

- M. Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2013;8(1):e55030.
72. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151(5):306-14.
73. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.
74. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med*. 2011;124(9):841-51 e2.
75. Gardner CD, Kim S, Bersamin A, Dopler-Nelson M, Otten J, Oelrich B, et al. Micronutrient quality of weight-loss diets that focus on macronutrients: results from the A TO Z study. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(2):304-12.
76. Sonestedt E, Lyssenko V, Ericson U, Gullberg B, Wirfalt E, Groop L, et al. Genetic variation in the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor modifies the association between carbohydrate and fat intake and risk of type 2 diabetes in the Malmo Diet and Cancer cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):E810-8.
77. Qi Q, Bray GA, Hu FB, Sacks FM, Qi L. Weight-loss diets modify glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor rs2287019 genotype effects on changes in body weight, fasting glucose, and insulin resistance: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):506-13.
78. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M, Fernandez-Crehuet J, Marti A. A 3-year intervention with a Mediterranean diet modified the association between the rs9939609 gene variant in FTO and body weight changes. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(2):266-72.
79. Sarkis KS, Martini LA, Szejnfeld VL, Pinheiro MM. Low fatness, reduced fat intake and adequate plasmatic concentrations of LDL-cholesterol

- are associated with high bone mineral density in women: a cross-sectional study with control group. *Lipids Health Dis.* 2012;11:37.
80. van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB, Schaart G, Mensink RP, Schrauwen P. Three weeks on a high-fat diet increases intrahepatic lipid accumulation and decreases metabolic flexibility in healthy overweight men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):E691-5.
81. Bray GA, Smith SR, DeJonge L, de Souza R, Rood J, Champagne CM, et al. Effect of diet composition on energy expenditure during weight loss: the POUNDS LOST Study. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(3):448-55.
82. Martin CK, Rosenbaum D, Han H, Geiselman PJ, Wyatt HR, Hill JO, et al. Change in food cravings, food preferences, and appetite during a low-carbohydrate and low-fat diet. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(10):1963-70.
83. Ralston RA, Lee JH, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. A systematic review and meta-analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods. *J Hum Hypertens.* 2012;26(1):3-13.
84. Bendsen NT, Hother AL, Jensen SK, Lorenzen JK, Astrup A. Effect of dairy calcium on fecal fat excretion: a randomized crossover trial. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(12):1816-24.
85. Asplin JR. Obesity and urolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16(1):11-20.
86. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1678-84.

## 2. 飽和脂肪酸

江崎 治 (昭和女子大学)

### 1. 冠動脈疾患

観察研究: 2010年のメタ・アナリシス(16のコホート研究を統合)では、飽和脂肪酸摂取量と冠動脈疾患罹患との関連は認められていない(1)。しかし、11のコホート研究を統合し、飽和脂肪酸を他の栄養素と置き換えた形で冠動脈疾患罹患リスクを計算すると、多価不飽和脂肪酸に置き換えた場合 0.87 (95%CI: 0.77-0.97)に低下、一価不飽和脂肪酸に置き換えた場合 1.19 (95%CI: 1.00-1.42)に増加、炭水化物に置き換えると 1.07 (95%CI:1.01-1.14)の増加が認められている(2)。飽和脂肪酸摂取量と心筋梗塞罹患との関連が認められない理由として、飽和脂肪酸が含まれる食品によって冠動脈疾患罹患リスクが異なることが指摘されている(3)。乳製品由来の飽和脂肪酸摂取は心血管病を予防するが、肉由来の飽和脂肪酸摂取は心血管病のリスクとなっている(4)。心血管病を予防する乳製品に含まれる栄養成分については明らかでない。

最近、日本で飽和脂肪酸摂取量と冠動脈疾患との関連を調べた観察研究が2つ発表された。JACC Study は死亡例のみを解析していて、JPHC は非致死性心筋梗塞も加えて解析している。40-79歳 58,453人(男性 23,024人、女性 35,429人)を対象とし、1988-1990年から14年間観察した JACC Study では、飽和脂肪酸摂取量と心筋梗塞による

死亡には関連は認められなかった(5)。一方、45-74歳 81,931人(男性 38,084人、女性 43,847人)を対象とし、1995-1998年から9-14年間観察した JPHC Study では、最小5分位群(飽和脂肪酸摂取量 9.6g/日, 4.4en%)に比べ、飽和脂肪酸摂取量 16.3g/日 (7.2en%)の群で心筋梗塞罹患ハザード比 1.24 (0.92-1.67)、最大5分位群(飽和脂肪酸摂取量 24.9g/日、10.9en%)は 1.39 (0.93-2.08)に増加した(Trend P = 0.046)(6)。

介入研究: 8のRCT介入研究(一次予防、二次予防を含む)を統合した2010年のメタ・アナリシスでも、飽和脂肪酸を多価不飽和脂肪酸に置き換え、多価不飽和脂肪酸摂取量を 14.9en% (範囲 8.0-20.7en%)に増加した場合、コントロール群の多価不飽和脂肪酸摂取量 5.0en% (範囲 4.0-6.4en%)に比べて、心筋梗塞罹患(死亡も含む) 19%(RR=0.81, 95%CI:0.83-0.97)の減少が認められている(7)。多価不飽和脂肪酸摂取量の 5en%増加は、心筋梗塞罹患と関連死が 10%減少することになる(7)。このメタ・アナリシスでは、多価不飽和脂肪酸を増加させる時、n-6系脂肪酸と n-3系脂肪酸を同時に増加させた研究を含むため、多価不飽和脂肪酸による心筋梗塞予防効果が n-6系脂肪酸と n-3系脂肪酸どちらの効果か不明である。増加させる多価不飽和脂肪酸を n-6系脂肪酸と n-3系脂

脂肪酸に区別して解析したメタ・アナリシスも存在する(8, 9)。2013年に発表されたn-6系脂肪酸摂取量のみを増加させ4つの研究を統合した場合、コントロール群に比較し、心筋梗塞死亡のハザード比が1.33(95%CI:

0.99-1.79)と高く(有意ではない)、n-6系脂肪酸とn-3系脂肪酸の両方を増加させた場合、コントロール群に比較し、心筋梗塞死亡のハザード比が0.81(95%CI: 0.64-1.03)と減少が見られた。この結果は飽和脂肪酸を減少させた場合、n-6系脂肪酸とn-3系脂肪酸の両方を増加させないと、心筋梗塞が予防できないことを示唆している。しかし、n-6系脂肪酸のみを増加した研究には、トランス脂肪酸を含むマーガリンを増加させた研究も含まれている(9)。

コレステロール摂取量は一定にして、飽和脂肪酸を8en%から15en%に増加させた(一価不飽和脂肪酸摂取量は21en%から15en%に減少)3週間のクロスオーバー介入研究を行い、LDL組成の変化を調べた研究が発表されている(10)。飽和脂肪酸増加により、動脈硬化を惹起するsmall dense LDL中のapoCIII増加が認められている。

## 2. 脳卒中

8つの観察研究(梗塞か出血を区別せず)を統合した2010年のメタ・アナリシスでは、飽和脂肪酸摂取量との関連は認められていない(1)。2012年に発表された34,670人の女性を対象としたスウェーデンの観察研究では、梗塞と出血とも関連は認められていない(11)。乳製品摂取量と脳卒中との関連を調べた

2010年のメタ・アナリシスでは、最大摂取群は最小摂取群に比較し、相対危険は虚血性脳梗塞で0.79(0.68-0.91)、脳出血は0.75(0.60-0.94)に減少している(12)。

日本人を対象にした多くの観察研究: Ni-Hon-San Study、<sup>27)</sup> ハワイ在住の45歳以上の男性日系人を対象としたコホート研究<sup>30)</sup>(脳梗塞も含む)、日本人40~69歳男女を対象にしたコホート研究<sup>28)</sup>、最近発表されたJACC Study(5)やJPHC Study(6)で、飽和脂肪酸摂取量が少ない人では脳出血死亡または罹患の増加が認められている。

これらの観察研究の中で、JPHC Studyが男性38084人、女性43847人を対象にして最も対象者数が多く、非致死性脳出血も考慮に入れ、食事調査も1日の24時間思い出し法でなく食事摂取頻度調査法を用いていることから、最も信頼性が高い。この研究では、飽和脂肪酸摂取量と脳出血罹患との間には直線的な関連が認められ、摂取が多いほどリスクは減少した。最小5分位群(飽和脂肪酸摂取量9.6g/日、4.4en%)に比べ、飽和脂肪酸摂取量16.3g/日(7.2en%)の群で脳出血罹患ハザード比0.84(0.65-1.07)、最大5分位群(飽和脂肪酸摂取量24.9g/日、10.9en%)は0.61(0.43-2.08)に減少した(Trend P = 0.005)(6)。脳出血予防のためには、飽和脂肪酸は多く摂取すればするほど良いことが示されている。

しかし、介入研究でも動物実験でも飽和脂肪酸自体を増加させると脳出血が予防できることは示されていない。このため、飽和脂肪酸摂取量減少が原因で脳出血が増加す

るかは不明である。観察研究では動物性蛋白質摂取量の調整は十分されておらず、脳出血等の罹患増加の原因は飽和脂肪酸摂取量減少に伴う動物性蛋白質摂取量減少による可能性もある。

### 3. 糖尿病

観察研究や介入研究は、飽和脂肪酸摂取の増加により、肥満又はインスリン抵抗性(肥満とは独立して)を生じ、糖尿病罹患が増加する可能性を示唆している(13)。一価不飽和脂肪酸と比較した介入研究では、飽和脂肪酸摂取の増加により、インスリン感受性が低下し(14)、インスリン分泌量が増加することが示されている(15)。最近の横断研究で、飽和脂肪酸摂取量とIFG (Impaired fasting plasma glucose)罹患には正の関連が認められ(16)、喫煙者を対象にした観察研究、ATBC Study では、飽和脂肪酸や肉の摂取量と2型糖尿病罹患の正の関連が認められている(17)。

日本人に於いても(JPHC Study), 男性で赤肉摂取量と2型糖尿病罹患との間に正の関連が認められている(18)。

### 4. 肥満

FTO rs993960 の A アレルを持っている人は、飽和脂肪酸摂取による肥満罹患のオッズ比が 3.40 (1.18-9.78) で高く、遺伝により飽和脂肪酸の影響が異なることがヨーロッパの観察研究で示されている(19)。A アレルを持っていない人のオッズ比は 1.46 (0.62-3.47) で飽和脂肪酸の影響は小さい。

日本人の FTO rs993960A アレルの頻度は約 30%である(20)。脂肪エネルギーを一定にして、パルミチン酸の摂取量を 16en%にした群とパルミチン酸をオレイン酸に置きかえた群とを比較した 3 週間の介入研究では、パルミチン酸群で身体活動量や安静時代謝量が低下することが報告されていて(21)、体重増加と関連するかもしれない。

### 5. 血圧

2010 年の総説では、血圧との関連を調べた 9 つの介入研究中、7 つの研究で関連が認められなかったことが示されている(22)。その後の研究で、Women's Health Study では、28,100 人の米国女性を対象に 13 年間観察し、13,633 人の高血圧症を認め、飽和脂肪酸摂取量と高血圧罹患との間に正の関連を認めたが、体重で調整すると関連は消失している(23)。介入研究 (LIPGENE Study) でも、12 週間の 16 en%飽和脂肪酸摂取により、男性で 1.4mmHg 程度の収縮期圧増加を認めている(24)。

日本人 1, 004 人を対象とした横断研究 (INTERLIPID Study) では、飽和脂肪酸摂取量と血圧との関連は認められていない(25)。

### 6. MCI, アルツハイマー病、パーキンソン病、認知能

横断研究や観察研究で、飽和脂肪酸摂取量と認知能の悪化との関連が認められた研究がいくつか報告されているが(26)、関係が

ないとする報告もあり(27)、結果ははっきりしない。日本人を対象とした横断研究では、パーキンソン病と飽和脂肪酸の摂取量との関連は認められていない(28)。

#### 7. がん

がんとの関連は多くの観察研究があるが、結果は一致していない。最近の報告では米国での横断研究で、多くの種類の飽和脂肪酸と膵臓がん罹患との間に正の関連が認められている(29)。

#### 8. 大腿骨頸部骨折

米国、ヨーロッパでの大規模観察研究で、飽和脂肪酸摂取量と大腿骨頸部骨折との間に正の関連が認められている(30, 31)。

#### 9. 歯周病

日本人を対象にした観察研究(新潟 study)で非喫煙者(n=138)において、飽和脂肪酸摂取量と歯周病罹患に正の関連が認められ、最大4分位群は最小4分位群に比べ、歯周病罹患リスクは1.92(1.19-3.11)に増加していた(32)。

#### 10. 脂肪肝

横断研究において、成人で飽和脂肪酸摂取量と脂肪肝に正の関連が認められていたが、小児に於いても、同様な正の関連が認められた(33)。動物や肝細胞実験でも、飽和脂肪酸が他の油脂に比べて肝に脂肪を蓄積しやすいことが報告されている(34, 35)。

#### 参考文献

1. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(3):535-46.
2. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Balter K, Fraser GE, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1425-32.
3. Huth PJ, Park KM. Influence of dairy product and milk fat consumption on cardiovascular disease risk: a review of the evidence. *Adv Nutr.* 2012;3(3):266-85.
4. de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, Bertoni AG, Sibley CT, Jacobs DR, Jr., et al. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(2):397-404.
5. Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H, Tanabe N, Date C, Kikuchi S, et al. Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC)

- Study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(4):759-65.
6. Yamagishi K, Iso H, Kokubo Y, Saito I, Yatsuya H, Ishihara J, et al. Dietary intake of saturated fatty acids and incident stroke and coronary heart disease in Japanese communities: the JPHC Study. *Eur Heart J.* 2013;34(16):1225-32.
  7. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2010;7(3):e1000252.
  8. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, Davis JM. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2010;104(11):1586-600.
  9. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM, et al. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:e8707.
  10. Faghihnia N, Mangravite LM, Chiu S, Bergeron N, Krauss RM. Effects of dietary saturated fat on LDL subclasses and apolipoprotein CIII in men. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(11):1229-33.
  11. Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Dietary fats and dietary cholesterol and risk of stroke in women. *Atherosclerosis.* 2012;221(1):282-6.
  12. Elwood PC, Pickering JE, Givens DI, Gallacher JE. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. *Lipids.* 2010;45(10):925-39.
  13. Riserus U, Willett WC, Hu FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res.* 2009;48(1):44-51.
  14. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia.* 2001;44(3):312-9.
  15. Lopez S, Bermudez B, Pacheco YM, Villar J, Abia R, Muriana FJ. Distinctive postprandial modulation of beta cell function and insulin

- sensitivity by dietary fats: monounsaturated compared with saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(3):638-44.
16. Heikkila HM, Schwab U, Krachler B, Mannikko R, Rauramaa R. Dietary associations with prediabetic states--the DR's EXTRA Study (ISRCTN45977199). *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(7):819-24.
  17. Simila ME, Kontto JP, Valsta LM, Mannisto S, Albanes D, Virtamo J. Carbohydrate substitution for fat or protein and risk of type 2 diabetes in male smokers. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(6):716-21.
  18. Kurotani K, Nanri A, Goto A, Mizoue T, Noda M, Oba S, et al. Red meat consumption is associated with the risk of type 2 diabetes in men but not in women: a Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Br J Nutr.* 2013:1-9.
  19. Phillips CM, Kesse-Guyot E, McManus R, Hercberg S, Lairon D, Planells R, et al. High dietary saturated fat intake accentuates obesity risk associated with the fat mass and obesity-associated gene in adults. *J Nutr.* 2012;142(5):824-31.
  20. Hotta K, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, et al. Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet.* 2008;53(6):546-53.
  21. Kien CL, Bunn JY, Tompkins CL, Dumas JA, Crain KI, Ebenstein DB, et al. Substituting dietary monounsaturated fat for saturated fat is associated with increased daily physical activity and resting energy expenditure and with changes in mood. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):689-97.
  22. Micha R, Mozaffarian D. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids.* 2010;45(10):893-905.
  23. Wang L, Manson JE, Forman JP, Gaziano JM, Buring JE, Sesso HD. Dietary fatty acids and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension.* 2010;56(4):598-604.
  24. Gulseth HL, Gjelstad IM, Tierney AC, Shaw DI, Helal O, Hees AM, et al. Dietary fat modifications and blood pressure in subjects with the metabolic syndrome in the LIPGENE dietary intervention study. *Br J Nutr.* 2010;104(2):160-3.
  25. Guo Z, Miura K, Turin TC, Hozawa A, Okuda N, Okamura T, et al. Relationship of the polyunsaturated



- to saturated fatty acid ratio to cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Japanese: the INTERLIPID study. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(8):777-84.
26. Solfrizzi V, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Vendemiale G, et al. Dietary fatty acids and predementia syndromes. *ScientificWorldJournal.* 2009;9:792-810.
  27. Roberts RO, Cerhan JR, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Christianson TJ, et al. Polyunsaturated fatty acids and reduced odds of MCI: the Mayo Clinic Study of Aging. *J Alzheimers Dis.* 2010;21(3):853-65.
  28. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *J Neurol Sci.* 2010;288(1-2):117-22.
  29. Gong Z, Holly EA, Wang F, Chan JM, Bracci PM. Intake of fatty acids and antioxidants and pancreatic cancer in a large population-based case-control study in the San Francisco Bay Area. *Int J Cancer.* 2010;127(8):1893-904.
  30. Orchard TS, Cauley JA, Frank GC, Neuhouser ML, Robinson JG, Snetselaar L, et al. Fatty acid consumption and risk of fracture in the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(6):1452-60.
  31. Benetou V, Orfanos P, Zylis D, Sieri S, Contiero P, Tumino R, et al. Diet and hip fractures among elderly Europeans in the EPIC cohort. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(1):132-9.
  32. Iwasaki M, Manz MC, Moynihan P, Yoshihara A, Muramatsu K, Watanabe R, et al. Relationship between saturated fatty acids and periodontal disease. *J Dent Res.* 2011;90(7):861-7.
  33. Papandreou D, Karabouta Z, Pantoleon A, Rousso I. Investigation of anthropometric, biochemical and dietary parameters of obese children with and without non-alcoholic fatty liver disease. *Appetite.* 2012;59(3):939-44.
  34. Zhou L, Xu L, Ye J, Li D, Wang W, Li X, et al. Cidea promotes hepatic steatosis by sensing dietary fatty acids. *Hepatology.* 2012;56(1):95-107.
  35. Yamazaki T, Shiraishi S, Kishimoto K, Miura S, Ezaki O. An increase in liver PPARgamma2 is an initial event to induce fatty liver in response to a diet high in butter: PPARgamma2 knockdown improves fatty liver induced by high-saturated

fat. J Nutr Biochem.  
2011;22(6):543-53.

### 3. n-6系多価不飽和脂肪酸

三浦進司（静岡県立大学食品栄養科学部栄養生命科学科 栄養化学研究室）

#### 1. 冠動脈疾患

n-6 PUFAとCVDリスクファクター:2010年の総説(1)に以下の通りまとめられている。

血清脂質:60のcontrolled trialをメタアナリシスした結果、炭水化物1en%分をSFAで置換すると血清LDL-Cが0.03 mmol/l増加するが、n-6 PUFAで置換すると0.02 mmol/l低下することが示された。72の研究より5en%のSFAをPUFAに置換すると、総コレステロール値が0.39 mmol/l低下すること、脂肪エネルギーが30-33%の食事のうち6.4en%のSFAをn-6 PUFAで置換すると、血漿LDL-Cが22%(0.63 mmol/l)低下することが示された。従って、SFAをn-6 PUFAで置換すると総コレステロール値、LDL-C、総コレステロール/HDL-Cを低下させてCHDリスクを低減する可能性が考えられる。

血圧:722名の男性を対象に行った横断研究では、リノール酸10g/dayと安静時の平均血圧には相関は認められなかった。一方、650名を対象としたコホート研究では、脂肪組織中のリノール酸量と収縮期(Pearson's  $r=-0.16$ ,  $P<0.001$ )および拡張期血圧(Pearson's  $r=-0.12$ ,  $P<0.001$ )との間には強い負の相関性が認められている。また、4,033名の健常男性を対象とした観察研究では、血漿リノール酸濃度の2SD増加が、収縮期血圧を1.9 mmHg (95%CI, 1.0 - 2.8)低下させることが示された。血漿リノール酸と

収縮期(-3.02, 95%CI, -5.26 - -0.77)および拡張期血圧(-1.62, 95%CI, -2.83 - -0.41)の負の相関性は他の研究でも認められている。介入研究においても、PUFA/SFA=1.0にすると健常者あるいは境界型高血圧患者の血圧が有意に低下することが示されている。以上のように、n-6 PUFA摂取量増加は血圧を低下させてCHDを予防する可能性がある。

血栓:PUFA/SFA=1.60を含んだ食事は同比=0.25の食事よりも血小板凝集能を低下させることが知られていた。45名の健常人を対象とした介入研究では、38en%の脂肪のうち7en%をステアリン酸、オレイン酸、またはリノール酸とした食事を5週間与えたところ、リノール酸群でステアリン酸群に比し *ex vivo*での血小板凝集能の有意な低下( $P<0.036$ )が認められた。しかし、*in vitro*における全血血小板凝集能変化、VIIam因子活性、線溶活性には変化が認められなかった。従って、n-6 PUFAと血栓の関連性についてはさらに検討が必要である。

酸化ストレス:PUFAはその二重結合の部分が活性酸素種によって容易に参加されやすい性質を有している。脂質酸化は動脈硬化の原因となる炎症前駆物質の酸化LDLやHDLを生じる。N-6 PUFAを多く含む食事をした場合MUFAに比べ、*in vitro*におけるLDLの酸化が生じやすくなることが報告されている。しかし、健常者におけるn-6

PUFA 摂取と、in vitro における LDL-C 酸化に関するマーカーやマロンジアルデヒド量との間には相関性は認められなかった。また、二重盲検試験で8週間介入した場合、魚油と高リノール酸食(21 g/day)は、魚油と低リノール酸食に比べ、血漿の酸化 LDL 濃度を増加させなかった。

炎症:n-6 PUFA 摂取量の増加は炎症性エイコサノイド産生増加が危惧される。しかし、ヒトにおいて n-6 PUFA の摂取量増加は炎症性マーカーの増加とは関連しないことが示されている。また、n-6 PUFA が n-3 PUFA の抗炎症作用を阻害しないことも報告されている。

肥満:n-6 PUFA が前駆脂肪細胞の分化を促進する可能性があることが示唆されたが、結論は確定されていない。N-6 PUFA を多く含む食事と脂肪組織量、体重との関連性についての介入研究はほとんどない。最近、BMI が 40 以上の極度肥満者の脂肪組織中の脂肪酸組成を調べたところ、n-6 PUFA 量とコレステロールや HDL-C などの因子との間に有意な負の相関性が認められた。

n-6 PUFAとCHD疫学:2010年の総説(1)に以下の通りまとめられている。観察研究: PUFA摂取量とCHDの関係については多くの研究がなされており、HuらはSFA 5en%分をMUFAまたはPUFA(脂肪酸の種類については言及されていない)に置換するとCHDリスクを42%低下させると報告している。この研究をさらに14から20年間フォローしたところ、65歳以下あるいは過体重の女性において、

最高分位のPUFA摂取(7.4 en%)がCHDリスクを有意に低下させることがわかった。スプライン回帰分析の結果、リノール酸摂取量とCHD相対リスクの間に直線関係が認められ、リノール酸摂取量の最高分位(7.0 en%)はCHDリスクが最も低かった。Kuopio虚血性心疾患研究において、最高分位のリノール酸摂取(12.9 g/day)は低三分位(6.5 g/day)に比べCHDによる死亡率が61%低いことが示された。血清中の脂肪酸エステル濃度とCHDリスクについても、血清中のリノール酸濃度が高いとCHDによる死亡率が1/3に低下することが示されている。25のケースコントロール研究のメタアナリシスでは、組織中のリノール酸量がCHD患者で有意に低く(effect size: Hedges  $g=-0.28$ ,  $P=0.02$ , 95%CI,  $-0.04 - -0.53$ )、非致死性の冠動脈発作とも負の相関性(Hedges  $g=-0.21$ ,  $P<0.01$ , 95%CI,  $-0.06 - -0.36$ )を示した。アラキドン酸に関しては、脂肪組織中のアラキドン酸量がCHD患者で高かったものの(Hedges  $g=0.47$ ,  $P=0.01$ , 95%CI,  $0.83 - 0.1$ )、他の組織ではCHDとの相関性は認められなかった。赤血球膜中の脂肪酸組成とCHDの関連性については、リノール酸量が1SD低下すると急性冠動脈疾患のオッズが3倍以上になること(OR 3.23, 95%CI 2.63 - 4.17)が示されている。

RCT:n-6 PUFAの介入試験の多くはSFAをn-6 PUFAで置換した食事を用いている。食事介入試験は5.7 - 20.6 en%のPUFAを用いて行われているが、主な結果の一つは血清コレステロール値の低下(11-25%)である。またn-6 PUFAにおよる介入試験の多くは、

CHD発症およびCHDによる死亡を予防する結果となっている。2008年の総説(2)では、SFAをリノール酸を主成分としたPUFAに置換したRCTについては主に5件の報告を示しており、男女で結果が異なったり、高リノール酸/低SFAでCHDRiskを低下、ボーダーラインの結果、CHDRisk増加、関連性がなるとする結果が得られており、これら結果のメタアナリシスでは、n-6 PUFAの10-21 en%摂取はCHDRiskを17%低減(RR 0.83, 95%CI 0.69-0.99)させている。また、2012年の総説(3)で紹介されている2010年に実施された8つのRCTのメタアナリシスでは、5 en%のPUFA摂取量の増加はCHD発症率を10%下げるとされている。しかし、Radmusden CEら(4)はn-3とn-6PUFAの混合脂質摂取はCHDRiskを22% (RR 0.78, 95%CI 0.65-0.93)低下させたが、n-6 PUFAのみだと13% (RR 1.13, 95%CI 0.84 to 1.53)増加させた。2013年に報告されたメタアナリシス(5)でも類似の結果を示している。

最近5年間の疫学研究については、5件のコホート研究が報告されており、うち1件では(6)、心臓突然死のRiskをn-6 PUFA摂取量増加(13.6 en%以上)が0.63 (0.46-0.86)(P for trend<0.001)に、リノール酸摂取量増加(13.2 en%以上)が0.67(0.49-0.91)(P for trend<0.001)にそれぞれ低下させている。さらにこの傾向は高血圧、高コレステロール、糖尿病、冠状動脈疾患、脳卒中の診断をされたグループでも、n-6 PUFA摂取量増加(15.6 en%以上)が0.70 (0.49-0.98)(P for

trend=0.04)に、リノール酸摂取量増加(17.9 en%以上)が0.68(0.49-0.96)(P for trend=0.02)にそれぞれ低下させている。しかし、その他の4件では、心疾患とリノール酸摂取量、虚血性心疾患および冠動脈疾患とn-6 PUFA摂取量に関連性は認められていない(7-10)。血中のn-6 PUFAとの関連性については4件の報告があり、血漿リン脂質中のPUFA濃度との関連性を調べたケースコントロール研究では、n-6 PUFA摂取濃度増加(2.5 mmol/L以上)で冠動脈疾患のRiskが0.77 (0.60-0.99)(P for trend=0.001)に低下することが示されている(11)。また、トランスリノール酸濃度の増加(0.51%以上)でも心疾患Riskが0.67 (0.45-0.98)(P for trend=0.01)に低下する(12)。赤血球膜中の脂肪酸組成と冠動脈疾患を調べたケースコントロール研究では、アラキドン酸/リノール酸比が高くなる(1.90-2.26)とRiskが2.03 (1.32-3.10) (P for trend<0.001)に増加することが明らかにされている(13)。

## 2.脳卒中

ケースコントロール研究において、虚血性脳卒中患者で n-6 PUFA 摂取量が少ない(-33%)(P=0.002)とされたが(14)、10.4 年間にわたる女性を対象としたコホート研究では、脳卒中発症、脳梗塞、脳出血と n-6 PUFA 摂取量との関連性は見いだされていない(15)。

## 3.血圧

n-6 PUFA 摂取量増加は血圧を低下する可能性のあることは、1、冠動脈疾患の項でも述べている。最近5年間の報告でも同様のことが示されている。青少年を対象とした14年間のコホート研究において、男性の収縮期血圧が n-6 PUFA およびリノール酸摂取量増加により有意に低下する(どちらも回帰係数-0.38, P=0.03)ことが示されている(16)。横断研究においてもリノール酸摂取量が多くなる(3.766% kcal, 9.0 g/day)と、収縮期血圧が 0.4-0.5 mmHg、拡張期血圧が 0.3 - 0.5 mmHg 低下することが明らかにされた(いずれも P<0.05)(16030 Miura K)。20名の高コレステロール血症患者を対象とした食事介入試験において、リノール酸を 12.6 en%含有する食事を6週間与えたところ、拡張期血圧が 2-3 mmHg 低下(P<0.001)、1回拍出量が 6%増加(P<0.01)、心拍出量が 0.4 L/min 増加(P=0.05)した(17)。幼少期の血清コレステロールエステルに含まれる脂肪酸組成と27年後の血圧について調べられた研究では、n-6 PUFA 濃度が高いほど収縮期、拡張期血圧ともに低いことが明らかにされた(18)。

#### 4.糖尿病

2型糖尿病(インスリン感受性):健常中国系シンガポール人を対象とした5.7年にわたるコホート研究において、2型糖尿病発症と n-6 PUFA 摂取量との関連性は認められなかった(19)。空腹時血糖が高いか耐糖能異常がある日系ブラジル人を対象とした12ヶ月にわたる食事指導と運動指導による介入試験では、n-3/n-6 比が 0.16 以上になると

正常血糖になる OR が 2.51 (1.01-6.37)(P for trend=0.05) に増加することが示されたが、n-6 PUFA との関連性は見いだされていない(20)。糖尿病患者を対象としたケースコントロール研究において、血漿リノール酸およびエイコサジエン酸濃度の最高分位において糖尿病発症リスクをそれぞれ 0.50 (0.28 - 0.91)、0.41 (0.23-0.74)に低下(各 P<0.05)することが示された(21)。高齢者のインスリン感受性と脂肪組織中の脂肪酸組成の関係を調べた横断研究(22)では、リノール酸との関係は認められなかったが、アラキドン酸とは回帰係数-3.8 (-5.0 - -2.7)と負の相関性が認められた(P<0.001)。しかし、HOMA-IR との関連性については、リノール酸で回帰係数-0.43 (-0.60--0.25)の負の相関性が認められ(P<0.001)、アラキドン酸とは回帰係数 0.43 (0.03-0.82)の正の相関性が認められた(P<0.05)。内蔵脂肪性肥満の被験者に対し、n-6 PUFA を多く含む食事と SFA を多く含む食事(いずれも同一カロリー)で10週間介入したRCT試験では、n-6 PUFA 食を摂取し、かつ血清リノール酸濃度に変化が現れた場合、血清インスリン濃度が有意に低下した(23)。

妊娠糖尿病:妊婦を対象としたケースコントロール研究において、妊娠糖尿病や耐糖能異常のある妊婦ほどリノール酸摂取量が少なく、飽和脂肪酸摂取量が多いことがわかった(24)。

小児糖尿病:Persistent IA 小児を対象とした

4.8 年間のコホート研究において、n-6 PUFA 摂取量、赤血球膜中 n-6 PUFA 濃度のいずれにおいても小児糖尿病発症との関連性は認められなかった(25)。一方、コースコントロール研究において(26)、1-6 歳の小児進行型  $\beta$  細胞自己免疫疾患患者の血清リノール酸濃度は負の関連が認められた(0.67,  $P < 0.05$ )。脂質異常症ではない肥満小児を対象とした 1 年間の食事・身体活動介入研究において、介入後の血漿 n-6 PUFA 濃度およびアラキドン酸濃度が有意に増加し、空腹時インスリン濃度、HOMA が有意に低下した(27)。

#### 5. 動脈硬化、末梢動脈疾患

無症候原発性高脂血症患者を対象とした横断研究において、血清リン脂質中の n-6 PUFA 濃度と頸動脈内膜中膜厚との関連性は認められなかった(28)。また、Ankle brachial blood pressure index を指標とした末梢動脈疾患の横断研究においても、n-6 PUFA との関連性は認められなかった(29)。

#### 6. 血清脂質変動の機序

内蔵脂肪性肥満の被験者に対し、n-6 PUFA を多く含む食事と SFA を多く含む食事(いずれも同一カロリー)で 10 週間介入した RCT 試験では、n-6 PUFA 食を摂取し、かつ血清リノール酸濃度に変化が現れた場合、血中の中性脂肪、総コレステロール、LDL-C 濃度が有意に低下し、総コレステロール/HDL-C 比も低下した(23)。前駆タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシ

9(PCSK9)は、LDL 受容体に結合することによりその分解を促進し、LDL-C 値を上昇させる。上記 RCT 試験において、n-6 PUFA 食による介入は血清 PCSK9 濃度を有意に低下させたことから、n-6 PUFA による LDL-C 濃度の低下が PCSK9 低下を介している可能性が考えられた。さらに n-6 PUFA 食は血清中の Lathosterol/cholesterol 比を減少させ、コレステロール生合成を低下させている可能性も示唆していた。脂質異常症ではない肥満小児を対象とした 1 年間の食事・身体活動介入研究において、介入後の血漿 n-6 PUFA 濃度およびアラキドン酸濃度が有意に増加し、血中中性脂肪濃度、総コレステロール濃度、LDL-C 濃度が有意に低下した(27)。

#### 7. 肥満、メタボリックシンドローム

成人: 内蔵脂肪性肥満の被験者に対し、n-6 PUFA を多く含む食事と SFA を多く含む食事(いずれも同一カロリー)で 10 週間介入した RCT 試験では、体脂肪量には食事介入の効果は現れなかったものの、肝臓脂肪量は n-6 PUFA 食を摂取すると有意に低下することがわかった(23)。19-84 歳健常成人を対象とした横断研究では、n-6 PUFA 摂取量増加(12.1 g/day 以上)がメタボリックシンドロームの危険率を 0.62 (0.45-0.84) ( $P$  for trend=0.024)に低下させる結果が得られたものの、n-6/n-3 比はメタボリックシンドロームを抑制することとは関連せず、n-6/n-3 比の増加(16.4 以上)はウエスト周囲径の増加リスクを 1.51 (1.14-2.00) ( $P$  for trend=0.003)に高

めることが認められた(30)。食事に含まれる脂肪酸の種類がエネルギー消費量に及ぼす影響も15名の健常人男性を対象としたRCT試験で調べられているが、リノール酸摂取とエネルギー消費量との間に関連性は認められていない(31)(16029 Jones PJH)。一方、血漿中の脂肪酸濃度とメタボリックシンドロームとの関連性については、2つの研究で調べられており、台湾人を対象としたケースコントロール研究において(32)、血漿 n-6 PUFA 濃度が総脂肪酸量の34.4%以上になるとメタボリックシンドローム発症リスクが0.64(0.42-0.97)(P for trend<0.0001)に、6.4年間にわたる別のコホート研究(33)では、血清 n-6 PUFA 濃度がメタボリックシンドロームを発症しなかった被験者では0.46 mmol/100 mmol 増加していたのに対し、発症した被験者では2.08 mmol/100 mmol 低下していることが示され、血清中の n-6 PUFA 濃度の変化とメタボリックシンドローム発症リスクが関連していることが示されている。脂肪組織中の脂肪酸濃度と体重、ウエスト周囲系、BMIで補正したウエスト周囲系の関連性についても調べられているが、n-6 PUFA との関係は男女で逆の相関性を示していた(34)。

妊婦および母子：健常妊婦を対象としたスウェーデンでの横断研究では、妊婦の体重変化と n-6 PUFA 摂取量には相関性は認められていない(35)。

## 8.がん

大腸がん：2012年に報告されたシステマティ

ックレビュー(36)では、2つのコホート研究、4つのケースコントロール研究における、アラキドン酸摂取(中央値0.008-0.15 g/day, 0.04 - 0.07%)と大腸がんの関連性についてまとめられている。これらのうち2つの研究でアラキドン酸摂取の第3分位と第4分位において大腸がんリスクが増加する(P for trend=0.03 or 0.001)ことを示している。さらに7つのケースコントロール研究、3つの横断研究のうち5つの研究で血中アラキドン酸濃度と大腸がんが関連することを示しており、Kurikiらは赤血球のアラキドン酸濃度の最高分位で大腸がんリスクが減少する(P for trend<0.05)ことを報告している。このようにアラキドン酸摂取の大腸がんリスクへの影響は、アラキドン酸暴露量の評価方法によって結果が異なっている。一方、別のケースコントロール研究において、食物繊維摂取量が18.6 g/day 以下の場合、n-6 PUFA 摂取量20.21 g/day で大腸がん発症リスクが0.69(0.51 - 0.94)(P for trend=0.011)に低下すること(37)、9.3年間にわたるコホート研究(JPHC)において大腸がんの部位別リスクについて検討した結果、男性の近位大腸がんリスクのみが n-6 PUFA 摂取量 11.97 g/day で0.46(0.21-0.99)(P for trend=0.04)に低下することが報告されている(38)。さらに、大腸がんを切除した患者を対象とした4年間にわたる大阪府成人病センターの追跡調査では、リノール酸摂取量11.3-20.7 g/day において男性の大腸がん再発リスクが0.42(0.19-0.89)(P for trend=0.02)に低下することが示されている(39)。



結腸直腸がん: 1件のコホート研究および2件のケースコントロール研究結果によると、リノール酸摂取量が4 en%で結腸直腸がんリスクが1.2 (1.07-1.36) ( $P < 0.001$ )に増加し(40)、アラキドン酸については0.05 g/dayで発症リスクを1.44 (1.05-1.98)に増加した ( $P = 0.03$ )(41)。この研究ではn-6/n-3比についても調べられており、n-6 PUFAが6.00 g/day、n-3 PUFAが1.06 g/dayにおいてリスクが1.52 (1.00-2.32)に増加した( $P = 0.19$ )。また、血清n-6 PUFA濃度 (58.6-62.8%)およびリノール酸濃度 (54.1%以上)で結腸直腸腺腫リスクがそれぞれ1.55 (1.08-2.23) ( $P = 0.006$ )、1.65 (1.15-2.38) ( $P = 0.007$ )と有意に高くなることも報告されている(42)(13008 Pot GK)。一方、6-9年間にわたる2件のコホート研究で、結腸直腸がんリスクとn-6 PUFA摂取量には関連性はないと報告している(38, 43)。

その他の消化器系のがん: コホート研究において膵臓がんとはn-6 PUFA摂取量に関連性がないことが報告されている(44)。胃腺癌を対象としたケースコントロール研究において、血漿リン脂質中の脂肪酸組成がオレイン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸、 $\alpha$ -リノレン酸が多いと胃腺癌リスクが高まるが、リノール酸/ $\alpha$ -リノレン酸比が高くなると(100.87-127.04以上)、0.56 (0.35-0.92)に有意( $P$  for trend=0.002)に低下することが報告されている(45)。

前立腺がん: 2012年に報告されたシステマティックレビュー(36)では、アラキドン酸摂取量と前立腺がんの関連性は見出されていない。最近5年間においてn-6 PUFA摂取量と前立腺がんリスクを直接調べている研究は報告されていないが、ケースコントロール研究においてn-6/n-3比が高くなると、白人男性の前立腺がんの発症リスクが増加し、特にhigh grade前立腺がん発症リスクはn-6/n-3比が9.5-19.0になると3.55 (1.18-10.69)に有意( $P$  for trend=0.03)に増加した(46)。一方、アメリカ人を対象とした赤血球膜中の脂肪酸組成と前立腺がん発症との関連性を調べたケースコントロール研究では、白人男性においてのみn-3/n-6比が0.49以上になると前立腺がん発症リスクが2.92 (1.01-8.47) ( $P$  for trend=0.04)に増加し、n-3 PUFAが前立腺がんを予防するという仮説と反対の結果になった(47)。その原因として被験者数が50名と少なかったことをあげている。2年以内に前立腺がんと診断された未治療の男性を対象とした食事介入試験では、西洋食群(PFC=30:40:30)に対し低脂肪食群(PFC=30:15:55)では血清リノール酸濃度を3.8 mmol/Lから3.0 mmol/Lに有意( $P = 0.01$ )に低下し、これら患者由来の血清がLNCaP培養細胞増殖に及ぼす影響を調べたバイオアッセイでは、西洋食群では2.4%の増殖抑制効果であったが、低脂肪食群では16.0% ( $P = 0.006$ )の抑制効果が認められた(48)。

乳がん: 2012年に報告されたシステマティック

クレビュー(36)では、1つのコホート研究と3つのケースコントロール研究においてアラキドン酸摂取と乳がんリスクとの間に関連性は認められておらず、その他の研究でも血中アラキドン酸濃度や組織中アラキドン酸濃度と乳がんリスクの関係は明らかではないとされている。同様の結果がケールコントロール研究からも示されている(49)。

一方、n-6 PUFA 摂取量と閉経前後の乳がん発症リスクを調べたケースコントロール研究では、閉経前女性の n-6 PUFA 摂取量増加(4.09 g/day 以上)が乳がん発症リスクを 1.65 (1.02-2.68)(P for trend=0.04)に高めることを示している(50)。7年間以上にわたるコホート研究では他の脂肪酸との関連性についても調べられており、EPA および DHA 摂取量低下を伴う n-6 PUFA 摂取量の増加は乳がんの発症リスクを高めることが報告されている(51)。すなわち、n-3PUFA (0.10 g/day 以上)、n-6 PUFA (5.24 g/day 以下)のリスクを 1 とした場合、n-3 PUFA (0.045 g/day 以下)、n-6 PUFA (7.28 g/day 以上)のリスクは 2.06(1.27-3.34)(P for trend=0.008)に増加した。さらに浸潤性乳がん患者を対象としたケースコントロール研究では、リノール酸摂取量が高く(17.4 g/day 以上)、かつ 5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク(ALOX5AP)-4900A>G に AA 変異があると、GA および GG 型に比べ乳がんリスクが 1.8 (1.2-2.9)(P=0.03)に高まること示されている(52)。以上のように、n-6 PUFA と乳がんリスクに関しては、他の脂肪酸との関係や遺伝子多型、閉経前後によって変化すること

が示されている。

卵巣がん:卵巣がん患者を対象としたケースコントロール研究で、n-6 PUFA 摂取量の増加(10.3 g/day)は卵巣がんリスクを 0.77 (0.61 - 0.97)(P for trend=0.04)に低減したが、n-6 PUFA そのものの摂取量ではなく、どの食物から摂取したかに大きく依存することが報告された(53)。

## 9.炎症性疾患

死亡:49歳以上の女性を対象とした15年間以上のコホート研究では、冠動脈疾患やがん以外の炎症性疾患による死亡リスクと n-6 PUFA 消費量の関連性は見いだされていない(54)。しかし、血液透析患者では n-6/n-3 摂食比率の増加が6年生存率を 0.30 (0.09 - 0.99)(P for trend=0.06)低下させる可能性があることが示されている(55)。

潰瘍性大腸炎:2011年のシステマティックレビュー(56)において、脂肪摂取量と潰瘍性大腸炎の関連性を調べた研究が7件あり、5件では総脂肪摂取量増加が潰瘍性大腸炎リスクを高めるとしている(OR 1.13-4.1)。他の2件では有意差は認められていない。3件の研究では n-6 PUFA と潰瘍性大腸炎リスクが有意に関連する(OR 1.62-2.31)としているが、有意差は認められていない。一方、2009年と2010年に発表された2件のケースコントロール研究では、リノール酸摂取量増加(男性 14.9 - 35.4、女性 12.6-37.5 g/day 以上)

が潰瘍性大腸炎発症リスクを 2.49 (1.23-5.07)(P for trend=0.02)に高めること(57)や、脂肪組織中アラキドン酸濃度の増加(0.41 - 0.47% fatty acid 以上)が男性での発症リスクを 3.43 (1.27-9.24)(P=0.0001)に高めることが報告された(58)。

クローン病:2011 年のシステマティックレビューにおいて、脂肪摂取量の増加がクローン病リスクを高める報告が 2 件あるが、関連性が認められないとする研究結果も 1 件あることが示されている(56)。n-6 PUFA 摂取がクローン病リスクを増加する報告が 2 件あり、そのうち 1 つは有意なものであった。2009 年に発表されたケースコントロール研究では、n-6 PUFA が TNF $\alpha$ -857(CC/TT)変異と相乗的にクローン病発症リスクを高めることが示されている(59)。

膝滑膜炎:血漿中アラキドン酸濃度が 11.9-17.7%mol 以上になると膝滑膜炎リスクが 2.8 (1.2-6.4)(P for trend=0.01)に増加することが報告されている(60)。

喘息:妊娠中に摂取する脂肪酸組成と小児喘息に関する研究は最近 5 年間で 3 件報告されており、大阪およびフィンランドでの研究においては妊婦の n-6 PUFA 摂取量と 16 - 24 ヶ月齢あるいは 5 歳の乳幼児の喘鳴との関連性はないとされている(61, 62)。一方、妊娠 8 ヶ月におけるアラキドン酸摂取量を少なくすると 5 歳児の喘息発症リスクを 0.52 (0.32-0.84)(P for trend=0.025)に低下できる

との海外の報告もある(63)。6-15 歳の児童・生徒を対象とした沖縄での試験では、喘息と脂肪酸摂取の関連性は見いだされていないものの、喘鳴については n-6 PUFA 摂取量 13.6 g/day 以上あるいはリノール酸摂取量 14.9 g/day 以上でリスクが 1.19 (1.04-1.35)および 1.20 (1.06-1.37)と、有意に増加(いずれも P for trend=0.02)することが報告されている(11694 Miyake Y)。平均 40 歳の喘息患者を対象とした横断研究では、n-6/n-3 比が 8.11 を超えると喘息悪化リスクを 3.69 (1.37-9.94)(P for trend=0.009)に高めることが報告されている(64)。

湿疹、アトピー性皮膚炎:2009 年のメタアナリシス(65)において、n-6 PUFA 摂取量と湿疹、アトピー性皮膚炎の関連性については 2 件の報告があり、いずれも n-6 PUFA に有意な予防効果はないとされている(0.80, 95%CI 0.56-1.16)。一方、2008 年と 2009 年の研究結果について実施した 2010 年のメタアナリシス(66)では 4 件の研究を解析し、n-6 PUFA 摂取量増加により、有意ではないがアトピー性湿疹のリスクは低下することを示している(0.80, 95%CI 0.56-1.16)。最近 5 年間に妊婦の脂肪酸摂取と生まれた子どもの湿疹発症リスクの関係について 3 件の報告があり、そのうち大阪とフィンランドで実施された 2 件は n-6 PUFA 摂取量とアトピー性湿疹との関連性はないとしている(62, 67)。しかし、大阪で実施された別の研究では、妊婦の n-6 PUFA 摂取量(14.4 g/day 以上)およびリノール酸摂取量(13.8 g/day 以上)が多くなると 16

- 24 ヶ月齢の乳幼児の湿疹発症リスクがそれぞれ 2.25 (1.13-4.54)および 2.11 (1.06 - 4.26)に増加する(P for trend=0.01 および 0.03)結果になっている(61)。6-15歳の児童・生徒を対象とした沖縄での試験でも、n-6 PUFA 摂取量(13.5 g/day 以上)およびリノール酸摂取量(13.3 g/day 以上)が多くなると湿疹発症リスクがそれぞれ 1.26 (1.07-1.48)および 1.27 (1.08-1.49)に増加する(いずれも P for trend=0.01)結果になっている(68)。この研究ではアラキドン酸摂取量の増加(0.14 g/day 以上)は湿疹発症リスクを 0.80 (0.68-0.94)に低下させた(P for trend=0.0008)。一方、妊娠中の血漿リン脂質の脂肪酸組成と生まれた子どもの6-7歳時における湿疹との関連性を調べた研究では、妊婦の n-6/n-3 比が高い(1.92 - 2.24)と、湿疹発症リスクを 0.72 (0.51 - 1.00)(P for trend=0.012)に低下することが示されている(69)。

鼻炎:鼻炎に関しては最近 5 年間に 3 件の報告があった。妊婦を対象とした沖縄での横断研究では、妊婦の鼻炎発症と n-6 PUFA の関連性は見いだされなかった(70)。一方、妊婦の n-6/n-3 脂肪酸摂取比が 1.01 以上になると生まれた子どもの 5 歳時でのアレルギー性鼻炎発症リスクが 1.37 (1.07 - 1.77)(P for trend<0.05)に増加すると報告されている(62)。しかし、6-15 歳の児童・生徒を対象とした沖縄での試験では、アラキドン酸 0.14 g/day 以上の摂取が鼻炎発症リスクを 0.83 (0.72 - 0.97)(P for trend=0.03)に低下することが示されている(68)。

アレルギー性疾患の重症度:2009 年のメタアナリシス(65)において、SCORAD によるアトピー性皮膚炎/湿疹の重症度と脂肪酸摂取の関連性については 3 件の報告があるとしている。そのうち、Van Gool らは n-6 PUFA 摂食量を増加させると SCORAD が改善することを認めた。

慢性炎症マーカー:2009 年のシステマティックレビュー(65)において、Van Gool らは 1 歳時の平均総 IgE 濃度は、n-6 PUFA 摂取量を増加しても変化しない(P=0.24)こと、Kitz らはアトピー患者の n-6 PUFA 摂取量を増加させると、IgE 濃度を有意に低下させる(P<0.01)ことを示している。アトピー患者以外ではこの効果は認められなかった。リノール酸摂取量と小児以外の健常人における慢性炎症マーカーを調べた 15 件の RCT 研究のシステマティックレビュー(71)によると、血中の CRP、フィブリノーゲン、PAI-1、サイトカイン、sVCAM、TNF  $\alpha$  との間には関連性は認められなかった。リノール酸摂取量が多いと尿中への PGE2 の排泄量が多く、2,3-dinor-TXB2 の排泄量が少ないことが報告されている。Tetranorprostanedioic acid の排泄量が増加したとする報告も 1 件あった。しかし、これらの著者らは炎症が増加したためであるとは結論づけていない。内蔵脂肪性肥満の被験者に対し、n-6 PUFA を多く含む食事と SFA を多く含む食事(いずれも同一カロリー)で 10 週間介入した RCT 試験では、n-6 PUFA 食を摂取すると血清中 TNF