

項目	内容
名称	n-3系不飽和脂肪酸 [英]N-3 unsaturated fatty acid [学名]-
概要	<p>n-3系不飽和脂肪酸は、<math>\omega</math>-3系とも呼ばれ、カルボキシル基 (-COOH) から見て最後に位置する二重結合が、分子の最後のメチル基 (CH<sub>3</sub>) 末端から3番目の炭素原子にある脂肪酸のことを表す。ヒトではn-3位の不飽和化酵素が存在しないためn-3系不飽和脂肪酸は生合成出来ない。必須脂肪酸である<math>\alpha</math>-リノレン酸を元に、EPA、DHAを生合成することができるが、広義ではDHA、EPAも必須脂肪酸に含まれる。<math>\alpha</math>-リノレン酸およびDHA、EPA、魚油の機能については各項目を参照。n-3系脂肪酸は、青魚やクジラなど、海で生活する動物の脂肪に多く含まれる。脂質異常症や血栓症によいとされ、n-6系脂肪酸との比率が重要とも言われる。</p>
法規・制度	<p>■ <b>食薬区分</b>  「専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料) 」にも「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質 (原材料) 」にも該当しない。  ・ <math>\alpha</math>-リノレン酸、DHA、EPA：「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質 (原材料)」に該当する。</p> <p>■ <b>栄養機能食品</b>  <a href="#">「栄養機能食品」</a>の対象成分である (下限値：0.6 g、上限値：2.0 g) 。</p>
成分の特性・品質	
主な成分・性質	-
分析法	-

**<血中脂質>****メタ分析**

・2012年5月までを対象に7つのデータベースで検索できた無作為化比較試験7報について検討したメタ分析において、脂質異常症のHIV感染患者によるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、TG、TCの低下と関連が認められた ([PMID:22701607](#))。

**RCT**

【特定保健用食品】中性脂肪が高めの成人48名(日本)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、DHA 860.2 mg+EPA 203.7 mg+リノール酸 84.3 mg (DHA高量群：16名、平均40±3歳)または、DHA 431.5 mg+EPA 107.9 mg+リノール酸 187.1 mg (DHA低量群：17名、平均42±2歳)含有魚肉ソーセージ1本/日を4週間摂取させたところ、プラセボ群(DHA 47.9 mg+EPA 12.2 mg+リノール酸 196.9 mg)に比較し、DHA高量群でのみ血中脂質(TG)の低下が認められた。一方、いずれの群でも血中脂質(TC、LDL-C、HDL-C、遊離脂肪酸)に影響は認められなかった(2005017142)。

・慢性腎臓病患者85名(平均56.5±1.4歳、試験群43名、オーストラリア)を対象とした、二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸4 g/日を単独もしくはコエンザイムQ10 200 mg/日と併用で8週間摂取させたところ、心拍、血圧、血中脂質(TG)が低下した。一方、コレステロール値、インスリン濃度に影響は認められなかった ([PMID:19705518](#))。

・血液透析患者34名(試験群17名、平均50±18歳、イラン)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸2,080 mg/日を10週間摂取させたところ、血清TGの減少が認められたが、TC、LDL-C、HDL-C、LP(a)の濃度や、その他血液検査値(ヘモグロビン、ヘマトクリット、RBC、MCV、MCH、MCHC)に影響は認められなかった ([PMID:21859401](#))。

・高トリグリセリド血症患者19名(平均56.4±2.7歳、アメリカ)を対象とした二重盲検クロスオーバー無作為化比較試験において、n-3系不飽和脂肪酸エチルエステル4 g/日を6週間摂取させたところ、空腹時および食後のTGの低下が認められたが、膵β細胞機能の低下(Disposition index)も認められた ([PMID:21775113](#))。

・多嚢胞性卵巣症候群で過体重または肥満の女性61名(試験群30名、平均27.3±4.27歳、イラン)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸カプセル1 g (EPA 180 mg+DHA 120 mg含有)×4個/日を8週間摂取させたところ、血清中のアディポネクチンの増加、血糖値、インスリン濃度、HOMA-IR、TC、LDL-Cの低下が認められたが、高感度CRPに影響は認められなかった ([PMID:23017309](#))。

・肥満男性22名(試験群10名、平均51±3歳、オーストラリア)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸エチルエステル3.2 g/日を6週間摂取させたところ、VLDL-TGの肝臓からの分泌量および血漿濃度が低下したが異化率に影響は認められなかった ([PMID:23356247](#))。

・高トリグリセリド血症で心血管疾患リスクの高い患者646名(アメリカ)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、生活習慣改善指導とスタチン治療に加えて、遊離型のn-3系不飽和脂肪酸2g/日(215名、平均60.9±10.0歳)または4 g/日(216名、平均60.1±9.2歳)を6週間摂取させたところ、non-HDL-C、TC、VLDL-C、TGの低下が認められ、4 g/日摂取群においてのみ、TC/HDL-C比、ApoA1、ApoBの低下も認められた ([PMID:23998969](#))。

・軽度の高トリグリセリド血症患者47名(ドイツ)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸0.8 g/日(17名、平均61.59±11.85歳)または3 g/日(16名、平均61.82±7.13歳)を10週間摂取させたところ、いずれの群ともHDL-Cの上昇が認められたが、その他の血中脂質(TC、LDL-C、LDL-C/HDL-C比、TG、LP(a))、炎症マーカー(CRP、IL-2、IFN-γ、

TNF- $\alpha$ ) に影響は認められなかった ([PMID:23332800](#))。

・虚血性心疾患の男性42名 (試験群21名、平均54.86 $\pm$ 6.05歳、イラン) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸600 mg (DHA 240 mg + EPA 360 mg)  $\times$ 2回/日を8週間摂取させたところ、LDL-C、高感度CRPの低下が認められた。一方、体重、BMI、ウエスト径、ヒップ径、ウエスト/ヒップ比、体脂肪量、空腹時血糖値、インスリン濃度、TC、HDL-C、TGに影響は認められなかった ([PMID:28826313](#))。

・高トリグリセリド血症患者201名 (試験群97名、平均59.7 $\pm$ 10.8歳、韓国) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、ロスバスタチンとともに、n-3系不飽和脂肪酸4 g/日 (DHA 1,520 mg/日、EPA 1,840 mg/日含有) を8週間摂取させたところ、ロスバスタチン単独服用と比較して、TG、non-HDL-C、TC、VLDL-C、ApoA、ApoBの低下量の増大が認められた ([PMID:29223557](#))。

・腹部肥満の高血圧患者108名 (中国) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、魚油カプセル1 g (EPA 300 mg、DHA 200 mg含有)  $\times$ 4回/日 (35名、平均55.09 $\pm$ 7.47歳) またはアマニ油カプセル1 g ( $\alpha$ -リノレン酸630 mg含有)  $\times$ 4回/日 (39名、平均56.68 $\pm$ 7.83歳) を12週間摂取させたところ、いずれの群でも血中脂質 (non-HDL-C) の低下が認められ、魚油群では血中脂質 (LDL-C、ApoB、ApoA1/ApoB比)、腹囲の低下が認められた。一方、いずれの群も糖代謝マーカー (血糖、インスリン、HOMA-IR)、BMI、ウエストヒップ比には影響が認められず、魚油群では心血管代謝リスクスコアの上昇が認められた ([PMID:30839013](#))。

#### その他

・高トリグリセリド血症の23名 (平均52歳、ギリシャ) を対象に、n-3系不飽和脂肪酸5 mL (EPA 751 mg、DHA 527 mg含有) を24週間摂取させたところ、摂取前と比較してTG、TC、LDL-C、AST、ALT、 $\gamma$ -GTPが減少したという予備的な報告がある ([PMID:15333967](#))。

#### <心血管疾患>

・n-3系不飽和脂肪酸の摂取と心血管疾患の発症や死亡率との関連についての報告があるが、現時点ではポジティブな (有効性があるとする) 結果とネガティブな (有効性がないとする) 結果の両方が存在している。個々の情報は以下の通り。

#### «心血管疾患および死亡率等との関連が示唆されたという報告»

##### メタ分析

・2013年8月までを対象に、5つのデータベースで検索できた無作為化比較試験8報について検討したメタ分析において、心臓外科手術患者における不飽和脂肪酸 (n-3系不飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、魚油) の摂取は、術後心房細動の発生リスク (8報) 低下、入院期間 (3報) 短縮と関連が認められた ([PMID:24556447](#))。

・2010年9月までを対象に4つのデータベースで検索できた無作為化比較試験10報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は、動脈硬化の指標 (PWV、動脈コンプライアンス) の改善と関連が認められた ([PMID:22005318](#))。

。

・1966年から1999年までを対象に、4つのデータベースで検索できた無作為化比較試験11報について検討したメタアナリシスにおいて、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は、非致死的心筋梗塞のリスクおよび全死亡率を20%減少させた ([PMID:11893369](#))。

・1965年から2003年までを対象に、4つのデータベースで検索できた無作為化比較試験97報 (うちn-3系不飽和脂肪酸に関するものは14報) について検討したシステマティックレビューにおいて、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は全死亡率を23%、心血管死を32%減少した ([PMID:15824290](#))。

## RCT

・48～56歳の男女(各100名、日本)を対象とした無作為化比較試験において、血清中のn-3系多価不飽和脂肪酸濃度(PUFA)およびPUFA/飽和脂肪酸比が高い程、虚血性心疾患の発症率が低かった([PMID:7919085](#))。

・経皮経管冠動脈形成術(PTCA)を行う患者339名(イタリア)を対象とした二重盲検比較試験において、n-3系脂肪酸のカプセル6g/日(EPA 3g、DHA 2.1g含有)をPTCA施術前後1ヶ月、半量で術後6ヶ月まで摂取したところ、わずかではあるが再狭窄率を減少した([PMID:12075272](#))。

・慢性心不全患者6975名(平均67歳、試験群3,494名、イタリア)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸1g/日を平均3.9年間摂取させたところ、全死亡率、心血管疾患による死亡と入院リスクがわずかに低下した([PMID:18757090](#))。

### 「心血管疾患および死亡率等への影響は限定的であったという報告」

#### メタ分析

・2013年5月までを対象に3つのデータベースで検索できた無作為化比較試験14報について検討したメタ分析において、冠動脈疾患患者によるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、心臓疾患による死亡率(10報)、心臓疾患による突然死(5報)、全死亡率(9報)の低下と関連が認められたが、主要心血管疾患イベント(10報)のリスクとの関連は認められなかった([PMID:24472636](#))。

・2013年3月までを対象に3つのデータベースで検索できた二重盲検無作為化プラセボ対照試験11報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取(1g/日以上で一年以上)は、心臓疾患による死亡率(8報)、突然死(5報)、心筋梗塞(9報)のリスク低下と関連が認められたが、脳卒中(5報)のリスク、全死亡率(9報)との関連は認められなかった([PMID:23958480](#))。

・2012年11月までを対象に2つのデータベースで検索できた前向き研究8報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取量が多いと女性でのみ全脳卒中(4報)、虚血性脳卒中(3報)、出血性脳卒中(3報)リスクがわずかに低下したが、全体(8報)との関連は認められなかった([PMID:23179632](#))。

・2012年1月までを対象に5つのデータベースで検索できた無作為化比較試験11報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は、開心術後の心房細動発生率(6報)の低下と関連が認められたが、再発率(5報)との関連は認められなかった([PMID:22681963](#))。

・2012年1月までを対象に4つのデータベースで検索できた無作為化比較試験6報について検討したメタ分析において、電氣的除細動を受けた患者によるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、心房細動の再発率との関連は認められなかったが、除細動の4週間以上前から摂取していた場合でのみ再発率の抑制が認められたが、試験によるばらつきが大きかった([PMID:22989818](#))。

・2011年3月までを対象に3つのデータベースで検索できた無作為化比較試験20報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は、血管疾患による死亡リスク(13報)の低減と関連が認められたが、総心血管イベント(12報)、総死亡(16報)、冠動脈イベント(10報)、脳血管イベント(7報)、出血性脳卒中(3報)、虚血性脳卒中(3報)、血管再生術(8報)、突然死(8報)、非血管疾患による死亡(5報)、不整脈(5報)、心疾患による入院(3報)のリスクとの関連は認められず、有害事象リスク(13報)が高かった([PMID:23110790](#))。

## RCT

・糖尿病患者15,480名(試験群7,740名、平均63.3±9.2歳、イギリス)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸840mg(EPA 460mg+DHA 380mg含有)/日を平均7.4年間摂取させたところ、血管障害による死亡率の低下が認められた。一方、総主要血管イベント、心筋梗塞、脳卒中、一

過性脳虚血発作、血管死、がんの発症リスク、血管再開通術受療率、総死亡率に影響は認められなかった ([PMID:30146932](#))。

・急性心筋梗塞4-8日後の患者300名(試験群115名、平均64.4歳、ノルウェー)を対象に、1日4gのカプセル(EPA:DHA=1:2、850~882mg含有)を12~24ヶ月摂取させたところ、心疾患の発症、TCに影響は認められなかったが、HDL-Cは上昇、TGは減少した ([PMID:11451717](#))。

・心筋梗塞の既往歴があり治療中の患者4,837名(60~80歳、試験群3,601名、オランダ)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、マーガリンとしてEPA 226 mg/日+DHA 150 mg/日もしくは $\alpha$ -リノレン酸1.9 g/日、または併用にて40ヶ月間摂取させたところ、心血管イベント発生率 ([PMID:20929341](#))、抑うつ症状や楽観主義傾向 ([PMID:22030221](#))に影響は認められなかった。二次解析において、スタチン(脂質異常症治療薬)服用の有無別に解析した場合、いずれにおいても心血管イベント発生率に影響は認められなかった ([PMID:22301766](#))。心血管疾患を有する2,911名(60~80歳、試験群2,172名、オランダ)を対象とした場合、認知機能の低下に影響は認められなかった ([PMID:21967845](#))。糖尿病患者1,014名(60~80歳、試験群765名、オランダ)を対象とした場合、併用群でのみ心室性不整脈リスク低減と影響が認められた ([PMID:22110169](#))。

・心筋梗塞、不安定狭心症、虚血性脳卒中のいずれかの既往歴がある2,501名(男性60.9 $\pm$ 8.8歳、女性63.2 $\pm$ 9.7歳、試験群1,875名、フランス)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、ビタミンB群(5-メチルテトラヒドロ葉酸560 $\mu$ g/日、ビタミンB6 3 mg/日、ビタミンB12 20 $\mu$ g/日)とn-3系不飽和脂肪酸600 mg/日(EPA:DHA=2:1)のどちらか、または両者を平均4.7年間摂取させたところ、主要心血管イベントのリスク ([PMID:21115589](#))、血圧 ([PMID:21801476](#))に影響は認められず、男性のn-3系不飽和脂肪酸摂取群でのみ抑うつ症状の増加が認められた ([PMID:22648722](#))。また、そのうち、1,748名(平均61.0 $\pm$ 8.8歳、試験群1,323名、フランス)を対象として認知機能を検討したところ、影響は認められなかった ([PMID:21593490](#))。また、2,029名(平均61.2 $\pm$ 8.8歳、試験群1,513名、フランス)を対象とした3.1 $\pm$ 0.4年摂取で、健康関連QOL(SF-36スコア)を検討したところ、ビタミンB群摂取群で精神問題に起因する活動制限が増加し、心筋梗塞既往者においては、n-3系不飽和脂肪酸摂取群で活力の低下が認められた ([PMID:24465438](#))。また、冠動脈心疾患の既往歴がある1,863名のみを対象とした4.2 $\pm$ 1.0年間の調査では、ビタミンB群摂取群で冠動脈再建のリスク増加が認められた ([PMID:22365647](#))。

#### 「心血管疾患および死亡率等と関連が認められなかったという報告」

##### メタ分析

・2016年8月までを対象に、3つのデータベースで検索できた無作為化比較試験9報について検討したメタ分析において、治療中の心不全患者におけるn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取は、BNPまたはNT-proBNP(4報)、ノルエピネフリン(3報)の血中濃度低下と関連が認められたが、左室駆出率(7報)、Tei index(心機能指標)(2報)、VO<sub>2</sub>max(2報)との関連は認められなかった ([PMID:28042816](#))。

・2013年12月までを対象に、5つのデータベースで検索できた無作為化比較試験5報(検索条件:期間 $\geq$ 12週)について検討したメタ分析において、40歳以上の末梢動脈疾患患者によるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、主要心血管イベント全体(2報)、心筋梗塞(2報)、心血管死(2報)、脳卒中(1報)、狭心症(1報)、血管再生術(2報)、切断手術(1報)のリスク、および無痛歩行距離(4報)、最大歩行距離(1報)との関連は認められなかった ([PMID:24885361](#))。

・2013年6月までを対象に3つのデータベースで検索できた質の高い無作為化プラセボ対照試験19報について検討したメタ分析において、糖代謝異常の患者によるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、TG低下(12報)と関連が認められたが、その他の心血

管疾患リスク要因 (TC (13報)、LDL-C (13報)、HDL-C (12報)、空腹時血糖値 (12報)、HbA1c (11報)、血圧 (4報)、心拍数 (2報)、FMD (2報))、心血管死 (2報)、主要心血管イベント (2報)、全死亡 (2報) リスクとの関連は認められなかった ([PMID:24342751](#))。

・2012年9月までを対象に4つのデータベースで検索できた前向きコホート試験26報と無作為化比較試験12報について検討したメタ分析において、魚の摂取 (21報) は脳血管疾患リスク低下と関連が認められたが、n-3系不飽和脂肪酸の食事 (10報) またはサプリメント (12報) からの摂取や血中濃度 (4報) は脳血管疾患リスクとの関連は認められなかった ([PMID:23112118](#))。

・2012年8月までを対象に3つのデータベースで検索できた無作為化比較試験20報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は、全死亡率 (17報)、心血管疾患による死亡率 (13報)、突然死による死亡率 (7報)、心筋梗塞発症率 (13報)、脳卒中発症率 (9報) との関連は認められなかった ([PMID:22968891](#))。

・2011年8月までを対象に3つのデータベースで検索できたコホート試験7報、無作為化比較試験11報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸または魚/魚油の摂取は心房細動の発症リスクとの関連は認められなかった ([PMID:22661621](#))。

・2011年4月までを対象に3つのデータベースで検索できた二重盲検無作為化プラセボ対照試験14報について検討したメタ分析において、心血管疾患既往歴のある人によるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、心血管イベント、心臓性急死、心筋梗塞、うっ血性心不全、一過性脳虚血発作、脳卒中の再発リスクや全死亡率との関連は認められなかった ([PMID:22493407](#))。

・2011年1月までを対象に4つのデータベースで検索できた無作為化比較試験4報について検討したメタ分析において、心臓手術を受けた患者によるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、術後の心房細動発生リスクとの関連は認められなかった ([PMID:22086523](#))。

・2010年12月までを対象に3つのデータベースで検索できた、心血管疾患患者を対象とした無作為化比較試験10報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の6ヶ月以上の摂取は、現行ガイドラインに従った治療を受けている場合、心臓突然死やその他の心臓に起因する死、全死亡率との関連は認められなかった ([PMID:21626218](#))。

・2010年11月までを対象に3つのデータベースで検索できた無作為化比較試験10報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は、心房細動の予防との関連は認められなかった ([PMID:21478384](#))。

・2008年9月までを対象に3つのデータベースで検索できた心血管疾患リスクの高い人を対象とした無作為化比較試験29報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は、全死亡率および冠動脈再狭窄リスクとの関連は認められなかった ([PMID:20525225](#))。

・2つのデータベースで検索できた無作為化比較試験9報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は、心臓突然死または心室性不整脈の発症リスクとの関連は認められなかった ([PMID:23714269](#))。

## RCT

・冠動脈バイパス術を受けようとする患者103名 (試験群52名、平均64歳、イギリス) を対象とした無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸2 g/日を手術前に平均16.5日間摂取させたところ、術後5日間以内の心房細動発生率に影響は認められなかった ([PMID:20042769](#))。

・心血管疾患の既往歴はないが高リスクグループである高齢男性563名 (64~76歳、試験群282名、ノルウェー) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸を2.4 g/日、3年間摂取させたところ、心血管疾患発症

リスクに影響は認められなかった ([PMID:20389249](#))。

・心房細動(発作性と持続性)の患者663名(60.5±12.84歳、試験群322名、アメリカ)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸8 g/日を1週間、その後4 g/日を24週間摂取させ、6ヶ月間追跡調査したところ、心房細動の再発リスクに影響は認められなかった ([PMID:21078810](#))。

・持続性心房細動の患者204名(平均69.3歳、試験群104名、イタリア)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸を、電気的除細動を受ける1週間前から3 g/日、受けた後6ヶ月間は2 g/日、摂取させたところ、心房細動の再発リスクに影響は認められなかった ([PMID:21059740](#))。

・心血管疾患のある透析患者137名(試験群67名、平均64±11歳、デンマーク)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸1.7 g/日を3ヶ月間摂取させたところ、補正QT間隔に影響は認められなかった ([PMID:21791142](#))。

・HIV-1感染者の男性35名(試験群18名、平均51歳、アメリカ)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸エチルエステル1 g×2回/日を24週間摂取させたところ、血管内皮機能(FMD)、sTNFR-I以外の炎症マーカー(VCAM-1、ICAM-1、hs-CRP、IL-6、sTNFR-II、Dダイマー、フィブリノーゲン)、糖代謝マーカー(血糖、インスリン、HOMA-IR)、血中脂質(コレステロール、TG)に影響は認められなかった ([PMID:21870979](#))。

・心血管疾患リスクが高く、2型糖尿病患者または2型糖尿病リスクの高い成人12,536名(試験群6,281名、平均63.5±7.8歳、40ヶ国)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、糖尿病の治療とともに、n-3系不飽和脂肪酸エチルエステル1 g/日(EPA 465 mg、DHA 375 mg/日含有)を6.2年(中央値)摂取させたところ、心血管イベントによる死亡率、不整脈による死亡率、全死亡率、主要血管イベント発生率、血圧に影響は認められなかった ([PMID:22686415](#))。また、同試験の11,685名(試験群5,855名、平均63.34±7.72歳)を対象とした認知機能検査結果(MMSE)、3,392名(試験群1,699名、平均62.69±7.60歳)を対象とした精神運動機能検査(DSST)にも影響は認められなかった ([PMID:24898834](#))。

・冠状動脈バイパス術を受ける患者243名(試験群120名、平均63.4±9.5歳、アメリカ)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸2 g×2回/日を手術2~3日前から術後最長14日目まで摂取させたところ、心房細動発症率に影響は認められなかった ([PMID:23130134](#))。

・心房細動の患者586名(試験群289名、平均66.3±12.0歳、アルゼンチン)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸1 g/日を12ヶ月間摂取させたところ、心房細動の再発率や、総死亡、非致死心筋梗塞・脳卒中、塞栓症、心不全の発症、重度出血の統合イベント発生率に影響は認められなかった ([PMID:23265344](#))。

・複数の心血管危険因子を持つ成人、またはアテローム硬化症の患者12,505名(試験群6,239名、平均63.9±9.3歳、イタリア)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸1 g/日を5年間摂取させたところ、心血管疾患、心筋梗塞、脳卒中の発症およびこれらに起因する死亡リスクに影響は認められなかった ([PMID:23656645](#))。

・糖代謝異常があり、心血管疾患もしくはそのリスクがみられる男女1,144名(試験群585名、平均63.0±7.8歳、7ヶ国)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、インスリン療法または標準的治療法による血糖コントロールとともに、n-3系不飽和脂肪酸1 g/日(EPA 465 mg+DHA 375 mg含有)を6.2年間(中央値)摂取させたところ、総頸動脈および分岐部の最大CIMT(頸動脈内膜中膜厚)、血圧、心拍数、血中脂質(TC、LDL-C、HDL-C、TG)、糖代謝(HbA1c、空腹時血糖値)に影響は認められなかった ([PMID:23564916](#))。

## <血圧>

・n-3系不飽和脂肪酸の摂取と血圧について検討した報告があり、個々の情報は下記のようになっている。

### RCT

・心臓移植を受けた患者28名(試験群14名、平均29±2歳、ノルウェー)を対象とした無作為化比較試験において、脂肪酸(EPA 46.5%、DHA 37.8%含有)を4 g/日、術後4日から6ヶ月まで摂取させたところ、シクロスポリン(免疫抑制剤)誘発性高血圧を抑制し、血清TGを低下させた([PMID:9137231](#))。

・1~12年前に心臓移植をした高血圧患者45名(試験群21名、平均57±2歳、ノルウェー)を対象とした無作為化比較試験において、n-3系不飽和脂肪酸(EPA 46.5%、DHA 37.8%含有)を4 g/日、12ヶ月摂取させたところ、体血管抵抗の上昇に伴う最高・最低血圧の上昇、血清クレアチニン値の上昇、糸球体濾過率の低下を抑制し、血清TGを減少させた([PMID:11207085](#))。

・糖尿病を併発していない軽度の本態性高血圧(最低血圧:95~104 mmHg)および正常血圧の男性各16名(31~57歳、イタリア)を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、n-3系多価不飽和脂肪酸エチルエステルを4 g(EPA 2.04 g、DHA 1.4 g含有)/日、4ヶ月摂取させたところ、高血圧患者でのみ摂取前と比較して最高・最低血圧が低下したという予備的な報告がある([PMID:9733153](#))。

・健康な成人310名(45~70歳、試験群239名、イギリス)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系長鎖不飽和脂肪酸を0.45 g/日、またはその2倍量、4倍量、12ヶ月間摂取させたところ、血管内皮機能(FMD)や動脈壁の硬化、血圧に影響は認められなかった([PMID:21865334](#))。

・高血圧患者126名(中国)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、魚油カプセル1 g(EPA 300 mg、DHA 200 mg含有)×4回/日(41名、平均55.30±7.87歳)またはアマニ油カプセル1 g(α-リノレン酸630 mg含有)×4回/日(42名、平均56.52±8.00歳)を90日間摂取させたところ、魚油群では収縮期血圧、平均動脈圧、血中アンジオテンシンIIの低下が認められたが、アマニ油群では影響は認められなかった。また、いずれの群でも拡張期血圧、脈圧、血中一酸化窒素に影響は認められなかった([PMID:30511840](#))。

### その他

・血液透析患者24名(平均64.7歳、イタリア)を対象とした単盲検前向きコホート研究において、n-3系多価不飽和脂肪酸を1日2 g(EPA 900 mg、DHA 150 mg含有)、4ヶ月間摂取させたところ、血中脂質濃度に変化は認められなかったが、血圧の低下がみられた([PMID:18264942](#))。

## <その他>

### メタ分析

・2013年6月までを対象に3つのデータベースで検索できた無作為化比較試験32報について検討したメタ分析において、血中アディポネクチン濃度は、総脂肪摂取量には影響を受けず(12報)、n-3系不飽和脂肪酸摂取量が多いと増加し(13報)、共役リノール酸摂取量が多いと低下が認められたが(7報)、いずれも試験によるばらつきが大きかった([PMID:25192422](#))。

・2011年8月までを対象に3つのデータベースで検索できた無作為化プラセボ対照試験16報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は、血管内皮機能(FMD)の上昇と関連が認められたが、内皮非依存性拡張反応(EIV)との関連は認められなかった([PMID:22317966](#))。

・2011年6月までを対象に3つのデータベースで検索できた無作為化比較試験15報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は、血小板のADP刺激による凝集能(9報)やVerifyNow(R)システムで評価した凝集能(2報)の低下



と関連が認められたが、コラーゲン刺激 (9報)、アラキドン酸刺激 (4報) による凝集能との関連は認められなかった ([PMID:23153623](#))。

## RCT

・過体重の若者57名 (試験群30名、平均21.4±2.9歳、アメリカ) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸を1.7 g/日、4週間摂取させたところ、大動脈収縮期血圧、収縮期血圧、中心脈波速度、脈波増大係数、血中脂質 (LDL-C、HDL-C、TG)、炎症マーカー (TNF-α、IL-6、CRP) に影響は認められなかった ([PMID:23565815](#))。

・末期腎臓不全患者166名 (試験群84名、平均65.9±11歳、デンマーク) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸1.7 g/日を3ヶ月間摂取させたところ、血漿中ホモシステイン濃度に影響は認められなかった ([PMID:20851307](#))。

・冠動脈疾患のある末期腎臓病患者206名 (試験群103名、平均66±11歳、デンマーク) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸 (高トリグリセリド血症治療薬) 1.7 g/日を3ヶ月間摂取させたところ、血漿中の非対称性ジメチルアルギニン (ADMA) や、対称性ジメチルアルギニン (SDMA)、L-アルギニン濃度に影響は認められなかった ([PMID:20349405](#))。

・経皮的冠動脈形成術を受け、標準的な薬物治療中の患者54名 (試験群30名、平均62.2±9.8歳、ポーランド) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸1 g/日を1ヶ月間摂取させたところ、フィブリンクロット特性の変化やトロンビン生成の減少などの抗血栓性が認められ ([PMID:21617138](#))、このうち48名 (試験群28名、平均62.5±10.0歳) を対象とした2次解析において、血漿アディポネクチンの増加、レプチンの減少、アディポネクチン/レプチン比の上昇が認められたが、レジスチンの値に影響は認められなかった

([PMID:23584593](#))。

・健康な成人60名 (試験群40名、平均38~39歳、デンマーク) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸6.6 g/日または2.0 g/日を12週間摂取させたところ、血漿中酸化ストレスマーカー (ミエロペルオキシダーゼ) に影響は認められなかった ([PMID:20196964](#))。

・健康な喫煙者20名 (平均27.63±2.65歳、ギリシャ) を対象とした二重盲検クロスオーバー無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸2 g/日を12週間摂取させたところ、喫煙後の血管内皮機能 (FMD)、PWV、脈波増大係数 (AIX) の改善が認められたが、内皮非依存性拡張反応に影響は認められなかった

([PMID:22100606](#))。

・メタボリックシンドロームの成人29名 (平均44±12歳、ギリシャ) を対象とした二重盲検クロスオーバー無作為化プラセボ対照試験において、n-3系多価不飽和脂肪酸2 g/日を12週間摂取させたところ、血管内皮機能 (FMD) とPWVの改善および血清中IL-6濃度の低下が認められたが、血清中PAI-1濃度が増加した

([PMID:24401211](#))。

## 消化系・肝臓

### メタ分析

・2018年5月までを対象に6つのデータベースで検索できた無作為化比較試験18報について検討したメタ分析において、NAFLD患者によるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、肝臓脂肪量 (7報)、ALT (14報)、AST (12報)、γ-GTP (8報)、TG値 (16報)、HOMA-IR (8報)、空腹時血糖値 (8報) の改善と関連が認められたが、肝臓脂肪、ALT、AST、TGは試験によるばらつきが大きかった。一方、他の血中脂質濃度 (TC (15報)、HDL-C (11報)、LDL-C (9報))、インスリン濃度 (7報)、BMI (9報)、ウエスト径 (5報)、収縮期血圧 (2報)、拡張期血圧 (3報) との関連は認められなかった ([PMID:30212963](#))。

・2010年11月までを対象に10個のデータベースで検索できた臨床試験9報について

検討したメタ分析において、NAFLD患者によるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、肝臓脂肪、ASTの低下と関連が認められたが、試験によるばらつきが大きかった ([PMID:22023985](#))。

・2008年7月までを対象に6つのデータベースで検索できた無作為化比較試験9報について検討したシステマティック・レビューおよびメタ分析において、魚油もしくはn-3系不飽和脂肪酸の6ヶ月以上の摂取は、クローン病の再発リスクをわずかに減少させたが試験の質にばらつきが大きく、潰瘍性大腸炎の再発リスクには影響を与えず、下痢や上部消化管症状の有害事象リスクが認められた ([PMID:20564531](#))。

#### RCT

・寛解期のクローン病患者363名(試験群183名、平均40.5±15.2歳、カナダ)および375名(試験群187名、38.5±13.8歳)を対象とした2つの二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系遊離脂肪酸(EPA 50~60%、DHA 15~25%含有)を4 g/日、52週もしくは58週間摂取させたところ、再発防止に影響は認められなかった ([PMID:18398081](#))。

糖尿病・  
内分泌

#### メタ分析

・2015年6月までを対象に5つのデータベースで検索できた無作為化比較試験26報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は女性のみを対象とした試験(4報)においてはインスリン抵抗性の改善と関連が認められたが、男性のみを対象とした試験(2報)または全体(26報)との関連は認められなかった ([PMID:27680989](#))。

・2013年5月までを対象に3つのデータベースで検索できた前向きコホート研究11報について検討したメタ分析において、油の多い魚の摂取量(4報)が多いと2型糖尿病のリスク低減と関連が認められたが、魚介類全般の摂取量(10報)やn-3系不飽和脂肪酸の摂取量(6報)との関連は認められなかった ([PMID:24089611](#))。

・2011年6月までを対象に4つのデータベースで検索できたコホート研究16報について検討したメタ分析において、魚や魚介類の摂取や、EPA+DHAの摂取、 $\alpha$ -リノレン酸の摂取は2型糖尿病の発症リスクと関連が認められなかったが、試験によるばらつきが大きかった ([PMID:22591895](#))。

・2010年10月までを対象に4つのデータベースで検索できた無作為化比較試験11報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取はインスリン感受性との関連は認められなかった ([PMID:21959352](#))。

#### RCT

・多嚢胞性卵巣症候群の肥満女性61名(試験群30名、平均27.33±4.27歳、イラン)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸4 g/日を8週間摂取させたところ、血糖値、インスリン濃度、HOMA-IRの低下が認められたが、ビスファチン濃度、体重、BMI、腹囲、ウエスト/ヒップ比に影響は認められなかった ([PMID:23529993](#))。

・肥満の成人60名(試験群31名、平均34.24±1.33歳、イラン)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸1,000 mg(EPA 180 mg+DHA 120 mg含有)を2回/日、4週間摂取させたところ、血漿中サイロキシン(T4)濃度の増加が認められたが他の甲状腺ホルモン(T3、TSH)濃度に影響は認められなかった ([PMID:23825994](#))。

生殖・泌尿器

#### メタ分析

・2020年6月までを対象に4つのデータベースで検索できた無作為化比較試験31報について検討したメタ分析において、妊娠中のn-3系不飽和脂肪酸サプリメントの摂取は、早産リスク低下と関連が認められた ([PMID:34069867](#))。

・2014年12月までを対象に8つのデータベースで検索できた無作為化プラセボ対照試験2報について検討したメタ分析において、早産経験のある妊婦によるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、在胎期間の延長および出生体重の増加(各2報)と関連が認められたが、早産の再発リスク(2報)、脳室内出血、壊死性腸炎、敗血症発症リスクお

よび新生児集中治療室入室率、週産期死亡率 (各1報) との関連は認められなかった ([PMID:25757636](#))。

・2014年8月までを対象に7つのデータベースで検索できた無作為化比較試験9報について検討したメタ分析において、妊娠中のn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、早産リスク (7報)、周産期死亡リスク (5報) との関連は認められなかった ([PMID:25730231](#))。

・2009年までを対象に3つのデータベースで検索できた無作為化比較試験3報について検討したメタ分析において、妊娠中のn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、早産リスクの低減と出生時体重の増加との関連が認められた ([PMID:21535434](#))。

#### RCT

・更年期の女性355名 (試験群177名、平均54.39±3.55歳、アメリカ) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸1.8 g/日を12週間摂取させたところ、ホットフラッシュの頻度、自覚症状、睡眠、抑うつ、不安の評価に影響は認められなかった ([PMID:23982113](#))。

#### その他

・抗リン脂質症候群の妊婦22名 (22~40歳、イタリア) を対象とした臨床試験において、不飽和脂肪酸 (EPAおよびDHA 5.1 g/日含有) を出産まで摂取させたところ、反復流産を防ぎ、出生率を上昇させたという予備的な報告がある ([PMID:8305926](#))。

### 脳・神経・ 感覚器

#### <片頭痛>

##### メタ分析

・2016年8月までを対象に3つのデータベースで検索できた無作為化プラセボ対照試験5報について検討したメタ分析において、自閉症スペクトラムの子どもによるn-3系不飽和脂肪酸サプリメントの摂取は、Aberrant Behavior Checklist (異常行動チェックリスト) の保護者による評価 (2報) において5項目中1項目 (無気力) で関連が認められたが、指導医による評価、Clinical Global Impression Improvement Scales (臨床全般印象改善尺度)、Social Responsiveness Scale (対人応答性尺度) との関連は認められず、問題行動の指標であるBehavior Assessment System for Childrenの保護者による評価において1項目 (外向性) (2報) の悪化と関連が認められた ([PMID: 28077731](#))。

#### RCT

・最低1年以上、頻繁に片頭痛が起こる青年男女23名 (平均15歳、アメリカ) を対象とした二重盲検クロスオーバー無作為化比較試験においてn-3系不飽和脂肪酸2 g/日 (1 g中にEPA 378 mg、DHA 249 mg、トコフェロール 2 mg含有) を2ヶ月間摂取させたが、片頭痛の頻度および症状に影響は認められなかった ([PMID:12127385](#))。

・片頭痛の患者196名 (試験群100名、平均39.3±11.9歳、フランス) を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、n-3系不飽和脂肪酸 (EPA 18%、DHA 12%含有) を6 g/日、16週間摂取させたが、平均発作回数、発作の強さ、持続時間、鎮痛薬の使用に対する影響は認められなかった ([PMID:11737007](#))。

#### <小児の脳・神経>

##### メタ分析

・2014年9月までを対象に3つのデータベースで検索できた二重盲検無作為化プラセボ対照試験10報について検討したメタ分析において、小児から成人までの注意欠如・多動症患者におけるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、親による症状の評価 (情緒不安定5報、反抗的行為8報、問題行動2報、攻撃性2報) および教師による評価 (情緒不安定3報、反抗的行為6報) との関連は認められなかった ([PMID:26551407](#))。

・2014年5月までを対象に、3つのデータベースで検索できた無作為化プラセボ対照試験7報 (検索条件：期間≥3ヶ月) について検討したメタ分析において、乳児にお

けるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、MDI (4報)、PDI (4報)、言語・運動・認知機能 (各5報) 向上と関連が認められた ([PMID:25411277](#))。

・2012年8月までを対象に6つのデータベースで検索できた無作為化比較試験11報について検討したメタ分析において、妊娠中および授乳中のn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、こどもの認識、視覚機能の発達と関連が認められなかったが、いずれも試験の質が低く、偏りが大きかった ([PMID:23364006](#))。

・2010年12月までを対象に1つのデータベースで検索できた無作為化プラセボ対照試験10報について検討したメタ分析において、注意欠如・多動症の子どもにおけるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は症状のわずかな改善と関連が認められた ([PMID:21961774](#))。

## RCT

・読み書きの能力に障害がある児童患者33名 (8~12歳、試験群17名、イギリス) を対象とした二重盲検無作為化試験において、高度不飽和脂肪酸 (1日あたりEPA 186 mg、DHA 480 mg、 $\gamma$ -リノレン酸 96 mgなどを含有) を12週間摂取させたところ、認知的問題指標と行動的問題指標が改善されたという予備的な報告がある ([PMID:11817499](#)) が、この現象についてはさらなる検証が必要である。

・注意欠如・多動症の子ども200名 (6~13歳、試験群137名、イスラエル) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、ホスファチジルセリン300 mg/日とEPA+DHA 120 mg/日を15週間摂取させたところ、症状の評価 (CRS-T、CRS-P、CHQ) 20項目中2項目でのみ改善が認められた ([PMID:21807480](#))。

・注意欠如・多動症の子ども69名 (平均8.7歳 $\pm$ 1.7歳、試験群36名、イラン) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、メチルフェニデート (うつ病治療薬) による治療とともにn-3系不飽和脂肪酸2,000 mg/日を8週間摂取させたところ、ADHD評価指標 (ADHD-RS) に影響は認められなかった ([PMID:24379840](#))。

・注意欠如・多動症の子ども95名 (試験群46名、平均8.90 $\pm$ 1.48歳、ドイツ) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸720 mg/日 (EPA 600 mg + DHA 120 mg) とビタミンE 15 mg/日を16週間摂取させたところ、作業記憶機能の向上が認められたが、その他の認識機能、親や教師による症状の評価に影響は認められなかった ([PMID:24958525](#))。

・トゥレット症候群の子ども33名 (試験群17名、平均11.9 $\pm$ 3.6歳、アメリカ) を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、n-3系不飽和脂肪酸平均4,074 mg/日を20週間摂取させたところ、チック症状評価 (YGTSS) の主要項目 (YGTSS-tic) や、強迫観念・強迫行為の評価 (Y-BOCS) に影響は認められなかった ([PMID:22585765](#))。

・自閉症スペクトラム障害の小児57名 (試験群29名、平均88.2 $\pm$ 12.3ヶ月齢、アメリカ) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸1.3 g/日 (EPA 700 mg + DHA 460 mg含有) を6週間摂取させたところ、異常行動チェックリスト (ABC-H) の評価に影響は認められなかった ([PMID:24839884](#))。

。

## <躁うつ>

・躁うつとの関連を検討した報告があり、個々の情報は下記のようにになっている。

## メタ分析

・2016年11月までを対象に3つのデータベースで検索できた無作為化比較試験7報について検討したメタ分析において、健康な妊婦におけるn-3系不飽和脂肪酸サプリメントの摂取は、産後うつ病の発症リスクとの関連は認められなかった ([PMID:32898343](#))。

・2015年12月までを対象に4つのデータベースで検索できた二重盲検無作為化比較試験8報について検討したメタ分析において、うつ病治療に対する補助的なn-3系不

飽和脂肪酸の摂取はうつ症状の改善と関連が認められたが、試験によるばらつきが大きかった ([PMID:27113121](#))。

・2013年8月までを対象に4つのデータベースで検索できた無作為化比較試験19報について検討したメタ分析において、大うつ病もしくはうつ病患者によるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は症状の診断基準 (DSM-defined) を改善した ([PMID:24805797](#))。

・2010年9月までを対象に4つのデータベースで検索できた無作為化比較試験6報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の4週間以上の摂取は、双極性障害のうつ症状の改善と関連が認められたが、躁症状との関連は認められなかった ([PMID:21903025](#))。

・2010年5月までを対象に1つのデータベースで検索できた無作為化プラセボ対照13報について検討したメタ分析において、大うつ病患者によるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、うつ症状との関連は認められなかった ([PMID:21931319](#))。

・2009年12月までを対象に7つのデータベースで検索できた無作為化プラセボ対照試験7報について検討したメタ分析において、EPA、DHA、魚油の4週間以上の摂取は、周産期のうつ症状との関連は認められなかった ([PMID:21078211](#))。

## RCT

・躁うつ病患者30名(試験群14名、平均41.4±6.8歳、アメリカ)を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、n-3系不飽和脂肪酸カプセル (EPA 6.2 g、DHA 3.4 gに相当) を4ヶ月摂取させたところ、うつ症状の改善および寛解期の延長が認められた ([PMID:10232294](#)) が、躁症状に影響は認められなかった ([PMID:10232294](#)) ([PMID:10891047](#))。ただし、これらの現象についてはさらなる検証が必要。

・大うつ病患者22名 (試験群12名、平均35.2±11.6歳、台湾) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸を6.6 g/日 (EPA 4.4 g、DHA 2.2 g含有)、8週間摂取させたところ、ハミルトンうつ病評価尺度の改善が認められた ([PMID:12888186](#))。

・うつ症状のある冠動脈心疾患患者122名 (試験群62名、平均58.1±9.4歳、アメリカ) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、セルトラリン (うつ病治療薬) 50 mg/日と共にn-3系脂肪酸エチルエステル2 g/日を10日間摂取させたところ、抑うつ症状の評価 (ベック抑うつ評価尺度、ハミルトンうつ病評価尺度) に影響は認められなかった ([PMID:19843899](#))。

・うつ病の既往歴がある成人71名 (試験群36名、平均25.8±11.8歳、オランダ) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸2.3 g/日 (EPA 1.74 g、DHA 0.25 g含有) を4週間摂取させたところ、気分や抑うつ症状、記憶、認識、反応などに関する評価27項目中8項目のみで改善が認められた ([PMID:22004690](#))。

## その他

・大うつ病入院患者34名および健康な人14名 (ベルギー) を対象とした調査において、大うつ病患者においては、血漿中の $\alpha$ -リノレン酸、EPAおよび総n-3系脂肪酸が低く、n-6/n-3比が高いこと、血清中亜鉛とn-6/n-3比には逆相関があること、うつ病治療に脂肪酸は効果がないことが示唆されている ([PMID:10333380](#))。

・55歳以上 (オランダ) を対象とした疫学調査において、うつ病患者106名、うつ症状患者115名、対照群461名について調査したところ、うつ病患者は血漿中のアラキドン酸が高値、DHAが低値、n-6 : n-3比が高いことが示され、脂質組成とうつ病に相関がある可能性が示唆された ([PMID:12816769](#))。

## <成人の認知機能>

### メタ分析

・2014年11月までを対象に、3つのデータベースで検索できた二重盲検無作為化プ

ラセボ対照試験24報について検討したメタ分析において、学齢期～成人(4～60歳)におけるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、認知機能(9種)の評価との関連は認められなかった([PMID:26040902](#))。

・2014年5月までを対象に、3つのデータベースで検索できた無作為化プラセボ対照試験15報(検索条件:期間≥3ヶ月)について検討したメタ分析において、小児～成人におけるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、認知機能との関連は認められなかった([PMID:25411277](#))。

・2014年5月までを対象に、3つのデータベースで検索できた無作為化プラセボ対照試験12報(検索条件:期間≥3ヶ月)について検討したメタ分析において、高齢者におけるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、attention領域(3報)の認知機能向上と関連が認められたが、その他の領域、ミニメンタルステート(6報)、アルツハイマー病評価スケール(3報)との関連は認められなかった([PMID:25411277](#))。

・2011年9月までを対象に6つのデータベースで検索できた二重盲検無作為化プラセボ対照試験10報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は、認知症を伴わない認知障害患者(CIND)において即時記憶でのみわずかな向上が認められたが、それ以外の認知機能に影響は認められず、健康な人またはアルツハイマー病患者との関連は認められなかった([PMID:22305186](#))。

・2011年9月までを対象に3つのデータベースで検索できた無作為化比較試験12報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸摂取は、認知機能の変化との関連は認められなかった。サブグループ解析では、n-3系不飽和脂肪酸摂取が低用量(1.73 g/日以下)の場合、認知機能低下の抑制が認められた。一方、1.73 g/日を超えて摂取した場合、認知機能の変化との関連は認められなかった([PMID:25278774](#))。

・2003年～2013年6月までを対象に4つのデータベースで検索できた無作為化比較試験(検索条件:期間≥3ヶ月、年齢>40歳)24報について検索したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸やビタミンB群(葉酸、ビタミンB12、ビタミンB6)の摂取は、MMSE認知テストスコア(n-3系不飽和脂肪酸:4報、ビタミンB群:3報)、数唱テストスコア(n-3系不飽和脂肪酸:3報)との関連は認められなかった([PMID:26740832](#))。

## RCT

・軽度から中程度のアルツハイマー病患者および軽度認知症患者35名(試験群20名、平均74.0歳、台湾)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸1.8 g/日を24週間摂取させたところ、症状の改善(Clinician's Interview-Based Impression of Change Scale)が認められた([PMID:18573585](#))。

・404名の高齢男女(平均60±6歳、オランダ)を対象とした調査において、血漿コレステロールエステル中のn-3系不飽和脂肪酸が多いと3年後の複合運動速度の衰退が少なかったが、その他認知能力に影響は認められなかった([PMID:17991662](#))。

・正常または軽度から中程度の認知機能低下がみられる65歳以上の男女199名(試験群100名、平均74.13±9.96歳、イラン)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、DHA 180 mg/日+EPA 120 mg/日を6ヶ月間摂取させたところ、認知機能の評価スコア(MMSE、AMT)、血中脂質(TC、LDL-C、HDL-C)、高感度CRP、空腹時血糖値に影響は認められなかったが、TGの上昇が抑制された([PMID:24507770](#))。

・アルツハイマー病患者39名(アメリカ)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸3 g/日(DHA 675 mg+EPA 975 mg含有)を単独(13名、平均75.9±8.1歳)またはα-リポ酸 600 mg/日と併用(13名、平均76.7±10.6歳)で12ヶ月間摂取させたところ、併用群で認知機能指標(ミニメンタルステート)、いずれの群で手段的日常生活動作の低下抑制が認められたが、尿中の酸化ストレスマーカー(F2-イソプロスタン)、アルツハイマー病評価尺度

(ADAS-cog)、ADLに影響は認められなかった ([PMID:24077434](#))。

### <感覚器>

・2018年までを対象に4つのデータベースで検索できた無作為化プラセボ対照試験17報について検討したメタ分析において、ドライアイ患者におけるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、ドライアイ症状のスコア低下(12報)、涙液層破壊時間の延長(14報)、シルマーテストのスコア上昇(13報)、角膜染色のスコア低下(8報)との関連が認められたが、いずれも試験によるばらつきが大きかった ([PMID:30702470](#))。

### <その他>

#### メタ分析

・2014年6月までを対象に4つのデータベースで検索できた無作為化プラセボ対照試験7報について検討したメタ分析において、ドライアイ患者によるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、乾燥の改善(涙液層破壊時間; 5報、シルマーテスト; 3報の増加)と関連が認められたが、自覚症状の評価(OSDI; 3報)との関連は認められなかった ([PMID:25193932](#))。

#### RCT

・統合失調症の既往歴がある33名(試験群21名、平均30.6±7.4歳、南アフリカ)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸(EPA 2 g/日+ DHA 1 g/日)と $\alpha$ -リポ酸300 mg/日を2年間摂取させたところ、再発リスク、再発までの期間、再発時の症状に影響は認められなかった ([PMID:24996507](#))。

・非喫煙男性60名(試験群30名、平均43.90±1.52歳、ドイツ)を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、n-3系不飽和脂肪酸とホスファチジルセリンを含む製品300 mg/日(ホスファチジルセリン20~22%、DHA 25%以上、EPA 5%以上含有)を12週間摂取させたところ、全体のストレス評価(TICS、TSST)に影響は認められなかったが、慢性ストレスが高い群でのみ改善が認められた ([PMID:22575036](#))。

・多発性硬化症患者92名(試験群46名、平均38.8±8.4歳、ノルウェー)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、EPA 1,350 mg/日+ DHA 850 mg/日を6ヶ月間摂取させ、その後、IFN $\beta$ -1aによる治療と18ヶ月間併用させたところ、症状の進行や再発率、QOLに影響は認められなかった ([PMID:22507886](#))。

・ドライアイの患者518名(試験群264名、平均38.82±4.12歳、インド)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸500 mg(EPA 325 mg + DHA 175 mg含有)を2回/日、3ヶ月間摂取させたところ、症状が改善した ([PMID:24392330](#))。

・ドライアイの患者64名(試験群33名、平均60.6±8.7歳、イラン)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸カプセル1 g(EPA 180 mg+ DHA 120 mg含有)×2回/日を1ヶ月間摂取させたところ、涙液層破壊時間の延長、眼表面疾患指数の低下、シルマーテストスコア(涙の分泌量)の改善が認められた ([PMID:23642375](#))。

免疫・がん・  
炎症

### <がん>

#### メタ分析

・2018年7月までを対象に3つのデータベースで検索できた観察研究11報(症例対照研究7報、コホート研究4報)について検討したメタ分析において、アジア人における魚の摂取に由来するn-3系不飽和脂肪酸摂取は、乳がん発症リスク低下との関連が認められた ([PMID:30803190](#))。

・2013年までを対象に1つのデータベースで検索できた前向き研究12報について検討したメタ分析において、食事からのn-3系不飽和脂肪酸摂取量は前立腺がんのり

スクとの関連は認められなかった ([PMID:25826711](#))。

・2013年3月までを対象に3つのデータベースで検索できた観察研究5報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は、黒色腫(1報)のリスク低下と関連が認められたが、基底細胞がん(3報)、扁平上皮がん(3報)リスクとの関連は認められなかった ([PMID:24265065](#))。

・2013年2月までを対象に3つのデータベースで検索できた無作為化プラセボ対照試験19報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は、全がん発生率(11報)、非血管系疾患死亡率(16報)、総死亡率(17報)との影響は認められなかった。サブグループ解析では、発表が西暦2000年以前(5報)、被験者数1,000名以下(8報)、男性の割合80%以上(9報)、 $\alpha$ -リノレン酸による介入(3報)において総死亡率の低下が認められた ([PMID:24568238](#))。

・2011年6月までを対象に5つのデータベースで検索できたコホート研究2報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は前立腺がんのリスクを増加させた ([PMID:23193480](#))。

## <炎症>

### メタ分析

・2013年までを対象に4つのデータベースで検索できた無作為化比較試験68報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸サプリメントの血中炎症マーカー(CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ )に対する影響を検討したところ、慢性非自己免疫性疾患患者ではCRP(38報)、IL-6(24報)、慢性自己免疫性疾患患者ではCRP(3報)、健康な成人ではCRP(13報)、TNF- $\alpha$ (4報)のみの低下と関連が認められた ([PMID:24505395](#))。

・2011年6月までを対象に3つのデータベースで検索できた無作為化比較試験18報について検討したメタ分析において、n-3系不飽和脂肪酸の摂取は、血漿中の炎症マーカーsICAM-1の低下と関連が認められたが、sVCAM-1、sE-セレクトリン、sP-セレクトリンとの関連は認められなかった ([PMID:22378734](#))。

### RCT

・メタボリックシンドロームの成人100名(平均50 $\pm$ 10歳、試験群各20名、アメリカ)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、 $\alpha$ -リノレン酸2.2 g/日または6.6 g/日、EPA+DHA 1.2 g/日または3.6 g/日のいずれかを8週間摂取させたところ、血漿中炎症マーカー(MCP-1、IL-6、sICAM-1)に影響は認められなかった ([PMID:22031659](#))。

・過体重の成人50名(試験群25名、平均58.0 $\pm$ 7.4歳、デンマーク)を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、n-3系不飽和脂肪酸1.1 g/日(EPA 640 mg/日+DHA 480 mg/日含有)を6週間摂取させたところ、5-リポキシゲナーゼ代謝経路に対する抗炎症作用の影響は認められなかった ([PMID:22748976](#))。

・健康なボランティア37名(試験群18名、平均22.8 $\pm$ 1.7歳、フランス)を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、n-3系不飽和脂肪酸(EPA 18%、DHA 12%含有)を18 g/日、8日間摂取させたところ、歯垢、歯肉炎の指標に影響は認められなかった ([PMID:9442428](#))。

・2型糖尿病患者84名(試験群42名、平均55.36 $\pm$ 9.88歳、イラン)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸2,714 mg/日を8週間摂取させたところ、血清IL-2、TNF- $\alpha$ の低下が認められたが、CRPに影響は認められなかった ([PMID:23023905](#))。

・健康な若年成人68名(試験群34名、平均23.9 $\pm$ 2.0歳、アメリカ)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸2.5 g/日を12週間摂取させたところ、リポポリサッカライド(LPS)刺激に対するIL-6産生、Beck不安評価の低下が認められたが、TNF- $\alpha$ 産生、血清中IL-6濃度、TNF- $\alpha$ 濃度、うつ病自己評価(CES-D)に影響は認められなかった ([PMID:21784145](#))。



・アフトタ性口内炎の既往歴のある人50名 (試験群25名、平均33.68±14.56歳、エジプト) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸1 g×3回/日を6ヶ月間摂取させたところ、口内炎の再発率、口内炎持続期間、痛みの減少および口腔関連QOL (OHIP-14) 21項目中10項目の改善が認められた ([PMID:24268387](#))。

・アトピー性皮膚炎の母親をもつ新生児377名 (試験群189名、オーストラリア) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸650 mg/日を出生時から6ヶ月間摂取させたところ、血漿の炎症抑制因子 (specialized pro-resolving mediators) 10種類中1種類 (18-HEPE) の増加が認められた。一方、血漿および尿中F2-イソプロスタノール濃度、出生1年後のアレルギー発症率、出生5年後の全ての指標に影響は認められなかった ([PMID:29031390](#))。

### <乾癬>

#### RCT

・体表面の10%以上を占める急性滴状乾癬の入院患者20名 (試験群9名、平均38±14歳、ドイツ) を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、1日100 mLのn-3系不飽和脂肪酸の脂肪乳剤 (EPA 2.11 g、DHA 2.15 g含有) を10日間静脈内投与したところ、重症度の軽減が認められた ([PMID:8219661](#))。

・慢性斑状乾癬の入院患者83名 (試験群43名、平均45歳、ドイツ) を対象とした二重盲検並行群間無作為化比較試験において、1日200 mLのn-3系不飽和脂肪酸 (EPA、DHAを各4.2 g含有) を14日間静脈内投与したところ、乾癬の範囲および重症度の指標が改善した ([PMID:9555791](#))。

#### その他

・50歳以上の前立腺がん患者 (834名) および非罹患者 (1,364名) を対象とした症例対照研究 (アメリカ) において、血中n-3系不飽和脂肪酸濃度が高いほど、前立腺がんリスクが高かった ([PMID:23843441](#))。

## 骨・筋肉

### メタ分析

・2016年12月までを対象に4つのデータベースで検索できた無作為化比較試験8報について検討したメタ分析において、閉経後女性におけるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、血清オステオカルシン (骨形成マーカー、6報) の減少と関連が認められた。一方、血清骨型ALP (骨形成マーカー、6報)、血清I型コラーゲン架橋C-テロペプチド (骨吸収マーカー、3報) との関連は認められなかった ([PMID:29034731](#))。

#### RCT

・軽度から中等度のうつ病患者113名 (18~67歳、試験群53名、イギリス) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸1.48 g (0.63 gEPA + 0.85 gDHA) /日を12週間摂取させたところ、血清の骨吸収マーカー (I型コラーゲン架橋C-テロペプチド:  $\beta$ -CTX) に影響は認められなかった ([PMID:21129235](#))。

・男女1532名 (45~90歳、アメリカ) を対象とした疫学調査において、食事からのn-6/n-3系脂肪酸の摂取比が高い人ほど臀部の骨密度が低い ([PMID:15817874](#))。

## 発育・成長

### メタ分析

・2014年8月までを対象に6つのデータベースで検索できた無作為化比較試験8報について検討したメタ分析において、妊娠中または授乳中のn-3系長鎖不飽和脂肪酸の摂取は、子どもの12ヶ月齢時の体重 (3報)、頭囲 (3報) 増加と関連が認められたが、問題解決能力 (2報)、運動発達 (2報)、視力 (3報)、身長 (3報) に影響は認められず、24ヶ月齢までの問題解決能力 (2報)、精神運動発達 (2報)、24ヶ月齢以降の言語発達 (2報)、問題解決能力 (3報)、体重 (4報)、身長 (4報)、頭囲 (3報) との関連は認められなかった ([PMID:26171898](#))。

・2013年5月までを対象に4つのデータベースで検索できた無作為比較試験18報に

ついて検討したメタ分析において、早産児によるn-3系不飽和脂肪酸の摂取は、気管支肺異形成症 (12報)、壊死性全腸炎 (10報)、未熟児網膜症 (10報)、新生児感染症 (10報)、脳室内出血 (6報) の発症リスクや死亡率 (6報) との関連は認められなかった ([PMID:24913791](#))。

## 肥満

### メタ分析

・2014年5月までを対象に6つのデータベースで検索できた無作為化比較試験9報 (6試験) について検討したメタ分析において、妊娠期もしくは授乳期のn-3系長鎖不飽和脂肪酸摂取は子どものBMI (幼児期: 4報、学童期: 4報) との関連は認められなかった ([PMID:25117991](#))。

・2010年3月までを対象に2つのデータベースで検索できた無作為化比較試験4報 (3試験) について検討したシステマティックレビューにおいて、妊娠期もしくは授乳期のn-3系長鎖不飽和脂肪酸摂取が子どもの体脂肪もしくはBMIに与える影響については、質の高いデータが不足しており判断できない ([PMID:20685946](#))。

### RCT

・BMI26~40の成人128名 (試験群64名、平均45.6±8.3歳、アメリカ) を対象とした無作為化プラセボ対照試験において、食事および運動指導と共にn-3系不飽和脂肪酸3.0 g/日 (EPA : DHA=5:1) を6ヶ月間摂取させたところ、体重、BMI、ウエスト、体脂肪率、安静時代謝、血圧、血中脂質 (コレステロール、TG)、糖代謝マーカー (血糖、インスリン) に影響は認められなかった ([PMID:21159785](#))。

## その他

### RCT

・自転車競技選手23名 (試験群11名、平均26.9±2.8歳、アメリカ) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸含有カプセル (EPA 2,000 mg/日、DHA 400 mg/日) を6週間摂取させたところ、10 kmタイムトライアルの結果や運動前後の血中炎症マーカーに影響は認められなかった ([PMID:19910654](#))。

・パクリタキセル (抗がん剤: CYP2C8、CYP3A4基質) を用いた化学療法で治療中の乳がん患者57名 (試験群30名、平均46.19±9.76歳、イラン) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸640 mg×3回/日を治療中から治療1ヶ月後まで摂取させたところ、パクリタキセルの副作用である末梢神経障害の発症率が低下したが、症状の重症度に影響は認められなかった ([PMID:22894640](#))。

・過体重の中高年106名 (40~85歳、試験群75名、アメリカ) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸2.5 g/日または1.25 g/日を4ヶ月間摂取させたところ、いずれの摂取量においても血中F2-イソプロスタノール濃度の低下が認められたが、白血球ペロメラーゼ活性やペロメアの長さに影響は認められなかった ([PMID:23010452](#))。

・中~重度の慢性歯周炎患者60名 (試験群30名、平均45.40歳、インド) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、n-3系不飽和脂肪酸300 mg/日を12週間摂取させたところ、歯肉炎指数、歯肉出血指数、歯周ポケットの深さ、臨床的アタッチメントレベルの低下が認められたが、プラーク指数、血清CRPに影響は認められず、歯口清掃状態評価の値はプラセボ群でより改善した ([PMID:24616831](#))。

・閉経後の慢性歯周炎女性50名 (試験群25名、平均50.24±3.04歳、エジプト) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、歯周炎治療 (口腔衛生指導+スケーリング・ルートプレーニング) とともに、n-3系不飽和脂肪酸1,000 mg (DHA 200 mg、EPA 300 mg含有) ×2回/日を6ヶ月間摂取させたところ、歯肉溝滲出液中SOD活性の増加、歯肉炎指数 (GI)、歯周ポケット深さ (PPD)、臨床的アタッチメントレベル (CAL) の減少が認められた。一方、プラーク指数 (PI) に影響は認められなかった ([PMID:30175329](#))。

参考文献

- [\(PMID:15333967\) Indian J Gastroenterol. 2004 Jul-Aug;23\(4\):131-4.](#)  
[\(PMID:11893369\) Am J Med. 2002 Mar;112\(4\):298-304.](#)  
[\(PMID:15824290\) Arch Intern Med. 2005 Apr 11;165\(7\):725-30.](#)  
[\(PMID:7919085\) Health Rep. 1994;6\(1\):22-7.](#)  
[\(PMID:12075272\) Am Heart J. 2002 Jun;143\(6\):E5](#)  
[\(PMID:18757090\) Lancet. 2008 Oct 4;372\(9645\):1223-30.](#)  
[\(PMID:11451717\) Am J Clin Nutr. 2001 Jul;74\(1\):50-6.](#)  
[\(PMID:9137231\) J Am Coll Cardiol. 1997 May;29\(6\):1324-31.](#)  
[\(PMID:11207085\) Eur Heart J. 2001 Mar;22\(5\):428-36.](#)  
[\(PMID:9733153\) Thromb Res. 1998 Aug 1;91\(3\):105-12.](#)

[\(PMID:18264942\) J Nephrol. 2008 Jan-Feb;21\(1\):99-105.](#)  
[\(PMID:18398081\) JAMA. 2008 Apr 9;299\(14\):1690-7.](#)  
[\(PMID:8305926\) Lupus. 1993 Oct;2\(5\):319-23.](#)  
[\(PMID:12127385\) J Adolesc Health. 2002 Aug;31\(2\):154-61.](#)  
[\(PMID:11737007\) Cephalalgia. 2001 Oct;21\(8\):818-22.](#)  
[\(PMID:11817499\) Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002 Feb;26\(2\):233-9.](#)  
[\(PMID:10232294\) Arch Gen Psychiatry. 1999 May;56\(5\):407-12.](#)  
[\(PMID:10891047\) Arch Gen Psychiatry. 2000 Jul;57\(7\):716-7.](#)  
[\(PMID:12888186\) Eur Neuropsychopharmacol. 2003 Aug;13\(4\):267-71.](#)  
[\(PMID:10333380\) Psychiatry Res. 1999 Mar 22;85\(3\):275-91.](#)  
[\(PMID:12816769\) Am J Clin Nutr. 2003 Jul;78\(1\):40-6.](#)  
[\(PMID:17991662\) Am J Clin Nutr. 2007 Nov;86\(5\):1479-85.](#)  
[\(PMID:8219661\) Clin Investig. 1993 Aug;71\(8\):634-43.](#)  
[\(PMID:9555791\) J Am Acad Dermatol. 1998 Apr;38\(4\):539-47.](#)  
[\(PMID:9442428\) J Clin Periodontol. 1997 Dec;24\(12\):907-13.](#)  
[\(PMID:15817874\) Am J Clin Nutr. 2005 Apr;81\(4\):934-8.](#)  
[\(PMID:18573585\) Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008 Aug 1;32\(6\):1538-44.](#)  
[\(PMID:11165751\) Cancer Lett. 2001 Feb 26;163\(2\):171-8](#)  
[\(PMID:19705518\) J Hypertens. 2009 Sep;27\(9\):1863-72.](#)  
[\(PMID:19910654\) Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2009 Oct;19\(5\):536-46.](#)  
[\(PMID:20685946\) Am J Clin Nutr. 2010 Oct;92\(4\):857-63.](#)  
[\(PMID:20042769\) Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 Feb 1;3\(1\):46-53.](#)  
[\(PMID:20851307\) Nutr Res. 2010 Aug;30\(8\):535-40.](#)  
[\(PMID:20389249\) Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010; 17\(5\):588-92.](#)  
[\(PMID:21078810\) JAMA. 2010 Dec 1;304\(21\):2363-72.](#)  
[\(PMID:21078211\) Br J Nutr. 2010 Dec;104\(11\):1577-85.](#)  
[\(PMID:21115589\) BMJ. 2010 Nov 29;341:c6273. doi: 10.1136/bmj.c6273.](#)  
[\(PMID:20929341\) N Engl J Med. 2010 Nov 18;363\(21\):2015-26.](#)  
[\(PMID:20525225\) BMC Cardiovasc Disord. 2010 Jun 3;10:24.](#)  
[\(PMID:21129235\) Br J Nutr. 2011 Apr;105\(8\):1145-9.](#)  
[\(PMID:21159785\) Am J Clin Nutr. 2011 Feb;93\(2\):455-62.](#)  
[\(PMID:20564531\) Inflamm Bowel Dis. 2011 Jan;17\(1\):336-45.](#)  
[\(PMID:21626218\) Cardiovasc Drugs Ther. 2011 Jun;25\(3\):259-65.](#)  
[\(PMID:21478384\) Heart. 2011 Jul;97\(13\):1034-40.](#)  
[\(PMID:21059740\) Europace. 2011 Feb;13\(2\):174-81.](#)  
[\(PMID:20349405\) J Nephrol. 2010 Jul-Aug;23\(4\):459-64.](#)  
[\(PMID:21593490\) Am J Clin Nutr. 2011 Jul;94\(1\):278-86.](#)  
[\(PMID:21617138\) Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011 Jul;31\(7\):1696-702.](#)  
[\(PMID:21865334\) Am J Clin Nutr. 2011 Oct;94\(4\):973-80.](#)  
[\(PMID:19843899\) JAMA. 2009 Oct 21;302\(15\):1651-7.](#)  
[\(PMID:21535434\) Acta Obstet Gynecol Scand. 2011 Aug;90\(8\):825-38.](#)  
[\(PMID:21859401\) Ren Fail. 2011;33\(9\):892-8.](#)  
[\(PMID:22086523\) Clinics \(Sao Paulo\). 2011;66\(11\):1923-1928.](#)  
[\(PMID:21801476\) Br J Nutr. 2011 Aug 1:1-7. \[Epub ahead of print\]](#)  
[\(PMID:22031659\) J Nutr. 2011 Dec;141\(12\):2166-71.](#)  
[\(PMID:21807480\) Eur Psychiatry. 2011 Jul 30. \[Epub ahead of print\]](#)  
[\(PMID:22030221\) Am J Clin Nutr. 2011 Dec;94\(6\):1442-50.](#)  
[\(PMID:22005318\) Br J Nutr. 2011 Oct;106\(7\):974-80.](#)

[\(PMID:20196964\) Cell Mol Biol \(Noisy-le-grand\). 2010 Feb 25;56\(1\):3-9.](#)

[\(PMID:21961774\) J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011 Oct;50\(10\):991-1000.](#)

[\(PMID:21775113\) Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2011 Sep-Oct;85\(3-4\):143-8.](#)

[\(PMID:21959352\) Clin Nutr. 2011 Dec;30\(6\):702-7.](#)

[\(PMID:22023985\) J Hepatol. 2012 Apr;56\(4\):944-51.](#)

[\(PMID:21791142\) Br J Nutr. 2012 Mar;107\(6\):903-9.](#)

[\(PMID:22317966\) Atherosclerosis. 2012 Apr;221\(2\):536-43.](#)

[\(PMID:22378734\) Am J Clin Nutr. 2012 Apr;95\(4\):972-80.](#)

[\(PMID:22575036\) Nutr Res. 2012 Apr;32\(4\):241-50.](#)

[\(PMID:22591895\) Br J Nutr. 2012 Jun;107 Suppl 2:S214-27.](#)

[\(PMID:22661621\) J Am Coll Nutr. 2012 Feb;31\(1\):4-13.](#)

[\(PMID:21903025\) J Clin Psychiatry. 2012 Jan;73\(1\):81-6.](#)

[\(PMID:22331983\) Arch Intern Med. 2012 Apr 9;172\(7\):540-7.](#)

[\(PMID:22305186\) Neurobiol Aging. 2012 Jul;33\(7\):1482.e17-29.](#)

[\(PMID:22585765\) Pediatrics. 2012 Jun;129\(6\):e1493-500.](#)

[\(PMID:22648722\) Am J Clin Nutr. 2012 Jul;96\(1\):208-14.](#)

[\(PMID:21870979\) AIDS Res Hum Retroviruses. 2012 Jul;28\(7\):649-55.](#)

[\(PMID:22748976\) Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2012 Jul;87\(1\):43-8.](#)

[\(PMID:22493407\) Arch Intern Med. 2012 May 14;172\(9\):686-94.](#)

[\(PMID:22686415\) N Engl J Med. 2012 Jul 26;367\(4\):309-18.](#)

[\(PMID:22989818\) Intern Med. 2012;51\(18\):2503-8.](#)

[\(PMID:22507886\) Arch Neurol. 2012 Aug;69\(8\):1044-51.](#)

[\(PMID:21967845\) Alzheimers Dement. 2012 Jul;8\(4\):278-87.](#)

[\(PMID:22968891\) JAMA. 2012 Sep 12;308\(10\):1024-33.](#)

[\(PMID:23112118\) BMJ. 2012 Oct 30;345:e6698.](#)

[\(PMID:23130134\) J Am Heart Assoc. 2012 Jun;1\(3\):e000547.](#)

[\(PMID:23193480\) Prostate Cancer. 2012;2012:826254.](#)

[\(PMID:23017309\) Asia Pac J Clin Nutr. 2012;21\(4\):511-8.](#)

[\(PMID:21931319\) Mol Psychiatry. 2012 Dec;17\(12\):1272-82.](#)

[\(PMID:23179632\) Eur J Epidemiol. 2012 Dec;27\(12\):895-901.](#)

[\(PMID:22701607\) PLoS One. 2012;7\(6\):e38121.](#)

[\(PMID:23023905\) Singapore Med J. 2012 Sep;53\(9\):615-9.](#)

[\(PMID:21784145\) Brain Behav Immun. 2011 Nov;25\(8\):1725-34.](#)

[\(PMID:23529993\) J Am Coll Nutr. 2012 Oct;31\(5\):361-8.](#)

[\(PMID:22894640\) BMC Cancer. 2012 Aug 15;12:355.](#)

[\(PMID:23364006\) Am J Clin Nutr. 2013 Mar;97\(3\):531-44.](#)

[\(PMID:23265344\) J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61\(4\):463-8.](#)

[\(PMID:22681963\) Can J Cardiol. 2013 Feb;29\(2\):196-203.](#)

[\(PMID:22301766\) Eur Heart J. 2012 Jul;33\(13\):1582-8.](#)

[\(PMID:22110169\) Diabetes Care. 2011 Dec;34\(12\):2515-20.](#)

[\(PMID:23356247\) Clin Sci \(Lond\). 2013 Mar 13;125\(1\):45-51.](#)

[\(PMID:23656645\) N Engl J Med. 2013 May 9;368\(19\):1800-8.](#)

[\(PMID:23110790\) Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012 Nov;5\(6\):808-18.](#)

[\(PMID:23153623\) Atherosclerosis. 2013 Feb;226\(2\):328-34.](#)

[\(PMID:23825994\) J Res Med Sci. 2012 Oct;17\(10\):942-6.](#)

[\(PMID:23010452\) Brain Behav Immun. 2013 Feb;28:16-24.](#)

[\(PMID:23843441\) J Natl Cancer Inst. 2013 Aug 7;105\(15\):1132-41.](#)

[\(PMID:23958480\) Atheroscler Suppl. 2013 Aug;14\(2\):243-51.](#)  
[\(PMID:24089611\) Int J Endocrinol. 2013;2013:501015.](#)  
[\(PMID:23565815\) Nutr J. 2013 Apr 8;12\(1\):40. \[Epub ahead of print\]](#)  
[\(PMID:22004690\) J Psychopharmacol. 2012 May;26\(5\):738-43.](#)  
[\(PMID:24392330\) Int J Ophthalmol. 2013 Dec 18;6\(6\):811-6.](#)  
[\(PMID:24268387\) Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014 Feb;117\(2\):191-6.](#)  
[\(PMID:24379840\) J Res Med Sci. 2013 Aug;18\(8\):653-8.](#)  
[\(PMID:23714269\) Heart Lung. 2013 Jul-Aug;42\(4\):251-6.](#)  
[\(PMID:24265065\) Int J Cancer. 2014 Jul 1;135\(1\):149-56.](#)  
[\(PMID:24342751\) Clin Biochem. 2014 Apr;47\(6\):369-77.](#)  
[\(PMID:24568238\) BMC Public Health. 2014 Feb 26;14:204.](#)  
[\(PMID:23982113\) Menopause. 2014 Apr;21\(4\):347-54.](#)  
[\(PMID:24507770\) J Diabetes Metab Disord. 2014 Feb 7;13\(1\):34.](#)  
[\(PMID:24839884\) J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2014 Jun;53\(6\):658-66.](#)  
[\(PMID:23998969\) Clin Ther. 2013 Sep;35\(9\):1400-11.e1-3.](#)  
[\(PMID:23584593\) Cardiovasc Drugs Ther. 2013 Aug;27\(4\):289-95.](#)  
[\(PMID:24472636\) Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014 May;24\(5\):470-5.](#)  
[\(PMID:24465438\) PLoS One. 2014 Jan 17;9\(1\):e84844.](#)  
[\(PMID:24885361\) BMC Cardiovasc Disord. 2014 May 31;14:70.](#)  
[\(PMID:24281788\) Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2014 Jun;24\(3\):253-7.](#)  
[\(PMID:24077434\) J Alzheimers Dis. 2014;38\(1\):111-20.](#)  
[\(PMID:25193932\) Med Sci Monit. 2014 Sep 6;20:1583-9.](#)  
[\(PMID:22100606\) Int J Cardiol. 2013 Jun 20;166\(2\):340-6.](#)  
[\(PMID:24996507\) Schizophr Res. 2014 Sep;158\(1-3\):230-5.](#)  
[\(PMID:24913791\) Pediatrics. 2014 Jul;134\(1\):120-34.](#)  
[\(PMID:22365647\) Int J Cardiol. 2013 Jul 31;167\(2\):508-13.](#)  
[\(PMID:23564916\) Diabetes Care. 2013 Sep;36\(9\):2466-74.](#)  
[\(PMID:24898834\) Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Jul;2\(7\):562-72.](#)  
[\(PMID:24958525\) Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2014 Jul-Aug;91\(1-2\):49-60.](#)  
[\(PMID:23332800\) Clin Nutr. 2013 Oct;32\(5\):686-96.](#)  
[\(PMID:23642375\) Ophthalmology. 2013 Nov;120\(11\):2191-6.](#)  
[\(PMID:24401211\) Atherosclerosis. 2014 Jan;232\(1\):10-6.](#)  
[\(PMID:25411277\) Am J Clin Nutr. 2014 Dec;100\(6\):1422-36.](#)  
[\(PMID:24616831\) J Periodontal Implant Sci. 2014 Feb;44\(1\):25-32.](#)  
[\(PMID:25192422\) Br J Nutr. 2014 Oct 28;112\(8\):1235-50.](#)  
[\(PMID:24556447\) Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014 May;18\(5\):646-54.](#)  
[\(PMID:24805797\) PLoS One. 2014 May 7;9\(5\):e96905.](#)  
[\(PMID:25757636\) Am J Obstet Gynecol. 2015 Aug;213\(2\):135-40.](#)  
[\(PMID:25826711\) Nutr Cancer. 2015;67\(4\):543-54.](#)  
[\(PMID:25117991\) Eur J Clin Nutr. 2014 Dec;68\(12\):1277-87.](#)  
[\(PMID:26040902\) J Psychopharmacol. 2015 Jul;29\(7\):753-63.](#)  
[\(PMID:25730231\) Obstet Gynecol. 2015 Mar;125\(3\):663-72.](#)  
[\(PMID:26551407\) J Affect Disord. 2016 Jan 15;190:474-82.](#)  
[\(PMID:24505395\) PLoS One. 2014 Feb 5;9\(2\):e88103.](#)  
[\(PMID:26740832\) Can Geriatr J. 2015 Dec 23;18\(4\):231-45.](#)  
[\(PMID:26171898\) Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 14;\(7\):CD007901.](#)

[\(PMID: 28077731\) J Nutr. 2017 Mar;147\(3\):367-376.](#)  
[\(PMID:27113121\) Am J Psychiatry. 2016 Jun 1;173\(6\):575-87.](#)  
[\(PMID:28042816\) Nutrients. 2016 Dec 30;9\(1\).](#)  
[\(PMID:27680989\) Am J Clin Nutr. 2016 Nov;104\(5\):1470-1484.](#)  
[\(PMID:30146932\) N Engl J Med. 2018 Aug 26. doi:  
10.1056/NEJMoa1804989.](#)  
[\(PMID:29031390\) Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2017  
Nov;126:126-132.](#)  
[\(PMID:30212963\) Medicine \(Baltimore\). 2018 Sep;97\(37\):e12271.](#)  
[\(PMID:28826313\) Am J Mens Health. 2017 Nov;11\(6\):1758-1764.](#)  
[\(PMID:29223557\) Clin Ther. 2018 Jan;40\(1\):83-94.](#)  
[\(PMID:29034731\) Climacteric. 2017 Dec;20\(6\):522-527.](#)  
[\(PMID:30175329\) Oral Health Prev Dent. 2018;16\(4\):327-332.](#)  
[\(PMID:30511840\) Food Funct. 2019 Mar 20;10\(3\):1661-1670.](#)  
[\(PMID:30839013\) Food Funct. 2019 Mar 20;10\(3\):1661-1670.](#)  
[\(PMID:30803190\) Asian Pac J Cancer Prev. 2019 Feb 26;20\(2\):327-332.](#)  
[\(PMID:30702470\) Cornea. 2019 May;38\(5\):565-573. \(PMID:25278774\)](#)  
[Int J Gen Med. 2014 Sep 19;7:463-73. \(PMID:32898343\) J Clin  
Psychiatry. 2020 Sep 1;81\(5\):19r13106.](#)  
[\(PMID:34612056\) Circulation. 2021 Oct 6. doi:  
10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654.](#)  
[\(2005017142\) 日本臨床栄養学会雑誌. 2004;25\(4\):293-302.](#)  
[\(PMID:34069867\) Nutrients. 2021 May 18;13\(5\):1704.](#)