

標 題： Olive oil and health : Summary of the international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) 2008  
オリーブ油と健康：第2回オリーブ油と健康に関する国際会議の全会一致報告書の要約、2008年スペインのハエンとコルドバにて

---

著 者： J. L.-Miranda, et al. (スペイン レイナソフィア大学 医学部、  
各国の多数研究者)

---

掲 載 誌： Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 20: 284-294 (2010)

---

要 旨： オリーブ油は、伝統的な地中海食事を最も代表する食品である。  
栄養素としての1価不飽和脂肪酸(MUFA)、食品としてのオリーブ油、および食品パターンとしての地中海食事が、心臓血管系疾患、肥満、メタボリックシンドローム、2型糖尿病および高血圧のリスク低下と関連すると、示唆する証拠が増えている。

オリーブ油が多い地中海食事およびオリーブ油それ自体が、心臓血管系疾患の危険因子〔脂質組成、血圧、食後の高脂血症、内皮機能障害、酸化ストレス、抗血栓状態、など〕を改善すると示されてきた。

これら有効性の一部はオリーブ油の微量成分が原因と考えられる。そのため、地中海食事の定義にはオリーブ油を入れるべきである。

オリーブ油中のフェノール化合物は抗酸化性および抗炎症性を示して、脂質の過酸化を防止して、脂質組成の良い変化を引起し、内皮機能を改善し、そして抗血栓性を明らかにする。

地中海地方コホートによる観察研究で、食事性 MUFA が加齢関連認識低下およびアルツハイマー病を予防すると示唆された。

オレイン酸が多い地中海食事は健康的な加齢および寿命の延長と両立すると  
の概念を、最近の研究は一致して支持している。

スペイン、ギリシャ、イタリアなど住民が地中海食事を順守し、オリーブ油が主な脂肪源である国では、癌の発症率が北欧諸国よりも低い。

実験研究およびヒト細胞研究で、癌に対するオリーブ油の予防作用に関する新しい証拠が提示された。

その上、オリーブ油を含む MUFA 摂取は癌リスク（主に乳癌、結直腸癌、前立腺癌）の低下と関連すると、症例 - 対照研究およびコホート研究の結果が示唆している。

---

## はじめに

一般住民で慢性疾患の罹患および死亡には多くの原因があり、遺伝的な背景と環境要因の相互作用による結果である。後者の中でおそらく食事が最も関連がある。数十年にわたる疫学研究、臨床研究および実験研究の後で、特定食品および特定食事パターンが冠状動脈性心疾患などの健康成果に深い影響があることが明らかである。食品の研究者と消費者の両方で、健康面と楽しみの要素の両方を考える全体的アプローチに最近向かっている。

この点で、栄養、健康および満足の要求を最も満たす食事パターンとして、地中海食事が再発見されている。地中海食事の順守は長寿および慢性疾患特に冠状動脈性心疾患の低い発症率と関連する(1)。地中海食事で摂取される大部分の食品は、他の健康的な食事モデルにも存在する。しかし他の全ての健康的な食事に反して、地中海食事は高い総脂肪含量であり、それが最も目立つ特徴である。これは地中海地域で特徴的な食用油脂であるオリーブ油の習慣的な高い摂取量のためである(2)。

2004年10月にバ`ジソオリーブ油の健康的な作用に関する第1回国際会議がスペインのハエンで開催され、科学的な証拠の要約が発行された(3)。知識が蓄積されて開催機運となって、2008年11月にスペインのハエンとコルドバにおける第2回オリーブ油と健康に関する国際会議に科学的な専門家が結集して、そこで主題に関する化学的証拠が発表されたので、この報告書で要約する(Table 1)。

## オリーブ油の微量成分の生物活性

オリーブ油の冠状動脈性心疾患に対する有効性は、地中海食事との関連で高い1価不飽和脂肪酸(MUFA)含量が原因とされた。これは米国FDAが2004年11月に認可したオリーブ油の健康強調表示(ヘルスクレーム)の根拠であった。しかし、微量だが生物活性が高いオリーブ油の生物活性成分の有効性に関する証拠が蓄積されてきた。

この微量成分は不ケン化(非極性)と水溶性(極性)の2種類に分類され、フェノール化合物が含まれる(4)。バ`ジソオリーブ油由来のフェノール化合物はヒトで生物学的に利用可能で、投与されたバ`ジソオリーブ油のフェノール化合物含量と直接関連する(5)。実験研究でオリーブ油の両方の成分は、抗炎症性、抗酸化性、抗不整脈性および血管拡張作用などの広範囲な生物活性を有する(6)。

我々の最初の報告から(3)、バ`ジソオリーブ油の微量成分の健康的な有効性に関して一部の疑問が答えられて新しい分野が開けた。最非極性成分含量が高いバ`ジソオリーブ油の後では精製オリーブ油の後よりも高トリアシルグリセロールリポタンパク(TRL)のトリアシルグリセロール濃度およびその粒子径が低いと、最近示された(7)。

その上、パージンオリーブ油または非極性成分強化パージンオリーブ油と比較して、高オレイン酸ひまわり油の摂取は高い食後トリアシルグリセロールと関連した。パージンオリーブ油の摂取後に内皮細胞で作られる TRL は、プロスタグランジン E2 およびトロンボキサン B2 生産の大幅な低下と関連した(8)。パージンオリーブ油の不溶性区分は、LDL レセプター関連タンパクの発現と活性の両方を阻害すると示された(9)。

パージンオリーブ油中のフェノール化合物が心臓血管系疾患の危険因子の水準を下げると示すことで、パージンオリーブ油は MUFA 以上のものであるとの明確な証拠を EUROLIVE 研究が提示した(5)。この研究でフェノール含量の異なるオリーブ油を与えると、その全てで血清トリアシルグリセロールが低下して HDL コレステロールが上昇し、グルタチオンの還元型 / 酸化型比が上昇した。しかし HDL コレステロールの上昇と脂質酸化的損傷の減少は、パージンオリーブ油中のフェノール化合物と量依存性の関連をした(5)。

DNA および RNA の酸化的損傷は、主な変性疾患の原因として重要な役割を演じると思われる。EUROLIVE の副次研究で(10)、パージンオリーブ油摂取と関連してフェノールに関係なく、尿中の 8-オキシ--デオキシグアノシン値が低下した。

近年、パージンオリーブ油フェノール化合物の抗炎症性および血管保護作用が広く研究されている(Table 2)。臨床研究 4 件中(11-14) 3 件でトロンボキサン B2 の低下が報告された(11-13)。細胞接着分子に対するパージンオリーブ油由来フェノール化合物の影響は意見が分かれる。

冠状動脈性心疾患の患者による 3 週間の研究で(15)、フェノール化合物が高いと低いパージンオリーブ油の摂取により炎症マーカーが低下したが、VCAM-1 および ICAM-1 の血漿濃度には影響がなかった。研究 1 件で、高フェノールパージンオリーブ油の摂取後に精製オリーブ油と比較して、食後に細胞接着分子の低下が示された(16)。

その上、酸化ストレス減少と酸化窒素代謝物の増加による虚血後の充血の改善が、低フェノールパージンオリーブ油と比較して高フェノールパージンオリーブ油の摂取後に報告された(17)。

恒常性の要因に関し、高パージンオリーブ油食事の摂取は血栓ができにくい方向への食後の恒常性状況変化と関連すると、2 件の研究が示した(18, 19)。

## 地中海食事、オリーブ油および慢性疾患のリスク

「地中海諸国の食事パターンの順守を高めることは、総死亡率、心臓血管系疾患と癌の死亡率の低下、および冠状動脈性心疾患、癌と神経変性疾患の発症率の

低下と関連する」という意見を支持する十分な科学的証拠が、現時点であり(20-26)、リスク表現型の減少を伴う(23、27-29)。地中海各国にみられる地中海食事の多くの変化の間で、主な食用油脂としてのオリーブ油の使用が共通の特徴である。

疫学の観点からオリーブ油を他の地中海食事成分から識別するのがやや難しいのは、Trichopoulou らが述べた(30)元の地中海食事スコアに適切に従うオリーブ油の代わりに、大部分の地中海食事順守スコアが MUFA : SFA(飽和脂肪酸)比を使用していることがおもな理由である。それにもかかわらずオリーブ油は、地中海食事と関連する健康的な有効性で重要な要因と提案されてきた(2、3)。

## 肥満、メタボリックシンドロームと糖尿病

### 肥満における地中海食事とオリーブ油

伝統的に、肥満を治療する栄養助言は動物脂肪、できれば全食事脂肪を避けて炭水化物で置換えるように強調してきた。食事中的 SFA エネルギー源を置換えるのに最善の栄養素は何、炭水化物か MUFA かという論議は Women's Health Initiative(女性健康率先)研究(31)で間接的に解決され、冠状動脈性心疾患に対して高炭水化物食事は予防作用がないと示された。それにもかかわらず「健康のために高炭水化物食事を推奨するときそれは通常高繊維食事であり、食物繊維摂取の増加は健康的な効能と常に関連する」ことを指摘する必要がある(32-35)。

十分な量のオリーブ油を摂取する地中海食事に住民が従っている地中海諸国での観察研究の結果で、この高脂肪、高 MUFA 食事パターンの順守は肥満率の低下と関連すると示される(36-38)。しかし、地中海食事の順守は腹部脂肪蓄積と逆の関連をするが BMI とは関連しないと、最近の EPIC 結果で示される(39)。オリーブ油の使用は体重増加と関連がないと、地中海地域のある国の追跡研究で示されている(40)。

肥満者の投与研究で、オリーブ油を含有して比較的高脂肪のエネルギー制限食は美味しさと順守が示されて、最初の体重減少と維持について伝統的な低脂肪食の効果的な代替であった(41)。その上 PREDIMED 研究で、3 ヶ月間に高 MUFA 食事で体重増加はないと示された(42)。食品の補償を伴うオリーブ油摂取の満腹効果が、肥満化作用がないことを説明するだろう。この点で、食事性オレイン酸の摂取で腸由来オレオイルエタノールアミンの代謝が可能になるという実験の証拠が最近提出された(43)。

### メタボリックシンドロームにおける地中海食事とオリーブ油

西欧型の食事はメタボリックシンドローム(メタボ)を促進するけれども、果物、野菜、穀物、魚、低脂肪乳製品が多い食事は予防作用があると、疫学研究が示している(44、45)。最近、地中海食事の高い順守はメタボの流行(46)および発生(47)の減少と関連すると、南欧住民の研究2件で示された。

現在までに4件の投与研究がメタボに対する食事パターンの影響を評価した(48-51)。これらの研究は、比較的低脂肪の地中海食事を実施する行動プログラム(48)、動物脂肪を制限した高野菜食事を含む徹底した生活様式介入(49)、DASH食事(50)、およびパルミチン酸オリーブ油またはナッツを加えた地中海食事2種類(51)を用いて標準の助言と比較した。全ての研究において、メタボ流行の減少が介入群で示された。

EPICからの最近のデータで(39)地中海食事の順守向上によりウエスト周囲が短くなると示され、メタボに対する有効性が裏付けられた。過体重のインスリン抵抗性患者における最近の研究で、低脂肪食事と比較して高パルミチン酸オリーブ油食事は、総体重に影響なく体脂肪の皮下から内臓脂肪組織への再分配を防止すると示される(52)。

### 糖尿病における地中海食事とオリーブ油

糖尿病はメタボを持続する患者にしばしば起こる転帰なので、地中海食事が糖尿病の発症も予防すると考えるのはもっともである(53)。南欧コホートによる2件の追跡研究で、地中海食事の順守向上により糖尿病の発症率が低くなると、元々健康な人々(54)および心筋梗塞の生存者(55)で示された。

飽和脂肪酸(SFA)が高い食事はインスリン感受性と血中脂質の両方を損なうが、SFAを炭水化物または1価不飽和脂肪酸(MUFA)で置換えるとこの異常が元に戻る(56)。高SFA食事と比較してオリーブ油由来のMUFAを含有する食事後に、食後の高脂血症およびグルコース恒常性も改善される(57, 58)。Pizarra横断研究における食事および膜の脂肪酸とインスリン分泌との関連の検討において(59)、オリーブ油由来の食事性MUFAおよび多価不飽和脂肪酸(PUFA)はβ-細胞機能の可変性に寄与すると示された。

糖尿病食事においてSFAから置換えるエネルギー源として何が最良の栄養素か、炭水化物かMUFAかという問題が熱心に論議された。1980年代から多くの投与研究が、健康な被験者におけるインスリン感受性および糖尿病患者における血糖と脂質のコントロールで、等エネルギーの高炭水化物と高MUFAの食事の影響を比較した(60, 61)。Gragのメタ解析は(60)高MUFA食事を支持した。

Rosが論評した(61)複数研究は自然の食品と主なMUFA源のオリーブ油によって外来患者で実施された；両方の食事で同程度の血糖コントロールがもたらされるが、結論であった。それにもかかわらず、高MUFA食事は糖尿病と関連する動脈硬化促進性の変化〔脂質異常症、食後の高脂血症、小LDL、リポタンパク酸化、炎症、血栓症、および内皮異常〕に良い影響を示した(61)。

特に関心があるのは、Espositoらの研究(48)およびPREDIMED研究(42)における、メタボ患者の軽度全身性炎症を改善する高オリーブ油地中海食事の能力であった。

## 心臓血管系疾患の危険因子 (risk factors)

我々の最初の報告では(3)、地中海食事のとの関連でバ-ジソリーブ油の心臓血管系に対する有効性を強調した。それから、バ-ジソリーブ油が多い地中海食事の心臓血管系に対する有効性に関するそれ以上の証拠が発表された(Table 3)。HDL : コレステロール比の上昇、バ-ジソリーブ油の抗高血圧作用の追加証拠(42)、そして健常者と高コレステロール血症者の両方における食後の血栓状況の改善が報告された(62、63)。食後の状況で SFA は血管の反応性を損なうが、バ-ジソリーブ油の摂取は内皮機能を保護する(64)。

バ-ジソリーブ油が心臓血管系リスクに対して有効性を発揮する提案メカニズムを(65、66)最近の研究が補強している：(1) 総と LDL コレステロールの低下および HDL コレステロールとの比の上昇による脂質組成の改善(42、67、68)；(2) LDL の酸化され易さの減少および血管酸化障害の改善(17、42)；(3) 内皮機能の改善(17、64)；(4) 血圧調節の改善(69、70)；および(5)恒常性の良い変化(18、19、62)。

上述の影響の大部分は、核因子カッパ-B(NF- B)などの共通な上位の調節によって相互に接続している。高 SFA 食後に NF- B が一時的に活性化されて、炎症、酸化、および血栓形成のマーカ-の食後増加に先行するが、バ-ジソリーブ油含有食では起こらない(71)。その上、西欧食事と比較して高バ-ジソリーブ油地中海食事の摂取後に、単核細胞中の NF- B はあまり活性化されない(72)。

バ-ジソリーブ油をラットに与えた最近の実験で、トリオレインおよびオレイン酸は 3 回の介入で同様な血圧低下作用を示したが、オレイン酸類似物のステアリン酸とエライジン酸にはこの作用がなかった(73)。この観察結果は、オリーブ油の有効性は主にその MUFA 含量と関連するとの仮説と同意見であるが(74)、微量成分の有効性の証拠もある。

バ-ジソリーブ油のトリテルペン化合物は、ヒト血管の平滑筋細胞でプロスタサイクリン合成の促進を通じて抗炎症作用を示した(75)。スクワレンもアテローム性動脈硬化を促進させた動物モデルで、抗炎症性分子として期待できる性質を示した(76)。特に、バ-ジソリーブ油のフェノール化合物のオレオカンタールがシクロオキシゲナーゼ-1 と-2 の阻害による強い抗炎症性を示した(77)。高フェノール化合物バ-ジソリーブ油の有効性に関する証拠が増えるのに伴い(12、15-23)、心臓血管系に対するバ-ジソリーブ油の有効性はその成分つまり MUFA および微量の極性と非極性の化合物の組合せた性質が原因であると、これらのデータが強く示唆している。

## 酸化、加齢および認識低下

人間の平均寿命の延長が国民の健康問題なのは、冠状動脈性心疾患、脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病などの加齢に伴う疾患を進行させる年齢に到達する人の数が上昇するためである。

### 酸化

大部分の加齢に伴う疾患は、酸化ストレスによって引き起こされ持続する軽度の炎症と関連する。酸化の増加と加齢に伴う疾患との間の関連は、食事の抗酸化物含量の増加は慢性疾患の低い発症率と関連したとの観察研究から推測された(78)。これに関して、伝統的に食事性オリーブ油の有効性は、リポタンパクと細胞膜に強化されて酸化障害から保護する高オレイン酸含量だけが原因とされた(79)。

しかし、 $\beta$ -ジノンオリーブ油は抗酸化性のある微量成分を含有し、フェノール化合物含量が異なるオリーブ油を比較する臨床試験で、添加した抗酸化物の影響が明らかとなった(5, 12, 70)。高 MUFA 膜は酸化反応に抵抗性で加齢細胞を保護すると、動物研究の限られた証拠が示唆している(80, 81)。ミトコンドリア構造、完全性および酸化に対する DNA の安定性も、ラットが高  $\beta$ -ジノンオリーブ油食事を摂取したときに高まった(81)。

### 加齢と平均寿命

典型的な地中海食の順守は低い死亡率および寿命の延長と関連すると、追跡研究で示された(82, 83)。Sofi らによる(20)追跡研究 12 件のメタ解析で、地中海食順守スコアの 2 点増加は健康状態の改善と関連すると、死亡率(9%)、心臓血管系疾患(9%)、癌(6%)の有意な低下、およびパーキンソン病とアルツハイマー病の発症率低下(13%)で示された。この有効性は非地中海住民でも明らかであった(20)。

### 認識障害、MUFA とオリーブ油

地中海食の重要な健康増進作用は、高齢者の認識状態に対して有効な可能性である。認知症の進行を発症前または初期の段階で抑える地中海食中の個々の成分または食品に、最近の研究は集中している(84)。血管系または神経変性が原因の認識障害は、心臓血管系疾患の危険因子を共有することが多い。食事習慣が血管疾患リスクに明らかに影響するので、認識障害に対する影響も予想できる。実際に、加齢関連の認識障害または認知症において食事脂肪酸が重要な役割を演じると、最近の研究が示唆している(85)。住民による ILSA 研究の参加者 704 人の解析で(86)、MUFA と PUFA の高い摂取量は 8.5 年間追跡で良い認識状態と関連した。

不飽和脂肪酸のこの予防作用は、神経膜の構造的完全性の維持およびシナプトゾーム膜流動性の強化の両方に対する影響が原因とされ、それによって神経伝達が調節される。ILSA で軽症の認識障害に注目した高齢者 278 人によるサブ研究

の結果から(22、87)、食事性脂肪酸は軽症の認識障害に関連しないが PUFA だけが有意でない傾向があると示された。逆に EPIC-ギリシャコホートの高齢参加者 732 人の最近の報告では(88)、有意でないが MUFA 摂取は良い認識機能と直接関連し、PUFA は逆の関連を示すと認められた。

オリーブ油摂取に関して、認識低下または認知症との特定な関連は公式に検討されていないと、強調すべきである。ギリシャの EPIC 研究(88)およびフランス南部高齢住民 8085 人の追跡研究で(89)、オリーブ油摂取と良い認知機能との有意でない傾向および認知症発症率の低下が、それぞれ報告された。

最近の報告で(90)、地中海食事の順守は認識低下を遅らせると示されているが、オリーブ油自体は順守スコア構成に使われる食品と考えられていなかった。他方で、地中海食事の順守はアルツハイマー病を予防すると示す米国住民コホートの報告が(91、92)ここで関係がないのは、米国版の地中海食事にオリーブ油が無いためである。

## 癌の予防と進行

ヒトの癌(特に乳癌、卵巣癌、前立腺癌、結直腸癌、上部消化器癌、気道癌)の約 80%は不健康な生活様式と関連した。住民が伝統的な地中海食事に従ってオリーブ油が主な脂肪源であるスペイン、ギリシャ、イタリアなどの諸国は、北欧、北米、オーストラリアよりも癌の発症率が低いという証拠を疫学研究は提出した(93-95)。解析研究の一部で不一致の結果が提出されているが、癌リスクの上昇と関連する総脂肪とリノール酸または SFA が多い食事とは異なり、オレイン酸およびオリーブ油は癌リスク(主に乳癌、結直腸癌、前立腺癌)の低下と関連すると、一般的に大部分の症例 - 対照研究とコホート研究は示している(96)。

2003 年 7 月までの観察研究のメタ解析では(97)、MUFA は乳癌リスクと有意な関連がなかった。それにもかかわらず、ヒトの細胞と実験モデルによる研究で、癌に対するパージンオリーブ油の予防作用の可能性が示される。つまり、臨床的および組織学的に悪性度の低い腫瘍で、癌の発生および進行に対するオリーブ油の好ましい影響に関する実験的な証拠がある(98、99)。

癌に対するこのような予防作用は複数メカニズムで介在され、それには細胞膜の組成と構造に関連する腫瘍細胞の変化、エイコサノイド生合成または細胞内信号伝達経路の変化、遺伝子発現の調節、細胞の酸化ストレスおよび DNA 損傷の減少、免疫系の調節および乳癌と前立腺癌などのホルモン依存性癌におけるホルモンバランスの調節がありうる(98、100-104)。

MUFA と微量生物活性成分とともに、パージンオリーブ油の摂取は n-6 対 n-3 系比が低い必須 PUFA の適切な摂取を保证する。両方の特徴が、乳癌と他の種類の癌のリスク低下に重要と考えられる(104)。Table 4 に MUFA および / またはオリーブ油の摂取と癌に関する科学的な証拠を要約する。



バージンオリーブ油の癌に対する有効性は、広範囲な細胞反応をもたらす全ての化合物の相乗効果が原因とみられ、それは癌予防で役割を演じ、すでに疾患が存在するなら生物学的な攻撃性を減らす。環境的要因として、バージンオリーブ油の推定癌予防作用は基本的な遺伝的背景に依存する。つまり、遺伝的および/または非遺伝的な変化を受けている癌細胞と正常細胞では、影響は異なるだろう。

適度なバージンオリーブ油摂取が癌に対して有効な可能性を、地中海食事および健康的な生活習慣の幅広い文脈に据えるべきである。

バージンオリーブ油の癌に対する予防作用は、人生の最初の十数年である思春期の前にその摂取が始まってその後継続するなら、さらに重要となるだろう。

## 謝 辞

CIBEROBN はスペインの ISC 財団と CEAS 財団のイニシアチブである。

## 引用文献

105 報告