

# 多価不飽和脂肪酸 (PUFAs) に関連した研究

## 全般 general

2017

Chan PT, Matanjun P. Chemical composition and physicochemical properties of tropical red seaweed, *Gracilaria changii*. *Food Chem.* 2017 Apr 15;221:302-310. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.10.066.

- 凍結乾燥させた *Gracilaria changii* の一般組成、ミネラル、ビタミン、カロテノイド、アミノ酸、脂肪酸組成およびいくつかの物理化学特性について検討した。
- この海藻は食物繊維が多く (64.74±0.82%)、脂肪と Na/K 比が低いことが明らかになった (それぞれ、0.30±0.02%、0.12±0.02)。総アミノ酸含量は 91.90±7.70 で、主要な必須アミノ酸 (55.87±2.15 mg/g) は FAO/WHO の所要量に匹敵するものであった。
- 脂肪酸プロファイルは多価不飽和脂肪酸、とりわけドコサヘキサエン酸 (48.36±6.76%) が優勢であり、 $\omega 6/\omega 3$  比、動脈硬化指数および血栓形成指数の低下をもたらしている。この海藻の物理化学的特性、すなわち保水性と膨潤性は何種類かの食物繊維豊富製品に匹敵するものであった。
- 本研究は *Gracilaria changii* はヒトが消費する機能性食品の栄養価と食感を改善する成分として利用できる可能性を示唆している。

キーワード：アミノ酸、食物繊維、脂肪酸、ミネラル、海藻、保水性

2001

Trautwein EA. n-3 fatty acids - physiological and technical aspects for their use in food. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2001;103:45-55.

- $\omega$ -6 及び  $\omega$ -3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) は、固有の生理学的機能を有し、適切な成長と発達に欠かすことができないことから、栄養学的に重要視されている。過去 30 年の間、特に  $\omega$ -3 脂肪酸 (公式には n-3 脂肪酸) が潜在的に有する健康効果において高い関心が見られた。これは主として、グリーンランドのイヌイットが脂肪とコレステロールの多い伝統的な食事を摂っているにもかかわらず、冠動脈性心疾患の罹患率が低値であるという疫学的発見に端を発している。この現象についての妥当な説明として、海洋を起源とする長鎖 n-3 PUFA の高摂取があげられた。この所見は、世界中の n-3 PUFA 研究に刺激を与えた。
- このように高まった関心が、予防と治療において、魚、魚油、あるいは特定の n-3 脂肪酸としてエイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸の摂取が果たしうる役割を検討する多数の疫学調査、動物実験、及び臨床試験の実施を結果的にもたらした。
- これらの研究から得られた結果を合わせると、n-3 脂肪酸はある種の疾患、すなわち心血管疾患、幾つかの種類の癌、及び免疫炎症性成分による疾患の発生における有益な因子であり、また成長を続ける胎児及び幼児の脳・神経の発達においても役割を果たしている可能性が示唆される。
- 今日では、n-3 脂肪酸は重要な脂肪酸で、ヒトの疾患、とりわけ心血管疾患の改善と予防において役割を果たしていることについてほとんど疑いの余地はない。

キーワード：n-3 PUFA、予防、治療

Holub BJ. Docosahexaenoic Acid in Human Health. In Shahidi F, Finley JW, eds. *Omega-3 Fatty Acids: Chemistry, Nutrition, and Health Effects.* American Chemical Society, Washington, DC, 2001;54-65.

- ドコサヘキサエン酸 (DHA, 22:6n-3) は、今や脳 (神経機能) と網膜 (視力) にとって生理学上欠かすことのできない栄養素であると認識されている。
- DHA は、魚・魚油、水生哺乳動物、藻類などをはじめとする水生生物には存在するが、一般の植物性供給源や食用の植物油には存在しない。肝臓や他の組織における不飽和化と延長の反応による食事性の  $\alpha$ -リノレン酸 (LNA, 18:3n-3) から DHA への代謝変換には限りがあるため、あらかじめ得られた食事性の DHA が、種々の慢性疾患に対する防護作用を含む生物学的能力を最大限に引き出す最適レベルを確保するために重要な栄養素として考えられるようになった。
- 食事性の DHA には、血漿中のトリグリセリド濃度低下を含む関連した危険因子を有利に減弱させるだけでなく、心血管疾患 (罹患率と死亡率) から防護する可能性があることを疫学調査と介入試験が示している。実験的な研究に基づいた DHA の抗不整脈の可能性を裏付ける証拠から、魚や魚油の消費がもたらす明らかな心臓の保護作用は食事由来の DHA の摂取による心臓組織の強化によるものであると、ある程度考えられるようになった。
- 母乳中の DHA 濃度が最適レベルを下回っている授乳期の女性だけでなく、完全菜食主義者 (vegan) もまた、DHA の生理学的レベル低下に関するリスクが高い。(EPA を欠いた) DHA を用いた比較介入試験の数は今のところ非常に限られてはいるが、さまざまな神経学的あるいは行動上の障害のある患者における種々の測定結果から、DHA の濃度低下が明らかにされてきている。DHA 補充による比較介入試験は、大学生の精神的なストレスによって引き起された極めて攻撃的な行動における有益性を示している。(EPA を欠いた) DHA の補充を用いた比較臨床試験が必要とされており、ヒトの健康状態の指標、及び慢性疾患とそれに関連する危険因子の減少に関する種々の研究において、DHA と EPA を含有する魚・魚油とは別に、DHA 自体の可能性を直接評価するための多くの試験が現在進行中である。
- DHA のニュートラシューティカル用製剤への利用とそれらの広範な種類の機能性食品への取り込みは、さまざまな形態における食事性の DHA の消費増加と関連した健康有益性の証拠の蓄積を考えると、次ぎの 10 年のうちに市場における製品の数と入手機会は劇的に増大することが予想される。

キーワード：DHA、介入試験、臨床試験

1994

Mantzioris E, James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary substitution with an alpha-linolenic acid-rich vegetable oil increases eicosapentaenoic acid concentrations in tissues. *Am J Clin Nutr.* 1994 Jun;59(6):1304-9.

- 30 人の健康男性志願者をランダムに 2 種類の食事療法群に割り付けた。アマニ群 (n=15) では、アマニ油および  $\alpha$ -リノレン酸 ( $\alpha$ -LA ; 18:3 n-3) 高含有スプレッドを用いた高  $\alpha$ -LA・低リノール酸 (LA ; 18:2 n-6) 食を維持した。コントロール群 (n=15) では、西洋型食事を典型的に表した高 LA・低  $\alpha$ -LA 食を維持した。
- 両群とも各々の食事を 4 週間維持し、次の 4 週間ではさらにトリグリセリド型の魚油 [エイコサペンタエン酸 (EPA ; 20:5 n-3) 1.62 g/日、ドコサヘキサエン酸 (DHA ; 22:6 n-3) 1.08 g/日] を食事に補給した。
- アマニ油含有食では、血漿リン脂質、コレステリルエステルおよびトリグリセリドの画分で  $\alpha$ -LA 濃度が 8 倍上昇した。また、好中球のリン脂質における  $\alpha$ -LA 濃度は 50% 上昇した。EPA 濃度は血漿脂質画分および好中球リン脂質において 2.5 倍上昇した。魚油の補給後、EPA 濃度は並行して両食事群で上昇を示したが、血漿脂質画分および好中球リン脂質においてはアマニ群のほうがより高い値を示していた。
- 得られた結果は、 $\alpha$ -LA に含む植物油が家庭内環境で (LA レベルが低いバググランド食との併用で) 魚油の補給に匹敵する濃度まで組織中の EPA を上昇させるために用いることができることを示している。

キーワード：アマニ油、 $\alpha$ -リノレン酸、魚油、EPA

## 脳・心血管系の健康 cerebro-cardiovascular health

2016

Liu L, Hu Q, Wu H, Xue Y, Cai L, Fang M, Liu Z, Yao P, Wu Y, Gong Z. Protective role of n6/n3 PUFA supplementation with varying DHA/EPA ratios against atherosclerosis in mice. *J Nutr Biochem*. 2016 Jun;32:171-80. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.02.010.

- n-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の心血管疾患に及ぼす影響については議論の余地がある。我々は最近、種々の比のドコサヘキサエン酸 (DHA) とエイコサペンタエン酸 (EPA) が高脂肪誘発アテローム性動脈硬化に及ぼす影響を調査した。
- アポリポタンパク質 E 欠損 [apoE(-/-)] マウスモデルの高脂肪食 (HFD) を部分的に魚・藻類油 (DHA/EPA 比 2:1、1:1 および 1:2) またはリノール酸と $\alpha$ -リノレン酸 (n6/n3 比 4:1) に富む植物油に置き換えた
- PUFA の補給は動脈硬化巣面積、血清脂質プロファイル、炎症反応、大動脈の ROS 産生、炎症誘発性因子およびスカベンジャー受容体発現を HFD 群におけるそれらと比べて有意に減少させた。しかしながら、植物油は血清 HDL コレステロールレベル、大動脈の ABCA1、ABCG1 および LAL mRNA 発現、ならびに CD36 および LOC-1 タンパク質発現に有意な影響を及ぼさなかった。植物油処置群と比較して、DHA/EPA 比 1:1 の群で動脈硬化巣面積縮小、血清 HDL コレステロールレベル上昇および CD36 と MSR-1 mRNA 発現の低下が、DHA/EPA 比 2:1 の群で血清総コレステロール、LDL コレステロール、TNF- $\alpha$ 、および大動脈 ROC のレベル低下が認められた。
- 我々の研究は動物由来の n-3 PUFA が植物由来の n-3 PUFA より強力なアテローム形成抑制作用のあることを示唆している。DHA の割合の高い DHA/EPA かつ 4:1 の比の n6/n3 の補給は血清中「悪玉コレステロール」の減少に有益であり、また 1:1 の比の DHA/EPA かつ 4:1 の比の n6/n3 の補給では血清中「善玉コレステロール」の改善と酸化 LDL の取り込み抑制に有益であることが明らかになった。
- 我々が得た結果は、食事において適正な DHA/EPA 比を得ることに加えて、n6/n3 比を 4:1 に到達させることが重要であることを示唆している。

キーワード：n-3 PUFA、アテローム性動脈硬化、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、 $\alpha$ -リノレン酸、DHA/EPA 比

2015

Ursoniu S, Sahebkar A, Andrica F, Serban C, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of flaxseed supplements on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2015 May 29. pii: S0261-5614(15)00144-2. doi: 10.1016/j.clnu.2015.05.012.

- 多くの実験および臨床試験からアマニが強力な降圧剤である可能性が示唆されているが、アマニの補給が血圧 (BP) に及ぼす効果に関するエビデンスについては十分な確証が得られていない。
- 本研究の目的はアマニ補給が血圧に及ぼす影響について文献のシステマティックレビューおよび入手可能なランダム化比較試験 (RCTs) のメタ解析により評価することにある。
- 文献検索には PUBMED、Cochrane Library、Scopus および EMBAS を含み、2015 年 2 月までにアマニ補給が血圧に及ぼす影響を調査した RCTs を特定した。効果サイズは加重平均差 (WMD) と 95% 信頼区間 (CI) で表した。
- 15 の試験 (19 の治療群を含む)、1,302 人の参加者を本メタ解析の対象とした。変量効果モデルでのメタ解析から、アマニ製品補給後の収縮期血圧 (SBP) (WMD: -2.85 mmHg, 95%CI: -5.37~-0.33, p=0.027) と拡張期血圧 (DBP) (WMD: -2.39 mmHg, 95%CI: -3.78~-0.99, p=0.001) の両方で有意な低下が示唆された。研究を期間に従って層別化したとき、継続期間が 12 週間未満の研究のサブセット (WMD: -1.60 mmHg, 95%CI: -5.44~-2.24, p=0.413, および -1.74 mmHg, 95%CI: -4.41~-0.93, p=0.202) に対して 12 週間以上の研究のサブセット (WMD: -3.10 mmHg, 95%CI: -6.46~-0.27, p=0.072, および -2.62 mmHg, 95%CI: -4.39~-0.86, p=0.003) において SBP と DBP の両方でさらに大きな効果が認められた。
- アマニの補給タイプが BP に及ぼす影響を評価するためにもう一つのサブグループ解析を実施した。SBP の低下はアマニのパウダー (WMD: -1.81 mmHg, 95%CI: -2.03~-1.59, p<0.001) で有意となり、オイル (WMD: -4.62 mmHg, 95%CI: -11.86~-2.62, p=0.211) およびリグナン抽出物 (WMD: 0.28 mmHg, 95%CI: -3.49~-4.04, p=0.885) では有意にならなかった。しかしながら、DBP はパウダーおよびオイルの製剤で有意に低下したが (WMD: -1.28 mmHg, 95%CI: -2.44~-0.11, p=0.031, および -4.10 mmHg, 95%CI: -6.81~-1.39, p=0.003)、リグナン抽出物では有意な低下は認められなかった (WMD: -1.78 mmHg, 95%CI: -4.28~-0.72, p=0.162)。
- RCTs を対象とした本メタ解析から、種々のアマニ製品による補給後に SBP と DBP の両方で有意な低下が明らかになった。

キーワード：動脈性高血圧、アマニ、*Linum usitatissimum*、メタ解析、システマティックレビュー

Khalesi S, Irwin C, Schubert M. Flaxseed consumption may reduce blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Nutr*. 2015 Apr;145(4):758-65. doi: 10.3945/jn.114.205302.

- 血圧上昇は心血管疾患および他の慢性疾患のリスクと明らかに関連する主要な健康上の負担となっている。アマニは  $\alpha$ -リノレン酸、リグナンおよび繊維に富む食源性供給源であり、血圧に関するいくつかの健康上の利点が報告されている。本研究の目的はアマニの消費が血圧に及ぼす影響を明確化することにある。さらに、ベースライン血圧、アマニ補給のタイプおよび期間が血圧に及ぼす影響を調査した。
- PubMed (MEDLINE)、Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL Database) および Cochrane Library (Central) を用いて 2014 年 7 月まで被験者の習慣的食事にアマニまたはその抽出物 (すなわち、オイル、リグナン、繊維) を 2 週間以上補給した研究を検索した。合計 11 件の研究 (試験数 14) を分析対象とした。変量効果モデルによるメタ解析を血圧の平均差について行った。
- 結果から、アマニ補給は収縮期血圧 (-1.77 mm Hg; 95% CI: -3.45~-0.09 mm Hg; p=0.04) と拡張期血圧 (-1.58 mm Hg; 95% CI: -2.64~-0.52 mm Hg; p=0.003) を低下させることが明らかになった。これらの結果は参加者のさらに高いベースライン血圧 ( $\geq 130$  mm Hg) 分類でも影響を受けなかった。拡張期血圧の改善がホウルのアマニ消費 (-1.93 mm Hg; 95% CI: -3.65~-0.21 mm Hg; p<0.05) および 12 週間以上の消費期間 (-2.17 mm Hg; 95% CI: -3.44~-0.89 mm Hg; p<0.05) のサブグループ解析で認められた。
- 今回のメタ解析から、アマニの消費には血圧をわずかに低下させる可能性のあることが示唆された。アマニの血圧低下 (とりわけ拡張期血圧) における有益性は、アマニをホウル whole seed で 12 週間以上消費したときに高まる可能性がある。

キーワード：アマニ、血圧、メタ解析、システマティックレビュー

Edel AL, Rodriguez-Leyva D, Maddaford TG, Caligiuri SP, Austria JA, Weighell W, Guzman R, Aliani M, Pierce GN. Dietary flaxseed independently lowers circulating cholesterol and lowers it beyond the effects of cholesterol-lowering medications alone in patients with

**peripheral artery disease. J Nutr. 2015 Apr;145(4):749-57. doi: 10.3945/jn.114.204594.**

- 食事性アマニは軽度の心血管疾患（CVD）のバイオマーカーを伴う健康被験者におけるコレステロールを低下させることが明らかにされている。本研究の目的は、臨床的に有意なCVDのある患者集団、および主としてスタチン系のコレステロール降下剤（CLMs）による治療を受けている患者集団を対象に、食事性アマニが血漿コレステロールに及ぼす影響を調査することにある。
- この二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験において、末梢動脈疾患（PAD）の患者集団を対象に、30 g の粉碎したアマニ [粉碎アマニ（FX）群；n=58] または 30 g の全粒小麦 [プラセボ（PL）群；n=52] のいずれかを含有する食品を補充した食事の 12 か月間の摂取が及ぼす影響について検討した。血漿脂質を 0、1、6 および 12 か月めに測定した。
- PAD 患者における食事性アマニは試験 1 か月目で早くも循環 LDL コレステロールを 15%減少させた（ $p=0.05$ ）。FX 群における濃度は（ $2.1\pm 0.10$  mmol/L）6 か月目で PL 群（ $2.5\pm 0.2$  mmol/L）より低くなる傾向を示したが（ $p=0.12$ ）、12 か月目ではその傾向は認められなかった（ $p=0.33$ ）。
- 総コレステロールもまた FX 群で PL 群よりも低下する傾向が 1 か月目（11%、 $p=0.05$ ）と 6 か月目（11%、 $p=0.07$ ）で認められたが、12 か月目（ $p=0.24$ ）では認められなかった。アマニと CLM を摂取したサブグループの患者では（ $n=36$ ）、LDL コレステロール濃度がベースライン時と比べて 12 か月後に  $8.5\pm 3.0\%$  低下した。これは最終濃度が  $2.2\pm 0.1$  mmol/L まで  $3.0\pm 4.4\%$  上昇した（ $p=0.030$ ）PL+CLM サブグループ（ $n=26$ ）とは異なっていることが明らかになった。
- 粉碎したアマニは PAD 患者の総コレステロールと LDL コレステロールを低下させ、CLMs と併用した場合、付加的な LDL コレステロール低下能がもたらされた。

キーワード：コレステロール低下、アマニ、末梢動脈疾患、血小板凝集、スタチン系薬剤

**Kawakami Y, Yamanaka-Okumura H, Naniwa-Kuroki Y, Sakuma M, Taketani Y, Takeda E. Flaxseed oil intake reduces serum small dense low-density lipoprotein concentrations in Japanese men: a randomized, double blind, crossover study. Nutr J. 2015 Apr 21;14:39. doi: 10.1186/s12937-015-0023-2.**

- $\alpha$ -リノレン酸（ALA）が心血管系の危険因子に及ぼす影響は発表論文間でかなりのばらつきがみられる。それ故、我々は ALA の豊富な供給源の一つであるアマニ油（FO）の 12 週間の補給が血清スモールデンズ低比重リポタンパク質（sd-LDL）濃度のような心血管系の危険因子に及ぼす影響を調査した。
- ランダム化二重盲検クロスオーバー研究で 15 人の被験者が 1 日 1 回夕食とともにそれぞれ 5.49 g、0.09 g の ALA を含有する 10 g の FO またはコーンオイル（CO）の摂取を受けた。血液を 0、4 および 12 週目に採取し、血清脂質、脂質関連タンパク質、血清脂肪酸および血清 sd-LDL コレステロールの分析に供した。試験期間における群内の効果の差異は反復測定分散分析（ANOVA）を用いて特定した。群間差は採血の各時点に対応 t 検定を用いて特定した。
- ALA とエイコサペンタエン酸の濃度は、4、12 週目の FO 補給期で CO 補給期よりも有意に高くなること明らかになった。ドコサヘキサエン酸濃度について 2 種類の補給期の間で有意差は認められなかった。コレステリルエステル転送タンパク質およびアポリポタンパク質 B の濃度は、12 週目の FO 期で CO 期よりも有意に低いことが明らかになった。FO 補給は 4、12 週目の sd-LDL 濃度の有意な低下と関連を示したが、CO 補給にはそのような作用は認められなかった。さらに、sd-LDL 濃度は 4 週目の FO 期で CO 期よりも有意に低下することが明らかになった。トリグリセリド（TG）濃度が 100 mg/dl 未満の被験者において、FO 補給はベースライン時と比較して 4、12 週目で sd-LDL 濃度を顕著に低下させた。sd-LDL 濃度は 4、12 週目に補給期の間で有意差が認められた。
- 本研究から、ALA の豊富な供給源の一つである FO が sd-LDL コレステロール濃度低下をもたらすことが明らかになった。

キーワード： $\alpha$ -リノレン酸、n-3 脂肪酸、スモールデンズ LDL、トリグリセリド、ヒト試験

**Hadjighassem M, Kamalidehghan B, Shekarriz N, Baseerat A, Molavi N, Mehrpour M, Joghataei MT, Tondar M, Ahmadipour F, Meng GY. Oral consumption of  $\alpha$ -linolenic acid increases serum BDNF levels in healthy adult humans. Nutr J. 2015 Feb 26;14:20. doi: 10.1186/s12937-015-0012-5.**

- 食事性  $\omega$ -6 系および  $\omega$ -3 系脂肪酸は脳や網膜の DHA レベルに顕著な影響を及ぼす。血漿および血液中の DHA 低値は小児の視覚や神経の発達を妨害し、また成人の認知症や認知機能低下の原因となっている。
- 脳由来神経栄養因子（BDNF）のレベルは食事性  $\omega$ -3 系脂肪酸の摂取量に伴って変化する。BDNF は神経発生と神経生存を促進する作用のあることで知られている。本研究で、我々は経口摂取した  $\alpha$ -リノレン酸（ALA）が健康成人の血液中の BDNF およびマロンジアルデヒド（MDA）のレベルに及ぼす影響について検討を行った。
- 15 人の男性と 15 人の女性からなる 30 人の健康志願者を無作為に選んだ。アマニ油カプセル消費前、ベースライン時の血漿 BDNF および MDA レベルを測定するために各志願者から 5 cc の採血を行った。試験期間中、各志願者はアマニ油カプセル（ALA 500 mg/cap 含有）を毎日 3 カプセル、1 週間の経口摂取を受けた。それから、血漿 BDNF および MDA レベルを検査した。
- 血漿 BDNF および MDA レベルはカプセルで ALA の経口摂取を受けた志願者で有意に上昇した（ $p<0.05$ ）。血漿 BDNF レベルは男性より女性でさらなる上昇が認められた。
- ALA による処置は脳卒中患者の梗塞サイズを縮小させるために実行可能な方法となるかもしれない。従って、ALA は脳卒中により引き起こされる脳病変を最小化するための日常的な脳卒中治療の補助に利用することが可能であると結論づけられる。

キーワード： $\alpha$ -リノレン酸、経口摂取、BDNF レベル、神経保護効果、脳卒中

**2012**

**Pan A, Chen M, Chowdhury R, Wu JH, Sun O, Campos H, Mozaffarian D, Hu FB.  $\alpha$ -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012 Dec;96(6):1262-73. doi: 10.3945/ajcn.112.044040.**

- 植物由来  $\omega$ -3（n-3）系脂肪酸の  $\alpha$ -リノレン酸（ALA）と心血管疾患（CVD）リスクについて以前実施された研究から得られた結果には不一致が認められる。我々は ALA と CVD リスクの関係にかかわる証拠を要約するためにメタ分析を実施した。
- 前向き研究および後ろ向き研究で ALA（摂食量または血液・脂肪組織中のバイオマーカーとして評価）と CVD リスクとの間の関連性を報告した研究について 2012 年 1 月末まで複数の電子データベースで検索を行った。研究間の異質性を考慮に入れ、ランダム効果を用いたメタ分析で ALA の最高三分位を最低三分位と比較し、多変量調整相対危険度（RRs）をプールした。
- 27 件のオリジナル研究を特定し、251,049 人の参加者と 15,327 の CVD イベントを含んだ。すべてプールした RR は 0.86（95% CI: 0.77~0.97、 $I^2=71.3\%$ ）であった。食事性 ALA を曝露に用いた 13 の比較で有意な関連性が認められた（プールした RR: 0.90、95% CI: 0.81~0.99、 $I^2=49.0\%$ ）。また、類似しているが非有意な傾向が 17 の比較で認められた。そこでは ALA のバイオマーカーが曝露として用いられていた（プールした RR: 0.80、95% CI: 0.63~1.03、 $I^2=79.8\%$ ）。
- 参加者の平均年齢、研究デザイン（後ろ向き研究と比較した前向き研究）、曝露評価（バイオマーカーと比較した自己申告での食事）、およびアウトカム [致死的心動脈心疾患（CHD）、非致死的心動脈心疾患、総 CHD または脳卒中] の評価により、異質性について統計上有意となったソースは存在しないことが明らかになった。
- 観察研究では ALA 曝露の上昇が CVD リスクの中等度の低下と関連を示した。結果は食事およびバイオマーカーの研究について概して一致したが、バイオマーカー

の研究については統計上有意には至らなかった。

- しかしながら、未解明の高い異質性から、ALA が CVD に及ぼす影響を評価する付加的な良く設計された観察研究と大規模無作為化臨床試験の必要性が浮き彫りになった。

キーワード：α-リノレン酸、メタ分析、心血管疾患、観察研究、無作為化臨床試験

## 2007

### Nogi A, Yang J, Li L, Yamasaki M, Watanabe M, Hashimoto M, Shiwaku K. Plasma n-3 polyunsaturated fatty acid and cardiovascular disease risk factors in Japanese, Korean and Mongolian workers. *J Occup Health*. 2007 May;49(3):205-16.

- n-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) が心血管疾患 (CVD) に果たす好ましい役割が動物実験及び西洋諸国のヒトを対象に行われた試験で実証されているが、その効果はアジアの人口集団では議論の余地が残されている。
- 長い間、魚の摂取頻度が著しく異なる歴史を有する日本人、韓国人、モンゴル人を対象とした観察的研究を、血漿 n-3 PUFA 濃度の差が CVD の危険因子に影響を及ぼすか調査するために行った。
- 我々は、職場で横断的研究を実施し、体格指数 (BMI)、血圧、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド (TG)、血糖値、インスリン、生体恒常性モデル評価によるインスリン抵抗性 (HOMA-IR)、血漿中の脂肪酸組成について測定を行った。
- 30 歳から 60 歳まで総勢 411 人の日本人、418 人の韓国人、252 人のモンゴル人労働者が本試験に参加した。日本人が最も頻りに魚を摂取し、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸及び n-3 PUFA の数値が顕著に高く、また BMI と HOMA-IR の数値が低かった、続いて韓国人、モンゴル人の順であった。
- 年齢群では、日本人と韓国人が年齢の上昇に伴って、同じような n-3 PUFA の増加傾向を示した。性別、年齢、喫煙、飲酒、運動習慣、BMI について調整を行った後の一般線形モデルによる多変量分析の結果、n-3 PUFA は日本人の HDL コレステロールと TG に関連していることが明らかになった一方、韓国人では収縮期血圧、モンゴル人では TG との関連が認められた。
- 結論として、n-3 PUFA の増加は日本人とモンゴル人における HDL コレステロールと TG に関連していたが、これらの有益効果はアジアの 3 種類の人種間で一定していなかった。

キーワード：魚摂取頻度、n-3 PUFA、日本人、韓国人、モンゴル人、HDL コレステロール、TG

### Zhao G, Etherton TD, Martin KR, Gillies PJ, West SG, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr*. 2007 Feb;85(2):385-91.

- アテローム性動脈硬化は慢性炎症性疾患の一つである。我々は以前、高 α-リノレン食 (ALA) が高コレステロール血症の被験者における脂質と炎症性心血管疾患の危険因子を減少させることを報告した。
- 本研究の目的は、高 ALA 食が試験食の摂取を受けた被験者の培養末梢血単核球 (PBMCs) による血清中の炎症性サイトカイン濃度およびサイトカイン産生に及ぼす影響を評価することにある。
- 3 種類の食事と 3 種類の期間間なる無作為化対照クロスオーバー研究デザインを用いた。高コレステロール血症の被験者 (n=23) が次の 3 種類の試験食の摂取を 6 週間受けるために割り付けられた。3 種類の試験食は、ALA 高含有食 (ALA 食; エネルギーの 6.5%)、リノール酸高含有食 (LA 食; エネルギーの 12.6%)、および平均的な米国型食事 (AAD) である。血清中のインターロイキン (IL)-6、IL-1β および腫瘍壊死因子 α (TNF-α) の濃度、ならびに IL-6、IL-1β および TNF-α の PBMCs による産生を測定した。
- IL-6、IL-1β および TNF-α の PBMCs による産生、および血清中の TNF-α 濃度は、LA 食または AAD と比較して、ALA 食で低かった (それぞれ、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.08$ )。TNF-α の PBMC 産生は、ALA 食による PBMC 脂質中の ALA 濃度 ( $r = -0.402$ 、 $p = 0.07$ ) およびエイコサペンタエン酸濃度 ( $r = -0.476$ 、 $p = 0.03$ ) と逆の相関を示した。血清 ALA の変化は PBMCs により産生された TNF-α の変化と逆相関を示した ( $r = -0.423$ 、 $p < 0.05$ )。
- 食事性 ALA の摂取量増加は、培養 PBMCs における IL-6、IL-1β および TNF-α の産生を阻害することにより、抗炎症作用を引き出すことが明らかになった。PBMC の ALA およびエイコサペンタエン酸 (食事性 ALA に由来) における変化は、TNF-α 放出における有益な変化と関連していることが明らかになった。それ故、ALA の心保護作用は炎症性サイトカインの産生減少により部分的に媒介されていることが明らかになった。

キーワード：高コレステロール血症、α-リノレン酸、エイコサペンタエン酸、IL-6、IL-1β、TNF-α、末梢血単核球

## 2006

### Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Tsugane S; JPHC Study Group. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation*. 2006 Jan 17;113(2):195-202.

- 週に 1、2 回の魚の消費 (あるいは少量の魚の摂取) は西洋諸国における冠動脈性心疾患や突然心臓死のリスクを減少させると考えられている。日本での場合と同様に、魚の高頻度あるいは大量の摂取がこのようなリスクをさらに減少させるかは不確かである。
- 魚及び n-3 多価不飽和脂肪酸の高摂取と冠動脈性心疾患のリスクとの間の関連性を調査するために、事前に心血管疾患及び癌と診断されず、食物摂取頻度調査に対する回答を終えた 40 歳から 59 歳まで 41,578 人の日本人の男女について、1990~1992 年から 2001 年まで追跡調査を行った。
- 477,325 人年の追跡後、258 例の冠動脈性心疾患の罹患例 (心筋梗塞であると確定された 198 例、心筋梗塞と疑われた 23 例、突然心臓死の 37 例) が明らかとなり、その内訳は 196 の非致死性、62 の致死性の冠動脈性心疾患であった。
- 魚の摂取量が最も少ない五分位 (週に 1 回、摂取量の中央値: 23 g/日) に対する最高分位 (週に 8 回、摂取量の中央値: 180 g/日) の多変量危険率 (HR) と 95%信頼区間は、冠動脈性心疾患全体では 0.63 (0.38~1.04)、確定された心筋梗塞では 0.44 (0.24~0.81)、突然心臓死では 1.14 (0.36~3.63) であった。
- リスク低下は主として非致死性冠動脈性心疾患で観測されたが (HR=0.43 [0.23~0.81])、致死性冠動脈性心疾患では観測されなかった (HR=1.08 [0.42~2.76])。食事由来の n-3 脂肪酸の摂取量と確定された心筋梗塞及び非致死性冠動脈性心疾患との間に強い逆の関連が認められた (それぞれ、HR=0.35 [0.18~0.66]、HR=0.33 [0.17~0.63])。
- 中高年の人々では、週に 1 回あるいは 1 日 20 g という少量の魚の摂取量と比べて、より多い魚の摂取が冠動脈性心疾患の大きなリスク低下と関連しており、その関連は主として非致死性の心臓性心疾患で認められた。

キーワード：魚、n-3 多価不飽和脂肪酸、冠動脈性心疾患、心筋梗塞

### Harper CR, Edwards MJ, DeFilipis AP, Jacobson TA. Flaxseed oil increases the plasma concentrations of cardioprotective (n-3) fatty acids in humans. *J Nutr*. 2006 Jan;136(1):83-7.

- α-リノレン酸 (ALA) は食事由来の主要な n-3 脂肪酸の一つである。ALA は長鎖 n-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) のエイコサペンタエン酸 (EPA) へ、さらにドコサヘキサエン酸 (DHA) へおそらくは変化する。EPA と DHA は主に魚に由来する n-3 PUFA で、心臓保護特性を有していることが明らかにされている

る。

- 慢性疾患を認める主にアフリカ系アメリカ人から構成される人口母集団を対象に、1日3gのALA補給が血漿中の長鎖n-3 PUFA濃度に及ぼす影響を調査した。無作為化二重盲検比較試験で、56人の参加者がアマニ油含有カプセルで3g/日のALA (n=31)、またはブラセボのオリーブ油含有カプセル (n=25)を摂取した。
- アマニ油群の血漿EPA濃度は12週目に24.09±16.71から38.56±28.92 μmol/Lへ60%上昇したのに対し (p=0.004)、オリーブ油のブラセボ群では変化が認められなかった。アマニ油群の血漿ドコサペンタエン酸 (DPA)濃度は19.94±9.22から27.03±17.17 μmol/Lへ25%上昇したのに対し (p=0.03)、ブラセボ群では変化が認められなかった。血漿DHA濃度については、いずれの群においても変化は認められなかった。
- 本研究は、慢性疾患を認める少数人口集団におけるALAからEPA及びDPAへの変化を証明している。ALAは魚油の代替の一つとなる可能性があるが、ALAを用いた臨床研究によるさらなる裏付けが必要とされる。

キーワード：α-リノレン酸、アマニ油、EPA、DPA

## 2005

### Albert CM, Oh K, Whang W, Manson JE, Chae CU, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Dietary alpha-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation*. 2005 Nov 22;112(21):3232-8.

- 主として植物中に存在する中鎖n-3脂肪酸のα-リノレン酸は、致死性の心室性不整脈及び突然心臓死 (SCD)を軽減することによって、致死性冠状動脈性心疾患のリスクを低下させる可能性がある。
- Nurses' Health Studyに参加し、1984年のベースラインの時点で癌を認めず、また食物摂取頻度調査を終えた女性76,763人を対象に、最新の食物摂取頻度調査票によって評価した食事性α-リノレン酸の摂取量とSCD、他の致死性CHD及び非致死性心筋梗塞 (MI)の間の関連性について前向き研究を行った。
- 18年の追跡期間中、206例のSCD、641例の他のCHDによる死亡、及び1,604例の非致死性MIを確認した。冠状動脈に関する危険因子と長鎖n-3脂肪酸を含む他の脂肪酸について調整を行った後、α-リノレン酸の摂取はSCDリスクと逆の関連を示したが (p=0.02)、他の致死性CHDあるいは非致死性MIのリスクとはそのような関連は認められなかった。α-リノレン酸の摂取量が最も高い上位二つの五分位の女性では、最も低い五分位の女性と比べてSCDのリスクが38~40%低いことが明らかになった。このようなSCDリスクとの反比例関係は、長鎖n-3脂肪酸の摂取量が高い女性の間でも線形かつ有意に認められた。
- これらの前向き研究から得られたデータは、食事からのα-リノレン酸の摂取量増加が女性におけるSCDのリスクを低下させるが、他の致死性CHDあるいは非致死性MIについてはリスクを低下させる可能性がないことを示唆している。α-リノレン酸とSCDの間に存在する関連の特異性は、これらのn-3脂肪酸に抗不整脈作用があるとする仮説を裏付けている。

キーワード：α-リノレン酸、長鎖n-3脂肪酸、突然心臓死、抗不整脈作用

### Marchioli R, Levantese G, Macchia A, Maggioni AP, Marfisi RM, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Antiarrhythmic mechanisms of n-3 PUFA and the results of the GISSI-Prevenzione trial. *J Membr Biol*. 2005 Jul;206(2):117-28.

- GISSI予防臨床研究は、亜急性心筋梗塞を認める患者についての実験的な人口ベースの試験として計画され、イタリアの公衆衛生システムの枠組みの中で実施された。n-3多価不飽和脂肪酸 (PUFA)とビタミンEの有効性を調査することを目的とした臨床試験に11,323人の患者が参加した。参加者は地中海式の食事と最新の予防目的の薬理学的介入を受けた。
- ビタミンE (300 mg/日)ではなく、PUFA (1 g/日)の長期摂取が死亡、複合要因による死亡、非致死性心筋梗塞 (MI)、及び卒中に有益な効果をもたらすことが明らかになった。しかしながら、すべての有益性は、全死亡 (-20%)、心血管系の原因による死亡 (-30%)及び突然死 (-45%)のリスク低下によるものであった。
- GISSI予防臨床研究の結果は、n-3 PUFAが (事実上、コレステロール低下作用がないとしても)心筋梗塞後の二次予防のために適切な薬理学的治療となり得ることを示している。

キーワード：心筋梗塞、n-3多価不飽和脂肪酸、ビタミンE

### Okuda N, Ueshima H, Okayama A, Saitoh S, Nakagawa H, Rodriguez BL, Sakata K, Choudhury SR, Curb JD, Stamler J; INTERLIPID Research Group. Relation of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid intake to serum high density lipoprotein cholesterol among Japanese men in Japan and Japanese-American men in Hawaii: the INTERLIPID study. *Atherosclerosis*. 2005 Feb;178(2):371-9.

- 魚の消費量と冠状動脈性心疾患 (CHD)の罹患率との間に逆の関係が存在することを疫学データが明らかにしている。長鎖n-3多価不飽和脂肪酸 (PUFA)の食事から摂取量と血清中のHDLコレステロール濃度との関連性については知られていない。本研究では、日本とハワイに住む日本人の男女におけるn-3 PUFA (EPA, DHA, DPA)の摂取量と血清HDLコレステロール値との関係について調査を行った。
- 研究対象となった人口集団は、1996年から1998年の間に日本及びハワイで調査を行ったInternational Study of Macronutrients and Blood Pressure (INTERMAP)研究における5か所の研究施設に参加した日本人並びに日系人 (男性672人、女性676人)から構成された。24時間の食事に関するアンケートを4回、血清脂質の測定を1回行った。
- 男性におけるPUFAの摂取量とHDLコレステロール値はハワイより日本のほうが高かった (n-3 PUFA: 0.47 g/日、1.32 g/日; p<0.001)。女性では、n-3 PUFAの摂取量はハワイより日本のほうが高かったが、HDLコレステロール値については有意差が認められなかった (p=0.752)。年齢、BMI、身体活動、1日の喫煙本数、アルコール摂取量、及びホルモン補充療法の有無 (女性について)について調整した後、n-3 PUFAの摂取量は、男性において血清中のHDLコレステロール値と正の関連が認められた (PUFA摂取量1% kcal上昇につきHDLコレステロール4.6 mg/dl増加; p=0.011)。女性では、このような関連は認められなかった。
- 食事性n-3 PUFAの血清HDLコレステロールとの正の関連は、日本人男性におけるCHDの低い罹患率を部分的に説明している可能性がある。

キーワード：日本人、冠状動脈性心疾患、EPA、DHA、DPA、HDLコレステロール値

### Mozaffarian D, Longstreth WT Jr, Lemaitre RN, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, Siscovick DS. Fish consumption and stroke risk in elderly individuals: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 24;165(2):200-6.

- 魚の消費と脳卒中リスクの間の関連性には一貫性が認められない。これには、消費される魚の料理法の違いが原因しているのかもしれない。さらにこのような関係は、病気の重荷が大きく、かつ食事の影響が小さくなる可能性のある高齢者で具体的な評価が行われていない。
- 1989年から1900年までのベースライン時に既知の脳血管障害を認めない65歳以上 (65歳から98歳の範囲)の参加者4,775人を対象に、日常の食事摂取について食物摂取頻度調査票を用いて評価を行った。サブセットでは、魚フライやフィッシュサンド (フィッシュバーガー)ではなく、マグロや他の煮魚、焼き魚の消費に、血漿中のリン脂質に含まれる長鎖n-3脂肪酸濃度と相関関係が認められた。脳卒中の罹患率については、前向き研究で確認を行わなかつ

た。

- 12年の追跡期間中、参加者に529例の虚血性脳卒中を含む626例の脳卒中が認められた。多変量解析の結果、マグロあるいは他の魚の消費は脳卒中全体及び虚血性脳卒中と逆の関連を示し（それぞれ、 $p=0.04$ 、 $0.02$ ）、月に1回未満の摂取頻度と比べ、週に1~4回の摂取で27%の虚血性脳卒中のリスク低下（ハザード比 [HR]: 0.73; 95%信頼区間 [CI]: 0.55~0.98）、週に5回以上の摂取で30%のリスク低下（HR: 0.70; 95% CI: 0.50~0.99）が認められた。対照的に、魚フライあるいはフィッシュ・サンドの消費は脳卒中全体及び虚血性脳卒中と正の関連を示し（それぞれ、 $p=0.006$ 、 $0.003$ ）、月に1回未満の摂取と比べ、週に1回以上の摂取で44%の虚血性脳卒中のリスク上昇（HR: 1.44; 95% CI: 1.12~1.85）が認められた。
- 高齢者において、マグロ、他の煮魚あるいは焼き魚の摂取は虚血性脳卒中のリスク低下と関連を示したのに対し、魚フライやフィッシュサンドの摂取はリスク上昇と関連を示した。これらの結果は魚の消費が晩年における脳卒中リスクに影響を及ぼす可能性があることを示唆しているが、考えられる機構と代替となる説明にはさらなる調査が必要とされる。

キーワード：高齢者、マグロ、魚消費、虚血性脳卒中

**Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, Stampfer MJ, Willett WC, Siscovick DS, Rimm EB. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005 Jan 18;111(2):157-64.**

- 多価不飽和脂肪酸（PUFA）の消費には冠状動脈性心疾患（CHD）のリスクを減少させる可能性があるが、n-6 PUFAがn-3 PUFAの代謝と競合し、そのような有益な効果を弱めてしまうかもしれない。さらに、海産食品に由来する長鎖n-3 PUFAは、植物由来の中鎖n-3 PUFAが及ぼす作用を変化させてしまう可能性も考えられる。しかしながら、CHDリスクに関連したこれらPUFAの相互作用については確立されていない。
- 1986年に既知の心血管疾患を認めなかった45,722人の男性を対象に、ベースラインとその後4年ごとに、日常の食事の摂取状況について妥当性を評価した食物摂取頻度調査票を用いて評価を行った。CHDの罹患率について、前向き研究で確認を行った。14年の追跡期間中、参加者のうちで218例の突然死、1,521例の非致死性心筋梗塞（MI）、2,306例の（突然死、他のCHDによる死亡、非致死性MIを合わせた）全CHD事象が認められた。
- 多変量解析の結果、長鎖n-3 PUFAと中鎖n-3 PUFAの両方の摂取は、n-6 PUFA摂取によって変化を起こすことなく、CHDのリスク低下と関連していることが明らかになった。中鎖n-3 PUFAはまた、特に長鎖n-3 PUFAの摂取量がきわめて低い場合（100 mg/日未満）にCHDリスクとの関連が認められた。このような男性では、中鎖n-3 PUFA各1 g/日の摂取が、それぞれ非致死性MI（HR: 0.42; 95% CI: 0.23~0.75）と全CHD（HR: 0.53; 95% CI: 0.34~0.83）の約50%のリスク低下と関連を示した。
- 海産食品と植物両方の供給源に由来するn-3 PUFAは、その背景にあるn-6 PUFA摂取による明らかな影響をほとんど受けることなくCHDリスクを低下させる可能性がある。植物由来のn-3 PUFAは、特に海産食品からのn-3 PUFA摂取が低い場合にCHDリスクを低下させる可能性がある。このことは、脂質性の魚の消費量あるいは入手可能性が低い人口集団に影響を及ぼすと考えられる。

キーワード：冠状動脈性心疾患、非致死性心筋梗塞、中鎖n-3 PUFA、長鎖n-3 PUFA、n-6 PUFA 摂取

**2004**

**Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr*. 2004 Nov;134(11):2991-7.**

- $\alpha$ -リノレン酸（ALA）は、おそらく血管炎症と内皮機能障害の好ましい変化により、心血管疾患（CVD）のリスクを低減しているようである。
- 炎症マーカー、脂質およびリポタンパク質について、高コレステロール血症の被験者（ $n=23$ ）を対象に評価した。被験者は、米国の平均的な食事（AAD）と比較してともに飽和脂肪とコレステロールが低く、PUFAとALAに富む食事（ALA食）、およびPUFAとリノール酸に富む食事（LA食）の摂取を受けた。ALA食はエネルギーの17%をPUFAから（LA、ALAからそれぞれ10.5%、6.5%）、LA食は16.4%をPUFAから（同12.6%、3.6%）、またAAD食は8.7%をPUFAから（同7.7%、0.8%）提供していた。
- ALA食はC反応性タンパク質（CRP、 $p<0.01$ ）を減少させた一方、LA食はCRPを減少させる傾向にあった（ $p=0.08$ ）。2種類の高PUFA食はAADと対比して細胞間接着分子-1を同じように減少させたが（ALA食：-19.1%、 $p<0.01$ ；LA食：-11.0%； $p<0.01$ ）、ALA食は血管細胞接着分子-1（VCAM-1；-15.6% vs. -3.1%； $p<0.01$ ）とE-セレクチン（-14.6% vs. -8.1%； $p<0.01$ ）をLA食以上に減少させた。CRPとVCAM-1の変化は、被験者がALA食を消費した後、血清中のエイコサペンタエン酸（EPA）（ $r=-0.496$ 、 $p=0.016$ ； $r=-0.418$ 、 $p=0.047$ ）またはEPA+ドコサヘキサエン酸（DHA）（ $r=-0.409$ 、 $p=0.053$ ； $r=-0.357$ 、 $p=0.091$ ）の変化と逆の関連を示していることが明らかになった。
- PUFAに富む2種類の食事は血清中の総コレステロール、LDLコレステロールおよびトリグリセリドを同じように減少させた（ $p<0.05$ ）。ALA食はAADと比較してHDLコレステロールとアポリポタンパク質 A-Iを減少させた（ $p<0.05$ ）。ALAはその脂質低下作用を超えて、血管炎症と内皮細胞活性化の阻害によりCVDリスクを低下させているようである。

キーワード： $\alpha$ -リノレン酸、PUFA、C反応性タンパク質、細胞接着分子、脂質、リポタンパク質

**Stark KD, Holub BJ. Differential eicosapentaenoic acid elevations and altered cardiovascular disease risk factor responses alter supplementation with docosahexaenoic acid in postmenopausal women receiving and not receiving hormone replacement therapy. *Am J Clin Nutr*. 2004 May;79(5):765-73.**

- 食事性のドコサヘキサエン酸（DHA）はヒトにおけるトリアシルグリセロールの濃度を低下させる可能性があり、また *in vivo* でエイコサペンタエン酸（EPA）への再変換を受けると考えられている。ホルモン補充療法（HRT）は、血中脂質濃度と脂肪酸代謝に影響を及ぼす。DHAの補給について、閉経後の女性を対象とした調査は行われていない。
- DHA（EPAを含まない）の補給が、閉経後女性におけるEPAの濃度上昇と心血管疾患の主要な危険因子に及ぼす影響を調査した。HRTを受けている女性（ $n=18$ ）と受けていない女性（ $n=14$ ）を対象に、DHA補給（2.8 g/日）による無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験を実施した。2回の28日間の介入期間の間に6週間以上のウォッシュアウト期間を設けた。空腹時血液を分析用に採取した。
- すべての女性でDHA補給による変化と有意な関連が認められた。それらの変化は、血清トリアシルグリセロール濃度の20%低下、HDLコレステロール濃度の8%上昇、全体的な血清トリアシルグリセロールのHDLコレステロールに対する比の28%低下、安静時心拍数の7%低下であった。HRTを受けている女性へのDHA補給は、HRTを受けていない女性と比べて、EPAの45%の純増加（ $p=0.02$ ）、及び推定したDHAからEPAへの再変換率の42%低下をもたらした。
- DHA補給の結果生じた血清リン脂質中のEPAの蓄積は、HRTを受けていない閉経後女性と比べて、HRTを受けている女性で有意な低減が認められた。DHAの補給はまた、閉経後女性における主要な心血管疾患の危険因子に好ましい影響を及ぼすことが明らかになった。

キーワード：閉経後女性、DHA、EPA、心血管疾患

**Cote S, Dodin S, Blanchet C, Mulvad G, Pedersen HS, Blanchet C, Holub BJ, Dewailly E. Very high concentrations of n-3 fatty acids in peri- and postmenopausal Inuit women from Greenland. *Int J Circumpolar Health*. 2004;63 Suppl 2:298-301.**

- 本研究は、グリーンランドに住む閉経周期期及び閉経後のイヌイットの女性を対象に、血漿リン脂質中の n-3 脂肪酸の相対濃度に関するプロファイルを調査し、虚血性心疾患の危険因子、特に血漿トリアシルグリセロール濃度との関係を検証することを目的に行った。本研究はまた、グリーンランドの閉経周期期及び閉経後のイヌイット女性における骨粗しょう症の有病率とそれに関連する危険因子を評価するために 2000 年に行われた調査の一部でもあった。
- 研究対象となった人口集団は、無作為に選択した 49 歳から 69 歳（平均年齢 $\pm$ SD: 55.3 $\pm$ 4.4 歳）まで 153 人の女性から構成された。インタビュー（生活習慣、病歴等に関する質問）と臨床検査（生理学的、人類学的測定）からデータを入力した。血漿リン脂質中の脂肪酸組成を測定するために血漿サンプルを用いた。
- 女性の平均 BMI は 27.9 $\pm$ 6.1% であった。75% が喫煙者で、9% が現在ホルモン補充療法を受けていた。総 n-3 脂肪酸の相対濃度は極めて高く（13.8%；95% CI: 13.1~14.6）、そのうち DHA と EPA は、それぞれ 4.7% と 7.2% を占めていた。n-3/n-6 比は 0.67 であった。n-3 脂肪酸はトリアシルグリセロールと逆の相関関係を示した。
- これらのデータは、グリーンランドの閉経周期期及び閉経後のイヌイット女性の血漿中には高濃度の n-3 脂肪酸が存在し、これが女性たちを虚血性心疾患から保護していることを明らかにしている。

キーワード：グリーンランド、イヌイット、閉経、n-3/n-6 比、虚血性心疾患

## 2003

### Djousse L, Hunt SC, Arnett DK, Province MA, Eckfeldt JH, Ellison RC. Dietary linolenic acid is inversely associated with plasma triacylglycerol: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 2003 Dec;78(6):1098-102.

- 食事由来のリノレン酸の摂取は、心血管疾患による死亡のリスク減少と関連していることが明らかにされている。しかしながら、食事性リノレン酸が心血管疾患のリスクに影響を及ぼす機序については明確な理解がなされていない。そこで、食事性リノレン酸と血漿トリアシルグリセロール濃度の関連性について調査を行った。
- National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study に参加した 25 歳から 93 歳まで 4,440 人の白人の参加者（男性 2,036 人、女性 2,404 人）について、横断的研究設計によって調査を行った。食事に由来するすべてのリノレン酸（ $\alpha$ -リノレン酸、 $\gamma$ -リノレン酸）の摂取量に従って調整したトリアシルグリセロールの平均濃度を推定するために、一般化線形モデルを用いた。
- 男性と女性の食事性リノレン酸の平均摂取量は、それぞれ 0.81 g/日、0.69 g/日であった。食事性リノレン酸消費の高値は、低い年齢、カロリー・脂肪・炭水化物・果物・野菜・魚の高摂取量、低 HDL コレステロール値、現在の喫煙、及びクリーム状のサラダドレッシングの頻繁な消費との関連が認められた。食事性リノレン酸消費の高値は、低濃度の血漿トリアシルグリセロールとも関連が認められた。リノレン酸摂取量の最も低い五分位から順に最も高い五分位まで多変量で調整したトリアシルグリセロールの平均濃度は、それぞれ 1.75 (95% CI: 1.65~1.85)、1.74 (1.66~1.82)、1.69 (1.61~1.77)、1.66 (1.58~1.74)、1.54 (1.44~1.64) nmol/L であった ( $p=0.007$ )。リノレン酸を連続型変数として用いた場合、対応する回帰係数は -0.2811 (-0.4922~-0.07001) であった。
- 総リノレン酸の消費量は白人男女両方の参加者において血漿中のトリアシルグリセロール濃度と反比例することから、食事性リノレン酸が心血管疾患リスクを減少させる可能性のある経路が示唆される。

キーワード：心血管疾患、リノレン酸、トリアシルグリセロール濃度

### Erkkila AT, Lehto S, Pyorala K, Uusitupa MI. n-3 Fatty acid and 5-y risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jul;78(1):65-71.

- 血清脂質中の n-3 脂肪酸含量と冠状動脈疾患（CAD）患者の死亡率を関連付けるデータには限りがある。我々は、血清脂質における n-3 脂肪酸の高い割合が CAD を認める患者の死亡リスクと冠状動脈に発生する事象の減少と関連しているはずであるという仮説を立てた。
- CAD を認める 33 歳から 74 歳までの男性 285 人と女性 130 人（平均年齢：61 歳）について、食物摂取、及び血清 cholesteryl esters (CE) の脂肪酸組成を測定した。ユーロスパイア（European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events）研究に参加している患者について 5 年間まで追跡を行った。
- 追跡期間中、36 人が死亡し、21 人が心筋梗塞と 12 人が卒中になった。CE 中の脂肪酸が最も低い三分位と比べた最も高い三分位における患者の心血管疾患の危険因子で調整した死亡の相対危険度（RR）は、 $\alpha$ -リノレン酸で 0.33 (95% CI: 0.11~0.96)、EPA で 0.33 (0.12~0.93)、DHA で 0.31 (0.11~0.87) であった（それぞれ、 $p=0.063$ 、0.056、0.026）。CE における EPA の高い割合に CAD による死亡のリスク低下との関連が認められた。魚の消費は、魚を消費しない場合と比べて、死亡リスク低下と関連する傾向にあった [1~57 g/日, RR=0.50 (0.20~1.28); > 57 g/日, RR=0.37 (0.14~1.00);  $p=0.059$ ]。
- 血清脂質中の n-3 脂肪酸の高い割合が死亡リスクの大きな減少と関連していることが明らかになった。

キーワード：冠状動脈疾患、ユーロスパイア、 $\alpha$ -リノレン酸、EPA、DHA

## 2002

### Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation.* 2002 Apr 23;105(16):1897-903.

- 最近（3 ヶ月以内に）心筋梗塞が認められた患者を対象に行った GISSI 予防臨床研究で明らかにされた n-3 多価不飽和脂肪酸（PUFA）の死亡率に及ぼす有益性について経時的に評価するのが本研究の目的である。
- 最適な薬理学的処置と生活習慣に関する助言に加えて、n-3 PUFA のサプリメント、ビタミン E のサプリメント（300 mg/日）、あるいは n-3 PUFA とビタミン E（300 mg/日）両方のサプリメントの摂取を受ける群、または未処置（対照）の群に 11,323 人の参加者を無作為に割り当てた。処置間の相互作用について調整した治療意図分析を行った。全死亡、心血管疾患による死亡、心疾患による死亡、冠疾患による死亡、突然死、非致死性心筋梗塞、全冠状動脈性心疾患、及び脳血管事象に及ぼす n-3 PUFA 処置の早期影響について、無作為化後 1 ヶ月から 12 ヶ月まで、右方打ち切りによって処理した 12 回の追跡調査結果から評価を行った。
- n-3 PUFA 処置による生存曲線は無作為化後早期に分化し、全死亡は処置 3 ヶ月後に有意に低下した（相対危険度 [RR]: 0.59; 95% CI: 0.36~0.97;  $p=0.037$ ）。突然死のリスクにおける減少は、4 ヶ月の時点で既に特異的な関連を示し、有意差が認められた（RR: 0.47; 95% CI: 0.219~0.995;  $p=0.048$ ）。心血管疾患による死亡、心疾患による死亡、及び冠疾患による死亡についても、処置 6~8 ヶ月後と遅れてではあるが、同様の有意なパターンが観測された。
- 低用量（1 g/日）の n-3 PUFA が全死亡と突然死に及ぼす早期影響は、その物質に抗不整脈作用があるとする仮説を裏付けている。これらの結果は、単離した筋細胞や動物モデルを用いて行った室内実験、及び疫学、臨床研究から得られた豊富な証拠と一致している。

キーワード：心筋梗塞、全死亡、突然死、n-3 多価不飽和脂肪酸、抗不整脈作用

2001

Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC. Intake of fish and omega-3 fatty acid and risk of stroke in women. *JAMA*. 2001 Jan 17;285(3):304-12.

- 幾つかの前向き研究が魚の摂取と卒中のリスクの間に存在する逆の関連性を明らかにしているが、魚及び ω-3 多価不飽和脂肪酸の摂取と卒中の特定のサブタイプとの関係は調査されていない。
- 魚及び ω-3 多価不飽和脂肪酸の摂取と女性における卒中のサブタイプとの関連について調査を行った。1980 年、Nurses' Health Study のコホートにおける 34 歳から 59 歳までの女性を対象に、前向きコホート研究を計画した。参加者は、参加前に心血管疾患及び癌と診断されておらず、糖尿病や高コレステロール血症の病歴がなく、魚及び他の頻りに摂取する食品を含む食物摂取頻度調査票の記入を終えた人達であった。参加資格基準を満たした 79,839 人の女性が 14 年間の追跡調査対象となった。主要な結果指標は、1980 年から 1994 年まで、魚摂取の区分及び ω-3 多価不飽和脂肪酸摂取の五分位数と比較した卒中の相対リスクであった。
- 1,086,261 人年の追跡後、574 例の卒中発生が明らかになった。これらには、クモ膜下出血 119 例、実質内出血 62 例、虚血性脳卒中 303 例（血栓性梗塞 264 例、塞栓性梗塞 39 例）、及び不確定型の卒中 90 例が含まれていた。血栓性梗塞のうち、90 例の大動脈閉塞性梗塞と 142 例の陰窩性梗塞が確認された。魚の摂取が月 1 回未満の女性と比べて、魚の摂取が高い女性で全卒中のリスク低下が認められた。すなわち、年齢、喫煙、及び他の心血管系の危険因子について調整した多変量相対リスク (RR) は、魚の消費が月に 1~3 回では 0.93 (95%信頼区間 [CI]: 0.65~1.34)、週に 1 回では 0.78 (95% CI: 0.55~1.12)、週に 2~4 回では 0.73 (95% CI: 0.47~1.14)、週に 5 回以上では 0.48 (95% CI: 0.21~1.06) であった (p=0.06)。
- 卒中のサブタイプでは、血栓性梗塞の有意なリスク減少が魚を週に 2 回以上摂取する女性で認められた (多変量 RR: 0.49; 95%CI: 0.26-0.93)。また、長鎖 ω-3 多価不飽和脂肪酸の摂取量が最も高い五分位数の女性で全卒中と血栓性梗塞のリスク低下が認められ、多変量 RR はそれぞれ、0.72 (95% CI: 0.53~0.99) と 0.67 (95% CI: 0.42~1.07) であった。アスピリンの使用を階層化した場合、魚と ω-3 多価不飽和脂肪酸の摂取は、主にアスピリンを定期的に服用していない女性で血栓性梗塞のリスクと逆の関連が認められた。魚あるいは ω-3 多価不飽和脂肪酸の摂取と出血性脳卒中のリスクの間に関連性は認められなかった。
- 魚と ω-3 多価不飽和脂肪酸のより高い消費は、主にアスピリンを定期的に服用していない女性において血栓性梗塞のリスク減少と関連していたが、出血性脳卒中のリスクとの関係は認められなかった。

キーワード：魚、ω-3 多価不飽和脂肪酸、血栓性梗塞

1999

Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*. 1999 Aug 7;354(9177):447-55.

- ビタミン E (α-トコフェロール)、n-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA)、及びそれらの薬理的に同様の作用を有する成分を豊富に含む食品がもたらす有益性について相矛盾する証拠が存在する。これらの成分を含むサプリメントが心筋梗塞の患者に及ぼす影響を調査した。
- 1993 年 10 月から 1995 年 9 月までの間、最近 (3 ヶ月以内に) 心筋梗塞を経験した 11,324 人の患者を対象に 3.5 年間の調査を行った。n-3 PUFA (1 g/日、n=2,836)、ビタミン E (300 mg/日、n=2,830)、n-3 PUFA とビタミン E 両方のサプリメント (n=2,830)、あるいはいずれのサプリメントも摂取しない群 (対照、n=2,828) に参加者を無作為に割り当てた。主要な複合有効性の評価項目には、死亡、非致死性の心筋梗塞、及び卒中を含んだ。ITT 分析 (intention-to-treat analysis) は、要因計画 (2 元) と処置群 (4 元) に従って行った。
- n-3 PUFA の処置は主要な評価項目のリスクを有意に低下させることが 2 元分析によって明らかになったが ([2 元分析] 相対リスク 10%低下、95% CI: 1~18、[4 元分析] 相対リスク 15%低下、95% CI: 2~26)、ビタミン E では有意な低下は認められなかった。死亡リスクの減少 ([2 元分析] 相対リスク 14%低下、95% CI: 3~29、[4 元分析] 相対リスク 20%低下、95% CI: 6~33) と心血管疾患による死亡の減少 ([2 元分析] 相対リスク 17%低下、95% CI: 3~29、[4 元分析] 相対リスク 30%低下、95% CI: 13~44) が有益性に起因していることが明らかになった。複合処置がもたらす作用は、主要な評価項目 (相対リスク 14%低下、95% CI: 1~26) と致死性の事象 (相対リスク 20%低下、95% CI: 5~33) において n-3 PUFA の作用と類似していた。
- 食事性の n-3 PUFA の補給は、臨床上重要かつ統計的に有意な有益性をもたらすことが明らかになった。ビタミン E については有益性が認められなかった。n-3 PUFA が致死性の心血管系の事象に及ぼす影響についてのさらなる調査が必要とされる。

キーワード：n-3 PUFA、ビタミン E、非致死性心筋梗塞

1989

Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989 Sep 30;2(8666):757-61.

- 心筋梗塞 (MI) の第二次予防における食事介入の効果を検証するために、要因配置法による無作為化比較試験を実施した。
- MI から回復した 2,033 人の男性を次の各食事要因に関する忠告を受ける群と受けない群に割り当てた。忠告には、脂肪摂取量の減少と飽和脂肪酸に対する多価不飽和脂肪酸の比の上昇、脂肪分の多い魚の摂取量増加、穀類からの食物繊維の摂取量増加を含んだ。脂肪に関する忠告は、死亡率の差と関連性が認められなかった。これは、血清コレステロール値の低下がほんのわずか (3~4%) であったことによるものと考えられる。
- 脂肪分の多い魚を摂るよう忠告を受けた男性では、そのような忠告を受けなかった男性と比べ、2 年間の原因を問わない死亡率が 29%減少した。10 種類の潜在的交絡因子について調整を行っても、この統計上有意な効果に変化は認められなかった。食物繊維を摂取するよう忠告を受けた男性では、他の男性と比べ、死亡率のわずかな上昇が認められた (有意差なし)。
- 2 年間の梗塞の再発と虚血性心疾患による死亡は、どの食事療法においても有意な影響を受けなかった。脂肪分の多い魚の適度の摂取 (週に 2~3 食) は、MI から回復した男性の死亡率を低下させる可能性がある。

キーワード：心筋梗塞、第二次予防、食事要因、魚

## 糖尿病 diabetes

2016

Taghizadeh M, Jamilian M, Mazloomi M, Sanami M, Asemi Z. A randomized-controlled clinical trial investigating the effect of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on markers of insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes. *J Clin Lipidol.* 2016 Mar-Apr;10(2):386-93. doi: 10.1016/j.jacl.2015.12.017.

- ω-3 系脂肪酸とビタミン E の併用補給が妊娠糖尿病 (GDM) のグルコース恒常性のパラメータおよび脂質濃度に及ぼす影響を評価した入手可能なデータには限りがある。本研究は、経口血糖降下薬を服用していない GDM の女性を対象に、ω-3 系脂肪酸とビタミン E の同時補給がグルコース恒常性と脂質濃度に及ぼす影響を評価するために設計した。
- 60 人の GDM 患者を対象に前向き無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験を実施した。アマニ油由来 ω-3 系脂肪酸 1,000 mg とビタミン E 400IU を含むサプリメント (n=30) またはプラセボ (n=30) のいずれかを 6 週間投与するために患者を無作為に割り付けた。空腹時血液サンプルを試験開始時および 6 週間の介入後に採取し、関連変数を定量化した。
- 介入 6 週間後、ω-3 系脂肪酸 + ビタミン E 群の空腹時血漿グルコース濃度 (-11.8 ± 11.0 vs +1.5 ± 11.9 mg/dL, P < .001)、血清インスリン濃度 (-1.8 ± 6.9 vs +5.8 ± 12.1 μIU/mL, P = .004)、インスリン抵抗性指数 (-0.8 ± 1.6 vs +1.4 ± 2.8, P = .001)、β細胞機能指数 (-0.2 ± 27.7 vs +22.8 ± 48.2, P = .02)、および量的インスリン感受性検査指数 (+0.01 ± 0.02 vs -0.01 ± 0.02, P = .01) の変化は、プラセボ群におけるこれら指標の変化との間で有意差が認められた。
- 血清トリグリセリド (+10.8 ± 41.5 vs +34.2 ± 35.5 mg/dL, P = .02)、VLDL コレステロール (+2.1 ± 8.3 vs +6.8 ± 7.1 mg/dL, P = .02)、低比重リポタンパク質 (LDL) コレステロール (+11.6 ± 18.8 vs +1.7 ± 15.9 mg/dL, P = .03)、および HDL コレステロール (+1.9 ± 8.7 vs -2.4 ± 7.7 mg/dL, P = .04) の濃度は、サプリメント群の女性とプラセボ群の女性との間で有意差が認められた。しかしながら、ベースライン時の総コレステロールレベル、出産年齢、および BMI について調整した後、血清 LDL コレステロール濃度の変化は両群間で有意差が認められなかった。ω-3 系脂肪酸とビタミン E を組み合わせた補給が総コレステロール濃度に及ぼす有意な影響は観察されなかった。
- 全体的にみて、GDM 女性への ω-3 系脂肪酸とビタミン E の同時補給はグルコース恒常性のパラメータ、血清トリグリセリド、VLDL コレステロールおよび HDL コレステロールの濃度に有益な効果をもたらしたが、総コレステロールと LDL コレステロールの濃度には影響を及ぼさないことが実証された。

キーワード: 妊娠糖尿病、ω-3 系脂肪酸、妊婦、補給、ビタミン E

## 肝臓の保護 Hepatoprotection

2017

Guo XF, Yang B, Tang J, Li D. Fatty acid and non-alcoholic fatty liver disease: Meta-analyses of case-control and randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2017 Jan 16. pii: S0261-5614(17)30003-1. doi: 10.1016/j.clnu.2017.01.003.

- **背景・目的:** 健康被験者および非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 患者の血中および肝中またはそのいずれかの脂肪酸含量に一貫した関連は明らかにされていない。加えて、n-3 系多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の補給がアラニンアミノ基転移酵素 (ALT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST)、肝臓脂肪、トリグリセリド (TAG) および空腹時血糖レベルに及ぼす影響に関する無作為化比較試験 (RCTs) の結果も一貫性が認められない。本研究の目的は、健康被験者と NAFLD 患者の血液および肝組織またはそのいずれかにおける脂肪酸含量の差を調べ、さらに NAFLD 患者における n-3 PUFA 療法のベネフィットを数量化することにある。
- **方法:** PubMed と Scopus のデータベースを用いて、2016 年 11 月まで系統的文献検索を実施した。症例と対照の間の脂肪酸含量の差を変量効果モデルを用いて加重平均差 (WMD) として算定した。RCTs の介入効果を ALT、AST、肝臓脂肪、TAG および空腹時血糖それぞれのレベルにおける純変化の WMD として算定した。制限付き最尤推定法によるメタ回帰分析を交絡因子と効果量の間での可能な直線関係を評価するために用いた。一般化最小二乗を用量反応解析で実施した。
- **結果:** 適格基準を満たした 10 件の症例対照研究と 11 件の RCT を対象とした。症例対照研究の統合推定値から、血液および肝臓またはそのいずれかのドコサヘキサエン酸 (DHA) 含量は症例群と比べて対照群で有意に高いことが明らかになった。RCTs の統合推定値から、n-3 PUFA 補給は ALT (-7.53 U/L; 95% CI: -9.98~-5.08 U/L)、ASL (-7.10 U/L, 95% CI: -11.67~-2.52 U/L) および TAG (-36.16 mg/dL, 95% CI: -49.15~-23.18 mg/dL) の濃度を有意に、また肝臓脂肪含量 (-5.11%, 95% CI: -10.24~0.02%, p=0.051) をわずかに低下させたが、空腹時血糖は低下させないことが明らかになった。RCTs の用量反応解析から、1 日 1 g のイコサペンタエン酸 (EPA) + DHA 増加は、ALT (95% CI: -5.25~-1.02 U/L)、AST (95% CI: -3.90~-0.90 U/L)、肝臓脂肪 (95% CI: -4.32~-1.16%) および TAG (95% CI: -14.47~-5.48 mg/dL) のレベルのそれぞれ 3.14 U/L、2.43 U/L、2.74% および 9.97 mg/dL の減少と関連していることが明らかになった。
- **結論:** 本メタ分析は、n-3 PUFA、とりわけ DHA の補給が NAFLD 処置に好ましい効果を及ぼすとする実質的証拠を提供している。

キーワード: 用量反応解析、メタ分析、非アルコール性脂肪性肝疾患、無作為化比較試験、n-3 系多価不飽和脂肪酸

2015

Wang M, Zhang XJ, Feng K, He C, Li P, Hu YJ, Su H, Wan JB. Dietary α-linolenic acid-rich flaxseed oil prevents against alcoholic hepatic steatosis via ameliorating lipid homeostasis at adipose tissue-liver axis in mice. *Sci Rep.* 2016 May 25;6:26826. doi: 10.1038/srep26826.

- 血清および肝組織生検での n-3 系多価不飽和脂肪酸 (PUFAs) の低値はアルコール性肝疾患患者に共通してみられる特徴である。α-リノレン酸 (ALA) は植物由来の n-3 PUFA で、アマニ油に豊富に存在している。しかしながら、ALA がアルコール性肝疾患に及ぼす影響は一般に知られていない。
- 本研究で我々はマウスを対象に ALA に富むアマニ油 (FO) がエタノール誘発性脂肪肝に及ぼす可能性のある保護効果を評価し、食事性 FO 補給が効果的にエタノール誘発性肝臓脂肪蓄積を有効に減弱するか観察を行った。
- エタノール曝露は脂肪分解を刺激したが、脂肪酸・脂質の取り込みを減少させた。これは FO により正常化された。対応するメカニズムの調査から、FO の改善効果は小胞体のストレス低下および脂肪組織中の脂質代謝正常化と関連している可能性のあることが示された。肝臓においてアルコール曝露は肝臓の脂肪酸取り込みとトリグリセリド合成を刺激したが、これらは FO によって減弱された。加えて、食事性 FO は血漿アディポネクチン濃度、肝臓におけるアディポネクチン受容体 2 発現、および肝臓における AMP 活性化タンパク質キナーゼ活性化をアップレギュレートした。
- まとめて、食事性 FO はアルコール性脂肪肝を脂肪組織・肝臓での脂質恒常性改善により防いでいることから、食事性 ALA 豊富アマニ油はアルコール性脂肪肝の有望な予防手段となる可能性が示唆される。

キーワード: α-リノレン酸、アマニ油、エタノール、脂肪肝、アディポネクチン

## 眼の健康 eye health in general

2012

**Erdinest N, Shmueli O, Grossman Y, Ovadia H, Solomon A. Anti-inflammatory effects of alpha linolenic acid on human corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Jul 3;53(8):4396-406. doi: 10.1167/iovs.12-9724.**

- 全身性の多価不飽和脂肪酸 (PUFAs) は、その抗炎症作用により、眼球乾燥症候群の症状を改善することが明らかにされている。本研究の目的は、*in vitro* で PUFA がヒト角膜上皮 (HCE) 細胞に及ぼす抗炎症作用について検討を行うことにある。
- HCE 細胞を異なる濃度の PUFAs— $\alpha$ -リノレン酸 (ALA)、 $\gamma$ -リノレン酸 (GLA)、リノール酸 (LA)—で 2 時間培養した。オレイン酸 (OA) とデキサメタゾン (DM) をそれぞれネガティブコントロール、ポジティブコントロールに置いた。ポリイノシン・ポリシチジン酸 (poly I:C) またはリポ多糖体 (LPS) 複合体のいずれかで細胞を刺激した。IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  のタンパク質含量と mRNA 発現レベルをそれぞれ、multiplex fluorescent bead immunoassay、リアルタイム PCR により評価した。阻害因子- $\kappa$ B $\alpha$  (I- $\kappa$ B $\alpha$ ) の発現をリアルタイム PCR で評価した。
- IL-6、IL-8 および TNF- $\alpha$  のタンパク質と mRNA のレベルは、LPS または I:C による刺激後に有意な上昇が認められた。ALA による処理後、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-8 のタンパク質含量の有意な減少が実証された [それぞれ、23.81% ( $p < 0.001$ )、46.71% ( $p < 0.001$ )、20.86% ( $p < 0.05$ )、52.21% ( $p < 0.001$ ) まで]。同様の結果が mRNA レベルについても認められた。ALA の抗炎症作用は、すべての炎症性サイトカインについて DM の抗炎症作用と同程度であることが明らかになった。ALA の炎症性サイトカイン阻害は I- $\kappa$ B $\alpha$  の減少と有意な関連を示した。
- ALA は眼球表面の炎症において強力な抗炎症剤としての役割を果たしている可能性がある。ALA の抗炎症作用は副腎皮質ステロイド薬の抗炎症作用に匹敵し、NF- $\kappa$ B シグナル伝達によって媒介されることが明らかになった。

キーワード：眼球乾燥症候群、 $\alpha$ -リノレン酸、抗炎症作用、副腎皮質ステロイド薬

## 2005

**Leung IY, Sandstrom MM, Zucker CL, Neuringer M, Snodderly DM. Nutritional manipulation of primate retinas, IV: effects of n-3 fatty acids, lutein, and zeaxanthin on S-cones and rods in the foveal region. Exp Eye Res. 2005 Nov;81(5):513-29.**

**Leung IY, Sandstrom M, Mason W, Zucker C, Neuringer M, Snodderly D. Effects of n-3 fatty acids, lutein and zeaxanthin on photoreceptor cell densities in the foveas of rhesus monkeys. ARVO 2005 Annual Meeting. Fort Lauderdale, Florida, May 1-5, 2005.**

- 食事に含まれる n-3 脂肪酸、ルテインあるいはゼアキサンチンの濃度を操作し、中心窩領域における S 錐体 (S-cone) と杆体の細胞密度に及び得る結果を調査した。
- アカゲザル (7~16 歳、 $n=17$ ) に、出生後からキサンチンを含まない半精製飼料を摂取させた。この飼料には、充分量あるいは低濃度の n-3 脂肪酸が含まれていた。5 頭のサルにルテインを、6 頭のサルにゼアキサンチンを 6~24 ヶ月間補給した一方、別の 6 頭のサルについては屠殺するまでゼアキサンチンを含まない飼料を継続摂取させた。網膜をメタクリル樹脂に埋め込み、垂直子午線方向に連続して 2  $\mu$ m に切断した。杆体の細胞核、及び S 錐体細胞と杆体細胞の免疫標識した外節を再現し、8  $\mu$ m 片における数を測定した。密度プロファイルについて、標準の実験食を摂取させた対照ザル ( $n=7$ ) から得られたデータと比較した。
- S 錐体の密度プロファイルは垂直子午線方向に沿って対称となり、その密度は網膜上の偏心率が大きくなるに従って急激に低下した。杆体の密度は、対照群と処理群の大部分のサルにおいて、下部より上部の領域で高くなることになった。同様のサルの網膜色素上皮細胞でこれまで観察された顕著な作用とは異なり [Leung IY, Sandstrom MM, Zucker CL, Neuringer M, Snodderly DM. Nutritional manipulation of primate retinas, II: effects of age, n-3 fatty acids, lutein, and zeaxanthin on retinal pigment epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004 Sep;45(9):3244-56]、キサンチンの補給も、低含量の食事性 n-3 脂肪酸のいずれも、サルの S 錐体あるいは杆体細胞の密度プロファイルに一貫した影響を及ぼさなかった。しかし、n-3 脂肪酸が少ないサルは、中心窩の S 錐体の細胞密度の変動と杆状体細胞外節の低密度を増大させた。
- このような処理群における細胞密度の高い変動性は、何頭かのサルの光受容体は栄養的処理に耐性を示し、別のサルでは影響を受けたことを示唆している。従って、光受容体は、これらの栄養素の操作に対して網膜色素上皮より感受性が低いと考えられる。しかし、より一貫性のある効果が、それ以降の年齢で、あるいは高レベルの光源のようなストレス因子への曝露後に生じる可能性がある。

キーワード：n-3 脂肪酸、ルテイン、ゼアキサンチン、光受容体、網膜色素上皮

**Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. Am J Clin Nutr. 2005 Oct;82(4):887-93.**

- 眼球乾燥症候群 (DES) は現在流行している病気の一つであるが、危険因子あるいは保護因子に関する情報は不足している。食物摂取及び n-3/n-6 脂肪酸 (FA) 比と DES 発生との関係を調査することが本研究の目的である。
- Women's Health Study (WHS) に参加した 39,876 人の女性医療従事者のうち、食事と DES のに関する情報を提供した 45 歳から 84 歳までの女性 32,470 人について横断的調査を行った。FA の摂取量については妥当性を評価した食物摂取頻度調査票により、また DES については臨床診断された症例の自己報告により評価した。研究標本のうち 1,546 人 (4.7%) の参加者が DES を報告した。FA 摂取量と DES の関係を説明するオッズ比 (OR) と 95% CI を推定するためにロジスティック回帰モデルを用いた。
- 人口統計的要因、ホルモン療法、及び総脂肪摂取量について調整した後、n-3 FA 摂取量の五分位における最低分位に対する最高分位の OR は 0.83 であった (95% CI: 0.07~0.98;  $p=0.05$ )。n-3 FA 摂取量に対する n-6 FA のより高い比 (<4:1 に対して >15:1) は、DES のリスク増加と有意に関連していることが明らかになった (OR: 2.51; 95% CI: 1.13~5.58;  $p=0.01$ )。さらに、マグロの摂取 (1 サービング 113 g) は DES と逆の関連があることが明らかになった [ (1 サービング以下/週に対して 2~4 サービング/週) OR: 0.81; 95% CI: 0.66~0.99; (1 サービング以下/週に対して 5~6 サービング/週) OR: 0.32; 95% CI: 0.13~0.79;  $p=0.005$  ]。
- これらの結果は、n-3 FA のより高い摂取量が女性における DES の発生減少と関連していることを示唆しており、臨床的観察及び仮定された生物学的機構と一致している。

キーワード：眼球乾燥症候群、n-3 脂肪酸、女性

## 2004

**Leung IY, Sandstrom MM, Zucker CL, Neuringer M, Snodderly DM. Nutritional manipulation of primate retinas, II: effects of age, n-3 fatty acids, lutein, and zeaxanthin on retinal pigment epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004 Sep;45(9):3244-56.**

- 加齢に加え、n-3 脂肪酸、ルテイン、ゼアキサンチンが網膜色素上皮 (RPE) に及ぼす影響を調査した。
- アカゲザル (7~17 歳、 $n=18$ ) に、生まれた時からゼアキサンチンを含まない半精製飼料を摂取させた。この飼料には、低濃度あるいは充分量いずれかの n-3 脂肪酸が含まれていた。
- 6 頭のサルにキサンチンを含まない飼料を死亡するまで継続摂取させた。別のサルには、6 頭ずつ、それぞれ精製ルテイン、精製ゼアキサンチンの栄養補助食品を 1 日 3.9  $\mu$ mol/kg (2.2 mg/kg/日)、6~24 ヶ月間摂取させた。中心網膜を垂直子午線方向に沿って連続的に切り取った 8  $\mu$ m 片における RPE 細胞の数について、標準の実験食を摂取させた対照ザル ( $n=15$ ) から得られたデータと比較を行った。

- 中心窩と傍中心窩の RPE 細胞密度は加齢に伴って増加した。キサントフィルを含まない飼料を摂取させたサルでの RPE 細胞密度プロファイルは、中心窩で正常ピークよりはむしろ下落を示した。キサントフィルの補給後、n-3 脂肪酸を低濃度含有する飼料を摂取させたサルでは中心窩でのピーク下落は認められなくなったが、網膜下ではより高密度に非対称性となった。充分量の n-3 脂肪酸を含有する飼料を摂取させたサルでは、キサントフィル補給で中心窩のピークは回復せず、網膜下でより高密度に非対称性のピークが認められた。
- RPE 細胞は黄斑色素の欠如に対して敏感に反応した。キサントフィルの補給は各濃度の n-3 脂肪酸と相互作用し、非対称性の RPE プロファイルをもたらした。キサントフィルと n-3 脂肪酸は、RPE 細胞の発達と正常な分布の維持、あるいはそのいずれかに不可欠であると考えられる。

キーワード：加齢、n-3 脂肪酸、ルテイン、ゼアキサンチン、RPE 細胞

## 糖尿病性網膜症 diabetic retinopathy

2016

**Sala-Vila A, Díaz-López A, Valls-Pedret C, Cofán M, García-Layana A, Lamuela-Raventós RM, Castañer O, Zanon-Moreno V, Martínez-González MA, Toledo E, Basora J, Salas-Salvadó J, Corella D, Gómez-Gracia E, Fiol M, Estruch R, Lapetra J, Fitó M, Arós F, Serra-Majem L, Pintó X, Ros E; Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Investigators. Dietary Marine  $\omega$ -3 Fatty Acids and Incident Sight-Threatening Retinopathy in Middle-Aged and Older Individuals With Type 2 Diabetes: Prospective Investigation From the PREDIMED Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Oct 1;134(10):1142-1149. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.2906.**

- 重要性：糖尿病性網膜症（DR）は 2 型糖尿病のヒトの壊滅的な合併症である。網膜は抗炎症特性および血管新生抑制特性を伴うオキシリピンの基盤である長鎖 $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸（LC $\omega$ 3 PUFAs）に富んでいる。実験モデルを用いた検討から食事性 LC $\omega$ 3PUFA による DR からの保護が裏づけられているが、臨床データが不足している。
- 目的：LC $\omega$ 3PUFA の摂取が 55 歳を超えた 2 型糖尿病のヒトの視覚を脅かす DR の発生頻度を減少させるか判定することにある。
- 設計、研究施設および参加者：2015 年の末に、エキストラバージンオイルまたはナッツ類を補充した地中海食による心血管系の一次予防についてコントロール食との比較から検査した無作為化臨床試験 Prevención con Dieta Mediterránea（PREDIMED）内での前向き試験を考えた。試験はスペイン国内のプライマリヘルスケア施設で実施した。2003 年から 2009 年まで、2 型糖尿病と診断されたことのある 55 歳から 80 歳までの 3,614 人を募った。そのうちフルデータを入手できたのは 3,482 人であった（男性 48%、平均年齢 67 歳）。
- 曝露：有効な食物摂取頻度調査票を用いて、心血管系の一次予防のための食事性 LC $\omega$ 3PUFA 推奨値である 500 mg/日以上を満たしているか評価した。
- 主要評価項目：外部附属委員会で確認されたレーザー凝固術を要する DR の発生、硝子体切除術および抗血管新生療法、またはそれらのいずれかとした。
- 結果：3,482 人の参加者のうち 48%が男性で、平均年齢は 67 歳であった。合計 2,611 人の参加者（75%）が標的とした LC $\omega$ 3PUFA 推奨量を満たしていた。追跡期間中央値 6 年間に新たに 69 のイベントを記録した。年齢、性別、介入群およびライフスタイルと臨床上的変数について調整した後、ベースライン時に LC $\omega$ 3PUFA 推奨値（ $\geq$ 500 mg/日）を満たしていた参加者は、この推奨値を満たしていない参加者と比較して、視覚を脅かす DR の発生リスクが相対的に 48%低下することが明らかになった（ハザード比: 0.52, 95% CI: 0.31~0.88,  $p=0.001$ ）。この関連性は、毎年更新される LC $\omega$ 3PUFA 摂取量でみた場合、わずかに強くなった（相対リスク: 0.48, 95% CI: 0.28~0.82,  $p=0.007$ ）。
- 結論および関連性：2 型糖尿病の中高齢者において、脂肪分の多い魚の 2 週間のサービングサイズで容易に到達可能な最低 500 mg/日の食事性 LC $\omega$ 3PUFA の摂取は視覚を脅かす DR のリスク低下と関連を示した。我々の結果は実験モデルおよび現行の DR 形成モデルから得られた所見と一致している。臨床試験登録：clinicaltrials.gov Identifier: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN35739639>

キーワード：長鎖 $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸、2 型糖尿病、糖尿病性網膜症、地中海食

## 緑内障 glaucoma

2007

**Mozaffarieh M, Flammer J. A novel perspective on natural therapeutic approaches in glaucoma therapy. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2007 May;12(2):195-8.**

- 緑内障は眼内圧（IOP）の上昇ばかりでなく、眼圧に依存しない危険因子も関与している病気として認識されつつある。病因についてのさらなる知見によって新たな治療法が開発され、それらはしばしば非 IOP 低下治療と呼ばれる。これらの新しい方法には（そのうちの幾つかはまだ検討が進められている段階であるが）、血管調節と眼組織への血流を改善、及び酸化ストレスを減少させる物質が含まれている。
- 血管調節はマグネシウムによって全身的に改善することが可能である。ダークチョコレートと  $\omega$ -3 脂肪酸も血流調節を改善することができる。ミトコンドリアレベルの酸化ストレスはイチョウによって減少させることができる。フラボノイド系ポリフェノール（茶、コーヒー、赤ワイン）、アントシアノサイド、コピキノン、メラトニンには抗酸化特性がある。また、熱ショックタンパク質はサウナ浴によって自然に産生される。
- これらの化合物に関するさらに集中的な研究が緑内障治療における新たな段階に向けられることであろう。

キーワード：IOP、血管調節、酸化ストレス、熱ショックタンパク質

2006

**Ren H, Magulike N, Ghebremeskel K, Crawford M. Primary open-angle glaucoma patients have reduced levels of blood docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006 Mar;74(3):157-63.**

- 治療不可能な失明と視力障害の最大原因である原発性開放性緑内障（POAG）の原因は十分に理解されていない。それにもかかわらず、眼圧の上昇や眼の血流量不足のような血管因子が危険因子として考えられている。POAG の患者における視神経の血流速度低下と赤血球の凝集増加に関する証拠が存在する。これらの因子は脂肪酸の影響を受けるため、緑内障患者の血液中に異常な脂肪酸組成が存在するかを調査した。
- POAG 患者（ $n=10$ ）と彼らの健常な兄弟（ $n=8$ ）が試験に参加した。POAG 患者では、健常な兄弟と比べて以下のようなことが認められた。すなわち、赤血球のコリンホスホグリセリド（CPG）における EPA（ $p<0.01$ ）、DHA（ $p<0.05$ ）及び総 LCPUFA（ $p<0.05$ ）の減少、エタノールアミンホスホグリセリド（EPG）における EPA（ $p<0.05$ ）の減少、セリンホスホグリセリド（SPG）における EPA（ $p<0.05$ ）と総 LCPUFA（ $p<0.05$ ）の減少、血漿の CPG における EPA、DHA 及び総 LCPUFA の減少（ $p<0.005$ ）、血漿のトリグリセリドにおける EPA、DHA 及び総 LCPUFA の減少（ $p<0.05$ ）である。
- これらの所見は、緑内障と関連する主要な生理学的変化である全身性の微小循環と眼の血流低下、及び視神経症を調節することから、重要となる可能性がある。

## 白内障 cataract

2005

Lu M, Cho E, Taylor A, Hankinson SE, Willett WC, Jacques PF. Prospective study of dietary fat and risk of cataract extraction among US women. *Am J Epidemiol.* 2005 May 15;161(10):948-59.

- Nurses' Health Study に参加した成人女性を対象に、食事からの脂肪の摂取量と白内障摘出術との関連について前向き研究で調査を行った。
- 合計 71,083 人の女性について、1984 年から 2000 年の 16 年間まで前向きに追跡を行った。食事からの脂肪摂取量は、食物摂取頻度調査を繰り返し行うことによって評価した。白内障摘出術を受けた症例は、2 年に 1 度の調査で決定した。
- 総脂肪摂取量の最も少ない五分位と比べて最も多い五分位について多変量調整を行った相対危険度は 1.10 であった（95% 信頼区間 [CI]: 0.99~1.22; p=0.01）。長鎖 ω-3 脂肪酸の摂取量の最も多い五分位の女性は、最も少ない五分位の女性と比べて白内障摘出術のリスクが 12%低いことが明らかになった（相対危険 [RR]=0.88; 95% CI: 0.79~0.98; p=0.02）。魚の総摂取量にも白内障との逆の関連が認められた（週 3 回以上の摂取を月 1 回未満と比べて場合の RR=0.89; 95% CI: 0.79~0.98; p=0.01）。
- これらの所見は、長鎖 ω-3 脂肪酸（EPA、DHA）と魚のより多い摂取が白内障リスクをある程度減少させることを示唆している。

キーワード：Nurses' Health Study、白内障摘出術、EPA、DHA、魚

Lu M, Taylor A, Chylack LT Jr, Rogers G, Hankinson SE, Willett WC, Jacques PF. Dietary fat intake and early age-related lens opacities. *Am J Clin Nutr.* 2005 Apr;81(4):773-9.

- 食事に由来する脂肪は、加齢白内障と関連のある水晶体の細胞膜組成と機能に影響を及ぼしている可能性がある。長期間の脂肪摂取と加齢に伴う水晶体の核、皮質、後嚢下の混濁との関連を調査するのが本研究の目的である。
- Nurses' Health Study のコホートから、ボストン地区に居住し、過去に癌、糖尿病あるいは白内障と診断されたことのない 53 歳から 73 歳までの女性（n=440）を選出した。総脂肪と主要な脂肪酸の摂取量を 1980 年から眼の調査期間（1993~1995 年）までに収集した 5 種類の食物摂取頻度調査から得たデータの平均値として算出した。LOCS III 分類に従って、核混濁を 2.5 以上、皮質混濁を 1.0 以上、後嚢下混濁を 0.5 以上として等級付けした。
- リノール酸及びリノレン酸の摂取量と核混濁発生との間に有意な正の関連が認められた。摂取量の最も少ない四分位と比べて最も高い四分位の女性における核混濁についてのオッズ比は、リノール酸で 2.2（95% CI: 1.1~4.6; p=0.02）、リノレン酸で 2.2（95% CI: 1.1~4.5; p=0.05）であった。皮質及び後嚢下混濁は、いかなるタイプの脂肪とも有意な関連性は認められなかった。
- 食事性脂肪と白内障リスクとの間の関係を明らかにするためにさらなる研究が必要とされる。

キーワード：Nurses' Health Study、白内障、脂肪、リノール酸、リノレン酸、水晶体混濁

## 網膜色素変性症 retinitis pigmentosa

2004

Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, Hayes KC, Johnson CA, Anderson EJ, Gaudio AR, Willett WC, Schaefer EJ. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol.* 2004 Sep;122(9):1306-14.

- ドコサヘキサエン酸がビタミン A の摂取を受けている網膜色素変性症患者のサブグループにおける網膜変性の経過を遅延させるかを調査するのが本研究の目的である。
- 網膜色素変性症を認める 18 歳から 55 歳までの 208 人のコホートを無作為に、ドコサヘキサエン酸 1,200 mg とビタミン A（パルミチン酸レチノールとして投与）15,000 IU/日（DHA+A 群）、あるいはコントロールの脂肪酸とビタミン A 15,000 IU/日（control+A 群）のいずれかの群に割り当て、追跡を 4 年間行った。各群とも 70%の患者が試験参加前に 1 日 15,000 IU のビタミン A を摂取していた。
- 試験参加前のビタミン A の使用者と未使用者で定めたサブグループにおいて DHA+A 群と control+A 群の視機能の低下を比較した。また、視機能低下は赤血球中の DHA 結合型ホスファチジルエタノールアミン濃度、食事性 ω-3 脂肪酸の摂取量、あるいはビタミン A の使用期間によるものかについても調査した。ハンフリー自動視野計による感度、30 Hz での網膜電位の振幅、及び視力を主な結果指標とした。
- 試験参加前にビタミン A を摂取していなかった患者のうち、DHA+A 群の患者は、最初の 2 年間で control+A 群の患者と比べて視野感度と網膜電位の振幅の低下が遅くなるようになった（それぞれ、p=0.01、p=0.03）。これらの違いは追跡後 3 年及び 4 年、あるいはビタミン A を試験参加前に摂取していた患者では認められなかった。
- コホート全体では、4 年間で赤血球中の DHA ホスファチジルエタノールアミン濃度がすべての視野感度低下速度と逆の関連を示した（p=0.05）。この関連は、試験参加前にビタミン A を摂取していなかった患者における最初の 2 年間で特に顕著であった（p=0.003）。control+A 群全体では、4 年間で食事性 ω-3 脂肪酸の摂取が視野感度低下と逆の関連を示した（0.20 g/日未満対 0.20 g/日以上; p=0.02）。試験参加前のビタミン A の補給期間の長さは、網膜電位の振幅における低下速度と逆の関連を示した（p=0.008）。
- ビタミン A による治療を受け始めた網膜色素変性症患者では、本疾患の経過がドコサヘキサエン酸 1,200 mg/日の追加により 2 年間遅延した。試験参加前に少なくとも 2 年間ビタミン A を摂取していた患者では、ω-3 脂肪酸が豊富な食事（0.20 g/日以上）が視野感度の低下を遅延させた。

キーワード：網膜色素変性症、ドコサヘキサエン酸、パルミチン酸レチノール、食事性 ω-3 脂肪酸、視野感度

## 加齢黄斑症 age-related maculopathy

2007

SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Davis MD, Ferris FL 3rd, Gensler GR, Kurinij N, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Sperduto RD; Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol.* 2007 May;125(5):671-9.

- 脂質の摂取と Age-Related Eye Disease Study（AREDS）におけるベースラインでの加齢黄斑変性（AMD）の重症度との関連について評価を行った。
- 登録時 60 歳から 80 歳までの AREDS 参加者（n=4,519）は、自己回答式の半定量的食物摂取頻度調査票によって、習慣的な栄養素の摂取量について推定を行った。参加者を AMD の重症度ごとに 4 群と対照群（小さなドルーゼンが 15 未満の参加者）に分類するために、カラー眼底写真の立体撮影

を行った。

- 食事性の総 ω-3 長鎖多価不飽和脂肪酸 (LCPUFA) の摂取は、血管新生 (NV) AMD と逆の関連を示した (オッズ比 [OR]: 0.61; 95%信頼区間 [CI]: 0.41~0.90)。総エネルギー摂取量と共変量の調整後、網膜に存在する ω-3 LCPUFA の一つであるドコサヘキサエン酸について、摂取量が最も多い五分位を最も少ない五分位を比較した場合、OR は 0.54、95% CI は 0.36~0.80 であった。また、魚全体の消費量、及び煮魚・焼魚の消費量が多い場合も、NV AMD と逆の関連が認められた (それぞれ、OR: 0.61; 95% CI: 0.37~1.00、OR: 0.65; 95% CI: 0.45~0.93)。
- 食事性のアラキドン酸は、NV AMD の有病率と直接的な関連を示した (OR: 1.54; 95% CI: 1.04~2.29)。他の脂質あるいは AMD 群については、統計上有意な関係は認められなかった。
- ω-3 LCPUFA と魚の高摂取量は、NV AMD 罹患可能性の低下と関連していることが明らかになった。

キーワード: AREDS、ω-3 長鎖多価不飽和脂肪酸、ドコサヘキサエン酸、血管新生 AMD、アラキドン酸

## 2006

### Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol. 2006 Jul;124(7):995-1001.

- 双子の高齢者を対象に改善可能な加齢黄斑変性 (AMD) の危険因子と保護因子について評価を行った。
- The US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration は、全米科学アカデミー/研究評議会の World War II Veteran Twin Registry に登録している双子の男性高齢者から構成されている。
- AMD に関する遺伝的、環境的危険因子を特定するために、双子の参加者は AMD の過去の診断について調査を受け、さらに、眼の検査、眼底撮影、及び食物摂取頻度と危険因子に関する調査を受けた。この環境的要素に関する研究で対象となった双子は 681 組で、そのうち 222 組の双子に AMD (中期あるいは晩期の段階) が認められ、459 組の双子は黄斑症が認められない初期徴候が認められるかのいずれかであった。
- 喫煙と食事脂肪摂取による AMD のリスクについては、多重ロジスティック回帰分析を用いて評価を行った。過去喫煙者では AMD リスクが約 1.7 倍上昇した一方 (95%信頼区間 [CI]: 1.2~2.6; p<0.009)、現在喫煙者ではリスクが 1.9 倍上昇した (95% CI: 0.99~3.68; p<0.06)。
- 魚の摂取量増加については、特に週 2 サービング以上で、AMD のリスクが低下した (p=0.04)。食事性 ω-3 脂肪酸の摂取量は、最高四分位を最低四分位と比較したとき、AMD との逆の関連が認められた (オッズ比: 0.55; 95% CI: 0.32~0.95)。ω-3 脂肪酸の高摂取による AMD のリスク低下は、主として ω-6 脂肪酸であるリノール酸のレベルが低い (中央値以下の) 参加者で観測された (p<0.001)。
- 喫煙の寄与危険率は 32%、ω-3 脂肪酸の高摂取の予防分画 (preventive fraction) は 22% であった。双子を対象に行った本試験は、喫煙は AMD のリスクを上昇させる一方、魚の消費や ω-3 脂肪酸の摂取はリスクを低下させるとする新たな証拠を提供している。

キーワード: 双子、男性高齢者、加齢黄斑変性、喫煙、魚、ω-3 脂肪酸、ω-6 脂肪酸

### Chua B, Flood V, Rochtchina E, Wang JJ, Smith W, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. Arch Ophthalmol. 2006 Jul;124(7):981-6.

- 高齢者人口ベースの歴史的コホートにおける食事性脂肪と加齢黄斑症 (ARM) 罹患との間の関連性について調査することが本研究の目的である。
- Blue Mountains Eye Study (1992~1994) に参加した 49 歳以上の参加者 3,654 人のうち、2,335 人 (生存者の 75.1%) について 5 年後に再調査を行った。食事性脂肪の摂取量を計算するために半定量的食物摂取頻度調査票を用いて、ベースラインで 2,895 人 (79%) から食事に関するデータを収集した。ARM については網膜の眼底写真から分類を行った (Wisconsin ARM Grading System)。年齢、性別、ビタミン C 摂取、喫煙について調整してロジスティック回帰分析を行った。
- n-3 多価不飽和脂肪酸の消費が最も多い五分位の参加者は、最も少ない五分位の参加者と比べて初期 ARM の罹患リスクが低いことが明らかになった (オッズ比 [OR]: 0.41; 95%信頼区間 [CI]: 0.22~0.75)。週 1 回以上の魚の消費は初期 ARM 罹患の 40% のリスク低下 (OR: 0.58; 95% CI: 0.37~0.90)、週 3 回以上の魚の消費は後期 ARM 罹患のリスク低下 (OR: 0.25; 95% CI: 0.06~1.00) と関連していた。バター、マーガリンあるいはナッツの消費と ARM 罹患との間には関連が認められなかった。
- n-3 多価不飽和脂肪酸、とりわけ魚からの摂取量が多い食事は、オーストラリアの高齢者コホートにおける初期・後期 ARM に対して保護作用を及ぼすことが示唆される。他の臨床試験で報告された多価不飽和脂肪酸の高摂取による悪影響は確認されなかった。

キーワード: 高齢者、加齢黄斑症、n-3 多価不飽和脂肪酸、魚

## 2005

### Feher J, Kovacs B, Kovacs I, Schveoller M, Papale A, Balacco Gabrieli C. Improvement of visual functions and fundus alterations in early age-related macular degeneration treated with a combination of acetyl-L-carnitine, n-3 fatty acids, and coenzyme Q10. Ophthalmologica. 2005 May-Jun;121(3):154-66.

- アセチル-L-カルニチン、n-3 脂肪酸、補酵素 Q10 の組み合わせ (Phototrop) が初期の加齢黄斑変性 (AMD) の視機能と眼底変化に及ぼす効果を調査するために無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を計画した。
- 初期 AMD と臨床診断された 106 人の患者を処置群と対照群のいずれかに無作為に割り当てた。ベースラインから処置 12 ヶ月目までの平均の視野欠損 (VFMD) の変化を有効性の主要評価項目とした。第二の評価項目には次のような指標を含んだ。すなわち、視力 (スネレン視力表と ETDRS チャート)、視野検査で測定する中心窩の感度、AMD に関する国際疾病分類の判断基準によって評価する眼底変化である。
- 視機能に測定する 4 種類すべての指標における変化の平均から、試験期間の終わりに処置群で有意な改善が明らかになった。さらに、処置群では 48 人のうち 1 人 (2%) に、プラセボ群では 53 人のうち 9 人 (17%) に臨床上有意 (>2.0 dB) な VFMD の悪化が認められた (オッズ比: 10.93, p=0.006)。病気に最も罹りやすい眼 (p=0.045) あるいは最も罹りにくい眼 (p=0.017) のいずれかを考慮した場合、処置群の眼におけるドルーゼンで覆われた面積の減少もプラセボと比べて統計的に有意であった。
- これらの所見は、ミトコンドリアの脂質代謝に影響を及ぼす化合物の適切な組み合わせが初期 AMD 患者の視機能を改善、安定化させ、また眼底変化も改善させる可能性があることを強く示唆している。

キーワード: Phototrop、初期 AMD、視機能、眼底変化

## 2003

### Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. Arch Ophthalmol. 2003 Dec;121(12):1728-37.

- 高齢者人口において初期及び中期の加齢黄斑変性 (AMD) を有する人の占める割合が増大しつつある。進行性 AMD への進行リスクを減少させる可能

性のある因子に関する証拠はわずかりか存在していない。

- 食事からの脂肪摂取量と初期・中期 AMD から視野欠損と関連する進行性 AMD への進行との間の関係性を評価し、進行性 AMD になるリスクが高い人に予防策をアドバイスするのが本研究の目的である。
- 60 歳以上で何らかの非滲出型 AMD の徴候を有し、少なくとも片眼の視力が 20/200 以上の参加者 261 人を対象に、追跡期間が平均 4.6 年の前向きコホート研究を計画した。地図状萎縮あるいは新生血管の形成によって定義される進行性 AMD への進行を結果指標とした。
- 他の要因を調整した後、総脂肪摂取量が最も高い四分位の参加者は、最も低い四分位の参加者と比べて進行性 AMD へ進行するリスクが増加した（相対危険度 [RR]: 2.90; 95%信頼区間 [CI]: 1.15~7.32; p=0.01）。動物性脂肪の摂取量は 2 倍の進行リスク増加と関連していたが（最も低い四分位数を最も高い四分位数と比較した場合の RR: 2.29; 95% CI: 0.91~5.72）、動物性脂肪の摂取によってリスクが増加する傾向は有意ではなかった（p=0.09）。植物性脂肪の高い摂取量は AMD の進行リスク増加とより強く関連していた（RR: 3.82; 95% CI: 1.58~9.28; p=0.003）。飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、及びトランス型不飽和脂肪酸は進行への可能性を増加させた（それぞれ、RR: 2.09, p=0.08; RR: 2.21, p=0.04; RR: 2.28, p=0.04, RR: 2.39, p=0.008）。魚の高摂取はリノール酸の摂取量の低い参加者で AMD の低い進行リスクと関連が認められた。これらの脂肪酸のうちの何種類かを高濃度含有する焼き菓子のような加工食品は AMD 進行のリスクを約 2 倍増加させたが、ナッツ類には保護作用が認められた。
- 初期及び中期の AMD の人では、何種類かの脂肪含有食品群に加え、総脂肪摂取量と特定のタイプの脂肪の摂取量が進行性 AMD へ進行するリスクに変化を及ぼした。多価不飽和脂肪酸は交絡の最も多い変数について調整を行ったモデルにおいてのみリスクとの有意な関連が認められた。魚及びナッツ類の摂取はリスクを減少させることが明らかになった。進行性 AMD は視野欠損に關係するため、QOL を低下させる。従って、これらの予防策については追加調査を行う価値があり、その重要性がさらに注目されるであろう。

キーワード：進行性 AMD、脂肪摂取量、魚、ナッツ類

## 2001

**Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, Colditz GA, Hankinson SE. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. Am J Clin Nutr. 2001 Feb;73(2):209-18.**

- 総脂肪摂取量及び特定のタイプの脂肪の摂取量と加齢黄斑変性（AMD）との関係は依然として不明確である。
- 脂肪摂取量と AMD の関連性についてプロスペクティブに調査を行うことを目的に、Nurses' Health Study と Health Professionals Follow-up Study の参加者を対象に前向きフォローアップ研究を行った。ベースライン（女性については 1984 年、男性については 1986 年の時点）で AMD と診断されなかった 50 歳以上の女性 42,743 人と男性 29,746 人を調査対象とし、1996 年まで追跡を行った。脂肪摂取量の評価は、食物摂取頻度調査票を用いて行った。
- 参加者のうち 567 人に 20/30 以下の視力悪化を伴う AMD が発生した。総脂肪摂取量が最も低い五分位数と比べた最も高い五分位数についてプールされた多変量相対危険度（RR）は 1.54（95% CI: 1.17~2.01; p=0.008）であった。リノール酸は AMD のリスクと正の関連を示した（最も低い五分位数で比較した最も高い五分位数の RR: 1.49; 95% CI: 1.15~1.94; p=0.0009）。ドコサヘキサエン酸は AMD と中等度の反比例関係を示した（最も低い五分位数で比較した最も高い五分位数の RR: 0.70; 95% CI: 0.52~0.93; p=0.05）。また、週に 4 サービングより多い魚の摂取は、月に 3 サービング以下の摂取と比べた場合、35%低い AMD リスクとの関連が認められた（RR: 0.65; 95% CI: 0.46~0.91; p=0.009）。
- 総脂肪摂取量は AMD リスクと正の関連を示した。これは本質的に、総脂肪摂取量よりはむしろ、リノール酸のような単独の脂肪酸の摂取量に起因している可能性がある。魚の高摂取量には AMD のリスクを低下させる可能性がある。

キーワード：AMD、リノール酸、ドコサヘキサエン酸、魚

## 2000

**Rapp LM, Maple SS, Choi JH. Lutein and zeaxanthin concentrations in rod outer segment membranes from perifoveal and peripheral human retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000 Apr;41(5):1200-9.**

- 黄斑（カロテノイド）色素は、光学フィルターとしての役割に加え、ヒト網膜における抗酸化剤として作用し、長鎖多価不飽和脂肪酸の過剰酸化を抑制するという仮説が立てられている。しかしながら、その密度が最も高いとされる中心窩網膜の内層（受容体の前方に位置する部位）で、抗酸化剤による保護の明確な要求は予見されていない。
- 黄斑色素を構成する主要なカロテノイドであるルテインとゼアキサンチンが、長鎖多価不飽和脂肪酸の濃度と酸化に対する感受性が最も高いとされる杆状体細胞外節（ROS）に存在するかを調査するのが本研究の目的である。
- ヒト網膜を解剖し、環状に 1.5~4 mm の偏心度で二種類の領域を得た。これらは、中心窩 perifoveal retina とその残りの領域外側の網膜 peripheral retina を除いた中心部 area centralis に相当する。分画遠心法によりこれらの部位から ROS と（ROS を除いた）残りの網膜組織を分離し、それらの純度をポリアクリルアミドゲル電気泳動と脂肪酸分析によって調べた。ルテインとゼアキサンチンを HPLC により分析し、それらの濃度を膜タンパク質との比較から表した。膜の調製とカロテノイド分析について非霊長類の種と比較するために、ウシの網膜でも並行して行った。ヒトの眼から採取した網膜色素上皮について、カロテノイドの濃度測定を行った。
- ヒト網膜の周中心窩 perifoveal 及び周辺部 peripheral 領域から調製した ROS 膜は、タンパク質ゲルにおける濃密なオプシン・バンドの存在が示すように、高純度であることが明らかになった。ヒト ROS 膜における脂肪酸分析の結果から、残りの膜組織と比べてドコサヘキサエン酸が特徴的に集積していることが明らかになった。ウシ網膜から調製した膜のタンパク質プロファイルと脂肪酸組成はヒト網膜の場合と類似していた。カロテノイド分析により、ヒトの ROS と残りの網膜組織にルテインとゼアキサンチンが存在していることが明らかになった。ヒト ROS 膜のルテインとゼアキサンチンを合わせた濃度は、残りの膜組織よりも 70%高いことが明らかになった。また周中心窩 perifoveal のルテインとゼアキサンチンを合わせた濃度は、周辺部網膜領域 peripheral retinal region より 2.7 倍以上高いことも明らかになった。ヒト網膜色素上皮では、ルテインとゼアキサンチンが比較的低濃度で一貫して検出された。
- ヒト ROS 膜におけるルテインとゼアキサンチンの存在は、それらがこの細胞成分において抗酸化剤として作用している可能性を高めている。周中心窩網膜 perifoveal retina の ROS においてこれらのカロテノイドがより高濃度に存在するという所見は、加齢黄斑変性において提案されているこれらのカロテノイドの保護的役割を支持している。

キーワード：黄斑色素、ルテイン、ゼアキサンチン、ドコサヘキサエン酸、杆状体細胞外節

**Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. Arch Ophthalmol. 2000 Mar;118(3):410-4.**

- 食事性の脂肪あるいは魚の摂取が加齢黄斑症（ARM）の有病率と関連があるかを調査するのが本研究の目的である。
- 都市に居住する 49 歳以上の人（n=3,654）を対象に、人口ベースの横断研究を計画した。マスクングをかけた網膜の眼底写真の分類から ARM 患者を特定し、145 項目からなる半定量的食物摂取頻度調査票について 88.8%の参加者から適切な回答を得て、食事性脂肪と魚の摂取を評価するために用いることを主な結果指標とした。
- 頻度の高い魚の摂取では、後期 ARM のオッズ減少との関連が認められた（週 1 回以上の消費頻度を月 1 回未満と比べた場合のオッズ比: 0.5）。エネルギーを調整した後、コレステロールの摂取量が最も多い五分位の参加者は、最も少ない五分位の参加者と比べて後期 ARM になる可能性が有意に高かった

(オッズ比: 2.7)。

- 摂取する食事性脂肪の量と種類は ARM のリスクに関連している可能性がある。

キーワード: 加齢黄斑症、魚、食事性脂肪、コレステロール値

## 認知機能 cognitive function

2017

**Zhang YP, Miao R, Li Q, Wu T, Ma F. Effects of DHA Supplementation on Hippocampal Volume and Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12-Month Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Alzheimers Dis. J Alzheimers Dis. 2017;55(2):497-507.**

- ドコサヘキサエン酸 (DHA) は脳機能に重要とされ、DHA 摂取増加はアルツハイマー病に関連したリスクと逆相関を示すことが明らかにされている。軽度認知障害 (MCI) を有するヒトへの DHA 補給の潜在的有益性については十分に検討されていない。本研究の目的は、DHA 補給が高齢の MCI 被験者における認知機能と海馬萎縮に及ぼす影響を特定することにある。
- 中国天津市において無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を計画した。MCI を有する 65 歳以上の高齢者 240 人を募集し、DHA 群またはプラセボ群に無作為に同人数割り付けた。参加者は DHA (2 g/日) またはプラセボとしてコーン油の摂取を 12 か月間受けた。認知機能および海馬容積の網羅的、特異的サブドメインともに、ベースライン時、6 か月目および 12 か月目に測定した。両方の変化を反復測定分散分析 (ANOVA) により測定した。本研究を ChiCTR-IOR-15006058 に登録した。
- 合計 219 人の参加者 (DHA: 110 人、プラセボ: 109 人) が試験を終了した。平均血清 DHA 濃度の変化は対照群 (+1.06%) と比べて介入群 (+3.85%) で大きかった。共分散の反復測定分散分析から、12 週間の DHA 処置群とプラセボ群の間の全検査知能指数 Full-Scale Intelligence Quotient ( $\eta^2 = 0.084$ ;  $p = 0.039$ )、知識 Information ( $\eta^2 = 0.439$ ;  $p = 0.000$ )、数唱 Digit Span ( $\eta^2 = 0.375$ ;  $p = 0.000$ ) に有意差が認められた。加えて、左海馬 ( $\eta^2 = 0.121$ ;  $p = 0.016$ )、右海馬 ( $\eta^2 = 0.757$ ;  $p = 0.008$ )、総海馬 ( $\eta^2 = 0.124$ ;  $p = 0.023$ )、および全脳 ( $\eta^2 = 0.145$ ;  $p = 0.032$ ) の容積も両群間で有意差が認められた。
- これらの所見から、MCI の被験者への 12 か月間の DHA 補給 (2 g/日) は認知機能改善と海馬萎縮の進行遅延を有意にもたすことが示唆される。より大規模で長期の確証的な試験が必要とされる。

キーワード: アルツハイマー病、認知機能、ドコサヘキサエン酸、海馬容積

**Bo Y, Zhang X, Wang Y, You J, Cui H, Zhu Y, Pang W, Liu W, Jiang Y, Lu Q. The n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation Improved the Cognitive Function in the Chinese Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2017 Jan 10;9(1). pii: E54. doi: 10.3390/nu9010054.**

- n-3 系多価不飽和脂肪酸 (n-3 PUFAs) の摂取は軽度認知障害 (MCI) から保護する可能性がある。しかしながら、中国で MCI の高齢者を対象とした n-3 PUFAs の介入治療はまだ不足している。本研究の目的は、n-3 PUFAs 補給が MCI の中国人高齢者の認知機能に及ぼす影響を検討することにある。
- 60 歳以上の MCI 患者 86 人を n-3 PUFAs (1 日 DHA 480 mg, EPA 720 mg ;  $n=44$ ) またはプラセボ (オリーブ油 ;  $n=42$ ) のいずれかのカプセルを投与するために無作為に割り付けた。認知機能の変化は、基礎的な認知適性検査 (Basic Cognitive Aptitude Tests ; BCAT) を用いて評価した。
- 参加者の平均年齢は 71 歳で、59% が男性であった。n-3 PUFA 補給は総 BCAT スコア、知覚速度、空間画像効率 (space imagery efficiency) および作業記憶の改善と関連を示したが ( $p < 0.01$ )、暗算効率または再認記憶とは関連を示さなかった ( $p > 0.05$ )。性別によるサブグループ解析では、n-3 PUFAs が男性の知覚速度 ( $p = 0.001$ )、空間画像効率 ( $p = 0.013$ )、作業記憶 ( $p = 0.018$ ) および総 BCAT スコア ( $p = 0.000$ ) を有意に改善することが明らかになった。しかしながら、女性において有意な有益効果は知覚速度 ( $p = 0.027$ )、空間画像効率 ( $p = 0.006$ ) および総 BCAT スコア ( $p = 0.015$ ) においてのみ認められ、作業記憶では認められなかった ( $p = 0.113$ )。
- n-3 PUFAs は MCI 患者の認知機能を改善することが明らかになった。確定的な推奨を行う前に、異なる用量の魚油、より長い介入期間および、より大きなサンプルサイズによるさらなる研究で検討を行うべきであろう。

キーワード: 基礎的な認知適性検査、認知機能、認知、高齢者、軽度認知障害、n-3 系多価不飽和脂肪酸

2005

**Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. Arch Neurol. 2005 Dec;62(12):1849-53.**

- 食事からの魚及び  $\omega$ -3 脂肪酸の摂取はアルツハイマー病と卒中のリスク低下と関連付けられている。
- 魚及び  $\omega$ -3 脂肪酸の摂取が加齢に伴う認知機能の低下を防止するか調査するために、Chicago Health and Aging Project に参加した 65 歳以上の地域住民を対象に前向きコホート研究を設計した。
- 混合モデルから推定した認知機能の総得点における変化、4 種類の標準検査の合計得点から算出した総得点、6 年の追跡期間に在宅で 3 回行った認知機能の判定結果を主要な結果指標とした。
- 認知機能の得点は、年に平均 0.04 標準単位 (SU/年) のペースで減少した。年齢、性別、人種、教育、認識活動、身体活動、アルコール摂取、総エネルギー摂取量について調整した後、魚の摂取は混合モデルにおける認知機能低下速度の遅延と関連していることが明らかになった。魚を週に 1 回未満消費する被験者における低下速度 (0.100 SU/年) と比較した場合、魚を週に 1 回消費する被験者では低下速度が 10% 遅くなり (-0.090 SU/年)、週に 2 回以上消費する被験者では 13% 遅くなった (-0.088 SU/年)。
- 魚の消費は加齢に伴う認知機能低下の遅延に関連している可能性がある。それに脂肪の組成が関連しているかについてさらに研究で調査する必要がある。

キーワード: 魚、認知機能低下

**Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Capurso S, Gadaleta A, Capurso A, Panza F. Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. Exp Gerontol. 2005 Apr;40(4):257-70.**

- 加齢に伴う認知機能低下、変性疾患に起因する認知機能障害 (アルツハイマー病 (AD))、あるいは血管系の疾患に起因する認知機能障害に果たす食事性の脂肪酸の可能な役割に対する関心が最近高まりつつある。
- 現在、飽和脂肪酸 (SFA) の増加は認知機能にマイナスの効果及ぼす可能性があることをいくつかの研究が示唆している。さらに、多価不飽和脂肪酸 (PUFA) と一価不飽和脂肪酸 (MUFA) の摂取量が高い人口集団のサンプルで認知機能低下の明らかな減少も認められている。これらの所見は、n-6 PUFA、n-3 PUFA、MUFA の高摂取、及び n-3 PUFA を多量に供給する魚の毎週の消費に AD リスクを防御する可能性が考えられることを明らかにした研究によって確認された。

- 南イタリアの高齢者の人口集団を対象に行った我々の調査から、不飽和脂肪酸（MUFA、PUFA）の摂取量増加、高レベルの抗酸化化合物、SFA の極めて低い摂取量が認知機能改善に相乗的に作用する可能性があることが示唆された。
- 食事と認知機能低下の関連を調査した疫学研究は、適切な認知機能維持、あるいは変性疾患や血管疾患に起因する認知症発生の予防ないしは遅延に果たす脂肪酸の可能な役割を示唆している。適切な食事による対策、あるいは特定の微量、多量栄養素の補給は、認知機能低下と認知症の予防と管理に新たな方法をもたらす可能性がある。

キーワード：MUFA、PUFA、認知機能低下、認知症

### 2003

#### Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Schneider J. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003 Jul;60(7):940-6.

- 食事性の n-3 多価不飽和脂肪酸は脳機能を改善させることが動物実験から明らかにされているが、この種の脂肪酸がアルツハイマー病に対して防御作用を及ぼすかを検討した研究はわずかである。
- 魚の消費あるいは異なる種類の n-3 脂肪酸の摂取がアルツハイマー病に対して防御作用を及ぼすか調査を行った。地理的に特定した地域から層化無作為化した標本を対象に 1993 年から 2000 年まで前向き研究を行った。参加者はアルツハイマー病の発生について平均 3.9 年間追跡調査を受けた。
- 研究当初アルツハイマー病に罹っていない 69 歳から 94 歳まで 815 人の住民は、罹患に関する臨床評価を受ける（平均 2.3 年）前に食物摂取頻度調査を終えていた。標準化された評価基準による体系的な神経学的検査によって診断するアルツハイマー病の罹患を結果尺度とした。
- 参加者のうち合計 131 人にアルツハイマー病が発症した。年齢及び他の危険因子について調整を行ったモデルにおいて、週に一回以上魚を消費した参加者は、めったに、あるいは全く消費しない参加者と比べてアルツハイマー病の発生率が 60%低いことが明らかになった（相対危険度: 0.4; 95%信頼区間: 0.2~0.9）。n-3 多価不飽和脂肪酸の総摂取量、並びにドコサヘキサエン酸（22:6n-3）の摂取はアルツハイマー病のリスク低下と関連していることが明らかになった。エイコサペンタエン酸（20:5n-3）の摂取については、アルツハイマー病との関連を見出すことができなかった。他の食事性脂肪とビタミン E の摂取、及び心血管疾患についてさらに調整を行っても、これらの関連性に変化は認められなかった。
- 食事性の n-3 脂肪酸の摂取と週一回以上の魚の消費には、アルツハイマー病の罹患リスクを低下させる可能性がある。

キーワード：アルツハイマー病、魚、n-3 脂肪酸、DHA

#### Heude B, Ducimetiere P, Berr C; EVA Study. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes -- The EVA Study. *Am J Clin Nutr.* 2003 Apr;77(4):803-8.

- 食事性因子には加齢による認知機能低下を変化させる可能性がある。脳の発達において制限因子となる脂肪酸が第一の候補として考えられる。
- 自由生活を送る志願者を対象に、赤血球膜における脂肪酸組成と認知機能低下の関係について調査を行うのが本研究の目的である。
- 1995 年、Etude du Vieillissement Arteriel (EVA) のコホートにおける 63 歳から 74 歳までの男女 246 人の赤血球膜中の脂肪酸組成を測定した。4 年の追跡期間中、認知機能について Mini-Mental State Examination を用いて縦断的な評価を行った。4 年間で 2 ポイント以上の減少を中等度の認知機能低下とした。認知機能低下における脂肪酸組成の予測値について、年齢、性別、教育水準、及び Mini-Mental State Examination の初期得点を共変量として含む多変量ロジスティックモデルを用いて評価を行った。
- ステアリン酸（18:0）と総 n-6 多価不飽和脂肪酸の両方が高い組成は認知機能低下の大きなリスクと関連を示し、オッズ比は、それぞれ 1.91（95% CI: 1.16~3.15）、1.59（95% CI: 1.04~2.44）であった。反対に、総 n-3 脂肪酸が高い組成は認知機能低下のリスク減少と関連を示し、オッズ比は 0.59（95% CI: 0.38~0.93）であった。
- 認知機能低下と赤血球膜における n-3/n-6 比との間で認められた逆の関連は、食物摂取頻度調査によって脂肪酸摂取の評価を行った幾つかの研究で得られた結果と一致している。これらの結果については確認を要するが、このような修正可能な危険因子が認知機能の老化にどのように関与するかを調査するための論理的根拠を提供している。

キーワード：認知機能低下、赤血球膜、ステアリン酸、n-3 脂肪酸、n-6 脂肪酸

### 2000

#### Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids.* 2000 Dec; 35(12):1305-12.

- アルツハイマー病患者（AD）と年齢をマッチングしたヒトの脳との間に、ドコサヘキサエン酸（DHA, 22:6n-3）を含む脂肪酸の濃度に差異が認められる。さらに、血清中の DHA 濃度の低下は、AD 発生の重大な危険因子の一つである。しかし、他の種類の認知症を認める患者（OD）、認知機能に障害を認めるが認知症ではない患者（CIND）、あるいは認知機能が正常な患者と比較した AD 患者の血漿中の DHA と他の脂肪酸の相対濃度については知られていない。
- 本研究では、AD、OD、あるいは CIND と診断された患者から採取した血漿中の総リン脂質、ホスファチジルコリン（PC）、ホスファチジルエタノールアミン（PE）、及びリソホスファチジルコリン（lysoPC）の画分を分析し、対照の認知機能が正常な高齢被験者との比較を行った。
- 20:5n-3（EPA）、DHA、総 n-3 脂肪酸の血漿中のリン脂質と PC の濃度、及び n-3/n-6 比は、対照群と比べて、AD、OD、CIND の群で低かった。血漿中のリン脂質 24:0 は AD、OD、CIND の群で低く、総 n-6 脂肪酸の濃度は AD、CIND の群でのみ高かった。血漿中の PE 画分では、EPA、DHA、及び総 n-3 脂肪酸の濃度が AD、OD、CIND の群で著しく低かった。DHA 濃度は CIND の被験者における lysoPC 画分においてのみ低く、他のリン脂質画分の脂肪酸組成における差異は認められなかった。
- 従って、AD、OD、CIND の被験者における血漿中の n-3 脂肪酸の濃度低下は、認知機能障害と認知症、あるいはそのいずれかの危険因子である可能性がある。興味深いことに、血漿中の DHA 濃度減少は AD 患者だけにとどまらず、加齢に伴う認知機能障害に共通して認められるようである。

キーワード：DHA、EPA、n-3 脂肪酸、認知機能障害、認知症、加齢

## 精神医学 psychiatry

### 2016

#### Matsuoka YJ, Hamazaki K, Nishi D, Hamazaki T. Change in blood levels of eicosapentaenoic acid and posttraumatic stress symptom: A secondary analysis of data from a placebo-controlled trial of omega3 supplements. *J Affect Disord.* 2016 Nov 15;205:289-291. doi: 10.1016/j.jad.2016.08.005.

- 背景：イコサペンタエン酸（EPA）は心的外傷後ストレス障害（PTSD）に対し保護作用のあることが2件の観察的研究から示唆されている。われわれは以前、無作為化比較試験を実施し、ドコサヘキサエン酸（DHA）が PTSD 予防に効果のないことを見出した。今回の副次解析は、血中 EPA レベルの変化が PTSD の症状と関連するかを判定することを目的としている。
- 方法：重度の人身事故にあった 110 人の参加者が 1 日量として DHA 1,470 mg、EPA 147 mg、またはプラセボのいずれかの摂取を 12 週間受けるために無作為に割り付けられ、ベースライン時及び処置後に赤血球膜中の EPA、DHA およびアラキドン酸（AA）の割合を測定した。試験期間中の赤血球の脂肪酸レベルの変化における関連は、各ベースライン値および 12 週目の PTSD の重症度を調整し、処置群ごとに解析した。
- 結果： $\omega$ -3 系脂肪酸補給群において、EPA + DHA ( $p=0.023$ ) および EPA ( $p=0.001$ )、ならびに EPA:AA 比 ( $p=0.000$ ) および EPA:DHA 比 ( $p=0.013$ ) が PTSD の重症度と逆の相関を示した。AA の変化は PTSD 重症度と正の相関を示すことが明らかになった ( $p=0.001$ )。
- 限界：本研究は日本の単一施設で実施され、ほとんどの参加者の PTSD 症状は重篤ではなかった。
- 結論：試験期間中の赤血球の EPA レベル上昇は $\omega$ -3 系脂肪酸の補充を受けた患者の PTSD 症状の重症度低下と関連する。

キーワード：臨床試験、イコサペンタエン酸、 $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸、PTSD 症状

**Horikawa C, Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Kakutani S, Rogi T, Kawashima H, Shibata H, Ando F, Shimokata H. Cross-sectional association between serum concentrations of n-3 long-chain PUFA and depressive symptoms: results in Japanese community dwellers. Br J Nutr. 2016 Feb 28;115(4):672-80. doi: 10.1017/S0007114515004754.**

- n-3 系長鎖多価不飽和脂肪酸（n-3 LCPUFA）が健常被験者の抑うつ状態に及ぼす影響は不確かである。また、以前の研究のほとんどが魚摂取の少ない西洋食を取っている集団に焦点を合わせていた。本研究では、血中 n-3 LCPUFA レベルと抑うつ症状の関連について、血中 n-3 LCPUFA レベルの高い日本の地域在住者を対象に検討した。
- 2006 年から 2008 年間まで実施された the National Institute for Longevity Sciences--the Longitudinal Study of Aging に参加した 40 歳以上の男性 1,050 人および女性 1,073 人を横断調査の対象とした。
- 抑うつ状態を評価するために the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) を用いた。16 以上の CES-D スコアのオッズ比 (OR) および 95%信頼区間 (CI) を推定するために多重ロジスティック回帰分析を行った。
- 血清中の n-6 PUFA ではなく n-3 PUFA の濃度が抑うつ症状と逆の関連を示した。抑うつ症状の有無について、最低五分位と比べた第 4 および第 5 五分位の血清 EPA の調整 OR はそれぞれ 0.55 (95% CI : 0.35~0.85)、0.64 (95% CI : 0.42~0.98)、また第 5 五分位の DHA では 0.58 (95% CI : 0.37~0.92) であった (それぞれ、 $p=0.013$ 、 $0.011$ )。
- 血清中の EPA および DHA のレベルは、血中 n-3 LCPUFA レベルの高い日本の地域在住者における抑うつ症状と逆の関連を示し、日本人集団における高いレベルと一致した n-3 LCPUFA 摂取は抑うつ症状の有病率低下に意味のあることが示唆される。

キーワード：n-3 系長鎖多価不飽和脂肪酸、抑うつ症状、日本人、国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究、CES-D、EPA、DHA

## 2007

**Conklin SM, Gianaros PJ, Brown SM, Yao JK, Hariri AR, Manuck SB, Muldoon MF. Long-chain omega-3 fatty acid intake is associated positively with corticolimbic gray matter volume in healthy adults. Neurosci Lett. 2007 Jun 29;421(3):209-12.**

- 動物モデルでは、神経栄養因子に由来する脳の樹状分枝とそのレベルは  $\omega$ -3 脂肪酸の摂取と正の関連があることが明らかにされている。
- ここでは、ヒトでの  $\omega$ -3 脂肪酸摂取が、ニューロン膜の完全性の *in vivo* におけるシステム・レベルの指標の一つである灰白質容積の差を伴って変化しているかを調査した。
- 55 人の健常成人が 24 時間にとった食事を想起する 2 種類のインタビューを終了した。長鎖  $\omega$ -3 脂肪酸の摂取を三分位数に分けた。帯状回前部 (ACC)、扁桃及び海馬から成る推定上の情動と脳の回路における領域内の灰白質容積について、高解像度構造の MRI 上で最適化した 3D 画素ベースの形態計測によって算出した。
- 対象となった部位の分析結果から、報告された食事性  $\omega$ -3 の摂取量と脳の総灰白質容積で調整した膝下 ACC、右海馬及び右扁桃における灰白質容積との間に正の関連が存在することが明らかになった。非限定的な全脳分析の結果から、高摂取量の  $\omega$ -3 脂肪酸摂取はこれらの領域の灰白質容積の増大と選択的に関連しているが、他の領域とは関連していないことが確認された。
- 報告された  $\omega$ -3 脂肪酸の消費量がより高いほど皮質辺縁系回路の結節における灰白質容積増大と関係を示し、情動の喚起と調節を支えていることが明らかになった。このような関連性は、過去に観測された記憶、気分及び感情に及ぼす  $\omega$ -3 脂肪酸の効果を調整している可能性がある。

キーワード： $\omega$ -3 脂肪酸摂取、灰白質容積、皮質辺縁系、情動

## 2006

**Sublette ME, Hibbeln JR, Galfalvy H, Oquendo MA, Mann JJ. Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk. Am J Psychiatry. 2006 Jun;163(6):1100-2.**

- 多価不飽和脂肪酸の一つであるドコサヘキサエン酸のレベル低下と  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 比の上昇は大うつ病と関連があり、さらに自殺的行動にも関係している可能性がある。必須脂肪酸の状態から将来の自殺的行動のリスクを予測することは検討に値する。
- 自殺企図を 2 年間監視した 33 人の投薬を受けていないうつ病の被験者について、血漿中のリン脂質に含まれる多価不飽和脂肪酸濃度を測定した。血漿中の多価不飽和脂肪酸の状態と病理所見との関連性を生存解析によって調査した。
- 追跡中 7 人の被験者が自殺を図った。血漿中の総多価不飽和脂肪酸に占めるドコサヘキサエン酸の割合の減少と  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 比の上昇から自殺企図が予想された。
- ドコサヘキサエン酸の割合減少と脂質プロファイルにおける  $\omega$ -3 比の低下から、2 年間監視を行ったうつ病の被験者における自殺的行動のリスクを予測することができた。この所見は、それが事実であると確認されれば、自殺の神経生物学とリスク減少に影響を及ぼすことであろう。

キーワード：ドコサヘキサエン酸、 $\omega$ -6/ $\omega$ -3 比、自殺的行動、自殺企図

**Umhau JC, Dauphinais KM, Patel SH, Nahrwold DA, Hibbeln JR, Rawlings RR, George DT. The relationship between folate and docosahexaenoic acid in men. Eur J Clin Nutr. 2006 Mar;60(3):352-7.**

- 必須  $\omega$ -3 脂肪酸の一つであるドコサヘキサエン酸（DHA, 22:6n-3）には、心血管系の疾患の他に感情制御の障害から防護する可能性がある。葉酸の状態が血漿中の DHA 濃度に影響を及ぼす可能性を調査したヒトでの研究を含む文献は現在までのところ存在しないが、食事性の葉酸が組織中の DHA 濃度を上昇させることが動物実験で実証されている。
- 米国の医療施設において、平均年齢 38 歳の健常被験者 15 人と敵意があり攻撃的な被験者 22 人を対象に後ろ向き研究を行った。米国で小麦粉に葉酸強化が行われる前、すなわち 1996 年より前に、血漿中の多価不飽和脂肪酸濃度と赤血球中の葉酸値（RBC folate）の測定が行われた。

- RBC folate は攻撃的な被験者の群で血漿 DHA と有意な相関を示した ( $r=0.57, p=0.005$ )。年齢、喫煙及びアルコール消費は結果に影響を及ぼさなかった。他の必須脂肪酸は、いずれの群においても RBC folate との有意な関連は認められなかった。
- 血漿 DHA と RBC folate の濃度の間で認められた正の関係は、病気の発生原因について最も確かな推論を行うために、これら二種類の栄養素を一緒に調査する必要があることを示唆している。本研究から得られた所見は、敵意と低 DHA 状態に関連する何らかの病気、例えば心血管疾患や感情障害がなぜ低葉酸状態にも関連するののかについて、一つの説明を提示している。

[後援: 国立医療研究所 (NIH) National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) ]

キーワード: DHA、葉酸、感情障害

**Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomized double-blind placebo-controlled study. Br J Psychiatry. 2006 Jan;188:46-50.**

- エイコサペンタエン酸 (EPA) の摂取量増加は双極性うつ病を緩和することが疫学調査と臨床試験の結果から示唆されている。双極性障害のうつ病治療における EPA の有効性を調査するのが本研究の目的である。
- 12 週間の二重盲検試験で、双極性うつ病の被験者をプラセボ ( $n=26$ )、エイコサペンタエン酸エチルエステル (ethyl-EPA) 1 g/日 ( $n=24$ ) あるいは 2 g/日 ( $n=25$ ) による補助治療の群に無作為に割り当てた。
- ハミルトンうつ病評価尺度 (HRSD) により初期効果を評価し、Young Mania Rating Scale と臨床包括評価 (CGI) で測定した変化を二次的な結果指標として評価した。
- 1 日 1 g の ethyl-EPA を上回る 2 g の明らかな有益性は認められなかった。HRSD と CGI で評価した成績から、ethyl-EPA で処置した群ではプラセボ群と比べて有意な改善が認められた (それぞれ、 $p=0.04, p=0.004$ )。
- Ethyl-EPA による補助治療は、双極性うつ病において有効かつ耐容性が高い介入であると考えられる。

キーワード: エイコサペンタエン酸エチルエステル、双極性うつ病、二重盲検試験

**2005**

**Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. Pediatrics. 2005 May;115(5):1360-6.**

- 発達性協調運動障害 (DCD) は学齢児童の約 5% に影響を与えている。通常この病気は、運動の中心となる機能の欠損に加え、成人になっても続く学習、行動及び心理社会的適応性における障害と関連している。特定の多価不飽和脂肪酸の相対的な欠乏が読字障害や注意欠陥多動障害のような関連する神経発達及び精神医学上の障害に寄与している可能性を示唆する証拠が増えつつある。有効かつ科学的証拠に基づいた DCD の治療法に現在のところ選択肢がないと仮定すると、脂肪酸の栄養補助食品を利用することは検討に値するであろう。
- DCD の児童 (5~12 歳) 117 人を対象に、食事性の  $\omega-3$  及び  $\omega-6$  脂肪酸の補給をプラセボと比較する無作為化プラセボ対照比較試験を行った。並行群間試験で 3 ヶ月間処置を行った後、対照群を実験群に組み替えてさらに 3 ヶ月間処置を続けた。
- 3 ヶ月間の並行群間試験で行った処置は、運動能力には明らかな作用を及ぼさなかったが、対照群と比べて実験群の読字能力、書字能力、行動において有意な改善が認められた。クロスオーバーさせてプラセボから実薬投与に組み替えた群で同様の変化が認められた一方、最初から処置を受け続けた実験群の児童で進歩が維持あるいは改善されることが明らかになった。
- 脂肪酸の補給は、DCD の児童で認められる教育・行動上の問題のための安全で有効な治療法に選択肢を提供できる可能性がある。運動能力における改善の検出不能は本研究で用いた指標を反映しているのか調査するために、また、行動と学力の向上に及ぼす処置効果の持続性を評価するために追加研究が必要とされる。

キーワード: 発達性協調運動障害 (DCD)、 $\omega-3$  脂肪酸、 $\omega-6$  脂肪酸、運動能力、読字能力、書字能力、行動

**Itomura M, Hamazaki K, Sawazaki S, Kobayashi M, Terasawa K, Watanabe S, Hamazaki T. The effect of fish oil on physical aggression in schoolchildren--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Nutr Biochem. 2005 Mar;16(3):163-71.**

- 攻撃性の経時的変化を主要な評価項目として、魚油の補給が日本の学童の行動に及ぼす影響を調査するのが本研究の目的である。
- 9 歳から 12 歳まで 166 人の学童を対象にプラセボ対照二重盲検比較試験を計画した。魚油群の被験者 ( $n=83$ ) は、魚油を強化した食品 (パン、ソーセージ、スパゲティ) の摂取を受けた。各被験者が 3 ヶ月間にわたり 1 週間に 3,600 mg のドコサヘキサエン酸と 840 mg のエイコサペンタエン酸 (EPA) の摂取を受けられるようにこれらの食品を提供した。それ以外の被験者 ( $n=83$ ) は対照食の摂取を受けた。被験者の攻撃性を評価するために、試験開始及び終了時に心理検査を実施した。
- Hostility-Aggression Questionnaire for Children で評価した女子による身体的攻撃は対照群で有意に増加したが (中央値: 13~15;  $n=42$ )、魚油群では変化せず (13~13;  $n=43$ )、両群間で有意差が認められた ( $p=0.008$ )。経時的に評価した身体的攻撃における変化と赤血球中の EPA/アラキドン酸比 (DeltaEPA/AA) の変化は、採血を受けた女子と有意な相関を示した ( $r=-0.53; p=0.01; n=23$ )。対照的に、男子では身体的攻撃における有意な変化は認められなかった。両親あるいは保護者が DSM-IV による注意欠陥多動障害 (ADHD) の診断基準を用いて評価した女子の衝動性は、魚油群で減少を示し (1~0)、対照群 (1~1) との有意差が認められた ( $p=0.008$ )。男子では衝動性は両群で低下し、群間に差異は認められなかった。
- 脂肪酸の栄養状態における変化は、とりわけ女子による身体的攻撃に影響を及ぼす可能性が示唆されている。

キーワード: 魚油、学童、EPA、攻撃、身体的攻撃、注意欠陥多動障害、衝動性、女子

**2004**

**Whalley LJ, Fox HC, Wahle KW, Starr JM, Deary IJ. Cognitive aging, childhood intelligence, and the use of food supplements: possible involvement of n-3 fatty acids. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6):1650-7.**

- 栄養補助食品の利用が加齢に伴う認知機能の変化に及ぼす影響を調査するのが本研究の目的である。
- 1936 年に生まれた被験者を対象に観察研究を計画した。被験者の精神機能を 1947 年に検査し、2000 年から 2001 年まで追跡調査を行った。追跡時、時間認知、食事、栄養補助食品の利用状況、及び血管疾患に関する危険因子について評価を行った。コホート内症例対照研究で魚油の使用者を非使用者とマッチングしたところ、認知機能は赤血球中の n-3 脂肪酸組成と関連を示した。
- 小児期の知能指数 (IQ) は、栄養補助食品使用のカテゴリー (未使用、魚油、ビタミン、その他) で有意な差異は見出されなかった。64 歳の時点の認知機能は、小児期の IQ 調整前で、栄養補助食品の使用者のほうが未使用者よりも高かった。小児期の IQ 調整後、digit symbol (mental speed) の試験成績は栄養補助食品の使用者で高かった。魚油の使用者は、非使用者よりもビタミン C と野菜・穀物繊維を多く消費していた。コホート内症例対照研究で、赤血球膜の n-3 脂肪酸含量は魚油の非使用者よりも使用者で高いことが明らかになったが、認知機能は群間で有意差が認められなかった。赤血球中

の総 n-3 脂肪酸とアラキドン酸に対するドコサヘキサエン酸の比は、(小児期の IQ を調整する前と後の両方で) その後の人生におけるより良好な認知機能と関連していることが明らかになった。

- 栄養補助食品の使用と赤血球中の n-3 脂肪酸含量は、加齢に伴う認知機能における良好な影響と関連している。n-3 脂肪酸含量との因果関係が存在するのであれば、n-3、n-6 脂肪酸の摂取量の最適化は老齢期における認知機能保持を改善する可能性がある。

キーワード：加齢、認知機能、魚油、栄養補助食品、n-3 脂肪酸、アラキドン酸、ドコサヘキサエン酸

**Timonen M, Horrobin D, Jokelainen J, Laitinen J, Herva A, Rasanen P. Fish consumption and depression: the Northern Finland 1966 birth cohort study. *J Affect Disord.* 2004 Nov 1;82(3):447-52.**

- 魚及び ω-3 脂肪酸の低消費量はうつ病とつながりがあることから、大規模な人口データベースを用いて、魚の低消費量がうつ病の発生リスク上昇と関連しているか調査を行った。
- 1966 年にフィンランド北部に生まれたコホートについて、出生から 31 歳になるまで追跡調査を行う前向き研究を設計した。コホートを構成する参加者の人数は、最終的に男性で 2,721 人、女性で 2,968 人となった。
- BMI、血清中の総コレステロール値、及び社会経済状況について調整を行った後のロジスティック回帰分析の結果から、定期的に魚を摂取する女性と比べて、めったに魚を摂取しない女性でうつ病の発生が 2.6 倍まで上昇することが明らかになったが (95% CI: 1.4~5.1)、男性では有意差は認められなかった。
- コホート構成員の生涯の魚消費に関するデータは得ることができなかった。魚摂取の低頻度は女性のうつ病と統計上有意に関連していたが、男性ではそのような関連性が認められなかった。このような性差の考えられる背景について検討していきたい。

キーワード：魚、うつ病、フィンランド北部、前向き研究、性差

**Huan M, Hamazaki K, Sun Y, Itomura M, Liu H, Kang W, Watanabe S, Terasawa K, Hamazaki T. Suicide attempt and n-3 fatty acid levels in red blood cells: a case control study in China. *Biol Psychiatry.* 2004 Oct 1;56(7):490-6.**

- 魚の低摂取は自殺傾向の危険因子の一つであることを疫学研究が明らかにしているが、自殺企図のリスクと組織中の n-3 脂肪酸濃度を調査した症例対照研究は存在しない。
- 中国大連医科大学の系列の三か所の病院に入院する自殺企図症例 100 人と事故で負傷した対照患者 100 人について調査を行った。症例及び対照被験者は、年齢、性別、喫煙状況でマッチングした。入院直後の採血から洗浄赤血球 (RBC) を得て、RBC における総リン脂質画分の脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーで分析した。
- 症例被験者の RBC におけるエイコサペンタエン酸 (EPA) 濃度は対照被験者と比べて有意に低いことが明らかになった (それぞれ、 $0.74 \pm 0.52\%$ 、 $1.06 \pm 0.62\%$ ;  $p < 0.0001$ )。可能な交絡因子について調整した後、RBC 中の EPA 濃度が最も高い四分位と最も低い四分位を比較した結果、EPA 濃度が最も高い四分位における自殺企図のオッズ比は 0.12 であった (95%信頼区間: 0.04~0.36;  $p = 0.0001$ )。
- 組織中の n-3 脂肪酸濃度の低値は自殺企図の危険因子の一つであることがこれらの所見から示唆される。魚油による介入試験を含むさらなる研究が必要とされる。

キーワード：自殺企図、赤血球、EPA

**Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M, Verschuren WM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology.* 2004 Jan 27;62(2):275-80.**

- 脂肪酸及び魚の摂取と認知機能の関連性について調査を行うのが本研究の目的である。
- 45 歳から 70 歳までの参加者 1,613 人を対象に人口ベースの横断研究を計画した。1995 年から 2000 年まで、認知に関する広範なテストを実施し、記憶、精神運動速度、認知の柔軟性 (より高度な情報処理能力)、及び総合的な認知機能の成績について複合的な評価を行った。
- 自己記入した食物摂取頻度調査票を食品の習慣的消費の評価に用いた。エネルギーで補正した脂肪酸の摂取に基づく認知機能障害 (成績の下部 10%) のリスクは、年齢、性別、教育、喫煙、アルコール消費、エネルギー摂取量について調整し、ロジスティック回帰分析により評価した。
- ω-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) (エイコサペンタエン酸とドコサヘキサエン酸) は、総合的な認知機能障害のリスク及びその速度と逆の関連があることが明らかになった (OR: 0.81, 95% CI: 0.66~1.00; OR: 0.72, 95% CI: 0.57~0.90)。脂肪を豊富に含む魚の消費についても同様に逆の関連が認められた。食事からのコレステロールの高摂取は、記憶と認知の柔軟性に関する障害のリスク上昇と有意に関連していた (OR: 1.27, 95% CI: 1.02~1.57; OR: 1.26, 95% CI: 1.01~1.57)。飽和脂肪酸の摂取量増加もまた、有意差は認められなかったが、記憶、精神運動速度、及び認知の柔軟性の障害リスクを上昇させた。
- 脂肪を豊富に含む魚と ω-3 PUFA の消費は、今回の研究で対象となった中高年の人口集団において、コレステロールや飽和脂肪酸の摂取による認知機能の障害リスク増大と逆の関連があることが明らかになった。

キーワード：中高年、魚、ω-3 多価不飽和脂肪酸、認知機能

**Iribarren C, Markovitz JH, Jacobs DR Jr, Schreiner PJ, Daviglius M, Hibbeln JR. Dietary intake of n-3, n-6 fatty acids and fish: relationship with hostility in young adults-the CARDIA study. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Jan;58(1):24-31.**

- 敵意 (hostility) は冠動脈疾患の発生と症候の発現の両方を予見していることが明らかにされている。食事に由来する魚及び多価不飽和脂肪酸 (n-3、n-6) の摂取と敵意の関係を調査することは、魚と多価不飽和脂肪酸の心臓保護作用を理解する上でさらなる手掛かりをもたらしてくれる可能性がある。
- 都市に居住する白人及び黒人の若年成人 3,581 人からなる研究標本において、食事性の n-3、n-6 脂肪酸及び魚と敵意程度の関連を調査するのが本研究の目的である。
- 進行中のコホート研究の一部として横断研究を計画した。1992 年から 1993 年に行った食事評価と 1990 年から 1991 年に行った敵意と他の共変量の測定値を解析に用いた。
- ドコサヘキサエン酸 (DHA, 22:6) の摂取量増加と関連した敵意の最高四分位に関する多変量調整オッズ比は 0.90 であった (95% CI: 0.82~0.98;  $p = 0.02$ )。n-3 脂肪酸を豊富に含む魚の消費もまた、高敵意に対する低いオッズ比と独立して関連していた (OR: 0.82; 95% CI: 0.69~0.97;  $p = 0.02$ )。
- これらの結果から、DHA 及び n-3 脂肪酸を豊富に含む魚の高摂取には、若年成人における高敵意を低下させる可能性があることが示唆される。食事性 n-3 脂肪酸と敵意的性格との関連性は、さらに研究を行うに値する。

キーワード：敵意、冠動脈疾患、若年成人、DHA、n-3 多価不飽和脂肪酸

2003

**Noaghiul S, Hibbeln JR. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry.* 2003**

- ω-3 脂肪酸を摂取する手段の一つである海産食品の豊富な消費が特定地域のサンプルにおける双極性障害の有病率低下と関連があるか調査を行った。
- さまざまな国における双極 I 型障害、双極 II 型障害、bipolar spectrum 障害、及び精神分裂病の生涯有病率について、同じ方法を用いた人口ベースの疫学調査から特定を行った。
- 海産食品のより多い消費から、双極 I 型障害、双極 II 型障害、及び bipolar spectrum 障害のより低い生涯有病率が予測された。双極 II 型障害と bipolar spectrum 障害では、年間一人当たり 50 lb 未満の消費で明らか脆弱性の閾値が認められた。精神分裂病の生涯有病率と海産食品の消費との間で明らかにされた無相関から、情動障害の特異性を示唆される。
- これらのデータは、海産食品のより多い消費と双極性障害の有病率の低下との間に存在する確かな相関関係を説明しており、また、双極障害における ω-3 脂肪酸について現在行われている介入試験を理解する上で国際比較上の背景をもたらしている。

キーワード：海産食品、双極 I 型障害、双極 II 型障害、bipolar spectrum 障害、生涯有病率

**Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2003 Aug;13(4):267-71.**

- うつ病を認める患者は ω-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の異常と関連していることが広範囲にわたり報告されている。これには、細胞組織 (赤血球膜、血漿など) 及び食事からの摂取におけるエイコサペンタエン酸とドコサヘキサエン酸の著しい含量低下が含まれる。しかしながら、この関係を裏付けるためにより多くの証拠が必要とされている。
- 大うつ病を認める 28 人の患者を対象に 8 週間の二重盲検プラセボ対照比較試験を計画し、患者はプラセボあるいは ω-3 PUFA (6.6 g/日) いずれかの摂取を受けた。
- ω-3 PUFA 群の患者は、プラセボ群の患者と比較して、21 の項目からなるハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression) の得点を有意に減少させた (p<0.001)。
- 本研究で得られた予備的所見から、ω-3 PUFA は短期間での病気の経過を改善する可能性があり、また、大うつ病の患者において耐容性が優れていることが明らかになった。

キーワード：大うつ病、ω-3 PUFA

**Arvindakshan M, Ghate M, Ranjekar PK, Evans DR, Mahadik SP. Supplementation with a combination of omega-3 fatty acid and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. Schizophr Res. 2003 Aug 1;62(3):195-204.**

- 必須多価不飽和脂肪酸 (EPUFA)、すなわちアラキドン酸 (AA)、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサペンタエン酸 (DPA) 及びドコサヘキサエン酸 (DHA) の膜内の濃度低下とそれらの精神病理との関係は、精神病の最初のエピソード直後の (投薬を受けている、あるいは受けたことのない) 精神病患者で一貫して報告されている。通常、投薬を受けている患者を対象に、ω-6 か ω-3 のいずれかの EPUFA、あるいはそれら両方の EPUFA の補給を行った過去の研究は、さまざまな程度の治療効果を報告し、なかでも ω-3 EPUFA (EPA > DHA) の補給が好ましいことを示唆している。
- EPA と DHA の混合物 (それぞれ、180 mg、120 mg)、及び抗酸化剤 (ビタミン E 400 IU、ビタミン C 500 mg) を朝晩一回、4 ヶ月間、精神病患者 (n=33) に経口補給した結果を報告する。
- 赤血球 (RBC) 膜の脂肪酸濃度測定、血漿中の過酸化脂質濃度測定、及び臨床評価を処置前後と患者における治療効果の安定度を決定するために補給期間後 4 ヶ月目にそれぞれ行った。各種脂肪酸と過酸化脂質の濃度について、対照の健常者 (n=45) と比較を行った。
- 処置後の RBC EPUFA の濃度は、対照の健常者における濃度同様、血漿中にいかなる過酸化脂質の濃度上昇を認めることなく処置前よりも有意に高くなった。これに付随して、精神病理における指標の低下も認められた。4 ヶ月間の試験を終えたウォッシュアウト後、EPUFA 濃度は処置前のレベルに戻った。しかしながら、臨床上の改善効果は有意に維持された。

キーワード：精神病、EPA、DHA

**Emsley R, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. Clinical potential of omega-3 fatty acids in the treatment of schizophrenia. CNS Drugs. 2003;17(15):1081-91.**

- 脳の神経膜に存在するリン脂質には高度不飽和必須脂肪酸 (EFA) が豊富に含まれている。リン脂質の代謝異常は精神分裂病患者に認められ、EFA の中で ω-3 多価不飽和脂肪酸、とりわけエイコサペンタエン酸 (EPA) がこの病気の治療に役割を担っている可能性があるとする仮説が立てられている。かなりの数の前臨床及び臨床上の証拠がこの提案を裏付けている。
- 不飽和脂肪酸が豊富に含まれている食事の多い国における精神分裂病患者では、その帰結が良好となることをある疫学調査の結果が報告している。EFA の異常に関する証拠は、精神分裂病患者の赤血球膜と培養皮膚線維芽細胞で認められ、また、網膜機能やニコチン酸による皮膚紅潮の検査 (ω-3 多価不飽和脂肪酸の欠乏状態のマーカー) でも異常が報告されている。
- 症例記録と非盲検で行った臨床試験の結果が精神分裂病患者における EPA の有効性を報告している。投与する薬剤に EPA を用いた 4 種類の無作為化プラセボ対照比較試験の結果が現在報告されている。そのうち二つの試験は評価尺度の総得点に及ばず EPA の有意な作用を明らかにしたが、他の二つの試験は主要な有効性の指標に及ばずいかなる影響も見出さなかった。別の研究は、運動機能異常に及ぼす有益な効果についても報告している。精神分裂病の EPA 単独による治療について発表した研究においてのみ、抗精神病活性を示唆する何らかの証拠が明らかにされた。
- これらを総合すると、精神分裂病患者の細胞膜における EFA の異常を示唆する証拠はかなりの数認められ、さらに EPA が抗精神病の有効な補助療法であることを示す予備的証拠も存在している。

キーワード：EPA、精神分裂病、運動機能異常、抗精神病活性

**2002**

**Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. Arch Gen Psychiatry. 2002 Oct;59(10):913-9.**

- うつ病患者では血中のエイコサペンタエン酸濃度が低いことが明らかにされている。このような患者に及ぼすエイコサペンタエン酸エチルの影響を調査した。
- 標準的な抗うつ薬を適量投与する治療を継続して受けているにもかかわらずうつ病が続いている 70 人の患者を対象に無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を計画した。患者は、これまでの投薬に加え、プラセボ、1 日 1 g、2 g あるいは 4 g のエイコサペンタエン酸エチルいずれかの投与を 12 週間受けるために無作為に割り当てられた。17 の項目からなるハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale)、モンゴメリー-アスバーグうつ病評価尺度 (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)、及びベックうつ病調査目録 (Beck Depression Inventory) を用いて評価を行った。
- エイコサペンタエン酸エチルの投与を受けた 52 人のうち 46 人 (88%)、及びプラセボの投与を受けた 18 人のうち 14 人 (78%) が重篤な有害事象を認めることなく 12 週間の試験を終了した。

- エイコサペンタエン酸エチル 1 g/日の投与群は、プラセボ群と比べて 3 種類すべての評価尺度で良好な結果が有意に認められた。Intention-to-treat (治療意図) 群では、プラセボの投与を受けた 17 人のうち 5 人 (29%) とエイコサペンタエン酸エチル 1 g/日の投与を受けた 17 人のうち 9 人 (53%) に Hamilton Depression Rating スコアの 50%減少が認められ、per-protocol 群では、プラセボの投与を受けた 12 人のうち 3 人 (25%) とエイコサペンタエン酸エチル 1 g/日の投与を受けた 13 人のうち 9 人 (69%) に同様の数値が認められた。エイコサペンタエン酸エチル 4 g/日投与群では有意でない改善傾向が認められたが、2 g/日投与群では有効性に関する証拠はほとんど認められなかった。3 種類の評価尺度における個々の項目すべてがプラセボと比べてエイコサペンタエン酸エチル 1 g/日投与群で改善され、うつ病、不安、睡眠、倦怠、性欲、自殺傾向を評価する項目に及ぼす有益な効果が強く認められた。
- エイコサペンタエン酸エチル 1 日 1 g の投薬による処置は、適切な標準的治療を受けているにもかかわらず抑うつ状態が続いている患者のうつ病治療に有効であることが明らかになった。

キーワード：うつ病、不安、睡眠、倦怠、性欲、自殺傾向、エイコサペンタエン酸エチル

**Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. Am J Psychiatry. 2002 Mar;159(3):477-9.**

- 魚の摂取頻度の高い国ではうつ病の発生率が低いことを研究が報告している。抗うつ薬による維持療法を受けている反復性単極型うつ病の患者で発生するうつ病エピソードの補助療法として、特定の ω-3 脂肪酸、すなわちエイコサペンタエン酸エチルエステル (E-EPA) の調査を行った。
- 大うつ病と診断された 20 人の患者が 4 週間の二重盲検並行群間比較試験に参加し、継続している抗うつ薬治療に加え、プラセボか E-EPA いずれかの投与を受けた。試験に参加した患者のうち 17 人が女性、3 人が男性であった。
- 3 週間目にプラセボと比べて ω-3 脂肪酸の追加処置に高い有意性が認められた。
- E-EPA が抗うつ薬のリチウムによる作用を増大させるのか、あるいは独自の抗うつ病効果を有しているのかを識別することは出来なかった。

キーワード：大うつ病、抗うつ薬、エイコサペンタエン酸エチルエステル

**Richardson AJ, Puri BK. A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002 Feb;26(2):233-9.**

- 高度不飽和脂肪酸 (HUFA) の相対的な欠乏が注意欠陥多動障害 (ADHD) と関連した行動及び学習上の幾つかの問題の根底にあるとする予測について、ADHD の特徴も示す特異性学習障害 (主に失読症) を認める子供への HUFA 補給が ADHD と関連した症状に及ぼす効果を調査しながら検討を行った。
- 特異的学習障害を認め、しかも ADHD Rating が平均以上の 8 歳から 12 歳までの子供 41 人を HUFA あるいはプラセボの摂取を 12 週間受ける群に無作為に割り当てた。ベースラインと追跡期間の両方の時点で、ADHD と関係した一連の行動及び学習上の問題について標準化された Parent Rating Scale を用いて評価を行った。
- ベースラインでは群間の差異は認められなかったが、12 週間後の認知及び行動上の問題に関するスコアの平均点はプラセボ群と比べて HUFA 群で有意に低いことが明らかになった。すなわち、処置群では 14 の評価尺度のうち 7 つがベースラインからの有意な改善を示したのに対し、プラセボ群では一つも改善が認められなかった。群における変化の差はすべて HUFA 補給で記録され、14 の評価尺度のうち 3 つで従来の有意水準に達した。
- HUFA の補給は特異性学習障害の子供における ADHD と関連した症状を低減させるようである。HUFA 補給による単独の処置に安全性と耐容性があるとすれば、この予備的研究から得られた結果はこのような症例のさらなる調査のために強く支持されるであろう。

キーワード：HUFA、注意欠陥多動障害、特異性学習障害、失読症

**2001**

**Severus WE, Littman AB, Stoll AL. Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. Harv Rev Psychiatry. 2001 Nov-Dec;9(6):280-93.**

- うつ病は心血管疾患の罹患率及び死亡率の上昇との関連が見出されている。この上昇は冠状動脈疾患と心筋梗塞の著しいリスク増大によるものと考えられており、いったん虚血性心疾患が起こると突然心臓死を招くことになる。
- うつ病を認める患者における心血管疾患の罹患率上昇には、うつ病と心血管疾患の両方に罹りやすくするような未認識の内在性の生理学的因子が一つ以上ある可能性を最近のデータが示唆している。うつ病と心血管疾患の両方に因果関係があるとされる二つの要因には、ω-3 脂肪酸の欠乏とホモシステイン濃度の上昇が考えられる。
- 心血管疾患、うつ病、ω-3 脂肪酸、及びホモシステインに関連した入手可能なデータを紹介し、さらに、大うつ病を認める患者における心血管疾患による死亡リスクを低下させる可能性のある研究戦略と予備処置について幾つか提案したい。

キーワード：大うつ病、心血管疾患、冠状動脈疾患、心筋梗塞、ω-3 脂肪酸、ホモシステイン

**2000**

**Mischoulon D, Fava M. Docosahexanoic acid and omega-3 fatty acids in depression. Psychiatr Clin North Am. 2000 Dec;23(4):785-94.**

- 地理的にみて DHA の消費量が高い地域は、抑うつ症の低い比率と関連がある。アルコール中毒や分娩後期間のような DHA 欠乏状態もまた、抑うつ症と関連している。大うつ病性障害のあるヒトでは、対照と比べて赤血球のリン脂質中の ω-3 脂肪酸 (特に DHA) の著しい減少が認められる。これらのデータが DHA と抑うつ症との関連性を示唆し、DHA あるいは他の ω-3 脂肪酸の補給について入手可能な限られたデータが、DHA に向精神性の作用をもたらす可能性があるとする仮説を裏付けていると考えられる。
- 全体として必須脂肪酸の利用は、特にこれらの物質によって潜在的に治療可能な多くの病気のことを考慮すると有望である。しかし、DHA が有効かつ安全な抗うつ剤、精神安定剤、あるいは抗精神病剤かどうかを立証するためには、より大規模かつ慎重に設計された研究が必要とされる。
- DHA に関する予備調査が幾つか進行中であるが、DHA をプラセボ、あるいは効果が立証されている抗うつ剤との比較で検討する研究は行われていない。この課題に取り組むための研究がマサチューセッツ総合病院で開発中である。研究はおそらく DHA の用量増大を要し、結局は患者にとって効果が期待できそうにない準臨床的用量を確実に回避するような高レベルに達するであろう。ω-3 脂肪酸を豊富に含む食品の高摂取が結果に交絡を招く恐れがあるため、各被験者の食事摂取を注意深く監視することも必要であろう。
- 精神科医が抑うつ症や他の気分障害の有効で安全な治療に DHA を推奨できるようになる前に、DHA の有効性と安全性を標準的な抗うつ薬との比較から検討を行う大規模二重盲検プラセボ対照試験が最終的には必要とされる。患者が既に市販されている抗うつ薬を服用して自己治療することに興味を示すようになると仮定すると、標準的な抗うつ薬の促進物質として DHA の利用を調査する研究は、DHA が従来の抗うつ薬に対して一部に反応する、あるいは全く反応しない患者のための促進剤として適しているか答えを出してくれるかもしれない。
- 自然な投薬法が軽度から中等度までの疾患の治療に最善であると考えられていることを踏まえて、軽度から重症候群の抑うつ症の治療に果たす DHA の役

割についても検討されるべきであろう。このような種類の研究が、この論文で概説した幾つかの知見の差を明確にする手助けとなることが望まれる。

キーワード：DHA、抗うつ剤、促進物質

**Taylor KE, Higgins CJ, Calvin CM, Hall JA, Easton T, McDaid AM, Richardson AJ. Dyslexia in adults is associated with clinical signs of fatty acid deficiency. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2000 July-Aug;63(1-2):75-8.**

- 発達性読字障害は、その正確な原因が依然として知られていない症候群の一つである。脂肪酸代謝における問題は、特に多数の失読症患者が示す視覚症状に関連している可能性がある。
- この可能性について、2種類の自己報告式質問票を用いて調査を行った。これらは、(1) 脂肪酸欠乏の臨床的徴候、及び(2) 既知の失読症及び非失読症の被験者における読字障害に関連した症状を評価するために、臨床経験に基づいて設計された。
- 失読症の徴候と症状には、視覚（読書とより一般的なものの両方）と運動の障害にもとも関連している聴覚・言語及び話し言葉における困難を含んだ。脂肪酸欠乏の徴候は、対照と比べて失読症の被験者、とりわけ男性の被験者で有意に増大した（ $p < 0.001$ ）。さらに、脂肪酸欠乏に関するこれらの臨床的徴候の重症度は、視覚の領域だけではなく、聴覚、言語、及び運動の障害とも有意な相関が認められた。その相関パターンは失読症患者群と対照群との間で幾分異なり、また性差も認められた。
- 本研究から得られた所見は、脂肪酸代謝が発達性難読症において異常になる可能性があるという仮説を裏付け、より客観的な指標を用いた研究の必要性を示している。

キーワード：発達性難読症、失読症、脂肪酸代謝

**1999**

**Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, Cress KK, Marangell LB. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 1999 May;56(5):407-12.**

- $\omega$ -3 脂肪酸は、双極性障害（躁うつ病）に有効とされる 2 種類の治療に用いられる炭酸リチウムとバルプロエートと同様の方法で神経情報伝達経路を抑制している可能性がある。 $\omega$ -3 脂肪酸も双極性障害に対して気分を安定させる特性を示すか調査するのが本研究の目的である。
- 双極性障害を認める 30 人の患者を対象に、4 ヶ月間の二重盲検プラセボ対照比較試験を計画した。被験者は、通常の処置のほかに、 $\omega$ -3 脂肪酸（9.6 g/日）あるいはプラセボ（オリーブ油）の摂取を受けた。
- コホートをカプランマイヤー法により分析した結果、 $\omega$ -3 脂肪酸群ではプラセボ群と比べて寛解期間が有意に長くなるが明らかになった（Mantel-Cox 法;  $p = 0.002$ ）。さらに、他のほぼすべての結果指標についても、 $\omega$ -3 脂肪酸群はプラセボ群より良好な成績を残した。
- 双極性障害を認める患者を対象としたこの予備的研究において、 $\omega$ -3 脂肪酸は耐容性が良好で、病気の短期経過を改善することが明らかになった。

キーワード：双極性障害、 $\omega$ -3 脂肪酸

**1996**

**Stevens LJ, Zentall SS, Abate ML, Kuczek T, Burgess JR. Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems. Physiol Behav. 1996 Apr-May;59(4-5):915-20.**

- 6 歳から 12 歳までの少年における行動、学習及び健康問題と血漿リン脂質中の総  $\omega$ -3、 $\omega$ -6 脂肪酸の濃度との関係を調査するのが本研究の目的である。
- 必須脂肪酸欠乏の徴候を示す症状の発生頻度は、血漿中の  $\omega$ -3 あるいは  $\omega$ -6 脂肪酸の濃度が高い被験者と比べて、それらが低い被験者でより多くなることが明らかになった。Conners' Rating Scale によって評価した行動上の問題（かんしゃく、睡眠にかかわる諸問題）は、総  $\omega$ -3 脂肪酸の濃度が低い被験者でより多く報告された。さらに、学習と健康上の問題についても、総  $\omega$ -3 脂肪酸の濃度が低い被験者でより多く存在した（総  $\omega$ -6 脂肪酸の濃度が低い被験者でより多く報告があったのは風邪と抗生物質の使用のみであった）。
- これらの所見は、 $\omega$ -3 脂肪酸を実験的に欠乏させた動物で得られた最近の所見と関連して検討したい。

キーワード：少年、行動、学習、健康、 $\omega$ -3 脂肪酸

**1992**

**Horrobin DF. The relationship between schizophrenia and essential fatty acid and eicosanoid metabolism. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1992 May;46(1):71-7.**

- 必須脂肪酸（EFA）とそれらから誘導されるエイコサノイドは脳における重要な成分であると同時に、神経機能の調整剤でもある。
- 精神分裂病におけるプロスタグランジン（PG） $E_1$  の代謝障害に関する直接的、間接的な証拠が存在する。5 種類の人口集団から得られた血漿中のリン脂質、及び他のすべての集団から得られた脳中のリン脂質における EFA の生化学的異常を直接的に示す証拠も存在し、n-6 と n-3 両方の系列において、リノール酸の濃度低下と炭素数 22 の EFA の濃度上昇が明らかにされている。
- $PGE_1$ 、及び  $PGE_1$  の前駆体である  $\gamma$ -リノレン酸（GLA）とジホモ- $\gamma$ -リノレン酸（DGLA）について行われた臨床試験では、中等度の治療効果が認められた。
- 精神分裂病のドーパミン仮説に基づいた薬剤を含む治療経過の欠如を考慮すると、EFA-PG の概念に基づく新しい方法を十分に評価する時期であろう。

キーワード：エイコサノイド、精神分裂病、プロスタグランジン  $E_1$ 、 $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸

## 母子の栄養と健康 maternal nutrition and health

**2011**

**Klemens CM, Berman DR, Mozurkewich EL. The effect of perinatal omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory markers and allergic diseases: a systematic review. BJOG. 2011 Jul;118(8):916-25. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02846.x.**

- 母体への  $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸（n-3 PUFA）補給には新生児および小児の免疫応答とアレルギーを調節している可能性がある。本研究の目的は、妊娠・授乳期の n-3 PUFA 補給が小児のアレルギー性疾患リスクを低減するかを確認することにある。
- 我々は、妊娠期と授乳期またはそれらいずれかの n-3 PUFA およびプラセボの補給が小児のアレルギー疾患および炎症性サイトカインに及ぼす影響を比較したランダム化比較試験について、Medline およびあらゆる根拠に基づく医療レビューから検索した。
- 乳児期および幼児期における食品アレルギー、卵による皮膚プリックテスト（SPT）、アトピーおよび喘息、ならびに喘息の病態形成に関連する 2 種類のサイト

カインのインターロイキン 13 およびインターフェロンの産生について報告している研究を選択基準に含んだ。組み入れの評価では、2人の著者が全ての要旨を適合性および非依存的抽出データについて審査した。

- 2×2 の分割表を作成し、オッズ比 (OR) を結果——幼児期の SPT、食品アレルギー、アトピーおよび喘息に対する応答——から計算した。検定法が異なるため、炎症性マーカーに関するデータは説明的形式で報告した。
- 5 件のランダム化比較試験をレビュー対象とした (n=949)。妊娠期の n-3 PUFA 補給は、陽性と判定された卵による SPT (2 件の試験、12/87 versus 32/100、OR 0.33、95%信頼区間 0.16~0.70) および幼児期の喘息 (2 件の試験、10/303 versus 17/179、OR 0.349、95%信頼区間 0.154~0.788) の 12 か月間の発生を減少させ、また臍帯血中のインターロイキン 13 レベルを有意に低下させた。授乳期の補給では、喘息、食品アレルギーまたはアトピーを予防しないことが明らかになった。
- 妊娠期の n-3 PUFA 補給は小児喘息および SPT 反応を減少させると結論づけられる。▼

キーワード: DHA、ARA、満期産児、視覚皮質機能、視力

## 2006

**Lauritzen L, Halkjaer LB, Mikkelsen TB, Olsen SF, Michaelsen KF, Loland L, Bisgaard H. Fatty acid composition of human milk in atopic Danish mothers. Am J Clin Nutr. 2006 Jul;84(1):190-6.**

- アトピー性皮膚炎は多価不飽和脂肪酸 (PUFAs) の代謝異常と関連があるとされている。我々は母乳の PUFA 組成がアトピー性皮膚炎または他のアトピーの母親とアトピーでない母親との間で有意に異なるかを検査した。さらに、食事内容の違いが観察された差異を説明しているかについても調査した。
- 現在または過去に喘息のあった母親 (n=396) を、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎の既往により、3 群のうちいずれかの群に割り付けた。母乳サンプルを 314 人の女性から出産後約 3 週間に採取した。参加女性の習慣的な食事について、食物摂取頻度調査票により妊娠 25 週目に評価した (n=207)。14 人のアトピーでない母親の母乳サンプルと同時に食事記録を比較のために用いた。
- アトピーでない母親の母乳と比べてアトピーの母親の母乳は、22:5 n-6(ドコサペンタエン酸)の濃度が高く、20:5 n-3(エイコサペンタエン酸)の濃度が低かった。さらに、20:4 n-6(アラキドン酸)/20:5 n-3(エイコサペンタエン酸)、22:5 n-6(ドコサペンタエン酸)/22:6 n-3(ドコサヘキサエン酸)、および長鎖 n-3 PUFA/18:3 n-3(α-リノレン酸)は、アトピーでない母親、アトピーの母親でそれぞれ n-6 PUFA、18:3 n-3 に転換することが明らかになった。
- 母乳中の PUFA 組成の違いは群間で明らかにならなかった。各群の食事内容は、タンパク質の摂取量についてほんのわずかに相違が認められた。しかしながら、母乳の PUFA 組成は食事および母乳サンプル採取時と関連が認められ、これらの因子を考慮に入れると、上述した母乳の PUFA における相違は消失した。
- 我々のデータは、母乳の脂肪酸組成がアトピー性皮膚炎またはアトピーの影響を受ける可能性を概して裏づけていない。それは、母乳の PUFA 組成の違いのほとんどが食事によって説明がつきそうだからである。▼

キーワード: 母乳、長鎖 n-3 PUFA、アトピー、食事、授乳

## 2005

**Morale SE, Hoffman DR, Castaneda YS, Wheaton DH, Burns RA, Birch EE. Duration of long-chain polyunsaturated fatty acids availability in the diet and visual acuity. Early Hum Dev. 2005 Feb;81(2):197-203.**

- 食事性の長鎖多価不飽和脂肪酸 (LCPUFA) の補給が満期産児の視覚皮質機能の発達に影響を及ぼす可能性のある重要な時期についてはほとんど知られていない。
- 食事性 LCPUFA の補給期間と生後 52 週の乳児における視力との間の関係について調査を行った。
- 単独の研究センターで乳児用調製粉乳に LCPUFA の補給を行う 4 種類の無作為化試験に参加した 243 人の乳児から得られたデータを組み合わせた。主要な結果指標は、生後 52 週に掃引視覚誘発電位 (sweep VEP) で測定した視力とした。
- 長期間の LCPUFA 補給は、生後 52 週におけるより良好な平均視力と関連を示した ( $r=-0.878$ ;  $p<0.001$ )。食事性 LCPUFA の補給期間と生後 52 週の sweep VEP 視力との間の関係は、LCPUFA が DHA 0.3%と ARA 0.72%を含有する調製粉乳から供給される場合でも、母乳から供給される場合でも同じであった。母乳の授乳期間は、生後 52 週における個々の乳児の sweep VEP 視力の測定結果と関連を示した ( $r=-0.286$ ;  $p<0.005$ )。乳児期の LCPUFA の補給期間は、出産順位にかかわらず、母乳で育てた生後 52 週の乳児の sweep VEP 視力と同様の関係を示した。
- LCPUFA の補給による継続的な有用性が生後 53 週の乳児で明らかとなり、脳には視覚皮質の最適発達を支援するために生後早期の補給によって得られた LCPUFA が十分に貯蔵されていないことが示唆される。

キーワード: DHA、ARA、満期産児、視覚皮質機能、視力

## 2004

**Hoffman DR, Theuer RC, Castaneda YS, Wheaton DH, Bosworth RG, O'Connor AR, Morale SE, Wiedemann LE, Birch EE. Maturation of visual acuity is accelerated in breast-fed term infants fed baby food containing DHA-enriched egg yolk. J Nutr. 2004 Sep;134(9):2307-13.**

- 生後 6~12ヶ月の期間に母乳で育てた乳児において、長鎖多価不飽和脂肪酸である DHA の血中濃度は、母体内の DHA 貯蔵量の減少、並びに母乳の代替となる主要な栄養供給源として導入される DHA 含量の乏しい固形食によって通常低下する。
- 固形食に補給した DHA が母乳で育てた乳児の視覚の発達に及ぼす影響を無作為化臨床試験により評価した。網膜と視覚皮質の発達の指標である掃引視覚誘発電位 (VEP) 視力を主要な結果指標とした。
- 母乳で育てた生後 6ヶ月の乳児は、1 瓶 (113 g) の DHA 強化した卵黄を含むベビーフード (食品 100 g 当たり DHA 115 mg; n=25)、あるいは対照のベビーフード (DHA 0 mg; n=26) の摂取を受けるために、無作為に割り当てられた。補給群の DHA (83 mg/日) と対照群の DHA (0 mg/日) の摂取量を重量測定法により推定した。
- 両群の多くの乳児が母乳による授乳を平均で 9 ヶ月間継続して受けたが、RBC 中の DHA 濃度は対照群で 6ヶ月から 12ヶ月の間に有意に (総脂肪酸 100 g 当たり 3.8 g から 3.0 g に) 低下したのに対し、補給群では 12ヶ月までに 100 g 当たり 4.1 g から 5.5 g へと 34%の上昇を示した。対照群の乳児の VEP 視力は、6ヶ月目の 0.49 logMAR (分解能の最小角度) から 12ヶ月目の 0.29 logMAR まで発達した。DHA を補給した乳児の VEP 視力は、6ヶ月目の 0.48 logMAR から 12ヶ月目の 0.14 logMAR まで発達した (視力検査表で対照群より 1.5 行良い結果であった)。
- 12ヶ月目に認められた差異は、視力検査表で 1.5 行に相当した。12ヶ月目の RBC 中の DHA 濃度と VEP 視力との間には相関が認められ、神経の発達のために生後 1 年間は食事由来の充分量の DHA 補給が必要であることが示唆される。

キーワード: DHA、網膜、視覚皮質、視力

**Colombo J, Kannass KN, Shaddy DJ, Kundurthi S, Maikranz JM, Anderson CJ, Blaga OM, Carlson SE. Maternal DHA and the development of**

**attention in infancy and toddlerhood. Child Dev. 2004 Jul-Aug;75(4):1254-67.**

- ドコサヘキサエン酸 (DHA) と注意の発達の間に関連する関係を立証するために、乳児について縦断的追跡調査を行った。
- 赤血球中 (RBC) の DHA 結合リン脂質 (総脂肪酸あたりの比率) を乳児と出産時の母親から測定した。4、6、8 ヶ月目に乳児の馴化増大について、12、18 ヶ月目に遊戯時の注意と被転導性 (集中困難) について評価を行った。
- 出生時に母親の DHA レベルが高かった乳児は、最初の 1 年間において注視時間の短縮が加速し、2 年目では単一の対象物の探索における試験成績の上昇と集中困難の減少が認められた。
- これらの所見は、乳児期における DHA と認知発達の関連を示唆する証拠と一致している。

キーワード: DHA、乳児、注意、認知発達

**Daniels JL, Longnecker MP, Rowland AS, Golding J; ALSPAC Study Team. University of Bristol Institute of Child Health. Fish intake during pregnancy and early cognitive development of offspring. Epidemiology. 2004 Jul;15(4):394-402.**

- 魚は妊娠期間中に有益となる多くの栄養素の供給源であると同時に、メチル水銀のような神経毒性物質による汚染原因にもなり得る。神経発達に関連して魚の摂取を調査した過去の研究は、汚染物質によって受ける可能な障害に焦点を合わせた。魚の消費がもたらす潜在的な有益性についてはあまり調査していない。
- 1991 年から 1992 年までに生まれた英国人の子供 7,421 人からなるコホートを対象に、母親の妊娠期間中の魚摂取とその子供の言語及びコミュニケーション能力に関する初期の発達との関連について調査を行った。母親と子供の魚摂取は食物摂取頻度調査によって測定した。子供の認知発達は生後 15 ヶ月に MacArthur Communicative Development Inventory、18 ヶ月に Denver Developmental Screening Test により評価を行った。水銀は小集団の子供 1,054 人の臍帯組織を対象に測定した。
- 水銀の濃度は全体的に低く、神経発達との関連は明らかにされなかった。妊娠中の母親と出生後の子供の魚摂取は、発達に関する得点の高い平均値と関連を示した。例えば、週に 4 回以上魚を消費した母親の子供について調整した MacArthur による理解度は 72 点 (95% CI: 71~74) で、魚を消費しなかった母親の子供における 68 点 (66~71) よりも高かった。
- 魚が汚染されていないならば、妊娠中の母親と乳児期における子供の中程度の魚摂取は子供の発達に有益となる可能性が考えられる。

キーワード: 魚摂取、神経毒性物質、母親、子供、認知発達

**2003**

**Hoffman DR, Birch EE, Castaneda YS, Fawcett SL, Wheaton DH, Birch DG, Uauy R. Visual function in breast-fed term infants weaned to formula with or without long-chain polyunsaturates at 4 to 6 months: a randomized clinical trial. J Pediatr. 2003 Jun;142(6):669-77.**

- 母乳で育てられた乳児が食事からドコサヘキサエン酸 (DHA) とアラキドン酸 (ARA) の摂取を受けた。市販の多くの調製粉乳には神経細胞膜の発生に重要とされるこれらの成分が含まれていないため、乳児は離乳後に食事由来の長鎖多価不飽和脂肪酸を喪失してしまう。
- 離乳後の食事由来に由来する DHA + EPA の補給が視覚の発達に及ぼす影響について評価を行った。
- 健康な満期産児 (n=61) に母乳を 4~6 ヶ月間与えた後、乳児を市販の調製粉乳、あるいは DHA (0.36%) + ARA (0.72%) を補給した調製粉乳の摂取を受ける群のいずれかに無作為に割り当てた。赤血球 (RBC) 中の脂肪酸濃度、視覚誘発電位 (VEP) 及び立体視力の測定を離乳前後に行った。
- 乳児が 1 歳になったとき、市販の調製粉乳の摂取を受けた群における RBC 中の DHA 濃度は離乳時から比べて 50% 低下したのに対し、DHA + ARA 補給群では 24% の上昇が認められた。主要な結果指標である VEP 視力は、1 歳になった補給群の乳児でより成熟した発達が顕著に認められた。RBC 中の DHA 濃度の上昇は、より発達した VEP 視力との関連を示した。立体視力については、食事と関連した有意差は観察されなかった。
- これらのデータは、食事性の DHA と ARA の補給が満期産児における視覚の発達の最適化に寄与するうえで重要な時期とされる人生の最初の一年に影響を及ぼすことを明らかにしている。

キーワード: DHA、アラキドン酸、満期産児、視覚の発達、視力

**2000**

**Jensen CL, Maude M, Anderson RE, Heird WC. Effect of docosahexaenoic acid supplementation of lactating women on the fatty acid composition of breast milk lipids and maternal and infant plasma phospholipids. Am J Clin Nutr. 2000 Jan;71(1 Suppl):292S-95S.**

- 授乳期の母親へのドコサヘキサエン酸 (DHA) の補充が母乳及び乳児の血漿のリン脂質 (PP) に含まれる DHA の濃度を上昇させるかを調べるために、授乳期の女性を 3 種類の DHA 補充群 (170~260 mg/日) あるいは対照群に無作為に割り当てた。
- I 群の被験者 (n=6) は藻類由来の DHA 高含有トリアシルグリセロール、II 群 (n=6) は DHA 高含有卵、III 群 (n=6) は DHA 高含有・EPA 低含有魚油の摂取を受け、また IV 群 (n=6) の被験者は何の補充も受けなかった。
- 補充前から補充後 (分娩後 2 週間から 8 週間) までの間、母親の PP 中の平均 DHA 含量 (±SD) は I 群、II 群、及び III 群でそれぞれ脂肪酸に占める割合が  $1.20 \pm 0.53$ 、 $0.63 \pm 0.82$ 、及び  $0.76 \pm 0.35$  mol% 増加したが (23~41%)、IV 群では  $0.44 \pm 0.34$  mol% 減少した (15%)。I 群、II 群、及び III 群における母乳中の DHA 含量は、それぞれ  $0.21 \pm 0.16$ 、 $0.07 \pm 0.11$ 、及び  $0.12 \pm 0.07$  mol% 増加したが (32~91%)、IV 群では  $0.03 \pm 0.04$  mol% 減少した (17%)。乳児の PP 中の平均 DHA 含量は、I 群、II 群、及び III 群でそれぞれ  $1.63 \pm 0.79$ 、 $0.40 \pm 1.0$ 、及び  $0.98 \pm 0.61$  mol% 減少したが (11~42%)、IV 群ではわずか  $0.18 \pm 0.74$  mol% の減少であった (5%)。
- 母親の血漿及び母乳中の DHA 含量と母乳及び乳児の PP 中の DHA 含量との間に有意な相関が認められた。母乳、母親、及び乳児の PP に含まれる 22:5n-6 の濃度は II 群で最も低いことが明らかになった。DHA の補充は授乳期の母親の血漿及び母乳中の DHA 濃度を上昇させ、乳児の PP におけるより高濃度の DHA をもたらす結果となった。

キーワード: 授乳期、母親、乳児、リン脂質、DHA 含量

**皮膚の栄養と健康 skin nutrition and health**

**2012**

**de Souza Franco E, de Aquino CM, de Medeiros PL, Evêncio LB, da Silva Góes AJ, de Souza Maia MB. Effect of a Semisolid Formulation of Linum usitatissimum L. (Linseed) Oil on the Repair of Skin Wounds. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:270752. doi: 10.1155/2012/270752.**

- 本研究の目的はアマニ油の半固形製剤処方——SSFLO (1%、5%、10%)——または自然状態のアマニ油がラットの皮膚創傷に及ぼす影響を調査することにある。創傷の収縮・上皮再形成、および機械的牽引に対する抵抗性を評価するためにそれぞれ切開創傷モデル、切除創傷モデルを用いた。

- SSFLO (1%または 5%) で処置した群では (n=6) 、6 日目にコントロールのワセリン処置群と比べてかなりの程度の再上皮化が進んでいた (p<0.05) 。14 日目の SSFLO 処置群 (1%または 5%) で 100%の再上皮化を認めたのに対し、コントロールのワセリン処置群における再上皮化はわずか 33.33%であった。
- 切除創傷への SSFLO 局所投与 (1%または 5%) により処置したラットのうちの 100%で上皮再形成が可能であることが我々の研究で実証された。それ故、アマニ油の治療可能性は固形の製剤処方へ低濃度添加した場合の皮膚の修復過程から示唆される。<sup>v</sup>

キーワード：アマニ油、皮膚創傷、上皮再形成、修復過程

2011

**Neukam K, De Spirt S, Stahl W, Bejot M, Maurette JM, Tronnier H, Heinrich U. Supplementation of flaxseed oil diminishes skin sensitivity and improves skin barrier function and condition. *Skin Pharmacol Physiol.* 2011;24(2):67-74. doi: 10.1159/000321442.**

- 皮膚感作性は西洋の人口集団に共通した問題であり、皮膚バリア機能、水和作用および皮膚生理といった皮膚の特性の変化と相関している。皮膚の特性は食事性脂肪酸 (FA) 、とりわけ多価不飽和 FA による調節を受ける。本研究は、アマニ油およびペニバナ油の連日補給が敏感肌の健常志願者に及ぼす影響を評価することを目的として実施した。
- 研究はランダム化二重盲検の設計で 2 種類の治療群を設け (女性、n=13) 、12 週間の介入を行った。血漿 FA プロファイル、皮膚感作性、皮膚水と度、経表皮水分喪失量 (TEWL) および皮膚面について、試験開始 0、6 および 12 週目に評価した。
- アマニ油の補給により (ニコチン酸塩による皮膚刺激後の) 感作性、TEWL、肌荒れおよび皮膚落屑が減少した一方、滑らかさおよび水和作用が増大した。同時に血漿中の n-6/n-3 FA 比が低下した。ペニバナ油の補給期間では肌荒れと水和作用にのみ有意な改善が認められたが、それらの効果はアマニ油ほど明白ではなく、また、より遅れて判定された。血漿中の n-6/n-3 FA 比は上昇した。
- 得られたデータはアマニ油の連日摂取が皮膚の状態を調整する証拠を提供している。

キーワード：皮膚感作性、アマニ油、ペニバナ油、経表皮水分喪失量、皮膚水和作用、皮膚生理

## 抗炎症作用 anti-inflammatory effect

2017

**Li XY, Hao L, Liu YH, Chen CY, Pai VJ, Kang JX. Protection against fine particle-induced pulmonary and systemic inflammation by omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochim Biophys Acta.* 2017 Mar;1861(3):577-584. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.12.018.**

- **背景**：例えば大気汚染による微小粒子状物質への曝露は、慢性疾患の発生率上昇に関連づけられている。しかし、微小粒子曝露に関連した健康リスクを低減するために講じられている手段はほとんど存在しない。微小粒子曝露に関連する障害から保護するために、安全性の確認と有効な手法が至急求められている。
- **方法**：我々はマウスを対象として吸入した微小粒子の物理的分布、および肺・全身性炎症に及ぼすそれらの影響を検討するために、合成で無毒性の蛍光微小粒子を用いた。組織中の $\omega$ -系脂肪酸レベルはサプリメントまたは fat 1 トランスジェニックマウスモデルで上昇した。肺・全身性炎症のマーカーを評価した。
- **結果**：我々は微小粒子状物質が肺に蓄積するだけでなく、肺のバリアに浸透し、脳、肝臓、脾臓、腎臓および精巣を含む他の器官に移行することも発見した。これらの粒子は肺と全身の両方に炎症を引き起こし、酸化ストレスを増大させた。我々はまた、組織中の $\omega$ -3 系脂肪酸レベル上昇が微小粒子誘発性炎症を減少させるのに有効であることを明らかにした (曝露前の予防法または曝露後の介入として) 。
- **結論**：これらの結果は微小粒子がどのように発症に寄与するのかについての理解を深め、組織中の $\omega$ -3 系脂肪酸レベル上昇が微小粒子曝露による疾患リスクを低下させるために有望な栄養学的手段となる可能性を示唆している。
- **一般的意義**：我々の所見は組織中の $\omega$ -3 系脂肪酸レベル上昇が微小粒子によって誘発される健康問題を防止・治療することを実証し、それによって大気汚染の疾病負荷を減少させる即時型の実践的解決法を提供している。

キーワード：微小粒子状物質、栄養介入、 $\omega$ -3 系脂肪酸、酸化ストレス、肺炎症、全身性炎症

2004

**Peat JK, Mhrshahi S, Kemp AS, Marks GB, Tovey ER, Webb K, Mellis CM, Leeder SR. Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Oct;114(4):807-13.**

- 喘息のリスクに影響を及ぼすと考えられている二つの要因には、チリダニへの感作を増大させる作用と  $\omega$ -3 脂肪酸の摂取増加による予防効果が挙げられる。チリダニアレルギーの回避は幾つかの試験における予防計画として採用されたが、喘息及びアレルギー性疾患の一次予防における  $\omega$ -3 脂肪酸の補給効果については知られていない。
- 喘息の家族歴のある小児を対象に、食事性の  $\omega$ -3 脂肪酸補給及びチリダニアレルギーの回避がもたらす影響を調査するのが本研究の目的である。
- 喘息リスクが高い総勢 616 人の小児が出生前から無作為化比較試験に参加し、うち 526 人が 3 歳まで試験に残った。アレルギー性疾患の症候とアレルギー感作を主な結果指標とした。
- 食事療法群のアトピーの小児における咳の有病率は 10.0%有意に低下したが (95% CI: 3.7~16.4; p=0.003) 、アトピーでない小児における咳の有病率低下は 1.1%とごくわずかであった (95% CI: -7.1~9.5) 。アレルギー回避群ではチリダニに対する感作が 7.2%減少した (95% CI: 10.11~14.3; p=0.05) 。喘鳴については、いずれの介入群においても有意差は認められなかった。
- 得られた結果は、簡易的な公衆衛生活動に利用されることを目的に設計した今回の介入試験が、アレルギー感作と小児期早期の気道疾患の発生予防に重要な役割を果たす可能性があることを示唆している。このことから、以後の人生におけるアレルギー性疾患の減少が見込まれる。

キーワード：喘息、 $\omega$ -3 脂肪酸、チリダニ、アレルギー回避、アトピー、喘鳴、アレルギー感作、気道疾患

2000

**Horrobin DF. Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am J Clin Nutr.* 2000 Jan;71(1 Suppl):367S-72S.**

- 1930 年代から 1950 年代までの研究は、n-6 系必須脂肪酸 (EFA) の欠乏が炎症性の皮膚状態の原因となることを動物とヒトの両方で証明している。
- 一般的な遺伝性皮膚疾患の一つであるアトピー性皮膚炎 (湿疹) において、低濃度の血中 EFA、及び異常に高い用量のリノール酸に対する治療反応を示す証拠が存在する。
- さらに最近では、アトピー性湿疹ではリノール酸欠乏が存在しないことが証明されている。それどころか、リノール酸濃度はアトピー性湿疹を認める患者の血液、

母乳及び脂肪組織で上昇する傾向があるのに対し、リノール酸の代謝物の濃度は大幅に低下することが明らかになった。これは、リノール酸から  $\gamma$ -リノレン酸 (GLA) への転換が減少していることを示唆している。

- すべてではないが、ほとんどの皮膚状態において、GLA の投与は、アトピー性湿疹を認める患者の臨床的に評価した皮膚状態、客観的に評価した肌荒れ、及び血中カテコールアミンの濃度上昇を改善することが明らかになった。アトピー性湿疹には、軽度の遺伝性 EFA 代謝異常が存在している可能性がある。

キーワード：アトピー性湿疹、リノール酸、 $\gamma$ -リノレン酸、代謝異常

## シェーグレン症候群 Sjögren's syndrome

1986

**Oxholm P, Manthorpe R, Prause JU, Horrobin D. Patients with primary Sjogren's syndrome treated for two months with evening primrose oil. Scand J Rheumatol 1986;15(2):103-8.**

- 原発性シェーグレン症候群 (primary SS) に関するすべてのコペンハーゲン基準 (Copenhagen criteria) を満たす 24 人の女性と 4 人の男性について、月見草油 (Efamol) による処置を 8 週間行った。Efamol は、cis-リノール酸や  $\gamma$ -リノレン酸 (GLA) などの n-6 系必須脂肪酸から主に構成される種油である。
- Primary SS を認める参加者に対して行う Efamol による長期処置が眼と口腔の臨床状態を改善するか、また、血漿及び赤血球中の EFA 濃度が Efamol による処置期間中に上昇するかを調査するのが本研究の目的である。
- Schirmer-I test、break-up time、van Bijsterveld score を含む眼検査のスコアを組み合わせて客観的に評価した眼の状態は、プラセボとではなく ( $p < 0.2$ )、Efamol による処置開始時の数値と比べた場合に、Efamol 処置期間中に有意な改善が認められた ( $p < 0.05$ )。GLA の代謝物、及びプロスタグランジン  $E_1$  ( $PGE_1$ ) の前駆体であるジホモ- $\gamma$ -リノレン酸 (20:3n-6、DGLA) は、Efamol による処置期間中、血漿及び赤血球の両方において増加が認められた (共に、 $p < 0.001$ )。
- 客観的に評価した眼及び口腔の状態と血漿及び赤血球中の DGLA 値の間に相関は認められなかった。

キーワード：月見草油、Efamol、 $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸

## 体重管理 weight management

2004

**Mori TA, Burke V, Puddey IB, Shaw JE, Beilin LJ. Effect of fish diets and weight loss on serum leptin concentration in overweight, treated-hypertensive subjects. J Hypertens. 2004 Oct;22(10):1983-90.**

- 脂肪細胞から分泌される循環ホルモンの一つであるレプチンは脂肪過多の指標であり、カロリー制限と減量によって減少させることができる。食事に由来する  $\omega$ -3 脂肪酸は体脂肪とは無関係にレプチン値を低下させることを最近行われた人口ベースの研究が示唆している。
- 食事からの魚の摂取は、減量が過体重で仮面高血圧の男女 69 人の血清レプチン値に及ぼす効果を増進させるかを調査するのが本研究の目的である。
- 参加者は、1 日 1 回の魚料理を含めた規定食 (fish)、減量のための規定食 (weight loss)、これら 2 種類の規定食の組み合わせ (fish-weight loss)、あるいは対照食 (control) の摂取を 16 週間受けるために無作為に割り当てられた。
- 総勢 63 人の参加者が試験を終了し、エネルギー制限により体重が  $5.6 \pm 0.8$  kg 減少した。2 種類の規定食を組み合わせた fish-weight loss 群で、単独の規定食によるいずれの介入群より 2 倍の血圧低下が認められた。ベースライン時のすべての群で血清レプチン値は血清インスリン値と相関を示したが ( $r = 0.307$ ,  $p = 0.014$ )、体重とは相関関係が認められなかった。血清レプチン値の最も大きな変化は fish-weight loss 群で認められた (control 群:  $0.60 \pm 0.76$  ng/ml; fish 群:  $1.20 \pm 0.79$ ; weight loss 群:  $-1.40 \pm 1.05$ ; fish-weight loss 群:  $-5.08 \pm 1.64$ )。fish-weight loss 群における血清レプチン値の変化は、血清インスリン値 ( $r = 0.488$ ,  $p = 0.038$ )、24 時間収縮期血圧 ( $r = 0.435$ ,  $p = 0.060$ )、24 時間拡張期血圧 ( $r = 0.563$ ,  $p = 0.018$ )、及び 24 時間心拍数 ( $r = 0.584$ ,  $p = 0.028$ ) から予測された。ベースライン値の調整後、介入後のインスリン値とは無関係に、介入後の血清レプチン値に及ぼす fish と weight loss の有意な相互作用が一般線形モデルによって認められた ( $p = 0.008$ )。
- 減量のための規定食に 1 日 1 回の魚料理を組み合わせたほうが、単独の規定食の摂取を受けるよりもレプチン値の低下に効果的であった。レプチン値低下は、fish-weight loss 群で認められた大幅な血圧低下と関係している可能性がある。

キーワード：魚、減量、規定食、過体重、仮面高血圧、レプチン値

## 骨の健康 bone health

2007

**Griel AE, Kris-Etherton PM, Hilpert KF, Zhao G, West SG, Corwin RL. An increase in dietary n-3 fatty acids decreases a marker of bone resorption in humans. Nutr J. 2007 Jan 16;6:2.**

- ヒト、動物および *in vitro* での研究は、適切な量の  $\omega$ -3 (n-3) 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) が骨の健康に有益な効果を及ぼすことを示している。
- 本研究は、植物由来の食事性 n-3 PUFA が骨の代謝回転に及ぼす影響を評価するためにヒトを対象に計画された初めての比較臨床試験である。骨代謝に及ぼす影響の評価は、血清中の N-テロペプチド (NTx) および骨特異性アルカリホスファターゼ (BSAP) の濃度測定によって行った。
- 無作為化された 3 回のクロスオーバー試験で、参加者 ( $n = 23$ ) は次の各食事の摂取を 6 週間受けた。すなわち、1) 米国人の平均的な食事 (AAD; [総脂質 34%、飽和脂肪酸 (SFA) 13%、一価不飽和脂肪酸 (MUFA) 13%、PUFA 9% (LA 7.7%、ALA 0.8%) ] )、2) リノール酸食 (LA; [総脂質 37%、SFA 9%、MUFA 12%、PUFA 16% (LA 12.6%、ALA 3.6%) ] )、及び 3)  $\alpha$ -リノレン酸食 (ALA; [総脂質 38%、SFA 8%、MUFA 12%、PUFA 17% (LA 10.5%、ALA 6.5%) ] ) である。クルミとアマニ油は ALA の主要な供給源とされている。
- ALA 食 ( $13.20 \pm 1.21$  nM BCE) 摂取後の NTx 濃度は AAD ( $15.59 \pm 1.21$  nM BCE) と比べて有意に低下した ( $p < 0.05$ )。LA 食摂取後の NTx の平均濃度は  $13.80 \pm 1.21$  nM BCE であった。3 種類の食事を通して BSAP の濃度に変化は認められなかった。NTx 濃度は 3 種類すべての食事において炎症誘発性サイトカインである TNF $\alpha$  と正の関連が認められた。
- 本研究から得られた結果は、植物由来の食事性 n-3 PUFA が、骨形成と一致した濃度下で骨吸収を減少させることによって、骨代謝に保護効果を及ぼしている可能性のあることを示している。

キーワード：食事性 n-3 PUFA、骨代謝、 $\alpha$ -リノレン酸

## 筋障害 muscle disorders

2016

Carotenuto F, Costa A, Albertini MC, Rocchi MB, Rudov A, Coletti D, Minieri M, Di Nardo P, Teodori L. Dietary Flaxseed Mitigates Impaired Skeletal Muscle Regeneration: in Vivo, in Vitro and in Silico Studies. *Int J Med Sci.* 2016 Feb 18;13(3):206-19. doi: 10.7150/ijms.13268.

- n-3 系多価不飽和脂肪酸 (n-3 PUFA) を強化した食事は筋肉の病気に正の影響を及ぼすことが明らかにされている。アマニは n-3 PUFA のうちで α-リノレン酸 (ALA) の最も豊富な供給源の一つとされている。本研究の目的は、高レベルの腫瘍壊死因子 α (TNF) を特徴とする骨格筋変性モデルにおけるアマニと ALA の作用を評価することにある。
- 高 TNF 血漿濃度に関連した筋損傷を発症し、長期間にわたり 30%アマニ補充飼料を摂取させたジストロフィー性ハムスターを対象に *in vivo* 試験を実施した。TNF で処理し、ALA に曝露して分化する C2C12 筋芽細胞を *in vitro* モデルとした。
- 骨格筋の形態について、主成分分析 (Principal Component Analysis) の統計手法を応用して精査した。アポトーシス、炎症および筋形成は、免疫蛍光法により分析した。最後に、n-3 PUFA の作用の基礎をなす可能な経路を予測するために *in silico* 解析を実施した。
- アマニ強化飼料はミオゲニンとミオシン重鎖アルファを増加させることによりジストロフィー性筋肉をアポトーシスから保護し、筋形成を維持した。さらに、同飼料はカベオリン 3 の正常な発現パターンを回復し、それにより筋細胞膜でのタンパク質保持が可能となった。ALA は分化する筋芽細胞における TNF 誘発アポトーシスを減少させ、TNF による筋形成阻害を防止した。このことは、ミオゲニン、ミオシン重鎖およびカベオリン 3 の発現上昇、さらに筋管分化の促進により実証された。次に *in silico* での検討から、接着斑キナーゼ (FAK) 経路が、筋形成に及ぼす ALA の保護効果に中心的役割を果たしていることが明らかになった。
- 結論として、これらの所見はアマニが一部 ALA 介在性作用を通して骨格筋再生および恒常性を保持することにより潜在的な有益作用を及ぼしている可能性を示している。従って、食事性アマニおよび ALA は筋ジストロフィー患者の処置に有用な戦略として役立つ可能性がある。

キーワード: アマニ、α-リノレン酸、筋ジストロフィー、炎症、筋形成、*in silico*

## 乳房痛 breast pain

1993

Horrobin DF. The effects of gamma-linolenic acid on breast pain and diabetic neuropathy: possible non-eicosanoid mechanisms. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1993 Jan;48(1):101-4.

- γ-リノレン酸 (GLA) は、乳房痛及び糖尿病性神経障害に有益であることが最近明らかにされた。GLA は不飽和脂肪酸の前駆体の一つで、それら脂肪酸の独立した二次情報伝達物質 (セカンドメッセンジャー) として、またエイコサノイドの前駆体として膜構造に重要とされている。
- GLA の作用機構が複雑になると同時に、エイコサノイドと関連しない作用の重要性はおそらく高くなるであろう。これらの作用には、膜流動性と脂質関連受容体の修飾、及びイノシトールサイクルにおける変化が含まれる。

キーワード: γ-リノレン酸、乳房痛、糖尿病性神経障害

## 乳癌 breast cancer

2010

Truan JS, Chen JM, Thompson LU. Flaxseed oil reduces the growth of human breast tumors (MCF-7) at high levels of circulating estrogen. *Mol Nutr Food Res.* 2010 Oct;54(10):1414-21. doi: 10.1002/mnfr.200900521.

- アマニ (FS) は乳癌発生を減弱させることが明らかにされているが、このことはおそらく α-リノレン酸 (ALA) 豊富な油を (FSO) を高含有していることによるものと考えられている。
- 本研究では、閉経前に類似した高エストロゲン (E2) レベルで卵巣摘出した胸腺欠損マウスにおけるエストロゲン受容体陽性ヒト乳癌腫瘍 (MCF-7) の成長におよぼす FSO の影響の判定を行った。樹立した MCF-7 の腫瘍のあるマウスに基礎飼料 (対照) または FSO 補給 (40 g/kg) 基礎飼料を 8 週間与えた。
- 対照と比べて FSO は腫瘍サイズ (33%,  $p < 0.05$ ) および腫瘍細胞増殖 (38%,  $p < 0.05$ ) を減少させ、アポトーシス (110%,  $p < 0.001$ ) を増加させた。FSO はまた、ヒト上皮増殖因子受容体-2 (79%,  $p < 0.05$ ) および上皮増殖因子受容体発現 (57%,  $p = 0.057$ ) を減少させた。その結果、Akt (54%,  $p < 0.05$ ) およびマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) からリン酸化 MAPK (pMAPK, 28%,  $p < 0.05$ ) へのリン酸化に至った可能性がある。インスリン様増殖因子 I 受容体、血管内皮増殖因子受容体、MAPK およびリン酸化 Akt は影響を受けなかった。FSO は血清中の ALA、エイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸を上昇させ ( $p < 0.001$ )、*in vitro* で ALA は MCF-7 細胞増殖を減少させた (33%,  $p < 0.001$ )。
- 従って、FSO はおそらくその ALA 含量により、増殖因子に媒介される経路のダウンレギュレーションを通じて、高 E2 レベルでのエストロゲン受容体陽性ヒト乳癌腫瘍形成を逆行させ、FS の抗腫瘍原性を説明している可能性がある。

キーワード: アマニ、α-リノレン酸、ALA、EPA、DHA、MCF-7

Mason JK, Chen J, Thompson LU. Flaxseed oil-trastuzumab interaction in breast cancer. *Food Chem Toxicol.* 2010 Aug-Sep;48(8-9):2223-6. doi: 10.1016/j.fct.2010.05.052.

- n-3 系脂肪酸に富むアマニ油 (FO) は、その潜在的な抗癌作用から、よく乳癌患者により消費されている。トラスツズマブ (TRAS) は上皮増殖因子受容体 (HER2) 陽性乳癌用の主要な薬剤である。
- 我々は、胸腺欠損マウスを対象に、食事性 FO (8%) に TRAS (2.5 または 5 mg/kg 体重) を組み合わせた処置が確立された HER2 高発現ヒト乳癌腫瘍株 (BT-474) に好影響または有害作用を引き起こすか調査した。
- 処置 4 週後、コントロールの腫瘍は 187%有意に成長し、また、TRAS2.5 で処理した腫瘍は変化しなかった一方、TRAS5、FO + TRAS2.5、FO + TRAS5 で処理した腫瘍はそれぞれ 75%、89%、84%有意に縮小した。同じ食事を継続しながら TRAS 処置を中止した 2 週後、FO + TRAS2.5 群の腫瘍サイズは TRAS2.5 群より 87%縮小し、TRAS5 群 (FO 有り無し) との差異は認められなかった。TRAS2.5 処置への FO 併用は、TRAS2.5 単独による場合と比較して、細胞増殖の有意な減少およびアポトーシスの有意な増加を引き起こし、また、FO 有り無しでの TRAS 5 処置と同様の作用を及ぼすことが明らかになった。
- 従って、FO は TRAS を妨害しないばかりかむしろその腫瘍減少効果を増大させ、さらに、FO と低用量の TRAS の組み合わせによる効果は高用量 TRAS 処置と同程度であることが明らかになった。

キーワード: 乳癌、n-3 系脂肪酸、アマニ油、トラスツズマブ、HER2

**Takeda S, Horrobin DF, Manku M, Sim PG, Ells G, Simmons V. Lipid peroxidation in human breast cancer cells in response to gamma-linolenic acid and iron. *Anticancer Res.* 1992 Mar-Apr;12(2):329-33.**

- ヒト乳癌細胞 (ZR-75-1) における脂質過酸化と癌細胞破壊活性が紫外分光光度法と質量分析法によって確認されている。
- ZR-75-1 細胞とヒト正常線維芽細胞 CCD-41-SK (41Sk) を  $\gamma$ -リノレン酸 (GLA) と Fe (II) の併用で培養を行った。過酸化脂質生成と細胞傷害活性は GLA + Fe (II) で処理した ZR-75-1 細胞で最も高かったが、41Sk 細胞は脂質過酸化と細胞毒性に関する証拠をほとんど示さなかった。
- これらの結果は、GLA に対応した選択的な癌細胞破壊活性に関連した癌細胞に特異的な脂質過酸化の機構が存在することを示している。

キーワード：ヒト乳癌細胞、ヒト線維芽細胞、 $\gamma$ -リノレン酸、癌細胞破壊活性

## 大腸癌 colorectal cancer

2016

**Song M, Zhang X, Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, Fuchs CS, Chan AT. Marine  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid intake and survival after colorectal cancer diagnosis. *Gut.* 2016 Jul 19. pii: gutjnl-2016-311990. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311990.**

- 海産性の $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸 ( $\omega$ -3 PUFAs ; エICOSAPENTAエン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸を含む) の抗新生物活性が実験的証拠より裏づけられている。しかしながら、 $\omega$ -3 PUFAs が大腸癌 (CRC) からの生存に及ぼす影響については知られていない。
- Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study 内の CRC 患者 1,659 人からなるコホートを対象に、海産性 $\omega$ -3 PUFAs 摂取量とその診断後の変化により CRC 死亡率と全死亡率を前向きに検討した。
- CRC 診断後の海産性 $\omega$ -3 PUFA 摂取量の高値は CRC 死亡リスク低下と関連を示した ( $p=0.03$ )。海産性 $\omega$ -3 PUFA の消費量が 0.10 g/日未満の患者と比較した 0.30 g/日以上消費量の患者における CRC 死亡率の補正ハザード比 (HR) は 0.59 であった (95% CI: 0.35~1.01)。診断後海産性 $\omega$ -3 PUFA 摂取量を少なくとも 0.15 g/日増やした患者では、摂取量を変えなかった患者または摂取量の変化が 0.02 g/日未満の患者と比較した時 CRC 死亡の HR は 0.30 であった (95% CI: 0.14~0.64,  $p<0.001$ )。診断後の海産性 $\omega$ -3 PUFA の摂取量と全死亡率との間に関連性は認められなかった ( $p=0.47$ )。
- CRC 診断後の海産性 $\omega$ -3 PUFA 摂取量の高値は CRC 死亡リスク低下と関連していることが明らかになった。診断後の海産性 $\omega$ -3 PUFA の消費量増加は CRC 患者に付加的なベネフィットをもたらす可能性がある結論づけられた。

キーワード：化学予防、結腸直腸癌、栄養

## 前立腺癌 prostate cancer

2004

**Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, Colditz GC, Willett WC, Giovannucci EL. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr.* 2004 Jul;80(1):204-16.**

- 前立腺腫瘍の成長を n-3 脂肪酸は抑制し、n-6 脂肪酸は促進することを実験室での研究が明らかにしているが、これらの脂肪酸の食事からの摂取がヒトでの前立腺癌リスクに影響を及ぼすかは依然として不明のままである。
- $\alpha$ -リノレン酸 (ALA, 18:3n-3)、エICOSAPENTAエン酸 (EPA, 20:5n-3)、ドコサヘキサエン酸 (DHA, 22:6n-3)、リノール酸 (LA, 18:2n-6)、及びアラキドン酸 (AA, 20:4n-6) の摂取と前立腺癌リスクの関連について前向き研究で検討を行った。
- 1986 年の時点で癌病歴のない 40 歳から 75 歳までの米国人男性 47,866 人からなるコホートを対象に 14 年間の追跡調査を行った。
- 追跡期間中 2,965 人に新たな前立腺癌が確認され、全症例うち 448 例が進行前立腺癌であった。ALA の摂取はすべての種類の前立腺癌のリスクと無関係であった。対照的に、非動物性食品及び肉・乳製品由来の ALA の摂取量が最も高い五分位と比較した場合の進行前立腺癌の多変量相対危険度 (RR) は、それぞれ 2.02 (95% CI: 1.35~3.03)、1.53 (0.88~2.66) であった。EPA と DHA の摂取は前立腺癌リスク低下との関連性が認められた。EPA・DHA の摂取量が最も高い五分位と比較した場合、すべての種類の前立腺癌と進行前立腺癌の多変量 RR は、それぞれ 0.89 (0.77~1.04)、0.74 (0.49~1.08) であった。
- 食事性 ALA の摂取量増加は進行前立腺癌のリスクを上昇させる可能性がある。対照的に、EPA・DHA の摂取はすべての種類の前立腺癌と進行前立腺癌のリスクを低下させる可能性がある。

キーワード：前向き研究、 $\alpha$ -リノレン酸、EPA、DHA、リノール酸、アラキドン酸、進行前立腺癌

## 運動 exercise

2016

**Tinsley GM, Gann JJ, Huber SR, Andre TL, La Bounty PM, Bowden RG, Gordon PM, Grandjean PW. Effects of Fish Oil Supplementation on Postresistance Exercise Muscle Soreness. *J Diet Suppl.* 2016 Jul 21:1-12. [Epub ahead of print]**

- 本研究の目的は魚油の補給が抵抗運動後筋痛の大きさおよび時間経過に及ぼす影響を検討することにある。本研究は無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である。抵抗運動を行ったことのない女性を無作為化し、次の 2 群のいずれかに割り付けた。魚油補給群 [6 g/日; エICOSAPENTAエン酸 (EPA) : ドコサヘキサエン酸 (DHA) = 5 : 1]、プラセボ群 (6 g/日; トウモロコシ・大豆油)。
- サプリメント摂取 1 週間後、参加者は 10 セットの肘屈曲および脚伸展からなる抵抗運動を 1 回行った。筋痛を視覚的アナログスケールにより翌週にわたり連日測定した。その間、参加者は割り当てられたサプリメントを消費し続けた。運動後 48 時間および 1 週間に機能運動中の痛みと肢周径を測定した。
- 魚油補給群における静的・機能的筋痛の知覚がプラセボ群より少なかったものの、その差は統計上有意ではなかった。抵抗運動誘発性静的・機能的筋痛反応の効果サイズは、上腕・大腿周囲径に変化を及ぼすことなく、魚油群でプラセボ群より 33%から 42%低いことが明らかになった。食事への魚油 6 g/日の補給は抵抗運動未経験の若齢女性における遅発性筋痛を軽減する可能性がある結論づけられた。

キーワード：魚油、抵抗運動後筋痛、若齢女性、肘屈曲、脚伸展、静的・機能的筋痛

2015

**Smith GI, Julliard S, Reeds DN, Sinacore DR, Klein S, Mittendorfer B. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function**

in healthy older adults. *Am J Clin Nutr.* 2015 Jul;102(1):115-22. doi: 10.3945/ajcn.114.105833.

- 加齢に関連した筋肉の量と機能の低下は高齢者の日常生活動作の能力障害、転倒、退院後回復時間の長期化、および死亡の主要なリスクファクターである。
- 加齢性筋量・機能低下を遅延させる新たなストラテジーがこのようなリスクの低減と自立継続に高齢者が適正な活動指標を維持するのを助けるために必要とされている。本研究の目的は、魚油由来 n-3 (ω-3) PUFA 療法の加齢性筋量・機能低下遅延における有効性を評価することにある。
- 60 歳から 85 歳までの健康男女 60 人が n-3 PUFA (n=40) またはコーン油 (n=20) いずれかによる治療を 6 か月間受けるために無作為に割り付けられた。大腿筋量、握力、最大挙上重量 (1RM) による下半身および上半身の強度、および等速性脚運動中の平均的な力を処置前後に評価した。
- 44 人の被験者が試験を終了した [n-3 PUFA 群: 29 人 (73%)、対照群: 15 人 (75%)]。対照群と比べて 6 か月後の n-3 PUFA 療法群で大腿筋量 (3.6%、95% CI: 0.2%~7.0%)、握力 (2.3 kg、95% CI: 0.8~3.7 kg) および 1RM 筋力 (4.0%、95% CI: 0.8%~7.3%) は増加し (すべて  $p < 0.05$ )、等速性脚力の平均 (5.6%、95% CI: -0.6%~11.7%、 $p = 0.075$ ) は増加する傾向を示した。
- 魚油由来 n-3 PUFA 療法は高齢者の筋肉の量と機能における正常な低下を遅延させ、高齢者におけるサルコペニア予防と身体的自立維持のための治療手段として考慮されるべきであろう。本研究は [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) に登録されている [NCT01308957]。

キーワード: 加齢、筋量・機能、魚油由来 n-3 PUFA、サルコペニア予防

## 代謝、分布 metabolism and distribution

2017

Yang Q, Wang S, Ji Y, Chen H, Zhang H, Chen W, Gu Z, Chen YQ. Dietary intake of n-3 PUFAs modifies the absorption, distribution and bioavailability of fatty acids in the mouse gastrointestinal tract. *Lipids Health Dis.* 2017 Jan 17;16(1):10. doi: 10.1186/s12944-016-0399-9.

- 食事性多価不飽和脂肪酸 (PUFAs) の中でもとりわけ n-3 系 PUFAs はヒトの健康に重要とされている。微生物によりコロニーが密に形成される部位である腸管は、脂肪酸を吸収する主要な器官である。
- 本研究の目的は、食事性の n-3 系および n-6 系 PUFAs が腸管に沿って異なるタイプの脂肪酸の分布と生物学的利用率に及ぼす影響を分析することにある。
- マウスに高レベルの n-3 系または n-6 系脂肪酸含有実験飼料を 1 週間与えた。血液を異なる時点で採取した。7 日後にマウスを安楽死させ、消化管を 17 分割し、脂肪酸を分析した。
- 我々は n-3 系脂肪酸の補給が n-6/n-3 PUFAs の比の変化、n-3 系 PUFAs の生物学的利用率上昇、および脂肪酸分布の変更を有意にもたらすことを見出した。その上、n-3 系脂肪酸含有飼料給与群では、腸に沿って飽和脂肪酸 (SFAs) の吸収が阻害された。このことは、マウスに重水素標識したパルミチン酸とステアリン酸を含有する飼料を与えて確認した。
- これらの結果は、n-3 系 PUFAs がマウス胃腸 (GI) 管内の脂肪酸の分布と生物学的利用率を有意に修飾し、とりわけ SFAs の吸収を遮断する可能性のあることを示している。

キーワード: 吸収、生物学的利用率、分布、腸、飽和脂肪酸、n-3 系 PUFA

2005

Burdge GC, Calder PC. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev.* 2005 Sep-Oct;45(5):581-97.

- α-リノレン酸 (αLNA; 18:3n-3) の主要な生物学的役割は、長鎖 n-3 系多価不飽和脂肪酸 (PUFA) 合成の前駆物質であることとされている。
- 数週から数か月までの期間で αLNA の摂取量を増加させることは血漿脂質、赤血球、白血球、血小板および母乳におけるエイコサペンタエン酸 (EPA; 20:5n-3) の比率の上昇につながるが、ドコサヘキサエン酸 (DHA; 22:6n-3) については増加を認めないどころか、高 αLNA 摂取で貯蔵の減少さえ起こり得る。
- 安定同位体トレーサによる試験から、αLNA から EPA への変換は起こるが、男性では限定的であり、DHA へのさらなる形質変換はきわめて低いことが指摘されている。αLNA からより長鎖の n-3 系 PUFA への転化率は女性で高く、それにはエストロゲンの調節作用が原因している可能性がある。αLNA が β 酸化に使われる比率は女性のほうが男性より低い。
- 全体的にみて、αLNA はヒトでのより長鎖の n-3 系 PUFA の供給源としては限定的と考えられる。それ故、あらかじめ形成された長鎖 n-3 系 PUFA、とりわけ DHA の適切な摂取が組織の至適な機能維持に重要となる可能性がある。
- 女性において αLNA 変換をアップレギュレートする能力は、胎児および新生児の DHA 要求を充足するうえで重要となりそうである。

キーワード: n-3 系多価不飽和脂肪酸、ヒト、α-リノレン酸、代謝

1991

Biagi PL, Bordoni A, Hrelia S, Celadon M, Horrobin DF. Gamma-linolenic acid dietary supplementation can reverse the aging influence on rat liver microsomal delta 6-desaturase activity. *Biochim Biophys Acta.* 1991 May 8;1083(2):187-92.

- リノール酸と α-リノレン酸の δ-6-desaturase による不飽和化の過程は加齢に伴って遅くなるのが、ラットを用いた実験で最近証明された。リノール酸の不飽和化の遅延による影響を防ぐ方法の一つとして、δ-6-desaturase によって不飽和化された代謝物の γ-リノレン酸 (18:3n-6, GLA) を直接供与する方法が考えられる。
- 月見草油 (EPO) の形 (B diet) で GLA を摂取させた若齢及び老齢ラットの肝ミクロソームにおけるリノール酸と α-リノレン酸両方の δ-6-desaturase による不飽和化について、大豆油単独 (A diet) を摂取させたラットとの比較から調査を行った。さらに、肝ミクロソームの脂肪酸組成を観察し、これを膜の微視的粘度と関連付けた。
- 若齢ラットでは、実験食の違いはそれぞれの基質に及ぼす δ-6-desaturase (D6D) の活性に差異を生じず、D6D 活性がピークあるいはほとんどピークに達したとき、試験した飼料における変化はそれに影響を及ぼすことができないことが示唆された。老齢ラットでは、リノール酸と特に α-リノレン酸の δ-6-desaturase による不飽和化の速度が、A diet を摂取させたラットと比べ、B diet を摂取させたラットで顕著に速くなった。
- 飼料が肝ミクロソームの脂肪酸組成に及ぼす影響は、δ-6-desaturase による不飽和化に関して得られた所見と一致した。GLA の投与は、20:4n-6 及び δ-6-desaturase によって不飽和化された他の必須脂肪酸 (EFA) の濃度上昇による n-6 EFA の代謝異常と相関を示した。さらに、GLA 高含有飼料は、肝ミクロソーム中のジホモ-γ-リノレン酸、及び δ-6-desaturase によって不飽和化された n-3 EFA の濃度も上昇させた。DPH polarization で示したミクロソーム膜の微視的粘度は、同じ膜の不飽和指数と相関を示した。これら二つの間には極めて強い相関が認められた。

- 若齢ラット及び老齢ラット両方で、B diet は微視的粘度を低下させ、また不飽和指数を上昇させたが、その作用は老齢ラットのほうがはるかに強いことが明らかになった。

キーワード：リノール酸、 $\alpha$ -リノレン酸、 $\gamma$ -リノレン酸、 $\delta$ -6-desaturase、月見草油

**Horrobin DF, Ells KM, Morse-Fisher N, Manku MS. The effects of evening primrose oil, safflower oil and paraffin on plasma fatty acid levels in humans: choice of an appropriate placebo for clinical studies on primrose oil. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1991 Apr;42(4):245-9.**

- 多数の疾患で血漿中のリノール酸濃度は正常あるいは上昇した数値を示すのに対し、 $\gamma$ -リノレン酸 (18:3n-6, GLA) 及びさらなる代謝物の濃度は正常値を下回っている。月見草油 (EPO) は、8~9%の 18:3n-6 を含有するものを除くヘニバナ油 (SFO) 同様、アトピー性湿疹のような疾患の治療薬として提案されている。
- EPO に関する臨床試験に適切なプラセボは、パラフィンのような不活性物質、あるいは SFO のようなリノール酸含有油にするべきかについて議論がなされている。それ故、健康人に EPO、SFO あるいはパラフィンを 10 日間投与し、血漿中の脂肪酸に及ぼす影響を比較した。
- パラフィンはどの脂肪酸フラクションにも影響を及ぼさなかった。EPO は GLA の中間代謝物である 20:3n-6 (ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸、DGLA) の濃度を上昇させたが、アラキドン酸には顕著な影響を及ぼさなかった。予想外の差異としては、SFO が、DGLA の濃度を上昇させることなしに、リノール酸とアラキドン酸の濃度を上昇させたことである。これは、リノール酸は緊密に結びついた酵素配列によってアラキドン酸に急速に転換されるのに対し、GLA は DGLA に急速に転換されるが、次のアラキドン酸にはゆっくりでしか転換されない可能性があることを示唆している。
- これらの結果は、ラット肝細胞及びヒト線維芽細胞について他の研究者が *in vitro* で最近得た観測結果と一致している。

キーワード： $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸、アラキドン酸、ヘニバナ油、月見草油、パラフィン

1988

**Manku MS, Morse-Fisher N, Horrobin DF. Changes in human plasma essential fatty acid levels as a result of administration of linoleic acid and gamma-linolenic acid. Eur J Clin Nutr. 1988 Jan;42(1):55-60.**

- 1 日 36 g までのリノール酸 (LA) のヒトへの投与は、血中のリノール酸濃度を上昇させたが、その代謝物の濃度は上昇させなかった。このことは、おそらく LA の  $\gamma$ -リノレン酸 (GLA) への転換が遅く、律速されているためと考えられる。
- 本研究は、1 日 36 g までという比較的少量の GLA がヒト血中ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸 (DGLA) とアラキドン酸 (AA) の濃度を上昇させることを明らかにした。

キーワード：リノール酸、 $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸、アラキドン酸

## 食品への応用 food applications

2017

**Wang H, Wang J, Qiu C, Ye Y, Guo X, Chen G, Li T, Wang Y, Fu X, Liu RH. Comparison of phytochemical profiles and health benefits in fiber and oil flaxseeds (*Linum usitatissimum* L.). Food Chem. 2017 Jan 1;214:227-33. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.07.075.**

- アマニ (*Linum usitatissimum* L.) は栄養・生理活性化合物の豊富な供給源である。本研究でアマニのオイルと繊維の間の総抗酸化・細胞内抗酸化活性に加えフィトケミカル・プロファイルにおける相違を評価した。
- 6 品種のアマニのオイルおよび繊維の総フェノール類、総フラボノイド類および抗酸化活性に有意差が認められた。HPLC 分析により各品種のアマニのオイルおよび繊維からコーヒー酸、p-クマル酸、フェルラ酸およびセコイソラリシネノールジグルコシド (SDG) の 4 種類のフィトケミカル化合物の同定・定量化を行った。
- アマニ繊維の細胞内抗酸化活性はアマニオイルよりも優れていたものの、総フェノール類・フラボノイド類含量に加え総抗酸化活性の平均値についてはアマニのオイルと繊維の間に有意差がなかったことは注目すべき点である。
- これらの結果から、アマニの繊維にはオイル同様高い生理活性上の価値があるために、機能性製品およびサプリメントの有用な候補となる可能性が示唆される。

キーワード：アマニ、オイル、繊維、フェノール類、フラボノイド類、細胞内抗酸化活性

2015

**Dal Bello B, Torri L, Piochi M, Zeppa G. Healthy yogurt fortified with n-3 fatty acids from vegetable sources. J Dairy Sci. 2015 Dec;98(12):8375-85. doi: 10.3168/jds.2015-9688.**

- アマニ、カメリナ (*Camelina sativa*, アマナズナ属)、ラズベリー、カシス (blackcurrant, クロフサスグリ) およびシャゼンムラサキ (*Echium plantagineum*) から得た 5 種類の異なる植物油を用いて、ヨーグルト中の n-3 系多価不飽和脂肪酸 (PUFA) 濃度を上昇させた。
- 乳酸発酵を行う前に、EC 規則 432/2012 に基づく  $\alpha$ -リノレン酸の 1 日推奨摂取量 2 g の最低 10% を満たすために十分適切な濃度で、これらの植物油を部分的に脱脂乳に添加した。
- 強化したヨーグルト全種類について、4°C で貯蔵 0、7、14 および 21 日後に微生物学的評価 (乳酸桿菌、連鎖球菌、酵母、カビ)、化学的評価 (pH、離水、一般組成、脂肪酸、酸化安定性)、および官能検査を実施した。官能検査は、4°C 貯蔵 21 日後に実施した。
- できたヨーグルトのうち、アマニ油およびカシス油を補充したヨーグルトが最高濃度の  $\alpha$ -リノレン酸を貯蔵終了時に示した (ヨーグルト 100 g 中 200 mg を上回る濃度)。油の添加は乳酸菌の増殖に影響を及ぼさず、貯蔵後 21 日に  $10^7$  cfu/g 以上認められた。異臭が発生したラズベリー油とシャゼンムラサキ油を補充したヨーグルトを除くすべてのヨーグルトが消費者に受け入れられたことが明らかになった。

キーワード：ヨーグルト、植物油、n-3 系多価不飽和脂肪酸、 $\alpha$ -リノレン酸、消費者嗜好性

2004

**Kolanowski W, Laufenberg G, Kunz B. Fish oil stabilisation by microencapsulation with modified cellulose. Int J Food Sci Nutr. 2004 Jun;55(4):333-43.**

- 魚油は食事由来の長鎖  $\omega$ -3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の最も豊富な供給元である。 $\omega$ -3 PUFA の酸化に対する安定化は、食品加工において重要な課題の一つである。
- 魚油をマイクロカプセル化する物質として機能を果たす改質セルロースの能力を調査した。
- 魚油のマイクロカプセルは、被覆剤として改質セルロースとマルトデキストリンを含み、ホモジナイズされた乳濁液を噴霧乾燥させて作った。マイクロカプセルの品

質評価は走査電子顕微鏡で行い、被包効率、保存中の過酸化価、及び水中での溶解度を測定した。

- メチルセルロース (MC) とヒドロキシプロピル・メチルセルロース (HPMC) は、良好な乳化特性を有することが明らかになった。乳濁液の均一化は、安定した気泡を多量に発生させた。HPMC で被覆した粉末でより多くの破損が生じた。油の保持率は極めて高く、98.5%であった (すなわち、最終粉末 1 kg 中 400.0 g まで)。約 500.0 g/kg の魚油を含有する試料では構造上の破損がさらに多く、安定化効率が損なわれた。
- 噴霧乾燥させて作る魚油のマイクロカプセル剤の被覆剤に改質セルロース、とりわけ MC を使用することは、粉末中の魚油の安定性と濃度を高めることを結果は示している。

キーワード :  $\omega$ -3 PUFA、マイクロカプセル化、保持率

1999

**Kolanowski W, Swiderski F, Berger S. Possibilities of fish oil application for food products enrichment with  $\omega$ -3 PUFA. Int J Food Sci Nutr. 1999 Jan;50(1):39-49.**

- $\omega$ -3 系の多価不飽和脂肪酸 ( $\omega$ -3 PUFA あるいは n-3 PUFA)、とりわけ長鎖多価不飽和脂肪酸の EPA と DHA は、ヒトの健康に極めて良好な影響を及ぼすことが知られている。しかし、通常これらの脂肪酸の摂取量が低過ぎると、その母集団全体に多くの健康上好ましくない影響を及ぼしてしまう。それ故に、 $\omega$ -3 PUFA の消費増加が推奨されている。食習慣を極端に変えることなく食事に含まれる  $\omega$ -3 PUFA の量を高める良い方法の一つは、頻繁に消費される一般の食品にこれらの PUFA を強化することであろう。
- 本研究の目的は、主要な食品への  $\omega$ -3 PUFA 強化の可能性を検討することにある。 $\omega$ -3 PUFA には、栄養強化した食品の風味に重大な劣化を及ぼすことのない液状の魚油製剤 (EPA・DHA として 30%含有) とマイクロカプセル化した粉末製剤 (EPA・DHA として 10%含有) を使用した。
- 対象となった食品は、多くの疾病の予防に有用とされる機能性食品として設計されたものである。食品の美味性が受ける影響は、強化方法によって極めて異なることが明らかになった。調製粉乳 (1.8%の EPA・DHA を供する 18%までの添加率)、油脂 (0.5%の EPA・DHA を供する 1.5%までの添加率)、及び魚の不快感風味と臭気をマスクする甘味料とフレーバーの濃度が高い食品において最高の含有量を実現することができた。
- 栄養強化したサラダ油は 4 ヶ月の保存期間中良好な品質を保持した。また、調製粉乳では 6 ヶ月間であった。低 pH で水性の食品 (果実飲料) の貯蔵寿命の延長には、酸化を減少させるための技術的な付加処理を要することが明らかになった。フレーバーが低濃度で、栄養強化が有意水準 (0.03%の EPA・DHA を供する 0.1%の添加率を上回る) にある食品 (牛乳、野菜ジュース) は、その美味性を大きく損失した。
- 結論として、官能的に受け入れ可能な濃度で栄養強化された食品の頻繁な消費は、食事の EPA と DHA の含量を大幅に上昇させ、栄養価を改善する可能性があることが示唆される。

キーワード : EPA、DHA、栄養強化、貯蔵寿命、美味性

ここに記載した情報につきましてはできるだけ正確であるよう務めておりますが、内容について一切の責任を負うものではありません。確認及び解釈のために原文を参照されることをおすすめいたします。

株式会社 **光洋商会**

[www.koyojapan.jp/](http://www.koyojapan.jp/)

東京本社 〒104-0061 東京都中央区銀座1-19-7 銀座一丁目イーストビル3F  
Tel: 03-3563-7531 Fax: 03-3563-7538

大阪支店 〒530-0002 大阪府大阪市北区曽根崎新地2-6-23 MF桜橋ビル10F  
Tel: 06-6341-3119 Fax: 06-6348-1732