n-3系多価不飽和脂肪酸の生理的有効性と 栄養学的側面からみた安全性評価

斎 藤 衛 郎

国立健康・栄養研究所食品科学部

Physiological Efficacy of *n*-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Safety Assessment
from a Viewpoint of Nutritional Aspects

Morio Saito

Division of Food Science, National Institute of Health and Nutrition

は じ め に

1970年代当初、デンマークのDyerberg博士らにより報告されたグリーンランドに住むイヌイットでの一連の先駆的な疫学調査を発端として、魚油に特異的に豊富に含まれる *n*-3系脂肪酸の(エ)イコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)の生理機能、特に循環器疾患の予防効果を中心とした機能の解明が急速に進展した。FAOとWHOのデータを利用した、1961~1991年の30年間における36か国に及ぶ地域関連研究でも、魚の摂取量と全死因、虚血性心疾患、脳卒中の死亡率との間に逆相関が観察され¹⁾、魚摂取の有効性が立証されている。近年では、*n*-3系脂肪酸、特にDHAの神経系及び目の網膜に対する有効作用や抗炎症及びがん細胞の増殖抑制効果等も解明されつつある。従って、魚を食べる習慣が少なく、心臓病を始めとした循環器疾患が死因の上位を占める欧米では、これらの脂肪酸をサプリメントとして摂取し、その生理的有効性を積極的に健康の保持・増進に利用しようとする傾向がうかがえる。日本においても、DHAの“健脳効果”というようなキャッチフレーズの下に、記憶・学習能に対する作用が一般の人々の関心と呼び、DHAを含む多くの商品やそのサプリメントが市場に出回り、一頃かなりのブームになっていた。現在では、そうしたブームは一応落ち着いているが、いわゆる“健康食品”の1つとして、EPA/DHAのサプリメントは安定したシェアを得ているように思われる。

しかしその反面、周知のごとく、これらの高度不飽和脂肪酸は非常に酸化を受けやすく、油そのものとしての酸化はいうに及ばず、体内に摂取されてからも酸化を受けて、過酸化脂質・フリーラジカルを生成しやすい性質を併せもっていることも事実である。抗酸化剤としてのビタミンE(VE)の十分な摂取が同時に必要な所以でもある。また、EPA/DHAを日常的に大量に摂取するイ

ヌイットでは、脳出血の発症率がたいへん高いことも報告されている。従って、これらの脂肪酸は、その生理的有効性がクローズアップされるあまり、安全性については大目にみられている懸念がある。サプリメントとしての摂取も考慮する時、その生理的有効性のみならず、多量摂取の安全性についても検討する必要がある。

本総説では、こうした点にも注意を払い、EPA/DHAの作用を中心に有効摂取量範囲について、ヒトでの検討を中心に考察した。

I. EPA, DHAの化学構造の特徴

図1に、*n*-3系脂肪酸である α -リノレン酸の化学構造式とともに、EPAとDHAの化学構造式を示す。*n*-6系脂肪酸のリノール酸(18:2)やアラキドン酸(20:4)が、メチル基末端から数えて6番目から最初の二重結合が始まるのに対して、*n*-3系脂肪酸のEPAやDHAは、3番目から最初の二重結合が始まる特徴がある。二重結合はシス型であり、全ての二重結合はメチレン基を挟んで存在する。従って、二重結合の数が多いほど、その間に存在するメチレン基の水素結合は不安定であり、水素結合が切れてラジカルを生じ、酸素と結合して過酸化脂質(ヒドロペルオキシド)を生成する。更にはこれが分解されて、種々の二次酸化生成物を生成しやすくなると

図1 *n*-3系多価不飽和脂肪酸の化学構造式

いう特徴がある。DHAは、最も酸化されやすいことになる。

II. 脂肪酸の酸化されやすさ

不飽和脂肪酸の過酸化反応速度は、二重結合に挟まれた活性メチレン基の数によって異なり、その数が、1, 2, 3, 4, 5個の不飽和脂肪酸に対して、相対反応速度は、1, 2, 3, 4, 5とされている²⁾。従って、次式に示すように、各脂肪酸の組成比(%)にその相対反応速度定数を乗じたものの合計が、Peroxidizability Index (P-Index)として計算され、脂質の酸化されやすさの指標となる³⁾。

$$\text{P-Index} = (\text{dienoic}\% \times 1) + (\text{trienoic}\% \times 2) + (\text{tetraenoic}\% \times 3) \\ + (\text{pentaenoic}\% \times 4) + (\text{hexaenoic}\% \times 5)$$

この相対反応速度定数に基づく主な多価不飽和脂肪酸の空気中での酸化されやすさは、DHA > EPA > アラキドン酸 > α -リノレン酸 = γ -リノレン酸 > リノール酸の順となり、DHAが最も酸化されやすい。従って、DHAやEPAを摂取することで、生体内の脂質過酸化反応を著しく亢進させる可能性が考えられる。ある種の疾病は、こうした活性酸素や過酸化脂質・フリーラジカルが何ら

かの形で関与することから、いわゆる“フリーラジカル病”と呼ばれている。それらの例を幾つか挙げると、動脈硬化、心血性心疾患、炎症、化学発がん、白内障、糖尿病、アルツハイマー病、老化などである⁴⁾。

これに対して、VEやアスコルビン酸を中心とした各種抗酸化成分や、グルタチオンペルオキシダーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ等の抗酸化酵素群が、二重三重に防御網を張りめぐらせ、障害の防止に機能している。詳細は省略する。

III. 生体内における脂肪酸の代謝変換

ヒトは、 $n-3$ 系脂肪酸の α -リノレン酸と、 $n-6$ 系脂肪酸のリノール酸を体内で*de novo*合成できず、それぞれ食事から摂取する必要があることから、これらは必須脂肪酸である。また、これらの系列の脂肪酸を相互に代謝変換することもできない。従って、 $n-3$ 系脂肪酸のEPAとDHAは、食事、特に魚介類から直接摂取するか、 α -リノレン酸から生合成される必要がある。 $n-3$ 系と $n-6$ 系脂肪酸の生体内における代謝変換経路を図2に示す。 $n-3$ 系脂肪酸の α -リノレン酸は、EPAを経てDHA

図2 多価不飽和脂肪酸の代謝経路

$\Delta 5, 6, 9, 12, 15$ は不飽和化酵素を示す。CO, シクロオキシゲナーゼ; LO, リポキシゲナーゼ; LXs, リポキシシン資料) Calder, P.C.: *Ann.Nutr.Metab.*, 41, 203 (1997)

に変換される。また、*n*-6系のリノール酸は、 γ -リノレン酸を経てアラキドン酸に変換される。これらの代謝過程においては、不飽和化酵素と鎖長延長酵素を共有している点に注意したい。すなわち、お互いの脂肪酸がそれぞれ代謝の過程で干渉し合うことが考えられる。例えば、サプリメントのような形で片方の系列の脂肪酸を大量に摂取すると、もう片方の脂肪酸の代謝が抑制されることになる。これが、*n*-6系と*n*-3系の脂肪酸の適正な摂取比率を保持する必要がある所以である。両系列の最終代謝産物は、DHAと22:5*n*-6であるが、これらがそれぞれ24:6*n*-3と24:5*n*-6から生成される過程では、ペルオキシソームで β -酸化を受けて生成されることが、近年明らかにされている。各系列の前駆体脂肪酸から24:6*n*-3と24:5*n*-6までは、小胞体（ミクロソーム）で代謝変換されてつくられる。

ここで考慮しておきたいことは、EPA/DHAの前駆体の脂肪酸、例えば、 α -リノレン酸を摂取すれば、それが全て最終代謝生成物のDHAへ変換されるわけではないという点である。生体は、細胞膜の恒常性を維持するために、代謝を適切にコントロールしている⁵⁾。そこで、 α -リノレン酸、EPA、DHAをそれぞれラットに摂取させると、 α -リノレン酸を与えられたラットは、EPAを与えられたラットに比較してDHAを多く生合成し、EPAを与えられたラットは、DHAの前駆物質の22:5*n*-3を多く生合成して、膜中でこれらの脂肪酸が多くなる。DHAを多く投与したラットでは、膜中でDHAが多くなるが、今度はDHAが逆変換されて、EPAもかなりの割合で増えてくる。これらの代謝変換は、臓器ごとにもかなり異なっている^{6, 7)}。従って、EPAを摂取した場合でも、生体側での代謝的なコントロールによりその作用はEPAのみによるものとは限定できないし、DHAの場合もDHAの作用だけに限定することはできない。

n-6系脂肪酸のアラキドン酸と*n*-3系脂肪酸のEPAは、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンのような、エイコサノイド生成の前駆体としても重要な働きをしており（図2）、血管拡張と収縮、血小板凝集亢進と抑制、血圧上昇と降下、気管支収縮と拡張、血管透過性亢進、白血球遊走とスーパーオキシドアニオン産生等、さまざまな生理作用に関係している。ここでは詳細は省略する。

IV. *n*-3系脂肪酸の生理的有効性

1. *n*-3系脂肪酸の生理作用

1970年代当初に、Dyerberg博士らによって行われたグリーンランドのイヌイトでの一連の調査⁸⁾以後、*n*-3系脂肪酸の生理作用に関する膨大な研究が積み重ねられ、

表1に示すような生理作用が明らかとなっている^{9~22)}。

2. *n*-3系脂肪酸の必須脂肪酸(EFA)としての最小必要量

EFAとしての*n*-3系脂肪酸の1日当たりの最小必要量は、ヒトでの欠乏症の治癒、すなわち、欠乏に起因する、主として神経症状及び皮膚病変の治癒から計算されているが、大人と子どもで異なる。子どもでは、 α -リノレン酸でとる場合は、おおむね1日当たりの摂取総エネルギーの0.5~1.2%となる^{23, 24)}。すなわち、6歳の少女で得られた結果では、0.54%で1,220mg/日であり²³⁾、7歳の少女で得られた結果では、1.1~1.2%であった²⁴⁾。大人では、欠乏症は主に皮膚病変として現れるが、 α -リノレン酸でとる場合は、おおむね1日当たりの摂取総エネルギーの0.2~1.0%であり、長鎖*n*-3系脂肪酸（炭素数20個以上の脂肪酸で、主にEPAとDHA）では0.1~0.4%となる^{25~27)}。すなわち、59~90歳の老人5人で得られた結果では、 α -リノレン酸として0.2~0.3%で300~400mg/日であり、長鎖の*n*-3系脂肪酸では、0.1~0.2%であった^{25, 26)}。また、27~40歳の成人3人で得られた結果では、 α -リノレン酸では、1.0%で990mg/日であり、長鎖*n*-3系脂肪酸では、0.4%で350~400mg/日であった²⁷⁾。被験者は、経管栄養で食事を摂取していることから、概して摂取エネルギー量は低く、摂取エネルギー比率で表す場合と摂取の絶対量で表す場合との間には、報告ごとにそれぞれ開きがある。従って、最小必要量は、1日当たりの摂取絶対量で表すべきであると提案されている²⁷⁾。これに従えば、大人では、 α -リノレン酸として1g/日程度、長鎖の*n*-3系脂肪酸として400mg/日程度となる。なお、第六次改定日本人の栄養

表1 *n*-3系脂肪酸の生理作用^{9~22)}

1. 抗心血管系疾患作用：① 血清脂質改善作用、② Lp(a)の低下作用、③ 血小板凝集抑制作用、④ 血小板活性化因子（PAF）生成抑制作用、⑤ 血小板由来増殖因子（PDGF）生成抑制、⑥ 内皮細胞由来弛緩因子（EDRF）の増加、⑦ 血液凝固時間の延長、⑧ 繊維素溶解系の活性化、⑨ 血液粘度低下作用、⑩ 赤血球変形能向上作用、⑪ 血圧低下作用、⑫ 抗不整脈作用
2. 抗アレルギー作用
3. 抗炎症作用
4. 抗腫瘍作用（発がん・転移抑制作用）
5. 記憶学習能維持作用
6. 網膜反射能維持作用
7. 情緒安定化作用
8. 抗糖尿病作用
9. 抗皮膚炎（乾癬）作用
10. 体脂肪蓄積抑制作用
11. その他：免疫抑制剤の毒性軽減作用

所要量では、 α -リノレン酸は摂取エネルギー量の0.5～1.0%，長鎖 n -3系脂肪酸では、菜食主義者もいることから最小必要量は決められないとしている。NATO Advanced Research Workshopでの推奨量は、乳児ではDHAを11mg/kg/日，大人では α -リノレン酸は800～1,100mg/日，EPA + DHAでは300～400mg/日とされている²⁸⁾。

ここで、 α -リノレン酸のEPAとDHAへの転換効率に関して考えてみたい。重水素でラベルした α -リノレン酸を成人男性に投与し、48時間までに血漿総脂質のEPAとDHAへの変換をみた試験では、低リノール酸食（リノール酸 15g/日；飽和脂肪食）では、48時間までにEPAへの転換率は6%，DHAへは3.8%，高リノール酸食（リノール酸 30g/日；多価不飽和脂肪食）では、それぞれ3～3.6%，1.9～2.3%であり、高リノール酸食により40～50%転換率が低下するとされている²⁹⁾。この報告以外には、 α -リノレン酸の多量摂取で、血清脂質中でアラキドン酸は変化しないが、 α -リノレン酸が増加し、EPAはわずかに増加、DHAはほとんど増加しないとする結果が大半である^{30, 31)}。ただし、10か月間のような長期の α -リノレン酸の摂取により、極めてわずかではあるが、EPAとDHAは血清脂質中で徐々に増加するようである³²⁾。

いずれにしても、 α -リノレン酸から長鎖 n -3系脂肪酸への転換効率は非常に低いと考えられ、上記EFAとしての α -リノレン酸の最小必要量の妥当性については更に検討する必要がある。乳児では、更に転換効率が低下するので、長鎖 n -3系脂肪酸の直接摂取が大変重要になる。

3. EPA, DHAの最小有効量

EPA, DHAの摂取とその生理的有効性を考える上で、大変重要で参考になるバイオニクの疫学調査がある³³⁾。その理由は、全く魚を食べないグループとの比較が可能であったこと、魚の摂取と血清コレステロールレベルに何らの相関関係がみられなかったこと、冠動脈性

心疾患の抑制に有効であった魚の摂取量が、他の多くの報告と比べて、長鎖 n -3系脂肪酸で得られている最小量と考えられることである。この研究は、オランダのZutphenで実施され、Zutphen Studyと呼ばれている。

この研究では、852人の中年男性を1960年から20年間追跡し、その間78人が冠動脈性心疾患で死亡した。魚食と死亡とは逆相関し、1日平均30gの魚（週に1～2回の魚料理）を食べるだけで、全く食べない人（全体の約19%）と比較して冠動脈性心疾患による死亡が半分以下となることが明らかになった（表2）。この報告では、魚の摂取量が最も多い群で、1日に平均67gの魚から、EPAを平均0.4g摂取したと報告されている。根拠とした食品成分表³⁴⁾から、30g当たりの1日のEPAとDHAの総摂取量を大まかに推計してみると、約0.43gとなり、魚の中のその他の n -3系脂肪酸も考慮に入れると、 n -3系脂肪酸トータルで、0.45g程度と考えておくのが妥当であろう。1つ問題として残るのは、食事からの α -リノレン酸の摂取量が不明な点である。これをどう扱うかが問題であるが、上記のように、 α -リノレン酸からEPA、更にはDHAへの転換効率はたいへん低いので、とりあえず、EPAとDHA混合物による冠動脈性心疾患の予防効果が得られる最小量は、1日当たり0.45g程度と考えておきたい。

同様の結果が、中年男性1,822人を30年間追跡調査したChicago Western Electric Studyでも得られている³⁵⁾。この疫学調査では、魚を1日当たり35g以上食べる人々は、食べない人々に比べて、冠動脈性心疾患のうち突然死を除外した心筋梗塞死の相対危険度が0.33となり、有意に低下したとしている。35gの魚からどの程度のEPAとDHAが摂取できたかの記載はないが、上記Zutphen Studyと同様と考えると、0.5g程度になるのではないだろうか。調査開始時点で魚を食べない群の α -リノレン酸の摂取量は、エネルギー%で0.2%であった。この群の総エネルギー摂取量は、3,082kcalであったので、0.2%の α -リノレン酸は、1日当たり約0.7gの摂取とな

表2 調査開始時点で冠動脈性心疾患がなかった中年男性852人を対象とし、1960年時点での魚の摂取量に対する調査期間ごとの冠動脈性心疾患による死亡の調整したリスク比*

Follow-up Period	No. of Deaths from CHD	Fish Consumption (g/day)				
		0	1～14	15～29	30～44	>45
1960～1970	27	1.00	0.65	0.82	0.00	0.47
1971～1980	51	1.00	0.67	0.51	0.64	0.41
1960～1980	78	1.00	0.64	0.56	0.36	0.39
95% confidence limits for 1960～1980			0.32～1.26	0.27～1.15	0.14～0.93	0.13～1.15

*Risk ratios were adjusted according to the following logistic model : CHD = age + fish consumption + systolic blood pressure + serum total cholesterol + cigarette smoking + subscapular skinfold thickness + physical activity + energy intake + dietary cholesterol + prescribed diet + occupation.

る。

同様に、アメリカの40～84歳の男性医師20,551人を11年間追跡調査した前向きコホートスタディ、Physicians' Health Studyがある³⁶⁾。この調査では、魚をほとんど食べない人と比較して、少なくとも週1回程度の魚の摂取が不整脈による心突然死の抑制に有効であるとの結果を得ている。魚の摂取量だけではなく、長鎖 $n-3$ 系脂肪酸の摂取量との相関でも相対危険度を有意に下げていた。ただし、心筋梗塞、非突然死、総心血管系疾患のリスクの低下は観察されなかった。魚食の有効性に関しては、Kromhoutら³³⁾、Davigliusら³⁵⁾と同様の結果を得ているが、死因については必ずしも一致をみえない。しかし、長鎖 $n-3$ 系脂肪酸の抗不整脈作用は、実験的には観察されている^{37, 38)}。また、この報告³⁶⁾では、いずれの疾患においても摂取量の増加に伴う抑制のドーズレスポンスは観察されなかった。従って、長鎖 $n-3$ 系脂肪酸としての有効量が非常に少ない状態で効果が得られていることから、長鎖 $n-3$ 系脂肪酸以外の有効成分の関与の可能性も示唆されている。あるいは、調査対象の知的レベルが高いことから、既に調査開始時点で、リスクを軽減できるだけの量の魚を食べる習慣があったために、摂取量を多くしてもドーズレスポンスが観察されなかったのかも知れない。この報告でも、 α -リノレン酸の摂取は考慮されておらず、長鎖 $n-3$ 系脂肪酸の有効量をその分低く見積もっていると思われる。同様に、心臓病歴のない44,895人の男性を6年間追跡調査したHealth Professionals Followup Study³⁹⁾でも、週1～2サービングの魚の摂取は、冠動脈性心突然死のリスク軽減に有効であった。しかし、摂取量を週5～6サービング（約0.58g/日の長鎖 $n-3$ 系脂肪酸）に増加しても、冠動脈性心臓病のリスク低減のドーズレスポンスは観察されていない。この他にも、心臓病歴のない493人の患者-対照研究で、5.5g/月の長鎖 $n-3$ 系脂肪酸（0.18g/日）の摂取で、初めての心臓発作による心停止のリスクを半減するとの報告がある⁴⁰⁾。最近、不整脈による心突然死の予防は、DHAが心筋の Na^+ チャンネルを変化させることによると考えられてきているが、詳細は、今後の検討を待つことになる。

いずれにしても、心突然死の予防には、長鎖 $n-3$ 系脂肪酸の摂取は、0.2g/日程度の大変少ない量で有効であるように思われるが、冠動脈性心疾患の予防効果が得られる最小量は、EPAとDHAのトータルとして0.45g/日程度ではないかと思われる。これは、大人のEFAの最小必要量に近似している。

V. EPA, DHA摂取の現状：国民栄養調査

EPA, DHA摂取の現状について、平成10年国民栄養

表3 平成10年国民栄養調査結果

エネルギー摂取量	1,979kcal
脂肪エネルギー比率	26.3%
脂肪量	$520.5\text{kcal} \times 1/9 = 57.8\text{g}$
総脂肪酸量	$57.8 \times 0.9 = 52.0\text{g}$
推定 S:M:P比	1.0:1.2:0.8
	17.3g:20.8g:13.9g
推定 $n-6/n-3$ 比	4
$n-6$ 系脂肪酸	$13.9 \times 4/5 = 11.1\text{g}$ (5.61 エネルギー%)
$n-3$ 系脂肪酸	$13.9 \times 1/5 = 2.8\text{g}$ (1.42 エネルギー%)

調査結果⁴¹⁾から検討した(表3)^{42, 43)}。

表3より、 $n-3$ 系脂肪酸のうち、EPAとDHAの合計を約30%とし、更に、約12%をEPA、約18%をDHAと仮定する（ $n-3$ 系脂肪酸の約60～65%は α -リノレン酸である）。

EPA+DHA： $2.8 \times 0.30=0.84\text{g}$ (0.42エネルギー%)

EPA： $2.8 \times 0.12=0.34\text{g}$ (0.17エネルギー%)

DHA： $2.8 \times 0.18=0.50\text{g}$ (0.25エネルギー%)

1エネルギー%の脂肪酸量： $19.79 \times 1/9 \times 0.9=2.0\text{g}$

2エネルギー%の脂肪酸量： $19.79 \times 2 \times 1/9 \times 0.9=4.0\text{g}$

3エネルギー%の脂肪酸量： $19.79 \times 3 \times 1/9 \times 0.9=5.9\text{g}$

従って、日本人は1人1日平均で、前述の冠動脈性心疾患の予防効果が得られる最小量である0.45g/日のほぼ倍量のEPAとDHAを、毎日の食事から摂取していることになる。また、 α -リノレン酸は、1日当たり1.7～1.8g摂取している。

VI. 変異原性について

インターネット上で、Fish oils AND Docosahexaenoic acids AND 5, 8, 11, 14, 17-eicosapentaenoic acid AND Mutagenesisをキーワードにした検索（MESH検索）では1件、Fish oils OR Docosahexaenoic acids OR 5, 8, 11, 14, 17-eicosapentaenoic acid AND Ames Test及びFish oils OR Docosahexaenoic acids OR 5, 8, 11, 14, 17-eicosapentaenoic acid AND Ames Assayでは、報告は1件も見出されなかった。見出された1件も、化学発がん物質誘導の変異原性の抑制に関するもので、魚油あるいはEPA/DHA自体が変異原性を誘発する内容ではなかった。魚油の乳剤（SOM-M）を用いた試験でも、変異原性は全く認められていない⁴⁴⁾。よって、これらの結果からは変異原性はないと考えられる。ただし、魚油脂肪酸の過酸化に伴いベンツ(a)ピレンの変異原性が発現するとの報告がある⁴⁵⁾。従って、体内に取り込まれた発がん物質が、EPA/DHAの過酸化により活性化され、発がんに関与する可能性が考えられるので、酸化

防止には十分な注意が必要である。

VII. 多量摂取による有害作用と許容上限摂取量に関して

1. 過酸化脂質生成による傷害の可能性

EPA/DHAのような高度不飽和脂肪酸は、非常に酸化を受けやすく、過酸化脂質・フリーラジカルを生成しやすい。これら脂肪酸の変異原性や一般毒性学的影響の可能性は低いにしても、多量摂取が長期間に及び、過酸化脂質の生成が高レベルで維持され続けると、抗酸化剤としてのVEの低下を伴って生体に傷害を与えることが危惧される。酸化防止のためには、EPA/DHAの摂取と同時に、抗酸化剤としてのVEの十分な摂取が必要となる。

ほとんどの介入試験では、*n*-3系脂肪酸の生理的有効性を明らかにするために、魚油をサプリメントとして投与している。この際、どの程度のVEがサプリメント中に含まれていれば、抗酸化剤としてのVEの栄養状態を悪化させず、有害な過酸化脂質・フリーラジカルの生成を亢進させないかを知っておく必要がある。魚油サプリメントを用いて検討したヒューマンスタディがかなり蓄積されてきている。これらの中から血液中のVEの濃度や過酸化脂質の生成についての結果が記載されている報告を抜粋し、その適正なVE含量の評価を試みた⁴⁶⁾。これらの報告のほとんどは、サプリメント中のVE含量の評価を目的として実施された研究ではないことをお断りしておく。

従来、摂取する多価不飽和脂肪酸(PUFA)のレベルに対して、抗酸化剤のVEの要求量がどのくらいかについては、HarrisとEmbree⁴⁷⁾が、アメリカでの食事調査を基に、RRR- α -tocopherol(mg)とPUFA(g)の比0.6以上が、VEの欠乏を防ぐのに適切としている。ここで、PUFAの大半はリノール酸なので、VEの要求量は、脂肪酸1g当たり二重結合1個につきほぼ0.3mgのRRR- α -tocopherolが必要との考えが成り立つ。Muggliら^{48~50)}も、PUFAの二重結合数とその量からVE要求量に関する計算式を求め、同様のVE要求量を提唱している。従って、RRR- α -tocopherolの要求量は、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、EPA、DHAの1gにつき、ほぼ0.6, 0.9, 1.2, 1.5, 1.8mgとなる。これらの値は、二重結合を2, 3, 4, 5, 6個もつ脂肪酸の過酸化反応速度を一定のレベルに抑制するために必要とされるVE量とも一致している⁵¹⁾。

この要求量を基にすれば、魚油だけではなく、その他のオイルカプセル中にどの位の量のVEが添加されていれば、それを摂取した時に良好なVEの栄養状態を保持できるかが、おおむね計算できることになる。すなわち、

油の脂肪酸組成を分析し、その平均の二重結合数(DBI)を計算して、①式でその最小必要量を計算すればよい。

$$0.3 \times \text{DBI} \times \text{魚油の量(g)} = \text{RRR-}\alpha\text{-トコフェロール最小必要量(mg)} \cdots \cdots \text{①式}$$

魚油の量は、カプセルでは1カプセルの魚油の量であり、ヒトが摂取する時には、カプセルで摂取する魚油の摂取総量(g)になる。

また、消費者がこうしたサプリメントを購入する際には、VEの含量及びEPAとDHAの含量についての情報しか知り得ないケースがほとんどであるので、②式から求めたRRR- α -トコフェロール量(mg)の何倍程度のVEが必要量として適当かも検討してみることにした。

$$\{[0.3 \times 5 \times \text{EPA(g)}] + [0.3 \times 6 \times \text{DHA(g)}]\} \\ (\text{いずれもEPA, DHAの総摂取量(g)}) \cdots \cdots \text{②式}$$

この際、VEの抗酸化剤としての性質を考慮し、ヒトの血球ないし血漿のVE濃度あるいは過酸化脂質の生成を判定の指標として用い、上記計算式で求められるVEの最小必要量が妥当かどうかの検討を行った。

魚油サプリメントを用いて行われたヒューマンスタディ中で、血液中のVE濃度や過酸化脂質の生成についての結果が記載されている報告を抜粋し、VE含量の評価に適用した。すなわち、サプリメントの摂取により、血球あるいは血漿のVE濃度が低下した場合、そして、過酸化脂質の生成が増加した場合のいずれかあるいは両者の変化がみられる時は、サプリメントのVE含量が十分でない(Insufficient)と判定した。著者の報告^{46, 52)}も含め、それらの報告の中で魚油サプリメントの脂肪酸組成が示され、そのDBIが計算できた場合の概略を表4にまとめた。これらのデータのほとんどは、魚を食べる習慣の乏しい外国人でのデータであり、このことが、逆に量的にも、質的にもEPA/DHAの影響を判定しやすい結果となっている。これらの報告では、条件に種々違いはあるが、概観すると、Luostarinenら及びSanders & Hindsの報告を例外として、少なくとも①式で求められる最小必要量のVEが、サプリメント中に添加されている必要のあることが分かる。実際には、魚油のような高度不飽和脂肪酸の場合には、サプリメント中の魚油自体の酸化防止のためのVEの損失を考慮する必要があるし、計算で求めた最小必要量の2倍弱でも十分でない報告(Sanders & Hinds)もあるので、これらを考慮し、更に安全性を見込んで最小必要量の2倍程度のVE含量が必要であろう。

表5は、研究に用いたサプリメントのEPAとDHAの脂肪酸組成、あるいはそれらの摂取量のみが記載されていた報告の結果を、表4と同様にまとめたものである。この表では、取りあえず、VEの最小必要量は、EPAとDHAの量のみから計算した結果を記載しているので注

意していただきたい。この結果を概観すると、EPAとDHAのみから②式を用いて計算した最小必要量の2倍程度のVEが、サプリメント中に添加されている必要の

あることが分かる。実際には、上記のように安全性を見込んで、最小必要量の3倍程度のVE含量が必要であろう。

表4 ヒト血液中の脂質過酸化物とビタミンE濃度から判断した魚油カプセル中の適正なビタミンE含量の評価

Author	Subject	Intake	Experimental period	Minimum estimate of VE *	Effect	Assessment of VE content
Saito, <i>et al.</i> (1999)	5 hyperlipidemic subjects (5 females ; 48~58y)	with controlled diet 2.7g EPA conc./d ; 2.43g EPA, 0.03g DHA 4.0mg α -toc. eq/2.7g	1 week	4.0mg (DBI = 4.92)	Plasma TBARS; No difference from baseline level. Plasma, RBC and platelets α -toc. conc. ; No difference from baseline level.	Sufficient (the same as minimum estimate)
Olivieri, <i>et al.</i> (1988)	20 hyperlipidemic patients (16 males and 4 females ; 46 $\pm$ 13y)	with usual diet 12.86g fish oil/d; 1.27g EPA, 1.7g DHA 13.4mg α -toc. eq/12.86g	8 weeks	8.14mg (DBI = 2.11)	Plasma α -toc. conc. ; No difference from baseline level.	Sufficient (1.65 times over minimum estimate)
Nozaki, <i>et al.</i> (1992)	14 patients with primary hypercholesterolemia (3 males and 11 females ; 36~65y)	with usual diet 2.7g EPA conc./d; 2.43g EPA, 0.03g DHA 4.0mg α -toc. eq/2.7g	6 months	4.0mg (DBI = 4.92)	Plasma LOOH; No significance from baseline level.	Sufficient (the same as minimum estimate)
Haglund, <i>et al.</i> (1991)	12 healthy subjects (10 males and 2 females ; 41~60y)	with usual diet 27.5g fish oil/d; 5.25g EPA, 3.58g DHA 27.5mg α -toc. eq/27.5g	3 weeks	20.8mg (DBI = 2.52)	Plasma TBARS; No difference from control level. Plasma α -toc. conc. ; No difference from control level.	Sufficient (1.3 times over minimum estimate)
Berlin, <i>et al.</i> (1992)	40 healthy males (24~57y)	with controlled diet 15g fish oil conc./d; 4.5g EPA, 2.0g DHA 10mg α -toc. eq/15g	10 weeks	13.0mg (DBI = 2.89)	Plasma α -toc. conc. ; Significantly lower than placebo period. RBC α -toc. cont. ; Significantly lower than placebo period.	Insufficient (lower than minimum estimate)
Nair, <i>et al.</i> (1993)	40 healthy males (24~57y)	with controlled diet 15g fish oil conc./d; 4.5g EPA, 2.0g DHA 10.1mg α -toc. eq/15g	10 weeks	13.0mg (DBI = 2.89)	Plasma TBARS ; Significantly higher than baseline level. Plasma α -toc. conc. ; Significantly lower than baseline level. RBC and platelets α -toc. cont. ; Significantly lower than baseline level.	Insufficient (lower than minimum estimate)
McGrath, <i>et al.</i> (1996)	23 NIDDM patients (20 males and 3 females ; 45~61y)	with usual diet 10g fish oil/d; 1.8g EPA, 1.2g DHA 6.7mg α -toc. eq/10g	6 weeks	6.4mg (DBI = 2.13)	Plasma TBARS ; Significantly higher than baseline level. Plasma α -toc. conc. ; Significantly lower than baseline level.	Insufficient (almost the same as minimum estimate)
Luostarinen, <i>et al.</i> (1995)	12 men with normal to mild high TG (39~60y)	with usual diet 27.3g fish oil/d; 5.4g EPA, 3.2g DHA 27.6mg α -toc. eq/27.3g	4 weeks	18.8mg (DBI = 2.29)	Plasma α -toc. conc. ; No difference from baseline level. Plasma TBARS; Slightly but significantly higher than baseline level.	Insufficient (1.5 times over minimum estimate)
Sanders & Hinds (1992)	9 healthy males (22~35y)	with usual diet 10g fish oil/d ; 0.8g EPA, 2.1g DHA 13.4mg α -toc. eq/10g	6 weeks	7.0mg (DBI = 2.32)	Plasma α -toc. conc. ; Significantly lower than baseline level.	Insufficient (1.9 times over minimum estimate)

DBI, mean double bond number, which is calculated from the fatty acid composition of the oil supplement.

* Calculated from the DBI: $[0.3 \times DBI \times \text{supplement intake (g)}]$

表5 ヒト血液中の脂質過酸化物とビタミンE濃度から判断した魚油カプセル中の適正なビタミンE含量の評価

Author	Subject	Intake	Experi- mental period	Minimum estimate of VE*	Effect	Assessment of VE content
Tulleken, <i>et al.</i> (1990)	28 patients with rheumatoid arthri- tis (29~66y)	with usual diet 6g fish oil/d ; 2.04g EPA, 1.32g DHA 12.9mg α -toc. eq/6g	3 months	5.44mg	Plasma α -toc. conc. ; No differ- ence from baseline level. RBC α -toc. cont. ; No difference from baseline level.	Sufficient (2.4 times over mini- mum estimate)
Brown & Wahle (1990)	5 or 6 healthy young males (21 ~35y)	with usual diet 15g MaxEPA/d ; 2.0g EPA, 1.3g DHA 10mg α -toc. eq/15g	4 weeks	5.34mg	Plasma TBARS ; Significant increase at week 2 but no differ- ence at week 4. Plasma conjugated diene ; No dif- ference from baseline level. Plasma α -toc. conc. ; No differ- ence from baseline level.	Sufficient (1.9 times over mini- mum estimate)
Shapiro, <i>et al.</i> (1991)	10 healthy males (25~39y)	with usual diet 18g MaxEPA/d ; 2.75g EPA, 1.85g DHA 24.3mg α -toc. eq/18g	6 weeks	7.5mg	Plasma α -toc. conc. ; Significantly higher than baseline level.	Sufficient (3.2 times over mini- mum estimate)
Turley, <i>et al.</i> (1998)	30 healthy females (18~28y)	with usual diet 2.4g fish oil/d ; 0.432g EPA, 0.288g DHA 4.8mg α -toc. eq/2.4g	4 weeks	1.2mg	Plasma TBARS and 4-hydrox- ynonenal ; No difference from baseline level. Plasm α -toc. conc. ; Significantly higher than baseline level.	Sufficient (4 times over mini- mum estimate)

*Calculated only from EPA and DHA intakes : $[0.3 \times 5 \times \text{EPA (g)}] + [0.3 \times 6 \times \text{DHA (g)}]$

上記のVE量が、サプリメント中に確保されることを条件として、表4と5にあるEPAとDHAの摂取量の合計をみてみると、表4のHaglundらの摂取量が、許容される摂取量として最大であり、1日当たり8.8g (EPA: 5.25g, DHA: 3.58g) となっている。表5では、Shapiroらの報告が最大で、1日当たり4.6g (EPA: 2.75g, DHA: 1.85g) となっている。従って、サプリメント中に十分量のVEが含まれている時には、1日当たり4.6~8.8gの間くらいが、有害な過酸化脂質の生成を増やさず、かつ、VEを低下させないEPAとDHA合計の許容上限摂取量と考えられる。長鎖n-3系脂肪酸トータルとしては、表4と5の中の文献の平均値はEPAとDHAの総量の1.2倍程度となるので、5.5~10.6gとなる。なお、グリーンランドのイヌイットは、1日当たり長鎖n-3系脂肪酸として5~10g, EPAとDHAの合計としては4~8g程度摂取しており^{53~55)}、この状況は一生続いていると考えられている。これらの値は、上記の許容上限摂取量の値とほとんど一致していることは、大変興味深い。

2. 動物におけるEPA, DHAの許容上限摂取量の検討
n-3系脂肪酸、特に、DHAの許容上限摂取量を求める目的で、ラットを用いて行った著者の一連の研究があ

る^{56, 57)}。この試験では、DHAをラットに投与レベルを変えて投与し、それにより脂質代謝の改善効果が観察され、同時に、血清及び組織の過酸化脂質を増加させず、VEの低下も引き起こさないDHAの投与レベルについて検討した。すなわち、有害性を抑えて、しかも有効性を引き出せるDHAの摂取レベルについて検討した。

その結果、幼若ラットでは、脂質代謝の改善効果はDHAの投与量が多くなるほど著しいが、過酸化脂質の生成とVEの低下も顕著となるので、脂質代謝の改善効果がみられ、しかも、過酸化脂質の生成を高めず、VEの低下も引き起こさない投与量は、飼料中のDHAのエネルギー%で1%程度が妥当であると考えられた。一方、同様の方法で検討した1年齢の成熟ラット (ヒトで考えると35歳位と考えられる) では、エネルギー%で3%程度の摂取が妥当であると考えられ、幼若ラットよりは摂取の許容量が大きかった。ただし、体重kg当たり1日当たりの平均摂取量に換算すると、いずれの年齢においても、ほぼ同じDHAの摂取量 (それぞれ370mg/kg/日, 390mg/kg/日) であった。これらのデータを単純にヒトに外挿することは問題があるが、仮に、国民栄養調査でこの摂取レベルを計算してみると (V. 参照), DHA

として1エネルギー%では2g, 3エネルギー%では6gとなる。一般的に, 老化に伴い生体内の過酸化脂質は徐々に上昇する傾向にあるので, 大変おどろきではあるが, 中間値の2エネルギー%で4g程度をその許容上限摂取量と考えておくのが妥当ではないか。DHAは, EPAよりも1.25倍程度酸化されやすいので(Ⅱ. 参照), EPAとしては, DHAの摂取レベルを1.25倍した5g程度が許容上限摂取量となるだろう。EPAとDHAの混合物では, それらの組成%により荷重平均することになるが, ここではEPAとDHAの合計として, 4.5g程度と考えておきたい。

3. ヒトにおけるn-3系脂肪酸長期摂取試験

(1) エイコサペンタエン酸エチルエステルを用いた臨床試験

現在, (エ)イコサペンタエン酸エチルエステル(EPA-E)は, 医家向医薬品(エパデール)として承認を受けている。その効能・効果は閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍, 疼痛及び冷感の改善, そして高脂血症の治療である。ちなみに, 1日投与量は, 前者では1.8g, 高脂血症では2.7gである。また, 脂肪酸組成は, EPA90%, オクタデカテトラエン酸(18:4 n-3) 3%, エイコサテトラエン酸(20:4 n-3) 3%, アラキドン酸(20:4 n-6) 3%, DHA 1%であり, n-3系脂肪酸が97%を占める(1.47mg RRR- α -トコフェロール/g oil)。従って, 高脂血症治療でのEPA(とDHA)の投与量は2.5g, n-3系脂肪酸としては2.6gとなる。以下に, 医薬品としての承認のために行われた一連の臨床試験のうち, 安全性に関する結果を紹介する⁵⁸⁻⁶¹⁾。

血清コレステロールが220mg/dl以上または血清トリグリセリドが150mg/dl以上の患者を被験者とし, EPA-Eを300mg含有するカプセルを1回に3カプセル, 1日3回, 計2.7gを毎食直後に経口投与した。投与期間は, ほとんどの試験で最長1年(52週間)にも及んでいた。その結果, 安全性に問題の出た症例, 例えば, 吐き気, 下肢のむくみ, 胃部不快感, 腹部膨満感, 軟便などを, 各試験ごとに1例程度経験したが, この他には特筆すべき副作用, 臨床検査値の大きな変動は認められず, 長期臨床使用における安全性が確認されている。なお, 血清の過酸化脂質(ヒドロペルオキシド)は投与期間を通じて有意な変動は示さず, この面からも, 1日当たり2.7gの多価不飽和脂肪酸(2.5gのEPA+DHA)の長期摂取が安全性の面で問題となることはないようである。

(2) その他の介入試験

ヒトにおけるn-3系脂肪酸摂取の安全性を検討する視点から, 健康人で長期摂取の影響について検討した報告がある⁶²⁾。n-3系脂肪酸をトータルで1日当たり4g, EPAとDHAはそれぞれ2.0gと1.2gの魚油濃縮油

(1.34mg RRR- α -トコフェロール/g oil)を9か月間にわたって摂取し, 肝機能, 腎機能, 各種臨床検査データ及び血清のVEレベルについて検討した(表6)。その結果, 出血傾向は認められず, 血小板数にも変化はみられなかった。また, 有意差の観察された臨床検査項目もあるが, ヒトの正常値から考えて問題となる項目はなかった。血清のVEレベルにも変化は認められなかった。従って, この程度の長鎖n-3系脂肪酸の摂取レベルでは, 長期間にわたって摂取しても, 安全性上特に問題となることはないようである。

同様の試験が, 冠動脈の狭窄のためにバイパス手術を受けた患者で行われている(Shunt Occlusion Trial)⁶³⁾。n-3系脂肪酸をトータルで1日当たり4g, EPAとDHAはそれぞれ2.1gと1.3gの魚油濃縮油(3.7mg RRR- α -トコフェロール/g oil)を9か月間にわたって摂取した。その結果, 安全性に関与する血漿グルコース値, 血清インスリン値, C-ペプチド値, 過酸化脂質(TBARS)値には有意な変化は観察されなかった。肝障害の指標となる血清のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT), γ -グルタミルトランスフェラーゼの各酵素活性にも臨床的に問題となる変化は観察されなかった。冠動脈疾患の患者でも, 十分量のVEが同時に摂取されていれば, この程度のn-3系脂肪酸の摂取は安全性上問題はないようである。

虚血性心疾患, 高脂血症あるいは顕著な虚血性心疾患の家族歴をもつ51歳(中央値)の365人を被験者とし, 7年間に及ぶn-3系脂肪酸(MaxEPA; EPA18.6%, DHA12.1%; 11U VE/g oil)の摂取が血清脂質(コレステロールとトリグリセリド), フィブリノーゲン及び安全性に及ぼす影響を検討した報告がある⁶⁴⁾。食事は通常の食事を続け, それにサプリメントとして最初の1年間はMaxEPAを10ml $\times$ 2/日, 2年目からは10ml/日を6年間摂取した。10mlのMaxEPAからEPAを1.8g摂取したとしているので, 最初の1年間は, EPA+DHA=3.6+2.4=6.0g/日, 2年目からは, 計3.0g/日のEPAとDHAを摂取したことになる。その結果, トリグリセリドとフィブリノーゲンは最初の1か月以後有意に低下し, 総コレステロールは試験に入る前の値が高い人(>6.5mmol/l, 251mg/dl)のみ最初の1か月以後有意に低下した(全体では7年目に有意低下)。HDL-コレステロールは, 全被験者で最初の1か月以後有意に上昇し, LDL-コレステロールは, 60か月以後に全被験者で有意に低下した。血清脂質の変化は抗動脈硬化性の変化であり, フィブリノーゲンの変化は, 抗血栓性の変化であった。この際, 臨床化学的及び血液学的測定では, 問題となるような変化は観察されなかった。また, 血小板数に

表6 1日4gの*n*-3系多価不飽和脂肪酸をヒト (*n* = 24) に9か月間にわたって投与した時の安全性の指標の変化

Parameters	Median	95% CI of median	Median difference	95% CI of median difference	<i>p</i> value
B leucocytes ($10^9/l$)					
Before	4.6	4.2 ~ 5.8	0.8	0.5 ~ 1.3	0.78
After	5.1	4.2 ~ 5.8			
B haemoglobin (mmol/l)					
Before	8.3	8.2 ~ 8.8	0.3	0.2 ~ 0.5	0.57
After	8.5	8.0 ~ 8.7			
B erythrocyte volume fraction					
Before	0.42	0.39 ~ 0.44	0.03	0.02 ~ 0.04	0.002
After	0.39	0.38 ~ 0.40			
B platelet count ($10^9/l$)					
Before	222	197 ~ 245	185	168 ~ 205	0.21
After	218	196 ~ 246			
S albumin (g/l)					
Before	38	36 ~ 40	3	2 ~ 4	<0.00005
After	35	33 ~ 38			
S magnesium (mmol/l)					
Before	0.83	0.71 ~ 0.86	0.04	0.02 ~ 0.05	0.56
After	0.84	0.69 ~ 0.87			
S alkaline phosphatase (U/l)					
Before	105	76 ~ 134	9	6 ~ 18	0.26
After	112	78 ~ 135			
S uric acid (mmol/l)					
Before	0.30	0.22 ~ 0.33	0.05	0.03 ~ 0.06	0.01
After	0.25	0.20 ~ 0.31			
S bilirubin (μ mol/l)					
Before	8	7 ~ 10	2	1 ~ 3	0.12
After	10	7 ~ 11			
S albumin corrected calcium (mmol/l)					
Before	2.30	2.20 ~ 2.40	0.05	0.05 ~ 0.10	0.007
After	2.40	2.25 ~ 2.45			
S creatinine (μ mol/l)					
Before	79	72 ~ 81	6	4 ~ 9	0.72
After	76	71 ~ 85			
S aspartate aminotransferase (U/l)					
Before	15	14 ~ 18	4	3 ~ 6	0.004
After	18	16 ~ 21			
S lactate dehydrogenase (U/l)					
Before	231	186 ~ 272	37	26 ~ 55	0.35
After	249	188 ~ 287			
S α -tocopherol (vitamin E) [μ mol/l]					
Before	27.8	25.3 ~ 30.6	2.2	1.4 ~ 2.9	0.57
After	29.5	24.2 ~ 31.2			

Abbreviation : B, blood ; CI, confidence interval ; S, serum.

も有意な変化はみられなかった。従って、健常者ではないが、計3.0g/日のEPAとDHAを7年間にも及び摂取しても、安全性上特に問題となることはないように思われる。実際には、MaxEPA中の他の*n*-3系脂肪酸も考慮すると、3.0gよりも少し多い、長鎖*n*-3系脂肪酸を摂

取していることになる。

4. 血小板凝集低下と出血時間の延長（血液凝固阻害） に関して

グリーンランドのイヌイットでは、傷口からの出血時間が長く、鼻、尿路、分娩等でも出血傾向にある^{65, 66)}。

また、脳卒中（脳出血）の発症率も高く⁶⁷⁾、*n*-3系脂肪酸摂取による血小板凝集低下（血液凝固阻害）との関連が示唆されている。グリーンランドのイヌイットは、1日当たり*n*-3系脂肪酸として5~10g、EPAとDHAの合計としては4~8g程度摂取しており^{53~55)}、この状況は一生続いていると考えられている。おそらく、*n*-3系脂肪酸として7~10g/日程度、EPAとDHAとして6~8g/日程度の摂取量で出血時間が長くなるものと思われる。このことは、Saynorら⁶⁸⁾の報告から推測される。すなわち、彼らは、MaxEPAをヒトに10ml (EPA1.8g + DHA1.2g) と20ml (EPA3.6g + DHA2.4g)、それぞれ1年間投与した。その結果、10mlでは出血時間の延長は観察されなかったが、20mlでは有意に出血時間が延長した。EPAとDHA以外の*n*-3系脂肪酸の割合を、ここでは10~15%と考えると、*n*-3系脂肪酸としては、6.5~7g/日程度の摂取となる。なお、EPAを含まないDHAを、ヒトに6g/日、90日間投与した介入試験では、出血時間も含め、血液凝固に関する各種パラメータの変化を認めていない⁶⁹⁾。

血小板凝集低下と出血時間の延長（血液凝固阻害）に関しては、ヒトを用いた介入試験でかなり多くの報告があるが^{12, 16, 70)}、多量の長鎖*n*-3系脂肪酸を摂取した場合がほとんどで（図3）、努力しないと摂取できないような量である。出血時間の延長につながるようなエイコサノイド生成と血小板凝集の低下は、中等度の2~5g/日程度の長鎖*n*-3系脂肪酸の摂取ではみられないようである^{16, 70, 71)}。この程度の摂取では、病理的な障害を伴わない緩徐な出血傾向となり、これは、むしろ冠動脈性心疾患のリスクを低下させる方向に作用すると思われる^{16, 70, 72)}。

5. 糖尿病と高血圧に対する影響

イヌイットは、高脂肪、高たんぱく質、低炭水化物、高エネルギーの欧米型の食事をしていながらもかわらず、糖尿病の発症は極めてまれである^{8, 16)}。従って、健康人にあつては、*n*-3系脂肪酸の糖尿病発症抑制効果が期待される。しかし、一般的に、インスリン非依存性2型糖尿病患者（NIDDM）では、インスリン抵抗性、高血圧、高脂血症、血栓形成傾向がみられ、心血管系の障害のリスクが大変高い集団である。NIDDMを被験者として、長鎖*n*-3系脂肪酸多量摂取の効果をみた試験では、インスリン感受性とグルコース代謝の恒常性の維持に対して、改善効果のみられるもの、効果のないもの、一過性に悪くなるもの、悪化させるもの^{16, 22, 73)}と、その効果に一定の傾向はみられず、摂取量との関係を一概に論じることはできない。特に、病状の進行程度によっても異なり、悪化させるケースも多く報告されている。糖尿病患者での多量使用には注意を要する。病状が軽度の場

合には、有効なケースが多いようである。しかし、実験条件をきっちりと管理し、多量に投与しない場合には、特に有害な影響は観察されないようである。すなわち、NIDDMの患者をランダム化し、二重盲検試験法で1日当たり長鎖*n*-3系脂肪酸として2.5g、（魚油カプセルとしては5g）の中程度の量を6週間摂取させた時には、血小板機能、エイコサノイド生成、血漿TGレベル、血圧の改善に有効であり、血糖値やコレステロールのレベルには影響しなかったと報告されている⁷⁴⁾。なお、*n*-3系

図3 血小板数、コラーゲン誘導血小板凝集、トロンボキサンB₂、尿中プロスタグランジンI₂代謝物(PGI₂-M)とプロスタグランジンI₃代謝物(PGI₃-M)生成に及ぼす摂取量の異なるタラ肝油(CLO)の影響のヒトでの検討

注) 血小板凝集、トロンボキサンB₂とプロスタグランジンI₃生成が投与量依存性の変化であること、また、血小板数と尿中プロスタグランジンI₂代謝物の生成が変化しないことに注意されたい⁷⁰⁾。

脂肪酸の摂取に対するアメリカ糖尿病協会の現在の考え方を、原文のまま記載しておく⁷⁵⁾。

Polyunsaturated fats of the omega-3 series are provided naturally in fish and other seafood, and the intake of these foods need not be curtailed in people with diabetes.

一方、高血圧の患者に対して n -3系脂肪酸を投与し、その効果を検討した報告が幾つかある¹⁶⁾。収縮期血圧を下げるもの、拡張期血圧を下げるもの、効果の認められないものと、結果は必ずしも一定していない。しかし、こうした研究のメタアナリシスを行った結果では⁷⁶⁾、未治療の高血圧者に、食事とともに1日当たり魚油中の n -3系脂肪酸として3g以上投与すると、有意な拡張期及び収縮期血圧の低下が認められると報告されている。有効量は、魚油としてかなり多い量の摂取となるので注意を要する。また、高血圧の遺伝素因をもつ実験動物では、多量の魚油の摂取は、腎症の発症を早めることが示されている⁷⁷⁾。糖尿病の遺伝素因をもつ実験動物でも、多量の魚油の摂取は腎症の発症を早め、高血圧になりやすいことが示されている⁷⁷⁾。いずれの場合も、ヒトでの証明はなされていないが、多量摂取には注意が必要である。

6. 心臓ミトコンドリア機能障害作用

DHAは心臓に蓄積しやすく、心筋ミトコンドリア構成リン脂質の一種であるカルジオリピン中のリノール酸と置き換わることにより、電子伝達系のチトクロームcオキシダーゼ活性を阻害し、ミトコンドリアのエネルギー産生機能が障害されることが、ラットを用いた実験で示された⁷⁸⁾。しかし、この実験条件では、魚油（いわし油：脂肪酸組成中EPA、 n -3系ドコサペンタエン酸、DHAのトータルで約30%）を飼料中重量%で20%、エネルギー%ではほぼ44%（前記3種の脂肪酸のトータルで13.2%）添加しており、ヒトの食環境では考えられない量である。この量は、EPA/DHAのサプリメントを利用したとしても摂取できる量とは考えにくい。その後、この結果の再現性を支持する報告は、同一著者らのグループ以外にはみられない。逆に、投与する魚油の量を重量%で7.5%あるいは15%にした時には、チトクロームcオキシダーゼ活性は変化しないとする結果が報告されている⁷⁹⁾。従って、通常こうした事態は起こり得ないと思われる。

7. ペルオキシソーム誘導作用

n -3系脂肪酸の α -リノレン酸、EPA、DHAは、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体（PPAR）のリガンドとして、ペルオキシソームを増やし、 β -酸化を促進する。誘導能は、DHA > EPA > α -リノレン酸の順であろう⁸⁰⁾。ペルオキシソームが増殖すると、活性酸素産生能が上がり、活性酸素傷害を引き起こす可能性が論じら

れている。しかし、ペルオキシソームの誘導は、合目的な適応であり、また、ペルオキシソームは、できた過酸化水素を処理するカタラーゼ活性が非常に高いので、細胞傷害に直接結びつくとは考えにくい。ペルオキシソーム誘導自体が細胞傷害的であるとする根拠は見出されないが、EPAやDHAを、長期間多量に摂取した時の影響には留意しておく必要がある。

8. その他の影響

雄ラットを9%の魚油（メンヘーデン油）と1%のコーン油で700日間飼育すると、魚油の代わりに牛脂を投与した群、全てコーン油を投与した群と比べて、腎糸球体硬化症の症状がひどく、また、その症状が早期に出現することが観察された。腎傷害の顕著なラットでは、大動脈、心筋組織に石灰化巣が出現するとともに、飼育途中で死亡するラットも多く、寿命の短縮が認められた⁸¹⁾。同様に、21.2%の魚油（メンヘーデン油）飼料を雄のラットに6か月間投与すると、対照のサフラワー油群と比べて腎尿細管と腎糸球体の機能が変化した。すなわち、たんぱく質尿症が発症し、腎糸球体濾過率が低下する。これらの変化は、老化とともに悪化することも観察され⁸²⁾、腎臓で長鎖 n -3系脂肪酸の取り込みによるアラキドン酸代謝（プロスタノイド生成）の変化と脂質過酸化との関連が示唆されている^{82, 83)}。腎臓では、牛血清アルブミンの皮下注射により誘導された免疫複合体腎炎が、サフラワー油や牛脂と比較して、魚油の投与により悪化することがマウスで示されている⁸⁴⁾。この研究でも、長鎖 n -3系脂肪酸の摂取によるプロスタノイド生成変化との関連が示唆されている。このように、動物試験では、長鎖 n -3系脂肪酸の多量投与が腎臓に悪影響を及ぼすことが観察されており、前記Ⅶ.5.でも記載したように、糖尿病と高血圧に対する影響でも、腎症との関連が示唆されている。こうした変化がヒトでも観察されるかどうかは不明であるが、注意が必要である。

一方、魚油を投与したマウスでは、サルモネラ菌に対する感染抵抗力の低下とともに、生存率も低下することが観察されている⁸⁵⁾。この理由は不明であるが、リステリア菌の感染でも同様のことが観察されている⁸⁶⁾。また、魚油の摂取により、インフルエンザウイルスに対して、インターフェロン- γ とウイルス特異抗体の生成低下による一時的な感染抵抗力の低下もマウスで報告されている⁸⁷⁾。以上より、長鎖 n -3系脂肪酸による免疫力抑制との関連が疑われる。しかし、一般的には、炎症や免疫系の障害に対しては、サイトカインやロイコトリエン生成に対する影響を介して⁸⁸⁻⁹⁰⁾むしろ改善されるとされている⁹¹⁻⁹⁴⁾。 n -3系脂肪酸多量摂取に伴う免疫力の抑制に関しては、今後更に検討する必要がある分野であろう。

喘息患者に対する長鎖 n -3系脂肪酸の治療経験では、

軽度の喘息患者に対してはほとんど症状の改善効果は見られなかったが、アスピリン感受性の患者に対しては症状を悪化させるケースがあることが報告されている⁹⁵⁾。注意が必要である。

VII. EPA/DHAの許容上限摂取量

これまでに記載した内容から、EPA/DHAを摂取する場合の許容上限摂取量について考えてみたい。

薬剤としてのEPAエチルエステル（エパデール）では、1日最大投与量は、*n*-3系脂肪酸として2.6g、EPA（とDHA）として2.5gである（VII.3. (1)参照）。ヒトでの過酸化脂質生成による傷害の可能性の検討からは、長鎖*n*-3系脂肪酸として5.5～10.6g、EPAとDHAとしては4.6～8.8g（VII.1.参照）、イヌイットの食事からは、*n*-3系脂肪酸として7g程度、EPAとDHAとしては6g程度が許容上限摂取量となる（VII.4.参照）。また、動物を用いた許容上限摂取量の検討からは、EPAとDHAとして4.5g（VII.2.参照）、ヒトにおける*n*-3系脂肪酸長期摂取による安全性試験の結果からは、長鎖*n*-3系脂肪酸として4g、EPAとDHAとしては3.4gとなる（VII.3. (2)参照）。血小板凝集低下と出血時間の延長に関する介入試験の（VII.4.参照）結果からは、*n*-3系脂肪酸として6.5g未満、EPAとDHAとして6g未満程度であれば特に問題とはならないようである。インスリン非依存性の2型糖尿病患者（NIDDM）での検討では、*n*-3系脂肪酸として2.5g程度が上限として適切と考えられる（VII.5.参照）が、できる限り魚介類そのものの摂取を薦めたい。

以上の結果から、健常人では1日当たり長鎖*n*-3系脂肪酸の総摂取量としては5g程度、EPAとDHAとしては4g程度までなら安全性上特に問題はないと思われる。また、EPA/DHAをサプリメントとして摂取する場合を考えると、国民栄養調査の結果からは（V.参照）、1人1日当たりEPAとDHAとして0.9g程度摂取しているので、この分を差し引いた量をサプリメントとしての許容上限摂取量と考えるべきであり、1日当たり3g程度と考えておくのが妥当ではないか。ただし、サプリメント中には、VII.1.で記載した十分量のVEが含まれることを前提とする。一方、糖尿病のように、病気の患者がその薬効を求めて摂取する場合には、各疾病ごとに更に詳細に検討する必要がある、ここで性急に結論を出すべきではない。本総説は、あくまでも健常人ないし半健康人（潜在性で、疾病に限りなく近い状態）までを対象にすると理解したい。

IX. 残留有機塩素系化合物の問題

先進国にあっては、DDTやHCH（ヘキサクロロシク

ロヘキサン）等の有機塩素系の殺虫剤は、過去20年間使用されていないが、発展途上国にあっては、その用途が広いことと安価なことから依然として使用が続いており、それらの化合物の化学的安定性故に、農産物だけでなく環境の汚染も高いレベルで続いている。従って、食事からの摂取量も多い⁹⁶⁾。輸出入に伴う食のグローバル化を考えれば、注意を要する。また、先進国にあっては、残留農薬やPCBs等の有機塩素化合物の摂取は年々徐々に減少し、ほぼ定常状態にあり、近年は、日本もアメリカもその摂取量は1人1日当たりの許容摂取量[FAO/WHOの定義ではADI (acceptable daily intake) と呼ばれ、アメリカのEPAによる基準ではRfD (reference dose) と呼ばれる。RfDは、悪影響非観察最高摂取量 (NOAEL) となる] 60 μ g (FAOによるADI) よりかなり下回っている現状である⁹⁶⁾。

日本では、魚介類の汚染ではPCBsが最大であり、データが多少古いので汚染量を多く見積もることになるが、日本人1人1日当たりの食事からのPCBsの総摂取量2.8 μ gの80%は、魚介類からのものであるとされている⁹⁷⁾。世界各国の魚油中の有機塩素化合物の残留量を分析した結果も示されている⁹⁸⁾。ダイオキシン類やジベンゾフラン類のような非常に毒性の強い物質の体内蓄積量と魚の摂取とは、明らかに正相関するとの報告⁹⁹⁾もあるので、十分な注意が必要である。ちなみに、日本のダイオキシンの耐容1日摂取量 (TDI) は、4pgとされている。なお、日本で薬として使用されているエパデールでは、ダイオキシン類は検出限界以下とのデータが示されている。精製が不十分な魚油サプリメントの場合には、残留の可能性も残される。

結 び

ヒトで検討した結果を中心に、EPA/DHAの最小有効量と許容上限摂取量について検討した。この間の量が有効摂取量範囲となるが、EPA/DHAの総摂取量として、0.45g/日程度から4g/日程度の範囲と思われる。評価のための指標を更に広げることにより、これらの値は変化することが考えられ、今後の検討課題としたい。

文 献

- 1) Zhang, J., Sasaki, S., Amano, K. and Kesteloot, H. : Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke : An ecological study, *Prevent. Med.*, 28, 520～529 (1999)
- 2) Cosgrove, J.P., Church, D.F. and Pryor, W.A. : The kinetics of the autoxidation of polyunsaturated fatty acids, *Lipids*, 22, 299～304 (1987)
- 3) Hu, M-L., Frankel, E.N., Leibovitz, B.E. and

- Tappel, A.L. : Effect of dietary lipids and vitamin E on in vitro lipid peroxidation in rat liver and kidney homogenates, *J. Nutr.*, **119**, 1574~1582 (1989)
- 4) 吉川敏一 : 活性酸素と病気, 活性酸素と栄養/水上茂樹, 五十嵐脩編, pp. 201~247 (1995) 光生館, 東京
- 5) Spector, A.A. and Yorek, M.A. : Membrane lipid composition and cellular function, *J. Lipid Res.*, **26**, 1015~1035 (1985)
- 6) Saito, M. : Effect of dietary alpha-linolenic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on liver microsomal mixed-function oxidases in rats, *Ann. Nutr. Metab.*, **38**, 313~321 (1994)
- 7) Saito, M., Ueno, M., Kubo, K. and Yamaguchi, M. : Dose-response effect of dietary docosahexaenoic acid on fatty acid profiles of serum and tissue lipids in rats, *J. Agric. Food Chem.*, **46**, 184~193 (1998)
- 8) Dyerberg, J. : Linolenate-derived polyunsaturated fatty acids and prevention of atherosclerosis, *Nutr. Rev.*, **44**, 125~134 (1986)
- 9) Herold, P.M. and Kinsella, J.E. : Fish oil consumption and decreased risk of cardiovascular disease : a comparison of findings from animal and human feeding trials, *Am. J. Clin. Nutr.*, **43**, 566~598 (1986)
- 10) Harris, W. S. : Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans : a critical review, *J. Lipid Res.*, **30**, 785~807 (1989)
- 11) Neuringer, M., Anderson, G.J. and Connor, W.E. : The essentiality of *n*-3 fatty acids for the development and function of the retina and brain, *Ann. Rev. Nutr.*, **8**, 517~541 (1988)
- 12) Simopoulos, A.P. : Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development, *Am. J. Clin. Nutr.*, **54**, 438~463 (1991)
- 13) deVries, C.E.E. and vanNoorden, C.J.F. : Effects of dietary fatty acid composition on tumor growth and metastasis, *Anticancer Res.*, **12**, 1513~1522 (1992)
- 14) Okuyama, H., Kobayashi, T. and Watanabe, S. : Dietary fatty acids—the *n*-6/*n*-3 balance and chronic elderly diseases. Excess linoleic acid and relative *n*-3 deficiency syndrome seen in Japan, *Prog. Lipid Res.*, **35**, 409~457 (1997)
- 15) Sanders, T.A.B. : Marine oils : metabolic effects and role in human nutrition, *Proc. Nutr. Soc.*, **52**, 457~472 (1993)
- 16) Schmidt, E.B. and Dyerberg, J. : Omega-3 fatty acids. Current status in cardiovascular medicine, *Drugs*, **47**, 405~424 (1994)
- 17) Gaudette, D.C. and Holub, B.J. : Docosahexaenoic acid (DHA) and human platelet reactivity, *J. Nutr. Biochem.*, **2**, 116~121 (1991)
- 18) Endres, S., De Caterina, R., Schmidt, E.B. and Kristensen, S.D. : *n*-3 Polyunsaturated fatty acids : update 1995, *Europ. J. Clin. Invest.*, **25**, 629~638 (1995)
- 19) Takahata, K., Monobe, K., Tada, M. and Weber, P.C. : The benefits and risks of *n*-3 polyunsaturated fatty acids, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **62**, 2079~2085 (1998)
- 20) Horrocks, L.A. and Yeo, Y.K. : Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA), *Pharmacol. Res.*, **40**, 210~225 (1999)
- 21) Thakkar, R.R., Wang, Ou-Li., Zerouga, M., Stillwell, W., Haq, A., Kissling, R., Pierce, W.M., Smith, N.B., Miller, F.N. and Ehringer, W.D. : Docosahexaenoic acid reverses cyclosporin A-induced changes in membrane structure and function, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1474**, 183~195 (2000)
- 22) Eritsland, J. : Safety consideration of polyunsaturated fatty acids, *Am. J. Clin. Nutr.*, **71** (suppl.), 197S~201S (2000)
- 23) Holman, R.T., Johnson, S.B. and Hatch, T.F. : A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities, *Am. J. Clin. Nutr.*, **35**, 617~623 (1982)
- 24) Bjerve, K.S., Thorensen, L. and Bosting, S. : Linseed and cod liver oil induced rapid growth in a 7-year-old girl with *n*-3 fatty acid deficiency, *J. Parent. Ent. Nutr.*, **12**, 521~525 (1988)
- 25) Bjerve, K.S., Mostad, I.L. and Thorensen, L. : Alpha-linolenic acid deficiency in patients on long-term gastric-tube feeding : estimation of linolenic acid and long-chain unsaturated *n*-3 fatty acid requirement in man, *Am. J. Clin. Nutr.*, **45**, 66~77 (1987)
- 26) Bjerve, K.S., Fischer, S. and Alme, K. : Alpha-linolenic acid deficiency in man : effect of ethyl linolenate on plasma and erythrocyte fatty acid composition and biosynthesis of prostanoids, *Am. J. Clin. Nutr.*, **46**, 570~576 (1987)
- 27) Bjerve, K.S., Fishcer, S., Wammer, F. and Egeland, T. : α -Linolenic acid and long-chain ω -3 fatty acid supplementation in three patients with ω -3 fatty acid deficiency : effect on lymphocyte function, plasma and red cell lipids and prostanoid formation, *Am. J. Clin. Nutr.*, **49**, 290~300 (1989)
- 28) Simopoulos, A.P. : Summary of the NATO

advanced research workshop on dietary $\omega 3$ and $\omega 6$ fatty acids : Biological effects and nutritional essentiality, *J. Nutr.*, **119**, 521 ~ 528 (1989)

29) Emken, E.A., Adolf, R.O. and Gulley, R.M. : Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adults males, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1213**, 277 ~ 288 (1994)

30) Gerster, H. : Can adults adequately convert α -linolenic acid (18 : 3 n -3) to eicosapentaenoic acid (20 : 5 n -3) and docosahexaenoic acid (22 : 6 n -3) ?, *Intern. J. Vit. Nutr. Res.*, **68**, 159 ~ 173 (1998)

31) Nestel, P.J., Pomeroy, S.E., Sasahara, T., Yamashita, T., Liang, Y., Dart, A.M., Jennings, G.L., Abbey, M. and Cameron, J.D. : Arterial compliance in obese subjects is improved with dietary plant n -3 fatty acid from flaxseed oil despite increased LDL oxidizability, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **17**, 1163 ~ 1170 (1997)

32) Ezaki, O., Takahashi, M., Shigematsu, T., Shimamura, K., Kimura, J., Ezaki, H. and Gotoh, T. : Long-term effects of dietary α -linolenic acid from perilla oil on serum fatty acids composition and on the risk factors of coronary heart disease in Japanese elderly subjects, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **45**, 759 ~ 772 (1999)

33) Kromhout, D., Bosschieter, E.B., and Coulander, C.L. : The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease, *N. Engl. J. Med.*, **312**, 1205 ~ 1209 (1985)

34) Exler, J. and Weihrauch, J.L. : Comprehensive evaluation of fatty acids in foods, *J. Am. Diet. Assoc.*, **69**, 243 ~ 248 (1976)

35) Daviglus, M.L., Stamler, J., Orenchia, A.J., Dyer, A.R., Liu, K., Greenland, P., Walsh, M.K., Morris, D. and Shekelle, R.B. : Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.*, **336**, 1046 ~ 1053 (1997)

36) Albert, C.M., Hennekens, C.H., O'Donnell, C.J., Ajani, U.A., Carey, V.J., Willett, W.C., Ruskin, J.N. and Manson, J.E. : Fish consumption and risk of sudden cardiac death, *J. Am. Med. Assoc.*, **279**, 23 ~ 28 (1998)

37) Billman, G.E., Hallaq, H. and Leaf, A. : Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by $\omega 3$ fatty acids, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **91**, 4427 ~ 4430 (1994)

38) Knag, J.X. and Leaf, A. : Antiarrhythmic effects

of polyunsaturated fatty acids : recent studies, *Circulation*, **94**, 1775 ~ 1780 (1996)

39) Ascherio, A., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Giovannucci, E.L. and Willett, W.C. : Dietary intake of marine n -3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men, *New Engl. J. Med.*, **332**, 977 ~ 982 (1995)

40) Siscovick, D.S., Raghunathan, T.E., King, I., Weinmann, S., Wicklund, K.G., Albright, J., Bovbjerg, V., Arbogast, P., Smith, H., Kushi, L.H., Cobb, L.A., Copass, M.K., Psaty, B.M., Lemaitre, R., Retzlaff, B., Childs, M. and Knopp, R.H. : Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n -3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest, *J. Am. Med. Assoc.*, **274**, 1363 ~ 1367 (1995)

41) 健康・栄養情報研究会編 : 国民栄養の現状—平成10年国民栄養調査結果— (2000) 第一出版, 東京

42) 平原文子 : 日本人の食事脂質の質と量の年次変化, *脂質栄養学*, **4**, 73 ~ 82 (1995)

43) Sugano, M. and Hirahara, F. : Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Japan, *Am. J. Clin. Nutr.*, **71** (Suppl.), 189S ~ 196S (2000)

44) 西田 仁, 古瀬智子, 柴田江身子, 野田義寛, 吉崎幸一, 井上博之, 小林克己, 杉山繁雄, 山形操六 : SOM. M の変異原性試験, 薬理と治療, **19**, S1735 ~ S1746 (1991)

45) McNeill, J.M. and Wills, E.D. : The formation of mutagenic derivatives of benzo[a]pyrene by peroxidizing fatty acids, *Chem. Biol. Interactions*, **53**, 197 ~ 207 (1985)

46) 斎藤衛郎 : 良好なビタミンE栄養状態の保持のためには魚油カプセル中にどのくらいの量のビタミンEが必要か, *日本栄養・食糧学会誌*, **52**, 401 ~ 408 (1999)

47) Harris, P.L. and Embree, N.D. : Quantitative consideration of the effect of polyunsaturated fatty acid content of the diet upon the requirement for vitamin E, *Am. J. Clin. Nutr.*, **13**, 385 ~ 392 (1963)

48) Muggli, R. : Dietary fish oils increase the requirement for vitamin E in humans, *In Health Effects of Fish and Fish Oil/Chandra, R.K. ed.*, pp. 201 ~ 210 (1989) ARTS Biomedical Publishers and Distributors, St. John's, Newfoundland, Canada

49) Muggli, R. : Physiological requirement of vitamin E as a function of the amount and type of polyunsaturated fatty acid, *World Rev. Nutr. Diet.*, **75**, 166 ~ 168 (1994)

50) Weber, P., Bendich, A. and Machlin, L.J. : Vitamin E and human health : rationale for determin-

ing recommended intake levels, *Nutrition*, **13**, 450~460 (1997)

51) Witting, L.A. and Horwitt, M.K. : Effect of degree of fatty acid unsaturation in tocopherol deficiency-induced creatinuria, *J. Nutr.*, **82**, 19~33 (1964)

52) Saito, M., Iwamoto, T., Kaga, A., Matsumoto, A. and Itakura, H. : An assessment of appropriate vitamin E content in fish oil capsules as estimated by lipid peroxide and vitamin E levels in human blood, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **26**, 35~50 (1999)

53) Bang, H.O., Dyerberg, J. and Hjorne, N. : The composition of food consumed by Greenland Eskimos, *Acta. Med. Scand.*, **200**, 69~73 (1976)

54) Dyerberg, J., Bang, H.O. and Hjorne, N. : Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos, *Am. J. Clin. Nutr.*, **28**, 958~966 (1975)

55) Bang, H.O. and Dyerberg, J. : Fish consumption and mortality from coronary heart disease, *N. Engl. J. Med.*, **313**, 822~823 (1985)

56) Saito, M., Kubo, K. and Ikegami, S. : An assessment of docosahexaenoic acid (DHA) intake with special reference to lipid metabolism in rats, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **42**, 195~207 (1996)

57) 斎藤衛郎, 久保和弘 : ドコサヘキサエン酸摂取基準についての考察, 成熟ラットを用いての検討, 第53回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集, p.176 (1999)

58) 高久史麿, 山田信博, 板倉弘重, 黒川 清, 寺本民生, 折茂 肇, 永川祐三, 赤岡家雄, 藤森 新, 伊藤 洋, 村勢敏郎, 水野哲夫 : イコサペント酸エチル (MND-21) の高脂血症を対象とした長期投与試験における有効性及び安全性の検討, 臨床医薬, **7**, 2567~2589 (1991)

59) 田村 泰, 西川哲男, 三上恵只, 平井愛山, 寺野隆, 水野哲夫 : 高脂血症患者に対するイコサペント酸エチル (MND-21) の長期連用における臨床的有用性の検討, 臨床医薬, **7**, 1817~1834 (1991)

60) 松沢佑次, 竹村 芳, 野崎秀一, 久保正治, 徳永勝人, 船橋 徹, 垂井清一郎, 水野哲夫 : イコサペント酸エチル (MND-21) の高脂血症に対する長期投与における有用性の検討, 臨床医薬, **7**, 1801~1816 (1991)

61) 都島基夫, 西大條靖子, 山村 卓, 山本 章, 水野哲夫 : イコサペント酸エチル (MND-21) の高脂血症患者に対する長期投与による臨床的有用性の検討, 臨床医薬, **7**, 1783~1799 (1991)

62) Schmidt, E.B., Moller, J.M., Svaneborg, N. and Dyerberg, J. : Safety aspects of fish oils. Experiences with an *n*-3 concentrate of re-esterified triglycerides (Pikisol), *Drug. Invest.*, **7**, 215~220 (1994)

63) Eritsland, J., Arnesen, H., Seljeflot, I. and Hostmark, A.T. : Long-term metabolic effects of *n*-3 polyunsaturated fatty acids in patients with coronary artery disease, *Am. J. Clin. Nutr.*, **61**, 831~836 (1994)

64) Saynor, R. and Gillott, T. : Changes in blood lipids and fibrinogen with a note on safety in a long term study on the effects of *n*-3 fatty acids in subjects receiving fish oil supplements and followed for seven years, *Lipids*, **27**, 533~538 (1992)

65) Bang, H.O. and Dyerberg, J. : The bleeding tendency in Greenland Eskimos, *Dan. Med. Bull.*, **27**, 202~205 (1980)

66) Bang, H.O. and Dyerberg, J. : Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos, *Adv. Nutr. Res.*, **3**, 1~22 (1980)

67) Kromann, N. and Green, A. : Epidemiological studies in the Upernivik district, Greenland : incidence of some chronic diseases 1950~1974, *Acta. Med. Scand.*, **208**, 401~406 (1980)

68) Saynor, R., Verel, D. and Gillott, T. : The long-term effect of dietary supplementation with fish lipid concentrate on serum lipids, bleeding time, platelets and angina, *Atherosclerosis*, **50**, 3~10 (1984)

69) Nelson, G.J., Schmidt, P.S., Bartolini, G.L., Kelley, D.S. and Kyle, D. : The effect of dietary docosahexaenoic acid on platelet function, platelet fatty acid composition, and blood coagulation in humans, *Lipids*, **32**, 1129~1136 (1997)

70) Leaf, A. and Weber, P.C. : Cardiovascular effects of *n*-3 fatty acids, *N. Engl. J. Med.*, **318**, 549~556 (1988)

71) Eritsland, J., Arnesen, H., Seljeflot, I. and Kieruff, P. : Long-term effects of *n*-3 polyunsaturated fatty acids on haemostatic variables and bleeding episodes in patients with coronary artery disease, *Blood Coagul. Fibrinol.*, **6**, 17~22 (1995)

72) Gerster, H. : *n*-3 Fish oil polyunsaturated fatty acids and bleeding, *J. Nutr. Environm. Med.*, **5**, 281~296 (1995)

73) Malasanos, T.H. and Stacpoole, P.W. : Biological effects of ω -3 fatty acids in diabetes mellitus, *Diabetes Care*, **14**, 1160~1179 (1991)

74) Axelrod, L., Camuso, J., Williams, E., Kleinman, K., Briones, E. and Schoenfeld, D. : Effects of a small quantity of ω -3 fatty acids on cardiovascular risk factors in NIDDM, *Diabetes Care*, **17**, 37~44 (1994)

75) American Diabetes Association. : Nutrition

recommendations and principles for people with diabetes mellitus, *Diabetes Care*, **21**, S32~S35 (1998)

76) Appel, L.J., Miller, E.R. and Seidler, A.J. and Whelton, P.K. : Does supplementation of diet with fish oil reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials, *Arch. Intern. Med.*, **153**, 1429~1438 (1993)

77) Berdanier, C.D. : ω -3 Fatty acids : a panacea? *Nutr. Today*, **29**, 28~32 (1994)

78) Yamaoka, S., Urade, R. and Kito, M. : Mitochondrial function in rats is affected by modification of membrane phospholipids with dietary sardine oil, *J. Nutr.*, **118**, 290~296 (1988)

79) Kobayashi, T., Shimizugawa, T., Fukamizu, Y., Huang, M.Z., Watanabe, S. and Okuyama, H. : Assessment of the possible adverse effects of oils enriched with *n*-3 fatty acids in rats ; peroxisomal proliferation, mitochondrial dysfunctions and apoplexy, *J. Nutr. Biochem.*, **7**, 542~548 (1996)

80) 井出 隆 : β -酸化系を構成する酵素群とその制御, *化学と生物*, **37**, 443~450 (1999)

81) Berdanier, C.D., Johnson, B., Hartle, D.K. and Crowell, W. : Life span is shortened in BHE/cdb rats fed a diet containing 9% menhaden oil and 1% corn oil, *J. Nutr.*, **122**, 1309~1317 (1992)

82) Logan, J.L., Michael, U.F. and Benson, B. : Dietary fish oil interferes with renal arachidonic acid metabolism in rats : correlation with renal physiology, *Metabolism*, **41**, 382~389 (1992)

83) Wickwire, K., Kras, K., Gunnett, C., Hartle, D. and Berdanier, C.D. : Menhaden oil feeding increases potential for renal free radical production in BHE/cdb rats, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **209**, 397~402 (1995)

84) Tatenos, S., Kobayashi, Y. and Robinson, D.R. : Dietary fish oil supplementation exacerbates serum sickness nephritis in mice, *Nephron*, **77**, 86~92 (1997)

85) Chang, H.R., Dulloo, A.G., Vladoianu, I.R., Piguët, P.F., Arsenijevic, P.D., Girardier, L. and Pechere, J.C. : Fish oil decreases natural resistance of mice to infection with *Salmonella typhimurium*, *Metabolism*, **41**, 1~2 (1992)

86) Fritsche, K.L., Shahbazian, L.M., Feng, C. and Berg, J.N. : Dietary fish oil reduces survival and impairs bacterial clearance in C3H/Hen mice challenged with *Listeria monocytogenes*, *Clin. Sci.*, **92**, 95~101 (1997)

87) Byleveld, P.M., Pang, G.T., Clancy, R.L. and

Roberts, D.C.K. : Fish oil feeding delays influenza virus clearance and impairs production of interferon- γ and virus-specific immunoglobulin A in the lungs of mice, *J. Nutr.*, **129**, 328~335 (1999)

88) Endres, S., Ghorbani, R. and Kelly, V.E. : The effect of dietary supplementation with *n*-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells, *N. Eng. J. Med.*, **320**, 265~271 (1989)

89) De Caterina, R., Cybulsky, M.I., Clinton, S.K., Gimbrone, M.A. and Libby, P. : The omega-3 fatty acid docosahexaenoate reduces cytokine-induced expression of proatherogenic and proinflammatory proteins in human endothelial cells, *Arterioscler. Thromb.*, **14**, 1829~1836 (1994)

90) Lee, T.H., Hoover, R.L. and Williams, J.D. : Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function, *N. Eng. J. Med.*, **312**, 1217~1224 (1985)

91) van der Heide, J.J., Bilo, H.J.G., Donker, J.M., Wilmink, J.M. and Tegzess, A.M. : Effect of dietary fish oil on renal function and rejection in cyclosporine-treated recipients of renal transplants, *N. Engl. J. Med.*, **329**, 769~773 (1993)

92) Donadio, J.V., Bergstralh, E.J., Offord, K.P., Spencer, D.C. and Holley, K.E. : A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy, *N. Engl. J. Med.*, **331**, 1194~1199 (1994)

93) Shahar, E., Folsom, A.R. and Melnick, S.L. : Dietary *n*-3 polyunsaturated fatty acids and smoking-related chronic obstructive pulmonary disease, *N. Engl. J. Med.*, **331**, 228~233 (1994)

94) Belluzzi, A., Brignola, C., Campieri, M., Pera, A., Boschi, S. and Miglioni, M. : Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease, *N. Engl. J. Med.*, **334**, 1557~1560 (1996)

95) Ritter, J.M. and Taylor, G.W. : Fish oil in asthma, *Thorax*, **43**, 81~83 (1988)

96) Kanann, K., Tanabe, S., Giesy, J.P. and Tatsukawa, R. : Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in foodstuffs from Asian and oceanic countries, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, **152**, 1~55 (1997)

97) Matsumoto, H., Murakami, Y., Kuwabara, K., Tanaka, R. and Kashimoto, T. : Average daily intake of pesticides and polychlorinated biphenyls in total diet

samples in Osaka, Japan, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **38**, 954～958 (1987)

98) Jacobs, M.N., Satallo, D., Johnston, P.A., Wyatt, C.L. and French, M.C. : Organochlorine residues in fish oil dietary supplements : comparison with industrial grade oils, *Chemosphere*, **37**, 1709～1721 (1998)

99) Svensson, B.G., Nilsson, A., Marianne, R.N., Hansson, M., Rappe, C., Akesson, B. and Skerfving, S. : Exposure to dioxins and dibenzofurans through the consumption of fish, *N. Engl. J. Med.*, **324**, 8～12 (1991)