

受容体 2 および IL-1 受容体阻害剤濃度が低下することが示され(23)、n-6 PUFA の抗炎症作用を示唆する結果となっていた。最近 5 年間に報告された事例では、健常男性において LPS 刺激による IL6 産生へのリノール酸摂取の影響はないとし(72)、一方カリフォルニアで血液透析患者を対象とした試験では n-6/n-3 摂取比が 1 増加するごとに、血清 CRP が 0.55 mg/L ずつ上昇することが示されている(55)。COPD 患者を対象とした横断研究でも、アラキドン酸摂取量が 0.18 g/day 以上になると、IL-6 が 1.004 pg/mL 以上になるリスクが 1.96 (1.05-3.64)、CRP が 0.37 mg/L 以上になるリスクが 1.95 (1.03-3.66)に増加することが示されている(73)。乳がん生存者を対象とした試験でも n-6 PUFA 摂取量が多くなると CRP 濃度が高く疲労しやすいことが報告されている(74)。2 件の介入試験があり、肥満男性においてマーガリン食がバター食に比べ血漿中の IL-6、TNF  $\alpha$ 、soluble TNF 受容体 I および II、sVCAM-1 濃度を有意に低下すること(75)、一方、慢性頭痛患者においてはリノール酸摂取量を 2.42 en%以下にすると生物活性がある酸化型リノール酸代謝物の血中濃度を有意に低下させることが示されている(76)。以上のように、n-6 PUFA とアレルギー感受性の関係は疾患状態に影響を受ける傾向があるかもしれない。

#### 10. 骨折、骨密度

骨折：24 年間におよぶ Nurses' Health Study コホート研究において、リノール酸摂

取量(12.1 g/day)は女性の股関節部骨折リスクを 0.81 (0.67 - 0.98) (P for trend=0.04)に低下することが示された(77)。男性では関連性は認められなかった。しかし、閉経後女性を対象とした米国でのコホート研究では股関節部骨折との関連性は認められなかった(78)。この研究ではあらゆる部位の骨折リスクが n-6 PUFA 摂取量 6.94-28.33 en%以上で 0.94 (0.8-0.98)に低下(P for trend=0.009)することが示された。65 歳以上あるいは平均 75 歳の高齢者を対象とした 10 - 12 年間におよびコホート研究では股関節部骨折と n-6 PUFA の関連性はないとされている(79, 80)。男性の股関節部骨折はアラキドン酸摂取で有意に低下することも示されている(81)。

骨密度：平均 75 歳の高齢者を対象としたコホート研究で、EPA と DHA 摂取量が多い(0.14 g/day 以上)場合、アラキドン酸摂取(0.161 g/day)が BMD 値を高める(P for trend=0.02)ことが示された(81)。妊娠中の血漿 PC 中の脂肪酸組成において n-6 PUFA 濃度が高いと 4 歳の小児の骨密度が高くなることが示されている(41)。

#### 11. 身体活動能力

イタリアでの 3 年間のコホート研究で、n-6/n-3 比が高くなると身体活動能力や歩行速度が低下するリスクが高まることが示されている(82)。

#### 12. 加齢性黄斑変性

2 つのコホート研究(83, 84)においては加齢

性黄斑変性発症と n-6 PUFA 摂取量との関連性は見いだされていないが、Stage 1 から Stage 5 までの加齢性黄斑変性患者を対象としたケースコントロール研究では、n-6/n-3 PUFA 摂取比の減少が加齢性黄斑変性発症リスクを低減させることが示されている(85)。n-3 PUFA は発症リスクを低下させることが別の研究(84)で示されており、n-3 PUFA 摂取量の影響が大きいと考えられる。

### 13. 抑うつ、精神疾患

抑うつ: 14 件の研究のメタアナリシス(86)の結果、血中のアラキドン酸および n-6 PUFA 濃度と中等度抑うつには関連性は認められなかった( $P=0.95$ ,  $P=0.94$ )。また、大うつ病性障害患者においてアラキドン酸および n-6 PUFA 濃度の増加も認められなかった。中年フィンランド人男性を対象とした 18 年間のコホート研究でも、血清中の n-6 PUFA 濃度、リノール酸濃度、n-6/n-3 濃度比と重度抑うつの関連性は認められていない(87)。一方、別のコホート研究ではリノール酸摂取量の増加(8.70 g/day 以上)は男性における重度抑うつ発症リスクを 1.64 (1.06-2.54)( $P$  for trend=0.001)に増加させることが報告された(88)。同様に、リノール酸摂取量が 5g 増加するごとに発症リスクが 1.33 (1.10 - 1.61)( $P=0.003$ )に増加するとの報告もある(89)。ケースコントロール研究において、反復性うつ病患者の血漿中のリノール酸および n-6 PUFA 濃度が有意( $P<0.001$ )に高く、赤血球中のアラキドン酸および n-6 PUFA 濃度が有意( $P<0.001$ )に低いことも示されて

いる(90)。

精神疾患: 11 年間の女性を対象としたコホート研究において、n-6 PUFA 摂取量が 0.6 g/day MJ 以上になると中等度精神病様症状を 0.88 (0.83-0.94)、高度精神病様症状を 0.67 (0.55-0.82)に低下させることが認められている(91)。一方、イヌイットを対象としたケースコントロール研究では、重度精神的苦痛と赤血球中の n-6 PUFA 濃度との関連性は認められなかった(92)。

### パーキンソン病

パーキンソン病患者を対象とした西日本でのケースコントロール研究(93)において、アラキドン酸摂取量が多い(0.171 g/day 以上)と発症リスクが 2.09 (1.21-3.64)に増加することがわかった( $P$  for trend=0.008)。n-6 PUFA およびリノール酸との関連性は認められなかった。

### 認知機能障害

70-89 歳の高齢者を対象としたケースコントロール研究において、n-6 PUFA 摂取量が 10.09 g/day 以上になると軽度認知機能障害発症リスクが 0.38 (0.24-0.59)( $P$  for trend=0.0001)に、リノール酸摂取量が 9.94 g/day 以上になると同リスクが 0.37 (0.23 - 0.58)( $P$  for trend<0.0001)になることが示された(94)。

### 多動性障害

2012 年に報告されたレビュー(95)において、

2 件の介入研究で n-3/n-6 PUFA 摂取がプラセボよりも ADHD を改善することが示されている(2.15 95%CI 1.04-4.62)。しかし、保護者および教師によって評価された ADHD、不注意、活動亢進／衝撃性については有意な差は認められなかった。

#### 14. 歯周病

75 歳の男女を対象とした 3 年間にわたる新潟でのコホート研究において、n-6/n-3 が 5.67 以上の場合、歯周病発症リスクが 1.29 (1.10-1.51) (P for trend<0.05)に増加することがわかった(96)。

#### 15. 慢性腎疾患

50 歳以上を対象としたコホート研究において、n-6 PUFA 摂取量と慢性腎疾患発症リスクとの関連性は認められなかった(97)。

#### 16. 呼吸器疾患

急性肺障害／急性呼吸窮迫症候群患者を対象とした 3 件の RCT 研究の 2008 年でのメタアナリシス(98)の結果、EPA(4.9 - 6.9 g/day)+ $\gamma$ リノレン酸(4.6-5.8 g/day)は死亡リスク(OR0.40, 95%CI 0.24-0.68, P=0.001)、多臓器不全(OR0.17, 95%CI 0.08 - 0.34, p<0.0001)、機械による人工呼吸時間(SMD0.56, 95%CI 0.32- 0.79, P<0.0001)、ICU 滞在(SMD0.51, 95%CI 0.27 - 0.74, P<0.0001)を低下した。50-75 歳を対象とした国内のケースコントロール研究において、n-6 PUFA が 0.46-0.62 g/day 以上(摂取量の数値がおかしい)になると COPD 発症リス

クが 0.62 に低下 (P for trend=0.002)し、0.47 -0.63 g/day 以上になると呼吸困難発症リスクが 0.52 (0.32 - 0.83)に低下した(P for trend=0.021)が、いずれも補正によりカットポイントを設定できなくなった(99)。

#### 17. 白血球テロメア長

Nurses' Health Study の横断研究(100)において、リノール酸摂取量が 8.8 g/day 以上で白血球テロメア長の Z score が 0.32 低下した (P for trend=0.05)。

#### 18. 腹壁破裂

妊娠中期の妊婦を対象としたケースコントロール研究において(101)、リノール酸摂取量が 15.91 g/day 以上になると腹壁破裂のリスクが 1.72 (1.08-2.74)に増加した(P=0.02)。

#### 19. 乳児・小児の成長と妊婦の脂肪酸

妊娠 15 週目から授乳 4 ヶ月目まで食事介入した RCT 試験において、乳児の体重、身長、BMI、頭部周囲径、SFT、脂肪重量への食事介入の影響は認められなかった(102)。一方、妊娠中の血漿 n-6 PUFA 濃度の増加が小児の脂肪組織増加を促進するとの報告があり、妊娠 29 週目の血漿 n-6 PUFA 濃度およびリノール酸濃度が 37.7 および 28.5%以上だと、生まれた子どもの 3 歳時での BMI の Z score が 0.16 (0.02-0.30)および 0.14 (0.00-0.28)に増加することが示されている(103)。さらに妊娠中の血漿 n-6 PUFA 濃度と生まれた子どもの 4 および 6 歳時での体脂肪量とに回帰係数 0.15 および 0.17 の正の相関性

( $P=0.009$  および  $0.003$ )も認められている (104)。

#### 参考文献

1. Czernichow S, Thomas D, Bruckert E. n-6 Fatty acids and cardiovascular health: a review of the evidence for dietary intake recommendations. *Br J Nutr.* 2010;104(6):788-96.
2. Harris WS. Linoleic acid and coronary heart disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2008;79(3-5):169-71.
3. Vedtofte MS, Jakobsen MU, Lauritzen L, Heitmann BL. The role of essential fatty acids in the control of coronary heart disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(6):592-6.
4. 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.
5. 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.
6. Chiuve SE, Rimm EB, Sandhu RK, Bernstein AM, Rexrode KM, Manson JE, et al. Dietary fat quality and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(3):498-507.
7. Levitan EB, Wolk A, Hakansson N, Mittleman MA. alpha-Linolenic acid, linoleic acid and heart failure in women. *Br J Nutr.* 2012;108(7):1300-6.
8. Vedtofte MS, Jakobsen MU, Lauritzen L, Heitmann BL. Dietary alpha-linolenic acid, linoleic acid, and n-3 long-chain PUFA and risk of ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(4):1097-103.
9. Virtanen JK, Mozaffarian D, Chiuve SE, Rimm EB. Fish consumption and risk of major chronic disease in men. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1618-25.
10. de Goede J, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Verschuren WM. Linoleic acid intake, plasma cholesterol and 10-year incidence of CHD in 20,000 middle-aged men and women in the Netherlands. *Br J Nutr.* 2012;107(7):1070-6.
11. Khaw KT, Friesen MD, Riboli E, Luben R, Wareham N. Plasma

- phospholipid fatty acid concentration and incident coronary heart disease in men and women: the EPIC-Norfolk prospective study. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001255.
12. Tokede OA, Petrone AB, Hanson NQ, Tsai MY, Weir NA, Glynn RJ, et al. Plasma phospholipid trans fatty acids and risk of heart failure. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):698-705.
  13. Martinelli N, Girelli D, Malerba G, Guarini P, Illig T, Trabetti E, et al. FADS genotypes and desaturase activity estimated by the ratio of arachidonic acid to linoleic acid are associated with inflammation and coronary artery disease. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(4):941-9.
  14. Mahe G, Ronziere T, Laviolle B, Golfier V, Cochery T, De Bray JM, et al. An unfavorable dietary pattern is associated with symptomatic ischemic stroke and carotid atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2010;52(1):62-8.
  15. Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Dietary fats and dietary cholesterol and risk of stroke in women. *Atherosclerosis.* 2012;221(1):282-6.
  16. O'Sullivan TA, Bremner AP, Beilin LJ, Ambrosini GL, Mori TA, Huang RC, et al. Polyunsaturated fatty acid intake and blood pressure in adolescents. *J Hum Hypertens.* 2012;26(3):178-87.
  17. West SG, Krick AL, Klein LC, Zhao G, Wojtowicz TF, McGuinness M, et al. Effects of diets high in walnuts and flax oil on hemodynamic responses to stress and vascular endothelial function. *J Am Coll Nutr.* 2010;29(6):595-603.
  18. Kaikkonen JE, Jula A, Mikkila V, Viikari JS, Moilanen T, Nikkari T, et al. Childhood serum cholesterol ester fatty acids are associated with blood pressure 27 y later in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1422-31.
  19. Brostow DP, Odegaard AO, Koh WP, Duval S, Gross MD, Yuan JM, et al. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):520-6.
  20. Sartorelli DS, Damiao R, Chaim R, Hirai A, Gimeno SG, Ferreira SR. Dietary omega-3 fatty acid and omega-3: omega-6 fatty acid ratio predict improvement in glucose disturbances in Japanese Brazilians. *Nutrition.* 2010;26(2):184-91.
  21. Patel PS, Sharp SJ, Jansen E, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, et al. Fatty acids measured in plasma and

- erythrocyte-membrane phospholipids and derived by food-frequency questionnaire and the risk of new-onset type 2 diabetes: a pilot study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk cohort. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1214-22.
22. Iggman D, Arnlov J, Vessby B, Cederholm T, Sjogren P, Riserus U. Adipose tissue fatty acids and insulin sensitivity in elderly men. *Diabetologia.* 2010;53(5):850-7.
  23. Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, Dahlman I, Johansson L, Persson L, et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(5):1003-12.
  24. Chen X, Scholl TO, Leskiw M, Savaille J, Stein TP. Differences in maternal circulating fatty acid composition and dietary fat intake in women with gestational diabetes mellitus or mild gestational hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2010;33(9):2049-54.
  25. Miller MR, Yin X, Seifert J, Clare-Salzler M, Eisenbarth GS, Rewers M, et al. Erythrocyte membrane omega-3 fatty acid levels and omega-3 fatty acid intake are not associated with conversion to type 1 diabetes in children with islet autoimmunity: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Pediatr Diabetes.* 2011;12(8):669-75.
  26. Virtanen SM, Niinisto S, Nevalainen J, Salminen I, Takkinen HM, Kaaria S, et al. Serum fatty acids and risk of advanced beta-cell autoimmunity: a nested case-control study among children with HLA-conferred susceptibility to type I diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(8):792-9.
  27. Verduci E, Radaelli G, Salvioni M, Riva E, Giovannini M. Plasma long-chain fatty acids profile and metabolic outcomes in normolipidaemic obese children after one-year nutritional intervention. *Acta Paediatr.* 2011;100(4):585-9.
  28. Sala-Vila A, Cofan M, Perez-Heras A, Nunez I, Gilabert R, Junyent M, et al. Fatty acids in serum phospholipids and carotid intima-media thickness in Spanish subjects with primary dyslipidemia. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(1):186-93.
  29. Naqvi AZ, Davis RB, Mukamal KJ. Dietary fatty acids and peripheral artery disease in adults. *Atherosclerosis.* 2012;222(2):545-50.
  30. Mirmiran P, Hosseinpour-Niazi S,

- Naderi Z, Bahadoran Z, Sadeghi M, Azizi F. Association between interaction and ratio of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid and the metabolic syndrome in adults. *Nutrition*. 2012;28(9):856-63.
31. Jones PJ, Jew S, AbuMweis S. The effect of dietary oleic, linoleic, and linolenic acids on fat oxidation and energy expenditure in healthy men. *Metabolism*. 2008;57(9):1198-203.
32. Chien KL, Chao CL, Kuo CH, Lin HJ, Liu PH, Chen PR, et al. Plasma fatty acids and the risk of metabolic syndrome in ethnic Chinese adults in Taiwan. *Lipids Health Dis*. 2011;10:33.
33. Vanhala M, Saltevo J, Soininen P, Kautiainen H, Kangas AJ, Ala-Korpela M, et al. Serum omega-6 polyunsaturated fatty acids and the metabolic syndrome: a longitudinal population-based cohort study. *Am J Epidemiol*. 2012;176(3):253-60.
34. Dahm CC, Gorst-Rasmussen A, Jakobsen MU, Schmidt EB, Tjonneland A, Sorensen TI, et al. Adipose tissue fatty acid patterns and changes in anthropometry: a cohort study. *PLoS One*. 2011;6(7):e22587.
35. Lof M, Hilakivi-Clarke L, Sandin SS, de Assis S, Yu W, Weiderpass E. Dietary fat intake and gestational weight gain in relation to estradiol and progesterone plasma levels during pregnancy: a longitudinal study in Swedish women. *BMC Womens Health*. 2009;9:10.
36. Sakai M, Kakutani S, Horikawa C, Tokuda H, Kawashima H, Shibata H, et al. Arachidonic acid and cancer risk: a systematic review of observational studies. *BMC Cancer*. 2012;12:606.
37. Kato I, Majumdar AP, Land SJ, Barnholtz-Sloan JS, Severson RK. Dietary fatty acids, luminal modifiers, and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2010;127(4):942-51.
38. Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, et al. Intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and development of colorectal cancer by subsite: Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer*. 2011;129(7):1718-29.
39. Nakamura T, Ishikawa H, Takeyama I, Kawano A, Ishiguro S, Otani T, et al. Excessive fat restriction might promote the recurrence of colorectal tumors. *Nutr Cancer*. 2010;62(2):154-63.
40. Turati F, Edefonti V, Bravi F, Ferraroni M, Talamini R, Giacosa A,

- et al. Adherence to the European food safety authority's dietary recommendations and colorectal cancer risk. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(4):517-22.
41. Harvey N, Dhanwal D, Robinson S, Kim M, Inskip H, Godfrey K, et al. Does maternal long chain polyunsaturated fatty acid status in pregnancy influence the bone health of children? The Southampton Women's Survey. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2359-67.
42. Pot GK, Geelen A, van Heijningen EM, Siezen CL, van Kranen HJ, Kampman E. Opposing associations of serum n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids with colorectal adenoma risk: an endoscopy-based case-control study. *Int J Cancer.* 2008;123(8):1974-7.
43. Daniel CR, McCullough ML, Patel RC, Jacobs EJ, Flanders WD, Thun MJ, et al. Dietary intake of omega-6 and omega-3 fatty acids and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of U.S. men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(2):516-25.
44. Heinen MM, Verhage BA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Meat and fat intake and pancreatic cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer.* 2009;125(5):1118-26.
45. Chajes V, Jenab M, Romieu I, Ferrari P, Dahm CC, Overvad K, et al. Plasma phospholipid fatty acid concentrations and risk of gastric adenocarcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Am J Clin Nutr.* 2011;94(5):1304-13.
46. Williams CD, Whitley BM, Hoyo C, Grant DJ, Iraggi JD, Newman KA, et al. A high ratio of dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of prostate cancer. *Nutr Res.* 2011;31(1):1-8.
47. Park SY, Wilkens LR, Henning SM, Le Marchand L, Gao K, Goodman MT, et al. Circulating fatty acids and prostate cancer risk in a nested case-control study: the Multiethnic Cohort. *Cancer Causes Control.* 2009;20(2):211-23.
48. Aronson WJ, Barnard RJ, Freedland SJ, Henning S, Elashoff D, Jardack PM, et al. Growth inhibitory effect of low fat diet on prostate cancer cells: results of a prospective, randomized dietary intervention trial in men with prostate cancer. *J Urol.* 2010;183(1):345-50.
49. Sulaiman S, Shahril MR, Shaharudin



- SH, Emran NA, Muhammad R, Ismail F, et al. Fat intake and its relationship with pre- and post-menopausal breast cancer risk: a case-control study in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(9):2167-78.
50. Chajes V, Torres-Mejia G, Biessy C, Ortega-Olvera C, Angeles-Llerenas A, Ferrari P, et al. omega-3 and omega-6 Polyunsaturated fatty acid intakes and the risk of breast cancer in Mexican women: impact of obesity status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(2):319-26.
51. Murff HJ, Shu XO, Li H, Yang G, Wu X, Cai H, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and breast cancer risk in Chinese women: a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2011;128(6):1434-41.
52. Wang J, John EM, Ingles SA. 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase-activating protein gene polymorphisms, dietary linoleic acid, and risk for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(10):2748-54.
53. Ibiebele TI, Nagle CM, Bain CJ, Webb PM. Intake of omega-3 and omega-6 fatty acids and risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control*. 2012;23(11):1775-83.
54. Gopinath B, Buyken AE, Flood VM, Empson M, Rochtchina E, Mitchell P. Consumption of polyunsaturated fatty acids, fish, and nuts and risk of inflammatory disease mortality. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(5):1073-9.
55. Noori N, Dukkipati R, Kovesdy CP, Sim JJ, Feroze U, Murali SB, et al. Dietary omega-3 fatty acid, ratio of omega-6 to omega-3 intake, inflammation, and survival in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(2):248-56.
56. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):563-73.
57. Tjønneland A, Overvad K, Bergmann MM, Nagel G, Linseisen J, Hallmans G, et al. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut*. 2009;58(12):1606-11.
58. de Silva PS, Olsen A, Christensen J, Schmidt EB, Overvaad K, Tjønneland A, et al. An association between dietary arachidonic acid, measured in adipose tissue, and ulcerative colitis. *Gastroenterology*.

- 2010;139(6):1912-7.
59. Guerreiro CS, Ferreira P, Tavares L, Santos PM, Neves M, Brito M, et al. Fatty acids, IL6, and TNFalpha polymorphisms: an example of nutrigenetics in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(9):2241-9.
  60. Baker KR, Matthan NR, Lichtenstein AH, Niu J, Guermazi A, Roemer F, et al. Association of plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with synovitis in the knee: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(5):382-7.
  61. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohfuji S, Hirota Y. Maternal fat consumption during pregnancy and risk of wheeze and eczema in Japanese infants aged 16-24 months: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Thorax.* 2009;64(9):815-21.
  62. Nwaru BI, Erkkola M, Lumia M, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Kaila M, et al. Maternal intake of fatty acids during pregnancy and allergies in the offspring. *Br J Nutr.* 2012;108(4):720-32.
  63. Lumia M, Luukkainen P, Tapanainen H, Kaila M, Erkkola M, Uusitalo L, et al. Dietary fatty acid composition during pregnancy and the risk of asthma in the offspring. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(8):827-35.
  64. Barros R, Moreira A, Fonseca J, Delgado L, Castel-Branco MG, Haahtela T, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and low ratio of n-6:n-3 PUFA are associated with decreased exhaled NO and improved asthma control. *Br J Nutr.* 2011;106(3):441-50.
  65. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2009;64(6):840-8.
  66. Batchelor JM, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2008 and 2009. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(8):823-7; quiz 7-8.
  67. Saito K, Yokoyama T, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, et al. Maternal meat and fat consumption during pregnancy and suspected atopic eczema in Japanese infants aged 3-4 months: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1 Pt 1):38-46.
  68. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Arakawa M. Polyunsaturated fatty acid intake and prevalence of eczema and rhinoconjunctivitis in Japanese

- children: the Ryukyus Child Health Study. *BMC Public Health*. 2011;11:358.
69. Notenboom ML, Mommers M, Jansen EH, Penders J, Thijs C. Maternal fatty acid status in pregnancy and childhood atopic manifestations: KOALA Birth Cohort Study. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(3):407-16.
70. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Dietary meat and fat intake and prevalence of rhinoconjunctivitis in pregnant Japanese women: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Nutr J*. 2012;11:19.
71. Johnson GH, Fritsche K. Effect of dietary linoleic acid on markers of inflammation in healthy persons: a systematic review of randomized controlled trials. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(7):1029-41, 41 e1-15.
72. Damsgaard CT, Lauritzen L, Calder PC, Kjaer TR, Frokiaer H. Reduced ex vivo interleukin-6 production by dietary fish oil is not modified by linoleic acid intake in healthy men. *J Nutr*. 2009;139(7):1410-4.
73. de Batlle J, Sauleda J, Balcells E, Gomez FP, Mendez M, Rodriguez E, et al. Association between Omega3 and Omega6 fatty acid intakes and serum inflammatory markers in COPD. *J Nutr Biochem*. 2012;23(7):817-21.
74. Alfano CM, Imayama I, Neuhouser ML, Kiecolt-Glaser JK, Smith AW, Meeske K, et al. Fatigue, inflammation, and omega-3 and omega-6 fatty acid intake among breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1280-7.
75. Masson CJ, Mensink RP. Exchanging saturated fatty acids for (n-6) polyunsaturated fatty acids in a mixed meal may decrease postprandial lipemia and markers of inflammation and endothelial activity in overweight men. *J Nutr*. 2011;141(5):816-21.
76. Ramsden CE, Ringel A, Feldstein AE, Taha AY, MacIntosh BA, Hibbeln JR, et al. Lowering dietary linoleic acid reduces bioactive oxidized linoleic acid metabolites in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2012;87(4-5):135-41.
77. Virtanen JK, Mozaffarian D, Willett WC, Feskanich D. Dietary intake of polyunsaturated fatty acids and risk of hip fracture in men and women. *Osteoporos Int*. 2012;23(11):2615-24.
78. 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.
79. Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, Schaefer EJ, Cupples LA, Tucker KL. Dietary intakes of arachidonic acid and alpha-linolenic acid are associated with reduced risk of hip fracture in older adults. *J Nutr.* 2011;141(6):1146-53.
80. Virtanen JK, Mozaffarian D, Cauley JA, Mukamal KJ, Robbins J, Siscovick DS. Fish consumption, bone mineral density, and risk of hip fracture among older adults: the cardiovascular health study. *J Bone Miner Res.* 2010;25(9):1972-9.
81. Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, Schaefer EJ, Cupples LA, Tucker KL. Protective effects of fish intake and interactive effects of long-chain polyunsaturated fatty acid intakes on hip bone mineral density in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(5):1142-51.
82. Abbatecola AM, Cherubini A, Guralnik JM, Andres Lacueva C, Ruggiero C, Maggio M, et al. Plasma polyunsaturated fatty acids and age-related physical performance decline. *Rejuvenation Res.* 2009;12(1):25-32.
83. Parekh N, Volland RP, Moeller SM, Blodi BA, Ritenbaugh C, Chappell RJ, et al. Association between dietary fat intake and age-related macular degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS): an ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(11):1483-93.
84. Tan JS, Wang JJ, Flood V, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(5):656-65.
85. Mance TC, Kovacevic D, Alpeza-Dunato Z, Stroligo MN, Brumini G. The role of omega6 to omega3 ratio in development and progression of age-related macular degeneration. *Coll Antropol.* 2011;35 Suppl 2:307-10.
86. Lin PY, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry.* 2010;68(2):140-7.
87. Ruusunen A, Virtanen JK, Lehto SM, Tolmunen T, Kauhanen J,

- Voutilainen S. Serum polyunsaturated fatty acids are not associated with the risk of severe depression in middle-aged Finnish men: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) study. *Eur J Nutr.* 2011;50(2):89-96.
88. Wolfe AR, Ogbonna EM, Lim S, Li Y, Zhang J. Dietary linoleic and oleic fatty acids in relation to severe depressed mood: 10 years follow-up of a national cohort. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(6):972-7.
89. Lucas M, Mirzaei F, O'Reilly EJ, Pan A, Willett WC, Kawachi I, et al. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of clinical depression in women: a 10-y prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(6):1337-43.
90. Assies J, Pouwer F, Lok A, Mocking RJ, Bockting CL, Visser I, et al. Plasma and erythrocyte fatty acid patterns in patients with recurrent depression: a matched case-control study. *PLoS One.* 2010;5(5):e10635.
91. Hedelin M, Lof M, Olsson M, Lewander T, Nilsson B, Hultman CM, et al. Dietary intake of fish, omega-3, omega-6 polyunsaturated fatty acids and vitamin D and the prevalence of psychotic-like symptoms in a cohort of 33,000 women from the general population. *BMC Psychiatry.* 2010;10:38.
92. Lucas M, Kirmayer LJ, Dery S, Dewailly E. Erythrocyte n-3 is inversely correlated with serious psychological distress among the Inuit: data from the Nunavik health survey. *J Am Coll Nutr.* 2010;29(3):211-21.
93. 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.
94. 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.
95. Gillies D, Sinn J, Lad SS, Leach MJ, Ross MJ. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD007986.
96. Iwasaki M, Taylor GW, Moynihan P, Yoshihara A, Muramatsu K, Watanabe R, et al. Dietary ratio of n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids

- and periodontal disease in community-based older Japanese: a 3-year follow-up study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011;85(2):107-12.
97. Gopinath B, Harris DC, Flood VM, Burlutsky G, Mitchell P. Consumption of long-chain n-3 PUFA, alpha-linolenic acid and fish is associated with the prevalence of chronic kidney disease. *Br J Nutr*. 2011;105(9):1361-8.
98. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, Singer P. The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2008;32(6):596-605.
99. Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Hiramatsu N, Mori M, Nishimura K. Dietary intake of isoflavones and polyunsaturated fatty acids associated with lung function, breathlessness and the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: possible protective effect of traditional Japanese diet. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(7):909-17.
100. Cassidy A, De Vivo I, Liu Y, Han J, Prescott J, Hunter DJ, et al. Associations between diet, lifestyle factors, and telomere length in women. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1273-80.
101. Weiss LA, Chambers CD, Gonzalez V, Hagey LR, Jones KL. The omega-6 fatty acid linoleic acid is associated with risk of gastroschisis: a novel dietary risk factor. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(4):803-7.
102. Hauner H, Much D, Vollhardt C, Brunner S, Schmid D, Sedlmeier EM, et al. Effect of reducing the n-6:n-3 long-chain PUFA ratio during pregnancy and lactation on infant adipose tissue growth within the first year of life: an open-label randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):383-94.
103. Donahue SM, Rifas-Shiman SL, Gold DR, Jouni ZE, Gillman MW, Oken E. Prenatal fatty acid status and child adiposity at age 3 y: results from a US pregnancy cohort. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(4):780-8.
104. Moon RJ, Harvey NC, Robinson SM, Ntani G, Davies JH, Inskip HM, et al. Maternal plasma polyunsaturated fatty acid status in late pregnancy is associated with offspring body composition in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):299-307.

#### 4. n-3系多価不飽和脂肪酸

佐藤眞一(千葉県衛生研究所)

n-3系多価不飽和脂肪酸が虚血性心疾患を予防するとの仮説は、1956年の英国病理学者シンクライアに始まる(Sinclair HM Lancet 1956;270:381-3)。グリーンランドのイヌイット(Bang HO Acta Med Scand 1972;192:85-94)およびデンマーク本土のイヌイットと白人(Dyerberg J Lancet 1978;2:117-9)の比較疫学研究により注目を集め、その機序についても検討されてきた(1)。

疫学研究も各所でなされ、2009年に48のRCTと41のコホート研究をまとめたCochraneの総説が出ている(The Chchrane Library2009, Issue 1)。結論は、「n-3系多価不飽和脂肪酸を、食事から、またはサプリメントとして摂取することが、虚血性心疾患やそのリスクを持つ者でも一般集団でも、全死亡や循環器疾患発症やがんを抑制するとする明確な証拠は無い。一方で、n-3系多価不飽和脂肪酸の摂取を止めろという証拠は無く、循環器疾患の予防効果を示すには今後さらに質の高い研究が必要である。魚介類由来か植物由来かにより、食事によるかサプリメントによるかにより、量により、ある

いは placeboの有無により、n-3系多価不飽和脂肪酸の効果が異なるとする明確な証拠は無い。」であった。この時点(2004年7月31日までに収集してきた資料)までのRCTは、追跡期間は6~11ヶ月が23、12~17ヶ月が16、24~47ヶ月が8、48ヶ月以上が1と短いものが多く、そのことが効果が出ていない理由かも知れないと考察している。48のうち44のRCTで死亡を見ているが、29のRCTでは死亡者は0であり、死亡者のあった15のRCTに限って解析すると、RRは0.87(95%信頼区間 0.73~1.03)であること、死亡を見ている3つのコホート研究のRRは0.65(95%信頼区間 0.48~0.88)であること、がその根拠である。また、24~47ヶ月のRCTに限ると、RRは0.84(95%信頼区間 0.75~0.93)である。

Cochraneの総説以降、わが国のコホート研究では、JPHC研究で、日本人のように魚をよく食べる集団の中でも、魚やn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取量が多いと、虚血性心疾患に予防的な効果があるということが示された(Iso H Circulation 2006;113:195-202)。JPHC研究では、

この他に、大腸がんについて短期の追跡では魚の摂取との関連を認めない(Kobayashi M Nutr Cancer. 2004;49:32-40)ものの、長期の追跡では特に近位結腸で予防的に働くことを認め(2)、肝がんについて世界で始めて魚の摂取が発症を抑制する関連を、肝炎ウイルス感染者に限ったサブ解析においても認めた(3)。糖尿病発症に抑制的に働く関連も認めた(4)が、自殺との関連は認められていない(Poudel-Tandukar KJ Affect Disord 2011;129:282-8)。JACC 研究でも、魚類・n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取は循環器疾患死亡、特に心不全の死亡を少なくすることを認めた(Yamagishi K J Am Coll Cardiol 2008;52:988-96)。透析患者という特殊なコホートだが、全死亡について、DHA の最大 3 分位は最小 3 分位に対して RR=0.43(95%CI:0.21-0.88)との研究(5)もある。

わが国の RCT では、スタチン治療中の高コレステロール血症患者を対象とした JELIS 研究が行われ、一日当たり 1.8g の EPA 製剤を付加した群で虚血性心疾患を抑制すること(Yokoyama M Lancet 2007;369:433-5)、とりわけ脳卒中既往者(Tanaka K Stroke 2008;39:2052-8)や低 HDL 高 TG 患者(6)、耐糖能異常者(7)といったハイリスク者で明確に抑制することが示さ

れている。市販後臨床試験なので、open-label であり、PROBE 法で判定せざるを得ないが、n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取量のベースライン値の高い集団における RCT として貴重な結果と考える。

わが国のその他の成人の研究では、第二次世界大戦後出生コホートの断面調査で、冠動脈カルシウムスコアおよび頸動脈内膜中膜複合体肥厚で把握した潜在的動脈硬化は、日本人、日系米人、米白人の順に進んでいたが、n-3 系多価不飽和脂肪酸レベルにより調整を行うと消失したこと(Sekikawa A J Am Coll Cardiol. 2008;52:417-24)、脳卒中 65 例の症例対照研究で、血漿中の EPA 濃度および EPA/AA が脳梗塞、とりわけ脳塞栓に予防的に働く可能性があること(8)などが示されている。

国際的には、最新のコホート研究のメタ解析の結果として、17 コホート、315,812 人を平均 15.9 年追跡し、魚介類をほとんど摂らない群に比べて週に 1 回以上摂取する群の虚血性心疾患死亡率は 16% 低下する(RR=0.84;95%CI 0.75-0.95)としている(Zheng J Publ Health Nutr 2012;15:725-37)。この検討では、週に 2~4 回摂取する群、5 回以上摂取する群でも、ほとんど食べない群に比べて同様に死亡率が低下していた。



26コホート、731,960人を平均15.0年追跡して脳血管障害発症との関連をみたメタ解析では、魚介類をほとんど摂らない群に比べて2~4回摂取する群のRRは0.94(95%CI:0.90-0.98)、5回以上摂取する群のRRは0.88(95%CI:0.81-0.96)だった(9)。これらのメタ解析以降に米国でCHS研究の追跡成績が報告された(10)。1992年時点で血漿脂肪酸を測定した2,692人(74±5歳)を2008年まで追跡した結果であり、n-3系多価不飽和脂肪酸は全死亡、特に虚血性心疾患死亡を抑制していて、最大5分位では最小5分位に比べて2.22歳(95%CI:0.75-3.13歳)寿命が長かった。

最新のRCTのメタ解析は、二重盲検でplaceboの有るもので、1年以上の追跡期間のものを用いて行っている(11)。14の研究で20,485人の循環器疾患既往者対象のいわゆる二次予防試験であり、n-3系多価不飽和脂肪酸0.4g/dayから4.8g/dayの投与、1年から4.7年の追跡期間である。Placeboは10件で植物油、4件は疾病状態に応じた薬物である。この解析でも、循環器疾患死亡にわずかな効果を認めたのみ(RR=0.91;95%CI,0.84-0.99)で、全死亡、循環器疾患発症、虚血性心疾患死亡、心臓性突然死を抑制する効果を

認めなかった。上記一次予防試験であるJELISの結果と併せて考えると、循環器疾患の既往のある対象者では、血栓を防ぐための抗血小板療法や抗凝固療法など多くの薬物療法が加わっているため、n-3系多価不飽和脂肪酸の追加効果が検出できなかったのではないかと考える。ランダム化過程の公開が不十分としてメタ解析に載っていないノルウェーの一次予防試験でも、サイズが小さいために有意ではないが、抑制する方向(RR=0.89;95%CI0.57-1.38)であった(Einvik G Eur J Cardiac Prev Rehabil 2010;17:588-92)。使用薬物の影響を明らかにしようといわれたAlpha Omega Trialでは、心筋梗塞既往者をスタチン使用群と非使用群に分け、それぞれでRCTを行った結果、n-3系多価不飽和脂肪酸の効果はスタチン非使用群でのみ認められたαリノレン酸に絞って最近のコホート研究をメタ解析した結果(12)では、3つの研究ともに関連を認めていない。ただし、それまでの研究と併せて27の観察研究をメタ解析すると、pooled RRが0.8から0.9と1に近いものの有意に抑制していた(13)。

循環器疾患に予防的に作用する機序の説明として、risk factorやrisk markerとの関連を検討した研究も多々あるが、この間に逆方向の関連を

認められたものに Women's Health Study における 2 型糖尿病発症がある(14)。米国でも 3 コホート研究 (NHS,NHS2,HPFS) では関連が認められていない(15)し、欧州の EPIC-InterAct Study でも関連が認められない(16)。シンガポールや上海の中国人の研究では 2 型糖尿病発症に抑制的に働く(17, 18)。RCT では、健康人、3 週間では耐糖能の変化は認められなかった(19)。海産物由来の n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取は、2 型糖尿病発症に、アジア人では抑制的に、米国では促進的に働く、欧州では影響なし、との RCT とコホートのメタ解析結果(20-22)となっている。WHI の追跡研究で心不全に焼魚、煮魚は抑制的だが揚げ魚が促進的とするもの(23)があり、調理方法の影響も考えられる。わが国では、上記 JPHC の成績の他、断面調査成績ではあるが、 $\alpha$ リノレン酸摂取が多いほどインスリン抵抗性が低いという名古屋の公務員の研究(24)が報告されている。死亡や循環器疾患以外の検討では、いくつかの腫瘍[乳がん(25-27)、大腸がん(28, 29)、前立腺がん(30-33)、胃がん(34)、肺がん(35)、非ホジキンリンパ腫 (Charbonneau B J Nutr 2013;143:672-81)、がん性悪液質(36, 37)、多くのう胞性卵巣(38)]や精神疾患[統合失調症 (McEvoy J PloS

one. 2013;8:e68717)、躁うつ(39)、うつ(40-49)、認知機能(50-53)、アルツハイマー病(54, 55)、パーキンソン病(56)、ADHD(57, 58)]、炎症性疾患 [クローン病 (Turner D The Cochrane Library 2009, Issue 1)、炎症性腸疾患(59, 60)、アトピー性皮膚炎(61)、湿疹(62)、喘鳴 (Miyamoto S Int J Tuberc Lung Dis. 2007; 11: 103-9)、喘息・アレルギー性鼻炎・食物アレルギー(63)、脂肪組織の炎症メディエーター (Kratz M J Nutr 2013;143:1340-7)]、関節リウマチ(64)、慢性腎臓病(65)、加齢黄斑変性(66-73)、老人性難聴(74)、腰椎骨折(75, 76)や骨密度減少(77-79)、歯周病(80)について、抑制するとする研究やメタ解析と関連がないとする研究やメタ解析がある。亢進あるいは増悪とするメタ解析は  $\alpha$ リノレン酸と前立腺がんの一件(81)を除いて見当たらない。ただしこれも、コホート研究(7つ)では関連を認めておらず、症例対照研究(6つ)で RR=1.84(95%CI 1.04-3.25)であることが影響しており、リスク因子と認めるには至っていない(82)。

魚介類由来の有害物質の影響を併せて検討したフィンランドとスウェーデンの男性における心筋梗塞発症のコホート集団内症例対照研究では、血清中の n-3 系多価不飽和脂肪酸濃

度は抑制に、毛髪中の水銀は増加に寄与していた(83)。この研究より前に、ベルギーで魚介類摂取の安全性を検討しているが、週に2回といった標準的な摂取では水銀やダイオキシンの問題は起こらないとされていた(84)し、カナダの魚の測定からは週に14サービングの魚を食べても妊婦の許容範囲を超えないとされていた(85)。デンマークの1996年から2002年の出生コホート研究では、妊娠25週前後1ヶ月のn-3系多価不飽和脂肪酸摂取量を5分位に分けたとき、最小5分位と最大5分位で児のてんかん発症が多かった(86)。魚介類摂取の少ない米国では、足爪を採取できた173,229人のHPFSとNHSの対象者について集団内症例対照研究を行い、3,427人発症までで水銀濃度と循環器疾患発症を比較したが、関連を認めていない(87)。魚介類摂取の多い集団における研究では、ケベック州北極圏のイヌイットで1993年から98年にかけて臍帯血を集め、児を追跡している研究がある。臍帯血のDHAやEPAの濃度は、PCB153、水銀、鉛の含量と正の相関があるが、DHA濃度と11歳時の瞬時記憶による反応に正の相関があることを認めており、有益性が有害性を上回っていると考えられる(88)。わが国では、鹿児島在住の269人について赤血球中の水銀と血清中のEPAを測定した研究がある(89)が、魚の摂取頻度

のばらつきが少ないためか、性や脂質画分により関連が異なり明確な結論が得られていない。

母子保健領域では、わが国では、中学生の断面調査で魚やn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取の多いほどうつが少ない関連を男児では認め女児では認めないとする研究(45)、小学生の断面調査でリノール酸摂取が多いほど喘鳴の既往が多い関連を認めるものの、EPAやDHA、 $\alpha$ リノレン酸摂取との関連は認めないとする沖縄の研究(Miyake Y Clin Exp Allergy 2008;38:161-76)、小中学生の症例対照研究で魚の摂取や赤血球膜EPAが湿疹を抑制する方向の関連があるが喘息とは関連がないとする山口の研究(90)などがある。

国際的には、4つのRCT(オランダの正期産児、英国の正期産児、未熟児2つ)のメタ解析で乳児用ミルクに長鎖多価不飽和脂肪酸を添加した群でそうでない群に比べて18ヶ月までの成長がいいこと(91)、妊娠20週以降の妊婦のRCTでDHA添加サプリ群が非添加サプリ群に比べて正期産の割合が高く児の出生時体重・頭囲・身長が大きく入院期間が短いこと(92)を認めたが、11のRCTのメタ解析では児の認知機能や視機能に妊娠中のn-3系多価不飽和脂肪酸摂取が有効とまでは示せていない(93)。DHAミ

ルクにより認知機能についても向上させるとの RCT(94)があるが、18 ヶ月時点の精神発達や言語発達に影響しないとの RCT(95)あり、妊娠中と哺乳中の 13 の RCT のメタ解析でも明確な効果は示せていない(96)。小児期の RCT では、西アフリカの貧血児の 4 週介入で鉄剤への付加貧血改善効果を認めなかった(97)。より長期の RCT では、6 ヶ月から 5 歳まで介入して 8 歳時の頸動脈内膜中膜複合体の厚さを見ると、500mg/day のサフラワー油群に比べて同量の魚油群で薄かった(98)。

コホート研究では、PACT-study の 2 歳までの追跡時点の成績から、妊娠中及び乳児期に魚介類摂取のアドバイスを受けたコホートは受けなかったコホートに比べて喘息発症が抑制されたこと(99)、EDEN cohort の成績から、妊娠後期 3 ヶ月の n-6/n-3 摂取割合が高いほど児の 2 歳時の発語や 3 歳時の発達が遅いこと、英国のサザンプトン女性研究で、妊娠後期の母の血漿リン脂質中に EPA、DHA の濃度が高いほど児の 4 歳時の骨密度が高いこと(100)、フィンランド DIPP study の 5 歳までの追跡で妊娠時の n-6/n-3 摂取割合が高いほど児のアレルギー性鼻炎が多いこと(101)、LISAplus study の 10 歳までの追跡で臍帯血の DHA が多いほど過活動や不注意による困

難さが少ないこと(102))、が示されている。

これらの成績から、いくつかの DRI や栄養目標、食事ガイドラインが作られている(103-106)。成人については、FAO/WHO, 2008 で n-3:0.5-1.0%E,EPA+DHA:250mg-2g/day、AHA 2009 で二次予防 EPA+DHA:1g/day, 2 portions fatty fish/week, 一次予防で EPA+DHA:500mg/day、American Diabetes Association 2008 で 2サービング/week 以上、USDA Dietary Guidelines for Americans, 2010 で「獣肉や鳥肉の替わりとしてシーフードを、量もバラエティーも増やして、週に 2-4 サービング」、Dietitians of Canada, 2007・フランス AFFSA,CNERNA,CNRS,2001 で 500mg/day EPA+DHA; minimum 120mg/day DHA、オーストラリア・ニュージーランド 2007 で EPA+DHA+DPA:19 歳:610mg/day 以上から 70 歳以上:430mg/day 以上で 3000mg/day 以下、オランダ Health Council 2006・イギリス scientific Advisory Committee on Nutrition 2004 で「450mg/day の n-3 脂肪酸を魚から摂るために週に 2 回の魚、うち 1 回は脂の多いもの」、ベルギー Superior Health Council 2004 で「少なくとも EPA+DHA:0.3%E」とされており、