油脂と健康

Fat and Health

長岡 利

岐阜大学応用生物科学部

〒501-1193

岐阜市柳戸 1-1

Satoshi NAGAOKA

Gifu University, Faculty of Applied Biological Sciences

1-1 Yanagido, Gifu 501-1193, Japan

論文要旨：今回の総説は次のような2つの視点で構成されている。1. 油脂と健康, 2. 脂質代謝に影響する食品成分であり, それぞれについて, 主に心臓血管疾患, 高脂血症, 肥満に対する影響について概説した。1. の概要は以下である。最近, 脂肪摂取の量的な面において, 総脂肪と飽和脂肪の摂取量を減らすことが推奨されている。消費する脂肪の量よりも, 脂肪の質に焦点を置くことがより効果的であると考えられ, 特に, 飽和脂肪摂取の減少と不飽和脂肪の摂取増加及び摂取エネルギーの制限を加味しての推奨が望ましいと考えられている。そこで, 食事脂肪の質と疾病(特に心臓血管疾患)との関連性について, 飽和脂肪酸, 一価不飽和脂肪酸, 多価不飽和脂肪酸, トランス脂肪酸などと心臓血管疾患との関連性について概説した。2. の概要は以下である。今回はヒト試験成績のあるタンパク質, ペプチド, アミノ酸を用いたコレステロール代謝改善素材を中心に概説した。また, 肥満と食品成分について, 主にタンパク質やペプチドの機能性について概説した。

Abstract: This review consists of two parts of the viewpoints. 1. Fat and health 2. Food components affecting lipid metabolism. Each chapter mainly represents the relationships between cardiovascular disease, hyperlipidemia, obesity and fat or food components respectively. Chapter 1: Current recommendations relating to quantitative fat intake call for a reduction in total fat and saturated fat intakes. It may be more effective to focus on qualitative fat consumption than that on quantitative fat consumption, notably, decreased saturated fat and increased unsaturated fat, combined with recommendations to restrict energy intakes. Thus, this review deals with the relationships between qualitative fat consumption and diseases, especially, cardiovascular disease, for example, the relationships between saturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, trans fatty acids and cardiovascular disease. Chapter 2: This review mainly represents the human study related to the ameliorative action of cholesterol metabolism induced by dietary protein, peptide, amino acid. Also, this review mainly deals with the anti-obesity action induced by dietary protein, peptide.

Key words: fat, cholesterol, cardiovascular disease, obesity, protein, peptide

1 はじめに

今回の総説は, 次のような2つの視点で構成されている。1. 油脂と健康, 2. 脂質代謝に影響する食品成分。これらのそれぞれについて, 主に心臓血管疾患, 高脂血症, 肥満に対する影響に重点をおいて概説した。

2 油脂と健康

2・1 脂肪酸と疾病

近年, 脂肪摂取の量的な面において, 総脂肪と飽和脂肪の摂取量を減らすことが推奨されている¹⁾。この推奨の根拠は, 体重が炭水化物ではなく脂肪の摂取量と相関性があるとする疫学的証拠である²⁾。さらに, 食事の脂肪量の増加は, 体内での脂肪の酸化よりも, むしろ脂肪組織への蓄積が進むという研究成果がある³⁾。しかし,

連絡者: 長岡 利
E-mail: nagaoka@gifu-u.ac.jp

これまでの研究全てがそれを支持しているわけではない。

たとえば、エネルギー%としての食事性脂肪の減少が、肥満の減少と関連しないという報告もある⁴⁾。これまで、食事脂肪のエネルギー%と、肥満との関連性を示す十分な研究データはない⁵⁾。

これまで述べてきたように、脂質目安量の策定にまつわる科学的根拠の不足から、脂質の適正摂取についての議論は多い。近年の推奨では、リノール酸の適正摂取量は、2%エネルギーとしている⁶⁾。 α -リノレン酸の健康的摂取量は0.7%エネルギー、冠動脈を健康に保つEPA+DHAの最小摂取量は1日当たり500mgとしている。心疾患予防の観点から、欧米人でも実行可能な値として、n-6/n-3比6:1が推奨されている⁷⁾。米国では脂質の摂取量に関する基本的な考え方を報告している⁸⁾。この報告で適正摂取量が明示されているのは、n-6系及びn-3系多価不飽和脂肪酸だけである。総脂肪、飽和脂肪酸及びモノ不飽和脂肪酸については科学的根拠が十分ではないので、適正摂取量、推奨摂取量、許容摂取上限値は設定されていない点は重要である。この点に関連し、米国では2005年に推奨値をより具体化し、総脂肪(20~35%エネルギー)、リノール酸(5~10%エネルギー)、 α -リノレン酸(0.6~1.2%エネルギー)としている⁹⁾。

このような背景から、消費する脂肪の量よりも、脂肪の質に焦点を置くことがより効果的であると考えられ、特に、飽和脂肪の減少と不飽和脂肪の増加及び摂取エネルギーの制限を加味しての推奨が望ましいと考えられている¹⁰⁾。

そこで、食事脂肪の質と疾病(特に心臓血管疾患)との関連性について概説する。食事に含まれる多価不飽和脂肪酸と他の脂肪酸の質に関連する疾病には、以下のようなものが知られている。冠状動脈心疾患と梗塞、乳幼児期の必須脂肪酸欠乏症、自己免疫疾患、2型糖尿病、炎症性腸疾患、乳癌、大腸癌、前立腺癌、関節リウマチなどである。

飽和脂肪酸と心臓血管疾患については、飽和脂肪酸摂取と血中総コレステロールとLDL-コレステロールを増加させ、心臓血管疾患の危険性を増加させる¹¹⁾。飽和脂肪酸摂取量の減少は血中LDL-コレステロールを減少させるための中心的食事療法である¹²⁾。飽和脂肪酸からのエネルギーにおける1%増加における分析は、0.033~0.045 mmol/Lまで血中LDL-コレステロールを増加させ、0.011~0.013 mmol/Lまで血中HDL-コレステロールを増加させる¹³⁾。ステアリン酸を除く全ての長鎖飽和脂肪酸は炭水化物と比べて、血中LDL-コレステロールやHDL-コレステロールを増加させる¹⁴⁾。ステアリン

酸は他の長鎖脂肪酸と比較して、血中LDL-コレステロールを増加させないので、コレステロールを増加させる脂肪酸から除外された¹⁵⁾。臨床試験の結果は、飽和脂肪酸を不飽和脂肪酸で置換することが脂質代謝を改善し、心臓血管疾患のリスクを減少させることが一貫して示されている。たとえば、飽和脂肪酸を多価不飽和脂肪酸¹⁶⁾や一価不飽和脂肪酸¹⁷⁾で置換することは血中LDL-コレステロールを減少させる。

一価不飽和脂肪酸と心臓血管疾患については、飽和脂肪酸の一価不飽和脂肪酸による置換が、血中脂質を改善することを支持する強い証拠がある¹¹⁾。飽和脂肪酸の一価不飽和脂肪酸による置換は、血中LDL-コレステロールを減少させることがヒト試験で報告されている^{16, 18)}。一価不飽和脂肪酸と炭水化物の両方が、飽和脂肪酸と置換された場合は、血中LDL-コレステロールは減少するが、炭水化物に対して一価不飽和脂肪酸は、血中HDL-コレステロールを増加できる^{19, 20)}。多価不飽和脂肪酸よりも一価不飽和脂肪酸に富んだ食事の方が、血中LDL酸化に対する抵抗性がある可能性が示められている¹⁹⁾。一価不飽和脂肪酸は多価不飽和脂肪酸と比較して、自動酸化を受けにくく、血中での酸化物の形成が少ない²¹⁻²³⁾。

冠状動脈心疾患においては、n-3とn-6脂肪酸の摂取は、血中の総コレステロールとLDL-コレステロールを低下させることが知られている。また、n-3長鎖高度不飽和脂肪酸であるEPAやDHAを含む伝統的な食事(魚や海獣が主食)を摂っているエスキモー人の報告²⁴⁾がきっかけで、n-3系高度不飽和脂肪酸を摂取すると高脂血症が改善されることが明らかにされている。たとえば、心疾患を発症した人が魚もしくは、魚油のn-3系多価不飽和脂肪酸(EPAやDHA)を摂取すると、心臓血管疾患による死亡率や突然死が著減することが、無作為化臨床試験で報告されている²⁵⁾。心臓血管疾患の死亡率と魚の摂取との関連性は22万人以上を対象に平均11.8年間にわたる追跡調査が行われた結果、週に5日以上魚を食べる人は、ほとんど食べない人と比較して、心臓血管疾患による死亡率が38%低下することが報告されている²⁶⁾。また、1週間に5皿以上の魚料理を食べる人は、月に1皿以下しか食べない人と比較して脳梗塞の危険性が31%低下することも報告されている²⁷⁾。さらに、日本人を用いたヒト試験(EPAとスタチン投与による大規模試験)で、18,645名の患者がプラバスタチン10mg/日または、シンバスタチン5mg/日のみ投与群(対照群)と、これらのスタチンに加えて1,800mg/日のEPAを投与する群(スタチン+EPA群)の2群に無作為に分けられ、4.5年間以上追跡した結果、心臓由来の突然死、

冠動脈障害、不安定狭心症、冠動脈バイパス術、冠動脈形成術の発症は対照群と比較して、スタチン+EPA群において19%減少する²⁸⁾。

一方、植物由来のn-3系多価不飽和脂肪酸の α リノレン酸は、亜麻仁油、ナタネ油、ナッツ類、豆類、緑色野菜に含まれる。疫学研究において、 α リノレン酸の摂取量または、血液や組織中の α リノレン酸の存在が心臓血管疾患の発症に負の相関があることが示されている²⁹⁾。しかし、心臓血管疾患を予防するために適切な α リノレン酸摂取量を決定するための臨床研究は不十分である。また、 α リノレン酸自体が心臓血管疾患に予防的に働いているのか、 α リノレン酸の代謝物が有益に働いているのかは不明である。 α リノレン酸は最終的にEPAに転換されるが、ヒトではこの転換比率は約7%であり³⁰⁾、 α リノレン酸からDHAへの転換比率もヒトでは1%以下³⁰⁾や5%以下³¹⁾である。

次にn-3とn-6脂肪酸の比については、心臓血管疾患の予防の観点から、米国では、n-6/n-3比=6:1が推奨されている³²⁾。ただし、この場合にも、比率よりも必須脂肪酸摂取量が過剰にならないことが指摘されている。多価不飽和脂肪酸は、一般に、飽和脂肪酸やいくつかの炭水化物の置換物として推奨されている。長鎖n-3脂肪酸の摂取は血中EPA+DHA濃度増加のための最も効率的な方法であり、心臓血管疾患の危険性の減少を導く方法である。しかし、血中におけるn-3変換を改善するために、利用可能なn-6脂肪酸量を減少させることで、心臓血管疾患に利益がある血中EPA+DHAレベルに到達しない。だから、心臓血管疾患の予防の観点からは、n-6脂肪酸の減少より、むしろ長鎖n-3脂肪酸の増加が推奨されている³³⁾。

共役リノール酸の健康に対する影響について概説する。共役リノール酸はリノール酸の位置・幾何異性体の総称である。牛乳脂肪などに存在する天然の共役リノール酸は、反芻動物の第一胃内に生息する*Butyrivibrio fibrisolvens*などのセルロース分解細菌が生物水素付加反応の中間生成物として、主にリノール酸を前駆物質として生成される³⁴⁾。乳脂肪中の共役リノール酸(80~95%)はc9, t11-共役リノール酸:天然型共役リノール酸)の含有量は数mg/g脂質である。ヒトの食事からの共役リノール酸摂取量は、40mg/日~1.5g/日であり³⁵⁾、その主な給源は乳製品である。また、アルカリ条件下での加熱により調製した共役リノール酸(非天然型共役リノール酸)は、c9, t11-共役リノール酸及びt10, c12-共役リノール酸を約45%, t9, 11-共役リノール酸及びt10, 12-共役リノール酸を約5%含む混合物である。

抗動脈硬化作用については、非天然型共役リノール酸、

c9, t11-共役リノール酸, t10, c12-共役リノール酸の全てで同程度の作用である。具体的には、動物実験(ハムスター)において、天然型共役リノール酸を強化したバターを含む高コレステロール食摂取により、通常のバターを含む高コレステロール食摂取の場合と比較して、血漿LDL-コレステロールが低下し、脂質代謝改善作用が認められる³⁶⁾。ヒト試験において、非天然型共役リノール酸を0.7~1.4g/日摂取した場合、HDL-コレステロールが減少することが報告されている³⁷⁾。一方、共役リノール酸混合物(c9, t11-共役リノール酸:t10, c12-共役リノール酸=50:50)3g/日の8週間摂取は、血清トリグリセリドが有意に減少し、共役リノール酸混合物(c9, t11-共役リノール酸:t10, c12-共役リノール酸=80:20)3g/日の8週間摂取は、血清VLDL-コレステロールを有意に減少させる³⁸⁾。一方、II型糖尿病患者において、非天然型共役リノール酸(c9, t11-共役リノール酸:t10, c12-共役リノール酸=50:50)の3g/日摂取では、血中グルコース濃度が有意に増加し、インスリン感受性は減少し、HDL-コレステロールは有意に増加し、HDL-コレステロールに対するLDL-コレステロールの比は有意に低下することが報告されている³⁹⁾。よって、共役リノール酸はヒトにおいて抗動脈硬化作用を発揮できるという結論には至っていない。

次に、トランス脂肪酸の健康に対する影響について概説する。天然に存在する脂肪酸の多くは、シス型二重結合を含む。これに対し、トランス型二重結合を持つ不飽和脂肪酸の総称がトランス脂肪酸である。一方、コーデックス会議により、食品の栄養表示に関するトランス脂肪酸の定義は、「少なくとも1つのメチレン基によって離されたトランス型の炭素-炭素二重結合がある不飽和脂肪酸の全ての幾何異性体」であり、共役二重結合を持つ共役リノール酸は含まない。よって、牛や羊などの反芻動物では胃中の微生物の働きによってトランス脂肪酸(共役リノール酸)が作られるため、牛肉、羊肉、牛乳・乳製品にも微量のトランス脂肪酸が含まれるが、これらは、以下に述べるWHOの規制の対象外である。

トランス脂肪酸の摂取に関しては、国際的に、WHOの「食事、運動と健康に関する世界戦略」(2004年)で、「脂肪由来のエネルギー摂取量を抑え、脂肪消費の内容を飽和脂肪酸から不飽和脂肪酸に変え、トランス脂肪酸の除去を目指す」とされ、食事、栄養及び慢性疾患予防に関するWHO/FAO合同専門家会合の報告書(2003年)では、「1日当たりの総エネルギー摂取量の1%未満とする」という目標が示されている。米国では、2006年から加工食品中のトランス脂肪酸含有量の表示を義務化した。一方、日本人1日あたりの摂取量は、食品安全委員

会の調査では、総エネルギー摂取量の1%未満になっている⁴⁰⁾。ただし、脂質の多い食品の食べ過ぎなどの偏った食事の場合では、平均値を上回る摂取量となる可能性がある。食事から最も多く摂取しているトランス脂肪酸は、植物油の部分水素添加物（マーガリンなど）に含まれるエライジン酸（C:18, t:18:1）である。なお、日本では、加工食品中のトランス脂肪酸含有量の表示は検討中である。

トランス脂肪酸の摂取と心臓血管疾患との関連については種々の研究が報告されている。たとえば、トランス脂肪酸の摂取は血中LDL-コレステロール濃度を上昇させ、HDL-コレステロール濃度を低下させ、炎症応答を亢進することが報告されている⁴¹⁾。疫学研究や臨床研究で、一貫してトランス脂肪酸の摂取が心臓血管疾患の危険性を増加させ、血中脂質に悪影響を及ぼすことが強く示唆されている^{42, 43)}。トランス脂肪酸は、飽和脂肪酸を含む他の全ての脂肪酸と比較し、血中脂質に対して最も悪い影響を及ぼす。飽和脂肪酸とトランス脂肪酸は、いずれもLDL-コレステロールを増加させるが、トランス脂肪酸は飽和脂肪酸と比較して、よりHDL-コレステロールを低下させる⁴²⁾。臨床試験データの解析は、トランス脂肪酸の2%増加は、HDL-コレステロールに対するLDL-コレステロールの比率を増加させ、心臓血管のリスクを53%増加させることを示唆する⁴²⁾。

3 脂質代謝に影響する食品成分

3・1 高脂血症と食品成分

今回はヒト試験成績のあるタンパク質、ペプチド、アミノ酸を用いたコレステロール代謝改善素材を中心に解説する。高コレステロール血症、高脂血症、動脈硬化症予防・改善のための多くの医薬品・食品の登場、社会的関心とは裏腹に、現在でもWHOの統計では、世界の死因の第1位は、依然として心臓血管疾患であり、決定的な動脈硬化症の解決策は残念ながら現在もない、というの厳然とした事実である。高コレステロール血症や高脂血症の制圧は動脈硬化症制圧につながる。このような背景から食物繊維、大豆タンパク質などが研究されてきた⁴⁴⁾。しかし、満足できる成分が発見されていないことは、上記の事実からも明白である。つまり、従来から世界中で研究されてきた大豆タンパク質や食物繊維などの従来の食品や医薬品では、高コレステロール血症や高脂血症の予防改善は実現困難である。また、そのための理論・技術も未成熟である。したがって、コレステロール代謝や脂質代謝を改善するための革新的な理論・技術が切望されている。このような視点から、コレステロール代謝改善や脂質代謝改善成分の研究が取り組まれている。

Table 1 特定保健用食品（コレステロールが高めの方の食品）に利用されている成分

- ・大豆タンパク質
- ・キトサン
- ・低分子化アルギン酸ナトリウム
- ・サイリウム種皮由来食物繊維
- ・リン脂質結合大豆ペプチド
- ・植物ステロールエステル、植物ステロール
- ・植物スタノールエステル、植物性ステロール
- ・S-メチルシステインスルホキシド（ブロッコリー・キャベツ由来の天然アミノ酸）
- ・茶カテキン

る。

大豆タンパク質を活用して、大豆タンパク質そのものや大豆タンパク質ペプチン分解物高分子画分よりも強力に血清コレステロール低下作用を高めることが試みられている。そのための方策として、大豆タンパク質と大豆リン脂質を効率的に結合させ、酵素分解し、リン脂質結合大豆ペプチドが得られている。動物実験で、リン脂質結合大豆ペプチドはコレステロール吸収抑制により血清コレステロール低下作用を発現することが報告されている⁴⁵⁾。高コレステロール血症者が1日わずか3gのリン脂質結合大豆ペプチドを3ヶ月間摂取することにより、血清コレステロールの有意な低下が観察されている⁴⁶⁾。これはFDAが示している大豆タンパク質そのものの効果（1日25g摂取）よりも極めて優れている。リン脂質結合大豆ペプチドは特定保健用食品に許可されている。

また、卵白タンパク質やその加水分解物摂取は高コレステロール食摂取ラットやマウスで血清コレステロール低下作用を有することが報告されている⁴⁷⁾。また、卵白タンパク質は健康な女性ではコレステロール代謝に好ましい影響をもたらすことが報告されている⁴⁸⁾。

アミノ酸では、ブロッコリーやキャベツに多く含まれる天然アミノ酸であるS-メチルシステインスルホキシド摂取により、ラットやヒトにおいて血清コレステロール低下作用を発揮することが報告されている^{49, 50)}。

その他の成分については、誌面の関係で総説⁴⁴⁾や別の成書を参考にすることをお勧めする⁵¹⁾。

3・2 肥満と食品成分

肥満と食品成分について、主にタンパク質やペプチドの機能性について概説する。肥満の治療に用いられる多くのアプローチのうちのひとつは、脂肪の吸収抑制である。その目的は、天然の食事脂肪を容易に消化されない素材で置き換えたり、消化それ自身の過程を阻害する物質を与えたりして、食事脂肪由来のエネルギー割合を減らすことである。医薬品の例では、オルリスタットであ

Table 2 特定保健用食品(血中中性脂肪, 体脂肪が気になる方の食品)に利用されている成分

- ・ グロビン蛋白分解物
- ・ 中鎖脂肪酸
- ・ 茶カテキン
- ・ EPA と DHA
- ・ ウーロン茶重合ポリフェノール
- ・ コーヒー豆マンノオリゴ糖
- ・ ベータコングリシニン
- ・ 難消化性デキストリン
- ・ クロロゲン酸類
- ・ りんご由来プロシアニジン
- ・ モノグリコシルヘスペリジン
- ・ ケルセチン配糖体

る。オルリスタットは, 化学合成されたリプスタチン(微生物の産生物)の誘導体であり, 膵リパーゼ活性を直接阻害し, トリアシルグリセロールの消化を抑制し, 糞中への脂質排泄を増加させ, 体脂肪を減少させるとともに, 血清脂質濃度を改善する⁵²⁾。ただし, 種々の副作用も報告されている⁵³⁾。また, 膵リパーゼをニワトリに免疫し, 抗リパーゼ卵黄抗体(IgY)を調製する。抗リパーゼIgYは膵リパーゼをオルリスタットよりも強力に抑制し, トリアシルグリセロールの消化を抑制し, 糞中への脂質排泄を増加させ, マウスで体脂肪を減少させることが報告されている⁵⁴⁾。さらに, お茶に含まれるエピガロカテキンガレート⁵⁵⁾や黒ウーロン茶のポリフェノールなどの種々の食品成分が抗肥満作用を有することが報告されている。

一方, 抗肥満作用を発揮するタンパク質やペプチドの抗肥満作用も報告されている。具体的には, マウスの高脂肪・高Ca食摂取において, 乳清タンパク質やその構成タンパク質(α -ラクトアルブミン, β -ラクトグロブリン)の摂取は抗肥満作用を発揮することが報告され, とくに α -ラクトアルブミンは乳清タンパク質自身よりも有効である⁵⁶⁾。また, ラクトフェリンの抗肥満作用が動物実験やヒト試験で報告されている。ラクトフェリン 100 mg/日を 56 日間摂取で内臓脂肪が有意に減少することが報告されている。ラクトフェリンを前駆脂肪細胞に添加した実験で, 脂肪細胞における脂肪蓄積の低下はCCAT/enhancer 結合タンパク質 α やPPAR γ のmRNAレベルの低下と関連することが報告されている⁵⁷⁾。また, 大豆タンパク質中に β -コングリシニンは約20%存在するタンパク質であり, α' , α , β の3種類のサブユニットから構成されている。ヒトでは1日, 5gの β -コングリシニン摂取により内臓脂肪が減少すると報告⁵⁸⁾され, 特定保健用食品に許可されている。 β -コングリシニンは肝臓での脂肪の燃焼(β -酸化)を促進し, 脂肪の再合成を抑制する効果があり, さらに糞中への脂肪の直接

排泄を促進するという相乗効果により血中中性脂肪を低下させる働きがあると考えられる。また, 動物実験⁵⁹⁾やヒト試験⁶⁰⁾において, 食後の中性脂肪の上昇を抑制するペプチドとして, グロビン蛋白分解物が報告されている。グロビン蛋白分解物に含まれるオリゴペプチドから, 食後の中性脂肪上昇を抑える作用をもつ3種類のオリゴペプチドVVYP, VYP, VTLが分離され, ラットなどの動物実験により, なかでもVVYPは最も強い作用を示すことが報告⁵⁹⁾され, 特定保健用食品に許可されている。

文 献

- 1) Grundy, S. M.; Denke, M. A. *J. Lipid Res.* **31**, 1149-1172 (1990).
- 2) Lissner, L.; Heitman, B. *Eur. J. Clin. Nutr.* **49**, 79-90 (1995).
- 3) Jequier, E. *News Physiol. Sci.* **8**, 273-276 (1993).
- 4) Willett, W. C. *Am. J. Clin. Nutr.* **67S**, 556S-562S (1998).
- 5) Seidell, J. C. *Am. J. Clin. Nutr.* **67S**, 546S-550S (1998).
- 6) *ISSFAL Newsletter* **11**: 12-25 (2004).
- 7) Wijendran, V.; Hayes, K. C. *Ann. Rev. Nutr.* **24**, 597-615 (2004).
- 8) Trumbo, P. *et al. J. Am. Diet. Assoc.* **102**, 1621-1630 (2002).
- 9) National Academies press, Washington DC, pp.422-541 (2005).
- 10) Lichtenstein, A. H. *J. Womens Health* **12**, 109-114 (2003).
- 11) DGAC, Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans (2010).
- 12) Lichtenstein, A. H. *et al. Circulation* **114**, 82-896 (2006).
- 13) Hegsted, D. M. *et al. Am. J. Clin. Nutr.* **57**, 875-883 (1993).
- 14) Mensink, R. P. *et al. Am. J. Clin. Nutr.* **77**, 1146-1155 (2003).
- 15) DGAC, Dietary Guidelines for Americans (2010).
- 16) Lichtenstein, A. H. *et al. Am. J. Clin. Nutr.* **84**, 497-504 (2006).
- 17) Berglund, L. *et al. Am. J. Clin. Nutr.* **86**, 1611-1620 (2007).
- 18) Yu-Poth, S. *et al. J. Nutr.* **130**, 2228-2237 (2000).
- 19) Garg, A. *Am. J. Clin. Nutr.* **67**, 577S-582S (1998).
- 20) Mensink, R. P. *et al. Am. J. Clin. Nutr.* **77**, 1146-1155 (2003).
- 21) Ashton, E. L. *et al. J. Am. Coll. Nutr.* **20**, 320-326 (2001).
- 22) Hargrove, R. L. *et al. J. Nutr.* **131**, 1758-1763 (2001).
- 23) Ahuja, K. D. *et al. Clin. Sci.* **105**, 355-361 (2003).
- 24) Bang, H. O.; Dyerberg, J. *Acta Med. Scand.* **192**, 85-94 (1972).
- 25) Marchioli, R. *et al. Circulation* **105**, 1897-1903 (2002).
- 26) He, K. *et al. Circulation* **109**, 2705-2711 (2004).
- 27) He, K. *et al. Stroke* **35**, 1528-1542 (2004).

- 28) Yokoyama, M.; Origasa, H. *Am. Heart J.* **146**, 613-620 (2003).
- 29) Mozaffarian, D. *et al. Circulation* **111**, 157-164 (2005).
- 30) Goyens, P. L. *et al. J. Lipid Res.* **46**, 1474-1483 (2005).
- 31) Brenna, J. T. *et al. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **5**, 127-132 (2002).
- 32) Wijendran, V.; Hayes, K. C. *Ann. Rev. Nutr.* **24**, 597-615 (2004).
- 33) Harris, W. S. *Curr. Atheroscler. Rep.* **8**, 453-459 (2006).
- 34) Palmquist, D. L. *et al. Adv. Food Res. Nutr.* **50**, 179-217 (2005).
- 35) Ritzenthaler, K. L. *et al. J. Nutr.* **131**, 1548-1554 (2001).
- 36) Lock, A. L. *et al. J. Nutr.* **135**, 1934-1939 (2005).
- 37) Mougios, V. *et al. J. Nutr. Biochem.* **12**, 585-594 (2001).
- 38) Noone, E. J. *et al. Br. J. Nutr.* **88**, 243-251 (2002).
- 39) Moloney, F. *et al. Am. J. Clin. Nutr.* **80**, 887-895 (2004).
- 40) Yamada, M. *et al. J. Epidemiol.* **20**, 119-127 (2010).
- 41) Mozaffarian, D. *et al. Eur. J. Clin. Nutr.* **63** (Suppl 2), S5-21 (2009).
- 42) Ascherio, A. *et al. N. Engl. J. Med.* **340**, 1994-8 (1999).
- 43) Oomen, C. M. *et al. Lancet* **357**, 746-751 (2001).
- 44) Kerckhoffs, D. A. *et al. J. Nutr.* **132**, 2494-2505 (2002).
- 45) Nagaoka, S. *et al. J. Nutr.* **129**, 1725-1730 (1999).
- 46) Hori, G. *et al. Biosci. Biotechnol. Biochem.* **65**, 72-82 (2001).
- 47) Yamamoto, S. *et al. Nutr. Res.* **13**, 1453-1457 (1993).
- 48) Asato, L. *et al. J. Nutr. Sci. Vitaminol.* **42**, 87-96 (1996).
- 49) 小林民代ほか. 日本栄養食糧学会誌 **55**, 275-280 (2002).
- 50) Suido, H. *et al. Functional Food and Health*, ACS, p.454-464 (2008).
- 51) 医用機能性食品ガイドブック, 医歯薬出版 (2012).
- 52) Hutton, B.; Fergusson, D. *Am. J. Clin. Nutr.* **80**, 1461-1468 (2004).
- 53) Filippatos, T. D. *et al. Drug Saf.* **31**, 53-65 (2008).
- 54) Hirose, M. *et al. Nutr. Metab.* **10**, 70 (2013).
- 55) Grove, K. A. *et al. Obesity* **20**, 2311-2313 (2012).
- 56) Pilvi, T. K. *et al. Br. J. Nutr.* **102**, 337-41 (2009).
- 57) Ono, T. *et al. Br. J. Nutr.* **104**, 200-211 (2010).
- 58) Kohno, M. *et al. J. Atheroscler. Thromb.* **13**, 247-255 (2006).
- 59) Kagawa, K. *et al. Life Sci.* **58**, 1745-1755 (1996).
- 60) Kagawa, K. *et al. J. Nutr.* **128**, 56-60 (1998).