食生活とアンチエイジング

特集 アンチエイジングとDDS

藤原 葉子*

Anti-aging and diet

Change in the diet and eating habit after the World War II is one of the reasons to explain Japanese longevity. The contribution of increase in consumption of meat caused the increase of fat intake which is well known to be a risk factor of cardiovascular diseases. Several studies using Japanese subject suggested the benefit of consumption of fish. Therefore, dietary lipid for anti-aging was discussed.

日本人の寿命が延びた一因に、戦後の食生活の変化があげられる。食物の選択肢が増え、動物性蛋白質の摂取が増加したことは寿命延長に大きく貢献しているが、動物性食品の摂取は動物性脂肪の摂取増加を意味する。日本人を対象とする疫学スタディから n-3 系の EPA や DHA の摂取が、冠状動脈疾患や大うつ病などに有効であるという科学的な根拠も集まってきた。また近年、カロリー制限による寿命延長作用は、分子メカニズムが明らかにされ、注目されている。日本人の食と健康を考えるうえで重要な脂質摂取の話題について概説する。

Yoko Fujiwara*

key words : fat intake, omega-3 fatty acids, obesity, calorie restriction, longevity

日本人女性の平均余命は世界 1 位であり、男性も 3 位とトップクラスにある。日本人の寿命が延びたのは、戦後国民の暮らしのなかでも特に食生活が改善したことが大きい。現在の日本人の死因の多くを占める 3 大疾患(がん、心疾患および脳血管疾患)を防ぐことで、さらに寿命を延ばすことが期待されており、これら疾患の予防に関わる環境因子としての“食”が、アンチエイジングの観点からもますます重要になるといえる。

脂質の摂取は、戦後の日本人の食生活のなかでも大きく変化した栄養素の一つであり、血中脂質や虚血性心疾患に対する影響の大きいことが知られているため、健康を維持し、老化を予防するための適正な脂質摂取は、栄養学的に重要な問題となっている。

本稿では、脂質の摂取に対する問題を中心として、最近のアンチエイジングに関する食品の話題について述べる。

日本人の食生活の変化と特徴

日本人の死因の年次変化は、図 1 に示したように、戦前の日本人は結核などの感染症や脳出血で死亡することが多かったが、抗生物質や生活環境の改善に伴い感染症による死亡率は低下し、悪性新生物(がん)や虚血性心疾患、脳梗塞などの動脈硬化性疾患と、糖尿病の合併症が増えてきている。

日本人の食事組成の年次変化を図 2 に示した。戦後の食生活の欧米化に伴い、蛋白質の摂取、特に動物性蛋白質の増加と脂肪の摂取量が増加した。これらが感染症や脳血管疾患に対して効果的であったことは明白であるが、一方で、脂質摂取量の増加が動脈硬化性疾患のリスクを高めることが多くの疫学研究から指摘されてきた。脂肪摂取量の多いアメリカなどの欧米諸国では、脂肪摂取エネルギー比率を下げ、血中コレステロールを低下することが提唱されてきた。

しかし、日本人の食生活は、2006 年度の日本人国民健康調査¹⁾からもわかるように、1985 年あたりから脂質摂取エネルギー比は 25~30% で、欧米諸

* Food and Nutritional Science, Graduate School of Humanities and Sciences, Ochanomizu University お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科ライフサイエンス専攻

図1
主要死因別にみた年齢調整死亡率
(人口10万対)の年次推移
(厚生労働省の人口動態統計より)

図2 日本人の摂取栄養量年次推移
(厚生労働省の国民栄養調査および国民健康・栄養調査より)

国のような40%を超えるような比率にはなっていない。図3に示したように、摂取脂質の内容も、動物性脂肪と植物性脂質の摂取はほぼ半々で、欧米にくらべるとリノール酸などの多価不飽和脂肪酸(PUFA)を多く含む植物性脂質、および魚の摂取によるエイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)の摂取が多い。

また、日本人の一日の摂取総エネルギーは、アメリカ人の男性の約80%、女性では93%程度と低くなっている。最近の若い女性のやせ願望は栄養学的な問題にもなっているが、この傾向はすべての年齢層でもみられている¹⁾。2006年の調査では、脂肪摂取エネルギー比が30%を超えている人が、特に女性で3割以上になってきたが、総摂取エネルギーが

低くなってきていることも影響していると思われる。欧米人と日本人の脂質摂取を比較するうえでは、総摂取カロリーの違いや、そのなかでの炭水化物、脂質および蛋白質エネルギー比やその量を考えることも必要である。

脂質の種類と栄養学的意義

脂質は1g当たりのエネルギーが高いので、肥満を避けるためには嫌われがちな栄養素であるが、エネルギー源というだけでなく、生体膜の構成成分として重要であり、必須脂肪酸としての作用だけでなく、個々の脂肪酸やその代謝物の生理作用が生体を与える影響は多様である。必須脂肪酸であるリノー

図3 脂質摂取量の年次推移
(厚生労働省の国民栄養調査および国民健康・栄養調査より)

ル酸から代謝されるアラキドン酸やEPAなどのPUFAも、単純に必須脂肪酸として必要な量(欠乏による障害を回避する量)をとればよいというだけでなく、食事のなかでの質と量を考慮して摂取することが、より積極的な健康の維持と疾病の予防につながる。

脂肪酸は、炭素数と二重結合の数、およびその位置によって区別される。体内ではacetyl CoAから生合成された飽和脂肪酸からモノエン酸が生成されるが、食事から摂取したPUFAは、鎖長延長(elongation)と不飽和化(desaturation)を繰り返してさらに代謝されていく(図4)。ヒトをはじめとする哺乳動物は、脂肪酸のメチル末端から6番目(n-6)に二重結合のあるリノール酸(C18:2, n-6)や、3番目(n-3)に二重結合のあるリノレン酸(C18:3, n-3)を合成することができないため、これらは食事から摂取しなくてはならない。

リノール酸やリノレン酸は、体内で鎖長延長酵素(elongase)や $\Delta 6$ 不飽和化酵素(D6d)、 $\Delta 5$ 不飽和化酵素(D5d)によって、アラキドン酸やEPA、DHAなどの生体に重要な脂肪酸に代謝されるが、メチル末端からはじまる二重結合の位置は変わらないため、n-6系とn-3系の脂肪酸代謝が交差することではなく、両者の代謝は互いに拮抗することになる。

アラキドン酸やEPAからは、生理活性物質として知られるプロスタグランジン、トロンボキサン

ン、ロイコトリエンなどのエイコサノイドが生成され、局所ホルモンとして、平滑筋の収縮、血小板凝集や免疫機能などに働くため、これらの生理活性物質の材料となるn-6系とn-3系の脂肪酸の摂取バランスをどのようにすればよいかが栄養学的な問題であった。

最近になって、これら脂肪酸代謝に関わる鎖長延長酵素や不飽和化酵素が、相ついでクローニングされ、糖・脂質代謝に関する新しい知見が集まりつつある²⁾。従来からリノール酸をはじめとするPUFAには、コレステロール低下作用や脂肪酸合成抑制作用のあることが知られていたが、そのメカニズムとして転写因子(sterol response element binding protein: SREBP)が関与することが明らかにされた³⁾。

SREBPには、コレステロール合成系蛋白質を制御するSREBP2と脂肪酸合成を制御するSREBP1の2種類があり、厳密には両者の調節は異なるが⁴⁾、細胞内のコレステロール濃度によって調節されるこの2種類のSREBPは、PUFAによって発現レベルが低下する。また、アラキドン酸やEPAの生成に関わるD6dやD5dも、SREBPと核内受容体であるperoxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α によって二重制御を受けることが報告され⁵⁾、コレステロールや脂肪合成との関係が明らかになってきた。PUFA、特にEPAは、比較的強いPPAR- α のリガンド活性を持つことが知られている⁶⁾。

これらのことから、n-6系とn-3系の脂肪酸の代謝は、従来考えられていたように単純に拮抗するだけではない可能性が示唆される。

肥満に起因する脂質代謝異常、高血圧、耐糖能異常は、メタボリックシンドロームとして広く認識されるようになったが、過剰なエネルギーを脂肪として蓄積する際に、炭素鎖18の飽和脂肪酸であるステアリン酸をオレイン酸に不飽和化するstearoyl CoA desaturase 1(SCD1)の重要性が指摘されている。

SCD1欠損マウスでは、肝臓のコレステロールエステルとTG(トリグリセリド)の合成が低下しているが、このマウスにオレイン酸(C18:1)やパルミトオレイン酸(C16:1)を与えても、肝臓のコレス

図4 多価不飽和脂肪酸の代謝

テロールエステルやTGは増加しない⁷⁾。このことから、肝臓のコレステロールエステルやTGを合成するためには、内因性の脂質からSCD1によって生成されたC18:1やC16:1が必要であることがわかった。

SCD1は、レプチンによってダウンレギュレートされ、SCD1欠損マウスはエネルギー消費が大きく、肥満にならない⁸⁾。これらのマウスでは、PPAR- α のターゲットである脂質分解酵素の発現が誘導され、食事誘導性の肥満を防ぎ、インスリン感受性も増加している⁹⁾ことから、SCD1はメタボリックシンドロームの予防や治療のターゲットの一つとして注目されている。

Matsuzakaらは、SREBPがターゲットとする遺伝子として、炭素数16の炭素鎖を二つ増やす鎖延長酵素ELOVL6(family member 6, elongation of very long chain fatty acids)の欠損マウスを作製し、高脂肪食で飼育すると野生型マウスと同様に肥満や脂肪肝を呈するが、野生型とは異なりインスリン抵抗性を示さないことを見いだした¹⁰⁾。このマウスでは、パルミチン酸(C16:0)やパルミトオレイン酸(C16:1)が上昇しており、PUFAの組成も大

きく異なることから、インスリン抵抗性やメタボリックシンドロームに対して、従来の肥満という質的な体脂肪量の変化だけではなく、脂肪酸組成という脂質の質の変化が関わっている新しい展開が示された。

以上のように、生体におけるエネルギーホメオスタシスの制御にSCD1やELOVL6が重要な役割を持つことが明らかとなり、これらが制御する内因性の脂肪合成に対して、食事による外因性の脂質の量や組成がどのように関わるのかが、今後、栄養学的にも重要な意味を持つと思われる。

PUFAの摂取およびリノール酸の評価

個々のPUFAにはエイコサノイドとしての働きのほかに、SREBPを介する制御や、まだ詳細な生理作用やメカニズムがわかっていないものも多い。

リノール酸は、代謝されてアラキドン酸になることから、過剰摂取による免疫過剰反応によるアレルギーや、がんの原因となることが危惧され、最近の植物油の原料である菜種、サフラワーやヒマワリなどは、リノール酸の多い品種からオレイン酸含量の

高いものが使われるようになってきた。

オレイン酸は、リノール酸より血中コレステロール低下作用は弱いが、リノール酸とは異なり LDL コレステロールのみを低下して HDL コレステロールは低下させないといわれている^{11,12)}。しかし、日本人の食生活は肉食中心で、総脂肪摂取量の多い欧米人とは異なり、PUFA の摂取量が多いため、通常使用する油をオレイン酸の多いものに変えても、欧米でのデータほどには血中脂質プロファイルの変化は認められないようである^{13,14)}。

オレイン酸は PUFA にくらべると二重結合の数が少ないため、酸化を受けにくいという利点があるだろう。また、SCD1 欠損マウスで報告されているように、肝臓における脂質合成に外因性の C18:1 が影響を与えないならば、食事から摂取するオレイン酸は、肥満や脂質代謝異常への影響が小さいことが推察できる。細胞レベルでの PUFA の直接的な影響についても、オレイン酸は PUFA や飽和脂肪酸にくらべるとあまり影響を与えない脂肪酸であるといえる¹⁵⁾。

リノール酸のがんに対する影響については、メタアナリシスでも因果関係は認められていない¹⁶⁾。大量に投与した動物実験の結果と、ヒトが食品として摂取することについては区別して考える必要があろう。リノール酸が必須脂肪酸として最も重要であることは間違いないが、リノール酸の評価にはさらに長期的な検討が必要であろう。

EPA や DHA の大規模疫学研究による評価

欧米での多くの大規模疫学研究では、n-3 系脂肪酸の EPA や DHA を含む魚を摂取する群では死亡率が低下することが示されているが¹⁷⁾、日本人を対象とした研究ではあまり差が認められていない^{18,19)}。Mozaffarian らのメタアナリシスによると、1 日 0.25~0.5 g の EPA + DHA 摂取により、虚血性心疾患の死亡率は 25% 以上低下するが、それ以上摂取しても死亡率の低下は顕著ではなく、このリスク低下には魚摂取の閾値が存在する可能性が示唆されている²⁰⁾。

日本における生活習慣と疾患との関連について

は、厚生労働省研究班による多目的コホート研究 (JPHC) があるが²¹⁾、欧米の報告とは異なり、虚血性心疾患死亡や致死性虚血性疾患と魚の摂取は関連がみられなかった。しかし、非致死性虚血性心疾患とは負の関連が認められている。日本人のように魚を多く摂取する集団では、大部分の人は死に至るような重篤な虚血性心疾患を予防する以上の n-3 系 PUFA 量を摂取していると考えられる。

高コレステロール血症患者に EPA + DHA 製剤を投与する大規模臨床介入研究 (JELIS)²²⁾ では、EPA 製剤投与によって冠動脈イベントが有意に低下し、特に冠動脈疾患を有する患者に対する有効性が高かった。一次予防に対する効果よりも、心筋梗塞または狭心症の既往を有する対象患者の冠動脈イベントの二次予防に対する効果が顕著であり、魚摂取が多い日本人においても、EPA コレステロール血症の患者にも有効であることが示された。

脳卒中との関連については否定的なものが多いが^{18,19)}、JELIS では脳卒中既往患者の脳卒中再発の抑制が認められた²³⁾。一方、魚摂取による大腸がんリスクは JPHC スタディでも低減せず、n-6/n-3 比率も大腸がんリスクとの関係はみられていない。

認知症とアルツハイマー症・DHA の作用

DHA は脳や網膜に多く含まれ、脳内では大脳皮質・灰白質のリン脂質脂肪酸の 30~40% を占めている。そのため、以前から EPA や DHA 摂取と脳における機能や学習能力の向上が示唆されていたが、この 10 年間で脳科学分野における n-3 系 PUFA の研究は進展し、アルツハイマーモデルラットやマウスに DHA を投与すると、 β アミロイドの蓄積が減少低下し、低下した学習機能が回復する^{24,25)} ことなどから、アルツハイマー症に対する DHA の予防・治療効果の可能性が示されてきた。

Freeman らによるメタアナリシス²⁶⁾ も、大うつ病に n-3 系脂肪酸投与が有効である可能性が示されており、いくつかのコホート研究^{27,28)} や介入試験も、アルツハイマー症の症状には差がみられないものの、うつに対しては有意な効果が得られているものが多い。

ニューロプロテクチン D1 (NPD1) は、炎症の収束期に発現する脂肪酸代謝産物の網羅的解析から発見された抗炎症作用を持つ DHA の代謝産物であるが、脳虚血・再還流時の神経障害に対して、抗アポトーシス作用を持つことが報告されている²⁹⁾。さらに NPD1 は、光シグナル伝達において副産物として生成し、加齢や黄斑変性などで網膜色素上皮細胞に沈着する AE2 による網膜のダメージを防ぐ作用を持つことも報告されており³⁰⁾、DHA は過酸化というよりは、むしろ加齢や脳循環不全によって引き起こされる酸化ストレスから神経細胞を保護する役割を持っているようである。

炭水化物と脂肪の摂取比率との脂肪の質

生理作用の明らかな PUFA に対して、動物性脂肪に多く含まれる飽和脂肪酸の、エネルギー源以外の生理的な意義についてはあまり明確ではない。飽和脂肪酸は LDL コレステロールを増加させ、動脈硬化症の進展と虚血性心疾患リスクを上げるという理由から、欧米では動物性脂肪を炭水化物に置き換えることで、摂取する総エネルギー量を下げることが提唱されてきたが、Framingham study などでも血中の TG が高く、HDL コレステロールが低いと虚血性心疾患のリスクが高いことがわかってきた³¹⁾。

また、炭水化物を多くとると、血中 TG とリポ蛋白質レムナントの増加を引き起こし、飽和脂肪酸を炭水化物に置き換えても血中脂質プロファイルを改善することはできない³²⁾。低脂肪食に対する応答は個人によって異なっており、飽和脂肪酸に対する応答も高い人もいればあまり影響を受けない人もいる³³⁾。血中のコレステロールやリポ蛋白質プロファイルに対する応答性は性差があり、飽和脂肪酸の減少による血中コレステロールの低下効果は男性のほうが大きく、低脂肪食をとっている女性では、飽和脂肪酸の摂取量が多いほうが虚血性疾患リスクの低いことも報告されている³⁴⁾。

飽和脂肪は LDL コレステロール、血中コレステロールを上げる一方で、HDL コレステロールを増加したり、サイズの大きな LDL を形成するなどの

メリットもあり、現時点では飽和脂肪の摂取が低い食事で寿命を延長するという証拠はない³⁵⁾。虚血性心疾患には飽和脂肪のほかにも、喫煙、家族歴、肥満と糖尿病など、他の多くの因子が影響していることから、脂肪の量や飽和脂肪酸に対する再評価の動きもみられている。

このような欧米の研究における好ましくない高炭水化物食の摂取エネルギー比は 54% 程度で、これは平均的な日本人の炭水化物摂取比と一致する。米を主食としてきた日本人との遺伝的な違いや、総摂取エネルギー量の違いから、この結果が日本人にも当てはまるのかどうかはまだわからない。摂取する炭水化物の種類も問題となるだろう。日本人を被験者とするこのような研究が期待される。

カロリー制限と寿命延長効果

動物にカロリー制限をすると寿命が延長することは、栄養科学的にもよく観察されることであったが、近年、カロリー制限による寿命延長は、NAD⁺ 依存性ヒストン脱アセチル化酵素である sirtuin の活性化を介するという分子メカニズムが明らかにされた³⁶⁾が、ヒトのホモログである sirt1 を活性化する食品成分としてレスベラトロールが注目されている。

レスベラトロールは、フランス人は動物性脂肪を多く摂取していても虚血性心疾患による死亡率が低いというフレンチパラドクスから、抗動脈硬化性因子として見つけられたポリフェノール³⁷⁾で、抗酸化作用、抗腫瘍、抗炎症作用などが知られている。2006 年に高脂肪食摂取マウスにおいて、レスベラトロールが sirt1 を介するカロリー制限と同様な寿命延長効果が示され³⁸⁾、現在最も注目を集めている食品成分である。

しかし、動物実験におけるカロリー制限食と自由摂取とは、繁殖・成長のために理想的な飼料を制限なく食べた場合と、6~8 割に制限した場合の比較であり、栄養的なバランスが偏った栄養不足の状態とは異なる。

カロリー制限による寿命延長メカニズムの解明は、飽食や肥満が生活習慣病や老化を促進すること

を証明したが、実際にわれわれが食生活を通して、アンチエイジングのためにどのような食の内容が適切であるのかは、今後の課題である。

おわりに

健康を維持し、生物学的な寿命に多くの人を近づけるためには、なにか特別なものを摂取するという事より、われわれが日々エネルギーを得るために食べている食事の量や組成に関してのみでも、多くの科学的エビデンスが蓄積されてきている。特に、n-3系のPUFAの摂取と、本稿では紙面の都合で触れなかったが、酸化ストレスを防ぐ種々の抗酸化薬は有効であるようだ。

実際になにをどれだけの量をとるべきであるかは、2010年の改訂に向けて作業が進められている食事摂取基準で示されるが、飽食を避けるためにも、多くの食品から必要な栄養素が不足しないよう食べることを心がけることも必要であろう。

文 献

- 1) 厚生労働省：平成19年国民健康・栄養調査。 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5.html>
- 2) Wang Y, Botolin D, Christian B, Busik J, Xu J et al.: Tissue specific, nutritional, and developmental regulation of rat fatty acid elongases. *J Lipid Res* 46: 706-715, 2005.
- 3) Jump DB: Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 13: 155-164, 2002.
- 4) Shimano H, Shimomura I, Hammer RE, Herz J, Goldstein JL et al.: Elevated levels of SREBP-2 and cholesterol synthesis in livers of mice homozygous for a targeted disruption of the SREBP-1 gene. *J Clin Invest* 100: 2115-2124, 1997.
- 5) Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, AMemiya-Kudo M, Yoshikawa T et al.: Dual regulation of mouse Delta(5) and Delta(6)-desaturase gene expression by SREBP-1 and PPAR alpha. *J Lipid Res* 43: 107-114, 2002.
- 6) Jump DB: N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 19: 242-247, 2008.
- 7) Miyazaki M, Kim YC, Gray-Keller MP, Attie AD, Ntambi JM: Biosynthesis of hepatic cholesterol esters and triglycerides is impaired in mice with a disruption of the gene for stearoyl-CoA desaturase 1. *J Biol Chem* 275: 30132-30138, 2000.
- 8) Cohen P, Miyazaki M, Socci ND, Hagge-Greenberg A, Liedtke W et al.: Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science* 297: 240-243, 2002.
- 9) Ntambi JM, Miyazaki M, Stoeckl JP, Lan H, Kendziora CM et al.: Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proc Natl Acad Sci* 99: 11482-11486, 2002.
- 10) Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Kato T, Atsumi A et al.: Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elovl6, in obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 13: 1193-1202, 2007.
- 11) Mattson FH, Grundy SM: Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 26: 194-202, 1985.
- 12) Mensink RP, Katan MB: Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 12: 911-919, 1992.
- 13) 石川俊次, 加々美明彦, 多田紀夫, 白石弘美, 林 進・他: 一価不飽和脂肪酸の血漿脂質, リポたんぱく, アポたんぱくに及ぼす影響. *臨床栄養* 72: 273-279, 1988.
- 14) 藤原葉子, 佐塚あゆみ, 堤智恵子, 澤田留美, 金子和代・他: 高オレイン酸ひまわり油の血中脂質に及ぼす影響. *日本家政学会誌* 56: 171-179, 2005.
- 15) 藤原葉子: ニュートリゲノミクスから見た脂肪酸が生体に与える影響の網羅的解析-飽和脂肪酸の再評価. *オレオサイエンス* 8: 427-446, 2008.
- 16) Zock PL, Katan MB: Linoleic acid intake and cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 68: 142-153, 1998.
- 17) 江崎 治, 佐藤真一, 野野昌信, 三宅吉博, 三戸夏子・他: n-3系多価不飽和脂肪酸の摂取基準の考え方. *日本栄養・食糧学会誌* 59: 123-158, 2006.
- 18) Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T et al.: Association between fish consumption and all-cause and cause-specific mortality in Japan: NIPPON DATA80, 1980-99. *Am J Med* 118: 239-245, 2005.
- 19) Yamagishi K, Iso H, Date C, Fukui M, Wakai K et al.: Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) study. *J Am Coll Cardiol* 52: 988-996, 2008.
- 20) Mozaffarian D, Rimm EB: Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 296: 1885-1899, 2006.
- 21) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K et al.: Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 113: 195-202, 2006.
- 22) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y et al.: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): randomised openlabel, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369: 1090-1098, 2007.
- 23) Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al.: Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: sub-analysis of the JELIS trial. *Stroke* 39: 2052-2058, 2008.
- 24) Hashimoto M, Tanabe Y, Fujii Y, Kikuta T, Shibata H et al.: Chronic administration of docosahexaenoic acid ameliorates the impairment of spatial cognition learning ability in amyloid beta-infused rats. *J Nutr* 135: 549-555, 2005.
- 25) Lim GP, Calon F, Morihara T, Yang F, Teter B et al.: A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci* 25: 3032-3040, 2005.
- 26) Freeman MP, Hibbeln JR, Davis JM, Mischoulon D, Peet M et al.: Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 67: 1954-1967, 2006.
- 27) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA et al.: Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk

- of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 60 : 940-946, 2003.
- 28) Barberger-Gateau P, Rafaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C et al. : Dietary patterns and risk of dementia : the Three-City cohort study. *Neurology* 69 : 1921-1930, 2007.
 - 29) Marcheselli VL, Hong S, Lukiw WJ, Tian XH, Gronert K et al. : Novel dosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J Biol Chem* 278 : 43807-43817, 2003.
 - 30) Mukherjee PK, Marcheselli VL, Barreiro S, Hu J, Bok D et al. : Neurotrophins enhance retinal pigment epithelial cell survival through neuroprotectin D1 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 104 : 13152-13157, 2007.
 - 31) Castelli WP : Epidemiology of triglycerides : a view from Framingham. *Am J Cardiol* 70 : 3H-9H, 1992.
 - 32) Mensink R, Zock PL, Kester AD, Katan MB : Effect of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins : a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 77 : 1146-1155, 2003.
 - 33) Cox C, Mann J, Sutherland W, Ball M : Individual variation in plasma cholesterol response to dietary saturated fat. *BMJ* 311 : 1260-1264, 1995.
 - 34) Mozaffarian D, Rimm EB, Herrington DM : Dietary fats, carbohydrate, and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 80 : 1120-1123, 2004.
 - 35) Taubes G : The soft science of dietary fat. *Science* 291 : 2536-2545, 2001.
 - 36) Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL et al. : Sirtuin activators mimic calorie restriction and delay ageing in metazoans. *Nature* 430 : 686-689, 2004.
 - 37) Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM : The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis : implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 235 : 207-219, 1995.
 - 38) Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C et al. : Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 446 : 337-342, 2006.