

研究の動向

長鎖高度不飽和脂肪酸と高齢者の脳機能

サントリーウエルネス株式会社 末安 俊明

1. はじめに

脂肪酸は、炭化水素の骨格の末端にカルボキシル基を有した構造をしており、炭化水素の鎖長により、短鎖、中鎖、長鎖脂肪酸に分かれる。また、炭化水素骨格中の二重結合の有無により飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸に大別され、不飽和脂肪酸のうち、分子内に二重結合を2個以上有するものが高度不飽和脂肪酸である。さらに、メチル基末端から数えた二重結合の位置によっても分類されており、青魚に豊富に含まれるドコサヘキサエン酸 (DHA)、エイコサペンタエン酸 (EPA) はオメガ3脂肪酸に分類される。また、肉類や卵に多く含まれるアラキドン酸 (ARA) はオメガ6脂肪酸に分類される。いずれも、体外からの摂取が必要な必須脂肪酸に分類される脂肪酸であり、生体の機能を維持するために重要な栄養素である。

DHAやEPAに関する研究は、魚油が汎用油脂として存在していたことからこれまでに多く実施されてきた。また、微生物発酵技術によってARA含有油脂が生産できるようになったことから、ARAに関する研究も進展してきている。近年では、DHAやEPA等のオメガ3脂肪酸とARA等のオメガ6脂肪酸、それぞれ単体の有効性だけではなく、それらの摂取バランスと生理機能に関する研究も注目され始めている。オメガ3脂肪酸とオメガ6脂肪酸は生体内で相互変換せず、それぞれ異なる役割を担っていることから、両脂肪酸をバランスよく摂取する必要がある。本稿では、長鎖高度不飽和脂肪酸のうち、脳機能に対して重要な役割を担うと考えられるDHA、EPA、ARAの高齢者における生理機能について概説する。

DHA, EPA, ARAの供給源と代謝

DHA, EPAは主に魚介類を摂取源としており、その摂

取量分布は年齢層による偏りがあることが報告されている¹⁾。一方、これまでARAの摂取量に関する報告は少なかったが、精度の高い食事調査により、日本人が老若男女を問わず150 mg/日程度のARAを摂取していることが明らかにされた²⁾。また、DHA, EPA, ARAはいずれも体外からの摂取が必要な必須脂肪酸ではあるが、 α -リノレン酸やリノール酸からの生合成により一部供給される。オメガ3脂肪酸であるDHA, EPAは同じオメガ3脂肪酸である α -リノレン酸から、オメガ6脂肪酸であるARAは同じオメガ6脂肪酸であるリノール酸から体内で合成される。これらの生合成は、いずれも鎖長延長酵素 (*Elovl5: Elongation of very long chain fatty acids protein 5*) と不飽和化酵素 (*FADS1: Fatty Acid Desaturase 1, FADS2: Fatty Acid Desaturase 2*) により制御されている (図1)³⁾。なお、不飽和化酵素 (*FADS1, FADS2*) には遺伝子多型が存在しており、*FADS1* 遺伝子多型は、特定のチミン塩基がシトシン塩基に置換されることにより、TT型、

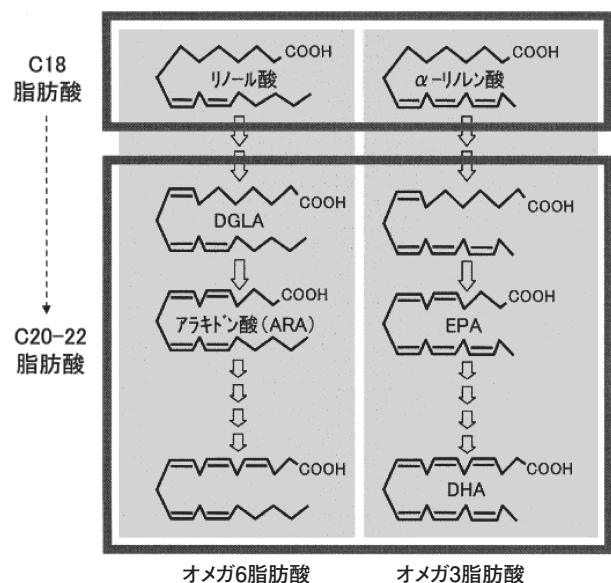


図1 必須脂肪酸の代謝経路 ※文献3より作成

DGLA, dihomo-rinolenic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosahexaenoic acid

Toshiaki SUEYASU

サントリーウエルネス株式会社生命科学研究所 研究主任
 [著者紹介] (略歴) 2011年に東京大学大学院農学生命科学研究科を修了。その後、サントリーウエルネス株式会社に入社し、現部署にて栄養研究に従事。
 [専門分野] 脂質栄養、神経科学

TC型、CC型の3種に分類される。酵素活性については、Cアレルの数に従って生合成の活性が低くなり、ARA/DGLAやARA/LAが低下することが報告されている⁴⁾。また、日本人におけるFADS1遺伝子多型は、TC型が46%、CC型が14%であることが報告されている⁵⁾。

堀口らは、DHA及びEPA摂取量がコントロールされた高齢者を対象に、赤血球及び血漿リン脂質の脂肪酸組成に及ぼす遺伝子多型の影響を検討した。その結果、FADS1のCアレルを有する者は、ARAが有意に低く、遺伝子多型の影響を強く受けることを示した。一方、DHA、EPAの血中組成に変化はなく、遺伝子多型の影響が小さいことが明らかとなった⁶⁾。

食事等で摂取された脂質は、胃及び小腸などの消化管においてモノグリセリドと遊離脂肪酸に加水分解された後、胆汁酸混合ミセルとなって小腸から吸収される。その後、小腸上皮細胞においてトリグリセリドやリン脂質などに再構成され、カイロミクロンとなってリンパ管へ放出される。再構成された脂質は、リンパ管や血管を経由して各組織に移行し、各組織でβ酸化によりアセチルCoAにまで代謝され、TCAサイクルによって水、CO₂となって体外に排出される。また、一部の脂肪酸はミクロソームにおいて炭素鎖の伸長反応及び不飽和化反応によって構造の異なる脂肪酸に変換され、生体膜の構成成分となる。生体膜の一部となった脂肪酸は、ホスホリパーゼなどの酵素によって遊離脂肪酸として切り出され、様々な生理機能を有するプロスタグランジン類やロイコトリエン類などの脂質メディエータに代謝される。近年のメタボロミクスの進歩に伴い、ARAやDHAから多様な代謝物が生成することが明らかにされつつある。例えば、ARAからは、PGE₂ (Prostaglandin E₂)等の炎症性メディエータが生成することが古くから知られていたが、近年、リポキシンや15-deoxy-Δ^{12,14}-PGJ₂ (Prostaglandin J₂)等の抗炎症作用を有するメディエータが生成することも明らかになった。DHAの代謝物としては、抗炎症作用を有するレゾルビンやプロテクチンが見出され、生理作用に関する研究が進められている。炎症反応は、起炎から収束に至る一連の生体反応と捉えることができ、前述のような代謝物群がダイナミックに変化する現象である。このように、精緻に生体恒常性が維持されているヒトにおいて、脂質メディエータの供給源である脂肪酸を摂取した場合、代謝物量がどのように変化するかは興味深いところである。角谷らは、健常成人男性を対象にARA高含有油脂を摂取させ、血漿中及び尿中のARA代謝物であるエイコサノイドの濃度を対照群と比較した結果、血漿中のARA組成は上昇するが、エイコサノイドの濃度はほとんど上昇しないことを報告している⁷⁾。

2. 加齢と脂質栄養

ヒトの組織におけるARAやDHAの存在量は器官によって異なり、組織の機能と密接に関わっている。母乳には、DHAやARAが含まれているが、これは乳幼児ではα-リノレン酸やリノール酸からDHAやARAへの変換能が低く、母乳から補給する必要があることを反映しているものと考えられる。DHAとARAを添加した調整乳を生後5日目から17週目まで与えたところ、非添加の場合と比較して、18か月目の精神発達指標（記憶、単純な問題の解決力、言語能力）が有意に高値を示すことが報告されており、乳幼児の脳の発達において、DHAやARAの摂取が重要であると考えられている⁸⁾。このような研究成果を反映し、現在多くの乳児用調整乳において、DHAやARAが添加されている。

また、脳は脂質を多く含む器官であるが、そのうち最も多く含まれるリン脂質は、脂質の20~25%を占めることが示されている⁹⁾。DHAやARAは主にリン脂質の構成脂肪酸として存在しており、脳機能の発現において重要な役割を果たしているものと考えられる。脳内のDHAやARAは加齢により減少することが報告されており¹⁰⁾¹¹⁾、これが加齢に伴う脳機能の低下の一因であると考えられている。

加齢に伴うDHAやARAの脳内量低下の要因として、生合成能力の低下が挙げられる。佐々木らは、若年者(25-34歳)と高齢者(65-74歳)に[U-¹³C]リノール酸を投与し、¹³C-ARAの血漿中濃度を14日間モニターすることで、ARA生合成能の加齢影響を検討した¹²⁾。その結果、Cアレルを保有する若年者における、14日目までの曲線下面積は、2,782 ng/mL・時であった。一方で、高齢者では、2,263 ng/mL・時であり、Cアレル保有者において、若年者と比較して高齢者ではARA生合成能が32%減少することが示された。

脳内の脂肪酸組成に影響する因子としては、生合成能以外にも、脳内への移行率や代謝等、複数の要因が考えられ、加齢によるDHAやARAの脳内量低下のメカニズム解明にはさらなる研究が必要である。

3. DHA, EPA, ARA 摂取と認知機能

DHA, EPA, ARA摂取の認知機能への影響については、複数の介入研究が行われている。例えば、DHA 900 mg/日の24週間摂取が高齢者の記憶機能を改善することが報告されている¹³⁾。また、石倉らは、ARA高含有油脂(ARAとして240 mg/日)を1か月間摂取させるプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験を実施した¹⁴⁾。評価指標はオドボール課題時の事象関連電位(P300)潜時と振幅を用いた。P300の潜時は脳内の情報処理速度、振幅は集中力の指標とされており、加齢による潜時の延長及

表1 各群のP300潜時 (msec) と振幅 (μV) ※文献16より作成

P300	Placebo group (n = 39)			LCPUFA group (n = 30)		
	Baseline	4 weeks	Δ	Baseline	4 weeks	Δ
Latency	331.9 \pm 6.1	345.5 \pm 5.3 [#]	13.6 \pm 4.2	339.9 \pm 6.1	338.2 \pm 5.7	-1.8 \pm 4.1*
Amplitude	10.7 \pm 0.7	10.2 \pm 0.8	-0.5 \pm 0.4	8.9 \pm 0.5	9.2 \pm 0.7	0.3 \pm 0.6

平均値 \pm 標準誤差. ベースラインのP300潜時と振幅に群間で有意な差は見出されなかった (対応のない student の t 検定).

* $p < 0.05$ vs. プラセボ群 (対応のない student の t 検定).

[#] $p < 0.01$ vs. ベースライン (対応のある student の t 検定).

LCPUFA group; DHA, EPA, ARA 含有食品摂取群.

び振幅の減少が知られているが, ARA 高含有油脂の摂取により, P300の潜時が短縮し, 振幅が増大することを報告している. また, 小長井らはリン脂質体のDHAやEPAを豊富に含むクリルオイルを1g/日で12週間摂取させた試験において, 高齢者のP300潜時が有意に改善することを報告している¹⁵⁾. さらに得田らは, 1日あたり, DHA 300 mg, EPA 100 mg, ARA 120 mg を組み合わせて, 4週間摂取させるプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施し, プラセボ群と比較して, DHA, EPA, ARA 含有食品摂取群でP300潜時の摂取前後での変化量が有意に小さくなることを見出し, これらの脂肪酸摂取のP300潜時に対する有効性が示唆されている (表1)¹⁶⁾.

また, DHA, EPA, ARA 摂取と認知機能との関連を報告したいくつかの観察研究もある. DHA, EPA に関しては, いくつかの研究でその摂取量と認知機能が正に相関することが報告されている^{17)~21)}. ARA に関しては, 日本人を対象とした研究において, その摂取量と2年後の認知機能低下リスクが負に相関すること, さらに前頭皮質体積の減少量と負に相関することが報告されている²²⁾.

このようにいくつかの介入研究, 観察研究から, DHA, EPA, ARA の認知機能に対する有効性の解明が進んでいる.

4. DHA, EPA, ARA 摂取と情動機能

DHA, EPA 摂取と情動機能との関連について, Grosso らは, DHA, EPA の摂取がうつ病のリスクを低減することをメタアナリシスにより報告している²³⁾. また, DHA 300 mg, EPA 100 mg, ARA 120 mg を組み合わせて, 4週間摂取させることにより, POMS (Profile of Mood States) の活気スコアが改善することも, 日本人を対象とした研究において報告されている²⁴⁾. また, 堀川らは, 40歳以上の地域住民 (男性1170名, 女性1165名) を約8年間追跡したデータをもとに, DHA, EPA 摂取量とうつ傾向リスクとの関連を解析した²⁵⁾. うつ傾向の評価には, 抑うつ状態自己評価尺度 (CES-D) の質問票を, DHA, EPA の摂取量の評価には, 3日間の食事秤量記録調査を

用いた. 解析の結果, DHA, EPA ともにその摂取量の増加が, 抑うつリスクの低下に寄与することを見出している. このようにいくつかの介入研究, 観察研究から, DHA, EPA, ARA の情動機能に対する有効性の解明が進んできている.

5. DHA, EPA, ARA 摂取と生活習慣の組み合わせ

脳機能の中でも特に認知機能の維持という観点から, 近年, 単一因子の介入よりも多因子の生活習慣への介入の必要性が注目されている. Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) 研究では, 2年間の多因子介入 (中強度の運動, 栄養介入, 認知トレーニング, 血管モニタリング) により, 高齢者の認知機能低下リスクが31%低下したことを報告している²⁶⁾. この研究結果を受け, 日本版のFINGER 研究として, Japan-multimodal intervention Trial for prevention of dementia (J-MINT) と呼ばれる多因子介入研究も進められている. その他にも, Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT) と呼ばれる, 運動, DHA, EPA 補給, 認知トレーニングによる3年間の多因子介入研究も報告されている²⁷⁾. MAPT 研究においては, 全体解析では認知機能に有意な影響は見出されていないが, non-フレイルの被験者と比較して pre-フレイルの被験者の方が介入前後での Trail Making Test を指標とした注意機能の改善幅が大きい傾向が見出されている²⁸⁾.

脂質栄養研究においても脂肪酸摂取に加えて, 運動や知的活動といった栄養以外の因子との組み合わせが認知機能に与える影響に関して, いくつかの報告がある. 得田らの研究では, 運動習慣がなく物忘れを訴える男女 (60~79歳) を対象とした介入研究において, DHA, EPA, ARA 摂取と運動との組み合わせが認知機能に与える影響が検討された²⁹⁾. 対象者を「運動なし+プラセボ食品」, 「運動あり+プラセボ食品」, 「運動あり+DHA, EPA, ARA 含有食品」の3つのグループに分け, それぞれ運動および食品の摂取を2週間実施し, 認知機能への影響を評価した. なお, 各成分の1日当たりの摂取量は,

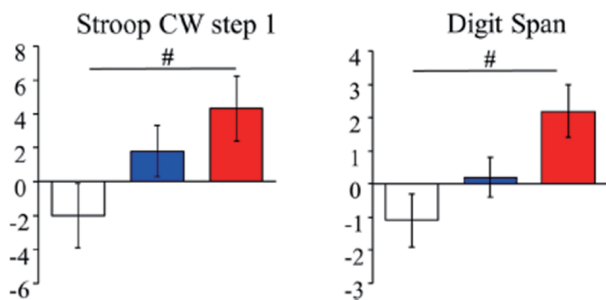


図2 骨格筋量指数が低めの被験者におけるベースライン調整後神経心理テストスコア変化量 ※文献29より作成
骨格筋量指数が低め（サルコペニアカットオフ値未満）の被験者における「運動なし+プラセボ食品」群（白）、「運動あり+プラセボ食品」群（青）、「運動あり+DHA, EPA, ARA含有食品」群（赤）の注意機能（Stroop Colour Word step1）（A）、作業記憶（Digit Span）（B）のスコアを記した。「運動あり+DHA, EPA, ARA含有食品」群の注意機能（Stroop Colour Word step1）、作業記憶（Digit Span）の変化量が「運動なし+プラセボ食品」群と比較して有意に大きな値を示した。なお、n数は「運動なし+プラセボ食品」群が8名、「運動あり+プラセボ食品」群が12名、「運動あり+DHA, EPA, ARA含有食品」群が8名、数値は平均値±標準誤差、検定はDunnettの検定（vs.「運動あり+プラセボ食品」群、 $^{\#}p<0.05$ ）である。

DHA 300 mg, EPA 100 mg, ARA 120 mgである。また、運動介入の内容としては、1週間あたり150分間の筋力トレーニングと、有酸素運動を組合せた運動を実施した。介入の結果、サルコペニア傾向のある集団でのサブグループ解析において、「運動あり+DHA, EPA, ARA含有食品」のグループの注意機能（Stroop Colour-Word step1）と作業記憶（Digit Span）が「運動なし+プラセボ食品」のグループと比べて改善したことを報告している。一方で、「運動あり+プラセボ食品」のグループでは改善は見出されていない（図2）。以上のことから、サルコペニアの傾向がある高齢者において、運動単独よりも「運動」と「DHA, EPA, ARA摂取」の組合せが注意機能や作業記憶に対して有効である可能性が見出された。

また、堀川らは、60歳以上の地域住民（男性256名、女性261名）を約4年間追跡したデータをもとに、認知機能低下に対する知的活動頻度とDHA, EPA, ARA摂取の組み合わせの影響を解析した³⁰。その結果、知的活動の1つである芸術鑑賞について、DHA, EPA, ARAの合計摂取量との有意な交互作用が認められた。DHA単独、ARA単独の摂取量に関しても同様に、芸術鑑賞との有意な交互作用が認められた。さらに、DHA, EPA, ARAの合計摂取量、芸術鑑賞頻度をそれぞれ2分位に分けた場合、摂取量が多く、芸術鑑賞頻度が高い組み合わせでは、摂取量が少なく、芸術鑑賞頻度が低い組み合わせよりも、認知機能低下のリスクが低下（OR=0.25【95%信頼区

間、0.11-0.56】）することが見出されており、「芸術鑑賞」と「DHA, EPA, ARA摂取」の組合せが認知機能低下を予防する可能性が見出された。

このように脂質栄養研究においても、運動や知的活動等、他の因子との組み合わせに関する研究は進みつつあるが、現時点での研究数は少なく、組み合わせに関する有用性の解明には、今後の研究が待たれる。

6. おわりに

本稿では、DHA, EPA, ARA摂取の高齢者の脳機能への影響に関する研究を中心に紹介した。オメガ3脂肪酸であるDHA, EPA摂取の影響とオメガ6脂肪酸であるARA摂取の影響を独立して検討した研究は複数存在するものの、DHA, EPAとARAの摂取バランスが脳機能へ与える影響を検討した研究は少ない。DHA, EPAとARAは生体内で相互に影響しながら生理機能を発揮すると考えられているが、それらのベストバランスは未解明な状況である。今後、両者を組み合わせた研究を進めることにより、それらのバランスの影響の解明が期待される。また、脂質栄養以外の観点での介入因子とこれらの脂肪酸摂取との組み合わせが脳機能へ与える影響を解明していくことで、DHA, EPA, ARAの持つ機能をこれまで以上に引き出すことも可能になるかもしれない。脂質栄養の脳の健康への寄与という観点から、このような多因子研究の進展も必要と考えられる。

文 献

- 1) Otsuka, R.; Kato, Y.; Imai, T.; Ando, F.; Shimokata, H. Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79. *Lipids*. 2013, Vol. 48, 719-727.
- 2) Kawabata, T.; Hirota, S.; Hirayama, T.; Adachi, N.; Hagiwara, C.; Iwama, N.; Kamachi, K.; Araki, E.; Kawashima, H.; Kiso, Y. Age-related changes of dietary intake and blood eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and arachidonic acid levels in Japanese men and women. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids*. 2011, Vol. 84, 131-137.
- 3) Kawashima, H. Effects of arachidonic acid-supplementation on brain function. *Oleoscience*. 2009, Vol. 9, 433-441.
- 4) Merino, D. M.; Johnston, H.; Clarke, S.; Roke, K.; Nielsen, D.; Badawi, A.; El-Sohemy, A.; Ma, D. W. L.; Mutch, D. M. Polymorphisms in FADS1 and FADS2 alter desaturase activity in young Caucasian and Asian adults. *Mol. Genet. Metab*. 2011, Vol. 103, 171-178.
- 5) Nakayama, K.; Bayasgalan, T.; Tazoe, F.; Yanagisawa, Y.; Gotoh, T.; Yamanaka, K.; Ogawa, A.; Munkhtulga, L.; Chimedregze, U.; Kagawa, Y.; Ishibashi, S.; Iwamoto, S.

- A single nucleotide polymorphism in the FADS1/FADS2 gene is associated with plasma lipid profiles in two genetically similar Asian ethnic groups with distinctive differences in lifestyle. *Hum. Genet.* 2010, Vol. 127, 685–690.
- 6) Horiguchi, S.; Nakayama, K.; Iwamoto, S.; Ishijima, A.; Minezaki, T.; Baba, M.; Kontai, Y.; Horikawa, C.; Kawashima, H.; Shibata, H.; Kagawa, Y.; Kawabata, T. Associations between a fatty acid desaturase gene polymorphism and blood arachidonic acid compositions in Japanese elderly. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids.* 2016, Vol. 105, 9–14.
 - 7) Kakutani, S.; Ishikura, Y.; Tateishi, N.; Horikawa, C.; Tokuda, H.; Kontani, M.; Kawashima, H.; Sakakibara, Y.; Kiso, Y.; Shibata, H.; Morita, I. Supplementation of arachidonic acid-enriched oil increases arachidonic acid contents in plasma phospholipids, but does not increase their metabolites and clinical parameters in Japanese healthy elderly individuals: A randomized controlled study. *Lipids Health Dis.* 2011, Vol. 10, 1–12.
 - 8) Birch, E. E.; Garfield, S.; Hoffman, D. R.; Uauy, R.; Birch, D. G. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev. Med. Child Neurol.* 2000, Vol. 42, 174–181.
 - 9) 日本生化学会編. 生化学データブック. 東京化学同人, 1979, 1801.
 - 10) Söderberg, M.; Edlund, C.; Kristensson, K.; Dallner, G. Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids.* 1991, Vol. 26, 421–425.
 - 11) McNamara, R. K.; Liu, Y.; Jandacek, R.; Rider, T.; Tso, P. The aging human orbitofrontal cortex: Decreasing polyunsaturated fatty acid composition and associated increases in lipogenic gene expression and stearoyl-CoA desaturase activity. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids.* 2008, Vol. 78, 293–304.
 - 12) Sasaki, H.; Sueyasu, T.; Tokuda, H.; Ito, M.; Kaneda, Y.; Rogi, T.; Kawashima, H.; Horiguchi, S.; Kawabata, T.; Shibata, H. Aging and FADS1 polymorphisms decrease the biosynthetic capacity of long-chain PUFAs: A human trial using [U-13C] linoleic acid. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids.* 2019, Vol. 148, 1–8.
 - 13) Yurko-Mauro, K.; McCarthy, D.; Rom, D.; Nelson, E. B.; Ryan, A. S.; Blackwell, A.; Salem, N.; Stedman, M. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimer's Dement.* 2010, Vol. 6, 456–464.
 - 14) Ishikura, Y.; Ikeda, G.; Akimoto, K.; Hata, M.; Kusumoto, A.; Kidokoro, A.; Kontani, M.; Kawashima, H.; Kiso, Y.; Koga, Y. Arachidonic acid supplementation decreases p300 latency and increases p300 amplitude of event-related potentials in healthy elderly men. *Neuropsychobiology.* 2009, Vol. 60, 73–79.
 - 15) Konagai, C.; Yanagimoto, K.; Hayamizu, K.; Li, H.; Tsuji, T.; Koga, Y. Effects of krill oil containing n-3 polyunsaturated fatty acids in phospholipid form on human brain function: A randomized controlled trial in healthy elderly volunteers. *Clin. Interv. Aging.* 2013, Vol. 8, 1247–1257.
 - 16) Tokuda, H.; Sueyasu, T.; Kontani, M.; Kawashima, H.; Shibata, H.; Koga, Y. Low doses of long-chain polyunsaturated fatty acids affect cognitive function in elderly Japanese men: A randomized controlled trial. *J. Oleo Sci.* 2015, Vol. 64, 633–644.
 - 17) Daiello, L. A.; Gongvatana, A.; Dunsiger, S.; Cohen, R. A.; Ott, B. R. Association of fish oil supplement use with preservation of brain volume and cognitive function. *Alzheimer's Dement.* 2015, Vol. 11, 226–235.
 - 18) Titova, O. E.; Sjögren, P.; Brooks, S. J.; Kullberg, J.; Ax, E.; Kilander, L.; Riserus, U.; Cederholm, T.; Larsson, E. M.; Johansson, L.; Ahlström, H.; Lind, L.; Schiöth, H. B.; Benedict, C. Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids is linked to gray matter volume and cognitive function in elderly. *Age (Omaha).* 2013, Vol. 35, 1495–1505.
 - 19) Gao, Q.; Niti, M.; Feng, L.; Yap, K. B.; Ng, T. P. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements and cognitive decline: Singapore longitudinal aging studies. *J. Nutr. Heal. Aging.* 2011, Vol. 15, 32–35.
 - 20) Van Gelder, B. M.; Tijhuis, M.; Kalmijn, S.; Kromhout, D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: The Zutphen Elderly Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, Vol. 85, 1142–1147.
 - 21) Beydoun, M. A.; Kaufman, J. S.; Sloane, P. O.; Heiss, G.; Ibrahim, J. n-3 fatty acids, hypertension and risk of cognitive decline among older adults in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Public Health Nutr.* 2008, Vol. 11, 17–29.
 - 22) Tokuda, H.; Horikawa, C.; Nishita, Y.; Nakamura, A.; Kato, T.; Kaneda, Y.; Obata, H.; Rogi, T.; Nakai, M.; Shimokata, H.; Otsuka, R. The association between long-chain polyunsaturated fatty acid intake and changes in brain volumes among older community-dwelling Japanese people. *Neurobiol. Aging.* 2022, Vol. 117, 179–188.
 - 23) Grosso, G.; Micek, A.; Marventano, S.; Castellano, S.; Mistretta, A.; Pajak, A.; Galvano, F. Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Affect. Disord.* 2016, Vol. 205, 269–281.
 - 24) Tokuda, H.; Sueyasu, T.; Kawashima, H.; Shibata, H.;

- Koga, Y. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation improves mood in elderly Japanese men. *J. Oleo Sci.* 2017, Vol. 66, 713-721.
- 25) Horikawa, C.; Otsuka, R.; Kato, Y.; Nishita, Y.; Tange, C.; Rogi, T.; Kawashima, H.; Shibata, H.; Ando, F.; Shimokata, H. Longitudinal association between n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake and depressive symptoms: A population-based cohort study in Japan. *Nutrients.* 2018, Vol. 10, 1655.
- 26) Ngandu, T.; Lehtisalo, J.; Solomon, A.; Levälähti, E.; Ahtiluoto, S.; Antikainen, R.; Bäckman, L.; Hänninen, T.; Jula, A.; Laatikainen, T.; Lindström, J.; Mangialasche, F.; Pajanen, T.; Pajala, S.; Peltonen, M.; Rauramaa, R.; Stigsdotter-Neely, A.; Strandberg, T.; Tuomilehto, J.; Soininen, H.; Kivipelto, M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2015, Vol. 385, 2255-2263.
- 27) Andrieu, S.; Guyonnet, S.; Coley, N.; Cantet, C.; Bonnefoy, M.; Bordes, S.; Bories, L.; Cufi, M. N.; Dantoine, T.; Dartigues, J. F.; Desclaux, F.; Gabelle, A.; Gasnier, Y.; Pesce, A.; Sudres, K.; Touchon, J.; Robert, P.; Rouaud, O.; Legrand, P.; Payoux, P.; Caubere, J. P.; Weiner, M.; Carrié, I.; Ousset, P. J.; Vellas, B.; MAPT Study Group. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017, Vol. 16, 377-389.
- 28) Tabue-Teguo, M.; Barreto de Souza, P.; Cantet, C.; Andrieu, S.; Simo, N.; Fougère, B.; Dartigues, J. F.; Vellas, B. Effect of multidomain intervention, omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation or their combination on cognitive function in non-demented older adults according to frail status: Results from the MAPT study. *J. Nutr. Heal. Aging.* 2018, Vol. 22, 923-927.
- 29) Tokuda, H.; Ito, M.; Sueyasu, T.; Sasaki, H.; Morita, S.; Kaneda, Y.; Rogi, T.; Kondo, S.; Kouzaki, M.; Tsukiura, T.; Shibata, H. Effects of combining exercise with long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in the elderly: A randomised controlled trial. *Sci. Rep.* 2020, Vol. 10, 1-12.
- 30) Horikawa, C.; Otsuka, R.; Nishita, Y.; Tange, C.; Kato, Y.; Tanaka, T.; Rogi, T.; Shibata, H.; Ando, F.; Shimokata, H. Interaction between cognitive leisure activity and long-chain polyunsaturated fatty acid intake on global cognitive decline in a Japanese longitudinal cohort study: National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging. *BMC Geriatr.* 2021, Vol. 21, 1-12.