

アラキドン酸補給の安全性に関する研究（厚生労働科学研究）

結果に対する行政対応の必要性について

1. 概要

平成 22 年、23 年度厚生労働科学研究において「アラキドン酸補給の安全性に関する研究」（研究代表者 浜崎智仁 富山大学和漢医薬学総合研究所教授（研究当時）以下「報告書」という。）を実施した。この研究においてアラキドン酸（以下「ARA」という。）は、「癌、炎症、自発運動上昇・運動機能低下など全てにわたって、促進的に作用する可能性が示された。動物実験で催奇形性という根本的な安全性の問題が認められ、この問題が解決しない限り、一般者への補給は勧められない。」と結論づけられている。

上記報告を踏まえ、ARA を含有する食品について行政対応の必要性について新開発食品評価調査会において審議を行い報告のとりまとめを依頼するものである。

なお、今回の新開発食品評価調査会においては、各研究の（１）、（７）、（８）及び（９）については、健康被害に関係する内容でないこと、また、n-3 系脂肪酸を欠乏させた動物での実験など通常の日本人の栄養状態では想定しにくいことなどから審議の対象とはしない。

2. ARA について

必須脂肪酸の一種であり、卵、肉、魚等動物性の食品に含まれている。人間の体内で必要量を合成することができず、食事から摂取する必要がある。通常の食事から 1 日平均約 150mg^(2,2,1) 摂取している。

安全性は、アラキドン酸含有トリグリセリドとして、米国およびカナダでは GRAS（一般的に安全と見なされた物質）、欧州（EU）では Novel Food に認定され、また、2007 年 7 月に開催された CODEX（国連の合同食品規格委員会）委員会総会では、ベビーミルク（調製粉乳）の規格において「DHA を配合する場合、同量以上の ARA の配合を推奨する」ことが合意されている。

現在、サプリメントとして流通している製品に使用しているアラキドン酸含有トリグリセリドは、微生物（*Mortierella alpina*）を使用した発酵法により培養し、乾燥、粉碎、遠心分離、濃縮、脱色、脱臭を経て生産されている。

当該製品は、ARA（20mg/粒）、DHA（50mg/粒）、EPA（約 16.7mg/粒）を配合した製品であり、一日摂取目安量として、6 粒（ARA として 120mg）と設定されている。

3. 各研究概要

(2) 脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) を用いるアラキドン酸の病態進行に対する影響の検討

【目的】

ARA投与が脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) における炎症性病態 (高血圧、血管傷害、脳出血等) を増悪するか否かを、医薬品非臨床試験ガイドラインに準じた13週間 (90日間) 反復投与毒性試験を実施して評価する。

【方法、結果、検討ポイント】

【ARA用量・投与期間】雌雄それぞれ32匹のSHRSPを1群8匹からなる4群に分け、0mg/kg、5mg/kg、35mg/kg、240mg/kgの4用量を13週間の反復経口投与 (雌雄各n=8)。

【評価項目】一般症状、体重、血圧、血液学、血液生化学的検査、器官重量、解剖所見及び病理組織観察結果

【結果】雌の240mg/kg用量で血液生化学検査のリン脂質濃度が低値を示した。その他、体重、血圧、血液学等検査で群間差は認められない。(詳細：別紙1参照)

【検討ポイント】

- ・血漿中リン脂質濃度への有意な影響を有害効果と考えた場合、有害効果が認められない量である35mg/kgを摂取するためには、1,750mg/50kgであり、通常の摂取量150mg/50kgの11.7倍となること、また、上記2. で記載したサプリメント (120mg/50kg) を追加で摂取した場合であっても約6.4倍程度の摂取が必要となることから、通常の食事で想定できる摂取量ではないと考えられる。
- ・日本人高齢者にARA油 (ARAとして720mg/日、食事からの摂取量の4~5倍程度) を4週間摂取させた論文^(3.2-1)で、血漿リン脂質の変動は認められていない。
- ・高度不飽和脂肪酸 (DHA^(3.2-2) やARA^(3.2-3,3.2-4) など) の摂取が血漿リン脂質を低下させることはよく知られている。

(3) アラキドン酸補給の炎症への影響の評価

【目的】

ARAの補給が、炎症性疾患に影響を与えるか否か調べることを目的とし、ARAを投与したラットに炎症性大腸炎を誘導するデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を経口投与し、誘導された大腸炎の程度や頻度等を評価した。また、DSSを投与しない群も設定し、正常動物への影響の有無を評価することも目的とした。

【方法、結果、検討ポイント】

【ARA等用量・投与期間】 雄Wistarラット60匹を1群10匹に分け、①DSS投与群：ARA 0mg/kg、5mg/kg、35mg/kg、240mg/kgの4用量群、
②DSS投与なし群：ARA0mg/kg、240mg/kgの2用量群の計6群に8週間の反復経口投与 (n=10)。

【評価項目】

症状観察、体重、摂餌量、摂水量、便性状、血液学的検査、血液生化学的検査、血漿中脂肪酸、病理学的検査、大腸重量、大腸粘膜におけるCD68※陽性細胞の発現、びらん面積の比較、MPO活性※※

※マクロファージの抗原。大腸組織のマクロファージの浸潤を評価するもの。

※※好中球に存在するタンパク質。炎症マーカーとして用いるもの。

【結果】

DSS投与の240mg/kg用量にて、大腸粘膜下組織の浮腫の増加、炎症性マーカーのMPO活性の上昇、マクロファージの浸潤促進が認められた。その他の用量、項目では、顕著な変化は認められない。

【検討ポイント】

- ・報告書に240mg/kg用量は、市販品の1日摂取目安量の50倍に相当する。また、ARA補給が炎症性大腸炎を顕著に促進する可能性は低いと考えられると考察されている。
- ・仮にARA補給が炎症性大腸炎を促進する可能性があると考えた場合、促進効果を認めない量である35mg/kgを摂取すると1,750mg/50kgとなり、通常の摂取量150mg/50kgの11.7倍となること、また、上記2. で記載したサプリメント(120mg/50kg)を追加で摂取した場合であっても約6.4倍程度の摂取が必要となることから通常の食事で想定できる摂取量ではないと考えられる。

(4) 胎仔期のアラキドン酸が乳癌発症に及ぼす影響

【目的】

ガンの発生・増殖・転移には脂肪の摂取量とともにその種類が影響する。n-6系不飽和脂肪酸であるARAについては疫学的にガンの発生と関連するという報告や高濃度で殺細胞効果ありとの報告もみられるが、詳細な検討は乏しい。一方ARAは母乳に含まれる必須脂肪酸で、胎児期から新生児期にかけて脳神経系・網膜組織に多い脂肪酸であり、ベビーミルクの規格においてARA配合が推奨されているが、新生児暴露によるガンの発生・増殖に関する報告はない。ARA補給が乳ガン細胞に及ぼす影響について細胞培養実験並びに動物発がん実験で検討し、ヒトへの外挿を考察した。

【方法、結果、検討ポイント】

- ①ヒト乳癌細胞株 KPL-1(エストロゲン受容体陽性)を24時間培養し、その後10、50、100、150、200 μ MのARA溶液を24、48、72時間連続暴露し、MTTアッセイ※を実施した。

※培養細胞の増殖率を確認するもの。

- ②BALB/c-nu/nu系雌マウスに 2.5×10^6 cells/animalのKPL-1ヒト乳癌細胞株を右腋窩乳腺組織内に移植し、10日後からARA10 μ Lを1日おきに原発腫瘍塊内に直接投与した。なお、対照群として、同様の乳癌細胞株を移植した動物に0.2%エタノールを投与した群を設定した。

各群の一般状態、生死確認、体重、触診、腫瘍サイズ、乳腺腫瘍塊の重量測定、乳腺腫瘍塊、所属リンパ節の病理組織学的検査、乳腺腫瘍のBrdU※陽性率、乳腺腫瘍のTUNEL※※陽性率を調査した。

※生体組織の細胞増殖(DNA合成能)を確認するもの。

※※アポトーシス細胞を検出、定量するもの。

- ③BALB/c-nu/nu系雌マウスに2週間ARA添加食(0.13% (306mg/kg) , 0.50% (1,070mg/kg) , 2.01% (4,033mg/kg))を摂食させ、 2.5×10^6 cells/animalのKPL-1ヒト乳癌細胞株を右腋窩乳腺組織内に移植した。対照群として、基礎食(ARA含有0.008% (18mg/kg))を摂食させた。35日後に全ての動物を解剖した(カッコ内の数字は実際の摂取量)。

各群の摂餌量、ARA摂取量及び上記②の項目を調査した。

- ④雌雄Lewis系ラットを購入後交配させ、交配期1週間、妊娠期3週間、授乳期3週間にARA添加食(0.13% (242.6mg/kg) , 0.50% (874.0mg/kg) , 2.01% (3,058.5mg/kg))を摂食させた(カッコ内の数字は実際の摂取量)。離乳以降実験終了までは、市販飼料を摂食させた。出生した雌の仔ラットの50日齢時に50mg/kg *N*-メチル-*N*-ニトロソ尿素(MNU)を単回腹腔内投与し、21週齢(MNU投与後14週)まで、各

群について、一般状態、生死確認、摂餌量、ARA 摂取量、体重、触診、乳腺腫瘍塊サイズ、乳腺肉眼観察、乳腺腫瘍塊の重量測定、乳腺組織、乳腺腫瘍塊の病理組織学的検査を調査した。

【結果】

- ①いずれの暴露時間においても、ARA200 μ M で MTT の低値傾向がみられた。
- ②両群とも調査項目に有意な差は認められなかった。
- ③腫瘍サイズ（体積、重量）及び乳腺腫瘍の BrdU 陽性率が、高用量群（2.01%（4,033mg/kg））で有意に増加した。その他の項目は、両群とも有意な差は認められなかった。
- ④両群とも調査項目に有意な差は認められなかった。

【検討ポイント】

- ・実験③で有意な差が生じた腫瘍サイズについては、高用量（2.01%（4,033mg/kg）体重 50kg 当たり 200 g 相当）での結果である。
- ・報告書で上記腫瘍サイズの有意差について、腫瘍細胞への直接的な作用というよりは、血管新生に対する作用など他の間接的なメカニズムが関与している可能性が記載されている。

【最大無毒性量と摂取量の比較】

- ・③実験の結果、ARA 添加食中用量の 0.50%（1,070mg/kg）を最大無毒性量とした場合、53,500mg/50kg であり、通常の摂取量 150mg/50kg の 356.6 倍となること、また、上記 2. で記載したサプリメント（120mg/50kg）を追加で摂取した場合であっても約 198.1 倍程度の摂取が必要となることから、通常の食事でも想定できる摂取量ではないと考えられる。

(5) アラキドン酸等の脂肪酸摂取がラット炎症病態やマウス眼組織の形成に及ぼす影響について (アラキドン酸等の脂肪酸摂取のラット炎症病態影響については、脂質メタボローム解析手法の確立、有効性の検証のため以下目的等は省略)

【目的】

ARA を過剰摂取すると、特定系統の雌性マウス胎仔において、ある程度の頻度で眼組織の発達異常が発生することが報告^(3.5-1)されている。これらマウス胎仔の眼組織における脂質分子の変動を詳細に解析することにより、ARA の過剰摂取が雌性マウス胎仔の眼組織の発達異常に及ぼす機構について検討した。

【方法、結果、検討ポイント】

【実験動物】 C57BL/6 系統雌雄マウス

【ARA 等用量・投与期間】 交配 2 週間前から①普通食、②普通食に ARA4%強化、③普通食に DHA4%強化、④普通食に ARA、DHA を両方 4%強化した食餌を投与した。

【評価項目】 各群マウス胎仔の眼組織のリン脂質を定量した。

【結果】 雌胎仔眼組織において、普通食に ARA4%強化した食餌を投与した場合にリゾリン脂質の含量が 5~9 倍高かったが、その他のリン脂質含量に大きな変化は認められない。また、その他の各群においても、リン脂質含量に大きな変化は認められない。

【検討ポイント】

- ・ ARA を強化した食餌を投与したマウスの実験で、眼の発達異常が報告^(3.5-1)されている。その際の ARA 投与量は 1 用量のみで 360mg/kg と仮定※できる。この報告で眼の発達異常が認められるのは、C57BL/6 系統雌マウスのみであり、同系雄マウス、C3H 系マウスでは異常は認められていない。※一般的にマウスは体重の 18%餌を摂取。その餌のうち 5%が脂質であり、脂質中の 4%がアラキドン酸。
- ・ ARA 油は、上記 2. に記載したとおり、安全性 (子宮内曝露を含むラット亜急性毒性試験^(3.2-3,4)やラット催奇形性試験^(3.5-2)で眼の異常がないことが確認されている。) が確認されている。
- ・ 報告書にリゾリン脂質の蓄積が眼の発生や形態形成と関わっていることが示唆されたと記載されている。
- ・ 報告書に ARA と DHA を添加することによりリゾリン脂質の蓄積が見られなくなった。したがって、DHA は ARA の効果を打ち消す作用を有していると考えられると記載されている。
- ・ 普通食に ARA4%強化した食餌について、ARA 投与量として 360mg/kg と仮定※した場合、18,000mg/50kg であり、通常の摂取量 150mg/50kg の 120.0 倍となること、また、上記 2. で記載したサプリメント (120mg/50kg) を追加で摂取した場合であっても約 66.6 倍程度の摂取が必要となることから、今回の実験と同様量の ARA を単独で摂取できる食品は現在のところ流通していない。※報告^(3.5-1)文献と同食餌

と仮定。

- ・上記2. のサプリメントはARAとDHA、EPAが配合されている。

(6) 発がんプロモーション過程への影響評価

【目的】

ARA 摂取の安全性については、単回投与試験、反復経口投与試験はあるものの発がん性についての検討は、*in vitro* 評価系において変異原性がないという報告があるのみで、動物を用いた発がん試験の報告はない。そこで ARA の発がん促進効果を評価する目的でラットを用いた中期多臓器発癌試験を実施した。

【方法、結果、検討ポイント】

【実験動物】 F344 系雄ラット

【ARA 等用量・投与期間】 F344 系雄ラット 100 匹を 1 群 20 匹の 5 群に分け、①4 群にイニシエーター※処置を行い、ARA 投与量が 0、60、250、1000mg/kg となるよう調整した食餌を 24 週間自由摂取させた。②1 群はイニシエーター処置を行わず、ARA 投与量が 1000mg/kg となるよう調整した食餌を 24 週間自由摂取させた。ARA の実際の摂取量は「①群」の低、中、高用量群でそれぞれ 70、292、1183mg/kg、「②群」で 1060mg/kg であった。

※N-diethylnitrosamine,N-methyl-N-nitrosourea,1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride,N-buthyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine,Dihydroxy-di-N-propylnitrosamine

【評価項目】 一般状態、体重、摂餌量、ARA 摂取量、血液学的検査、器官重量、剖検、組織学的検査を実施した。

【結果】 組織学的検査において、膀胱の乳頭腫が対照、低、中、高用量群でそれぞれ 1、3、5、7 例発生し、高用量群で有意差が認められ、用量とともに発生頻度も増加し、投与終了時生存例における発生頻度も高用量群で有意に高かった。(その他の結果については、別紙 2 参照)

【検討ポイント】

- ・発がんプロモーション作用を持つと仮定した場合、高用量群 (1,183mg/kg (体重 50kg 当たり 50g 以上に相当)) で有意差が認められている。
- ・ARA 油が発がんプロモーション作用を持たないこと及び膀胱における細胞増殖活性がないことがすでに論文報告されている⁽⁶⁾¹⁾。

【最大無毒性量と摂取量の比較】

- ・中容量の 292mg/kg を最大無毒性量とした場合、14,600mg/50kg であり、通常の摂取量 150mg/50kg の 97.3 倍となること、また、上記 2. で記載したサプリメント (120mg/50kg) を追加で摂取した場合であっても約 54.1 倍程度の摂取が必要となることから、通常の食事で想定できる摂取量ではないと考えられる。

その他の研究

(1) 我国の女子学生（大学生）、中高齢及び高齢者の食生活と血液中のアラキドン酸等多価不飽和脂肪酸の割合について

【目的】

我が国の女子学生、中高齢及び高齢者の食生活と血漿脂質中の多価不飽和脂肪酸の割合を明らかにし、血漿脂質中のARAの割合に及ぼす魚油摂取の影響について明らかにした。

(7) 「ラットの認知機能、網膜機能、免疫能、骨格筋に及ぼすアラキドン酸長期投与の影響に関する研究」

【目的】

魚油抜き飼料で2世代にわたり飼育した若齢ラットあるいは老齢ラットに13週間にわたりアラキドン酸（ARA）を長期投与（240mg/kgBW/day）し、1) 脳機能として空間認知機能、2) 網膜機能として網膜電図(ERG s)、3) 免疫能としてNK細胞活性、さらには4) 下腿骨格筋脂肪酸組成への影響を検討した。

(8) 老若マウスの脳機能に及ぼすアラキドン酸の比較検討

【目的】

n-3系脂肪酸欠乏（Def）ならびにn-3系脂肪酸正常（Adq）飼料で、飼育・繁殖した老齢（52週齢）と若齢（16週齢）マウスを用いて、ARAの長期投与における記憶学習並びに情動行動、運動協調性等の脳機能の影響を評価した。

(9) アラキドン酸補給の安全性に関する研究（疫学調査の部分）

【目的】

ARAは過剰にあることで炎症が進む可能性がある。炎症が強くなれば、顔面の皮膚にも影響が出る可能性がある。そこで、デジタルカメラにより顔面を撮影し、シワあるいはシミと血清中リン脂質の脂肪酸構成との関連を調べた。次にすでに終了している456名での疫学調査を再検討して、ARAがEPAあるいはDHAといかなる相関があるか検討した。

4. 摂取量の推計

ARA を含有する一般的食品の全卵で 150mg/100g である。(文部科学省食品成分データベース)

例えば、今回の実験のアラキドン酸容量 35mg/kg を全卵で摂取するためには、1,166g 摂取する必要がある。

なお、平成 22 年度国民健康・栄養調査によると卵類の摂取量は、34.8g/日である。

5. 各実験の ARA 用量比較 (ARA mg/kg) ((3) については、有意差のあった実験を抜粋)

別紙 3 参照

6. 研究結果を踏まえた行政対応

今回の報告書の研究で影響が認められたものは、ARA を高用量に投与した場合の結果である。

当該研究で影響が認められたと考えられる量を摂取しようとした場合、通常の食事 (150mg/50kg) からの摂取量と比較し、約 1.1~35.6 倍程度であり、また、上記 2. で記載したサプリメント (120mg/50kg) を追加で摂取した場合であっても約 6~19.8 倍程度の摂取が必要となる。

したがって、現在のところ、過剰摂取が想定される食品は市場に流通していないため、特段の対応は必要ないとする。

ただし、健康食品関係協会及び上記 2. サプリメント製造者に対し、ARA を単独で高用量に摂取した場合の結果として、報告書内容を情報提供する必要があると考える。

7. 引用文献

(2.2-1) (Tokudome Y et al., Eur J Epidemiol 2003;18:945-53, Kawabata et al., Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2011;84:131-7, 国立長寿医療センター 長期縦断疫学研究モノグラフ Blum R et al. Regul Toxicol Pharmacol. 2007;49(3):271-84.

(3.2-1) Kakutani S et al. Lipids Health Dis. 2011;10:241.

(3.2-2) Blum R et al. Regul Toxicol Pharmacol. 2007;49(3):271-84.

(3.2-3) Hempenius RA et al. Food Chem Toxicol. 2000;38(2-3):127-39.

(3.2-4) Lina BA et al. Food Chem Toxicol. 2006;44(3):326-35

(3.5-1) Maekawa M et al. Biochem Biophys Res Commun. 2010;402(2):431-7.

(3.5-2) Arterburn LM et al., Food Chem Toxicol 2000;38:763-71.

(3.6-1) Imai N et al. Food Chem Toxicol. 2012;50(8):2780-91

Table 8 Summary of the results

使用動物・系統		ラット, SHRSF, SPF		動物数 各群8匹							
投与経路		強制経口投与		対照		低用量		中用量		高用量	
		群 投与量(mg/kg) 性		0		5		35		240	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
死亡数		3	0	4	1	1	1	1	1	1	0
切迫屠殺数		0	0	0	0	0	0	0	0	1*	1*
生存数		5	8	4	7	7	7	7	7	6	7
生存率		62.5	100.0	50.0	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	75.0	87.5
体重				-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量				-	-	-	-	-	-	-	△ 8Wのみ
一般状態	トレイ上に出血あと(血しぶき)	2	1	1	0	2	0	2	0	2	0
	上半身や頭が不随意に動く	3	3	3	1	4	2	5	2	5	1
	易刺激性	5	6	6	2	5	2	7	2	7	4
	間代性痙攣	0	2	2	2	0	0	1	0	1	0
	腹臥位、自発運動低下	4	3	4	6	7	0	6	0	6	2
	立毛	5	4	3	6	7	0	4	0	4	2
	下腹部の尿汚れ	4	0	2	2	3	0	1	0	1	1
	削癢	2	2	2	3	1	0	4	0	4	0
	軟便/下痢	0	1	0	0	0	0	2	0	2	1
	排便量減少	4	3	4	4	6	2	5	5	4	4
血圧	投与4週目			-	-	-	-	-	-	-	-
	投与10週目			-	-	-	-	-	-	-	-
血液学検査				-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査	リン脂質濃度			-	-	-	-	-	-	-	▽
器官重量	解剖時体重			-	-	-	-	-	-	-	-
	副腎(相対重量、右側のみ)			-	-	-	▽	-	-	-	-
剖検所見	(生存例/死亡例)										
	脳										
	腹膜下出血	0/3	0/0	0/3	0/1	0/0	0/1	0/1	0/1	0/1	2/0
	出血、実質	2/2	1/0	1/0	1/0	3/0	1/1	3/0	1/1	3/0	0/0
	うっ血	0/2	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0
	シスト	1/0	1/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	浮腫	0/0	0/0	0/0	0/0	2/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	心臓										
	小型化	0/2	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	1/0	0/0
	硬い	0/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	1/0	1/0
	淡色部	1/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	2/0	0/0	2/0	0/0
	心尖部淡色	0/0	3/0	1/1	1/1	1/0	0/0	1/1	0/0	1/1	4/0
	腎臓										
	淡色部	4/0	3/0	1/0	3/0	7/0	2/0	4/0	4/0	3/0	3/0
	暗赤色、皮質	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	表面粗造	1/0	2/0	2/0	0/0	4/0	0/0	3/0	0/0	3/0	2/0
組織学所見	肝臓										
	小肉芽腫	(pos)	0	1	0	5△	0	3	0	0	2
	細動脈中膜肥厚	(pos)	5	8	1▽	7	6	5	5	5	7

△, 対照群に比べ有意な増加 (p<0.05)

▽, 対照群に比べ有意な減少 (p<0.05)

-, 変化なし 数値, 例数

*切迫屠殺動物の変化: 好中球↑、リンパ球↓、尿酸窒素↑、無機リン↑、AST↑、脾臓重量↓

Table 9 Incidence of primary tumors in the medium term multi-organ carcinogenesis study of arachidonic acid

	Effective cases				Terminal sacrifice			
	Control	Low AA	Medium AA	High AA	Control	Low AA	Medium AA	High AA
Tumor bearing animals	20 / 20 (100 %)	20 / 20 (100 %)	20 / 20 (100 %)	20 / 20 (100 %)	16 / 16 (100 %)	17 / 17 (100 %)	12 / 12 (100 %)	15 / 15 (100 %)
Benign	20 / 20 (100 %)	17 / 20 (85 %)	17 / 20 (85 %)	18 / 20 (90 %)	16 / 16 (100 %)	15 / 17 (88 %)	10 / 12 (83 %)	15 / 15 (100 %)
Malignant	18 / 20 (90 %)	13 / 20 (65 %)	16 / 20 (80 %)	18 / 20 (90 %)	15 / 16 (94 %)	10 / 17 (59 %)	10 / 12 (83 %)	14 / 15 (93 %)
(Hemopoietic system, thymus)								
Malignant lymphoma	2 / 20 (10 %)	1 / 20 (5 %)	2 / 20 (10 %)	4 / 20 (20 %)	1 / 16 (6 %)	1 / 17 (6 %)	0 / 13 (0 %)	2 / 15 (13 %)
Hyperplasia, lymphocyte	8 / 20 (40 %)	5 / 20 (25 %)	2 / 20 (10 %)	7 / 20 (35 %)	8 / 16 (50 %)	5 / 17 (29 %)	7 / 13 (54 %)	7 / 15 (47 %)
Tumor bearing animal	2 / 20 (10 %)	1 / 20 (5 %)	2 / 20 (10 %)	4 / 20 (20 %)	1 / 16 (6 %)	1 / 17 (6 %)	0 / 13 (0 %)	2 / 15 (13 %)
(Lung)								
Adenocarcinoma	2 / 20 (10 %)	1 / 20 (5 %)	1 / 20 (5 %)	2 / 20 (10 %)	2 / 16 (13 %)	1 / 17 (6 %)	1 / 13 (8 %)	1 / 15 (7 %)
Adenoma	9 / 20 (45 %)	9 / 20 (45 %)	3 / 20 (15 %)*	11 / 20 (55 %)	8 / 16 (50 %)	8 / 17 (47 %)	1 / 13 (8 %)*	10 / 15 (67 %)
Hyperplasia, alveolar/bronchiolar	19 / 20 (95 %)	10 / 20 (50 %)**	15 / 20 (75 %)	18 / 20 (90 %)	16 / 16 (100 %)	9 / 17 (53 %)**	11 / 13 (85 %)	15 / 15 (100 %)
Tumor bearing animal	9 / 20 (45 %)	10 / 20 (50 %)	4 / 20 (20 %)	13 / 20 (65 %)	8 / 16 (50 %)	9 / 17 (53 %)	2 / 13 (15 %)	11 / 15 (73 %)
(Thyroid gland)								
Adenocarcinoma, follicular cell	4 / 20 (20 %)	2 / 20 (10 %)	3 / 20 (15 %)	8 / 20 (40 %)	4 / 16 (25 %)	2 / 17 (12 %)	2 / 13 (15 %)	7 / 15 (47 %)
Adenoma, follicular cell	13 / 20 (65 %)	12 / 20 (60 %)	6 / 20 (30 %)*	9 / 20 (45 %)	11 / 16 (69 %)	11 / 17 (65 %)	5 / 13 (38 %)	6 / 15 (40 %)
Hyperplasia, follicular cell	14 / 20 (70 %)	8 / 20 (40 %)	9 / 20 (45 %)	19 / 20 (95 %)**	11 / 16 (69 %)	6 / 17 (35 %)	6 / 13 (46 %)	15 / 15 (100 %)*, #
Tumor bearing animal	14 / 20 (70 %)	14 / 20 (70 %)	9 / 20 (45 %)	17 / 20 (85 %)	12 / 16 (75 %)	13 / 17 (76 %)	7 / 13 (54 %)	13 / 15 (87 %)
(Kidney)								
Nephroblastoma	11 / 20 (55 %)	10 / 20 (50 %)	8 / 20 (40 %)	10 / 20 (50 %)	10 / 16 (63 %)	8 / 17 (47 %)	5 / 13 (38 %)	9 / 15 (60 %)
Papilloma, transitional cell	0 / 20 (0 %)	2 / 20 (10 %)	2 / 20 (10 %)	3 / 20 (15 %)	0 / 16 (0 %)	2 / 17 (12 %)	2 / 13 (15 %)	3 / 15 (20 %)#
Hyperplasia, transitional cell	5 / 20 (25 %)	4 / 20 (20 %)	3 / 20 (15 %)	9 / 20 (45 %)	3 / 16 (19 %)	4 / 17 (24 %)	2 / 13 (15 %)	6 / 15 (40 %)
Tumor bearing animal	12 / 20 (60 %)	12 / 20 (60 %)	9 / 20 (45 %)	11 / 20 (55 %)	11 / 16 (69 %)	10 / 17 (59 %)	6 / 13 (46 %)	10 / 15 (67 %)
(Urinary bladder)								
Papilloma	1 / 20 (5 %)	3 / 20 (15 %)	5 / 20 (25 %)	7 / 20 (35 %)*, ##	1 / 16 (6 %)	3 / 17 (18 %)	3 / 13 (23 %)	7 / 15 (47 %)**, ##
Hyperplasia, transitional cell	12 / 20 (60 %)	6 / 20 (30 %)	3 / 20 (15 %)	6 / 20 (30 %)	10 / 16 (63 %)	6 / 17 (35 %)	2 / 13 (15 %)	5 / 15 (33 %)
Tumor bearing animal	1 / 20 (5 %)	4 / 20 (20 %)	5 / 20 (25 %)	7 / 20 (35 %)*, #	1 / 16 (6 %)	4 / 17 (24 %)	3 / 13 (23 %)	7 / 15 (47 %)**, ##
(Small intestine)								
Adenocarcinoma	2 / 20 (10 %)	3 / 20 (15 %)	4 / 20 (20 %)	3 / 20 (15 %)	2 / 16 (13 %)	0 / 17 (0 %)	1 / 13 (8 %)	3 / 15 (20 %)
(Large intestine)								
Adenocarcinoma	4 / 20 (20 %)	3 / 20 (15 %)	5 / 20 (25 %)	4 / 20 (20 %)	4 / 16 (25 %)	3 / 17 (18 %)	4 / 13 (31 %)	4 / 15 (27 %)
Adenoma	2 / 20 (10 %)	2 / 20 (10 %)	1 / 20 (5 %)	0 / 20 (0 %)	2 / 16 (13 %)	2 / 17 (12 %)	1 / 13 (8 %)	0 / 15 (0 %)
Tumor bearing animal	6 / 20 (30 %)	5 / 20 (25 %)	7 / 20 (35 %)	5 / 20 (25 %)	6 / 16 (38 %)	5 / 17 (29 %)	5 / 13 (38 %)	5 / 15 (33 %)

*, p<0.05, **, p<0.01: significant difference from the control by Fisher's exact probability test.

#, p<0.05, ##, p<0.01: Cochran-Armitage trend test.

AA, arachidonic acid

各試験の用量比較(ARA mg/kg)

分担研究名	投与方法	対照	動物	ARAとしての用量(mg/kg)			暫定NOAEL (mg/kg)	通常の食事との比較 倍数(倍)(※※※)	通常の食事にサプリメントを加えた比較倍数 (倍)(※※※※)
				低	中	高			
(2)脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHRSP)を用いるアラキドン酸の病態進行に対する影響の検討	強制経口投与	記載なし	ラット(SHRSP)	5	35	*240	35	11.7	6.4
(3)ARA補給の炎症への影響の評価	強制経口投与	混合油(※)	ラット(Wistar)	5	35	*240	35	11.7	6.4
(4)胎仔期のARAが乳癌発症に及ぼす影響 実験③ARAのヒト乳癌細胞株移植動物での腫瘍増殖に対する影響(食餌暴露)	混餌投与	混合油(※)	ヌードマウス	306	1070	*4033	1070	356.7	198.1
(5)アラキドン酸等の脂肪酸摂取がマウス眼組織形成に及ぼす影響について	混餌投与	記載なし	マウス(C57BL/6)	360程度(※※)			-	120	66.6
(6)発癌プロモーション過程への影響評価	混餌投与	混合油(※)	ラット(F344)	70	292	*1183	292	97.3	54.0

(※)混合油=牛脂:大豆油:菜種油=2:1:1

(*)有意差のあった用量

(※※)体重の約18%の重さの飼料をマウスが摂取したと仮定した場合(「実験動物 取り扱いと実験手技」(株式会社南山堂)より)

(※※※)通常の食事からの日本人1日平均ARA摂取量を150 mg/日、体重50 kgとした場合の暫定NOAELとの比較倍数

(※※※※)※※※にサプリメントからの摂取量(120 mg/日、体重50 kgの場合)を加えた場合(270 mg/日、体重50 kgの場合)の暫定NOAELとの比較倍数

参考データ(ARA mg/kg)

情報	投与方法	対照	ヒト or 動物	ARAとしての用量(mg/kg)			NOAEL
				低	中	高	
中期多臓器発がん性試験論文 (3.6-1)	混餌投与	大豆油	ラット(F344)雄	257	509	1037	>1037 (a)
			ラット(F344)雌	305	602	1223	>1223 (a)
ラット二世世代亜急性毒性試験論文 (3.2-4)	混餌投与	コーン油	ラット(Wistar)	125	374	1287	>1287 (b)
ラット催奇形性試験論文 (3.5-2)	強制経口投与	紅花油	ラット(SD)	-	514	1285	>1285 (c)
C57BL/6・C3Hマウス眼の試験の論文 (3.5-1)	混餌投与	記載なし	マウス (C57BL/6, C3H)	360程度			- (d)
日本人の食事からの1日平均ARA摂取量	食事	-	日本人	3			(e)

(a) ARA油摂取量に、油中のARA組成(42.0%)を掛けた数値

(b) ARA油摂取量(F0, gestation period females)に、油中のARA組成(41.5%)を掛けた数値 (c) 体重50 kgの場合

(c) ARA油摂取量に、油中のARA組成(51.4%)を掛けた数値

(d) 体重の約18%の重さの飼料をマウスが摂取したと仮定した場合(「実験動物 取り扱いと実験手技」(株式会社南山堂)より)

(e) 日本人の1日平均ARA摂取量を150 mg/日、体重50 kgの場合

5/18/03

CARDIOVASCULAR EPIDEMIOLOGY

Seasonal variation in consumption and plasma concentrations of fatty acids in Japanese female dietitians

Yuko Tokudome¹, Kiyonori Kuriki², Nahomi Imaeda³, Masato Ikeda⁴, Teruo Nagaya², Nakako Fujiwara⁵, Juichi Sato⁶, Chiho Goto¹, Shogo Kikuchi⁷, Shinzo Maki⁸ & Shinkan Tokudome²

¹Nagoya-bunri University, Inazawa; ²Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Mizuho-ku, Nagoya; ³Nagoya City School of Nutrition, Mizuho-ku, Nagoya; ⁴University of Occupational and Environmental Health, Yahatanishi-ku, Kitakyushu; ⁵Nagoya City University School of Nursing, Mizuho-ku, Nagoya; ⁶Nagoya University Hospital, Showa-ku, Nagoya; ⁷Aichi Medical University, Nagakute-cho, Aichi-gun; ⁸The Aichi Prefectural Dietetic Association, Kita-ku, Nagoya, Japan

Accepted in revised form 5 February 2003

Abstract. *Objective:* To study seasonal variation in intake and plasma concentrations of fatty acids (FAs) in Japanese female dietitians. *Subjects and methods:* We assessed consumption of FAs based on four season 7 consecutive day weighed diet records from 71 Japanese female dietitians in 1996-1997. Using overnight fasting venous blood, plasma concentrations of FAs were analyzed by gas chromatography. Seasonal variation in consumption and plasma concentrations was examined by ANOVA for repeated values, followed by Tukey's multiple *t*-test. We calculated Spearman's partial rank correlation coefficients (CCs) between intake and plasma concentrations of FAs. Furthermore, we computed inter-seasonal Spearman's partial rank CCs for consumption and plasma concentrations of FAs. *Results:* Statistically significant seasonal differences were observed in consump-

tion for most FAs, except for myristic acid, monounsaturated FAs, oleic acid, n-6 polyunsaturated FAs (PUFAs), linoleic acid, γ -linolenic acid, α -linolenic acid, PUFAs/saturated FAs, and n-6 PUFAs/n-3 PUFAs, and for most plasma concentrations, except for stearic acid, γ -linolenic acid, n-3 PUFAs, α -linolenic acid, eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and n-3 highly unsaturated FAs (HUFAs). However, statistically significant Spearman's partial rank CCs between intake and plasma concentrations were observed for EPA, DHA, n-3 HUFAs, n-6 PUFAs/n-3 PUFAs and n-6 PUFAs/n-3 HUFAs for almost all seasons. *Conclusions:* Seasonal variation exists in consumption and plasma concentrations of FAs, so that this should be taken into account in epidemiological analyses, including case-control and cohort studies.

Key words: Consumption, Fatty acids, Japanese female dietitians, Plasma concentrations, Seasonal variation

Introduction

In Japan, over the last half century, intake of fat, fatty acids (FAs) and cholesterol have gradually but steadily been increasing along with Americanization of dietary habit [1-4]. Not only elevation but also imbalance in consumption of animal fats and vegetable oils has become particularly prevalent and intake of fish/marine foods has been decreasing, especially in the younger generation. Concordantly, incidence and mortality rates for diabetes mellitus, chronic heart disease, cerebral embolisms and cancers, including those of the colon, breast, prostate, endometrium and ovary, have been increasing [5, 6]. However, relations between fats/oils intake and fat-related diseases are not necessarily consistent [7, 8]. They seemed thanks to the fact that assessment of fats/oils consumption is not always precise, due not only to variation in food intake but also to rather

inexact ascertainment by 24-hour recall, diet records, replicate food methods and food frequency questionnaires. We earlier reported daily, weekly, seasonal, within- and between-individual variation in consumption of energy and 30 nutrients, relative contributions of their variance to total variance and minimal days required to estimate a person's nutrient intake based on four season 7 consecutive day weighed diet records (WDRs) from 80 female dietitians in 1996-1997 in the Japanese Dietitians' Epidemiologic (JADE) Study [9, 10]. Many reports have focused on the relative validity of consumption data not only of cholesterol vs. plasma/serum [11] but also of FAs vs. plasma/serum [11-19], red blood cells [14, 20, 21] and adipose tissue [19, 22-25]. For cholesterol, articles have appeared reporting seasonal variation in intake and plasma concentrations [26-30]. However, few attempts have been made to determine whether this is also the case for FAs