

標 題 : The traditional diet of Greece and cancer  
ギリシャの伝統的な食事と癌

著 者 : A. P. Simopoulos (米国 ワシントン 遺伝学・栄養・健康センター)

掲 載 誌 : Eur. J. Cancer Prev. 13: 219-230 (2004)

要 旨 : 全ての地中海住民が同じ食事であるとのめかす「地中海食事」という用語は間違った名称である。地中海沿岸周辺の諸国は、異なる食事、宗教、文化をもつ。その食事は、総脂肪、オリーブ油、肉の種類、ワイン、乳、チーズ、果物および野菜の量で異なる；そして冠状動脈性心疾患と癌では、低い死亡率と長い平均余命がギリシャで起っている。クレタ島の食事が1960年以前のギリシャの伝統的な食事を代表している。

クレタ島の食事のパターン解析で多数の予防性物質、セレン、グルタチオン、n-6/n-3系必須脂肪酸のバランス比、高い量の繊維、抗酸化物(特にワイン由来のレスベラトロールとオリーブ油由来のポリフェノール)、ビタミンEとCが示され、その一部は乳癌などの癌の低リスクとの関連が示された。

n-3系脂肪酸はある種の癌、特に乳癌、結腸癌、前立腺癌に対し予防作用を発揮すると、疫学研究および動物実験で示されている。多くのメカニズムが関連する：n-6系脂肪酸から生じるエイコサノイドの抑制による腫瘍性形質変化の抑制、細胞増殖の抑制、アポトーシスの促進、抗血管形成性；そしてシクロオキシゲナーゼ2(COX-2)、インターロイキン1(IL-1)とIL-6の遺伝子発現のn-3系脂肪酸による抑制。

乳癌患者による最近の介入研究で、n-3系脂肪酸特にDHAは化学抗癌剤への反応を高める。結直腸癌の患者で、EPAとDHAは細胞増殖を減らし、結腸細胞の増殖とアポトーシスとの間のバランスをうまく調節する。

これらの発見は、癌患者の予防と管理における特定な食事の影響を試験する介入試験を開始する強い動機となる。

## はじめに

個人と住民の健康は一般的に、遺伝と多くの環境要因との相互作用の結果である。栄養は重要な環境要因である(SimopoulosとChilds 1990、Simopoulosら1995a、SimopoulosとNestel 1997、Simopoulos 1999a)。我々の遺伝プロフィールは過去1万年間に大きな変化はないけれども、食品供給およびエネルギー消費と運動には大きな変化が生じた。今日の工業化社会には以下の特徴がある：(1)エネルギー摂取の増加とエネルギー消費の減少；(2)飽和脂肪、n-6系脂肪酸、トランス脂肪酸の増加とn-3系脂肪酸摂取の減少；(3)複合炭水化物と繊

維の摂取減少；(4)穀物の増加と果物、野菜摂取の減少；そして(5)タンパク質、抗酸化物、カルシウム摂取の減少(EatonとKonner 1985、Eatonら 1988、1998、Simopoulos 1989, 1991, 1999a,b,c, 2001、Sanders 2000、SuganoとHirahara 2000、SimopoulosとPavlou 2001a,b)。さらにn-6：n-3系脂肪酸比は米国で16.74：1であるが、進化の途中では2-1：1であった(Table 1、Fig. 1)。

地中海沿岸周辺諸国の食事パターンと健康状態の最近の調査で、食事摂取と健康状態の両方に大きな相違が示される。このため「地中海食事」という用語は間違った名称である。1つの地中海食事があるのではなく、実際は多くの地中海食事があり(SimopoulosとVisioli 2000)、これが驚くに当たらないのは地中海沿岸の諸国は異なる宗教、経済、経済と文化の伝統、および食事を有するためである。食事は宗教的習慣に影響される；例えばイスラム教徒は豚肉を食べず、ワインと他のアルコール飲料を飲まないが、ギリシャ正教の住民は通常水曜日と金曜日に肉を食べないがワインは飲む、等。

ギリシャと地中海諸国は普通に中 - 高死亡率(住民1000人当たり14.0 - 18.0)の地域と考えられるが、クレタ島で死亡率は1930年から継続してこの値より低かった(Allbaugh 1953)。国連の1948年人口統計年鑑によると、地中海沿岸でクレタ島と同じくらい死亡率が低い地域はなかった。それは第二次世界大戦前に住民1000人当たり11.3 - 13.7で1946 - 1948年には約10.6であった(Allbaugh 1953)。癌と心臓病が、米国にクレタ島の約3倍の死亡をもたらした(Allbaugh 1953)。クレタ島の食事は1960年以前のギリシャの伝統的な食事を代表している。

7カ国研究は、冠状動脈性心疾患に5から10倍の相違がある対照的な住民で(米国、フィンランド、オランダ、イタリア、元のユーゴスラビア、日本、ギリシャ)心臓血管系疾患の有病率に関する信頼できるデータを最初に確認した(Keys 1970)。1958年に元ユーゴスラビアのDalmatiaで現地調査が開始した。研究計画の始まりから、食事特に脂肪の種類と冠状動脈性心疾患の原因が関連する可能性に重点が置かれた。5年間の追跡で満足できる総死亡率および冠状動脈性心疾患の低い有病率が、ギリシャ、日本およびイタリアで認められた(Keys 1970)。

この論文は、クレタ島の食事で例示された1960年以前のギリシャの伝統的な食事の性質と癌との関連を述べている。クレタ島の食事つまりギリシャの伝統的な食事は、繊維含量、抗酸化物、飽和脂肪、1価不飽和脂肪、そしてn-6対n-3系の脂肪酸比で旧石器時代の食事に似ている(Table 1)(SimopoulosとRobinson 1999)。リヨン心臓研究(de Lorgerilら1994, 1998、Renaudら1995、de LorgerilとSalen 2000)およびSinghらによるその後の研究で(Pellaら2003、Singhら1992, 1997, 2002)、人類の進化と一致する食事を摂ることの重要性が支持された。今日の西欧食事は旧石器時代の食事から逸脱しており、心臓血管系疾患、糖尿病、肥満および癌の高い率と関連している。

## クレタ島の食事と心臓血管系疾患および癌との関連

過去 15 年間に、多くの動物実験、疫学調査およびダブルブラインド臨床試験が、n-3 系脂肪酸の血中トリグリセリド低下、抗炎症、および抗血栓の性質 (Simopoulos ら 1986, 1991, Galli と Simopoulos 1989, Galli ら 1994a,b, Salem ら 1996, Lagarde ら 1999, Hamazaki と Okuyama 2001) および未熟児の網膜と脳の発育における n-3 系脂肪酸特に DHA(22:6n-3)の必須性を確認した。このため、心臓血管系疾患および癌の発症率低下と関連が示される食事の n-3 系脂肪酸組成を研究することが重要となった。この機会はクレタ島の食事でも生じた (Simopoulos と Robinson 1999)。

7 カ国研究の結果が重要なのは、クレタ島住民で心臓血管系疾患と癌が最も低率で、日本の住民がそれに続くからである (Keys 1970)。この低率の理由は、地中海食の高いオリーブ油摂取と低い飽和脂肪摂取に違いないと、研究者は結論をだした。クレタ島は高脂肪食事であり(エネルギーの 37%が脂肪由来)日本は低脂肪食事である(エネルギーの 11%が脂肪由来)という事実は詳細な論議はされず、クレタ島民は米国住民の 30 倍多い魚を食べたという事実にもかかわらず他の脂肪酸も考慮されなかった。さらにクレタ島民は、多量の野菜(山菜を含む)、果実、ナッツと豆類を摂取し、全てが葉酸、カルシウム、グルタチオン、抗酸化物、ビタミン E と C、ミネラルが多いものである。

加えて肉が穀物給餌よりも放牧の動物から由来するので、それは n-3 系 PUFA を含有し乳と乳製品(チーズなど)も含有する (Simopoulos 1998)。クレタ島民はまた受難節(Lent)と一年中巻貝を食べる。クレタ島とギリシャの巻貝はフランスの巻貝よりも多くの n-3 系脂肪酸と少ない n-6 系脂肪酸を含有すると Renaud は示した (Serge Renaud, INSERM, フランス ボルドー 私信)。

クレタ島の食事を含む伝統的なギリシャの食事は山菜を含む。山菜は n-3 系脂肪酸と抗酸化物が多い (Simopoulos と Salem 1986, Simopoulos ら 1992, 1995b)。よく食べる植物 purslane(スベリヒコ)は、 $\alpha$ -リノレン酸(18:3n-3) 400mg/100g およびビタミン E(12mg/100g)、ビタミン C(27mg/100g)、グルタチオン(15-20mg/100g)が多い (Simopoulos ら 1992)。クレタ島とギリシャで purslane はサラダ、スープ、オムレツ生でまたは鶏肉と加熱して食べられる；冬季に乾燥 purslane をスープ、野菜パイで使用し、咽の痛みと耳痛用の茶として使用される。それは妊娠、授乳女性および糖尿病患者に強く勧められる。

Purslane 研究は 1960 年以前と同じ条件でギリシャの食事中で n-3 系脂肪酸を調査する一連の研究に我々が関与する始まりであった (Simopoulos と Salem 1986)。ギリシャの田舎で鶏は農場を歩き回って、草、purslane、昆虫、ミミズ、イチジクなどの n-3 系脂肪酸源を食べる。ギリシャの Ampelistra 卵は n-6 対 n-3 系比 1.3 だが (Simopoulos と Salem 1989, 1992)、米国の卵は 19.4 である。結果として、ギリシャで牛乳と卵から作られる麺類も n-3 系脂肪酸を含有する。

つまり、パターンが姿を現しはじめた。クレタ島を含む 1960 年以前のギリシャの食事は、朝食、昼食、夕食とスナック(間食)の全ての食事に n-3 系脂肪酸を含有する。クルミを詰めたイチジクはお気に入りのスナックである。イチジクとクルミの両方が  $\omega$ -リノレン酸を含有する(Simopoulos 2004)。このスナックは、製造で使用した部分水添油脂から由来するトランス脂肪酸と n-6 系脂肪酸を含有するチョコチップクッキーと対比させる(Litin と Sacks 1993)。

これらの研究は 1984 から 1986 年の間に実施されたが、さらに 7 カ国研究の血液標本の分析が 1993 年に Sandker らによって発表され、クレタ島民の血清コレステロールエステルはオランダ Zafphen 住民の 3 倍の  $\omega$ -リノレン酸と示された(Table 2)( Sandker ら 1993)。日本住民は Zafphen 住民よりも高い n-3 系脂肪酸濃度であるとの同様なデータが示された。ここに失われた環があった。心臓血管系疾患に対する予防に加えるものは「典型的な地中海食事」のオリーブ油、ワイン、果物と野菜だけでなく、高い n-3 系脂肪酸濃度であった。

7 カ国研究で冠状動脈性心疾患が最も低い 2 つの住民(クレタ島と日本)は、 $\omega$ -リノレン酸の摂取量が高かった。日本人はそれをキャノーラ油と大豆油から得たが、クレタ島民はそれを purslane、他の山菜、ブドウの葉、クルミとイチジクから得た。クレタ島民は  $\omega$ -リノレン酸の高い血清コレステロールエステル値だけでなく低いリノール酸(18:2n-6)も、追加研究で示された(Table 2)(Sandker ら 1993)。

Renaud らは(1986)  $\omega$ -リノレン酸を研究して、それが血小板凝集を減らすと示した。クレタ島民の食事の特徴を定義する観点から全ては落ち着くところに納まると思われる。その食事は、組成が旧石器時代の食事に非常によく似ている(Table 1)。その食事は飽和脂肪が低く、必須脂肪酸のバランスがとれ(n-6 系と n-3 系)、トランス脂肪酸が非常に低くそしてビタミン E と C が高い。この食事は現在有名なリヨン心臓研究で de Lorgeril と Renaud が用いた食事の基礎となった(de Lorgeril ら 1994,1998、de Lorgeril と Salen 2000、Renaud ら 1995)。リヨン心臓研究は追跡ランダム化シングルブラインド二次予防試験で、 $\omega$ -リノレン酸を強化した修正クレタ島食事の影響を Step 1 アメリカ心臓協会食と比較した。

研究は実験群で死亡率の 70%低下を示した、そしてバターと調理食品の肉が低く、魚、果物、野菜が高くて  $\omega$ -リノレン酸が豊富な修正クレタ島食事は、冠状動脈性心疾患の二次予防と総死亡率においてアメリカ心臓協会食または同様な食事よりも明らかに有効である(de Lorgeril ら 1994)。同じ被験者を 5 年間追跡した。追跡の 4 年目に、実験群の被験者でのリスク低下は対照群と比較して、総死亡は 56%(P=0.03)、癌は 61%(P=0.05)であったので、修正クレタ島食事は冠状動脈性心疾患と癌の低いリスクと関連すると示されると、de Lorgeril らは報告した(1998)。

## 生物学的保護する栄養素およびメカニズム

### 必須脂肪酸と癌

冠状動脈性心疾患が最も低く平均余命が最長なクレタ島の食事と関連する生物学的健康作用の主な要因は低い飽和脂肪摂取およびオリーブ油由来の高い1価不飽和脂肪であると、7カ国研究の研究者は強調したけれども「n-3系脂肪酸と抗酸化物が多い食品がクレタ島民の死亡率を低下させ冠状動脈性心疾患と癌を低くした原因でありうる」という良い証拠がある(de Lorgeril ら 1994,1998、de Lorgeril と Alen 2000、Renaud ら 1995)。チーズ、ワイン、果物、野菜(特に山菜)およびオリーブ油は、高い量のカルシウム、レスベラトロール、グルタチオン、ビタミン C、ビタミン E、リコペン、 $\beta$ -カロテン、ポリフェノールおよび他の抗酸化物を供給する(Slater と Block 1991、Hertog ら 1992、Mazur ら 1998、Joseph ら 1999、Weisburger 1999)。

野菜と果物由来の $\omega$ -3系脂肪酸および魚由来の EPA(20:5n-3)と DHA が多いクレタ島型食事の重要性は(冠状動脈性心疾患による死亡リスクを減らす)、DART(食事と再梗塞試験)(Burr ら 1989)、リヨン心臓研究(de Lorgeril ら 1994, 1998、de Lorgeril と Salen 2000、Renaud ら 1995)、Singh らによる研究(Pell ら 2003、Singh ら 1992,1997,2002)、および最新の GISSI 予防権試験(1999)によって実証された。

オリーブ油は、コーン油、サフラワー油、ひまわり油、綿実油、大豆油などの植物油と比較して、1価不飽和のオレイン酸(18:1n-9)が多く n-6 系脂肪酸が低い。オリーブ油は、 $\omega$ -3系脂肪酸の不飽和化と鎖長延長および赤血球膜への n-3 系脂肪酸の取込みに競合しないので、n-3 系脂肪酸の機能に効能を追加する(Simopoulos 1991)。その上ギリシャの食事では n-6 対 n-3 系比は 2 : 1 から 1 : 1 の間で、旧石器時代の食事での比にとっても近い(Table 1)。

この比の有効性および正常な成長における重要性(Birch ら 1993,1998、Uauy ら 1994)、心臓血管系疾患、高血圧、糖尿病、関節炎、および癌の予防と管理における重要性は克明にまとめられている(Galli と Simopoulos 1989、Galli ら 1994a,b、Hamazaki と Okuyama 2001、Lagarde ら 1999、Leaf と Weber 1988、Salem ら 1996、Simopoulos 1991,1997,1999d,2002,2003、Simopoulos と Cleland 2003、Simopoulos ら 1986,1991,1999)。

ギリシャ人は文化的に動物脂肪を嫌うので、ギリシャ食事の飽和脂肪摂取は他の地中海食事および西欧の食事よりも低い(Allbaugh 1953)。その結果ギリシャ食事は、中程度の脂肪(約 35%)、低い飽和脂肪(7-8%)、高い1価不飽和脂肪、そしてバランスの取れて n-6 対 n-3 系必須脂肪酸比が特徴である。

抗酸化物、植物性エストロゲンおよび他の植物化学物質の含量が他の地中海諸国住民の食事よりずっと高いのは、 $\omega$ -3系脂肪酸、カルシウム、カリウム、マグネシウム、ビタミン C、ビタミン E およびグルタチオンが高い山菜をギリシャ人が食べ続けることによる(Simopoulos と Salem 1986、Simopoulos ら 1992,1995b、Simopoulos と Gopalan 2003、Zeghichi ら 2003z,b)。

ギリシャ人が食べる野菜と果物中に見られる各種化合物の有効性は、動物実

験によって血糖低下、血中コレステロール低下、および抗癌の作用が示されている(Slater と Block 1991)。今日でも乳癌による死亡率は、ギリシャで米国、日本、ヨーロッパよりも低い(Levi ら 1995)。

最後に、de Lorgeril らによって説明された修正クレタ島食事に基づくリヨン心臓研究は(de Lorgeril ら 1994,1998、de Lorgeril と Salen 2000、Renaud ら 1995)、フランス住民で心臓血管系予防と抗癌の作用を明らかに示したので、この食事は美味しいだけでなく他の住民にも適用できると示された。その上、伝統的なギリシャの食事は現在の形でも、他の先進国の食事よりも人間が進化したときの食事に近い(Simopoulos 1999b、Simopoulos と Visioli 2000)(Fig. 1)。

リヨン試験の目的は心臓血管系疾患に対する修正クレタ島食事の影響を研究することであったが、癌の臨床症状に対する予防作用も示された(de Lorgeril ら 1998)。

必須脂肪酸には n-6 系と n-3 系の 2 種類がある。米国の食事で主な必須脂肪酸はリノール酸で n-6 系脂肪酸である。必須脂肪酸の体内での主な機能の 1 つはエイコサノイド〔炎症と細胞分裂のメディエーター〕の前駆体である。必須脂肪酸はシクロオキシゲナーゼによってプロスタグランジンに変換し、リポキシゲナーゼによってロイコトリエンに変換する。

アラキドン酸(20:4n-6)と EPA (n-3)はシクロオキシゲナーゼとリポキシゲナーゼについて競合し、反対の作用のエイコサノイドが結果として得られる。一般的にアラキドン酸由来エイコサノイド(2-系列のプロスタノイドと 4-系列のロイコトリエン)は炎症促進性を有するが、EPA 由来エイコサノイド(3-系列のプロスタノイドと 5-系列のロイコトリエン)は弱いか抗炎症性を有する。この 2 種類の必須脂肪酸の競合および対立が体内にある；つまり、癌予防での各種 PUFA の絶対値を決めるためよりも、n-6 対 n-3 系の重要性を決めるために、研究を実施するのである(Simopoulos 1999d、Cowing と Saker 2001)。

動物研究で(ラット)リノール酸は腫瘍(癌)のサイズと数を増すが、魚油(n-3 系脂肪酸の EPA と DHA を含有)は両方とも減らす(Cave 1991、Galli と Butrum 1991)。インドメタシンとフルルビプロフェンなどのエイコサノイド合成の阻害剤が乳癌発生を抑制できると、ラットでの研究で示されている。魚油のプロスタグランジン阻害作用は多くの研究者によって動物の腫瘍系で試験され、実験動物で結腸、乳腺、膵臓、前立腺の腫瘍に対する抑制剤として n-3 系脂肪酸は最適値で役立であろうとの証拠が提出されているけれども、リノール酸は腫瘍の増殖を後押しする(Karmali 1987)。

細胞系および動物による研究で n-6 : n-3 系比 2 : 1 の乳癌発生に対する予防作用に関する疫学的な証拠が裏付けられ、乳癌の再発と転移を予防するための補助療法として n-3 系脂肪酸が使用できる可能性の証拠を提示する(Cowing と Saker 2001)。

過去 20 年間にわたる人の疫学研究で、魚油の摂取は癌、特に乳癌の発症を予防すると実証された(Nielsen と Hansen 1980)。Klein らは(2000)乳脂肪組織の低  $\omega$ -3 リノレン酸値は、女性で乳癌リスク上昇と逆相関すると示した。前立腺癌の患者で、魚摂取は癌と逆相関した(Terry ら 2001)。

乳癌の化学予防で n-3 系脂肪酸の補給が、疫学研究と実験研究で強く支持される(De Gomez Dumm と Brenner 1975、Hagve と Christophersen 1984、1986、Karmali ら 1984、Ip 1987、Karmali 1987、Szeluga ら 1987、Rose と Connolly 2000)。特に実験研究由来のデータが、 $\omega$ -3 リノレン酸は乳癌に予防作用をもつと示唆している。しかし疫学研究から得られた観察結果が、乳癌に対する食事性  $\omega$ -3 リノレン酸の予防作用に関する結論を認めないのは、方法論の問題のためであろう。

このため症例 - 対照研究を均一なフランス住民で実施し、乳脂肪組織の脂肪酸組成を過去の食事脂肪摂取のバイオマーカーに使用して、 $\omega$ -3 リノレン酸が乳癌を抑制するという仮説を研究した(Klein ら 2000)。浸潤性で非転移性の乳癌の女性 123 人から診断時に乳脂肪組織の生検が得られた。良性乳疾患の女性 59 人を対照とした。個々の脂肪酸をキャピラリーガスクロマトグラフィーで分析した。無条件のロジスティック回帰モデルを使用し、年齢、月経状況、および BMI を調整してオッズ比を得た。他の脂肪酸(飽和、1 価不飽和、n-6 系と n-3 系の長鎖 PUFA 脂肪)と疾患との間に関連がなかったが、 $\omega$ -3 リノレン酸は乳癌リスクと逆相関を示した。乳脂肪組織  $\omega$ -3 リノレン酸値が最高の群(4 区分)で最低の群と比較して、乳癌の相対リスクは 0.36(95%信頼区間 0.12-1.02)であったので、乳癌リスクに対する  $\omega$ -3 リノレン酸の予防作用が示唆される。

細胞毒性薬剤に対する乳癌の感受性を長鎖 PUFA が高めると、実験研究で示される(Chajes と Bougnoux 2003)。Germain らは(1998)、脂肪酸が薬物の細胞毒性を高めるメカニズムは脂質過酸化であるかを、各種 PUFA の存在下(非細胞毒性濃度)で人の乳癌細胞 MDA-MB-231 系細胞にドキソルビシンを 6 日間さらし細胞の生存を測定した。脂質過酸化の役割を判定するため細胞抽出物でヒドロペルオキシド値を測定した。試験した全ての PUFA 中で、DHA が最も強力にドキソルビシンの細胞毒性を高めた。細胞の生存は  $10^{-7}$ mol/l ドキソルビシン単独の 54%から、ドキソルビシンと DHA によるインキュベートで 21%に低下した。細胞のヒドロペルオキシドは比例して増加した。このことが、in vivo で DHA と酸化剤により腫瘍細胞の化学的感受性の調節を引起すのであろう。

n-3 系脂肪酸による栄養補給が、臨床試験で試験された。膵臓癌で、悪性度は持続性炎症反応とエネルギー消費増加と関連するが、魚油(EPA18%、DHA12%) 12g/日の 3 ヶ月栄養補給は 0.3kg/月(中位数)の有意な体重増加をもたらした。急性期タンパク質生産の有意な減少および安静時エネルギー消費の安定化をもたらした(Wigmore ら 1996)。Gagos らは(1998)固形癌の患者 60 人をランダムに、魚油またはプラセボによる栄養補給に分け死ぬまで毎日続けた。n-3 系 PUFA は素晴らしい免疫調節作用を有し、T ヘルパー細胞 / T サプレッサー細胞の比で

反映された(栄養失調患者のサブグループ)。異なる群の間でサイトカイン生成に有意差はなかった。さらに n-3 系脂肪酸は、全ての患者の生存を長くした(Gagosら 1998)。

この励ましとなる結果が、癌患者で n-3 系 PUFA 栄養補給の正確な有効性と限界を確認する次の臨床試験の理由となる。

1999 年に Bougnoux らが追跡研究を実施して、乳脂肪組織に貯蔵された脂肪酸の値と化学療法に対する癌の反応との関連を最初に局在した乳癌の患者 56 人で調査した。生検のときに乳脂肪組織を得て、キャピラリーガスクロを用いて個々の脂肪酸を総脂肪酸の%で測定した。患者は次に、ミトキサントロン、ビンデシン、シクロホスファミド、5-フルオロウラシルを組合せた最初の化学療法を 4 週間受けた。腫瘍反応を WHO 基準に従って評価した。

化学療法に対する完全または一部の反応が患者 26 人(47%)で達成された。脂肪組織中の n-3 系 PUFA の値は、反応無または腫瘍進行の患者と比較して、化学療法に完全または一部の反応をした群で高かった( $P < 0.004$ )。n-3 系 PUFA の間で DHA(22:6n-3)だけが腫瘍反応と有意に関連した( $P < 0.005$ )。年齢、BMI、腫瘍サイズを考慮したロジスティック回帰分析で、22:6n-3 値は化学的感受性の独立予想因子と証明された( $P = 0.03$ )。乳癌で 22:6n-3 は細胞毒性薬剤に対する腫瘍の反応を高めると、これらの結果から示唆される。

Gago-Dominguez らは(2003)乳癌に対する各脂肪酸の影響を 45-74 歳のシンガポール中国系女性 35,298 人による追跡研究で調査した。被験者は 1993 年 4 月と 1998 年 12 月の間に登録された(シンガポール中国系健康研究)。各人は、食品および飲料 165 品目による認証済の半定量食事頻度アンケートを受けた。2000 年 12 月 31 日現在で、乳癌の症例 314 件が起った。研究者は個々の脂肪酸と乳癌リスクとの関連を検討するのに Cox 回帰モデルを使用し、最初の問診時の年齢、問診年、方言の群、教育水準、毎日のアルコール摂取、出生数、月経周期が正常となった年齢、そして家族の乳癌歴を調整した。

飽和脂肪、1 価不飽和脂肪、多価不飽和脂肪の摂取はどれもリスクと関連がなかったけれども、魚/甲殻類由来の食事性 n-3 系脂肪酸(海産 n-3 系脂肪酸)の高い値はリスク低下と有意に関連した。高目の 3 群(4 区分)の人は最低摂取群と比較して 26%のリスク低下を示し[相対リスク(RR)=0.74、95%信頼区間(CI) 0.58-0.94]、RR は高目 3 群で同等であった(各 0.75、0.75、0.72)。n-6 系脂肪酸と乳癌リスクとの間に関連はなかったが、海産 n-3 系脂肪酸摂取が最低の群では n-6 系脂肪酸摂取が最高の群(4 区分)は最低群より統計的に有意なリスク上昇が認められ(RR=1.87、95%CI 1.06-3.27)、進行性乳癌の RR は 2.45 であった(95%CI 1.20-4.97、動向の  $P = 0.01$ )。

これが海産 n-3 系脂肪酸の摂取と乳癌予防との関連の、追跡研究による最初の発見である。



## 癌における n-6 : n-3 系脂肪酸比の重要性

過去 70 年間にわたる食事組成に関する研究で、食品供給における n-3 系脂肪酸の継続的な減少と n-6 系脂肪酸の大きな増加が明らかにされる (Simopoulos 1998, 2003)。約 4 万 - 1 万 5 千年前の旧石器時代における食事組成の証拠から、n-6 と n-3 系必須脂肪酸のバランスが取れた旧石器時代食事の特徴が示される (Eaton と Konner 1985、Eaton ら 1988, 1998、Simopoulos 1999b, 2002) (Fig. 1)。今日 n-6 : n-3 系比は西欧と米国で 15-20 : 1 であるが、進化の途中は 1 : 1 以下であった (Eaton と Konner 1985、Eaton ら 1988, 1998、Simopoulos 1999b, 2002, 2003)。

植物油(コーン油、サフラワー油、ひまわり油、綿実油)で飽和脂肪を置換えるようにという 7 ヶ国研究に続く 1960 年代の無差別な勧告のために、必須脂肪酸バランスの変化は生じた。これらの植物油は n-6 系脂肪酸が非常に高く n-3 系脂肪酸が非常に低い。コーン油は 60 : 1、サフラワー油は 77 : 1 の n-6 : n-3 系比を有する。さらに家畜に穀物給餌をするので、その体は少量の n-3 系脂肪酸しか含有しないが多量の飽和脂肪酸と n-6 系脂肪酸を含有し、野生動物由来の肉と異なる (Crawford 1968)。同様に卵と鶏 (Simopoulos と Salem 1989, 1992)、養殖の魚 (van Vliet と Katan 1990) および栽培植物 (Simopoulos と Salem 1986、Simopoulos ら 1992, 1995b) は、放し飼いの鶏、自然の魚、非耕作植物より低い量の n-3 系脂肪酸を含有する。

Table 1 に各国の食事の n-6 : n-3 系比を示す (Simopoulos ら 2003)。ギリシャの伝統的な食事だけが旧石器時代食事に似た比を有する。クレタ島の食事 で例示されるギリシャの食事は、最長の平均余命および心臓血管系疾患と癌の最低比率と関連する (Simopoulos と Robinson 1999、Simopoulos と Visioli 2000)。

グリーンランド エスキモーの食事はデンマーク人の食事とほぼ同量の脂肪を含有して、EPA などの n-3 系 PUFA は高含量でリノール酸などの n-6 系 PUFA は低含量であると、研究で示された (Bang ら 1976、Kromann と Green 1980、Nielsen と Hansen 1980)。エスキモーと日本人の食事における海産哺乳類と魚の高い含量は、高い血中 EPA 値と関連して、これら住民における乳癌の低い率と関連すると思われる。この文脈で Kaizer らの研究によって (1989)、食事脂肪摂取を調整した後に各国で、魚によるカロリーのパーセントは乳癌の低い率と強く関連すると示された。

Dolecek と Grandits は (1991)、多危険因子介入試験 (MRFIT) によるデータを解析した。彼らは、18:3 と 18:2 との比率が高いと癌リスクは低いと示した。最近のデータがネズミのモデルで、乳癌の発生、増殖、転移、切除後再発の調節に n-3 系必須脂肪酸が有効と示している。さらに、多くの同様な化合物が薬剤として開発中の、上皮細胞増殖因子レセプター / マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ経路に必須脂肪酸が影響する (n-6 系が促進して n-3 系が抑制する) という証拠がある (Cowing と Saker 2001)。

乳癌予防における必須脂肪酸の最も重要な面は n-6 と n-3 系の比でどちらかの濃度の絶対値ではないとデータは示している(Cowing と Saker 2001)。1 : 1 または 2 : 1 の比が乳癌の発生と増殖を最も防ぐと、最近のデータが示している。西欧の食事は 10-20 : 1 つまり 16.74 の比を有する(Simopoulos 2001)。

明らかにこれらのデータが、乳癌の予防または補助療法としての必須脂肪酸操作の有用性に関してさらに研究すること、および乳癌における必須脂肪酸のメカニズムに関する研究を続行することの理由となる。

シクロオキシゲナーゼ 2 は結腸癌で過剰発現する(Kojima ら 2001)。最近 DeDaterina と Habib は(2001 未発表)DHA はシクロオキシゲナーゼ 2 の発現をダウン レギュレートすると示し、アポトーシスを引き起こすと示した(Calviello ら 1999、Connolly ら 1999、Albino ら 2000、Chen と Istfan 2000、Diep ら 2000、Xi ら 2000)。

他研究者が(Anti ら 1994)散発性腺腫性結腸ポリープのある患者を研究した。魚油の栄養補給 30 日後に、EPA と DHA の値が直腸粘膜で上昇し、アラキドン酸値の低下が一致した。この変化は細胞増殖の低下を伴った。結腸癌で、化学療法剤などの選択的シクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤が熱心に検討されている(Fenwick ら 2003)。結腸癌の発癌、腫瘍関連の血管形成でシクロオキシゲナーゼ介在 - アラキドン酸代謝産物が関与する可能性、そして癌の予防が n-3 系脂肪酸との組合せ治療を提案する(Leng ら 2003、Pai ら 2003)。

Bartram らは(1993、1995)ヒト研究を 2 件実施し、そこで直腸上皮細胞増殖とプロスタグランジン E<sub>2</sub> 生合成を抑制するために魚油の栄養補給をした。これは n-6 : n-3 系比が 2.5 : 1 のときに達成されたが、同じ魚油摂取量(絶対値)で n-6 : n-3 系比が 4 : 1 のときには達成されなかった。

最近 Maillard らは(2002)対照 - 症例研究の結果を報告した。乳脂肪組織の n-6 と n-3 系脂肪酸と、乳癌の相対リスクを測定した。「乳脂肪組織の脂肪酸組成に基づく我々のデータ(食事摂取を反映)が、乳癌リスクに対する n-3 系脂肪酸の予防作用を示し、乳癌で n-3 系と n-6 系との脂肪酸バランスが重要な役割を演じるという仮説を裏付ける」と彼らは結論づけた。

n-6 : n-3 系必須脂肪酸をバランスさせることの必要性の裏付けは、さらに Ge ら(2002)および Kang ら(2001)の研究に由来する。線虫 *C. elegans* に由来する n-3 系脂肪酸不飽和化酵素をエンコードする cDNA を与えると、ラット心筋細胞とヒト乳癌培養細胞の両方とも n-6 系脂肪酸から全ての n-3 系脂肪酸を作ると Ge らの研究で明らかに示される。n-3 系不飽和化酵素は培養心筋細胞に与えた n-6 系脂肪酸を対応する n-3 系脂肪酸に効率的に速やかに変換した。つまり、n-6 系リノール酸を n-3 系  $\omega$ -3 リノレン酸に変換しアラキドン酸を EPA に変換して、n-6 : n-3 系 PUFA 比を 1 : 1 平衡に近づけた(Kang ら 2001)。

さらに、n-3 系不飽和化酵素を発現する癌細胞はアポトーシス死を被ったが、高 n-6 : n-3 系比の対照癌細胞は増殖を続けた(Ge ら 2002)。

## セレン

米国におけるランダム臨床試験で、セレン栄養補給(200 µg/日)が前立腺、肺、結直腸の癌発症率を低下させると平均4.5年間の追跡で示された(Clarkら1996)。進行性前立腺癌と足指爪のセレン濃度(長期間セレン摂取の代理)との間に逆相関が報告された(Yoshizawaら1998)。海産物が多いギリシャの食事は適切な量のセレンを提供する。ギリシャの前菜であるタコは、90 µg/100gのセレンを含有する。リヨン研究と米国セレン研究の両方で、癌に関する有効性は3-4年以内に明らかとなった。動物モデルで、セレンは可能性のある複数メカニズムによって発癌を妨害すると示された(Griffin 1982)。

## レスベラトロール

レスベラトロール(3,4,5-トリヒドロキシ stilben)は天然に存在するポリフェノール性フィトアレキシンで、ワインおよび Polygonum 種の薬草に見出される。レスベラトロールは、肝臓と脂肪組織におけるパルミチン酸からの脂質生成を抑制し(Arichiら1982)、リポキシゲナーゼ産物(ロイコトリエン B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)と LTC<sub>4</sub>)の生成を阻害してアラキドン酸血小板凝集を抑制する(Kimuraら1985 a,b,1995)。レスベラトロールとその誘導体はさらに多形核白血球の脱顆粒を強く抑制すると示され(Kimuraら1995)、レスベラトロールは癌の化学療法薬剤として腫瘍の増殖を抑制してアポトーシスを引起す(Jangら1997、Ciolinoら1998、Clementら1998、Fontcaveら1998、Ragioneら1998、Subbaranmaiahら1998、Sunら1998、Carboら1999)。レスベラトロールの抗腫瘍作用および抗転移作用は、転移性 Lewis 肺癌細胞における DNA 合成の阻害、これら細胞による新血管形成の阻害、そしてレスベラトロールによるヒト臍帯静脈内皮細胞の血管形成の阻害が原因であろう(KimuraとOkada 2001)。

## グルタチオン

抗酸化剤および解毒剤としてのグルタチオンの保護機能が、さまざまな臨床研究で実証されている。それはどこにでもある化合物で、肝臓、腎臓、消化管などの他組織で速やかに合成される。動物細胞でグルタチオンは、グルタチオンペルオキシダーゼの基質として作用しその酵素は食事中 PUFA から作られる脂質過酸化物を減らし、またグルタチオン S-トランスフェラーゼの基質として作用しその酵素は求電子化合物と結合する。

食事から得られるグルタチオンは消化管で直接吸収されるので、食事のグルタチオンはヒトで抗酸化状況をすぐに高める(Jonesら1989)。食事のグルタチオンに胆汁からの供給を加えて、小腸で過酸化物の吸収を減らすのに使用される。無傷な動物で、管腔のグルタチオンは腸の上皮で、過酸化物と他の反応性種を代謝してそれが他組織に輸送されるのを防止するのに使用できると、これらの結果が示している。

食事性のグルタチオンは新鮮な肉が最高値で、果物と野菜が中程度の量であり；穀物と乳製品には無いか少量しか見られない(Jonesら1992)。新鮮なアスパラガス(28.3mg/100g)と新鮮なアボカド(27.7mg/100g)だけがグルタチオン含

量が purslane よりも高かった〔エネルギー、食物繊維と主要 18 栄養素の 90% 以上に寄与する食品 98 品目でグルタチオンを測定した米国癌研究所の研究で (Block ら 1985a,b、Jones ら 1992)〕。

ヒトでグルタチオン食事摂取の多くの健康的な影響が報告されている。グルタチオンは多数のメカニズムにより発癌経過から細胞を保護すると思われる：

- ・ 抗酸化物としての機能することで(Jones ら 1989、Mannervick ら 1989)
- ・ 突然変異原性の化合物と結合することで(Wattenberg 1985、Frei ら 1989)
- ・ ビタミン E と C および  $\beta$ -カロテンなど他の抗酸化物の機能値を維持するように、直接的または間接的に作用することで(Bendich 1985、Frei ら 1988, 1989)
- ・ DNA の合成および修復に関与することを通じて(Fuchs 1989、Oleinick ら 1988)
- ・ 免疫反応を強めることによって(Buhl ら 1989、Furukawa ら 1987)。

Flagg らの最近の研究で(1993)、血漿グルタチオン濃度はヒトで大きく変化し、性別と年齢に影響された(男性で年齢とともに上昇したが、エストロゲン含有 - 避妊薬を使用した女性では年齢とともに低下した)。

グルタチオンは植物細胞に広く分布すると現在知られ、多くの高等植物で主な遊離チオールである(Renneberg 1982,1987、McCay 1985、Hatzios と Bormann 1989)。グルタチオン値のかなりの変動が、さまざまな種類の植物でチオール値を記録する研究で報告されている。これは一つは異なる分析方法の使用のためであるが、グルタチオン値は毎日変化し(Koike と Patterson 1988、Schupp と Renneberg 1988)、生育と環境の要因に伴って変化するためである(De Kok ら 1981、Earnshaw と Johnson 1987、Wise と Naylor 1987)。

この検討を考慮に入れると purslane でみられたグルタチオン値  $14.81 \pm 0.78$  mg/100g 生体重は、他種の植物で報告された範囲内であるが、ハウレンソウの  $9.65 \pm 0.62$ mg/100g 生体重よりも有意に高かった(Simopoulos ら 1995b)。グルタチオンはチャンパー栽培 purslane で野生植物と比較して有意に高い値であったので、これは分析した植物の生育段階の違いまたは環境条件の違いを反映すると思われる。

**要約すると**、癌の発生と転移を予防する可能性と、血管形成を抑制してアポトーシスを引起すことを別々に研究したときに、クレタ島の食事の多くの成分 - カルシウム、繊維、野生植物由来の天然抗酸化物、果物、ワイン、オリーブ油、低い n-6 と n-3 系の比(旧石器時代の食事と一致) - が示された。

## クレタ島食事の推進

クレタ島の食事は 5 年間順守できるとリヨン心臓研究が明らかに示した(de Lorgeril ら 1994)。Fig. 2 はクレタ島の食事に基づいたギリシャの食品ガイド

(Greek Column Food Guide)である(Simopoulos 1996)。食品ガイドのこの形式での可視化には、遺伝的変異と栄養およびエネルギー摂取とエネルギー消費とのバランスという概念が含まれる；それは食品群でなく食品に基づく。それは水添油脂で作られた食品を排除するが、天然に存在する食品の摂取を制限しない。それはまた適度、種類、釣合いを考慮に入れる。Simopoulos と Robinson によって(1999)提案された7つの食事指針が、クレタ島の食事をどのように推進するかに関する情報をさらに提供する：

1. 脂の多い魚(サケ、ツナ、マス、ニシン、サバ)、クルミ、キャノーラ油、フラックス種子、緑葉野菜などの n-3 系脂肪酸が多い食品を食べるように。
2. オリーブ油とキャノーラ油などの 1 価不飽和油脂を主な油脂として使用するように。
3. 果物と野菜を毎日 7 個以上食べるように。
4. エンドウ豆、豆、ナッツなどの植物性タンパク質を食べるように。
5. (肉を食べるなら)脂身より赤身の肉を選び、全脂肪よりも低脂肪の乳製品を選んで飽和脂肪を避けるように。
6. コーン油、サフラワー油、ひまわり油、大豆油、綿実油などの n-6 系脂肪酸が多い油脂を避けるように。
7. マーガリン、植物性ショートニング、市販の練菓子、フライ食品、調理済スナック、ミックス、インスタント食品の量を減らしてトランス脂肪酸の摂取を減らすように。

## 結 論

結論として、人間が食べたほとんど全ての食品中に n-6 系脂肪酸と等しい量で n-3 系脂肪酸が存在したと、旧石器時代の食事に関する研究で示唆される。西欧の食事における n-3 系脂肪酸の枯渇は、農業関連産業、近代の農業と水産養殖の結果である。高い n-6 対 n-3 系脂肪酸比は(16.74 : 1、1:1 でない)植物油の過剰生産および「血清コレステロール値を低下させるため飽和脂肪とバターを n-6 系脂肪酸が高い油脂で置換えるように」という人間の代謝に対する悪影響を考慮しない無差別な勧告の結果である。

7 カ国研究および修正クレタ島食事に基づくリヨン心臓研究の結果が「n-6 と n-3 系脂肪酸のバランスがとれビタミン C と E が多い(果物と野菜)伝統的なギリシャの食事のような旧石器時代型の食事は、他の食事や薬剤投与よりも心臓病と癌の比率を低下させる」と示している。

他の地中海食事と比較して、ギリシャの食事に関して特別と思われるのは、特に以下の生物保護性 - 栄養素である：

- (1) 植物、動物、海産物から由来する必須脂肪酸のバランスのとれた摂取；  
2 : 1 の n-6 対 n-3 系脂肪酸比であり、西欧と北欧の 15 : 1 でも、米国の 16.71 : 1 でもない。
- (2) 抗酸化物が多い食事、つまりビタミン C、ビタミン E、 $\beta$ -カロテン、グルタチオン、レスベラトロール、セレン、植物エストロゲン、葉酸、

および他の緑葉野菜から由来する植物化学物質の量が高い；  
ワインとオリーブ油から由来するフェノール化合物；  
トマト、タマネギ、ニンニク、ハーブ〔特にオレガノ、ミント、ローズマリー、パセリ、ディル〕の高い摂取、これらはリコペン、アリルチオ硫酸、サリチル酸、カロテノイド、インドール、モノテルペン、ポリフェノール、フラボノイド、および野菜、肉、魚の調理で使用される他の植物化学物質を含有する。

n-3 系脂肪酸はある種の癌、特に乳癌、結腸癌、前立腺癌に対して予防作用を発揮すると、疫学研究および動物実感で示されている。この化学予防作用には多くのメカニズムが関与し、n-6 系脂肪酸由来エイコサノイド生成の阻害による腫瘍性形質変化の抑制、細胞増殖抑制、アポトーシスおよび抗血管形成の推進が含まれる。進化中に n-6 対 n-3 系脂肪酸比は 1 - 2 : 1 で、n-6 系必須脂肪酸アラキドン酸と n-3 系必須脂肪酸 EPA から由来するプロスタグランジン、トロンボキサンおよびロイコトリエンのバランスのとれた生成をもたらす。現在の欧米の食事は 15 - 16.7 : 1 の比で(北欧と西欧は 15、米国は 16.7)n-6 系由来エイコサノイドの過剰生成をもたらす。一般的にバランスのとれた n-6 : n-3 比が正常な成長と発育に必須であり、癌など多くの病態の予防と治療で重要な役割を演じる(Simopoulos と Cleland 2003)。

大部分の疫学研究が癌の発症における EPA と DHA の良い関連を検討しているが、MRFIT およびリヨン心臓研究は  $\omega$ -3 リノレン酸との逆相関も示している。最近の乳癌患者による介入研究で、n-3 系脂肪酸特に DHA は化学療法薬剤に対する反応を高めると示されている。結直腸癌の患者で EPA と DHA は細胞増殖を低下させる。EPA と DHA は結腸細胞の増殖とアポトーシスとのバランスを良い方に調節する。癌患者の予防と治療の両方で、食事が n-6 と n-3 系脂肪酸のバランスが取れていることが重要である。

これは調理油を変えることで達成できる、n-6 系脂肪酸が多い油脂(コーン油、ひまわり油、サフラワー油、綿実油、大豆油)の摂取を減らして 1 価不飽和と n-3 系の脂肪酸の量を増やす(オリーブ油、シソ油、フラックス油、なたね油、クルミ油)。魚を週に 2、3 回食べると、肉と乳製品由来の n-6 系脂肪酸をバランスさせる。癌の患者で食事変化に加えてサプリメントの形での EPA と DHA が細胞毒性剤の作用を高めるのに必要なため、乳癌、結腸癌、前立腺癌で組合せ治療を将来行う価値がある。治療有効性の基本メカニズムに生殖内分泌系が関与しないので、n-3 系脂肪酸による介入は抗エストロゲン化学療法および補助薬とは拮抗しないで補足する。

このような食事パターンが健康に有効と示されたのは、それが心臓血管系疾患および癌のリスク低下と関連するためである。特定食事パターンの影響を癌患者の予防と治療で試験する介入試験を開始する時がきた。

## 引用文献