と対照 (健常) 者54人が比較された信頼性の高い研究では、カフェインの平均摂取量 (対照群 199 mg、患者 74 mg) と発症リスク (オッズ比=0.40) は、その他の因子に関係なく、逆相関関係にあった (Lammi et al., 1989)。

カナダで実施された4,615人 (その中で、アルツハイマー病患者194人、認知レベルが健常の対照者3,894人) を対象にした研究では、アルツハイマー病の発症リスクが5年間

にわたって追跡調査され、非ステロイド性抗炎症薬、ワイン摂取、コーヒー摂取、習慣的な軽運動の実施が発症リスクを低下させる (コーヒー摂取のオッズ比=0.69) ことを報告している (Lindsay et al., 2002)。少量のコーヒー摂取の効果に関するフィンランドの調査研究 (対象者数は男性716人、追跡期間は27年) でも、メンタル面の機能低下の防止に有効であることが示唆されている (Lammi et al., 1989)。

別の調査研究 (対象者は、65～79歳の1,409人) では、21年間にわたって追跡調査が実施された (Eskelinen et al., 2009)。中年期のコーヒー摂取は、高齢期におけるアルツハイマー病や認知症の発症リスクを低下させることが示され、その効果は1日3～5杯の摂取群で65%低下していた。

一方、フィンランドで実施された別の研究では、中間年数が28年にわたって認知機能の状態が追跡調査され、コーヒー摂取と高齢者の認知機能の低下や認知症の発症との間に明確な関連性がないと報告している (Laitala et al., 2009)。Honolulu-Asia Aging Study (HAAS) も、コーヒー摂取と中年期 (対象者は51～53歳) の認知症発症や認知機能低下との間に関連が認められないと報告している (Gelber et al., 2011)。

●本節の総括

これらの結果を総括すると、高齢者においてリスクが急上昇するアルツハイマー病に対して、コーヒー／カフェイン摂取は予防効果を発揮する可能性を期待させるものである。しかし、研究によっては明確な有効性が把握されないものもある。結果の相違については、調査対象者の背景、評価項目、コーヒー／カフェイン摂取量の把握の正確度など、様々な要素が影響している可能性がある。前向きコホート研究、およびその結果のメタ分析による評価が必要といえる。

アルツハイマー病とカフェインの作用機序

多くの動物実験が、コーヒー／カフェイン摂取とアルツハイマー病発症リスクとの関連について、可能性の高い作用機序を指摘している。

8ヶ月齢頃にアルツハイマー病に似た症状を発症する遺伝子改変マウスに対して、カフェイン添加の飲用水を与えると、学習・記憶課題の成績が向上し、記憶と密接に関与する脳内部位である海馬において、 β -アミロイドタンパク質やプレセニリンの脳内濃度が低下していた (Arendash et al., 2006)。同様の効果は、認知機能の低下が発現した後からカフェインを適用しても認められ、炎症誘発のメディエーターの減少を介して有効性を発揮すると考えられている (Arendash et al., 2009; Cao et al., 2009)。

カフェイン含有のコーヒーをマウスに摂取させると、顆粒球凝集刺激因子 (GCSF) の血漿内濃度が上昇し、この作用によって骨髄細胞の補充、シナプス形成の刺激、神経形成の促進を介して、アルツハイマー病の遺伝子改変モデル動物の認知機能の改善をもたらされる可能性が考えられている (Cao et al., 2011)。しかし、カフェイン溶液、脱カフェインコーヒーをマウスに摂取させても、同様の効果は確認されなかった。これらの結果から、カフェインとコーヒー中の他の成分との相互作用によって、選択的に血漿 GCSF 濃度を上昇させると説明している。

中枢神経系 (大脳) に及ぼすカフェインの効果は、別の生理的指標によっても把握されている。動物実験では、カフェイン添加の飲用水を長期間摂取したラットでは、CSF37 産生に直接影響を及ぼす脳脊髄液 (CSF) の産生と脳血流量の増加が認められている (Han et al., 2009; Wostyn et al., 2011)。CSF 産生と還流の不全は β -アミロイドタンパクの除去を阻害するので、アルツハイマー病の病理所見の有力原因の1つと考えられている。動物実験で観察されたカフェイン摂取による CSF 産生の増加は、脳内における β -アミロイドタンパク質の減少の機序を一部説明している可能性がある。しかし、このような効果が、人で実際に起こるかどうか確定していない。

●本節の総括

アルツハイマー病の病理所見として β -アミロイドタンパク質の蓄積、老人斑の出現が認められ、脳脊髄液量の減少がみられる。動物実験では、カフェイン摂取によりこれらの病理所見が軽減され、学習・記憶課題遂行の改善がみられている。しかし、人におけるカフェインの効果との関連については未確認である。

アルツハイマー病とコーヒー中のその他の成分

コーヒー中のカフェイン以外で、アルツハイマー病の発症リスクを低減に寄与する可能性のある成分の研究も実施されている。

複数の動物実験が、トリゴネリン (コーヒーの生豆に最も多く含まれるが、高温に弱く、焙煎によってそのほとんどが失われてしまう) が神経保護作用を有し、記憶の保持増進に有効であると報告している (Tohda et al., 2005)。コーヒー中に存在する抗酸化作用物質のフェルラ酸 (ポリフェノール類の一種で、細胞壁などに存在し、リグニンを構成する) を飲用水に添加してマウスに摂取させると、認知障害、特に空間認知に対する作業記憶の低下が防止され、炎症の抑制や大脳皮質におけるアセチルコリンの減少が防止されるという。これらは全て、認知症患者に認められる所見である。

●本節の総括

動物実験あるいは人を対象にした多くの研究が、カフェイン、あるいはコーヒー中の他の成分 (抗酸化物質、抗炎症物質など) がアルツハイマー病の発症に対して予防・改善効果を示す可能性を報告している。しかし、アルツハイマー病の発症予防に有効と期待されるコーヒー中の各種化合物については、単独効果のみならず、相互作用についても考慮する必要がある、組み合わせを考えると膨大な数となる。各化合物の作用機序を解明することはもちろんのこと、コーヒーに含まれる各種化合物の併用効果に関する検討を重ね、アルツハイマー病に対する有効性の有無を結論づけるべきである。

パーキンソン病

コーヒー／カフェイン摂取とパーキンソン病

パーキンソン病の発症率が、コーヒーの非摂取者の方が摂取者より高率であることが1960年代後半に報告されて以来 (Nefzger et al., 1968)、スペイン (Jimenez-Jimenez et al., 1992)、スウェーデン (Fall et al., 1999)、ドイツ (Hellenbrand et al., 1996) でも同様の関係が報告された。ただし、これらの結果は全て、後ろ向き調査の結果である。

最初の前向き調査は、ハワイ在住の日系米国人8,004人を対象にした心筋梗塞の発症リスクに関する研究 (the Honolulu Heart Program: HHP) であった (Webster et al., 2000)。対象者の中間年齢は27歳であり、コーヒー摂取量とパーキンソン病発症と間に逆相関があり、1日4杯以上摂取する人は摂取しない人より、発症リスクがほぼ5分の1であった。同様の結果は、コーヒー以外のカフェインによっても認められた。しかし、対象者の状態を一致させたコホート研究では、コーヒー摂取量とパーキンソン病発症リスクとの間の逆相関関係は低かった (van der Mark et al., 2014)。

それぞれ20件および26件の論文を分析対象とする2件のメタ分析が実施された。コーヒー摂取とパーキンソン病発症リスクについて、非摂取者と比較して、一方は31%減 (リスクのオッズ比 = 0.69) (Hernan et al., 2002)、他方は25%減 (リスクのオッズ比 = 0.75) (Costa et al., 2010) と報告している。分析に使用した論文の中には、パーキンソン病の発症リスクが、コーヒー1日4杯以上の摂取では非摂取者と比較して、5分の1に減少したと報告しているものもある。2番目のメタ分析 (Costa et al., 2010) からは、カフェイン摂取量が1日300 mg (コーヒー換算で5杯) でパーキンソン病の発症リスクが24~32%低下することが示された。これらのデータは、カフェイン摂取とパーキンソン病の発症

リスクとの間に逆相関関係があることを示唆しており、調査対象者選択や条件設定のバイアスによるとは考えられない。

2013年に実施された追加のメタ分析でも、茶やコーヒー摂取とパーキンソン病の発症リスクとの間に逆相関関係が明らかにされているが、1日3杯のコーヒー摂取の場合の効果が最大であった (Qi et al., 2014)。そのデータは女性においてあいまいで、中程度のコーヒー／カフェイン摂取が最も予防効果が強かったと報告している論文もある (Ascherio et al., 2001)。

別の研究では、77,713人を対象に18年間にわたる追跡調査が行われ、閉経後のエストロゲン投与を受けていない女性では男性と同様に、コーヒー摂取はパーキンソン病発症に対して予防効果を発揮することが示された (Ascherio et al., 2003)。一方、エストロゲン投与を受けている女性では、コーヒー摂取量が少ない場合は、パーキンソン病の発症リスクは男性と同程度であったが、コーヒーを1日6杯以上摂取している場合は、摂取しない場合より、パーキンソン病の発症リスクが4倍であった。

状況を一致させたグループ間の比較が、看護師を対象にした追跡調査 (the Nurses' Health Study: NHS) および健康専門家を対象にした追跡調査 (the Health Professionals Follow-up Study: HPFS) の一環として実施されたが、カフェイン代謝酵素活性 (CYP1A2, NAT2) およびホルモン置換療法と関係のあるエストロゲン受容体 (ESR1, ESR2) の遺伝子多型がパーキンソン病発症リスクを予測できる、ということとは確認されなかった (Palacios et al., 2010)。

ランダム化されたコントロール研究の結果が2012年に発表され、そこでは日中の眠気、パーキンソン病の症状である運動機能障害およびその他の症状に及ぼすカフェイン摂取の効果が評価された (Palacios et al., 2012)。カフェイン摂取は運動機能障害を改善するが、眠気に対する効果は明確ではなく、さらなる検討が必要であるとした。

NIH-AARP Diet and Health Study では、304,980人の調査参加者の健康状態につき、前向き調査が行われた (Liu et al., 2012)。メタ分析の結果に、男女ともカフェイン摂取量が高いほどパーキンソン病の発症率が低いことが明らかにされ、しかも性差は小さいことが示唆された。

さらに、2012年に発表された前向き研究では、先に報告された結果と同様に、カフェインによるパーキンソン病発症の予防が確認された (Postuma et al., 2012)。ここでは、女性におけるホルモン (エストロゲン) 補充療法の影響は認められず、脱カフェインコーヒーの摂取も、パーキンソン病発症リスクの低減を引き起こさなかった。

●本節の総括

多数の疫学調査が、コーヒー／カフェイン摂取量とパーキンソン病発症リスクとの間に、逆相関的な用量－効果相関がみられると報告している。コーヒー摂取はパーキンソン病の発症を抑制したり発症を遅延したりするとされ、カフェインが有効性のある物質であると考えられている。しかし、女性では、カフェイン摂取とパーキンソン病リスクとの関係はあいまいで、さらなる検討が必要である。

パーキンソン病におけるカフェインの作用機序

実験研究によって、パーキンソン病の発症に対するカフェインの多彩な作用機序が明らかにされた。

少量のカフェインは、主としてアデノシン A2A 受容体に対するアンタゴニストとして作用するが、この受容体は線条体ではドーパミン D2 受容体と併存している。線条体は運動や動作をコントロールする脳部位で、パーキンソン病患者ではこの部位におけるドーパミン神経伝達が著しく障害されている。パーキンソン病のモデル動物では、線条体のアデノシン A2A 受容体を遮断すると、ドーパミン D2 受容体の刺激を介して運動活性が向上し、運動機能障害が改善することが知られている (Kuwana et al., 1999; Fenu and Morelli, 1998)。

ラットやマウスでは、カフェインはパーキンソン病様の症状を軽減し、パーキンソン病の治療薬であるドーパミンの前駆物質である L-ドーパの効果を増強する (Chen et al., 2001; Morelli et al., 2009)。動物実験では、持続的なアデノシン A2A 受容体の遮断 (カフェインの投与など) が、パーキンソン病様の運動症状の改善、L-ドーパの長期投与に起因する耐性形成の防止に有効であることが指摘されている。さらに、カフェインやドーパミン D2 アンタゴニストの適用を含むアデノシン A2A 受容体の遮断は、神経保護作用を発揮し、脳内における神経変性を保護することが知られている (Iida et al., 1999)。これらの結果は、症状レベルでみた場合は、カフェインがパーキンソン病の改善に有効である可能性を示唆している。

●本節の総括

カフェインによるパーキンソン病様症状の改善について、脳内、特に線条体におけるアデノシン A2A 受容体の遮断と、それに伴うドーパミン D2 受容体の刺激が想定されている。この神経生化学機序はほぼ確定的といえるが、動物実験で確認されているものであり、人におけるパーキンソン病の症状モデルであるのか、真の作用機序を反映しているのか未定の段階にある。

脳卒中

コーヒー／カフェイン摂取と脳卒中

複数の調査研究が、カフェイン摂取が脳卒中リスクを低減すること、また脳卒中の後遺症を軽減することを報告している。

フィンランド人男性 26,556 人を対象にした前向き調査研究では、脳梗塞の発症リスクが、1 日 2 杯以下のコーヒー摂取者と比較して、4～5 杯の摂取で 12%、1 日 6 杯以上の摂取で 23% 低かった (Larsson et al., 2008)。しかし、脳出血やくも膜下出血の発症リスクについては、コーヒー摂取量との関係はみられなかった。

同様の結果は、女性 34,670 人を対象にした前向き調査研究においても把握されている (Larsson et al., 2011)。1 日 2～5 杯のコーヒー摂取者は、脳梗塞とくも膜下出血の発症リスクが低かった。しかし、脳出血については関係性が認められなかった。

女性看護師 83,076 人を対象にした前向き調査研究 (NHS) でも、1 ヶ月に 1 杯程度のほとんどコーヒーを摂取しない人と比較して、1 日 2～4 杯のコーヒー摂取している人では、脳卒中の発症が 20% 低かった (Lopez-Garcia et al., 2009)。この相関性は非喫煙あるいは禁煙者 (以前喫煙者) において顕著で、1 日 4 杯のコーヒー摂取では 43% の低減であった。茶やソフトドリンクなど、カフェインを含有するその他の飲料では、脳卒中発症との関連はみられなかった。

11 件の前向き研究を評価したメタ分析では、対象者 479,789 人のうち 10,003 人が脳卒中を発症しており、発症リスクとコーヒー摂取量との間に、軽度で非直線的な改善効果が認められた (Larsson and Orsini, 2011)。

脳卒中を発症した 10 人の患者にカフェイン＋エタノール混合液 (平均してコーヒー 5～7 杯に相当する 8～9 mg/kg＋エタノール 0.3～0.4 g/kg) およびヒトプラスミノゲン アクチベータ (t-PA) 含有の抗凝血薬が、脳卒中初発から 134 分後に静脈内投与された。脳卒中に対して一般的に使用されている t-PA 含有抗凝血薬は、脳卒中発症から 95 分以内に投与するのが適切であるとされている。カフェイン＋エタノール混合液の投与を受けた 10 名中 6 名が活動性や自立性を回復した。一方、従来の t-PA 含有抗凝血薬のみの処置を受けた患者では、90 人中の 26% しか症状回復が得られなかった (Piriyawat et al., 2003)。脳卒中後遺症に対するカフェイン-エタノール混合液の効果については、カフェインによるアデノシン受容体の遮断とエタノールによる抑制性神経伝達物質である GABA を介している可能性があるが、ほかの機序も関与している可能性も否定できない。

●本節の総括

コーヒー摂取は脳卒中、特に脳梗塞に対して予防効果を発揮する可能性が高いが、脳出血やくも膜下出血に対する効果はほとんどないといえる。この効果について、茶やカフェイン含有のソフトドリンクでは認められないことから、単にカフェインの単独効果というよりは、カフェインとコーヒー中の成分との相互作用によってもたらされると考えられる。

さらに、脳卒中後遺症の発現に対しても、カフェインはアデノシン受容体遮断を介して予防効果を発揮する可能性がある。しかし、いずれもパイロット研究の段階なので、明確な結論を出すには、さらなるデータ収集と分析が必要である。

結論

生涯にわたる中程度のコーヒー／カフェイン摂取 (コーヒー 3～5 杯相当) は、認知機能に対して有益効果を発揮する可能性がある。人は誰もが、年齢を重ねると認知機能が減退し、アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経変性疾患のリスクが上昇する。また、脳卒中リスクも加齢に伴って上昇し、発症後は認知症を発症しやすい。コーヒー／カフェイン摂取がこれらの疾患の発症予防に有効で、かつ症状を改善する可能性があるとの知見は注目値する。

しかし、アルツハイマー病やパーキンソン病の発症機序は未だ解明されておらず、カフェインあるいはコーヒー中のほかの成分がどのように作用しているのか不明である。

今後は、コーヒー／カフェインの効果に関する前向きのコホート研究の充実とともに、神経化学的な作用機序の研究推進が望まれる。

文献

- Alzheimer Disease International (2015): World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015> (2017.3.23 検索)
- Arab, L., Biggs, M.L., O'Meara, E.S. et al. (2011): Gender differences in tea, coffee, and cognitive decline in the elderly: The cardiovascular health study. *J. Alzheimer's Dis.* **27**, 553-566.
- Arab, L., Khan, F. and Lam, H. (2013): Epidemiologic evidence of a relationship between tea, coffee, or caffeine consumption and cognitive decline. *Adv. Nutr.* **4**, 115-122.

- Arendash, G.W., Schleif, W., Rezai-Zedah, K. et al. (2006): Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain β -amyloid production. *Neuroscience* **142**, 941-952.
- Arendash, G.W., Mori, T., Cao, C. et al. (2009): Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid- β levels in aged Alzheimer's disease mice. *J. Alzheimer's Dis.* **17**, 661-680.
- Ascherio, A., Zhang, S.M., Hernán, M. (2001): Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann. Neurol.* **50**, 56-63.
- Ascherio, A., Chen, H., Schwarzschild, M.A. et al. (2003): Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology* **60**, 790-795.
- Barranco Quintana, J.L., Allam, M.F., Serrano, A. et al. (2007): Alzheimer's disease and coffee: A quantitative review. *Neurol. Res.* **29**, 91-95.
- Beydoun, M.A., Gamaldo, A.A., Beydoun, H.A. et al. (2014): Caffeine and alcohol intakes and overall nutrient adequacy are associated with longitudinal cognitive performance among U.S. adults. *J. Nutr.* **144**, 890-901.
- Broe, G.A., Henderson, A.S., Creasey, H. et al. (1990): A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* **40**, 1698-1707.
- Cao, C., Cirrito, J.R., Lin, X. et al. (2009): Caffeine suppresses amyloid- β levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice. *J. Alzheimer's Dis.* **17**, 681-697.
- Cao, C., Wang, L., Lin, X. et al. (2011): Caffeine synergizes with another coffee component to increase plasma GCSF: linkage to cognitive benefits in Alzheimer's mice. *J. Alzheimers Dis.* **25**, 323-335.
- Cao, C., Loewenstein, D.A., Lin, X. et al. (2012): High blood caffeine levels in MCI linked to lack of progression to dementia. *J. Alzheimer's Dis.* **30**, 559-572.
- Chen, J.F., Xu, K., Petzer, J.P. et al. (2001): Neuroprotection by caffeine and A(2A) adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease. *J. Neurosci.* **21**, RC143.
- Corley, J., Jia, X., Kyle, J.A. et al. (2010): Caffeine consumption and cognitive function at age 70: The Lothian birth cohort 1936 study. *Psychosom. Med.* **72**, 206-214.
- Costa, J., Lunet, N., Santos, C. et al. (2010): Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Alzheimer's Dis.* **20: Suppl. 1**, s221-s238.
- Cropley, V., Croft, R., Silber, B. et al. (2011): Does coffee enriched with chlorogenic acids improve mood and cognition after acute administration in healthy elderly? A pilot study. *Psychopharmacology* **219**, 737-749.
- Eskelinen, M.H., Ngandu, T., Tuomilehto, J. et al. (2009): Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: A population-based CAIDE study. *J. Alzheimer's Dis.* **16**, 85-91.
- Fall P.-A., Fredrikson, M., Axelson, O. et al. (1999): Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: A case-control study in southeastern Sweden. *Mov. Disord.* **14**, 28-37.
- Fenu, S. and Morelli, M. (1998): Motor stimulant effects of caffeine in 6-hydroxydopamine-lesioned rats are dependent on previous stimulation of dopamine receptors: A different role of D1 and D2 receptors. *Eur. J. Neurosci.* **10**, 1878-1884.
- Gelber, R.P., Petrovitch, H., Masaki, K.H. et al. (2011): Coffee intake in midlife and risk of dementia and its neuropathologic correlates. *J. Alzheimer's Dis.* **23**, 607-615.
- Hameleers, P.A., Van Boxteld, M.P., Hogervorst, E. et al. (2000): Habitual caffeine consumption and its relation to memory, attention, planning capacity and psychomotor performance across multiple age groups. *Hum. Psychopharmacol.* **15**, 573-581.
- Han, M.-E., Kim, H.-J., Lee, Y.-S. et al. (2009): Regulation of cerebrospinal fluid production by caffeine consumption. *BMC Neurosci.* **10**, 110.
- Hellenbrand, W., Boeing, H., Robra, B.-P. et al. (1996): Diet and Parkinson's disease. I. A possible role for the past intake of specific foods. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study. *Neurology* **47**, 636-643.
- Hernán, M.A., Takkouche, B., Caamaño-Isorna, F. et al. (2002): A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* **52**, 276-284.
- Hogervorst, E., Riedel, W.J., Schmitt, J.A.J. et al. (1998): Caffeine improves memory performance during distraction in middle-aged, but not in young or old subjects. *Hum. Psychopharmacol.* **13**, 277-284.
- Iida, M., Miyazaki, I., Tanaka, K. et al. (1999): Dopamine D2 receptor-mediated antioxidant and neuroprotective

- effects of ropinirole, a dopamine agonist. *Brain Res.* **838**, 51-59.
- Jarvis, M.J. (1993): Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance? *Psychopharmacology* **110**, 45-52.
- Jimenez-Jimenez, F.J., Mateo, D., Gimenez-Roldan, S. et al. (1992): Premorbid smoking, alcohol consumption, and coffee drinking habits in Parkinson's disease: A case-control study. *Mov. Disord.* **7**, 339-344.
- Johnson-Kozlow, M., Kritz-Silverstein, D., Barrett-Connor, E. et al. (2002): Coffee consumption and cognitive function among older adults. *Am. J. Epidemiol.* **156**, 842-850.
- 亀山祐美・秋下雅弘 (2016): 認知症の危険因子と防御因子—認知症における加齢と性差. *Brain and Nerve—神経研究の進歩* **68**, 713-718.
- 小阪憲司 (2009): 若年性認知症とは. *精神医学* **51**, 939-944.
- Kuwana, Y., Shiozaki, S., Konda, T. et al. (1999): Antiparkinsonian activity of adenosine A2A antagonists in experimental models. *Adv. Neurol.* **80**, 121-123.
- Laitala, V.S., Kaprio, J., Koskenvuo, M. et al. (2009): Coffee drinking in middle age is not associated with cognitive performance in old age. *Am. J. Clin. Nutr.* **90**, 640-646.
- Lammi, U.K., Kivelä, S.L., Nissinen, A. et al. (1989): Mental disability among elderly men in Finland: Prevalence, predictors and correlates. *Acta Psychiatr. Scand.* **80**, 459-468.
- Larsson, S.C., Männistö, S., Mikko, J. et al. (2008): Coffee and tea consumption and risk of stroke subtypes in male smokers. *Stroke* **39**, 1681-1687.
- Larsson, S.C. and Orsini, N. (2011): Coffee consumption and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Epidemiol.* **174**, 993-1001.
- Larsson, S.C., Virtamo, J. and Wolk, A. (2011): Coffee consumption and risk of stroke in women. *Stroke* **42**, 908-912.
- Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R. et al. (2002): Risk factors for Alzheimer's disease: A prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am. J. Epidemiol.* **156**, 445-453.
- Liu, R., Guo, X., Park, Y. et al. (2012): Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *Am. J. Epidemiol.* **175**, 1200-1207.
- Lopez-Garcia, E., Rodriguez-Artalejo, F., Rexrode, K.M. et al. (2009): Coffee consumption and risk of stroke in women. *Circulation* **119**, 1116-1123.
- Maia, L. and de Mendonça, A. (2002): Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur. J. Neurol.* **9**, 377-382.
- Morelli, M., Carta, A.R. and Jenner, P. (2009): Adenosine A2A receptors and Parkinson's disease. *Handbook Exp. Pharmacol.* **193**, 589-615.
- Nefzger, M.D., Quadfasel, F.A. and Karl, V.C. (1968): A retrospective study of smoking in Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* **88**, 149-158.
- Palacios, N., Weisskopf, M., Simon, K. et al. (2010): Polymorphisms of caffeine metabolism and estrogen receptor genes and risk of Parkinson's disease in men and women. *Parkinsonism Relat. Disord.* **16**, 370-375.
- Palacios, N., Gao, X., McCullough, M.L. et al. (2012): Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Mov. Disord.* **27**, 1276-1282.
- Postuma, R.B., Lang, A.E., Munhoz, R.P. et al. (2012): Caffeine for treatment of Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Neurology* **79**, 651-658.
- Piriyawat, P., Labichel, L.A., Burgin, W.S. et al. (2003): Pilot dose-escalation study of caffeine plus ethanol (caffeinol) in acute ischemic stroke. *Stroke* **34**, 1242-1245.
- Qi, H. and Li, S. (2014) Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatr. Gerontol. Int.* **14**, 430-439.
- Rees, K., Allen, D. and Lader, M. (1999): The influences of age and caffeine on psychomotor and cognitive function. *Psychopharmacology* **145**, 181-188.
- Ritchie, K., Carrière, I., de Mendonça, A. et al. (2007): The neuroprotective effects of caffeine: A prospective population study (the Three City Study). *Neurology* **69**, 536-545.
- Ryan L., Hatfield, C. and Hafstetter, M. (2002): Caffeine reduces time-of-day effects on memory performance in older adults. *Psychol. Sci.* **13**, 68-71.
- Santos, C., Lunet, N., Azevedo, A. et al. (2010a): Caffeine intake is associated with a lower risk of cognitive decline: A cohort study from Portugal. *J. Alzheimer's Dis.* **20: Suppl. 1**, s175-s185.

- Santos, C., Costa, J., Santos, J. et al. (2010b): Caffeine intake and dementia: Systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimer's Dis.* **20: Suppl. 1**, s187-s204.
- Smith, A.P. (1994): Caffeine, performance, mood and status of reduced alertness. *Pharmacopsychologia* **7**, 75-86.
- Swift, C.G. and Tiplady, B. (1988): The effects of age on the response to caffeine. *Psychopharmacology* **94**, 29-31.
- Tohda, C., Matsumoto, Z., Zou, K. et al. (2005): Search for natural products related to regeneration of the neuronal network. *Neurosignals* **14**, 34-45.
- Tyas, S.L., Manfreda, J., Strain, L.A. et al. (2001): Risk factors for Alzheimer's disease: A population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int. J. Epidemiol.* **30**, 590-597.
- van der Mark, M., Nijssen, P.C.G., Vlaanderen, J. et al. (2014): A case-control study of the protective effect of alcohol, coffee, and cigarette consumption on Parkinson disease risk: Time-since-cessation modifies the effect of tobacco smoking. *PLoS One*, published online ahead of print, doi: 10.1371/journal.pone.0095297.
- van Hooren, S.A., van Boxtel, M.P., Velentijm, S.A. et al. (2005): Influence of cognitive functioning on functional status in an older population: 3- and 6-year follow-up of the Maastricht Aging Study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **20**, 883-888.
- van Gelder, B.M., Buijsse, B., Tijhuis, M. et al. (2007): Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: The FINE Study. *Eur. J. Clin. Nutr.* **61**, 226-32.
- Vercambre, M.-N., Berr, C., Ritchie, K. et al. (2013): Caffeine and cognitive decline in elderly women at high vascular risk. *J. Alzheimer's Dis.* **35**, 413-421.
- Webster, R.G., Abbott, R.D., Petrovitch, H. et al. (2000): Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA* **283**, 2674-2679.
- Wostyn, P., Van Dam, D., Audenaert, K. et al. (2011): Increased cerebrospinal fluid production as a possible mechanism underlying caffeine's protective effect against Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheimer's Dis.* **2011**, 2011: 617420. DOI: 10.4061/2011/617420.
- Wu, M.-S., Lan, T.-H., Chen, C.-M. et al. (2011): Socio-demographic and health-related factors associated with cognitive impairment in the elderly in Taiwan. *BMC Public Health* **11**, 22. DOI: 10.1186/1471-2458-11-22.

Coffee/Caffeine Consumption in Daily Life: Caffeine and Risk of Neurodegenerative Diseases

Hisashi KURIBARA

School of Education, Tokyo University of Social Welfare (Isesaki Campus),
2020-1 San'o-cho, Isesaki-city, Gunma 372-0831, Japan

Abstract : The purpose of this article was to review the effects of coffee/caffeine consumption on the risk of neurodegenerative diseases. Several epidemiological studies suggest that a regular consumption of moderate dose of coffee/caffeine for lifelong may slow down physiological, age-related cognitive decline, especially in women and those over 80 years old in particular. Some studies show an inverse (i.e. favorable) association between lifelong coffee/caffeine consumption and risk of developing Alzheimer's disease and Parkinson's disease, although the results of these epidemiological studies available are heterogeneous. According to animal studies, it is likely that caffeine in coffee is the main component responsible for the potential preventative effect of coffee in both neurodegenerative diseases. Several human studies also indicate a protective effect of coffee consumption against the risk of stroke. Caffeine plays a large role in the brain function by antagonizing adenosine A2A receptors, but effects of other coffee components on the brain vascular system, brain neurons and/or inflammation have also been identified. In addition, the mechanisms of action underlying the neuro-protective effects of coffee constituents remain unclear, suggesting a need of further preclinical and clinical investigations to establish the protective effect of coffee/caffeine consumption on the neurodegenerative diseases and stroke.

(Reprint request should be sent to Hisashi Kuribara)

Key words : Coffee/caffeine consumption, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Stroke, Neuro-protective effect

