

## 脂質・脂肪酸摂取と疾患の関連に関するアップデート・レビュー

研究分担者 片桐 諒子<sup>1</sup>

研究代表者 佐々木敏<sup>2</sup>

<sup>1</sup>医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所

<sup>2</sup>東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学

### 【研究要旨】

食事摂取基準 2025 年版の報告書作成へ向けて、脂質、各脂肪酸に関する総死亡及び循環器疾患等をアウトカムとしたシステマティックレビューおよびメタ・アナリシスの収集を実施した。飽和脂肪酸の多価不飽和脂肪酸への置き換えが循環器疾患リスク低下に有用である可能性もある、といった置き換えについては一貫した結果を示している一方で、多くのシステマティックレビューが発表されることで関連の方向性に関する結果が一貫していない脂肪酸もあり、Cochrane Database Systematic Review や世界保健機関によるレビューといった大規模なレビューを含めて国際的に多くのレビューが引き続き実施されている状況である。これらの検索結果を踏まえて、目標量に関する数値案については 2020 年版から変更を行う脂肪酸はないと考えられたが、今後も行われるレビューの結果を引き続き収集する必要がある。また、飽和脂肪酸は他の脂肪酸への置き換えについて比較的一貫した結果が得られており、こうした置き換えについても日本人で検討し、基準に含める必要性やどのように含めることが可能か検討する必要があると考えられた。

### A. 背景と目的

脂質と疾患の関連に関するレビューはコクランレビューや世界保健機関(WHO)のレビューが定期的に更新されるなど、世界的にも実施されている。日本人の食事摂取基準 2020 年版においては、その策定時点までのレビューに基づき執筆が行われるため、例えば脂質章においては、最も新しい論文で 2019 年までの論文が引用されている。脂質の健康影響に関しては、エネルギー産生栄養素である観点から肥満と、特に循環器疾患との関連について、各脂肪酸を含め既に多くの研究論文が発表されている。2020 年版時点でも多くのシステマティックレビューが発表されているため、今回、個別研究については日本人を対象とした研究を中心に収集するほか、2020 年版策定後に発表されたアンブレラレビューやシステマティックレビューを系統的に検索し、アップデートレビ

ューを実施した。

### B. 方法

対象とした疾患は 2020 年版のアップデートの観点から総死亡及び循環器疾患を中心に行った。対象期間は 2013-2023 年の 10 年間とし、2020 年版でシステマティックレビューが引用されている場合、引用の論文より前に発行されているレビューは対象としないこととした。Pubmed および日本語の文献検索のために医学中央雑誌を対象に、2023 年8月に検索を実施した。Pubmed には下記の検索式を用いた。(dietary fat[tiab] OR fat[tiab] OR fatty[tiab] OR monounsaturated fatty acid[tiab] OR polyunsaturated fatty acid[tiab] OR saturated fatty acid[tiab] OR trans fatty acid[tiab] OR Omega-3[tiab] OR Omega-6[tiab] OR cholesterol[tiab]) AND (Mortality[tiab] OR

death[tiab] OR Cardiovascular disease[tiab] OR vascular disease[tiab] OR ischemic heart disease[tiab] OR coronary heart disease[tiab] OR Myocardial infarction[tiab] OR Arrhythmia[tiab] OR atrial fibrillation[tiab] OR stroke[tiab] OR cerebral infarction[tiab] OR cerebral hemorrhage[tiab] OR Heart failure[tiab] OR Hypertension[tiab] OR Cardiomyopathy[tiab] OR LDL[tiab]) AND (systematic review[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR umbrella review[tiab] OR intervention[tiab]) AND (human[Mesh]).  
また、医学中央雑誌では下記の検索式を用いた。(((((((脂質/TH or 脂質/AL or 脂肪/AL or コレステロール/AL) and (摂食/TH or 摂取/AL) and (死亡/TH or 死亡/AL or 心臓血管疾患/TH or 循環器疾患/AL or 糖尿病/TH or 糖尿病/AL or LDL/AL)))))) and (DT=2013:2023 and PT=原著論文))

## C. 結果

### C-1. 対象論文の抽出

今回、食事摂取基準で策定されている脂質、脂肪酸およびコレステロールについて各々個別の式での検索を実施しなかった。これはシステマティックレビューの場合、各脂肪酸を対象にしている論文が多い一方で複数の脂肪酸がまとめてレビューされていることも多いことが理由である。上記の検索式からは Pubmed からは 6779 件、医学中央雑誌では 884 件が抽出された。この中から、タイトルによる除外を行った。Pubmed における抽出の除外基準としては、脂質、脂肪酸等と疾患およびその診断基準に含まれるバイオマーカーとの関連の論文を含んだシステマティックレビュー、メタ・アナリシスではない論文、摂取量についてではない論文、明らかに食事からの摂取量を大きく超えた投与量を対象とした論文とした。これらをタイトルから除外した。日本語の論文については、Pubmed の除外基準のうち、システマティックレ

ビューやメタ・アナリシスではない論文および疾患やバイオマーカー等のアウトカムがない摂取量に関する論文も含めることとした。これらをタイトルおよび検索サイト上にある抄録から食事摂取基準に引用の可能性があるレビューであるかを含めて判断し、特に前回からの更新の反映を意図してここ 5 年間を中心に引用の可能性が高い論文については抄録と本文の検討を実施した。検討した論文等は表 1 の通りである。

### C-2. 各脂肪酸における論文および記載内容の検討

総脂肪については 2020 年に体脂肪に関する Cochrane Database Systematic Review が発表されており<sup>1)</sup>、総脂肪と体脂肪率に関する正の関連が述べられている。また循環器疾患との関連も 2019 年、2020 年などに発表されたいくつかのメタ・アナリシスにて検討されているが、関連を認めなかった。

飽和脂肪酸については、WHO が 2022 年に観察研究のメタ・アナリシスを報告しており<sup>2)</sup>、特に置き換えについて報告をしている。摂取量と死亡やその他の疾患リスクとの関連は報告によって結果が一致していないが、置き換えに関しては、WHO のレビューにおいても他のエネルギー産生栄養素への置き換えで死亡リスクや心血管疾患のリスク低下の可能性が示されている。介入研究についてのメタ・アナリシスとしては Cochrane Database Systematic Review のアップデートが 2020 年に出版されており、こちらでも多価不飽和脂肪酸や炭水化物への置き換えが循環器疾患リスク低下に有用である可能性を示唆している<sup>3)</sup>。脳卒中リスクとの関連については、2020 年に新規の観察研究の用量反応メタ・アナリシスが出版されており、1 日 10g の摂取増加で 6% リスクが低減し、感度解析では脳内出血やアジアからの報告で負の関連があったことを報告している<sup>4)</sup>。

n-6 系脂肪酸については、Cochrane

Database Systematic Review が 2018 年に出版され 2020 年版の食事摂取基準にも引用されているが、n-6 系脂肪酸摂取と総死亡リスクや循環器疾患発症の間には関連を認めないという結論であった<sup>5)</sup>。しかし、リノール酸と死亡に関する観察研究のメタ・アナリシスが 2020 年に出版され、総死亡の Relative risk は 0.87 (95% CI: 0.81, 0.94)、循環器死亡リスクは 0.87 (95% CI: 0.82, 0.92) と負の関連を認めている<sup>6)</sup>。

n-3 系脂肪酸については、2020 年に Cochrane Database Systematic Review が更新されており、86 の介入研究をまとめた結果、長鎖 n-3 系脂肪酸は総死亡、循環器疾患発症には関連を認めず循環器疾患死亡をわずかに低下させる可能性を示していた<sup>7)</sup>。αリノレン酸については新たな観察研究のメタ・アナリシスが BMJ に 2021 年に発表され総死亡率、循環器疾患死亡率、冠動脈疾患死亡率との関連を調べたコホート研究のメタ・アナリシスではいずれも負の関連を認めているが<sup>8)</sup>、上記の Cochrane Database Systematic Review による介入研究のメタ・アナリシスでは有意な関連を認めなかった<sup>7)</sup>。糖尿病や認知症をアウトカムとするメタ・アナリシスも 2022 年、2023 年に発表されており、研究が進んでいるものの、ともにこれまで一貫した結論には至っていない。飽和脂肪酸の多価不飽和脂肪酸への置き換えに関しては上述の通りである。一価不飽和脂肪酸については 2021 年に新たな観察研究の用量反応メタ・アナリシスが出版されているが<sup>9)</sup>一貫した結論は得られていない。

トランス脂肪酸については、飽和脂肪酸とまとめて WHO が 2022 年に観察研究のメタ・アナリシスを報告している<sup>2)</sup>。この中でトランス脂肪酸の食事からの摂取量が多いほど冠動脈疾患および循環器疾患の発症リスクが高く、低い摂取量と比較した場合、および 1%TE を超える摂取量と下回る摂取量を比較した場合も同様である。工業的に生産された TFA の摂取量

も CHD 発症率の上昇と関連していた (Relative risk 1.28 (1.10-1.50))。ただし、工業由来トランス脂肪酸と反芻動物由来のトランス脂肪酸の影響の違いについては結論づけられないとされている。コレステロールについては、食事摂取基準 2020 年版に引用されている 2019 年 JAMA での報告<sup>10)</sup>のあとも複数のメタ・アナリシスが行われており、特に卵の摂取と循環器疾患リスク等の関連が調べられているものの、正の関連があるとするものと関連を認めないというものが混在しており、結論が一貫していなかった。

#### D. 考察

上記の通りシステマティックレビューやメタ・アナリシスを中心とするレビューのアップデートを実施した。飽和脂肪酸からの置き換えなどでは一貫した結果を示している一方で、多くのシステマティックレビューが発表されることで関連の方向性に関する結果が一貫していない脂肪酸もあり、コクランレビューや WHO といった大規模なレビューを含めて国際的に多くのレビューが引き続き実施されている状況である。

こうした状況をふまえて、飽和脂肪酸に関しては、現在国際的なガイドラインでは飽和脂肪酸の摂取が 1 日のエネルギー摂取量の 10% を超えないことを推奨しているものが多いが、日本人の成人の摂取量は 7-9% エネルギー/日であり、10% に至っていないことから目標量としては 2020 年版の食事摂取基準から変更しない 7% を案として提示した。また、n-3 系脂肪酸、n-6 系脂肪酸、一価不飽和脂肪酸については目標量の設定は困難であると考えられた。

トランス脂肪酸については世界的に 1% エネルギー未満が推奨されているが、日本人の摂取量は一部を除きその値に満たない可能性や健康影響に関する報告が十分でないことから数値の設定には至らないと考えたものの、国際的な値 (1%TE 未満) よりもさらに低くとどめることが望ましいと考えられた。

コレステロールに関しては、多くのレビューが出版され現在でも議論が継続している状況といえる。上限の目標量としては数値を提示していないが、とりすぎには注意すべきである。

本来であれば各脂肪酸に対して各々のレビュー式を立て検索を実施する必要があり、各脂肪酸をまとめた検索を実施した本研究には網羅性に限界がある。しかし、上述の通り国際的に大規模なレビューが実施されている状況や、複数の脂肪酸が同時に検討されることが多いという脂質論文の性質、またここ5年程度のアップデートを実施するという本研究の目的から、今回の手法を用いての検索を行った。食事摂取基準というガイドラインに記載をする知見の抽出という目的は果たせていると考える。また、今回特に年齢に関する用語は含めずに検討したもののWHOの結果なども踏まえても小児等の研究結果は少なく、特に、国内の研究結果は少ないと考えられた。

#### E. 結論

食事摂取基準2025年版の報告書作成へ向け、脂質、各脂肪酸に関する総死亡及び循環器疾患等をアウトカムとしたシステマティックレビューおよびメタ・アナリシスの収集を実施した。目標量に関する数値案については2020年版から変更を行う脂肪酸はないと考えられたが、関連の結果が一貫していない脂肪酸も多く、今後も行われるレビューの結果を引き続き収集する必要がある。また、飽和脂肪酸は他の脂肪酸への置き換えについては比較的一貫した結果が得られており、こうした置き換えについても日本人で検討し、基準に含める必要性を検討する必要があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

片桐諒子、佐々木敏。日本における診療ガイドラインの食事・栄養素等に関する記述の収集評価。臨床栄養 2023; 143: 130-6.

#### 2. 学会発表

なし

#### H. 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

#### I. 参考文献

- 1) Hooper L, Asmaa S Abdelhamid, Oluseyi F Jimoh, et al. Effects of total fat intake on body fatness in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6:CD013636.
- 2) Reynolds A, Hodson L, de Souza R, et al. Saturated fat and trans-fat intakes and their replacement with other macronutrients: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Geneva: World Health Organization; 2022.
- 3) Hooper L, Martin N, Jimoh OF, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5:CD011737.
- 4) Kang ZQ, Yang Y, Xiao B. Dietary saturated fat intake and risk of stroke: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30:179-189.
- 5) Hooper L, Al-Khudairy L, Abdelhamid AS, et al. Omega-6 fats for the primary and

secondary prevention of cardiovascular disease.

Cochrane Database Syst Rev

2018;7:CD011094.

6) Li J, Guasch-Ferré M, Li Y, et al. Dietary intake and biomarkers of linoleic acid and mortality: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2020;112:150-167.

7) Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7:CD003177.

8) Naghshi S, Aune D, Beyene J et al. Dietary intake and biomarkers of alpha linolenic acid and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2021;375:n2213.

9) Lotfi K, Salari-Moghaddam A, Yousefinia M, et al. Dietary intakes of monounsaturated fatty acids and risk of mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Ageing Res Rev*. 2021;72:101467.

10) Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, et al. Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality. *JAMA* 2019; 321: 1081-95.

表1 脂質摂取に関する検討論文

| 番号 | 分類 | 脂質                                  | 論文タイトル  | 著者  | 雑誌                         | 掲載年  | 掲載号            | 論文数                                     | 疾患                               |
|----|----|-------------------------------------|---|---|----------------------------|------|----------------|---|----------------------------------|
| 1  | 総合 | Total, SFA, MUFA, PUFA Trans intake | Dietary Factors and Risks of Cardiovascular Diseases: An Umbrella Review.   | Chareonrungrueangchai K, Wongkawinwoot K, Anothaisintawee T, Reutrakul S.   | Nutrients                  | 2020 | 12(4):1088.    | 54 systematic reviews and meta-analysis | 循環器疾患                            |
| 2  | 総合 | SFA, MUFA, ALA, n-3, Chol           | Role of diet in stroke incidence: an umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies                    | Na Guo, Ying Zhu, Dandan Tian, Yating Zhao, Chenguang Zhang, Changqing Mu, Chen Han, Ruixia Zhu, Xu Liu                                       | BMC Med                    | 2022 | 20(1):194      | 122 meta-analysis                       | 脳卒中                              |
| 3  | 総合 | LC-PUFA                             | Effects of Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Cardiovascular Outcomes: An Umbrella Review and Evidence Map. | Khan SU, Khan MU, Riaz H, Valavoor S, Zhao D, Vaughan L, Okunrintemi V, Riaz IB, Khan MS, Kaluski E, Murad MH, Blaha MJ, Guallar E, Michos ED | Ann Intern Med             | 2019 | 171(3):190-198 | 9 systematic reviews and 4 new RCTs     | 死亡、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈性心疾患などの心血管系       |
| 4  | 総合 | Total, SFA, MUFA, PUFA Trans intake | Total Dietary Fat Intake, Fat Quality, and Health Outcomes: A Scoping Review of Systematic Reviews of Prospective Studies     | Lukas Schwingshackl, Jasmin Zähringer, Jessica Beyerbach, Sarah S Werner, Helmut Hesseker, Berthold Koletzko, Joerg J Meerpohl                | Ann Nutr Metab             | 2021 | 77(1):4-15     | 59 systematic reviews                   | 死亡、循環器疾患、がん、糖尿病、高血圧、肥満、中間バイオマーカー |
| 5  | 総合 | total                               | Effects of total fat intake on body fatness in adults   | Lee Hooper, Asmaa S Abdelhamid, Oluseyi F Jimoh, Diane Bunn, C Murray Skeaff  | Cochrane Database Syst Rev | 2020 | 6(6):CD013636. | 37 RCTs                                 | 体脂肪（体重、ウエスト周囲径、体脂肪率、肥満度を含む）      |
| 6  | 総合 | Total, SFA, MUFA, PUFA Trans        | Dietary total fat, fatty acids intake, and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies    | Yongjian Zhu, Yacong Bo, Yanhua Liu   | Lipids Health Dis          | 2019 | 18(1):91       | 45 cohort studies                       | 循環器疾患                            |

|    |       |                               |   |  |                            |      |                  |                               |   |
|----|-------|-------------------------------|---|--|----------------------------|------|------------------|-------------------------------|---|
| 7  | 総合    | total fat, MUFA, PUFA and SFA | Association of types of dietary fats and all-cause and cause-specific mortality: A prospective cohort study and meta-analysis of prospective studies with 1,164,029 participants. | Mazidi M, Mikhailidis DP, Sattar N, Toth PP, Judd S, Blaha MJ, Hernandez AV, Penson PE, Banach M | Clin Nutr                  | 2020 | 39(12):3677-3686 | 29 cohorts                    | 全死亡、冠動脈性心疾患 (CHD)、脳卒中、2型糖尿病 (T2D) に関連した死亡 |
| 8  | 総合    | Total, SFA, MUFA, PUFA, Trans | Association between dietary fat intake and mortality from all-causes, cardiovascular disease, and cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies.    | Kim Y, Je Y, Giovannucci EL  | Clin Nutr                  | 2021 | 40(3):1060-1070. | 19 prospective cohort studies | 全死亡、循環器疾患死亡、がん死亡                          |
| 9  | 総合    | Fat, fatty acid               | Dietary fat intake and metabolic syndrome in adults: A systematic review.   | Julibert A, Bibiloni MDM, Tur JA.  | Nutr Metab Cardiovasc Dis  | 2019 | 29(9):887-905    | 14 観察研究、16 介入研究               | メタボリックシンドローム、BMI、コレステロール、高血圧、糖尿病          |
| 10 | 総合    | Fat, fatty acid               | Intake of dietary fats and fatty acids and the incidence of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies.            | Neuenschwander M, Barbaresko J, Pischke CR, Iser N, Beckhaus J, Schwingshackl L, Schlesinger S   | PLoS Med                   | 2020 | 17(12):e1003347. | 23 prospective studies        | 2型糖尿病                                     |
| 11 | 飽和脂肪酸 | SFA                           | Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease.   | Hooper L, Martin N, Jimoh OF, Kirk C, Foster E, Abdelhamid AS.                                   | Cochrane Database Syst Rev | 2020 | 5(5):CD011737.   | 15RCT                         | 循環器疾患                                     |
| 12 | 飽和脂肪酸 | SFA                           | Dietary saturated fat intake and risk of stroke: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies.   | Kang ZQ, Yang Y, Xiao B.   | Nutr Metab Cardiovasc Dis  | 2020 | 30(2):179-189    | 14 prospective cohort studies | 脳卒中                                       |

|    |                  |                 |   |  |                           |      |                 |   |                              |
|----|------------------|-----------------|---|--|---------------------------|------|-----------------|---|------------------------------|
| 13 | 飽和脂肪酸            | SFA             | Circulating Saturated Fatty Acids and Incident Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis.  | Huang L, Lin JS, Aris IM, Yang G, Chen WQ, Li LJ                     | Nutrients                 | 2019 | 11(5):998.      | 29 systematic reviews and meta-analysis | 2 型糖尿病                       |
| 14 | 飽和脂肪酸<br>トランス脂肪酸 | SFA<br>TFA      | Saturated fat and trans-fat intakes and their replacement with other macronutrients: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies   | World Health Organization  | World Health Organization | 2022 |                 | prospective                             | 死亡または非感染性疾患 (NCD) 発生         |
| 15 | 飽和脂肪酸            | SFAChain Length | Saturated Fatty Acid Chain Length and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review.  | Perna M, Hewlings S  | Nutrients                 | 2022 | 15(1):30.       | Five prospective cohort studies         | 循環器疾患                        |
| 16 | 飽和脂肪酸            | SFA             | Saturated Fat Intake and Cardiovascular Disease in Japanese Population  | Kazumasa Yamagishi, Hiroyasu Iso, Shoichiro Tsugane                  | J Atheroscler Thromb      | 2015 | 22(5):435-9.    | 3-5Japanese studies                     | 循環器疾患 (脳出血、虚血性脳卒中、冠心疾患・心筋梗塞) |
| 17 | 一価不飽和脂肪酸         | 一価不飽和脂肪酸        | Dietary intakes of monounsaturated fatty acids and risk of mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. | Lotfi K, Salari-Moghaddam A, Yousefinia M, Larijani B, Esmailzadeh A | Ageing Res Rev            | 2021 | 72:101467       | 17 prospective cohort studies           | 全死亡、循環器疾患、がんによる死亡            |
| 18 | リノール酸            | LA              | Dietary intake and biomarkers of linoleic acid and mortality: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies   | Jun Li, Marta Guasch-Ferré, Yanping Li, Frank B Hu                   | Am J Clin Nutr            | 2020 | 112(1):150-167. | 38 prospective cohort                   | 全死亡、循環器疾患、がんによる死亡            |



|    |     |                      |  |   |  |      |                   |   |   |
|----|-----|----------------------|--|---|--|------|-------------------|---|---|
| 19 | n-6 | n-6                  | Omega 6 fatty acids for the primary prevention of cardiovascular disease.  | Al-Khudairy L, Hartley L, Clar C, Flowers N, Hooper L, Rees K.  | Cochrane (旧版 Cochrane Database Syst Rev 2015 Nov 16;(11):CD011094) | 2018 | 2020#32           | 19 RCTs   | 全死亡、循環器疾患死亡、循環器疾患発症、危険因子(血中脂質、体脂肪、血圧)、潜在的有害事象       |
| 20 | n-6 | Omega-6              | Association of omega-6 polyunsaturated fatty acids with blood pressure: A systematic review and meta-analysis of observational studies.  | Hajhashemi P, Feizi A, Heidari Z, Haghghatdoost F.  | Crit Rev Food Sci Nutr   | 2023 | 63(14):2247-2259. | 22 studies (16 cross-sectional studies, 5 cohorts and one case-control) | 高血圧   |
| 21 | n-3 | Omega-3 fatty acids  | Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.  | Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. | Cochrane Database Syst Rev   | 2020 | 3(3):CD003177     | 86 RCT  | 全死亡、循環器疾患イベント、脂肪、血中脂質                               |
| 22 | ALA | alpha linolenic acid | Dietary intake and biomarkers of alpha linolenic acid and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies | Sina Naghshi, Dagfinn Aune, Joseph Beyene, Sara Mobarak, Masoomeh Asadi Omid Sadeghi  | BMJ  | 2021 | 375:n2213.        | 41 prospective cohort   | 全死亡、循環器疾患、がんによる死亡                                   |
| 23 | ALA | ALA                  | Effects of $\alpha$ -linolenic acid intake on blood lipid profiles: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials  | Yue H, Qiu B, Jia M, Liu W, Guo XF, Li N, Xu ZX, Du FL, Xu T, Li D  | Crit Rev Food Sci Nutr   | 2021 | 61(17):2894-2910. | 47 RCT  | トリグリセリド、総コレステロール、HDL、LDL、VLDL、TC/HDL 比などの血中脂質プロファイル |

|    |          |  |  |  |                         |      |                                       |                                     |  |
|----|----------|--|--|--|-------------------------|------|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| 24 | n-3      | Omega-3  | Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcome s: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials.   | Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, Milani RV, Laukkanen JA                                 | Mayo Clin Proc          | 2021 | 96(2):304-313                         | 40 RCT                              | 心筋梗塞 (MI), 冠動脈性心疾患 (CHD) イベント, CVD イベント, CHD 死亡率, 致死的 MI |
| 25 | n-3      | Omega-3  | The effects of omega-3 fatty acids in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis.  | Yanan Xiao, Qifang Zhang, Xueling Liao, Ulf Elbelt, Karsten H Weylandt                     | Essent Fatty Acids      | 2022 | 182:102456                            | 46RCT                               | 2型糖尿病  |
| 26 | 多価不飽和脂肪酸 | total PUFA, omega-6, long chain omega-3, and $\alpha$ -linoleic acid (omega-3) | Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. | Brown TJ, Brainard J, Song F, Wang X, Abdelhamid A, Hooper L; PUFAH Group.                 | BMJ                     | 2019 | 366:l4697                             | 83RCT                               | 糖尿病、空腹時グルコースまたはインスリン、HbA1c、および/または HOMA-IR               |
| 27 | 多価不飽和脂肪酸 | Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids            | A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk  | Dominik D Alexander , Paige E Miller, Mary E Van Elswyk, Connye N Kuratko, Lauren C Bylsma | Mayo Clinic Proceedings | 2017 | Volume 92, Issue 1, 2017, Pages 15-29 | 18RCT 16 prospective cohort studies | 心筋梗塞、心臓突然死、冠動脈死、狭心症などの心血管疾患                              |
| 28 | 総合 (認知症) | PUFA SFA MUFA DHA EPA  | Dietary fatty acids and risk for Alzheimer's disease, dementia, and mild cognitive impairment: A prospective cohort meta-analysis  | Run-Ze Zhu, Mei-Qing Chen 1, Zhi-Wen Zhang, Tian-Yu Wu, Wen-Hong Zhao                      | Nutrition               | 2021 | 90:111355                             | 14 prospective cohort               | アルツハイマー病 (AD)、認知症、軽度認知障害 (MCI)                           |

|    |           |                     |   |   |                |      |                   |                               |                                |
|----|-----------|---------------------|---|---|----------------|------|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 29 | 多価        | Omega-3 Fatty Acids | The Relationship of Omega-3 Fatty Acids with Dementia and Cognitive Decline: Evidence from Prospective Cohort Studies of Supplementation, Dietary Intake, and Blood Markers | Bao-Zhen Wei, Lin Li, Cheng-Wen Dong, Chen-Chen Tan; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Wei Xu  | Am J Clin Nutr | 2023 | 117(6):1096-1109. | 48 longitudinal studies       | アルツハイマー病 (AD)、認知症、軽度認知障害 (MCI) |
| 30 | 卵         | Egg                 | Egg consumption and risks of all-cause and cause-specific mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies.   | Yang PF, Wang CR, Hao FB, Peng Y, Wu JJ, Sun WP, Hu JJ, Zhong GC  | Nutr Rev       | 2020 | 9;80(7):1739-1754 | 19 prospective cohort studies | 総死亡、循環器死亡、がん死亡                 |
| 31 | 卵、コレステロール | Chol Egg            | Associations of Dietary Cholesterol, Serum Cholesterol, and Egg Consumption With Overall and Cause-Specific Mortality: Systematic Review and Updated Meta-Analysis.         | Zhao B, Gan L, Graubard BI, Männistö S, Albanes D, Huang  | Circulation    | 2022 | 145(20):1506-1520 | 41 prospective cohort studies | 循環器疾患                          |
| 32 | 卵、コレステロール | Chol Egg            | Associations of Dietary Cholesterol or Egg Consumption With Incident Cardiovascular Disease and Mortality   | Victor W Zhong, Linda Van Horn, Marilyn C Cornelis, John T Wilkins, Hongyan Ning , Mercedes R Carnethon , Philip Greenland , Robert J Mentz, Katherine L Tucker , Lihui Zhao , Arnita F Norwood, Donald M Lloyd-Jones , Norrina B Allen | JAMA           | 2019 | 321(11):1081-1095 | 撰取基準 2020#65                  | 循環器疾患発症および全死亡                  |
| 33 | 卵         | Egg                 | Egg consumption and cardiovascular risk: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies  | Justyna Godos, Agnieszka Micek, Tomasz Brzostek, Estefania Toledo, Licia Iacoviello, Arne Astrup, Oscar H Franco, Fabio Galvano, Miguel A Martinez-Gonzalez, Giuseppe Grosso  | Eur J Nutr     | 2021 | 60:1833-1862      | 39 prospective cohort studies | 冠動脈性心疾患、脳卒中、心不全を含む CVD リスク/死亡  |

|    |           |                 |   |  |                           |       |               |                               |   |
|----|-----------|-----------------|---|--|---------------------------|-------|---------------|-------------------------------|---|
| 34 | 卵         | egg consumption | The responses of different dosages of egg consumption on blood lipid profile: An updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials                        | Khalighi Sikaroudi M, Soltani S, Kolahdouz-Mohammadi R, Clayton ZS, Fernandez ML, Varse F, Shidfar F   | J Food Biochem            | 2020  | 44(8):e13263  | 66RCT                         | 総コレステロール (TC)、LDL-コレステロール (LDL-C)、HDL-コレステロール (HDL-C)、トリグリセリド (TG)、超低比重リポ蛋白コレステロール (VLDL-C)、LDL-C/HDL-C、TC/HDL-C、アポリポ蛋白 (アポ) A1、アポ B100 |
| 35 | 卵、コレステロール | Chol Egg        | Association between Egg Consumption and Cholesterol Concentration: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.   | Li MY, Chen JH, Chen C, Kang YN  | Nutrients                 | 2020  | 12(7):1995    | 17RCT                         | LDL-C、HDL-C、LDL-C:HDL-C、  |
| 36 | 卵         | Egg             | Effects of Egg Consumption on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials   | Mohammad Hossein Rouhani, Nafiseh Rashidi-Pourfard, Amin Salehi-Abargouei, Majid Karimi, Fahimeh Haghghatdoost   | J Am Coll Nutr            | 2018  | 37(2):99-110. | 28RCT                         | 総コレステロール、LDL-C、HDL-C、トリグリセリド、LDL-C:HDL-C、TC:HDL-C   |
| 37 | 卵         | Egg             | Impact of whole egg intake on blood pressure, lipids and lipoproteins in middle-aged and older population: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. | Wang MX, Wong CH, Kim JE   | Nutr Metab Cardiovasc Dis | 2019  | 29(7):653-664 | 8RCT                          | 血圧、血中脂質、リポたんぱく質   |
| 38 | 卵         | Egg             | Egg consumption and risk of cardiovascular disease: three large prospective US cohort studies, systematic review, and updated meta-analysis                                       | Jean-Philippe Drouin-Chartier, Siyu Chen, Yanping Li, Amanda L Schwab, Meir J Stampfer, Frank M Sacks, Bernard Rosner, Walter C Willett, Frank B Hu, Shilpa N Bhupathiraju | BMJ                       | 2020; | 368:m513      | 28 prospective cohort studies | 非致死的心筋梗塞、致死的冠動脈性心疾患、脳卒中を含む循環器疾患発症   |

|    |            |                                      |   |   |   |      |  |                               |  |
|----|------------|--------------------------------------|---|---|---|------|--|-------------------------------|--|
| 39 | 飽和脂肪酸      | SFA                                  | Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis  | Mensink, RP.  | Geneva: World Health Organization; 2016 | 2016 |  | 84RCT                         | 総コレステロール LDL、HDL、トリグリセリド、LDL/HDL 比、総コレステロール/HDL コレステロール比、トリグリセリド/HDL コレステロール比、アポリポ蛋白 A-I (ApoA-I) およびアポリポ蛋白 B (ApoB) |
| 40 | n-6        | n-6                                  | The effect of replacing saturated fat with mostly n-6 polyunsaturated fat on coronary heart disease: a meta-analysis of randomised controlled trials                    | Steven Hamley 1   | Nutr J                                  | 2017 | 19;16(1):30.                               | 11 RCT                        | 心血管疾患発症、死亡、総死亡   |
| 41 | トランス脂肪酸    | TFA                                  | Effect of trans-fatty acid intake on blood lipids and lipoproteins: a systematic review and meta-regression analysis  |   | WHO                                     | 2016 |  | 16 RCT                        | 総コレステロール、LDL、HDL トリグリセリド、LDL コレステロール/HDL コレステロール比、総コレステロール/HDL コレステロール比、アポリポ蛋白 B (ApoB) およびアポリポ蛋白 A-I                |
| 42 | 総合認知症)     | Total, SFA, MUFA, n-3, n-6, EPA, DHA | Dietary fatty acids and risk for Alzheimer's disease, dementia, and mild cognitive impairment: A prospective cohort meta-analysis                                       | Run-ze Zhu M. Med, Mei-qing Chen M. Med, Zhi-wen Zhang M. Med, Tian-yu Wu B. Med, Wen-Hong Zhao M. Med                    | Nutrition                               | 2021 | Volume 90, October 2021, 111355            | 14 prospective cohort studies | アルツハイマー病 (AD)、認知症、軽度認知障害 (MCI)   |
| 43 | n-3 (認知機能) | Fish n-3                             | Fish intake, n-3 fatty acid body status, and risk of cognitive decline: a systematic review and a dose-response meta-analysis of observational and experimental studies | Rena I Kosti 1, Maria I Kasdagli 2, Andreas Kyrozis 3, Nicola Orsini 4, Pagona Lagiou 5, Fani Taiganidou, Androniki Naska | Nutrition Reviews,                      | 2022 | Volume 80, Issue 6, 2022, Pages 1445-1458, | 9 RCT                         | 認知機能低下   |

|    |  |  |  |  |            |      |                      |  |                |
|----|--|--|--|--|------------|------|----------------------|--|----------------|
| 補足 |  |  | Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study | Mahshid Dehghan, Andrew Mente, Xiaohu Zhang et al. | The Lancet | 2017 | 390(10107):2050-2062 |  | 総死亡、循環器疾患発症、死亡 |
|----|--|--|--|--|------------|------|----------------------|--|----------------|