

示した。

### 3. 血清リンと循環器疾患

心筋梗塞、脳梗塞、脳出血と血清リン値の間には一定の関連性は認められなかった。一方、血清リン値が高い群ほど ASO の危険率が有意に高値であった (表 1)。

### 4. 血清リン値の細分化と ASO

血清リン 1.0mg 区切りの細分化グループで ASO 合併率を比較したところ血清リンが高いほど ASO 合併率の危険が高率である右肩上がりの傾向がみられた (図 1)。

## 考 察

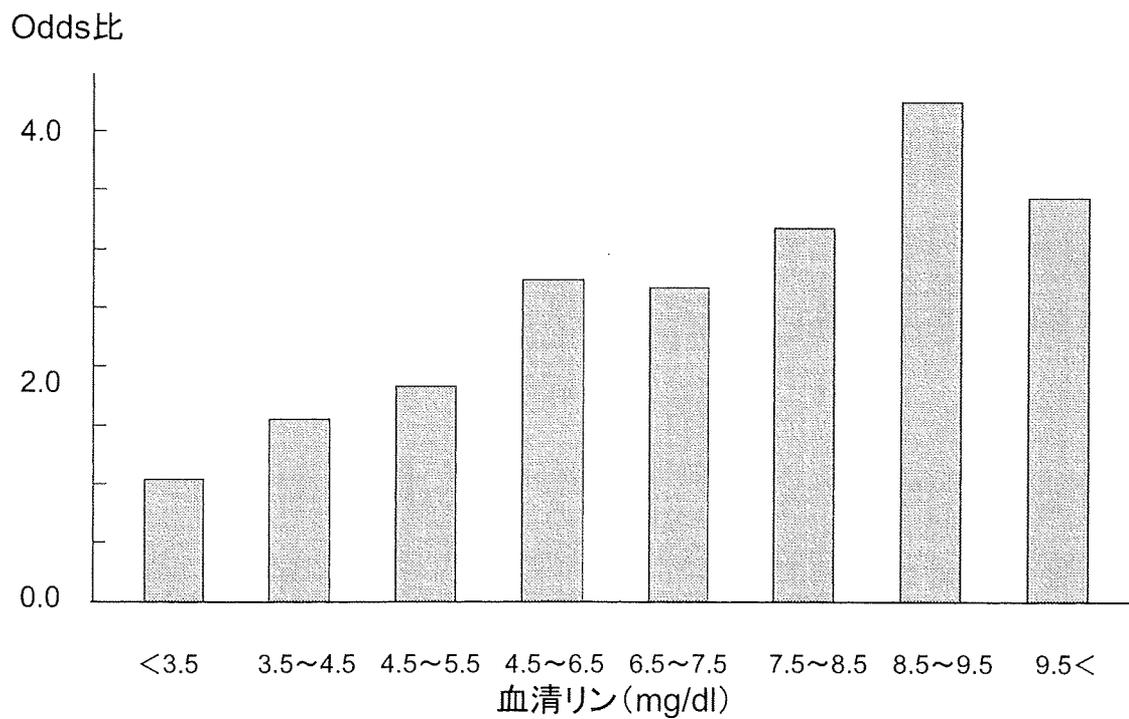
一般人の動脈硬化では粥状硬化が多くみられるが、透析患者では粥状硬化に加え内膜や中膜の石灰化による動脈硬化が多くみられるといわれている。動脈硬化の危険因子としては高血圧、糖尿病、脂質異常などがあるが、この他に透析患者での特有的な因子としてカルシウムやリンの代謝異常、カルシウム含有リン吸着剤の使用などがあげられている。カルシウム非含有リン吸着薬の塩酸セベラマーを投与されている患者に比較し、カルシウム含有リン吸着薬の高用量経口投与を受けている患者のほうが冠動脈や大動脈における石灰化の進展が速いという報告がある。しかし、本研究による検討では、カルシウム含有リン吸着薬と循環器疾患合併率との間に関連性はみられなかった。

表1

	血清P(mg/dl)			P 値
	Q1 1.8-5.3	Q2 5.4-6.8 (95 % CI)	Q3 6.9-14 (95 % CI)	
心筋梗塞	1.00(reference)	0.66(0.302-1.452)	0.63(0.273-1.438)	NS
脳梗塞	1.00(reference)	0.68(0.394-1.158)	0.67(0.381-1.183)	NS
脳出血	1.00(reference)	0.50(0.214-1.233)	0.51(0.214-1.233)	NS
ASO	1.00(reference)	1.69(1.055-2.715)	2.01(1.210-3.244)	<0.05

年齢、男性、透析期間、透析後平均血圧、糖尿病性腎症、塩酸セベラマー内服率で調整

図1.



透析患者での ASO による下肢動脈病変の特徴は、高度な石灰化、遠位(末梢)、そして、びまん性の病変とされている。実際、75 %以上の有意狭窄の頻度は膝下動脈で最も多く観察され、ついで膝下動脈、腸骨動脈、下肢動脈全域の順になる。本研究において、血清リンと末梢血管疾患の ASO で有意の関連性がみられたことにより、血清リン高値が末梢動脈硬化の危険因子となりうることが推測された。細胞外液中のリンは細胞膜上のレセプタを介し、血管平滑筋内に入る。血管平滑筋内のリンは細胞を骨芽細胞に分化誘導し平滑筋が骨たんぱくである osteopontin、osteoprotegerin などをつくり、さらに血管壁の骨化や軟骨化を促進するとされている。本研究でも明らかとなったように透析患者においては血清リン値が健常人に比較して有意に高いことが多く、このような状態が持続することにより前述のような過程を経て血管平滑筋内の骨化や軟骨化が促進され動脈硬化に陥ると考えられる。

以上、血液透析患者の血管石灰化には血清のリンが強く影響しており、下肢の血管で多く認められる血管の石灰化の寄与因子となっていることが示唆された。

## 総説

魚摂取が各種疾患発症に与える影響について  
—多価不飽和脂肪酸のもつ疫学的ならびに臨床的意義—

大澤 正樹

## 要 約

魚を多く食べることにより、心筋梗塞症を初めとした種々の疾患発症率が下がることが知られている。本稿では魚摂取と疾患発症との関連についてのメタアナリシスを紹介し、魚摂取と死亡率や疾患発症率との関連について概説した。次に魚摂取について特に重要なn-3不飽和脂肪酸を取り上げ、その生体内の作用について現在考えられている機序について大まかな説明をした。飽和脂肪酸が、n-6不飽和脂肪酸やn-3不飽和脂肪酸の体内取り込みや体内での生成に影響を与えること、n-3不飽和脂肪酸が前駆体となって作用するシリーズ3エイコサノイドの具体的な作用機序、n-6不飽和脂肪酸由来のシリーズ2のエイコサノイドとの相互作用についても触れた。最後に、岩手県で行われている県北コホート研究の登録時データの横断解析を行い、岩手県一般住民がどの程度魚を食べ、脂肪酸を1日あたりどの程度摂取しているのかを明らかにした。

キーワード：魚油、n-3多価不飽和脂肪酸（ $\omega$ 3多価不飽和脂肪酸）、循環器疾患、疫学研究

## 1. はじめに

魚摂取と循環器疾患発症とのかかわりについて注目されるようになってからは、少なくとも50年程度は経過している<sup>1)</sup>。近年は疫学データの集積が進み、魚摂取と循環器疾患発症についての研究は益々盛んになり、多数の関連論文が公表されている。しかし、栄養を扱う研究は精度管理が難しく、また一つの研究だけで一定の方向性が定まるわけではなく、研究によっては従来の結果と全く逆の結論を導き出している場合もみられる。現時点では多くの研究結果が、一つの研究仮説に収斂していく状況にある訳ではない。しかし、代表的な論文を集めたメタアナリシスがいくつか行われており、これらのメタアナリシスは魚摂取と循環器疾患発症との関わりに、確かな方向性を見出すことに成功しているものと思われる<sup>2)-4)</sup>。本論文では、魚摂取と循環器疾患発症との疫学的な研究

業績をまとめ、現在の魚摂取の持つ意味を、循環器疾患発症とのかかわりの中で述べてみたい。また、現在岩手県で行われているコホート研究の登録時のデータを横断的に解析して、岩手県人がどの程度の魚を食べているのか、その量は欧米人と比較して多いのかどうかについて検討する。

## 2. 魚摂取と循環器疾患の関連性についての研究の歴史

## 1) 人種や民族間での魚摂取量と循環器疾患発症率の違い

魚摂取と循環器疾患発症とのかかわりについて注目されるようになったのは1940年代から1950年代である。Sinclairは、西洋人が一部の必須の脂質を欠いていることが心疾患発症率の高さに結びついているとする仮説を提唱した。1956年にこの考えをLancetで公表し、その論文の中で、不飽和

脂肪酸が多く含まれる海産物について言及し、ノルウェー人とエスキモー人が海産物を多く摂取していることを述べている。彼は、先進工業国で心疾患発症が増加していることの理由として不飽和脂肪酸摂取の不足を原因の一つとして推測している<sup>1)</sup>。1975年、デンマークのDeyerbergらは、グリーンランドに住むイヌイットの冠動脈疾患死亡が、デンマーク人と比べて低いことを発表。その要因として、彼らの食事に多く含まれるn-3脂肪酸の関与を挙げた<sup>5)</sup>。以後魚油中に含まれるn-3系多価不飽和脂肪酸と疾患の関係についての研究が数多くなされるようになり、民族や人種による魚油中のn-3系多価不飽和脂肪酸摂取量と疾患有病率や罹患率との関連が検討されるようになった。1989年、日本の平井は、海岸地帯に住む日本人住民(勝浦市, n-3摂取平均4.4g/day)と内陸に住む住民(柏市, n-3摂取平均1.5g/day)で1977年から1980年までの4年間の医療保険センターの報告を利用して冠動脈疾患死亡率ならびに脳血管疾患死亡率を比較し、海岸地帯の住民の各種疾患死亡率が低いことを示した<sup>6)</sup>。1989年に発表された七つの国の20年間のデータを集計した研究では、特に日本人集団での魚・米・豆類の食品摂取の多さが、循環器疾患発症率の低さに結びついている可能性があることを指摘している<sup>7)</sup>。1990年Middaughら、1993年Davidsonら、1994年Parkinsonらは、アラスカのイヌイット住民のn-3脂肪酸摂取量、血清n-3脂肪酸レベル、心血管疾患死亡率についてそれぞれ報告している<sup>8)-10)</sup>。

しかし、これらの研究は、全く違った条件や環境下におかれた民族や集団を、背景を調整することなく、魚摂取量と循環器疾患発症率や死亡率との関連をみていることから、魚摂取と生命予後との関連、魚摂取と循環器疾患発症との関連について条件を一致させた集団で比較する必要性がでてくる。そこで、いくつものコホート研究や食事による介入研究が多数企画実施されてきた。

## 2) コホート研究とメタアナリシス

民族間での魚摂取の違いと冠動脈疾患死亡や罹患率の違いが知られるようになり、魚摂取量、特

にn-3多価不飽和脂肪酸摂取量と、生命予後や循環器疾患発症率との関連が見られるのかについての比較を行ったコホート研究が多数企画されてきた。これらの比較研究をまとめ、メタアナリシスを試みた代表的な論文を二つ紹介し、魚摂取と循環器疾患発症との関連について述べてみる。

メタアナリシスを試みた論文としてMarckmannら<sup>2)</sup>の研究と、Heら<sup>3)</sup>の研究について触れ、彼らが引用した論文と日本人データを解析した中村ら<sup>11)</sup>の論文を加えて一覧表にしたのが表1である。Marckmannは代表的な11の前向きコホート研究を取り上げてメタアナリシスを試みている<sup>12)-21)</sup>。Marckmannの解析から得られた結論は、循環器疾患発症リスクの高い集団では、魚食により一日40-60グラムの魚摂取により冠動脈疾患発症率が40-60%も低下するのに対し、循環器疾患発症リスクの低い集団では、魚を食べても冠動脈疾患発症率は低下しない、というものであった。この中で、Marckmannはn-3不飽和脂肪酸摂取量換算を行い、1日あたり0.6から0.9グラムのn-3不飽和脂肪酸摂取が至適容量で、それ以上を摂取しても予後は不変であるとしている<sup>2)</sup>。

Heは、11の登録研究と13のコホート研究あわせて222,364人平均11.8年の追跡データのメタアナリシスを試みている<sup>12), 14), 17)-19), 22)-27)</sup>。魚をまったく食べない集団の冠動脈疾患死亡率を1とした場合、1ヵ月に魚を1-3回食べる人の死亡率は0.89、1週間に1回食べる人の死亡率は0.85、1週間に2-4回魚を食べる人では0.77、1週間に5回以上食べている人では、0.62であり、1日の魚摂取量が20グラム増加するごとに冠動脈疾患の死亡率は7%低下するとの結果を導き出した。結論として、1週間に1回以上魚を食べると冠動脈疾患死亡率が低下することを述べている<sup>3)</sup>。

次に魚を多量に摂取しても冠動脈疾患発症率や死亡率が低下しなかった、或いは、むしろ悪影響がみられたと報告した研究について取り上げる。魚の多量摂取が予後に影響しなかったとする研究として、Oslerら<sup>26)</sup>の研究がある。8,947名の30歳から70歳までのデンマーク人を追跡し、魚を月に

表1. 代表的なコホート研究の一覧表

著者	公表年	対象集団	死亡・心事件	追跡期間	魚摂取で比較した内容	RR(95%CI)
Kromhout	1985	852 男性	冠動脈疾患死亡78人	20 年間	魚摂取量0 g/日 対 30-44g/日	0.36 (0.14-0.93)
Vollset	1985	11,000 男性	総死亡2,587人	13 年間	魚食0-4回/月 対 25回以上/月	NS for trend
Rodriguez	1985	8,006 男性喫煙者	冠動脈疾患死亡536人	23 年間	魚食2回未満/週 対 2回以上/週	0.50 (0.28-0.91)
Norell	1986	10,966 男女	心筋梗塞死亡1,195人	15 年間	魚を殆ど食べない 対 よく食べる	0.70 (0.50-0.98)
Dolecek	1991	6258 男性	冠動脈疾患死亡175人	13 年間	ω-3PUFA摂取4 分位 最低群対最 高群	0.60
Frazer	1992	26,473 男性	冠動脈疾患イベント260 人	6 年間	魚食1未満/週 対 1回以上/週	心筋梗塞 1.04(0.55-1.96) CHD死亡0.74(0.42-1.33)
Ascherio	1995	44,895 男女	冠動脈疾患イベント1,543 人	6 年間	魚食1未満/月 対 6回以上/週	1.14 (0.86-1.51)
Salonen	1995	1883 男性	心筋梗塞73人	5 年間	魚摂取<30g/日 対魚摂取>30g/日	1.87 (1.13-3.09)
Daviglus	1997	1,882 男性	冠動脈疾患死亡430人	30 年間	魚を食べない 対 魚摂取>35g/日	0.62 (0.40-0.94)
Mann	1997	10,802 男性	冠動脈疾患死亡64人	13 年間	魚を食べない 対 魚摂取1回/週	0.96 (0.76-1.21)
Albert	1998	20,551 男性	心臓性突然死308人	11 年間	魚食1回未満/月 vs 1回以上/週	0.48 (0.24-0.96)
Yuan	2001	18,244 男性	総死亡、心筋梗塞症	12 年間	魚摂取<50g/週 対 >200g/週	MI 0.41(0.22-0.78) 総死亡0.70(0.69-0.91)
Hu	2002	84,688 女性	致命的または非致命的冠 動脈疾患イベント	16 年間	魚食1未満/月 対 5回以上/週	0.69 (0.52-0.93)
Osler	2003	4,513 男性、3,984 女性	総死亡、冠動脈疾患死 亡、冠動脈疾患事件	5-18 年間	魚食1未満/月 対 1回以上/週	有意性なし
Mozaffarian	2003	3,910 男女	冠動脈疾患死亡、冠動脈 疾患イベント	9.3年間	魚食1未満/月 対 1回以上/月	トレンド検定で有意性あり
Nakamura	2005	3,945 男性、 4,934 女性	冠動脈疾患死亡	19年間	魚食1未満/週 ~1回以上/日	トレンド検定で有意性なし

Marckmannの取り上げた11の前向きコホート研究とHeの取り上げた24の研究を合わせ、重複例や同一研究者の複数の研究を除いて整理した15の研究を一覧に示した。また、日本人を対象とした中村らの研究も併せて載せた。魚摂取により死亡率や発症率が低下したとする報告が10編、悪化したとする報告が1編、有意な変化が観察されなかったとする報告が5編。

2回未満摂取する群と週1回以上摂取する群で、冠動脈疾患死亡率に差はなかった、と結論している。但し、この論文では、魚を週1回以上摂取している人が少なかったため、魚摂取による影響力が統計的優位性を持って解析結果に反映されなかった可能性がある。日本人を対象とした研究では、中村らのNIPPONデータを用いた解析結果がある<sup>11)</sup>。食品頻度調査による栄養調査と死亡率との関連を見た結果、魚多量摂取と死亡率との関連性はみられなかったとしている。中村らの研究対象者は日本人の無作為抽出標本であり、日本人を代表していると考えられるが、魚摂取量が欧米の研究に比較して非常に多かった。魚多量摂取の死亡率への影響がみられなかった理由として、平均的な日本人が魚摂取の至適用量を超えている可能性があり、また魚摂取量の少ない対象者が殆どいないことから、魚食の死亡率へ影響がみられなかつ

た可能性があるとして、中村らは述べている。

魚摂取の持つ悪影響について言及した論文として代表的なものに、Salonenらの研究がある<sup>15)</sup>。この研究は、1,889人のフィンランド人男性の追跡調査を行い、5年間の追跡で73人の心筋梗塞発症を観察したものである。血液・髪・尿に含まれる水銀量を測定し、また魚の摂取量を聞き取り、これらと予後との関連をみたものである。結論として非常に多くの魚を食べている人（1日30グラム以上）の心筋梗塞罹患の相対危険度は1.87倍（95%CI：1.13-3.09）にも上った。東部フィンランド地区に住む男性では、油の少ない新鮮な魚を多量に摂取することで水銀の体内蓄積がおこり、心筋梗塞発症のリスクとなっていることを示した。また、Guallarら<sup>28)</sup>は、ヨーロッパおよびイスラエル8カ国から集められた684人の男性心筋梗塞患者と背景を一致させた724人の健常者とのケースコ

ントロール研究を行い、足の爪に含まれる水銀量と脂肪組織に含まれるドコサヘキサエン酸(DHA)量を測定し、心筋梗塞患者では健常人と比較して15%水銀量が多いこと、交絡因子で調整した水銀レベルが心筋梗塞と正の関連を有し、一方DHAレベルが心筋梗塞存在と負の関連を有していたことを報告した。これらの研究は、魚摂取により体内に蓄積する水銀量は、DHAの予後に与える好影響を打ち消す方向に作用することを示唆している。まとめると、魚に含まれるn-3多価不飽和脂肪酸摂取により冠動脈疾患死亡率は減少する方向に動くが、魚摂取量が多くなると、魚に含まれる水銀の摂取により冠動脈疾患発症率が上昇し、冠動脈疾患死亡率を逆に増やす方向に作用するということになる。

### 3. 脂肪酸の種類、脂肪酸を含む食品、脂肪酸のもつ生体への作用

魚を食べると冠動脈疾患を始めとして、種々の循環器疾患発症率が低下し、死亡率も低下することが示唆されているが、魚に含まれる成分の中で

最も注目されているのが魚油であり、魚油に多く含まれるn-3多価不飽和脂肪酸が最も重要である。ここでは脂肪酸一般について概説し、飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸の違い、これらの脂肪酸がどのような食品に含まれるのかについて述べ、さらに脂肪酸のもつ生理作用や身体への影響について述べる。

#### 1) 飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸

脂肪酸とは炭素原子が鎖状に結合したモノカルボン酸の総称を指す。高位脂肪酸はグリセリンエステルとして脂肪を構成するもの、アルコールエステルすなわち蠟として存在するものがある。低位脂肪酸は遊離酸・塩・エステルとして生物界に広く分布し、生体内ではトリカルボン酸回路で酸化されエネルギー源として利用される。

飽和脂肪酸とは、炭素原子間に二重結合を持たないもので、不飽和脂肪酸とは炭素原子間に二重結合を持つものを指す。不飽和脂肪酸はさらに、一価不飽和脂肪酸と、多価不飽和脂肪酸(二重結合を2個以上有す)に分けられる。図1に代表的な脂肪酸の構造を示す。不飽和脂肪酸は二重結合

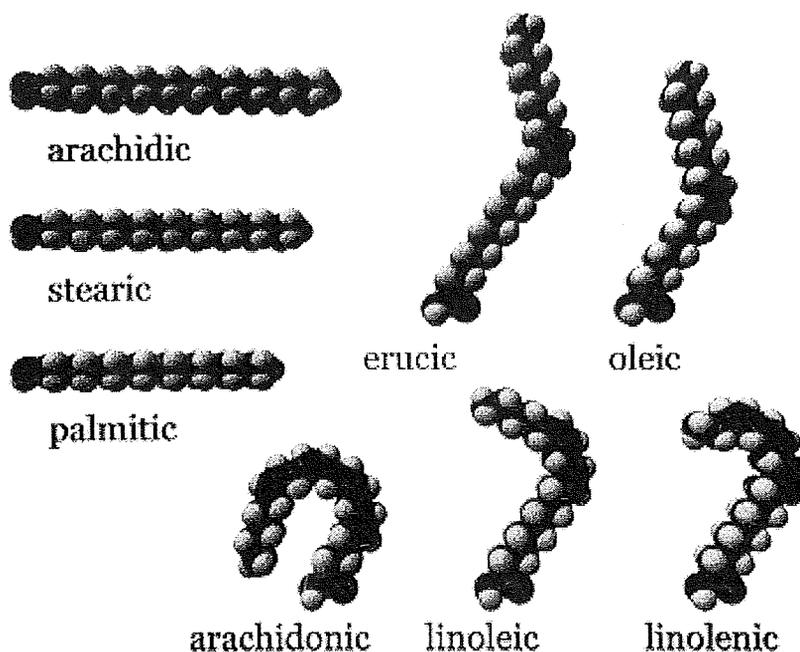


図1. 代表的な脂肪酸の構造図

飽和脂肪酸3種(arachidic: アラキジン酸、stearic: ステアリン酸、palmitic: パルミチン酸)、1価不飽和脂肪酸2種(erucic: エルカ酸 oleic: オレイン酸)、多価不飽和脂肪酸3種(arachidonic: アラキドン酸 linoleic: リノール酸 linolenic:  $\alpha$ リノレン酸)を図示する。不飽和脂肪酸は二重結合の位置で立体的に折れ曲がった構造をとっている。

の位置で立体的に折れ曲がり、不整な形を取っている。

脂肪酸にはそれぞれ慣用名があるが（たとえばアラキドン酸）、表記する際に、構造上の特徴から命名する方法がある。まず脂肪酸の炭素鎖の長さで番号をつけ、次に二重結合の数、そしてカルボキシル基の反対側（メチル基末端側）からの最初の二重結合の位置（ $n$  マイナスまたは  $\omega$ ）で表記される。具体的には、炭素原子18個からなる1価不飽和脂肪酸のオレイン酸の表記は、二重結合が反対側から9番目に位置することから、18:1  $\omega$  9（または18:1  $n-9$ ）と表記される。魚油は、二重結合の位置が3番目にある長鎖脂肪酸（ $n=20, 22$ ）を多量に含むのが特徴で、これらは生体内で独特の生理作用を有することが知られている。脂肪酸の慣用名と構造によって表記したものを列記したのが表2と表3である。表2には飽和脂肪酸と、1価不飽和脂肪酸（ $n-9$  不飽和脂肪酸）の一覧を載せた。表3には多価不飽和脂肪酸、すなわち  $n-3$  不飽和脂肪酸と  $n-6$  不飽和脂肪酸の一覧を載せた。

## 2) 脂肪酸の種類と脂肪酸を含む代表的な食品 (表2と表3)

生体内に存在する脂肪酸は、飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸に大きく分けられ、更に不飽和脂肪酸は1価不飽和脂肪酸（ $n-9$  不飽和脂肪酸）と2種類の不飽和脂肪酸（ $n-3$  不飽和脂肪酸と  $n-6$  不飽和脂肪酸）の代表的な3種類の不飽和脂肪酸に分類される。人間の体内では  $n-9$  不飽和脂肪酸の合成は生体内で糖質から合成することが可能である。一方  $n-3$  と  $n-6$  不飽和脂肪酸は生体にとって必要であるにも関わらず生体内で合成することができず、これらは食品として摂取しなければならない。これらの代表的な脂肪酸であるリノール酸・ $\alpha$ リノレン酸・アラキドン酸が別名必須脂肪酸と呼ばれる所以である。表2と表3に脂肪酸の種類と脂肪酸を含む代表的な食品について示す。大まかにみると、飽和脂肪酸を多く含むのは乳製品・動物油・ココナッツ油で、炭素数18の不飽和脂肪酸は植物由来が多いことがわかる（表2）。魚に多く含まれる脂肪酸は、炭素数が20または22の長鎖で  $n-3$  の不飽和脂肪酸である（表3）。上記の分類とは別に、脂肪酸の立体構造の

表2. 飽和脂肪酸と1価不飽和脂肪酸の種類とこれらを含む代表的食品の一覧

飽和脂肪酸			1価不飽和脂肪酸 $\omega-9$ fatty acid			
$\omega$ 参照名	慣用名	主な食品	$\omega$ 参照名	慣用名	主な食品	
4:0	酪酸	ココナッツ油、	$\omega-9$ fatty acidは生体内で酢酸からの合成が可能な脂肪酸であり、食品摂取の影響が少ないとされる。			
6:0	カブロン酸	ココナッツ油、				
8:0	カプリル酸	ココナッツ油、				
10:0	カプリン酸	ココナッツ油、				
12:0	ラウリン酸	ココナッツ油、				
14:0	ミリスチン酸	ココナッツ油、				
16:0	パルミチン酸	動物脂、バター、やし油、綿花油				
18:0	ステアリン酸	動物脂、バター、ラード、チョコレート		18:1 $\omega$ 9	オレイン酸	オリーブ油、アボカド、ピーナッツ油、動物脂、バター、卵
20:0	アラキジン酸	ナッツ、種子油		20:3 $\omega$ 9	エイコストリエン酸	
22:0	ベヘン酸	ピーナッツ、ピーナッツ油		22:1 $\omega$ 9	エルカ酸	ナタネ油

飽和脂肪酸と1価不飽和脂肪酸の代表的なものを取り上げた。慣用名と、構造を基にした表記名（便宜的に  $\omega$  参照名と表記）を併記し、これらを多く含む代表的な食品を取り上げた。飽和脂肪酸はココナッツ、チョコレート、ナッツ、乳製品、動物脂に多く含まれ、1価不飽和脂肪酸を多く含む代表的な食品としてオリーブオイルと菜種油が挙げられる。

表3. n-3 および n-6 多価不飽和脂肪酸の種類とこれらを含む代表的食品の一覧

多価不飽和脂肪酸 (生体内で合成されない。αリノレン酸、リノール酸、アラキドン酸の3種は必須脂肪酸とも呼ばれる)					
ω-3 fatty acid:			ω-6 fatty acid		
ω参照名	慣用名	主な食品	ω参照名	慣用名	主な食品
18:3ω3	αリノレン酸	亜麻仁、大豆、クルミ、菜種油、紫蘇油、麻、かぼちゃ	18:2ω6	リノール酸	とうもろこし油、紅花油、ひまわり油、大豆、卵、赤身肉
18:4ω3	オクタデカテトラエン酸		18:3ω6	γリノレン酸	マツヨイグサ、ルリジサ油、クロスグリ油
20:4ω3	エイコサテトラエン酸		20:3ω6	ジホモγリノレン酸	
20:5ω3	エイコサペンタエン酸 (EPA)	魚、甲殻類、海獣	20:4ω6	アラキドン酸	赤身肉、臓物肉、卵
22:5ω3	ドコサペンタエン酸		22:4ω6	ドコサテトラエン酸	
22:4ω3	ドコサヘキサエン酸 (DHA)	魚、甲殻類、海獣、肝臓、卵黄、母乳	22:5ω6	ドコサペンタエン酸	

n-3 および n-6 多価不飽和脂肪酸の代表的なものを取り上げた。炭素数18個の多価不飽和脂肪酸は n-3・n-6 ともに植物由来のものが多く、長鎖 n-3 多価不飽和脂肪酸は魚介類やアザラシなどに多く含まれる。

違いから、不飽和脂肪酸はシス型とトランス型に分類される。トランス型脂肪酸は必須脂肪酸ではないが、生体内では合成されず、食品からの摂取により生体に大きな影響を及ぼすことから注意が必要である。

### 3) シス型脂肪酸とトランス型脂肪酸

乳製品や牛肉の脂肪には一部トランス型不飽和脂肪酸が含まれるが、天然に存在する大部分の不飽和脂肪酸は、二重結合を構成する炭素原子がシス型の構造をとっている。この二重結合は非常に不安定で容易に酸化される。高温・日光・空気に触れることなどが酸化を早める。すなわち油の劣化がおこる。一方、不安定な二重結合を化学的に安定させるために水素原子を2個つけて構造をトランス型に変化させたものが多くの食品に利用されている。植物性油脂を工業的に水素添加したものが代表的で、一部のマーガリンやショートニング（食用加工油脂）などに多くのトランス型脂肪酸が含まれている。大手レストランやファーストフード店などで利用され、また、大量販売される揚げ物やお菓子類（ビスケット・ケーキ・クッキー・パイなど）にも、化学的に安定しているトランス

型脂肪酸が好んで使用されている。飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸の持つ生理作用については後述するが、不飽和脂肪酸であっても、トランス型脂肪酸は、飽和脂肪酸と同様に脂質代謝で悪影響を持つことが知られている。

### 4) 脂肪酸と生体内作用機序について

#### A. 脂肪酸と不飽和脂肪酸の生体内での働き

脂肪酸は生体にとってなくてはならないものであり、大きな役目として、①エネルギーとして利用される ②エネルギー源として脂肪の形で蓄えられる ③細胞膜の主要な構成成分として必要 ④生体内の活性物質の材料として重要などが挙げられる。この中で、エネルギー利用や貯蔵は、脂肪酸から生成されるアセチルCoAが中心となって行われ、アセチルCoAのもととなる脂肪酸のパンテン酸には二重結合はない。不飽和脂肪酸が生体内で大きな役目を果たすのは、③と④である。ここでは不飽和脂肪酸にのみ焦点をあててその生体内作用について述べてみる。

#### ③ 細胞膜成分の主要な材料としての不飽和脂肪酸

全ての哺乳類の細胞膜の主要成分であるリン脂

質の大部分がアラキドン酸から作られる。アラキドン酸 (20:4 ω6) は n-6 不飽和脂肪酸であり、リノール酸として植物から体内に取り込まれて生体内で長鎖化されて生成されたり、卵や肉食により直接体内に取り込まれる。アラキドン酸が全身の細胞膜リン脂質の主要な構成成分となっているのに比べ、n-3 不飽和脂肪酸は細胞膜内には多くは含まれていない。但し、脳皮質、網膜、精子に多く含まれていることが知られ、特にドコサヘキサエン酸 (DHA) は人間の脳に非常に多く含まれていることが知られている。構造生成物としての n-3 不飽和脂肪酸の役割については十分に明らかにされていない。しかし、n-3 不飽和脂肪酸を多量に摂取することで、赤血球膜・白血球膜・血小板膜の脂質の組成が変化し、細胞膜がより変形しやすくなることで血管内に詰まりにくくなることが実験で証明されており<sup>29)</sup>、このことが血栓塞栓症を減らすことに関わっている可能性が指摘されている。

④ 生体内の活性物質の材料としての不飽和脂肪酸

細胞膜のリン脂質から取り出されたアラキドン酸は、生体内で重要な働きをするプロスタグランジンやロイコトリエンの材料となる。アラキドン酸は、シクロオキシゲナーゼという酵素の働きによりプロスタノイド (プロスタグランジンとトロンボキサン) に変化し、リポキシゲナーゼという酵素によってロイコトリエンに変化する (図2)。炭素数20個の不飽和脂肪酸由来のこれらの物質はエイコサノイドとも言われ、多種多様な働きを持つ。具体的に列挙すると、凝血・血管収縮・局所ホルモン作用・炎症・疼痛・発熱・神経機能・胃での塩酸やペプシン産生・カルシウム代謝などが挙げられ、特に凝血作用・血管収縮・炎症惹起に関わる作用は循環器疾患発症に大きく影響する。一方細胞膜にわずかに含まれるエイコサペンタエン酸もプロスタグランジンと同様にシクロオキシゲナーゼやリポキシゲナーゼによって変化する

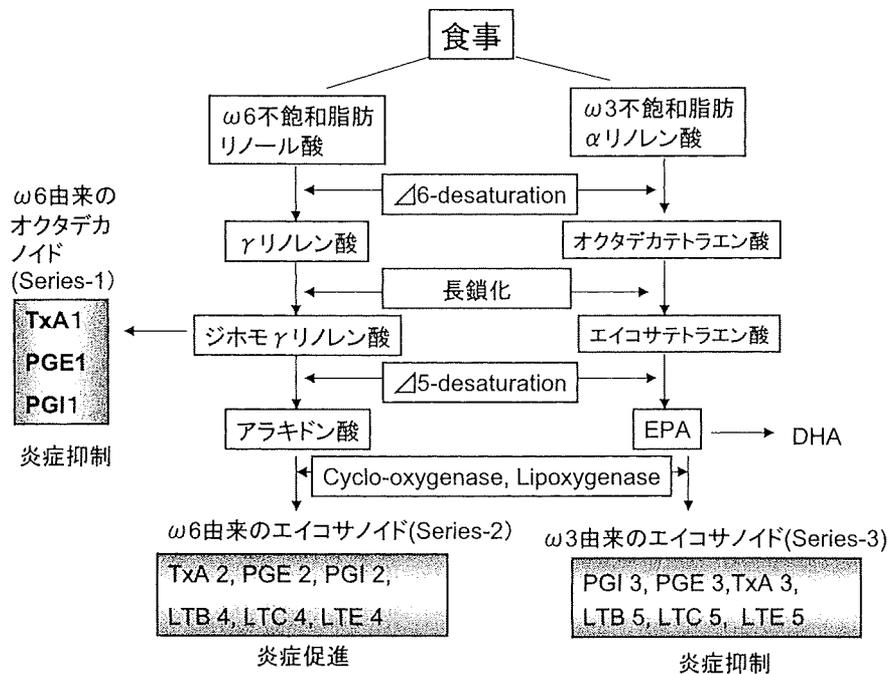


図2. n-6 不飽和脂肪酸と n-3 不飽和脂肪酸の代謝経路

主に植物油から摂取されたリノール酸 (n-6 炭素数18) と αリノレン酸 (n-3 炭素数18) は、生体内でそれぞれ同じ酵素により不飽和化と長鎖化が行われて、アラキドン酸やエイコサペンタエン酸を生成合成する。n-6 由来のジホモγリノレン酸からはシリーズ1と呼ばれるオクタデカノイドが生成され、抗炎症に働く。また同じく n-6 由来のアラキドン酸からはシリーズ2とよばれるエイコサノイドが生成され、炎症を更新させる方向に働く。n-3 由来のエイコサペンタエン酸からは、シリーズ3と呼ばれるエイコサノイドが生成され、炎症を抑制する方向に働く。

(図2)。n-6不飽和脂肪酸を起源とするプロスタグランジン由来のエイコサノイド(シリーズ2のプロスタグランジン:PGE2・PGI2・TXA2, LTA4, LTB4, 12-HPETE)が血小板凝集, 血管収縮, 炎症促進に働くのに対し, n-3不飽和脂肪酸を起源とするエイコサペンタエン酸由来のエイコサノイド(シリーズ3:PGE3, PGI3, TXA3, LTA5, LTB5)は, 血小板凝集抑制, 血管拡張, 炎症抑制に作用し, 更にプロスタグランジン由来のエイコサノイド産生抑制と, シクロオキシゲナーゼ活性そのものも抑制することが知られている。n-3不飽和脂肪酸摂取による循環器疾患発症率低下には, これらの機序が一部関与していることが推測されているのである。

#### B. 脂肪酸摂取状況によってもたらされる疾患や生体への影響

上記に述べてきたように脂肪酸は, エネルギー源として利用貯蔵されるだけでなく, 活性物質へと変化して生体内の多くの臓器を舞台に様々な活動を繰り広げる。その結果もたらされる生体の変化と疾患発症について, 飽和脂肪酸, n-9不飽和脂肪酸, n-6不飽和脂肪酸, n-3不飽和脂肪酸それぞれについて述べる。

##### ①飽和脂肪酸の生体への影響

コレステロール含量の多い食品を多量に摂取しても血清コレステロール値はそれほど上昇しないが, 飽和脂肪酸摂取により血清LDLコレステロール値と総コレステロール値が上昇することが知られている<sup>30, 31)</sup>。飽和脂肪酸摂取による血清脂質レベルへの影響力は, 飽和脂肪酸の種類によっても違いがある。32名の男女を対象とした食事による介入研究では, 同じ飽和脂肪酸であっても, ココナッツ由来のラウリン酸(12:0)のほうが, 乳製品由来のパルミチン酸(16:0)より血清総コレステロール値を強く上昇させたと報告されている<sup>32)</sup>。多くの研究から飽和脂肪酸が血清LDLコレステロール値を最も強く押し上げる食品であることが示され, アメリカ心臓病協会の勧告では, 飽和脂肪酸摂取を総カロリーの10%未満に控えることを推奨している<sup>33)</sup>。

##### ②n-3不飽和脂肪酸の生体への影響

n-3不飽和脂肪酸のもつ生理活性物質としてのエイコサノイドの作用が種々の疾患発症に影響を与えていると考えられ, 多くの臨床研究が行われてきた。疾患や臓器ごとに従来の研究結果について概説する。

###### 1) 脂質への影響

n-3不飽和脂肪酸摂取により, 血清中性脂肪値と総コレステロール値が低下し, HDLコレステロール値が上昇することが知られている<sup>34)</sup>。中性脂肪値が高い対象者では, n-3不飽和脂肪酸による中性脂肪合成抑制によりLDLコレステロール値が上昇することが観察されている。しかし, このLDLコレステロール値上昇は一時的である可能性があり, 7年間の観察研究によると, 長期的にはn-3不飽和脂肪酸摂取が多い群でLDLコレステロール値は低下していたと報告されている<sup>35)</sup>。

###### 2) 循環器疾患発症率低下

n-3不飽和脂肪酸由来のエイコサペンタエン酸は, n-6不飽和脂肪酸由来のエイコサペンタエン酸の生成を抑制する<sup>36)</sup>。n-3不飽和脂肪酸を起源とするエイコサペンタエン酸由来のエイコサノイド(PGE3, PGI3, TXA3, LTA5, LTB5)は, 血小板凝集抑制, 血管拡張, 炎症抑制に作用し, 更にプロスタグランジン由来のエイコサノイド産生抑制と, シクロオキシゲナーゼ活性そのものも抑制することが知られている。これらの機序により循環器疾患発症が抑制されると考えられており, 前述したようにn-3不飽和脂肪酸摂取による循環器疾患発症率が低下することが多くの臨床研究や疫学研究で示されている。先に挙げた論文は一般住民を対象とした研究であるが, 心筋梗塞罹患例を対象とした再発予防や死亡率低下を目的とした介入研究も行われている。心筋梗塞既往者は, 一般住民と違ってハイリスクの対象者と考えられるが, 魚を多く取ることで死亡率が低下したとの報告がある<sup>37), 38)</sup>。これらの結果は, 一般住民と比べ, 魚摂取による死亡率低下の効果が大きいことを示している。

### 3) がん発症抑制

n-3不飽和脂肪酸摂取によるがん発症抑制についての介入研究がいくつか行われている。その中で週に2回の魚摂取によりがん発症率が低下したとの報告がある。605人の冠動脈疾患患者を無作為に割り付けて地中海ダイエット(魚や野菜に富んだ食事)とコントロールで比較した研究は、当初冠動脈疾患イベントを追跡するデザインとして企画されたが、地中海ダイエット群では有意にがん発症者が少なかった<sup>39)</sup>。また症例対照研究では、n-3不飽和脂肪酸摂取により、口腔がん、喉頭がん、食道がん、大腸がん、乳がん、卵巣がんの発症率が低下し、直腸がんの発症率には影響しなかったと結論している<sup>40), 41)</sup>。

### 4) 腎疾患

透析患者で不飽和脂肪酸を測定した研究では、透析患者は健常人と比較して不飽和脂肪酸レベル(n-3不飽和脂肪酸とn-6不飽和脂肪酸)が低いことが示され、透析患者での循環器疾患発症率の高さや皮膚掻痒症の多さに結びついている可能性が指摘されている<sup>42)</sup>。またIgA腎症患者を対象とした研究では、n-3不飽和脂肪酸摂取により腎不全への進行が遅れたと報告されている<sup>43)</sup>。

### 5) 糖尿病とインスリン感受性

多くの動物実験でn-3不飽和脂肪酸摂取によりインスリン感受性が改善したことが示されている。ヒトを対象とした研究では、6人の非インスリン依存性糖尿病患者を対象に1日3グラムのn-3不飽和脂肪酸摂取を8週間行わせた研究がある。結果としてインスリン感受性上昇と中性脂肪値の低下が示されている<sup>44)</sup>。糖尿病患者を対象としたn-3不飽和脂肪酸摂取介入研究についてのメタアナリシスも試みられている<sup>45)</sup>。合わせて26論文の研究結果を利用した解析結果によると、n-3不飽和脂肪酸摂取により中性脂肪値は-0.60mmol/l低下し、LDLコレステロール値は0.18mmol/l上昇し、HbA1cレベルには有意な変化はみられなかった。空腹時血糖値はインスリン依存性糖尿病患者では有意に低下した。n-3不飽和脂肪酸摂取量が多いほど空腹時血糖値・HbA1c・中性脂肪値

が下がるという用量依存性の関係は、インスリン非依存性糖尿病患者にのみみられた。

### 6) 神経系と視覚

ラットを使った実験では、n-3不飽和脂肪酸摂取により薬物による網膜変性が予防でき、視覚が維持されたと報告されている<sup>46)</sup>。人間では特に乳児期の神経系の発達にn-3不飽和脂肪酸摂取が欠かせないとされており、欠乏により神経系発達や視覚の発達に影響があるとされる<sup>47)</sup>。

### 7) 関節疾患

リウマチ関節炎患者を対象とした臨床研究が幾つか行われており、メタアナリシスも試みられている。メタアナリシスの結果を引用すると、395人の患者データをもとに解析すると、3ヵ月のn-3不飽和脂肪酸摂取によりコントロールダイエットと比較して患部関節数は減少し、朝のこわばりも改善していた<sup>48)</sup>。

### 8) 消化器疾患

消化器の炎症性疾患として代表的な2疾患として潰瘍性大腸炎とクローン病が挙げられるが、n-3不飽和脂肪酸は抗炎症作用を有することからこれらの疾患への好影響が期待された。87人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした無作為化比較試験(RCT)では、n-3不飽和脂肪酸投与群では1ヵ月後ないし2ヵ月後のステロイド治療の必要な症例が、対照群(偽薬としてオリーブオイルを用いた)と比較して有意に減少した。炎症寛解への移行もn-3不飽和脂肪酸投与群でより早かった。しかし炎症寛解の維持では、両群に差はなかった<sup>49)</sup>。

78人のクローン病患者を対象として行われたRCT研究では、n-3不飽和脂肪酸投与群の39人では1年後の時点で11人が病気の再燃を生じ、4人が脱落し、1人が薬物を中断した。対照群の39人では、27人で病気の再燃がみられ、1人が脱落、1人が薬物を中断していた。n-3不飽和脂肪酸投与群で有意に病気の再燃が抑えられていた。ロジスティック解析では炎症再燃抑制にn-3不飽和脂肪酸摂取のみが独立して関係していた<sup>50)</sup>。

## 9) 皮膚疾患

Mankuらはアトピー性皮膚炎の患者血清脂質を分析し、アトピー患者では不飽和脂肪酸の経口摂取量が減少していたわけではないのに健常人と比較して血清のn-6不飽和脂肪酸代謝産物レベルとn-3不飽和脂肪酸代謝産物レベルがともに有意に低値を示していたことを報告した<sup>51)</sup>。不足している不飽和脂肪酸を補い、n-3不飽和脂肪酸のもつ抗炎症反応を期待して皮膚炎患者にn-3不飽和脂肪酸を投与した研究がいくつか発表されている。n-3不飽和脂肪酸投与により、皮膚の炎症に関わるプロスタグランジンやロイコトリエンの生成を抑制し、臨床症状の改善を見たとする報告がある<sup>52)</sup>。

## 10) 呼吸器疾患

アレルギーの関与する気管支喘息はロイコトリエンが喘息発作に関わることから、ロイコトリエン産生を抑えるn-3不飽和脂肪酸が気管支喘息に奏効することが期待された。Armらは3.2gのエイコサペンタエン酸投与群とオリーブオイル(n-9一価不飽和脂肪酸)投与群(対照群)とを比較し、急性型の気管支反応には両群には差はみられなかったが、エイコサペンタエン酸投与群で遅発型気管支反応が抑制されることを示し、n-3不飽和脂肪酸投与による喘息症状改善の可能性を示唆した<sup>53)</sup>。

## ③ n-6不飽和脂肪酸の生体への影響

n-6不飽和脂肪酸の中で最も重要なものは、細胞膜リン脂質の構成成分であり、エイコサノイドの主要な材料となるアラキドン酸(20:4n6)である。アラキドン酸由来のエイコサノイド(シリーズ<sup>2)</sup>)には、PGE2, PGF2, PGI2, TXA2, LTA4, LTB4, LTC4, LTD4があり、これらのエイコサノイドは、炎症を惹起増悪させ、アレルギー反応を高め、血管収縮、血栓形成、動脈硬化進展を引き起こす。一方同じn-6不飽和脂肪酸であってもジホモγリノレン酸由来のオクタデカノイド(炭素数18個のもの、シリーズ1)にはPGE1, PGF1, TXA1があり、これらのオクタデカノイドは、T細胞成熟・IL-4誘導・IgE産生

抑制・血小板粘着能低下・血管拡張を引き起こし、炎症を抑制し、アレルギー反応を抑え、血液循環を改善して動脈硬化症進展を防ぐ役割を担う(図2参照)。

n-6不飽和脂肪酸のもつ作用として血清脂質への作用も重要である。リノール酸(18:2n6)には以前から血清コレステロール低下作用があることが知られており、n-6/n-3摂取比率が問題とされる前には、リノール酸を積極的に摂取することが勧められていた。現在では、n-6不飽和脂肪酸摂取によりn-3不飽和脂肪酸のもつ作用が減弱されること、n-6不飽和脂肪酸摂取が現代人では過剰になってきていることからn-6不飽和脂肪酸摂取をむしろ控えてn-3不飽和脂肪酸摂取の相対的比率を上げるよう勧められている。

## ④ n-9(一価)不飽和脂肪酸の生体への影響

1986年に報告された7つの国の国際共同研究によると、総カロリーに占める飽和脂肪酸摂取比率が高いほど死亡率が高く、n-9不飽和脂肪酸比率が高いほど死亡率が低かった<sup>54)</sup>。また、飽和脂肪酸をn-9不飽和脂肪酸に置き換えた食事が血清脂質に良い影響をあたえるとの研究が多く出されている<sup>55)</sup>。これらの研究結果からオリーブオイルなどのn-9不飽和脂肪酸を多く含む食品が勧められてきた。しかし、n-9不飽和脂肪酸であるオレイン酸の摂取量と血中や脂肪中のオレイン酸濃度との相関関係は、リノール酸と比べ弱いことが示されている。つまり、オレイン酸を口から摂取しても、リノール酸と違って生体内での濃度に強く反映されない。これは、オレイン酸が生体内で糖や酢酸から合成されるために、体外から取り入れた量が体内濃度に直接は影響しないからと考えられている。n-9不飽和脂肪酸摂取により、n-3不飽和脂肪酸やn-6不飽和脂肪酸の動態に影響を与えることが示されている。したがって、n-9不飽和脂肪酸摂取によりn-3不飽和脂肪酸のもつ生理作用が減弱する可能性がある。

## ⑤ トランス型不飽和脂肪酸の生体への影響

トランス型の不飽和脂肪酸は、飽和脂肪酸と同

様に血清LDLコレステロールレベルを上昇させ、HDLコレステロールレベルを低下させることが知られている<sup>56)-58)</sup>。アメリカではトランス型の不飽和脂肪酸摂取が総脂肪摂取量の5-6%を占めるとされ<sup>59)</sup>、トランス型不飽和脂肪酸摂取量を減らすことが薦められている<sup>33)</sup>。

### C. n-3不飽和脂肪酸とn-6不飽和脂肪酸の相互作用

n-3不飽和脂肪酸の中でも長鎖脂肪酸であるEPAやDHAの人体含有量はn-6不飽和脂肪酸に比べて少なく、先にも述べたように、分布には臓器特異性(人間の脳皮質や網膜や精子)があること、エイコサノイド(シリーズ3)の前駆体として重要な働きを示すことが特徴である。しかし、生体内のn-3不飽和脂肪酸量は、n-3不飽和脂肪酸摂取量にのみ影響される訳ではなく、食物として同時に摂取されるほかの脂肪酸によっても影響を受ける。

まず多量の脂肪摂取が背景にあると、n-3不飽和脂肪酸摂取量が増加してもn-3不飽和脂肪酸の生体内含有量は増加しない。特に飽和脂肪酸摂取が多い場合には生体内量が増加しないことが示されている<sup>60)</sup>。また、n-6不飽和脂肪酸摂取量にも影響を受けることが多くの研究で示されている。n-6とn-3摂取量比率を変えて動物に食餌を与えた実験が報告されている。体内のn-3不飽和脂肪酸量が最大となり、プロスタグランジン由来のエイコサノイドやロイコトリエン濃度が最小となるのは、n-6/n-3摂取比率が4対1から2対1で、この比率が高すぎても低すぎても体内のn-3不飽和脂肪酸量は低くなるとの報告が多い<sup>60)-62)</sup>。ヒトを対象とした研究では、n-3不飽和脂肪酸である $\alpha$ リノレン酸(炭素数18個)から炭素数20個のエイコサペンタエン酸(EPA)や炭素数22個のドコサヘキサエン酸(DHA)への変換が多量のn-6不飽和脂肪酸摂取により抑制されることが示されている<sup>63)</sup>。別の論文によると、 $\alpha$ リノレン酸からDHAへの変換は人間の体全体で5%未満に抑えられており、この変換は体

内のn-6不飽和脂肪酸濃度と飽和脂肪酸濃度によって抑制されていることが示されている<sup>64)</sup>。

動物実験あるいは人間を対象としたこれらの研究結果からは、飽和脂肪酸摂取は少ないほうが望ましい。そしてn-6/n-3摂取量比率は4-6を超えるのは好ましくないとされ、比率は2-4程度が望ましい。しかし、現在のアメリカや英国の典型的な食事ではn-6/n-3摂取量比率は10にも達する<sup>65)</sup>。欧米の先進国では、産業化とともにn-6/n-3摂取量比率はどんどん上昇し、それに伴い心臓疾患発症や死亡が増加したことが考えられている。LeafとWeberはEatonの示した分析<sup>65)</sup>を元に、人類の脂肪摂取量推移の推計と心臓疾患死亡率の推移を図式化した(図3)<sup>66)</sup>。旧石器時代の狩猟を中心とした食物摂取のパターンから農耕時代を経て、現代の産業化された西洋の食生活へと食事の内容が変化するとともに食物から摂取する脂肪と脂肪酸の内容は劇的に変化した。特に近代になってからは脂肪摂取量が増大し、特に飽和脂肪酸摂取量とn-6不飽和脂肪酸摂取量の増加が目立つ。冠動脈疾患発症率が増加したのも、飽和脂肪酸摂取量増加、n-6摂取量増加と関連している可能性が高いと彼らは推測する。

脂肪摂取と脂肪酸摂取についての現状を踏まえ、また、多くの研究から得られた結果から英国栄養協会とアメリカのExpert Panelはn-3不飽和脂肪酸摂取量の至適量を提案している(表4)<sup>67)</sup>。西洋スタイルの食事では極端に不足しているn-3長鎖不飽和脂肪酸を、魚を週に1回から2回程度食べることで補い、欧米の死因の第一位を占める循環器疾患を減らすことを目標としている。

4. 従来の研究についてのまとめと、岩手県住民を対象とした解析にあたり着目すべき問題点  
魚摂取と循環器疾患発症について、今まで行われてきた疫学研究をまとめ、現在の魚摂取と循環器疾患発症とのかかわりについての要点を述べると：

1. 一般人を対象とした研究では、魚、特にn-3多価不飽和脂肪酸摂取により、循環器疾患発症

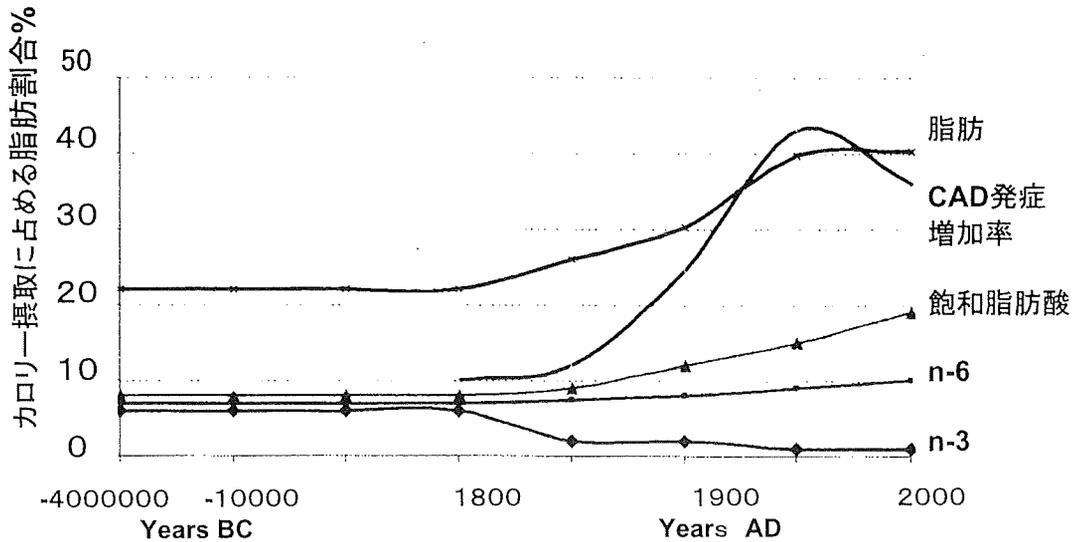


図3. 脂肪・脂肪酸摂取の時代による推移ならびに冠動脈疾患発症増加率

旧石器時代から紀元1800年までは、総カロリーに占める脂肪摂取割合は20数パーセントであったと推測される。社会の産業化とともに脂肪摂取量が増加し、現在の西側先進諸国では、脂肪摂取量が総カロリーの35%を超えていると見積もられている。飽和脂肪酸摂取量も増加し続け、従来は総カロリーの10%未満であったと推測されるが、現在ではおよそ20%を占めていると推測される。n-6/n-3 摂取比率は、従来は1:1程度であったと推測される。しかし、現在の西側先進諸国では、10:1程度まで上昇している。同じグラフに西側先進諸国の冠動脈疾患発症増加率を乗せた。この増加率が飽和脂肪酸摂取の増加やn-6/n-3 摂取比率の上昇に関連している可能性がある (Leaf A. & Weber PC. Am J Clin Nutr 1987; 45: 1048-53.から引用改変)。

表4. アメリカ人、英国人、岩手県住民の1日あたりのn-3多価不飽和脂肪酸摂取量と欧米で推奨されている不飽和脂肪酸摂取至適量

n-3PUFAs	アメリカ人平均摂取量 (g/day)	英国人平均摂取量 (g/day)	岩手県地域住民平均摂取量 (g/day)	Expert US Panel推奨量 (g/day)	英国栄養協会推奨量 (g/day)
αリノレン酸	1.4	1.6	1.9	2.2	2.4
EPA + DHA	0.1-0.2	0.1-0.2	1.5	0.65	1.5
総計	1.6	1.8	3.4	2.85	3.9

欧米人は魚を殆ど摂取しておらず、n-3多価不飽和脂肪酸の大部分が植物由来のαリノレン酸である。人間の生体内ではαリノレン酸からEPAやDHAの合成は可能であるが、飽和脂肪酸やn-6多価不飽和脂肪酸の摂取量が多いと、αリノレン酸からEPAやDHAへの生成合成は行われにくくなる。したがって、飽和脂肪酸摂取の多い欧米人では、直接EPAやDHAを必要最低限量摂取することが望ましい。ここでは英国栄養協会とUSA Expert Panelが提唱したn-3多価不飽和脂肪酸推奨摂取量を取り上げた。岩手県住民のn-3多価不飽和脂肪酸摂取量は欧米で出された推奨量に近いと考えられる。欧米の勧告では、n-6/n-3 摂取比率を4以下にすることが望ましいとされ、この基準も岩手県住民は満たしていると考えられる。

率は減少するが、その至適容量は、魚量として40-60グラム/日、n-3多価不飽和脂肪酸量として0.6-1.5グラム/日で、それ以上の摂取では効果は頭打ちとなる。循環器疾患発症リスクの高い人は魚摂取による好影響がやすい。

2. 日本人では、平均的な人ですでに魚の至適

用量以上を摂取していること、魚を食べない人が殆どいないことから、魚摂取量の多少により予後の差を見出しにくい。

3. n-9一価不飽和脂肪酸は生体内で合成され、経口摂取量と生体内量との相関が低く、経口摂取量がさほど大きな意味を持たないのに対し、

表5. 岩手県住民の魚摂取状況

	2回以上 /日	1回/日	4-6回/週	2-3回/週	1回/週	1回未満 /週	食べな かった
男性 (9,951人)							
脂濃い魚	0.7	4.0	7.9	33.6	30.7	19.2	3.9
脂が少ない魚	0.4	6.0	8.9	34.8	28.5	16.2	5.0
いか・たこ・えび・貝	0.5	2.9	6.5	30.0	30.7	24.0	5.4
女性 (14,384)							
脂濃い魚	0.9	4.7	9.5	33.9	28.0	18.2	4.7
脂が少ない魚	1.2	6.5	10.1	34.9	26.4	17.0	4.0
いか・たこ・えび・貝	0.5	2.1	5.7	27.4	31.1	26.8	6.4

魚摂取頻度別に対象者の割合を%で示した。

表6. 岩手県住民の1日あたりのカロリー摂取量, 脂肪摂取量, 脂肪酸摂取量

	男性	女性	全体
総数	(人) 4480	10090	14570
年齢	(歳) 59.0 (7.9)	57.7 (7.8)	58.1 (7.9)
総カロリー	(kcal/day) 2532.2 (800.7)	1824.4 (550.2)	2042.0 (716.5)
総脂肪	(g/day) 62.2 (27.8)	53.2 (22.5)	55.9 (24.6)
コレステロール摂取	(mg/day) 417.9 (212.3)	336.5 (167.8)	361.6 (186.5)
飽和脂肪酸	(g/day) 15.6 (7.0)	13.8 (6.1)	14.3 (6.4)
1価不飽和脂肪酸	(g/day) 21.0 (10.0)	17.8 (8.0)	18.8 (8.8)
多価不飽和脂肪酸	(g/day) 16.9 (7.8)	14.0 (6.2)	14.9 (6.8)
n-3PUFA	(g/day) 4.0 (2.1)	3.3 (1.7)	3.5 (1.9)
n-6PUFA	(g/day) 12.6 (6.2)	10.6 (5.0)	11.2 (5.5)
αリノレン酸	(g/day) 2.1 (1.1)	1.8 (0.9)	1.9 (1.0)
n6/n3摂取比率	3.3 (1.0)	3.4 (0.9)	3.4 (0.9)

平均 (標準偏差) または%で表記。略語: n3 PUFA n-3 多価不飽和脂肪酸, n6 PUFA n-6 多価不飽和脂肪酸

n-3 多価不飽和脂肪酸摂取と n-6 多価不飽和脂肪酸は生体内で合成されず, 食事から摂取する必要のある必須脂肪酸であり, 経口摂取量と体内量との間に相関がみられる。

4. n-3 多価不飽和脂肪酸による生体への効果は n-6 多価不飽和脂肪酸や n-9 (1 価) 不飽和脂肪酸摂取によって減弱する可能性がある。特に n-3 多価不飽和脂肪酸摂取の n-6 多価不飽和脂肪酸摂取に対する相対的比率を高める必要がある。欧米では n-6/n-3 比が10前後と非常に高くなっており, この比を2-4程度に下げることが望まれている。

これらの背景を踏まえて, 今後岩手県で行われている大規模コホート研究を解析するに当たり, 魚摂取と予後との関連を検討することには大きな意味があるものと考えられる。現在岩手県北コホート研究では, 26,000人を越える地域住民の登録が

終了し, 追跡調査が始まった。現時点では, 予後調査の解析結果が判明していないので, 登録時データを用いて横断解析により岩手県人がどの程度魚を食べているのかを検討してみる。

5. 岩手県地域住民の魚摂取状況。アメリカ人英国人との比較。

現在岩手医科大学衛生学公衆衛生学教室では, 岩手県予防医学協会・岩手医科大学第二内科講座・脳神経外科学講座・岩手県長寿社会課・岩手県医師会・岩手県地域脳卒中登録運営委員会とともに岩手県県北3保健医療圏(二戸, 久慈, 宮古)地域を対象としたコホート研究に取り組んでいる。基本健康診査を受ける地域住民を対象として, 平成14年から3年間で登録調査を行い, 最終的には26,472人の登録時調査が行われた。本稿では, 栄養調査を行った, 40歳から69歳男女14,570人のデータセットを元に解析を行った。

### 結果：岩手県地域住民の魚摂取状況

魚の摂取状況を見ると、長鎖  $n-3$  不飽和脂肪酸を多く含む脂の濃い魚を全く食べていない対象者は全体の5%未満で、週1回未満のものと併せても20%程度であった。脂の少ない魚や甲殻類・貝にも長鎖  $n-3$  不飽和脂肪酸は含まれており、この研究対象地域では、魚介類を全く食べていない対象者は非常に少ないことが判明した(表5)。食物摂取頻度から推計した1日あたりの総カロリー・総脂肪・飽和脂肪酸・不飽和脂肪酸摂取量の平均値を示したのが表6である。岩手県住民は平均して1日当たり3.4グラムの  $n-3$  不飽和脂肪酸を摂取しており、アメリカ人の平均摂取量の2倍に当たる(表4)。また  $n-6/n-3$  比率は、3.4であり、この比率も欧米で出された指針の理想的な範囲にあるといえる。

### 6. 総括

魚摂取と循環器疾患発症に焦点を当て、従来の研究成果を概説し、その中から導き出される問題を挙げ、岩手県住民を対象とした横断解析結果と照らし合わせて考察した。魚摂取が予後に好影響を与えたとの結果を報告している前向きコホート研究は、日本人一般住民を対象としてものでは今までない。岩手県住民を対象とした大規模コホート研究によりこの関連が導き出される可能性がある。特に現在の日本人では、高い喫煙率・肥満・糖尿病・代謝症候群が問題となっており、これらのハイリスクの住民に焦点をあてた魚摂取と予後との関連に着目した研究結果に期待したい。

### 参考文献

1. Sinclair H. Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis, etcetra. *Lancet* 1956 ; i : 381-3.
2. Marckmann P, Gronbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999 ; 53 : 585-90.
3. He K, Song Y, Daviglus M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004 ; 109 : 2705-11.
4. He K, Song Y, Daviglus M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004 ; 35 : 1538-42.
5. Dyerberg J, Bang H, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975 ; 28 : 958-66.
6. Hirai A, Terano T, Tamura Y, Yoshida S. Eicosapentaenoic acid and adult diseases in Japan: epidemiological and clinical aspects. *J Intern Med* 1989, Suppl.731 : 69-75.
7. Kromhout D, Keys A, Aravanis C, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, et al. Food consumption patterns in the 1960s in seven countries. *Am J Clin Nutr* 1989 ; 49 : 889-94.
8. Middaugh J. Cardiovascular deaths among Alaskan Natives, 1980-86. *Am J Public Health* 1990 ; 80 : 282-5.
9. Davidson M, Bulkow L, Gellin B. Cardiac mortality in Alaska's indigenous and non-Native residents. *Int J Epidemiol* 1993 ; 22 : 62-71.
10. Parkinson A, Cruz A, Heyward W, Bulkow L, Hall D, Barstaed L, et al. Elevated concentrations of plasma omega-3 polyunsaturated fatty acids among Alaskan Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1994 ; 59 : 384-8.
11. Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, et al. Association between fish consumption and all-cause and cause-specific mortality in Japan: NIPPON DATA80, 1980-99. *Am J Med* 2005 ; 118 : 239-45.
12. Kromhout D, Bosschieter E, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 1205-

- 9.
13. Dolecek T, Granditis G. Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *World Rev Nutr Diet* 1991 ; 66 : 205-16.
14. Ascherio A, Rimm E, Stampfer M, Giovannucci E, Willett W. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 977-82.
15. Salonen J, Seppanen K, Nyyssonen K, Korpela H, Kauhanen J, Kantola M, et al. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men. *Circulation* 1995 ; 91 : 645-55.
16. Rodriguez B, Sharp D, Abbott R, Burchfiel C, Masaki K, Chyou P, et al. Fish intake may limit the increase in risk of coronary heart disease morbidity and mortality among heavy smokers. The Honolulu Heart Program. *Circulation* 1996 ; 94 : 952-6.
17. Daviglus M, Stamler J, Orenca A, Dyer A, Liu K, Greenland P, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1046-53.
18. Mann J, Appleby P, Key T, Thorogood M. Dietary determinants of ischaemic heart disease in health conscious individuals. *Heart* 1997 ; 78 : 450-5.
19. Albert C, Hennekens C, O'Donnell C, Ajani U, Carey V, Willett W, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998 ; 279 : 23-8.
20. Anonymous. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 820-4.
21. Norell S, Ahlbom A, Feychting M, Pedersen N. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *Br Med J* 1986 ; 293(6544) : 426.
22. Fraser G, Sabate J, Beeson W, Strahan T. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992 ; 152 : 1416-24.
23. Oomen C, Feskens E, Rasanen L, Fidanza F, Nissinen A, Menotti A, et al. Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and The Netherlands. *Am J Epidemiol* 2000 ; 151 : 999-1006.
24. Yuan J, Ross R, Gao Y, Yu M. Fish and shellfish consumption in relation to death from myocardial infarction among men in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 2001 ; 154 : 809-16.
25. Hu F, Bronner L, Willett W, Stampfer M, Rexrode K, Albert C, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002 ; 287 : 1815-21.
26. Osler M, Andreassen A, Hoidrup S. No inverse association between fish consumption and risk of death from all-causes, and incidence of coronary heart disease in middle-aged, Danish adults. *J Clin Epidemiol* 2003 ; 56 : 274-9.
27. Mozaffarian D, Lemaitre R, Kuller L, Burke G, Tracy R, Siscovick D, et al. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003 ; 107 : 1372-7.
28. Guallar E, Sanz-Gallardo M, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gomez-Aracena J, et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1747-54.
29. Popp-Snijders C, Schouten J, van Blitterswijk W, van der Veen E. Changes in membrane lipid composition of human erythrocytes after dietary supplementation of (n-3) polyunsaturated fatty acids. Maintenance of membrane fluidity. *Biochim Biophys Acta* 1986 ; 854 : 31-7.
30. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984 ; 40 : 351-9.
31. Grundy S, Vega G. Plasma cholesterol respon-

- siveness to saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1988 ; 47 : 822-4 .
32. Temme E, Mensink R, Hornstra G. Comparison of the effects of diets enriched in lauric, palmitic, or oleic acids on serum lipids and lipoproteins in healthy women and men. *Am J Clin Nutr* 1996 ; 63 : 897-903.
33. Krauss R, Eckel R, Howard B, Appel L, Daniels S, Deckelbaum R, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000 ; 102 : 2284-99.
34. Harris W. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997 ; 65 ( 5 Suppl ) : 1645S-1654S.
35. Saynor R, Gillott T. Changes in blood lipids and fibrinogen with a note on safety in a long term study on the effects of n-3 fatty acids in subjects receiving fish oil supplements and followed for seven years. *Lipids* 1992 ; 27 : 533-8 .
36. Kinsella J, Broughton K, Whelan J. Dietary unsaturated fatty acids: interactions and possible needs in relation to eicosanoid synthesis. *J nutr biochem* 1990 ; 1 : 123-41.
37. Burr M, Fehily A, Gilbert J, Rogers S, Holliday R, Sweetnam P, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989 ; 2 (8666) : 757-61.
38. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. 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 ; 105 : 1897-903.
39. de Lorgeril M, Salen P, Martin J, Monjaud I, Boucher P, Mamelle N. Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 1181-7 .
40. Terry P, Wolk A, Vainio H, Weiderpass E. Fatty fish consumption lowers the risk of endometrial cancer: a nationwide case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 ; 11 : 143-5 .
41. Tavani A, Pelucchi C, Parpinel M, Negri E, Franceschi S, Levi F, et al. n-3 polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk in Italy and Switzerland. *Int J Cancer* 2003 ; 105 : 113-6 .
42. Dasgupta A, Kenny M, Ahmad S. Abnormal fatty acid profile in chronic hemodialysis patients: possible deficiency of essential fatty acids. *Clin Physiol Biochem* 1990 ; 8 : 238-43.
43. Donadio JJ, Bergstralh E, Offord K, Spencer D, Holley K. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1194-9 .
44. Popp-Snijders C, Schouten J, Heine R, van der Meer J, van der Veen E. Dietary supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetes. *DIABETES RES* 1987 ; 4 : 141-7 .
45. Friedberg C, Janssen M, Heine R, Grobbee D. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 494-500.
46. Moriguchi K, Yuri T, Yoshizawa K, Kiuchi K, Takada H, Inoue Y, et al. Dietary docosahexaenoic acid protects against N-methyl-N-nitrosourea-induced retinal degeneration in rats. *Exp Eye Res* 2003 ; 77 : 167-73.
47. Uauy-Dagach R, Mena P. Nutritional role of omega-3 fatty acids during the perinatal period. *Clin Perinatol* 1995 ; 22 : 157-75.
48. Fortin P, Lew R, Liang M, Wright E, Beckett L, Chalmers T, et al. Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J*

- Clin Epidemiol 1995 ; 48 : 1379-90.
49. Hawthorne A, Daneshmend T, Hawkey C, Belluzzi A, Everitt S, Holmes G, et al. Treatment of ulcerative colitis with fish oil supplementation: a prospective 12 month randomised controlled trial. *Gut* 1992 ; 33 : 922-8.
50. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1557-60.
51. Manku M, Horrobin D, Morse N, Wright S, Burton J. Essential fatty acids in the plasma phospholipids of patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1984 ; 110 : 643-8.
52. 鳥居新平：アレルギーとn-6/n-3比。脂質栄養学 1995 ; 4 : 53-63.
53. Arm J, Horton C, Spur B, Mencia-Huerta J, Lee T. The effects of dietary supplementation with fish oil lipids on the airways response to inhaled allergen in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 139 : 1395-400.
54. Keys A, Menotti A, Karvonen M, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986 ; 124 : 903-15.
55. O'Byrne D, Knauft D, Shireman R. Low fat-monounsaturated rich diets containing high-oleic peanuts improve serum lipoprotein profiles. *Lipids* 1997 ; 32 : 687-95.
56. Judd J, Clevidence B, Muesing R, Wittes J, Sunkin M, Podczasy J. Dietary trans fatty acids: effects on plasma lipids and lipoproteins of healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1994 ; 59 : 861-8.
57. Lichtenstein A, Ausman L, Jalbert S, Schaefer E. Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1933-40.
58. Mensink R. Effects of the individual saturated fatty acids on serum lipids and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 1993 ; 57 (5 Suppl) : 711S-714S.
59. Senti F. Health Aspects of Dietary Trans Fatty Acids. Report Prepared for Center for Food Safety and Applied Nutrition. Bethesda, MD: Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Life Science Research Office, Federation of the American Societies for Experimental Biology., 1985.
60. Broughton K, Wade J. Total fat and (n-3):(n-6) fat ratios influence eicosanoid production in mice. *J Nutr* 2002 ; 132 : 88-94.
61. Blank C, Neumann M, Makrides M, Gibson R. Optimizing DHA levels in piglets by lowering the linoleic acid to alpha-linolenic acid ratio. *J Lipid Res* 2002 ; 43 : 1537-43.
62. Broughton K, Whelan J, Hardardottir I, Kinsella J. Effect of increasing the dietary (n-3) to (n-6) polyunsaturated fatty acid ratio on murine liver and peritoneal cell fatty acids and eicosanoid formation. *J Nutr* 1991 ; 121 : 155-64.
63. Gerster H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18 : 3 n-3) to eicosapentaenoic acid (20 : 5 n-3) and docosahexaenoic acid (22 : 6 n-3)? *Int J Vitam Nutr Res* 1998 ; 68 : 159-73.
64. Brenna J. Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002 ; 5 (2) : 127-32.
65. Eaton S, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 283-9.
66. Leaf A, Weber P. A new era for science in nutrition. *Am J Clin Nutr* 1987 ; 45 (5 Suppl) : 1048-53.
67. Harper C, Jacobson T. The fats of life: the role of omega-3 fatty acids in the prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 2185-92.