

脂質・脂肪酸と心血管系疾患等に関する最近の知見:目標量の算定を主な目的として

研究分担者 多田紀夫<sup>1</sup>

研究協力者 吉田博<sup>1</sup>、柳内秀勝<sup>2</sup>、藤岡由夫<sup>3</sup>

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学、<sup>2</sup>国立国際医療研究センター、<sup>3</sup>神戸学院大学栄養学部栄養学科

#### 【研究要旨】

「日本人の食事摂取基準 2015年版」では、食事栄養素摂取と疾病との関連性がより明確化された。脂質の分野においては、生活習慣病としての脂質異常症のうち、とりわけ動脈硬化性疾患発症との関連性のある「高 LDL コレステロール血症」、「高トリグリセライド血症」、「低 HLD コレステロール血症」と食事栄養素摂取との関連性が概念図として表現された。

そこで、本研究では、心血管系の疾患だけでなく、発がんならびに免疫機能に関する事項、認知機能、高齢者における骨・筋疾患(フレイルなど)に関する事項も含めてレビューを行い、食事摂取基準としての脂質・脂肪酸摂取量の指標の算定、特に、目標量の算定に資する資料を提出することを目的とした。

#### A. はじめに

「日本人の食事摂取基準」は、国民の健康の保持・増進、生活習慣病の予防を目的とし、エネルギー及び各栄養素の摂取基準を5年ごとに改定し提示してきたものであるが、前回の「日本人の食事摂取基準(2015年版)」においては、わが国の近年にみられる高齢化の進展、糖尿病関連疾患の増加などを踏まえ、これまでの生活習慣病の発症予防に加え、さらに重症化予防も視野に入れた食事摂取のあり方の指針作りが企図された。

そこで、代謝性と疾患の病態を見据えた食事摂取に関する基礎データが改めて文献検索され、その結果に基づき策定された「日本人の食事摂取基準2015年版」では、食事栄養素摂取と疾病との関連性がより明確化された。脂質の分野においては、生活習慣病としての脂質異常症のうち、とりわけ動脈硬化性疾患発症との関連性のある「高 LDL コレステロール(LDL-C)血症」、「高トリグリセライド(TG)血症」、「低 HLD コレステロール(HDL-C)血症」と食事栄養素摂取との関連性が概念図として表

現された。

前回の策定から5年経過した現在、こうした概念図の正確性の追求と広がり、さらに追加項目の必要性の有無の検討がさらに求められる。一方、前回の策定時における視野拡大の根拠として提示されたわが国の高齢化進展に則した適切な食事摂取への提言はさらに、新たなエビデンスの集積の中で吟味する必要がある。ここでは、加齢と必要栄養量の変化を考慮に入れ、高齢者に陥りやすい疾病を念頭に食事摂取はいかにあるべきかが問われることになる。こうした分野に関する文献はまだ多くないのが実情である一方、平均年齢50歳前半、28,356名を対象としたわが国の前向き研究では、女性においては明らかではなかったが、男性では総脂質摂取量ならびに多価不飽和脂肪酸(PUFA)摂取の増加は死亡率の低下との間に正の関連性が見られた[1]。脂質摂取と冠動脈疾患との関連性は動物性脂肪、乳製品の摂取が多い欧米諸国において、つとに問題視されているが、こうした欧米諸国という文明社会に偏らずに、世界の5大陸にわたり、

18の国々において、35歳から70歳の男女135335名を対象に平均7.4年の観察期間で脂肪摂取と炭水化物摂取と心血管病発症との関連をみたPURE試験[2]では、炭水化物摂取の増加が総死亡リスクの増加と有意な関連性を持つことが示された。しかし、こうした高炭水化物摂取と心血管病発症ならびに死亡との関連性は認められなかった。一方、摂取脂肪全体、そしてあらゆるタイプの脂肪酸摂取においても、その摂取増加が総死亡リスクの低下と有意関係にあることが示された。そして、飽和脂肪酸摂取の増加は逆に脳血管障害発症リスク低下と関連していた[3]。かつて、わが国の東北地方を中心に発症の多かった脳出血が栄養状況の改善により、さらに言及すると血清コレステロール値の増加と共にそのリスクが低下していったことを彷彿される現象である。動物性食材摂取に伴い、飽和脂肪酸、コレステロール摂取の増加と共に、たんぱく質の摂取不全が解消され、そのことが脳血管の脆弱性を改善した結果とも考えられた。こうした脂質摂取が加齢現象、あるいは寿命、高齢者に見られる代謝性疾患、認知機能などに及ぼす影響について、疾病予防の観点も含めて改めて考える。

#### B. 脂質摂取エネルギー比率

「日本人の食事摂取基準 2015年版」[4]では、脂質の食事摂取基準として脂質の総エネルギーに占める割合(脂肪エネルギー比率:%エネルギー)は男女とも0~5か月児は目安量50%エネルギー、6~11か月児では目安量40%エネルギーとし、1歳以降は70歳以上まで男女ともに目標値として20~30%エネルギーとした。一方、18歳以上の男女では飽和脂肪酸(SFA)摂取は終生、エネルギー総摂取率の7%を超えないことが推奨されている。ここで語られることは、SFAの摂取が7%を超えない限り、高齢者でも脂質由来の摂取エネルギーは30%まで容認されるということである。

近年報告された16件の前向きコホート研究をまとめたメタ解析ではSFA摂取と冠動脈疾患発症との関連性は認められなかった[5]。しかし、さらに脂質の内容を詳細に捉え、置換という食事療法でよく用いられる方法を加味して疫学的検索を行うと、様相は変化し、よりわかりやすい図式が現れた。すなわち、SFAやトランス脂肪酸(TFA)摂取を減らし、その分PUFAにて置換すると冠動脈疾患発症の減少をみた[6]というものである。一方、いくらSFAを減らしても、代わりに糖質やTFAを増加させるようでは冠動脈疾患発症抑制効果は現れない。実際、SFAやPUFAのかわりにTFA摂取を増加させるとLDL-Cは増加し、HDL-Cは減少する。そして、工業由来TFA(iTFA)摂取は冠動脈性疾患発症と強い正の相関性を持つ[7,8]。このように、ある栄養素摂取を減らしても、エネルギーバランスの中で置換する栄養素の内容によって、生体の反応性、罹病との関連性が変化する。また一つの食物は様々な栄養素を有しており、たとえば、脂肪酸のなかのオレイン酸摂取を捉えてみてもオリーブ油と同様に獣脂でも総脂肪に占めるオレイン酸含有量は相当高いという事実があり(図1)、いかなる食物から目的の栄養素を摂取するかも考慮に入れなければならない。すなわち、MUFA摂取を目的にオリーブ油を摂取することは容認できても、同じ目的に獣脂を摂取することは推奨されない。栄養素、そして食物の影響を疫学的に捉える難しさがここにある。栄養素の摂取置換が生じる様々な現象にも視点を移すこと、また、様々な栄養素から成り立つ食材(food)としての影響は如何なるものか。例えばコレステロール摂取と鶏卵摂取との相違は如何なるものか?よく言われる栄養素摂取における「レスポonder」、「ノンレスポonder」が存在するという個人差を俎上にあげる以前の問題として、エビデンスを捉えて解明すべき項目と思われる。さらに、食材の組み合わせで構成される「地中海食[9,10]」、「DASH食[11,12]」、「OMNI食

[13]、「和食[14]」などの食事パターン[15]の健康に対する有用性の提言も要求されるようになる。

### C. 食物中の脂肪

前述のように「日本人の食事摂取基準 2015年版」ではエネルギーバランスのなかでの総脂肪摂取量は20～30%エネルギーと設定した。疫学的研究の多くが低脂肪摂取量として30%エネルギー程度を用いており、それより少ない摂取量の健康影響を検討することが困難を伴うことに加え、生体にとって生成不可能な必須脂肪酸(n-3系脂肪酸、n-6系脂肪酸)の存在などを考慮しての設定である。こうした必須脂肪酸摂取の目安量への配慮も含め、脂肪の摂取量とともに摂取する脂肪の質にも注意を払うべきとの提言がある。

食事として摂取される油脂(脂質)には脂肪酸、トリグリセライド(モノグリセライド、ジグリセライドも含む)、リン脂質、ステロール類などがある。これらのうち臨床的に問題となるものは、ステロール類と脂肪酸である。ステロール類には動物由来ステロールであるコレステロールと植物由来ステロールであるカンペステロール、 $\beta$ -シトステロールなどがある。脂肪酸は構造をなす炭素鎖に2重結合のない飽和脂肪酸(SFA)、一個の2重結合を持つ一価不飽和脂肪酸(MUFA)、2個以上の2重結合を持つ多価不飽和脂肪酸(PUFA)がある。不飽和脂肪酸は末端メチル基から数えた2重結合の位置により、n-3系、n-6系、n-9系脂肪酸に分類される。このうちn-3系、n-6系脂肪酸は我々の体内では合成できない必須脂肪酸であり、欠乏するとプロスタグランジンおよびロイコトリエンの合成は減り、臨床的には皮膚炎、血小板減少症、発育不全などが出現する。不飽和脂肪酸は2重結合の存在により、常温では液体の性状を持ち、酸化に伴う劣化を受けやすい特徴をもつ。工業的に水素添加することで不飽和脂肪酸は安定化し硬化油となるが、その

際、幾何異性体であるiTFA(工業由来TFA)が派生する。こうした脂質は生体に様々な影響をなすが、摂取によりLDL-コレステロール(LDL-C)を増加させるものはSFA、iTFA、コレステロールである。そのため、「日本人の食事摂取基準 2015年版」では、18歳以上ではSFA摂取エネルギー比率を7%以下にすることを提唱した。これは、一日摂取総エネルギー2000カロリーの設定ではSFA摂取量を一日あたり15.5g以下にすることとなる。実際、SFAのなかでも血清脂質に与える影響は異なり[16,17]、ラウリン酸(lauric acid, 12:0)はSFAのなかでも最も強くLDL-Cを増加する作用を有しているがHDL-Cも増加するため、総コレステロール:HDL-C比は有意に低下する。ミスチン酸(myristic acid, 14:0)とパルミチン酸(palmitic acid, 16:0)はやはりLDL-Cを増加させるが、総コレステロール:HDL-C比には有意な変化を示さない。そして、ステアリン酸(stearic acid, 18:0)はLDL-C濃度に対しては特異な影響を示さないが、HDL-Cを増加する。一方、LDL-Cを低下させるものはPUFA、植物由来ステロールである。また、SFAはインスリン抵抗性を助長し、MUFA、PUFAは逆にインスリン感受性を増加させる。iTFA摂取は冠動脈性疾患発症と強い相関性を持ち、インスリン抵抗性を増悪するだけでなく、慢性腸炎疾患、不妊症、流産などとの関連性を示す成績もある[7, 8]。そのため、iTFA摂取は極力避けるべきである。TFAも保有の炭素数や二重結合の位置により異性体があり、18:2トランス脂肪酸異性体が最も冠動脈疾患発症に関連深いといわれる[17]。一方、同じTFAでも牛などの反芻動物由来のTFA(rTFAと表される)であるtrans-16/In-7の赤血球膜内濃度と心血管病由来死や心突然死は逆相関する。

摂取脂肪に言及する際、中鎖脂肪酸(MCFA)を含有するトリグリセライドの評価も必要となる。MCFAは乳製品やココナッツ油に多く含まれる脂肪酸である。小腸に吸収されたの

ち長鎖脂肪酸と異なり MCFA は小腸細胞内での TG 合成系に進まず、直接門脈系に分泌され、肝で  $\beta$ -酸化を受け、エネルギー産生系に利用される。そのため、MCFA は小腸由来 TG 産生には全く関与せず、エネルギー消費の旺盛な乳幼児や高カイトミクロン血症治療に有用となる。しかし、LDL-C 値には影響せず、むしろ HDL-C を低下する報告もあり[16]、期待される減量効果や抗動脈硬化作用について、これらを支持する明確な成績はない。コレステロールとリン脂質は生体膜の構成成分であり、コレステロールはステロイドホルモンの前駆物質としても重要である。ステロイドホルモンには性ホルモン、糖質コルチコイド、鉱質コルチコイドなどがあり、生体をストレスやアレルギー、ショックから守り、タンパク同化ホルモンとして筋肉補強作用も有する。のちに述べるようにコレステロールは過剰になると動脈壁に蓄積し、粥状動脈硬化の主病変を形成し、NIPPON DATA80 などのわが国のコホート研究[18]からも血清コレステロール高値は喫煙、高血圧、糖尿病などととも循環器疾患死の危険因子であるが示されている[19]。しかし、加齢現象からの回避にコレステロールは重要な脂質であるとの見解もあり、85 歳以上の高齢者を 10 年間追跡したところ、むしろ血清コレステロール値、あるいは LDL-C 値が高いグループで寿命が維持されるという成績がある[20]。このことは 85 歳以上の高齢者では血清コレステロール値の意義を再評価する必要性を示唆する。こうした中、成人を対象に食事の内容の変化が心血管系疾患発症リスクに及ぼす変化は男性では BMI の推移を介して得られたが、女性では関連性が見られなかったとの横断研究がある[21]。

#### D. 脂質摂取の aging に及ぼす影響

近年、摂取総エネルギー量を減少させることで長寿に繋がることが酵母、線虫から哺乳類、霊長類に至るまで様々な生物で見出されてい

る[22-25]。ここには栄養素であるタンパク、脂質、炭水化物、ビタミン、ミネラルが様々な形で関与する。そして、ある種の脂肪摂取が体内環境を変化させ、長寿に繋がる可能性がある。線虫では n-6 系脂肪酸がオートファジーを誘導することで寿命を延長させ、線虫がおかれた環境での食糧難を乗り切る[26]。

様々な食物が、加齢に伴う様々な影響、すなわち aging に関わるかについて、近年多くの文献がある。こうした機構には、以前総説した「寿命と食事」[22]のなかで述べた、節食による寿命の延長効果に関与する様々なシグナル伝達系が関わっているとの報告がある。その1つが長寿遺伝子である Sir2 (silent information regulator 2: 哺乳類では SIRT1 が相同遺伝子)であり、脂質代謝との関連性も報告されている[27]。そのほか、AMP (adenosine monophosphate) にて活性化されるセリン/スレオニンキナーゼの一種であり、細胞内のエネルギーセンサーとしてシグナル伝達経路の中で重要な役割をなす AMPK (AMP-activated protein kinase)[28]、核内受容体 PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors) の補酵素である PGC-1 $\alpha$  [29-31]、コレステロールの合成に関与する SREBP-1 (sterol regulatory element-binding protein 1)、グルコース依存的に TG 合成遺伝子のプロモーターに存在する炭水化物応答配列 (ChoRE) モチーフに結合して活性化させ解糖系や脂質生合成の調節遺伝子の活性化を媒介する ChREBP (carbohydrate-responsive element-binding protein) [32]、活性酸素消去系に働く SOD3 (superoxide dismutase 3)、細胞にアポトーシスを起こさせるシグナル伝達経路の構成酵素 caspase-1 (cysteine-aspartate protease-1) などが関与する。ヒト骨格筋細胞においては、炭水化物摂取が不足の状態、あるいはエネルギー摂取に不足がない状態でも相対的に脂肪摂取が多い状態では、AMPK、SIRT1、PGC1 $\alpha$  の量的変化はなくとも、AMPK

のリン酸化や PGC1 $\alpha$  の脱アセチル化が筋細胞で増加し、AMPK-SIRT1-PGC1 $\alpha$  エネルギー感受性細胞ネットワークシステムが賦活化されるという成績がある[33]。しかし、生体のレベルで様々な脂質がこれらのシグナル伝達経路に実際どの程度関わっているのかは、明らかとなっていない。

#### E. 健康維持を考えた摂取脂肪のあり方

高齢者が陥りやすい状況を考えて、普段から考慮すべき事項として①心血管系に関する事項 ②筋肉・骨格に関する事項 ③発がん、免疫機能に関する事項 ④認知機能に関する事項などがある [34]。

#### 心血管系に関する事項

① 心血管系への影響を考えると、脂肪摂取で考慮すべき項目は高 LDL-C 血症とともに高 TG 血症と低 HDL-C 血症の回避である [17, 35]。高 LDL-C 血症は SFA の過剰摂取、コレステロールの過剰摂取、ならびに iTFA 摂取が関与する。高 TG 血症と低 HDL-C 血症は遺伝性素因に加え、低脂肪/高炭水化物食、インスリン抵抗性亢進、高エネルギー食、運動不足などの生活習慣で生じ、n-3 系脂肪酸摂取増加、糖質摂取制限、定期的な運動強化、減量などにて改善に向かう。

日本人のコレステロール摂取量はおおむね 350~450 mg/日にある。そして、コレステロールの食事摂取量が 1 日 100 mg を超えると血清コレステロール濃度は上昇しはじめるが、この増加にはプラトー現象があり、1 日摂取量が 300~400 mg を超えても更なる血清コレステロール値の上昇は少ないという。よって、コレステロールの上昇が始まる 1 日 100 mg をコレステロール摂取の閾値とする考え方もある。実際のところ、血清コレステロール濃度に影響するのは食事中のコレステロール量だけでなく、摂取脂肪酸の種類と量、食物繊維、年齢など多様な因子が影響する。また、植物性ステロール

摂取は血清コレステロール値を減少させる。食事性コレステロール摂取がすぐに血中コレステロールの上昇につながるレスポonderと必ずしもそうでないノンレスポonderがいることも知られている。こうしたことを踏まえ、生活習慣病重症化予防の観点からは LDL-C 高値例に対しては 100mg/日未満のコレステロール摂取が望まれるが、日本動脈硬化学会でのガイドラインでは動脈硬化性疾患リスクのある対象者のためのコレステロール摂取量は 200mg/日未満としている[36]。

脂肪酸摂取を管理することにて、冠動脈疾患の一次予防、二次予防が達成されることを示すランダム化対照比較試験(RCT)ならびにレビューが数多く報告されている[17,35, 37]。こうした報告からわかることは、単に総脂肪摂取量を減らすだけでは有効性は得られず、PUFA(P)の摂取を多くし SFA(S)の摂取を減らし、P/S比を 1.5~2.5 程度に高めることが予防効果を生むことである。実際、こうした摂取脂肪酸の質の変化は血清コレステロール、LDL-C 濃度を低下させる。また、糖尿病患者を対象にした試験のメタアナリシスでは高炭水化物食(低脂肪食)に比べ、高脂肪食(低炭水化物食)で有意な空腹時インスリンと血清 TG 値の低下と HDL-C 値の上昇が得られている[38]。こうした中、高齢者に多い脳血管障害と脂肪酸摂取との関わりをみると、8 つの前向きコホート研究のメタアナリシスでは SFA 摂取と脳血管障害発症との関連性は認めなかった[4]。また、SFA の摂取量にて判定した 12 のコホート研究では SFA 摂取量が最高のグループと最低のグループとの虚血性脳血管障害発症の相対危険度は 1.02 であり、この両者の有意性は認められなかった[39]

n-3 系 PUFA 摂取に関して脂質低下療法施行と心臓死及び総死亡との関連を検討した 97 件の RCT のシステムチックレビュー[40]ではスタチン服用、あるいは n-3 系脂肪酸摂取に有意な心臓死と総死亡低下効果が示されている。

スタチンに 1.8g/日の EPA(イコサペントエン酸)製剤を加えて投与した群ではスタチン単独投与群より主要冠動脈イベント発生は有意に減少し、血清 TG 値は 9%の有意な低下を示したというわが国発の報告もある[41]。糖尿病患者を対象とした試験のメタ解析において EPA と DHA(デキサヘキソエン酸)の合剤は、糖代謝を悪化せず、TG 値を約 30%低下させた[42]。このように EPA、DHA はともに血清 TG を低下させる。しかし、DHA は LDL-C をやや増加させる。n-3 系脂肪酸の冠動脈疾患リスクを軽減し、突然死を減少する効果は、血清脂質に対する作用だけでなく、細胞からのコレステロール引き抜き促進、食後高脂血症の改善、血液凝固能改善、抗炎症、抗不整脈、単球遊走作用、血管内皮細胞の安定化、膜透過性調節、インスリン感受性亢進などの様々な作用により生じたと考えられている。最近、Fretts らは高齢者を対象とした疫学調査において、より多くの  $\alpha$ -リノレン酸(ALA)の摂取は全死亡と非心血管系脂肪リスクをそれぞれ有意に低下させたと報告している(27%、36%)[43]。しかし、最近の疫学試験では主要心血管イベントリスク低下に対する有用性が必ずしも証明されていない[44]。また、12,536名の心血管リスクの高い耐糖能異常患者を対象に6.2年間経過観察された試験[45]でも一日1gのn-3系脂肪酸(465mgのEPAと375mgのDHA)摂取は1gのオリーブ油摂取に比べて血清TG値は有意に低下させたものの、総死亡ならびにあらゆる心血管イベント発生を抑制できなかった。最近の14件のRCTをメタ解析した結果ではEPA+DHAの心血管保護作用は認められず、致死性冠動脈疾患や急性心停止に対する抑制効果も認められなかった。しかし、17件の前向き試験のメタアナリシスでは週に一回魚を食べる食生活は致死性冠動脈疾患の発症を16%低下させたとしているし、魚摂取が急性心停止リスクを減らしたとしている[46]。また、魚摂取量の多い群と少ない群を調べた8つの

前向きコホート研究では、魚摂取が脳血管障害発生の相対リスクを35%減らしたとしている[47]。しかし、ここでも長鎖脂肪酸n-3系PUFA摂取は脳血管障害発生リスクにいかなる影響を及ぼしておらず[48,49]。n-3系PUFAはサプリメントからよりも、魚そのものから摂取した方が良いという見解も出ている[17]。また、脳血管障害のタイプ別に見みるために8つのコホート研究をまとめ、242,076名を対象とした研究でも、長鎖n-3系PUFA最高摂取グループと最低摂取グループの比較において、すべての脳血管障害の発症相対リスクは0.9で有意差なく、虚血性脳血管障害では0.82、出血性脳血管障害の相対リスクは0.8で、いずれのタイプの脳血管障害でも有意差が見られなかった[50]。しかし、女性にのみ長鎖n-3系PUFAを多く摂取した群ですべてのタイプの脳血管障害発症相対リスクに20%の有意な低下が見られた。こうした疾病リスク回避の観点から、実際にどの程度n-3系PUFAを摂取すべきかの量的検定にまでは至っていないが、必須脂肪酸としての観点からは「日本人の食事摂取基準2015年版」[2]においては目安量として50~69歳以上男子で2.4g/日、女子で2.0g/日、70歳以上男子で2.2g/日、女子で1.9g/日とされる。最近報告された2型糖尿病発症に関与するn-3系PUFAの作用に関するメタアナリシスでは、その影響は人種に寄り異なり、アジア系民族では発症予防に働くが、西洋系人種では発症促進に働くとの成績が得られている。その場合もEPA,DHAなど複合のn-3系PUFAの摂取量の増大により2型糖尿病発症リスクは減少傾向を示し、一日当たり0.75g以上摂取した場合には発症リスクはさらに低下して、統計的有意差は確認できなくなったとしている[51]

## ② 筋肉・骨格に関する事項

20%脂肪エネルギー比以下の極端な低脂肪食は脂溶性ビタミンの腸管からの吸収を減らし、一方で十分なタンパク摂取もできず、血清タンパクを減少傾向に導く可能性もある。サルコペ

ニア、フレイルからの回避を旨とする高齢者に対する食事指導で留意すべき項目である。65歳以上の高齢者に8週間 一日あたりEPA 1.86g、DHA 1.5gを補充した結果、筋タンパク合成が高まり、サルコペニア進行が回避された[52]。また、126名の閉経後女性を対象に6か月間、一日あたりEPA 360mg、DHA 240mgを補充した結果、歩行速度が増し、身体能力が向上した[53]。66歳から96歳までの男女を対象としたアイスランドの疫学試験では高齢者の血清PUFA濃度が高いほど骨粗鬆症による骨折のリスクが低下しており、とりわけ男性で有意であった。女性でも有意ではないがこの傾向がみられた。PUFAの中でもn-3系脂肪酸、特にEPAの摂取が男性では重要である結果が得られ、高齢者になるほど毎日の魚由来のn-3脂肪酸摂取が骨粗鬆症による骨折のリスク低下に有効性を発揮したという[54]。一方、筋萎縮性側索硬化症の原因と目される

Cu/Zn-superoxide dismutase 1の変異種を強発現させたマウスを対象に施行した試験[55]でエキストラバージンオリーブ油(EVOO)投与群はコントロール食群やヤシ油投与群に比べて有意に寿命が長く、運動機能も良好であった。EVOOを8.4年にわたり地中海食に補充摂取させたスペインの大規模RCTでは心血管疾患の発症、とりわけ脳卒中の発症を低下させた[56]。

### ③ 発がん、免疫機能に関する事項

これまで、SFAをPUFAに置き換えると心血管疾患発症が抑制される成績を述べてきたが、こうして増加したn-6系PUFAが生体の炎症惹起性を増加させることはなく[57]、CRP、interleukin-6(IL-6)、可溶性TNF受容体1や可溶性TNF受容体2を増加させることはない[58]。また、脂肪摂取と潰瘍性大腸炎との関連性をみた9個の調査報告(4つのケース・コントロール研究と5つの前向きコホート研究)[59]では966名の潰瘍性大腸炎患者と171,589名の対象者の間で脂質摂取量と疾病発症との間

にnonlinear dose-response associationは認めなかったが、結果として一日当たり油脂を30g多く摂取すると1.023倍潰瘍性大腸炎発症リスクを増加し、SFAの場合は1.063倍、MUFAの場合は1.214倍、PUFAの場合は1.247倍増加させることが明らかとなった。PUFA摂取による瘍性大腸炎発症リスクの増加は喫煙で調整すると有意なものとなった。一方、DHA摂取は有意ではないが潰瘍性大腸炎発症リスクを有意ではないが36%低下させた。

がんとの関連ではn-6系PUFAと乳がん罹患や大腸、直腸がん発生と正の関連性が認められるとの報告がある。一方、n-3系PUFAはこれとは逆にがんを抑制するといわれ[60]、むしろn-3/n-6脂肪酸比ががん発生に関与するという報告がある[61-64]。ここには、PUFAの酸化されやすさとの関わりが考察されているが、n-3系PUFAも酸化されやすく、むしろそれぞれの脂肪酸から派生するプロスタグランジン、ロイコトリエンの性質の差が関わっていると考える方が妥当である。11の前向き研究(6つのケース・コントロール試験と5つのコホート研究)から274135名の女性を対象に食事中のn-3/n-6脂肪酸比と乳がん発症リスクをみた調査[65]では、n-3/n-6脂肪酸比が高いグループでそれ以外の対象群よりも、乳がん発症リスクは有意に低く、この比率が10%増加するごとに乳がん発生は6%低下するという結果が得られた( $p < 0.012$ )。

これまで、肥満は子宮内膜がんの危険因子といわれてきたが、摂取脂肪と子宮内膜がんとの関連性をみたメタアナリシスではこれまで否定的な成績が多かった[66]。しかし、Zhaoらが2016年に報告した7つのコホート研究と14のケース・コントロール研究をメタアナリシスしたところ[67]、まず、ケース・コントロール研究の集積からは総脂肪摂取量を10%増加すると5%の子宮内膜がんが有意性に増加( $p = 0.02$ )するとの結果が得られた。そして摂取エネルギー

1000 カロリーあたり 10g の SFA 摂取増加により子宮内膜がんが 17%増加 ( $p < 0.001$ ) する結果が得られた。そして、3つのコホート研究から MUFA 摂取は子宮内膜がん発生を減少させる結果も得られた。しかし、PUFA やとりわけリノレン酸摂取との関連性は認めなかった。8つの前向きコホート調査を集め、1,268,442 名を対象として PUFA 摂取と肺がん発生との関連性をみたメタアナリシスでは、高 PUFA 摂取は肺がん発生に影響を及ぼさなかった[68]。しかし、用量反応曲線は一日当たりの PUFA 摂取量が 15g までの対象者は肺がん発生リスクが高かったが、それ以上の量の PUFA 摂取にて肺がん発生リスクは低下するという結果が得られた。前立腺がんと摂取脂質との関連性についても報告が多いが、n-3 系 PUFA に関して発症増加させるとの報告や、逆に抑制すると報告もあり、その関連性は n-3 系 PUFA の種類によっても異なるという報告もある。2015 年報告された 16 の前向き観察研究のメタアナリシス[69]では、DHA の血中濃度の増加は前立腺がん発症リスクと弱いながら有意な関連性が認められた。ここでは 1% の血中濃度の増加により、2% の前立腺がん発症リスクが増加するというものである ( $P < 0.05$ )。一方、ALA、EPA の血中濃度増加は前立腺がん発症リスクに関与していない。そして、DHA 経口摂取は前立腺がん発症リスクと有意な正の非線形関連性を示した ( $P < 0.01$ )。これに対して、ALA 経口摂取は前立腺がん発症リスクと逆相関を示した ( $p = 0.02$ )。次に脂質摂取と発がんとの関連性のメカニズムを文献的に考察する。前述した AMPK の活性化はがん細胞の増殖を抑制することが知られている。さらに、中鎖脂肪酸などのケトン食は AMPK を亢進するとともに  $\beta$  ヒドロキシ酪酸を介して FoxO (forkhead box O) を活性化し、がん細胞の増殖を抑制する可能性がある。しかし、DHA 摂取は肝細胞や脂肪組織で FoxO の発現を抑制し、ヒト肝がん細胞やブタ脂肪細胞における FoxO の発現を減少させたとの報

告もある[70]。わが国の調査 JPHC 研究では n-6 系脂肪酸、n-3 系脂肪酸摂取と乳がんとの関連性は認めなかった[71]。一方、同じ JPHC 研究では n-3 系脂肪酸摂取と大腸がんの発症リスク軽減や肝がん発症、膵がん発症リスクの減少との関連性が報告されている[72-74]。

#### ④ 認知機能に関する事項

最近のシステマチックレビューとメタ解析は、n-3 系脂肪酸の中でも DHA、EPA 摂取は有意に軽症記憶障害者の記憶を改善し、また認知症の程度によらず一日 1g 以上の DHA、EPA の摂取はエピソード記憶を改善したと報じている[75]。食事性脂肪の共同生活を営んでいる 6183 名の高齢女性を 4 年間追跡し、食事の SFA、MUFA、PUFA、TFA の量と認知機能との関連性をみた試験では SFA 摂取の多いグループは少ないグループに比べ、認知機能、言語記憶の保持に好ましくない影響を示し、MUFA 摂取の多いグループは少ないグループに比べ、認知機能、言語記憶の保持に良好な影響を与えた。しかし、PUFA、TFA 摂取の増減はこうした機能にあまり影響を与えなかった。近年、n-3PUFA の補充摂取のうつ症状に対する有用性をみたメタアナリシスの報告がある[76]。ここでは n-3PUFA とプラセボとの比較をみた 13 の RCT が集められ、結果として n-3PUFA 補充摂取の有意な有効性 ( $p = 0.0058$ ) が認められている。そして、この有効性は多くの EPA 摂取をしている患者ほど、また抗うつ薬を服用している患者ほど顕著に見られた。このように脂肪摂取全体量より個々の脂肪酸が認知機能、言語記憶機能に影響することが考えられる[77]。

高齢者にとってアルツハイマー病 (AD) の発症時期を遅延させるとか、進行速度を遅くさせることは、結果として生活の質向上につながる。脂肪摂取と AD との関わりをみると、n-3 系脂肪酸に豊富な魚油を定期的に摂取することが AD の発症率を低下させるという[78]。55 歳以上の 485 名の健常者を対象に 24 週間の DHA

摂取とAD発症との関連を見たRCTであるMIDAS試験からはDHA摂取が認知度進行を7年程度遅延させたという結果が得られた[79]。204名を対象に1日あたり1.7gのDHAと0.6gのEPAを補充したRCTではすべての対象者に対してではないが、Folstein試験(Mini-Mental Status試験)の点数が27以上の軽症対象者に対してはn-3系脂肪酸補充摂取が認知症進行予防に有効性を示した[80]。高容量のDHA(2g/日)を18か月間用いたもう一つの大規模RCTでは第一次到達目標であるアルツハイマー病アセスメントスケールや臨床認知症評価、脳委縮評価などには有意な改善点はみられなかったが、ApoEの対立遺伝子 $\epsilon 4$ を持たない軽症あるいは中等症のADには進行予防に有効性が示された[81]。そもそもApoEには $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ といったいくつかの対立遺伝子があり、それぞれ父母から受け継がれる。 $\epsilon 3$ が野生型であるが、それぞれの対立遺伝子ではLDL受容体に対する親和性が異なり、 $\epsilon 2/\epsilon 2$ のタイプではIII型高脂血症を発症する一方、ADでは $\epsilon 4$ を有する症例が多いことが知られている[82]。n-3脂肪酸の有用性を打ち消すApoE  $\epsilon 4$ の作用機序はまだよくわかっていないが、この現象は疫学的調査や臨床的な前向き試験でも確認されている。すなわち、このタイプの対立遺伝子を持つキャリアーにはDHA補給は無効である可能性が高い。脳内脂質代謝にはHDLが関与しており、ApoEはHDLの構成アポ蛋白である。n-3系脂肪酸の作用にはこうした脂質代謝への影響や脳内 $\beta$ -amyloidの生成と除去への影響が考えられる。先に述べたようにn-3脂肪酸は血清TGを改善し、抗炎症作用、血栓形成予防作用もある。このような作用も脳血管病変を有するAD患者の認知機能低下の進行を抑える可能性がある[83]。一方、脂肪酸の中のSFAとTFAの認知症発症との関連をみたシステマチックレビューがこのほど発表された[84]。それによるとSFAや

TFA摂取とADを含む認知症発症リスク亢進との関連性を報告した研究成果が多い。実際、65~94歳の815名を対象としたChicago Health Aging ProjectではSFA摂取とAD発症リスクとの間に正の相関があった。New YorkとFinlandでの試験でもSFA摂取の増加と認知症発症リスクの増加との間の相関性を示している。しかし、Rotterdam研究のように追跡し始めて最初の2.1年では有意であったSFA摂取と認知症進行の関連性が6年の追跡では否定されたとの報告もある。このようにSFA摂取増加と認知症発症リスクの増加との関連性を否定する報告もある。このように、魚やPUFA摂取は認知能力保持に良い影響を与える可能性が高いが、どの程度の摂取が望ましいかについて21の研究(対象者181,580名)を検定したメタアナリシスがZhangらによって報告されている。それによると、一週間に1servingの魚摂取を増加すると認知症発症リスクが5%低下し( $p<0.042$ )、Arzheimer病の発症は7%低下する( $p=0.003$ )という。そして、一日当たり8gのPUFA摂取を増加することによる軽度の認知症(MCI)とParkinson病の相対リスクはそれぞれ21% ( $p=0.773$ )、10%( $p=0.221$ )低下した。日あたり0.1gのDHA摂取を増加すると認知症の発症リスクは14%低下し( $p<0.001$ )、Arzheimer病の発症リスクは36%低下した。さらに、魚の摂取とArzheimer病発症リスクならびにPUFA摂取とMDI発症との間に有意な逆相関がみられた[85]。

#### F. おわりに

以上、脂質摂取の生体に及ぼす影響を中心に文献検索の結果をまとめた。昨年、米国心臓財団からの提示された総裁勧告書(presidential advisory)においても食事性脂質と心血管病との関連性に重きが置かれ、食事由来のSFA摂取、ならびにSFAを他の脂肪や炭水化物と置換することの影響について心血管病への影響を示すエビデンスがまとめられ

ている[86]。そこでは、これまでの多くの RCT の結果、SFA 摂取を減らし、他の植物油で置換することが心血管病の発症を 30%も減少することが述べられ、スタチン薬と同程度の効果があることが述べられている。ここにおける報告を要約すると①これまでの多くの RCT は乳製品や獣脂由来の SFA を植物由来の PUFA に置き換えることが心血管病を減少することを示している。②SFA を含む総脂肪摂取を減らすこと、そしてこうした脂肪をただ単に炭水化物に置き換えることでは冠動脈疾患は予防できない。③大きな集団を対象とした前向き観察研究では、SFA 摂取を減らし、PUFA、MUFA の摂取を増加させることは心血管病とあらゆる原因による死亡率の低下に関連する。④SFA 摂取は LDL-C を増加させる。そして、SFA を PUFA、あるいは MUFA 摂取に置換すると LDL-C は低下する。⑤SFA 摂取を PUFA、あるいは MUFA 摂取に置換すると血清トリグリセライド値は低下する。⑥ヒト以外の霊長類での試験で、SFA 摂取を PUFA 摂取に置換すると動脈硬化病変が退縮することが確かめられた。このように、ただ脂肪全体の摂取を減らすのではなく、摂取脂肪の内容に留意することが、血清脂質の正常化に重要であり、結果として動脈硬化性疾患リスクの減少に有用であることが、これまでの文献的検索から示される。ただ、食事摂取の有効性を推し量る方法として、これまで広く用いられてきたメタアナリシスが適切であるかどうかの見直しの必要性和データ解析に際しての留意点を喚起する提言もある[87]。最近報告された n-3 脂肪酸摂取と心血管病の関連性をみた 10 個の RCT をメタアナリシスし、総じて 77917 名を対象とした解析[88]では一日あたり 1g 程度の n-3 脂肪酸摂取では心血管病リスク軽減の有用性が認められなかったと結論されたが、この場合でも n-3 脂肪酸の中でも一日あたり 1.8g の EPA は心血管疾患 (CAD) 発症の 2 次予防に有用であるとのわが国発の報告[89]もあり、n-3 脂肪酸摂取全体が有用性

がないのか、EPA 単独では有用性があるのか、一日あたり 2g 以上の摂取は有用性についていかがであるかなどの疑問点の解消に至っておらず、食事摂取の評価の困難さを語っている。

くわえて、高齢者では年を重ねるごとに動脈硬化性疾患、フレイルで表現できる骨・筋疾患、易感染性、認知機能低下などに加え、がんの発生など多くの病態が重なってくる。まだまだ、明確な関連性の提示に至っていない情報もあるが、快適な老後を指導するための参考にしていただきたい。

#### G. 参考文献

- 1) Nagata C, Nakamura K, Wada K, et al: Total fat intake is associated with decreased mortality in Japanese men but not in women. *J Nutr* 2012; 142(9):1713-9.
- 2) Dehghan M, Mentz A, Zhang X, et al, Prospective urban rural epidemiology (PURE) study investigators:: Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017; 390 (10107): 2050-62.
- 3) Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H, et al ACC Study Group: 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.
- 4) 厚生労働省健康局がん対策・健康増進課栄養指導室:「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書 平成 26 年 3 月.
- 5) Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, et al: Meta-analysis of prospective cohort studies

- evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91(3):535-46.
- 6) Baum SJ, Kris-Etherton PM, Willett WC, et al: Fatty acids in cardiovascular health and disease: a comprehensive update. *J Clin Lipidol* 2012, 6(3):216-34.
  - 7) 多田紀夫: トランス脂肪酸. 動脈硬化予防 2013, 11(4):106-9.
  - 8) Mozaffarian D, Martijn B. Katan MB, et al: Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354:1601-13.
  - 9) Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, et al The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med.*2015;128(3) :229-38.
  - 10) Shen J, Wilmot KA, Ghasemzadeh N, et al Mediterranean Dietary Patterns and Cardiovascular Health. *Annu Rev Nutr.* 2015;35:425-49.
  - 11) Mandy Wing-Man Kwan, Martin Chi-Sang Wong, Harry Hao-Xiang Wang, et al: Compliance with the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet: A Systematic Review. *PLoS One.* 2013; 8(10): e78412.
  - 12) Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
  - 13) Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al; OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA.* 2005; 294(19):2455-64.
  - 14) Tada N, Maruyama C, Koba S, et al: Japanese dietary lifestyle and cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb.* 2011; 18(9):723-34.
  - 15) Eilat-Adar S, Mete M, Fretts A, et al: Dietary patterns and their association with cardiovascular risk factors in a population undergoing lifestyle changes: The Strong Heart Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23(6):528-35.
  - 16) Kris-Etherton PM, Fleming JA. Emerging nutrition science on fatty acids and cardiovascular disease: nutritionists' perspectives. *Adv Nutr.* 2015; 6(3): 326S-37S.
  - 17) Wang DD, Hu FB.: Dietary fat and risk of cardiovascular disease: Recent controversies and advances. *Annu Rev Nutr.* 2017; 37:423-446.
  - 18) NIPPON DATA80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 2006; 70:1249-55.
  - 19) 多田紀夫:コレステロールを巡るControversy. *Diabetes Frontier* 2016; 17(4): 431-9.
  - 20) Takata Y, Ansai T, Soh I, et al: Serum total cholesterol concentration and 10-year mortality in an 85-year-old population. *Clin Interv Aging* 2014; 9:293-300.
  - 21) Frazier-Wood AC, Kim J, Davis JS, et al. In cross-sectional observations, dietary quality is not associated with CVD risk in women; in men the positive association is accounted for by BMI. *Br J Nutr.* 2015;

- 113(8):1244-53.
- 22) 多田紀夫、伊藤公美恵、内海有香: 寿命と食事. 日本臨床栄養学会雑誌 2012, 34(1): 2-9.
- 23) Ravussin E, Redman LM, Rochon J, et al, CALERIE Study Group.: A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: Feasibility and effects on predictors of health span and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015 70(9):1097-104.
- 24) Lee D, Hwang W, Artan M, et al: Effects of nutritional components on aging. *Aging Cell* 2015; 14(1):8-16.
- 25) Santos J, Leitão-Correia F, Sousa MJ, et al: Dietary restriction and nutrient balance in aging. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016:4010357.
- 26) O'Rourke EJ, Kuballa P, Xavier R, et al:  $\omega$ -6 polyunsaturated fatty acids extend life span through the activation of autophagy. *Genes Dev* 2013; 27(4):429-40.
- 27) Lomb DJ, Laurent G, Haigis MC: Sirtuins regulate key aspects of lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2010;1804(8):1652-7.
- 28) Lee CH, Lee SD, Ou HC, et al: Eicosapentaenoic acid protects against palmitic acid-induced endothelial dysfunction via activation of the AMPK/eNOS pathway. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(6):10334-49.
- 29) Nagatomo F, Fujino H, Kondo H, et al: High-fat diet-induced reduction of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1  $\alpha$  messenger RNA levels and oxidative capacity in the soleus muscle of rats with metabolic syndrome. *Nutr Res*. 2012; 32(2): 144-51.
- 30) Mejía-Barradas CM, Del-Río-Navarro BE, Domínguez-López A, et al: The consumption of n-3 polyunsaturated fatty acids differentially modulates gene expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma and hypoxia-inducible factor 1 alpha in subcutaneous adipose tissue of obese adolescents. *Endocrine*. 2014; 45(1):98-105.
- 31) Grygiel-Górniak B.: Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications--a review. *Nutr J*. 2014;14:13:17.
- 32) Iizuka KI, Horikawa Y: ChREBP: a glucose-activated transcription factor involved in the development of metabolic syndrome. *Endocr J*. 2008; 55(4):617-24.
- 33) Draznin B, Wang C, Adochio R, et al: Effect of dietary macronutrient composition on AMPK and SIRT1 expression and activity in human skeletal muscle. *Horm Metab Res*. 2012; 44(9):650-5.
- 34) Molfino A, Gioia G, Fanelli FR, et al: The role for dietary omega-3 fatty acids .supplementation in older adults. *Nutrients* 2014, 6: 4058-72.
- 35) Hu FB, Willet W: Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*, 2002; 288(20): 2569-78.
- 36) 一般社団法人日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 日本動脈硬化学会 東京、興和印刷 2017 6. 30 発行.
- 37) Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 136(3):e1-e23.

- 38) Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al: Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009; 32(5):959-65.
- 39) e Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al: Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2015; 351:h3978.
- 40) Studer M, Briel M, Leimenstoll B, et al: Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2005, 165(7): 725-30.
- 41) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al: Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators.: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369 (9567):1090-8.
- 42) Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, et al: Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998; 21(4):494-500.
- 43) Fretts AM, Mozaffarian D, Siscovick DS, et al: Plasma phospholipid and dietary  $\alpha$ -linolenic acid, mortality, CHD and stroke: the Cardiovascular Health Study. *Br J Nutr*. 2014; 112(7):1206-13.
- 44) Kromhout D, Kromhout D1, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group.: n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010, 363(21): 2015-26.
- 45) ORIGIN Trial Investigators, et al.: n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012. 367(4):309-18.
- 46) Kromhout D: Omega-3 fatty acids and coronary heart disease. The final verdict? *Curr Opin Lipidol*. 2012 23(6):554-9.
- 47) He K, Song Y, Davi GL, Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke*. 2004; 35(7):1538-42.
- 48) Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6698.
- 49) Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al: Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD003177.
- 50) Larsson SC, Orsini N, Woik A: Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2012;27:895-901.
- 51) Chen C, Yang Y, Yu X et al: Association between omega-3 fatty acids consumption and the risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Investig* 2017;8(4) 480-8.
- 52) Smith GI, Atherton P, Reeds DN, et al: Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(2):402-12.
- 53) Hutchins-Wiese HL, Kleppinger A, Annis K, et al: The impact of supplemental n-3 long chain polyunsaturated fatty acids and dietary antioxidants on physical performance in postmenopausal women. *J*

- Nutr Health Aging. 2013; 17(1):76-80.
- 54) Harris TB, Song X, Reinders I, et al: Plasma phospholipid fatty acids and fish-oil consumption in relation to osteoporotic fracture risk in older adults: the Age, Gene/Environment Susceptibility Study. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101(5):947-55.
  - 55) Oliván S, Martínez-Beamonte R, Calvo AC et al: Extra virgin olive oil intake delays the development of amyotrophic lateral sclerosis associated with reduced reticulum stress and autophagy in muscle of SOD1G93A mice. *J Nutr Biochem* 2014 25(8):885-92.
  - 56) Estruch R, Salas-Salvadó J, Covas MI, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368(14):1279-90.
  - 57) Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, et al: Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2009; 119(6):902-7.
  - 58) Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, et al: Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation.* 2003;108(2):155-60.
  - 59) Wang F, Lin X, Zhao Q, Li J: Fat intake and risk of ulcerative colitis: Systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32(1):19-27.
  - 60) Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM, et al: Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ.* 2013;346:f3706.
  - 61) Murff HJ, Shu XO, Li 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.
  - 62) Chajès V, Torres-Mejía G, Biessy C, 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.
  - 63) Murff HJ, Shu XO, Li H, et al: A prospective study of dietary polyunsaturated fatty acids and colorectal cancer risk in Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(8):2283-91.
  - 64) de Lorgeril M, Salen P.: New insights into the health effects of dietary saturated and omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *BMC Med.* 2012; 10:50.
  - 65) Yang B, Ren XL, Fu YQ, et al: Ratio of n-3/n-6 PUFAs and risk of breast cancer: a meta-analysis of 274135 adult females from 11 independent prospective studies. *BMC Cancer* 2014;14:105.
  - 66) Jiang L, Hou R, Gong TT, et al: Dietary fat intake and endometrial cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Sci Rep* 2015;5:16693.
  - 67) Zhao J, Lyu C, Gao J, et al: Dietary fat intake and endometrial cancer risk: A dose response meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(27):e4121.

- 68) Zhang YF, Lu J, Yu FF, et al: Polyunsaturated fatty acid intake and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2014; 9(6): e99637.
- 69) Fu Y-Q, Zheng J-S, Yang B, et al: Effect of individual Omega-3 fatty acids on the risk of prostate cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Epidemiol* 2015; 25(4): 261-274.
- 70) Chen YJ, Chen CC, Li TK, et al: Docosahexaenoic acid suppresses the expression of FoxO and its target genes. *J Nutr Biochem.* 2012;23(12):1609.
- 71) Kiyabu GY, Inoue M, Saito E, et al; JPHC Study Group. Fish, n - 3 polyunsaturated fatty acids and n - 6 polyunsaturated fatty acids intake and breast cancer risk: The Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer* 2015;137(12):2915-26.
- 72) Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, et al; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. 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.
- 73) Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, et al; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012; 142(7):1468-75.
- 74) Hidaka A, Shimazu T, Sawada N, et al; Japan Public Health Center - based Prospective Study Group.: Fish, n-3 PUFA consumption, and pancreatic cancer risk in Japanese: a large, population-based, prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(6):1490-7.
- 75) Yurko-Mauro K, Alexander DD, Van Elswyk ME: Docosahexaenoic acid and adult memory; a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015 10(3) e 120391, DOI:10.1371
- 76) Mocking RJT, Harmsen I, Assies J et al: Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polynsaturated fatty acids supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2016; 6:et56.
- 77) Okereke OI, Rosner BA, Kim DH, et al: Dietary fat types and 4-year cognitive change in community-dwelling older women. *Ann Neurol.* 2012; 72(1):124-34.
- 78) Jicha GA, Markesbery WR: Omega-3 fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 45-61.
- 79) Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, et al, MIDAS Investigators.: Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 2010; 6(6): 456-64.
- 80) Freund-Levi Y, Eriksson-Jönhagen M, Cederholm T, et al: Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63(10): 1402-8.
- 81) Quinn JF, Raman R, Thomas RG, et al: Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304(17):1903-11.
- 82) 道川 誠:アポリポ蛋白Eとアルツハイマー病 老年期認知症研究会誌 2011;18;131-2.

- 83) Swaminathan A, Jicha GA: Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6:282.
- 84) Barnard ND, Bunner AE, Agarwal U: Saturated and trans fats and dementia: a systematic review. *Neurobiol Aging* 2014, 35; 565-73.
- 85) Zhang Yu, Chen J, Qiu J et al: Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103(2):330-40.
- 86) Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 136(3):e1-e23.
- 87) Barnard ND, Willett WC, Ding EL: The misuse of meta-analysis in nutrition research. *JAMA* 2017; 318(15):1435-6.
- 88) Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al; Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration : Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: Meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol.* 2018 Jan 31. doi: 10.1001/jamacardio.2017.5205.
- 89) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet* 2007; 369: 1090-8
- H. 研究発表
1. 論文発表  
なし
  2. 学会発表  
なし
- I. 知的所有権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし
- G. 健康危険情報  
なし

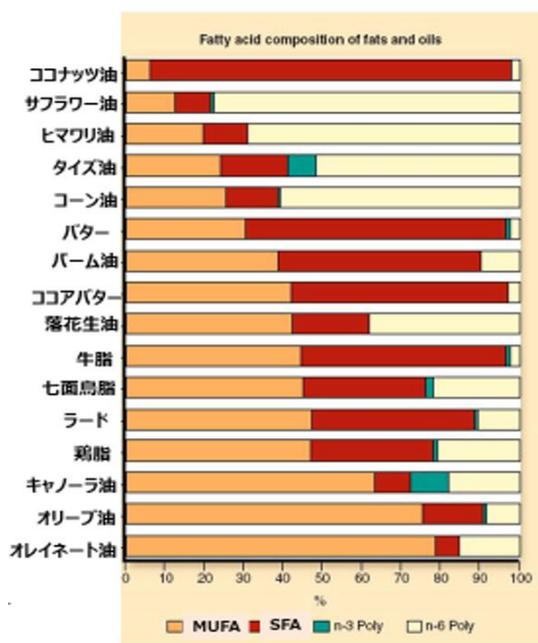


図1 それぞれの食用油脂における脂肪酸パーセント組成

MUFA: SFA: n-3 Poly: n-3 系不飽和脂肪酸 n-6 Poly: n-6 系不飽和脂肪酸

Degirolamo C, Rudel LL. Dietary monounsaturated fatty acids appear not to provide cardioprotection. Curr Atheroscler Rep. 2010; 12(6):391-6

