<総説>

トランス脂肪酸(水素添加植物油)の何が悪いのか

奥山治美、山田和代、宮澤大介、安井裕子
金城学院大学薬学部

〒463-8521 名古屋市守山区大森二丁目 1723

Tel/Fax: 052-798-7479、E-mail: okuyamah@kinjo-u.ac.jp

**What's wrong with *trans* fatty acids
(hydrogenated vegetable oils)**

Harumi Okuyama, Kazuyo Yamada, Daisuke Miyazawa and Yuko Yasui
Kinjo Gakuin University College of Pharmacy, Laboratory of Preventive Nutraceutical
Sciences, 2-1723 Omori, Moriyamaku, Nagoya 463-8521, Japan

Summary

1. The impact of *trans* fatty acids on coronary heart disease (CHD) is not striking, if any, in epidemiological studies, and the difference in the effects on plasma lipid profiles of *trans* fatty acids and animal fats is marginal.
2. Partially-hydrogenated oils, as well as some other common vegetable oils, contain minor components (anti-nutritional factors) other than fatty acids, shorten the survival of stroke-prone SHR (SHRSP) rats unusually and some of them exhibit endocrine-disturbing activity. The dose that causes such effects is not extremely high, and the amounts of current Japanese intake do not appear to be in a safe range.
3. Dihydro-vitamin K1 produced by hydrogenation of vegetable oils is pointed out as one of such factors. Our interpretation is that it serves as an anti-nutritional factor to suppress vitamin K-dependent protein synthesis and stimulate the onset of stroke.
4. Several other common vegetable oils exhibit tumor-promoting activities, which cannot be accounted for by their fatty acid compositions, and further research on their safety is required from broader aspects.
5. Most vegetable oils consumed in Japan contain relatively large amounts of linoleic acid and/or anti-nutritional factors, hence are not helpful for the promotion of health. Animal fats are relatively safer than those vegetable oils and hydrogenated oils with anti-nutritional activities.

Keywords: *trans* fatty acid, safety, CHD, vitamin K, stroke

1. “トランス脂肪酸”とはどんなもの？

植物油は一般に、二重結合の多い不飽和脂肪酸(オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸)を多く含むので、常温で液体である。これに化学的に水素添加をおこなうと飽和脂肪酸(直線状)に変わるが、硬すぎて食品素材としては向かない。そこで、部分的に

水素添加をおこなうと、二重結合が一つ残ったものが主成分となり、適度のやわらかさをもつ舌触りのよいものができる。

ところが、通常の食用油や魚油の不飽和脂肪酸は折れ曲がったシス型の二重結合をもつのに対し、化学的に部分水素添加をおこなう過程では、直線に近い形のトランス型の脂肪酸となり、二重結合の位置も変わる。そして硬さが増す(融点上がる)ので、硬化油とも呼ばれる。一方、反芻胃動物の胃の中にいるバクテリアの酵素が、不飽和脂肪酸の水素添加をおこなうので、この過程でもトランス脂肪酸が微量つくられる。そこで、牛、羊などに由来する食品(バターなど)には、少量のトランス脂肪酸が含まれる。

2. トランス脂肪酸はどのような食品に多く含まれているか？

マーガリン、ショートニング、菓子類、ケーキ類、パン、コーヒーのクリーム、植物性クリーム、安いアイスクリームなど、多くの加工食品に含まれている。マーガリンのソフト型では総脂肪酸中の約 8%、ハード型では約 13%、ショートニングでは 15%以上がトランス脂肪酸であるが、バターでは 5~6%以下である。

最近、パンやケーキ、他の菓子類などにも水素添加植物油は多く使われるようになったが、これらは“(食用精製)加工油脂”と表示される場合が多い。食品中のトランス脂肪酸の含量は専門家が分析しない限り、一般の人にはわからないようになっている(表示の問題)。

一時期、“動物性脂肪とコレステロールを悪玉とし、高リノール酸油を善玉とする”という誤った栄養指導が広がった。米国では消費者の圧力で、ファーストフードの調理油脂が動物性から水素添加植物油に変ったといわれ、ポテトチップスなどには多くのトランス脂肪酸が含まれることになった。今度はこれを規制しようとしている。

3. 健康に対する影響は？

トランス脂肪酸の安全性については数十年前から議論されてきた¹⁾。各種の脂肪酸をリン脂質の1位と2位に選択的に導入する動物のアシル転移酵素は、トランス型とシス型を見誤って膜リン脂質に取り込む。トランス脂肪酸を取り込ませた微生物を低温環境に移すと DNA の複製が止まり死滅することも知られている。ただしこれらの現象が、どの程度、人に当てはまるかは分からない。

3-1. 必須脂肪酸代謝の障害

トランス脂肪酸がリノール酸代謝を抑制することが明らかになり、この面でのトランス脂肪酸の有害性が議論されたことがある。しかし、リノール酸の必須量はカロリーの 1%以下である。リノール酸はほとんどの食品素材に含まれていて、現在は必須量の数倍を摂取しているので、“トランス脂肪酸の必須脂肪酸代謝に及ぼす影響”はほとんど考慮する必要はない。

3-2. 心臓病の危険因子として

現在、国際的にトランス脂肪酸の摂取を減らす施策がとられるようになってきたが、その理由は主に疫学調査の結果に基づいていると思われる。しかし、米国での疫学調査の結果は、それほど明確なものではない。たとえば健康プロを対象とした追跡結果では、トランス脂肪酸摂取の多い群は少ない群より1.6倍ほど心臓病死が多く、この差は統計的に有意であった(相対危険度が1.6)。しかし、多因子補正をすると1.2倍になり、統計的に有意でなくなった(図1)。これに対し、米国看護師の追跡調査では相対危険度が1.35倍ほどであり(図1)、かろうじて統計的に有意であった²⁻⁴⁾。しかしこの場合、他の脂肪酸摂取量に対して調整(補正)していないという、問題が残っている。少人数を対象とした疫学調査では、トランス酸摂取量の多い群と少ない群の心疾患発症率の比(オッズ比)が0.2(トランス酸が防御的)から5.0以上と高いデータもあるが(フィンランドなど)、多くのデータは否定的である⁵⁾。実際、フィンランドでは相対危険度は1.5以下であり、他の脂肪酸の摂取量を補正したときのトランス酸のデータは欠けている⁶⁾。EU9カ国におけるより大きい規模の研究ではオッズ比が0.97であり、心疾患と脂肪組織のトランス酸含量の間に相関は認められていない⁷⁾。

図1 米国の疫学調査で見られるトランス脂肪酸摂取量と心疾患死亡率の関係

看護師追跡調査については前にも報告がある⁴⁾。看護師85,095名を8年追跡。年齢、摂取エネルギーなどを補正後、トランス脂肪酸摂取と心疾患に有意の相関があった(相対危険度は1.5倍、 $p<0.001$)³⁾。しかし、健康プロの調査では、有意な影響は見られなかった²⁾。

Sat, 飽和脂肪酸; Mono, 一価不飽和; PUFA, 高度不飽和脂肪酸; LA, リノール酸; ALA, α -リノレン酸

表1 トランス型脂肪酸と心臓病の相関-コスタリカ成人の研究

心筋梗塞発症者 482 名と年齢、性、地域をマッチさせた対照の 482 名を選び、脂肪組織のトランス酸を定量して相関を求めたもの¹¹⁾。

*、炭素鎖長 18、二重結合 2 個のトランス脂肪酸、硬化植物油、マーガリン、その他に含まれ

トランス脂肪酸	I (最少)	II	III	IV	V (最多)	有意性
総トランス	1.00	1.34	2.05	2.22	2.94	P<0.001
18:2 *	1.00	0.96	2.09	3.51	5.05	P<0.001
16:1	1.00	1.57	1.39	1.34	2.58	P<0.05

トランス脂肪酸が心疾患を増やす原因として一般に、LDL コレステロール値の上昇があげられているが、高コレステロール値は一般集団では心疾患の原因とはなっていない。トランス脂肪酸の LDL への影響は動物性脂肪とは大きな差がなく、また 3 週間摂取という介入試験の結果は⁸⁾、介入期間が短すぎて、心疾患の危険因子としての指標とはならない。油脂の変更が心疾患死亡率の明確な差となって現れるには、十年以上を必要とする。これらのことについては別の機会に詳しく説明するが、根拠となる資料をまとめたので参考にさせていただきたい^{9,10)}。

コスタリカ成人については、脂肪組織に蓄積しているトランス脂肪酸と心筋梗塞発症との関係が報告されている(相対危険度として 2.94, 表 1)¹¹⁾。しかしこれは患者一対照研究であり、他の多くの因子とのかかわり(交絡)は明確ではない。

3-3. 疫学調査の問題点

ここでトランス酸と心疾患に関する米国での疫学研究の問題点を指摘したい。トランス脂肪酸摂取量と心疾患の関係を見るとき、他の多くの因子も関わっているので、それらに対して調整(補正)しなければならない。図 2 の例では、年齢調整後のトランス酸の相対危険度をみると 1.6 倍

図2 トランス脂肪酸摂取量と心筋梗塞の危険度-疫学の問題点²⁾

Health Professional Studies (Ascherio ら, 1996).

*年齢、BMI、喫煙習慣、飲酒、運動、高血圧歴、コレステロール値、60 歳以前の心筋梗塞家族歴、職業に関して調整。

ほどあり、統計的には非常に有意であった(p 値が 0.002 以下と小さい)。しかし、他の多くの因子で補正すると相対危険度は小さくなり、その影響もかろうじて有意であった。これをさらに食物繊維摂取量に対して補正すると相対危険度は 1.2 倍となり、トランス酸の心疾患に対する影響は有意ではなくなった²⁾。

このように、欧米での疫学調査結果にもとづいてトランス脂肪酸を心疾患の危険因子と結論するには、データが弱すぎる。

3-4. 炎症マーカーへの影響

一方、動脈硬化・心疾患の危険因子として炎症マーカーが注目されており、トランス脂肪酸摂取増に伴って血清の炎症マーカーが高くなるとされている。このときも、トランス脂肪酸摂取の高値群と低値群の差はわずか 1.2 倍弱であり、それほど大きな影響とは思われない¹²⁾(図 3)。

図3 トランス酸摂取量と炎症マーカー
(sTNF-R1, sTNF-R2, IL-6, CRP)との関係¹²⁾

3-5. 認知障害

シカゴの 2,560 名 (65 歳以上の) の調査では、トランス脂肪酸の摂取増が認知障害をひきおこ

す可能性を示している。しかしその影響は、統計的には有意ではない¹³⁾。さらに対象者数を増やして調査する必要がある。脳では、リノール酸 (n-6) 系と α -リノレン酸 (n-3) 系脂肪酸 (必須脂肪酸)、脂溶性ビタミンなどを除いて、ほかの脂質 (コレステロール、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸など) は血漿リポタンパクからは取り込まれないとされている。これらは主として脳内で生合成されている。したがって摂取したトランス脂肪酸も神経細胞には入らないと考えられ、これが脳機能を障害するとは考えがたい。ただし、脳にもトランス酸が検出されているが、位置異性体の組成は水素添加植物油とは合わないという報告もある (Brenna JT ら, ISSFAL 2006 抄録、ケアンズ、オーストラリア, 2006 年 7 月)。すなわちこれらは、脳内で作られたか、あるいは選択的に脳に取り込まれたものであると考えられる。

以上のように、トランス脂肪酸の心疾患への影響は、ハーバード大グループが強調するほど顕著なものには見えない。しかし、だからといって部分水素添加植物油が安全であるということではない。動物実験の結果は、“水素添加植物油は食用に向かない”ことを示している。トランス酸とは別に、水素添加によりつくられる植物油の微量因

子が脳や他の臓器に取り込まれ、有害作用を示している可能性がある。

4. 水素添加植物油の脳卒中促進・寿命短縮作用

脳卒中易発症性ラットは血圧が高く、飲用水として食塩水を与えると脳出血を起こしやすい。このネズミに 10%の油脂を含む餌を与えて生存率などを調べた。その結果、紫蘇(エゴマ)油、亜麻仁油、魚油、バター、ラードなどに比べてカノーラ(菜種)油、菜種油(従来種)、オリーブ油、高オレイン酸ひまわり油、高オレイン酸紅花油、月見草油、コーン油、水素添加大豆油、水素添加カノーラ油などは、生存率を著しく(食塩負荷なしの条件では40%前後)短縮した(図4)。カノーラ油、水素添加大豆油を加水分解して得られる遊離脂肪酸画分は、寿命短縮活性が減弱しているので、脂肪酸や植物ステロール以外の、微量の有害因子が存在すると考えている^{14, 15)}。

この因子は臍帯血、母乳を通じて次世代に伝わると思われ、親の餌の影響を受けて仔の寿命が変わる¹⁶⁾。病理組織学的には、腎(糸球体・血管)障害、骨髓巨核球減少、脾臓巨核球増加などが観察され、血小板数の減少と合った病変が認められた^{17, 18)}。血小板数の減少は、脳卒中ラットのみならず、カノーラ油を与えた新生ブタでも認められている¹⁹⁾。他に、脳を含め多くの組織でカノーラ油摂取による病変が認められている。この因子(活性)は、炭酸ガス超臨界抽出法で部分的に分離されている¹⁷⁾。

DNA マイクロアレイ法で組織の遺伝子発現を比較したところ、大豆油群とカノーラ油群の間に多くの遺伝子発現の差が認められた¹⁸⁾。これらに基づき、二つの方向に研究を進め、有害因子の一つとしてジヒドロ型ビタミン K₁ に注目した。

5. 有害因子の一つ、ジヒドロ型ビタミン K₁

図4 水素添加植物油が脳卒中ラットの寿命を短縮する^{14,15)}

図6 水素添加により生成するジヒドロ型ビタミンK₁の作用

骨基質タンパクの合成に対するビタミンK₁とジヒドロ体の効果を人で比較²⁰⁾。

大豆油やカノーラ油はビタミン K₁ (フィロキノン) を多く含んでいる。これらを水素添加すると、トランス脂肪酸が作られるばかりではなく、ビタミン K₁ のイソプレン側鎖が水素添加されたジヒドロ型ビタミン K₁ が生成する。ビタミン K₁ は体内の各種の組織でビタミン K₂ (メナキノン4) に変換され、血液凝固タンパクのほか、骨代謝に関わるオステオカルシンや細胞間物質 (マトリックス Gla タンパク) を活性化する (グルタミン酸側鎖のカルボキシル化)。しかしジヒドロ型ビタミン K₁ はメナキノン4に変換されず、オステオカルシンを活性化できない^{20, 21)} (図 5)。

植物油の水素添加により生成するジヒドロ型ビタミン K₁ は、人の骨代謝や細胞間物質 Gla タンパクの活性化に無効であり、脳出血を促進している可能性が認められた (図 6)。脳卒中ラットでは、この脳出血促進作用が寿命短縮となっていると理解できる¹⁸⁾。

6. 食用油、水素添加植物油に内分泌攪乱作用がある

DNA マイクロアレイ法で遺伝子発現を比較すると、カノーラ油群では大豆油群に比べ、多くのステロイドホルモン代謝酵素の遺伝子発現が変化していた (図 7)。この結果

図7 マイクロアレイ法で認められたカノーラ群と大豆油群の遺伝子発現の比較—ステロイドホルモン関連— 数値は発現量の比 (カノーラ油群/大豆油群)。Real-time PCR 法で確認された結果を矢印で示してある (RT-PCR ↓ など)¹⁸⁾。

に基づき、組織ステロイドホルモン量を比較すると、カノーラ油群と水素添加大豆油群では大豆油群に比べ、精巢の男性ホルモン(テストステロン)の量が半減していた¹⁸⁾。すなわち、これらの油脂に内分泌攪乱(環境ホルモン)作用が認められた。カノーラ油ではないが、カノーラ粕を与えた雄ブタの精巢に病変が生じることも報告されており²²⁾、内分泌攪乱作用は脳卒中ラットに限ったものではないと思われる。

内分泌攪乱作用としてはダイオキシンが良く知られている。日本人のダイオキシン摂取量と動物実験でテストステロンを低下させる量(最少毒性量)の間には約 60 倍の差があるが、カノーラ油や水素添加(硬化)植物油では 2~3 倍以下の差しかなく、知られている内分泌攪乱物質の中では、これら食用油の問題がもっとも深刻なものであるかもしれない。

7. オリーブ油、パーム(オレイン)油の問題点

オリーブ油とカノーラ油は心疾患の二次予防に有効であることが示され²³⁾、オリーブ油の健康イメージは高い。しかし、両者には脳卒中促進(寿命短縮)作用があり、これが血栓性を抑えた可能性を指摘できる。そして、オリーブ油は大腸の化学発癌を異常に促進する(図 8)²⁴⁾。

一方、パーム(オレイン)油はオリーブ油と脂肪酸組成が似ており、わが国では食品への添加量が増えている。高トランス脂肪酸油(水素添加油)の使用が制限されるよう

図8 オリーブ油の異常な大腸発癌促進作用

大腸化学発癌に対する食餌油脂の影響を見たもの²⁴⁾。

になるにつれてパーム油などの使用がますます増えると予測されるが、その安全性は十分に評価されていない。このパーム油も、大腸発癌を異常に促進する²⁵⁾。高オレイン酸紅花油には発癌促進作用が認められていないことから²⁶⁾、これらの結果は脂肪酸組成によるものではなく、未同定の微量因子によることを示唆している。同様に糖尿病モデル動物に対する作用でも、パーム油は脂肪酸組成で説明できない異常な作用を認めている²⁷⁾。このように、わが国で摂取量が増えているオリーブ油とパーム油の安全性には問題があり、長期投与の影響を評価するという安全性の評価が必要である。とくに水素添加植物油の代替品としてパーム油を利用する方向に転換する前に、長期投与の安全性を評価しておく必要がある。

8. 動物性脂肪の再評価

一昔前の誤った栄養指針に基づいて動物性脂肪の摂取を減らし、植物油の摂取を増やす努力がなされてきた。動物性脂肪はコレステロールを含み、血清コレステロール値を上げるという理由で家畜飼料のほうにまわされているが、血清コレステロール値を上げる作用は長期的には植物油との間に大きな差はない¹⁾。そればかりではなく、コレステロール値の高い群の癌死亡率と総死亡率が低く、いわゆるコレステロールの常識は完全にくつがえった^{9, 10)}。

一方、動物性脂肪の主成分である飽和脂肪酸、オレイン酸からは、ホルモン様物質(トロンボキサン、ロイコトリエンなど)は作られず、それらの過剰産生に基づく心疾患、多くの癌、アレルギー過敏症に対して、動物性脂肪は比較的、安全である。さらに、上述のような微量有害因子は含まれていないというメリットがある(図 9)。

以上の様な多くの観点から、一般的な植物油より動物性脂肪の方が、はるかに安全であるといえる。とくに反芻胃動物由来のミルク、バター、肉類はリノール酸系の含量が少なく、それらの摂取増が勧められる。ブタ、ニワトリの脂肪酸組成は餌の選択で代わり、n-6/n-3 比を低下させた鶏卵、肉類は、小規模ながら市場に出ている。

動物性脂肪の欠点である高い融点は、安全性の高いシソ(エゴマ)油などとの間でエステル交換を行なうことにより解消できる(図 9)²⁸⁾。ただし、血糖値が気になる過栄養の人(メタボリックシンドローム)では、動物性脂肪、糖質、タンパク質も含め、エネルギーの摂りすぎを抑える必要がある。

9. 欧米に比べ、日本でトランス脂肪酸に対する対応が遅れている理由

トランス脂肪酸の規制は喫煙規制と同様に、欧米で驚くほど速く進んでいる(表 5)。日本人のトランス脂肪酸摂取量は平均してエネルギーの 0.7%程度であり、“WHO の設定する上限(1 エネルギー%未満)に達していないから安全である”、というのが、国の食品安全委員会の解釈らしい。しかし、トランス脂肪酸の含量は食品によって大きく変わるので、若年層は十分にこのレベルを越えている。食品安全委員会の中に脂質栄

図9 マーガリンよりバターが安全

脳卒中ラットに 10%の油脂を含む餌を離乳期より与え、生存率を比較した。ラード-シソ油交換油は、二つの油脂の間でエステル交換をおこなったもの²⁸⁾。

養の専門家が入っていないことが、対応を遅らせている一因である。国一大企業一御用学者の関係が、この問題に絡んでいることはないことを願っている。

多くの栄養関係者は一昔前の古い栄養学にどっぷりつかっており、あたらしい油脂(あぶら)の栄養学に十分取り組めていない。多くの一般人は“味”だけに頼って油脂(あぶら)の健康面に気を使っていないか、あるいは古い栄養学を鵜呑みにしている。もちろん、研究者の広報活動が弱いことも、大きな要因である。

トランス脂肪酸そのものがどの程度、心疾患に有害な作用を示しているかについては、まだ疑問も残されているが、トランス脂肪酸はジヒドロ型ビタミン K₁ のような微量有害成分の代替マーカーと考えられる。この有害成分の評価は現在、進行中であるが、動物実験で有害な作用を示す油脂を多量に摂取することは避けるべきである。国・業界は、“人での有害性は証明されていない”、という立場をとっているが、“人での安全性は証明されていない”ことを重視すべきである。

10. 直面する課題—おわりに

現在、油脂栄養ほど大きな常識の変革を求められている分野は他にみられない。過去半世紀の間に、コレステロールを中心とした栄養学があまりにも深く医療分野に根づいてきたため、多くの医療関係者にとっても頭の切り替えが容易ではない。しかし、(ア)血清コレステロール値の安全域を、従来のレベルより高く設定する、(イ)コレステロール摂取量の上限を事実上撤廃する、(ウ)植物油を、脂肪酸組成、微量有害因子

に応じて選択するなど、脂質栄養指針の改革は着実にすすんでいる。産業界も御用学者を立てて新方向への転換を遅らせようとするのではなく、積極的に新知識を取り入れて産業に生かし、国民の健康増進に資するという努力が求められている。

要約

1. トランス脂肪酸の心疾患に及ぼす影響は顕著なものではなく、動物性脂肪より悪いという根拠は明確ではない。
2. 水素添加植物油にはトランス脂肪酸のほかに微量の因子があり、脳卒中ラットの寿命を異常に短縮し、内分泌攪乱作用を示す。この作用をおこす量は超大量ではなく、日本人の摂取量は安全域とはいえない。
3. 水素添加により副生するジヒドロ型ビタミン K₁ が微量有害因子の一つであり、脳出血促進(血栓性低下?)作用のほか、骨代謝にも影響を及ぼす因子であると考えられる。
4. 他の数種の植物油も脂肪酸組成では説明できない発癌促進作用を示しており、より広範な安全性研究が必要である。
5. わが国で摂取されている食用油の 9 割以上はリノール酸含量が高いか、微量有害因子を含んでおり、健康増進には向かない。動物性脂肪の安全性が強調できる。

謝辞 この研究の一部は厚生労働省科学研究補助金(食品の安全性高度化推進研究事業)によりおこなわれた。また、エリザベス・アーノルド富士財団(名古屋市)、太田油脂㈱(岡崎市)、㈱スギヤマ薬品(名古屋市)の研究助成を受けた。ここに記して感謝の意を表する。

参考文献

- 1) 奥山治美、油、このおいしくて不安なもの、農文協、1989 年
- 2) Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 313:84-90, 1996.
- 3) Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC: Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women. *Am.J.Epidemiol.* 161:672-679, 2005.
- 4) Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Rosner BA, Sampson LA, Hennekens CH.. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 341:581-585, 1993
- 5) Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 354:1601-1613, 2006
- 6) Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, Virtamo J: Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. *The*

- Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am.J.Epidemiol.* 145: 876-887, 1997.
- 7) Aro K, Kardinaal AF, Salminen I, Kark JD, Riemersma RA, Delgado-Rodriguez M, Gomez-Aracena J, Huttunen JK, Kohlmeier L, Martin BC. Adipose tissue isomeric trans fatty acids and risk of myocardial infarction in nine countries: the EURAMIC study. *Lancet* 345:273-278, 1995
 - 8) Mensink RP, Katan MB: Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N.Engl.J.Med.* 323:439-45, 1990.
 - 9) Okuyama H, Fujii Y, Ikemoto A: n-6/n-3 Ratio of dietary fatty acids rather than hypercholesterolemia as the major risk factor for atherosclerosis and coronary heart disease. *J.Health Sci.* 46:157-177, 2000.
 - 10) 奥山治美他、心疾患予防-コレステロール仮説から脂肪酸の n-6/n-3 バランスへ-、学会センター関西 (コネットアカデミックプラザ、大阪)、2002
 - 11) Baylin A, Kabagambe EK, Ascherio A, Spiegelman D, Campos H: High 18:2 trans-fatty acids in adipose tissue are associated with increased risk of nonfatal acute myocardial infarction in costa rican adults. *J.Nutr.* 133:1186-1191, 2003.
 - 12) Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC, Rimm EB: Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am.J.Clin.Nutr.* 79:606-612, 2004.
 - 13) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS: Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population. *Neurology* 62:1573-1579, 2004.
 - 14) Miyazaki M, Huang M-Z, Watanabe S, Kobayashi T, Okuyama H. Early mortality effect of partially hydrogenated vegetable oils in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP). *Nutr.Res.* 18:1049-1056, 1998.
 - 15) Miyazaki M, Huang M-Z, Takemura N, Watanabe S, Okuyama H: Free fatty acid fractions from some vegetable oils exhibit reduced survival shortening activity in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Lipids* 33:655-661, 1998.
 - 16) Tatematsu, K., Fuma, S., Satoh, J., Ichikawa, Y., Fujii, Y. and Okuyama, H. Dietary canola oil and soybean oil fed to SHRSP rat dams differently affect the growth and survival of their male pups. *J.Nutr.* 134, 1347-1352, 2004.
 - 17) Ohara N, Naito Y, Nagata T, Tatematsu K, Fuma SY, Tachibana S, Okuyama H: Exploration for unknown substances in rapeseed oil that shorten survival time of stroke-prone spontaneously hypertensive rats Effects of super critical gas extraction fractions. *Food Chem.Toxicol.* 44:952-963, 2006.
 - 18) 奥山治美、厚生労働省科学研究費補助金 食品の安全性高度化推進研究事業、数種の食用油に含まれる微量有害因子に関する研究。報告書 (平成17年3月)
 - 19) Innis SM, Dyer RA: Dietary canola oil alters hematological indices and blood lipids in neonatal piglets fed formula. *J.Nutr.* 129:1261-1268, 1999.
 - 20) Booth SL, Lichtenstein AH, O'Brien-Morse M, McKeown NM, Wood RJ, Saltzman E, Gundberg CM: Effects of a hydrogenated form of vitamin K on bone formation and resorption. *Am.J.Clin.Nutr.* 74:783-790, 2001.
 - 21) Sato T, Ozaki R, Kamo S, Hara Y, Konishi S, Isobe Y, Saitoh S, Harada H: The biological activity and tissue distribution of 2',3'-dihydrophyloquinone in rats. *Biochim.*

- Biophys. Acta 1622:145-150, 2003.
- 22) Rotkiewicz T, Bomba G, Falkowski J, Glogowski J, Kozera W, Kozłowski M: Studies on a long-term use of rapeseed products in diets for boars. Pathomorphological changes in the reproductive system, liver and thyroid gland. *Reprod.Nutr.Dev.* 37:675-690, 1997.
 - 23) de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 343:1454-1459, 1994.
 - 24) Onogi N, Okuno M, Komaki C, Moriwaki H, Kawamori T, Tanaka T, Mori H, Muto Y: Suppressing effect of perilla oil on azoxymethane-induced foci of colonic aberrant crypts in rats. *Carcinogenesis* 17:1291-1296, 1996.
 - 25) Narisawa T, Takahashi M, Kotanagi H, Kusaka Y, Yamazaki H, Koyama H, et al: Inhibitory effect of dietary perilla oil rich in n-3 polyunsaturated fatty acid α -linolenic acid on colon carcinogenesis in rats. *J Cancer Res* 82:1089-1096, 1991.
 - 26) Takeshita M, Ueda H, Shirabe K, Higuchi Y, Yoshida S: Lack of promotion of colon carcinogenesis by high-oleic safflower oil. *Cancer* 79:1487-1493, 1997.
 - 27) Ikemoto S, Takahashi M, Tsunoda N, Maruyama K, Itakura H, Ezaki O: High-fat diet-induced hyperglycemia and obesity in mice: differential effects of dietary oils. *Metabolism* 45:1539-1546, 1996.
 - 28) Tatematsu K, Hirose N, Ichikawa Y, Fujii Y, Takami A and Okuyama H: Nutritional evaluation of an inter-esterified perilla oil and lard in comparison with butter and margarine based on the survival of stroke-prone spontaneously hypertensive (SHRSP) rats. *J.Health Sci.* 50, 108-111, 2004.