
アマニ flaxseed

その健康と栄養

ダイアン・H・モーリス著

第4版

著者ダイアン・モーリス博士は、講演や著作活動を通じて栄養学の普及に努めている。同女史は、オーストラリアのメルボルンでの滞在を終え、今は米国に在住している。

この小冊子はカナダアマニ協会が2007年9月に発行したアマニの解説書を日本アマニ（亜麻）協会が翻訳したものである。2003年に第3版が出版されて以来、世界各国におけるアマニの研究は急速に進み、特に、心疾患とガンに対する効果やその評価が大幅に見直された。その意味で、この小冊子は最新のアマニに関するエビデンスの集大成であるといえよう。出版に当たっては、Flax Canada 2015 Inc. に一方ならぬご援助を頂きここに感謝したい。

2008年8月 日本アマニ（亜麻）協会

カナダのアマニ協会について



当協会は、アマニの生産と輸出市場の維持ならびに発展と言う共通の目的を持って活動するカナダのアマニ産業全体の中心機関であります。協会は、市場の開発、情報の伝達ならびにアマニに関する研究プログラムなどの活動を行っており、以下はその事業の一端です。

- アマニの基礎ならびに応用研究を支援すること。
- アマニの生産と新製品の開発研究との連携。
- 業界全体としての各種情報の伝達。
- ヒトおよび動物の栄養に関連する技術情報をプロの方ならびに一般の消費者に伝えること。

Flax Council of Canada
465-167 Lombard Avenue,
Winnipeg, Manitoba, R3B 0T6 Canada
www.flaxcouncil.ca



Flax Canada 2015 はアマニの為の経済発展機関であり、アマニの耕作面積を増やし、既存の市場に新しいアマニの製品を開発し商業化させ、作物としてのアマニ全体の有効利用を目指しています。

そのビジョンは、カナダを、ヒトおよび動物の健康に寄与する食物、家畜用の飼料、繊維、工業用品などをアマニから開発し商業化する世界的なリーダーとして認識していただくことにあります。

Flax Canada 2015 Inc.
465-167 Lombard Avenue,
Winnipeg, Manitoba, R3B 0T6 Canada
www.fc2015.ca

感謝にかえて

この本はその管理、編集、出版に従事するカナダの関係者と豪州に滞在していた著者と、2つの大陸にまたがった人達の共同作業なくしては生まれなかったものであります。幸いにして過去と同様に、大海原の隔たりも共同作業の障害とはなりませんでした。

まず初めに、カナダアマニ協会、会長の Barry Hall 氏、Flax Canada 2015 Inc. の健康・栄養担当理事の Kelley C. Fitzpatrick 女史には惜しめないサポートをいただいたことを、この場をお借りして感謝します。彼等からの電話や e-メールはいつも大歓迎でした。カナダ農務省ならびに Flax Canada 2015 による経済的援助にもお礼を申し上げます。それから BIM Associates の Barbara Metrycki 女史は制作と編集の労を取ってくれました。Barb と Kelley は素晴らしい編集者であり、綿密な質問と、内容の改善および細かいところまで目を配ってくれました。彼等の忍耐強い、勤勉な仕事をなくしてはこの本は日の目をみなかったことでしょう。また、協会の右腕でもある Monika Haley 女史にも多くの細かいけれど重要な事象について助けていただきました。メルボルンにある Monash 大学、シンクロトロン・センター所長の Dr. Rob Lewis 氏には、大学を通じて情報へのアクセスをいただきました。その援助なくしては、参考文献のリストはもっと短い物になっていたことでしょう。これらの人たち全てに改めて“有難う”と申し上げます。皆様と一緒に仕事が出来たことは無上の喜びでした。全ての筆責は私にあります

Diane H. Morris, PhD

目次

| | | | | | |
|-----|--|----|--|--|--|
| 第1章 | アマニとその組成 | 8 | | | |
| | ・アマニの特徴 | 8 | | | |
| | ・アマニの組成 | 9 | | | |
| | 脂肪酸 | 10 | | | |
| | 蛋白質 | 12 | | | |
| | グルテン | 12 | | | |
| | 炭水化物 | 13 | | | |
| | 食物繊維 | 13 | | | |
| | フェノール類 | 14 | | | |
| | ビタミンとミネラル | 15 | | | |
| | ・茶褐色と黄色いアマニの比較 | 16 | | | |
| | ・米国農務省、栄養データベース | 17 | | | |
| 第2章 | オメガ3系脂肪酸に関して | 18 | | | |
| | ・必須脂肪酸 | 18 | | | |
| | ・オメガ3系とオメガ6系脂肪酸 | 18 | | | |
| | ・ α -リノレン酸の代謝 | 19 | | | |
| | β -酸化 | 19 | | | |
| | ALA炭素のリサイクル | 19 | | | |
| | ケトン体の形成 | 19 | | | |
| | 脂肪組織での貯蔵 | 20 | | | |
| | リン脂質への組み込み | 20 | | | |
| | 長鎖オメガ3系脂肪酸への変換 | 20 | | | |
| | 転換に影響を及ぼす要素 | 21 | | | |
| | ・オメガ6系脂肪酸の代謝 | 22 | | | |
| | ・オメガ3系脂肪酸の生物学的効果 | 23 | | | |
| | α -リノレン酸 (ALA) | 23 | | | |
| | エイコサペンタエン酸 (EPA) | 26 | | | |
| | ドコサヘキサエン酸 (DHA) | 26 | | | |
| 第3章 | 成人および幼児にとってのオメガ3系脂肪酸の重要性について | 27 | | | |
| | ・旧石器時代と現代の食事の違い | 27 | | | |
| | ・現代の食事におけるオメガ6系脂肪酸 | 27 | | | |
| | ・現代の食習慣におけるオメガ6系とオメガ3系脂肪酸の比率 | 28 | | | |
| | 現在の比率 | 28 | | | |
| | 推奨されるオメガ6系とオメガ3系の比率 | 28 | | | |
| | アマニに含まれるオメガ6系と3系の脂肪酸 | 29 | | | |
| | 高比率の弊害 | 29 | | | |
| | 比率の改善方法 | 30 | | | |
| | α -リノレン酸とオメガ3系脂肪酸の摂取量 | 30 | | | |
| | ALAの摂取推奨量 | 31 | | | |
| | より高いオメガ3系の推奨量 | 31 | | | |
| | 乳児食のオメガ3系脂肪酸について | 32 | | | |
| | ALAからのDHAの合成および幼児の脳の発達 | 32 | | | |
| | オメガ3系脂肪酸を含む食物について | 33 | | | |
| 第4章 | リグナンについて | 35 | | | |
| | ・植物性エストロゲンと性ホルモン | 35 | | | |
| | ・アマニに含まれるリグナン | 35 | | | |
| | リグナンの代謝 | 36 | | | |
| | アマニに含まれるリグナン含量 | 37 | | | |
| | ・アマニとその他の食べ物に含まれるリグナン含量の比較 | 38 | | | |
| | ・動物性リグナンの働き | 39 | | | |
| | ・リグナンの生理学的作用 | 40 | | | |
| | ・アマニとホルモン代謝 | 41 | | | |
| | 女性 | 41 | | | |
| | 男性 | 41 | | | |
| 第5章 | アマニと心血管疾患の予防 | 42 | | | |
| | ・循環器疾患 CVD とアテローム性動脈硬化症 | 42 | | | |
| | ・アマニと CVD 危険因子の臨床研究 | 44 | | | |
| | 血中脂質 | 44 | | | |
| | 血圧 | 46 | | | |
| | 内皮機能不全 | 47 | | | |
| | 酸化ストレス | 48 | | | |
| | 止血 (血液凝固) | 49 | | | |
| | 炎症性化合物 | 49 | | | |
| | 全身性炎症 | 50 | | | |
| | ・ α -リノレン酸 (ALA)、リグナンと CVD の疫学的研究 | 51 | | | |
| | α -リノレン酸 (ALA) と循環器疾患 (CVD) リスク | 51 | | | |
| | ALA と脳梗塞リスク | 52 | | | |
| | ALA と心臓のリズム (不整脈) | 52 | | | |
| | リグナン類と CVD リスク | 53 | | | |
| | ・アマニの心臓保護メカニズム | 55 | | | |
| | ・CVD 予防食としてのアマニ | 57 | | | |

| | | |
|-------|---------------------------|----|
| 第 6 章 | アマニとガンの予防 | 58 |
| | ・ガン増殖の概観 | 58 |
| | ・アマニとガンの増殖 | 59 |
| | ・アマニと乳ガン | 60 |
| | 動物研究 | 60 |
| | 臨床研究 | 62 |
| | 疫学研究 | 63 |
| | アマニと乳ガンに関する結論 | 65 |
| | ・アマニと前立腺ガン | 65 |
| | アマニ粉末と前立腺ガン | 65 |
| | α -リノレン酸と前立腺ガンのリスク | 66 |
| | リグナン類と前立腺ガンのリスク | 71 |
| | 食事と前立腺ガンに関するまとめ | 71 |
| | アマニと前立腺ガンに関するまとめ | 72 |
| | 健康のための食事戦略 | 73 |
| | ・アマニと大腸ガン | 74 |
| | ・アマニの抗腫瘍メカニズムについて | 74 |
| | ・ガン予防食品としてのアマニ | 74 |
| 第 7 章 | その他の健康上の効果 | 75 |
| | ・骨の代謝 | 75 |
| | ・糖尿病 | 75 |
| | ・腎臓病 | 76 |
| | ・緩下剤 | 76 |
| | ・更年期症状 | 77 |
| | ・菜食主義者の栄養 | 77 |
| 第 8 章 | アマニの安全性について | 78 |
| | ・シアン配糖体 | 78 |
| | ・栄養拮抗体 | 79 |
| | ・アレルギー | 79 |
| 付録 | A アマニの摂取推奨量 | 80 |
| | B アマニの貯蔵と料理 | 81 |
| | C カナダとアメリカにおける食材としての行政管理 | 83 |
| | D 炎症性物質の種類と作用 | 85 |
| 参考文献 | (1 から 486 まで、原文のまま収録) | 86 |

アマニは機能性食品として、確たる地位を築きつつあります。機能性食品とは伝統的な栄養素に加えて、より健康に寄与する働きを持った食品をさします (1)。アマニはその範疇に完全に当てはまり、オメガ 3 系の必須脂肪酸である α -リノレン酸 (ALA) や他の植物性化学物質に富んでいると同時に、食物繊維と蛋白質も多く含んでいます。この本の第 3 版が出版された 2003 年以來、ヒトおよび動物の健康に寄与するアマニの役割は以下のような各分野に表れるようになりました：

●米国の食品医薬局 (the U.S. Food and Drug Administration) は、2004 年に、食品のラベルにおいて ALA を含むオメガ 3 系脂肪酸の栄養価含有表示を認可しました (2,3)。

オメガ 3 系脂肪の摂取量を増やしたい米国の消費者は、ALA の良い供給源であるアマニやその製品をラベルで捜せばよいこととなりました。

●米国政府厚生省が推奨しているアメリカ市民のための食事ガイドライン (the U.S. Dietary Guideline for Americans) の 2005 年版では、アマニをオメガ 3 系不飽和多価脂肪酸の植物系の供給源として掲載しています (4)。このガイドラインでは、消費者にオメガ 3 系のような健康に良い脂肪を含んだ食物を摂るように勧めています。

●同時に 2005 年の米国市場においては、アマニやその素材を用いた食品とパーソナル・ケアの新製品の発売は 200 件近くに及びました。アマニを含む製品としては、焼成品、飲料、シリアル、乳製品、スプレッドおよびスナック類が主でした。また、ペット向けには、餌や健康・美容ケア用品群などにアマニは使用されていました (5)。

●家禽や家畜のためのアマニを含んだ新しい餌も継続的に開発され (6)、消費者のテーブルに、オメガ 3 系を強化した豚肉、鶏肉、乳製品や卵などが提供されています。

●最新の研究では、アマニとその主要な成分が炎症を制御し、心疾患、糖尿病、ガンなどの生活習慣病のリスクを低減することが強調されています。

アマニの健康上の効果が広く認知されることは、高品質のアマニ生産で世界をリードするカナダの生産者にとって良いニュースです。健康な食品としてのアマニの効用をお知らせするのがこの小冊子の目的です。

第1章 アマニとその組成

アマニは植物性のオメガ3系脂肪、食物繊維その他の栄養素の良い供給源です。その栄養組成は、他の主な油糧種子であるキャノーラやひまわりとは異なります。以下に述べるアマニの特徴はその健康上の利点を考慮する上での基本となります。

アマニの特徴

アマニの学名は Linaceae family (アマ科) の *Linum usitatissimum* で、用途の広い、青い花の咲く植物です。食用や飼料用に供する種子は収穫し、細かいメッシュの篩にかけて精選し、純度 99.9%の均一な全粒の種子となります。

種子そのものは平らで、先の尖った楕円形です。ごまよりは少し大きく、約 4-6 mm の大きさです (7)。 種子はサクサクしていて、噛みごたえのある食感を持ち、ナッツ類のような良い味がします (8)。

アマニの色は、濃い茶褐色のものから淡い黄色のものなど様々です (7)。色は外皮に含まれる色素によって決まり、多ければ多いほど種子の色が濃くなります。これは、品種改良の技術によって比較的簡単に操作できます。

茶褐色のアマニで、オメガ3系の脂肪酸である α -リノレン酸を多く含む品種は、カナダで最もよく栽培されているものです。黄色い皮質のアマニには2通りのタイプがあり、ひとつはアメリカで開発されたオメガ3と言う品種で、やはり α -リノレン酸を多く含んでいます。もうひとつは、まったく違ったタイプのアマニで、ソリンと呼ばれ α -リノレン酸の含有量の低い品種です。ソリンは料理用の油として開発され、特に欧州では高級なマーガリンに使用されています。(ソリンは低 ALA アマニの総称で、唯一商業化されている品種は Linola™ です。) 茶褐色や黄色いオメガ種は健康食品の店舗やインターネットなどで購入できますが、ソリンは一般の消費者には直接販売されていません。豪州や英国では、一部の全粒パンの原料として組み込まれています (9)。カナダでは、ソリンが生産ならびに流通の段階で茶褐色のものと容易に区別できるように、黄色い種皮を持つように求められています。従来のアマニより ALA の含有量の高い新しい品種の Nulin™ は、早ければ 2008 年には市場に現れるかもしれません (9)。

“Flaxseed” と “linseed” は英語では同じように使われますが、北米では、アマニ (flaxseed) は人の食するアマを、そして、リノリウムの床など工業用途に用いられるアマをアマ種子 (linseed) と区別しております。しかし、ヨーロッパでは、“flaxseed” とはリネンの布を作るために育成された品種を意味します。

アマニの中でも、人が食料とするための品種とリネンなどの繊維をとるための品種はまったく異なっております (10)。すべてアマニの品種は伝統的な植物育種の方法を用いて開発されたものであり、遺伝子を組換えた品種 (GMO) ではありません。

アマニの組成

アマニは脂肪、蛋白および繊維を多く含んでいます。ごく普通に流通している茶褐色のアマニの一般分析では、平均して脂肪が 41%、蛋白が 20%、全食物繊維が 28%、水分が 7.7%、そして、灰分 (サンプルを燃やしたあとのミネラルの豊富な残留物) が 3.4% とされています (11)。これらの組成は、遺伝的性質や生育環境、種子の加工や分析方法によってある程度変動します (7)。油が増えると蛋白が減少するのが普通です (12)。この油分量は、伝統的な育種方法によって変えられますし、また、生育の地域による影響も大きく、カナダ北部の夜の涼しさが油分量と質に良い影響を及ぼします。アマニの組成は表 1 に記載してあります。

●表 1
一般的なアマニの成分 (計量形態別) ^a

| アマニの形態 | 重量 | 計量形態 | エネルギー | 総脂肪 | ALA ^b | 蛋白質 | 炭水化物総量 ^{c,d} | 食物繊維総量 |
|--------|-----|---------|-------|-------|------------------|------|-----------------------|--------|
| | g | | kcal | g | g | g | g | g |
| | 100 | - | 450 | 41.0 | 23.0 | 20.0 | 29.0 | 28.0 |
| 全粒アマニ | 180 | 1 カップ | 810 | 74.0 | 41.0 | 36.0 | 52.0 | 50.0 |
| | 11 | 大さじ 1 杯 | 50 | 4.5 | 2.5 | 2.2 | 3.0 | 3.0 |
| | 4 | 小さじ 1 杯 | 18 | 1.6 | 0.9 | 0.8 | 1.2 | 1.1 |
| アマニ粉末 | 130 | 1 カップ | 585 | 53.0 | 30.0 | 26.0 | 38.0 | 36.0 |
| | 8 | 大さじ 1 杯 | 36 | 3.3 | 1.8 | 1.6 | 2.3 | 2.2 |
| | 2.7 | 小さじ 1 杯 | 12 | 1.1 | 0.6 | 0.5 | 0.8 | 0.8 |
| アマニ油 | 100 | - | 884 | 100.0 | 57.0 | - | - | - |
| | 14 | 大さじ 1 杯 | 124 | 14.0 | 8.0 | - | - | - |
| | 5 | 小さじ 1 杯 | 44 | 5.0 | 2.8 | - | - | - |

a カナダ政府穀物規格委員会による近似値 (11)。

脂肪は、AOSC の Am 2-93 の分析方法による。水分は 7.7%。

b ALA = α -リノレン酸、必須オメガ3系脂肪酸。

c CHO = 炭水化物

d 炭水化物総量は、アマニ種子 100g 中の砂糖、澱粉 (1g 相当) と、繊維量 (28g) の総量である。

脂肪酸

アマニは歴史的には脂肪の多いこと、特に独特の脂肪酸の組成比が評価されてきました。脂肪酸はほとんどいかなる食物にも含まれている有機化合物です。一般的な脂肪酸については、表2をご覧ください。

●表2
食物に含まれる脂肪酸のタイプ

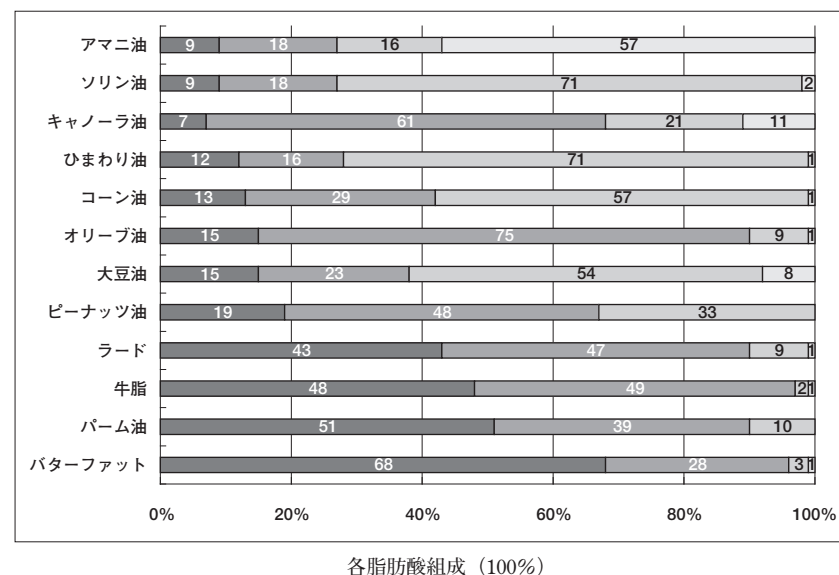
| 脂肪酸 | 二重結合の数 | 飽和状態 | 科名 ^a | 記号(分子式) ^b | 含まれている食物 |
|---|--------|-------|---------------------------|--------------------------------|--|
| ステアリン酸 stearic acid | 0 | 飽和 | - | 18:0 | 殆どの動物油脂、 チョコレート |
| オレイン酸 oleic acid | 1 | 単価不飽和 | Omega-9 (ω -9) | 18:1n-9 or 18:1 ω -9 | オリーブ油、 キャノーラ油 |
| パルミトオレイン酸 palmitoleic acid | 1 | 単価不飽和 | Omega-7 (ω -7) | 16:1n-7 or 16:1 ω -7 | 牛脂、ラード |
| リノール酸 linoleic acid | 2 | 多価不飽和 | Omega-6 (ω -6) | 18:2n-6 or 18:2 ω -6 | ひまわり油、 コーン油、 サフラワー油、穀物を 給餌した家畜の肉 |
| α -リノレン酸 alpha-linolenic acid | 3 | 多価不飽和 | Omega-3 (ω -3) | 18:3n-3 or 18:3 ω -3 | アマニ、アマニ油、キャ ノーラ油、大豆油、く るみ。少量は牛肉、豚肉、 卵に。 |

a 科名は脂肪酸の土台にあたる炭素の鎖の中で、メチル基の端から数えて最初の2重結合の位置を、オメガのシンボルにあたる(“ ω ”)あるいは、“n”によって示す。例えば、オレイン酸の最初の2重結合は脂肪酸の端のメチル基から数えて9番目の炭素のところに存在する。

b 脂肪酸の記号は、次のように読まれる：コロンの左側の数字は脂肪酸の鎖に含まれる炭素の数を、コロン右側の最初の数字は、炭素の鎖の中の2重結合の数を示し、最後の3文字は科名を示す。
 α -リノレン酸の記号は、18:3n-3 あるいは 18:3 ω -3 であり、その意味は炭素分子を18個含み、2重結合は3個あり、オメガ3系の科に属しているということである。

アマニは各種の脂肪酸を含んでいます。(図1をご覧ください。)多価の不飽和脂肪酸、特に必須脂肪酸であるオメガ3系の α -リノレン酸(ALA あるいはLNAと略される)、および同じく必須脂肪酸のオメガ6系のリノール酸(LA)を多く含んでいます。これら二つの多価不飽和脂肪酸は人にとって必須であり、体内で合成できないために食物中の油脂から摂取しなければならないものです。

●図1
食に含まれる油脂の飽和、不飽和脂肪酸の比較^a



a. McDonald より採用 (13)

b. ソリンの値は Linola TM による

データ出典: POS Pilot Plant Corporation (14); for flax,

Daun and DeClecq (12); for solin oil, Dean (9).

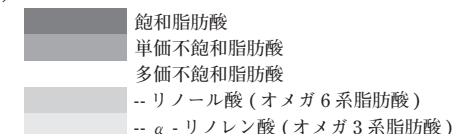


図1では、アマニの油に含まれる脂肪酸の組成を他の油脂と比較しています(9,12-14)。アマニの全脂肪酸のうち57%が α -リノレン酸であり、北米の食事の中では最大の α -リノレン酸の供給源となっています。リノール酸は全脂肪酸量のうちの16%です。アマニ油はキャノーラ(なたね)油と同じく、栄養的に好ましくないと言われる飽和脂肪酸の含有量が最も少なくなっています。単価不飽和脂肪酸もあまり多くはありません。ソリン油ではオメガ3系の必須脂肪酸 α -リノレン酸含有量は低くなっています。ソリンはもともとオーストラリアとカナダの育種家によって開発され、 α -リノレン酸含有量を本来の50-60%から、5%以下に変えたものです(9)。ソリンはひまわりの油に似た脂肪酸の組成を持っており、マーガリンのような特定の食品への応用に適しています(15)。

表3に示すように、 α -リノレン酸含有量の高い他の植物油でも、その含有量を低下さ

せるように改変されてきています (14, 16-18)。

●表3
伝統的な植物油および改良された植物油の α -リノレン酸含量

脂肪酸総量の中の α -リノレン酸 (%)

| 伝統的な油 ^a | | 改変された油 | |
|--------------------|------|--------------|------------------|
| アマニ油 | 57.0 | ソリン油 | 1.9 ^b |
| キャノーラ油 | 11.0 | 低リノレン酸キャノーラ油 | 2.5 ^c |
| 大豆油 | 8.0 | 低リノレン酸大豆油 | 3.7 ^d |

a POS (14),

b Kibiuk (17),

c Vaisey-Genser et al, (16),

d Warner and Mounts (18).

蛋白質

アミノ酸は蛋白質を作りあげている構成成分です。植物蛋白のなかでも、最も栄養価の高いものは大豆蛋白だと言われていますが、アマニのアミノ酸のパターンは大豆に似ています。表4にあるように、種皮色の異なった2種類のアマニにおけるアミノ酸の組成にはほとんど違いがありません (19-21)。表4の*印は、必須アミノ酸を示し、体内での合成が出来ないために、食事を通して摂取しなければなりません。

グルテン

アマニにはグルテンは含まれていません (22)。グルテンは、小麦、大麦、オーツ麦やライ麦に含まれている蛋白です。小児脂肪便症 (celiac disease) あるいはグルテン性腸疾患と呼ばれる病気を引き起こすのは、プロリンとグルタミン等のアミノ酸を多く含んだ、グルテンに含まれているグリアジンという物質です。この病気に掛かった患者にとって有害な穀物は、小麦、ライ麦、大麦であり、オーツ麦は一部の患者にとっては耐えられるものです。celiac disease は、今では慢性的の炎症系疾患と考えられていますが、食餌グルテンが、鋭敏な人の胃腸の内粘膜を傷つける過程は、いまだよく解明されていません (23)。しかしながら、幸いにして、グルテンに敏感な人でもアマニは召し上がっていただけます。

●表4
アマニのアミノ酸組成

| アミノ酸 | アマニ品種 ^a | | 大豆粉末 ^b |
|----------------------|--------------------|----------------------------|-------------------|
| | 褐色アマニ (NorLin 種) | 黄色いアマニ (Omega 種) g/蛋白100g中 | |
| アラニン | 4.4 | 4.5 | 4.1 |
| アルギニン | 9.2 | 9.4 | 7.3 |
| アスパラギン酸 | 9.3 | 9.7 | 11.7 |
| シスチン | 1.1 | 1.1 | 1.1 |
| グルタミン酸 | 19.6 | 19.7 | 18.6 |
| グリシン | 5.8 | 5.8 | 4.0 |
| ヒスチジン* | 2.2 | 2.3 | 2.5 |
| イソロイシン* | 4.0 | 4.0 | 4.7 |
| ロイシン* | 5.8 | 5.9 | 7.7 |
| リジン* | 4.0 | 3.9 | 5.8 |
| メチオニン* | 1.5 | 1.4 | 1.2 |
| フェニルアラニン* | 4.6 | 4.7 | 5.1 |
| プロリン | 3.5 | 3.5 | 5.2 |
| セリン | 4.5 | 4.6 | 4.9 |
| トレオニン* | 3.6 | 3.7 | 3.6 |
| トリプトファン ^c | 1.8 | NR ^d | NR |
| チロシン | 2.3 | 2.3 | 3.4 |
| バリン* | 4.6 | 4.7 | 5.2 |

a Oomah and Mazza (20),

b Friedman and Levin (21),

c Bhatta and Cherdkiatgumchai (mixture of NorLin, NorMan and McGregor cultivars) (19),

d NR=Not reported

* ヒトの必須アミノ酸

炭水化物

アマニは炭水化物 (砂糖と澱粉) の含量は少なく、100g 中に 1g 程度しか入っていません (11)。したがって、全炭水化物摂取量への懸念はありません。

食物繊維

繊維は植物の細胞壁の構築物質であり、重要な健康上の効果が期待できます。主として2つのタイプの繊維が存在しています。

・食物繊維は消化されない植物性の炭水化物ならびに植物に含まれる他の物質で構成されています。アマニの全粒も粉末もこの食物繊維の供給源です。

・機能性繊維とは、植物から抽出され、精製し、食品その他に添加される非消化性の炭水化物で構成されています (24)。アマニから抽出され、緩下剤や咳き止めの薬 (10) に添加される粘性のガム質は機能性繊維です。

繊維総量とは、食物繊維と機能性繊維の合計です。食物繊維も機能性繊維も、人の小腸では消化吸収されず、そのまま大腸に送られます (24)。北米においては、食物繊維の定義と食品のラベルにおける繊維の定義は目下検討中です (25)。

アマニの繊維総量は、その種子の重量の約 28% になります。アマニの繊維の主な成分は、以下の様になっています：

- ・セルロース - 細胞壁の主たる構築物質。
- ・粘性のガム質 - 水や液体に触れると粘りが出る多糖類の一種。アマニのガム質は 3 つの別個のアラビノキシランによって構成されており、それによって液体の集合体になり、かつゲル状の性質になります。
- ・リグニン - 細胞壁内で高度に分枝した繊維から成り立っています。リグニンは似た名前の合成物であるリグナンと関連しています。共に細胞壁の一部であり、その細胞壁中の炭水化物と結合しています。リグニンは細胞壁の強さと固さに寄与しますし、リグナンは植物性化学物質であり、人の栄養に果たす役割、特にその抗ガン作用が盛んに研究されています (27)。

アマニの水溶性および非水溶性の食物繊維

アマニには水溶性と非水溶性の食物繊維の両方が含まれています。食物繊維は腸内の量 (かさ) となり、大便の重量と消化された食べ物の粘性を増加させ、腸内を通過する時間を短縮させます。このように食物繊維は食欲と血中グルコースの制御を助け、排便を促し、血中脂質を低下させます。食物繊維の多い食事は心疾患、糖尿病、腸ガン、肥満、炎症などのリスクを軽減する手助けになるかも知れません (28-31)。下にあるように、アマニの水溶性と非水溶性の食物繊維の含量は、抽出方法や化学的分析方法によって変わってきます (7)。

| | 水溶性繊維 | 非水溶性繊維 |
|----------------|-------------|-------------|
| 全粒アマニ (大匙 1 杯) | 0.6 - 1.2 g | 1.8 - 2.4 g |
| 粉末アマニ (大匙 1 杯) | 0.4 - 0.9 g | 1.3 - 1.8 g |

フェノール類

フェノール類は植物に色をつけ授粉のために蜜蜂や他の虫を引き寄せたり、その他色々な機能を持つ植物の化合物です (32)。フェノール類の多くは人に対して、抗ガン性や酸化性の効果を発揮します (33-35)。アマニには以下に示す、少なくとも 3 つのタイプのフェノール類が含まれています。

フェノール酸 : アマニ 1 キロ当たりに含まれるフェノール酸の総量は、約 8-10g です (36)。大匙 1 杯のアマニの粉末には約 60-80 mg となります。

フラボノイド : フラボノイドは、多くの果物や野菜、ワイン、お茶などの飲み物に含まれているポリフェノールです。アマニ 100g 中には 35-70 mg (37) が、換算すると大匙 1 杯には 2.8-5.6 mg のフラボノイドが含まれています。

リグナン : アマニはセコイソラリシレンノール・ジグレルコシド (略して SDG) と呼ばれるリグナンの宝庫です。その含有量は、アマニの品種、生育状況や分析の方法

などによって変わり、その範囲はアマニ種子 1g 当たり 1 mg-26 mg です (38)。

ビタミンとミネラル

表 5 にあるように、アマニは微量の水溶性と脂溶性のビタミンを含んでいます (39)。ビタミン E は脂溶性で、主として γ トコフェノールとして入っています (40)。これは抗酸化剤で、細胞の蛋白と脂肪の酸化を防ぎ、また尿中にナトリウムを放出させる効果があり、心臓疾患、ある種のガン、アルツハイマーなどのリスクを軽減します (41,42)。アマニのトコフェノール含有量は、品種、成熟度、生育地域、生育状況や抽出方法などによって左右されます。その量は、アマニ 100g 当たり、8.5-39.5 mg の範囲で、粉末アマニ大匙 1 杯に換算すると 0.7-3.2 mg となります (7)。

アマニは又、0.3 mcg (マイクログラム) ほどの微量のビタミン K を、ビタミンの植物としての形であるフィロキノネとして含んでいます。ビタミン K は血液の凝固や骨の形成を司るある種の蛋白の構成に重要な役割を果たします (43)。アマニ粉末大匙 1 杯に含まれるビタミン K の量は、とうもろこし 1 本、西瓜 1 切、調理したピーズ 1 カップ分に相当します (44)。

●表 5
アマニのビタミン含量^a

| 水溶性 | mg/100g | mg/ 大匙 1 杯の アマニ粉末 |
|------------------------------|-----------------|----------------------|
| アスコルビン酸 / ビタミン C | 0.50 | 0.04 |
| チアミン / ビタミン B ₁ | 0.53 | 0.04 |
| リボフラビン / ビタミン B ₂ | 0.23 | 0.02 |
| ナイアシン / ニコチン酸 | 3.21 | 0.26 |
| ピリドキシン / ビタミン B ₆ | 0.61 | 0.05 |
| パントテン酸 | 0.57 | 0.05 |
| | <u>mcg/100g</u> | <u>mcg/100g</u> |
| 葉酸 | 112 | 9.0 |
| ビオチン | 6 | 0.5 |
| 脂溶性 | mg/ 油 1kg 中 | mg/ 油大匙 1 杯中 |
| カロテン | 検出せず | 検出せず |
| ビタミン E ^b | | |
| α トコフェノール | 7 | 0.10 |
| δ トコフェノール | 10 | 0.14 |
| γ トコフェノール | 552 | 7.73 |
| | | mcg/ アマニ粉末大匙 1 杯 |
| ビタミン K ^c | | 0.3 |

a 全粒アマニの複合試料 (39),

b トコフェノールの値は 4 品種の平均 (40).

以下の形のビタミン E は、検出されなかった: β トコフェノール、α、δ および、γ トコトリエノール。

c フィロキノネとして (44)。

表 6 には、アマニに含まれるミネラルが示されています (39)。アマニ粉末大匙 1 杯には 34 mg のマグネシウムがあり、これは果物入りの低脂肪ヨーグルトの 8 オンス (250ml) 容器 1 杯分に、また、フライドチキンの胸肉半分 (140g) に含まれているマグネシウムの量に同じです。アマニ粉末のカリウムの含量は、大匙 1 杯当たり 66 mg で、トーストしたライ麦黒パン 1 枚分、紅茶のマグ 1 杯分 (175ml, 6 オンス) あるいは固めのゆで卵 1 個分に相当します (44)。ナトリウムはあまり含まれていません。

●表 6
アマニのミネラル含量^a

| | mg/100g | mg/ 大さじ 1 杯の アマニ粉末 |
|--------|---------|-----------------------|
| カルシウム | 236 | 19.0 |
| 銅 | 1 | 0.1 |
| 鉄 | 5 | 0.4 |
| マグネシウム | 431 | 34.0 |
| マンガン | 3 | 0.2 |
| リン | 622 | 50.0 |
| カリウム | 831 | 66.0 |
| ナトリウム | 27 | 2.0 |
| 亜鉛 | 4 | 0.3 |

a 全粒アマニの複合試料 (39)。

茶褐色と黄色いアマニの比較

表 7 にあるように、茶褐色と黄色い (オメガ種の) 品種のアマニとも、その栄養価はほぼ同じです (11)。違いがあってもそれは少なく、殆どが生育状況によるものと思われます。

前述したように、種皮の色は色素の量によって決まり、通常の育種方法で変えられます。消費者にとってはその栄養価はほぼ同じことから、価格と見栄えによっての選択となるでしょう。

●表 7
茶褐色と黄色いアマニの比較^a

| 構成要素 | 褐色アマニ | g/100g | 黄色いアマニ |
|-------------------------|-------|----------|--------|
| 蛋白質 (% nitrogen x 6.25) | 22.3 | | 29.2 |
| 油脂 | 44.4 | | 43.6 |
| | | 脂肪酸総量の % | |
| 特定の脂肪酸 | | | |
| 飽和脂肪酸 | 8.7 | | 9.0 |
| 単価不飽和脂肪酸 | 18.0 | | 23.5 |
| 多価不飽和脂肪酸 | | | |
| α-リノレン酸 | 58.2 | | 50.9 |
| リノール酸 | 14.6 | | 15.8 |

a Canadian Grain Commission によって行われた、少量のサンプルによる (11)。

水分は、褐色アマニで 7.7%; 黄色で 7.0%。

米国農務省栄養データベース

米国農務省 (USDA) は、アマニの種子と油の栄養価をオンラインで提供しています (44)。

ただし、その数字はカナダアマニ協会の発表している数字とは若干の違いがあります。これは、両機関がそれぞれ異なった研究者、大学、商業機関その他の提供される情報に基づいて作成しているからです。

もっと情報をお探しですか？

- ・付録 A には成人と小児のアマニの摂取量が載っています。
- ・付録 B はアマニの貯蔵と安定性について記してあります。
- ・付録 C はカナダとアメリカにおけるアマニに関する行政上の管理について記載しています。

第2章 オメガ3系脂肪酸に関して

アマニはオメガ3系の必須脂肪酸である α -リノレン酸を多く含んでいます。この章では、必須脂肪酸と α -リノレン酸の代謝について解説します。 α -リノレン酸の代謝の解説は、後の章に出てくる α -リノレン酸の健康における効果を理解する上で役に立つと思われます。

必須脂肪酸

人の栄養に関連して2種類の必須脂肪酸(EFA)があります：オメガ3系の脂肪酸である α -リノレン酸とオメガ6系の脂肪酸であるリノール酸です。これらの脂肪酸は人の体内で合成することができないために、食べ物から摂取しなければなりません。必須脂肪酸は細胞膜の構成のために必要であり、不飽和であることから、膜をしなやかにすることができます。また、必須脂肪酸は長鎖脂肪酸の前駆体でもあり、そのうちのあるものは炎症や細胞同士が情報を交換するシグナルなど多くの生物学的過程に影響を及ぼす強力な化合物です。必須脂肪酸(EFA)は遺伝子の発現に影響を及ぼします。例えば、細胞蛋白生成の際に遺伝子に働きかけるのです(45-47)。必須脂肪酸はまた、抗菌効果があり、母乳に含まれています(48)。母乳はリノール酸(LA)が豊富ですが、同時に、他の如何なるオメガ3系よりも α -リノレン酸(ALA)を多く含んでいます(49-53)。

すべてのオメガ3系とオメガ6系脂肪酸は必須ですか？

厳密に言えば人の栄養における必須脂肪酸は α -リノレン酸(ALA)とリノール酸(LA)の2つだけです。これらは人の体内では合成できないため食事から摂取しなければなりません。その意味で、カルシウム、カリウム、ビタミンCや葉酸などと同じ様に、必須の栄養素なのです。従って、ALAやLAから派生する長鎖脂肪酸は、体内で合成できるので必須とは言えません。しかし実際に医学書などでは、オメガ3系や6系脂肪酸族の長鎖脂肪酸は人の健康の維持と病気の予防に役立つことが認知されていることから“必須”と呼ばれています。

オメガ3系とオメガ6系脂肪酸

図2はオメガ3系とオメガ6系の脂肪酸の代謝経路を示します。オメガ3系の代謝では、 α -リノレン酸は最初の、いわば親の脂肪酸で、必須脂肪酸と呼ばれる所以です。他の全てのオメガ3系脂肪酸は、体内の細胞で α -リノレン酸から合成されるか、あるいは、食物から摂取されます。同様に、リノール酸はオメガ6系の脂肪酸の親にあたり、ほかの全てのオメガ6系脂肪酸はリノール酸から体内の細胞で合成されるか、食物から摂取されます。

哺乳動物は、オメガ3系とオメガ6系の脂肪酸を相互に置換することが出来ません。こ

れらは2つの全く異なる群なのです。更に、これらの代謝には同じ酵素が必要で、両者の間で競合がおこります。ある系統の脂肪酸が多すぎると他の脂肪酸の代謝に影響を及ぼし、組織の脂に入る量を減らしたり、その生物学的効果を変えたりします(54,55)。

α -リノレン酸の代謝

食餌性の α -リノレン酸の96%は腸内で吸収されるようです(56)。その後、以下のようないくつかの代謝局面を迎えます：1) エネルギーを生む為に β 酸化されるか、2) 他の脂肪酸を作るためにリサイクルされるか、3) ケトン体を合成するための基盤となるか、4) 後で役立つように脂肪組織中に貯蔵されるか、5) 細胞膜のリン脂質中に組み込まれ膜の活動に影響を及ぼすか、6) 様々な細胞や器官に重要な機能を果たすEPAやDHAのような長鎖オメガ3系脂肪酸に変換されるかなどです。これらALAの代謝経路を以下に細かく見て行きましょう。

1. β 酸化

これは脂肪酸の中軸をなす炭素の鎖をより小さな炭素の区分に分解して、息の中に二酸化炭素として排出し、仕事や遊びや休養などに人が要するエネルギーを生むために、次第に変化してゆく過程を言います。 α -リノレン酸の代謝はエネルギーの生成に大いに貢献しています。

男性では摂取したALAの24-33%が β 酸化し(57-60)、女性では19-22%です(61,62)。男性の数値がより高いのは、女性に比べて筋肉、心臓、肝臓、腎臓などのエネルギー消費が活発な組織が大きいからです。さらに二酸化炭素は重炭酸塩のプールに捕らえられるために、実際のベータ酸化の量より30%近く過小評価されているようです(56)。

β 酸化の代謝経路に入るALAの量は安定しているようであり、摂取量に影響されません。年齢40-64歳の14人の健全な男性の研究では、 β 酸化が行われたALAの量はALAの高い食事(1日10g)とEPA+DHAの高い食事(1日1.5g)を摂った場合とで、差異は認められませんでした(58)。

2. ALA炭素のリサイクル

ALAが β 酸化される過程で生成する炭素の破片の一部はエネルギーとして酸化されず飽和あるいは単価不飽和脂肪酸の中にリサイクルされます。特に、これは妊娠中の女性にとっては重要な脂肪酸源となっているようです(56)。

3. ケトン体の形成

最近カナダおよび米国の研究者達からALAの新しい機能が提唱されました。ALAは長鎖オメガ3系脂肪酸に転換されるのではなく、ケトン体を形成するために使われ、加齢の過程での脳の機能の維持に重要な機能を果たすとの見解です(63)。ケトン体生成のための基盤としては、リノール酸やオレイン酸よりもALAの方が好まれます。脳の主な

エネルギーはグルコースですが、断食あるいは病気の間は代替エネルギー源としてケトン体が用いられます。加齢によって脳のグルコースを摂取する能力は減退します。特にアルツハイマーの患者ではこれが顕著です。ALA の多い高脂肪の食事は軽いケトン血症を起こす可能性があり、それによって認識機能を維持、回復できます。研究者達は ALA とその長鎖代謝物質は、それぞれ加齢期の脳の機能を維持する独特な役割を持っているとしています。

4. 脂肪細胞での貯蔵

脂肪組織は男性で体重の 15%、女性で 23% を構成しています。脂肪組織における ALA の貯蔵は、ALA 需要が増えたときへの備えです。体重 75 キロで体脂肪が 15% の男性では 79g、また体重 65 キロで体脂肪 23% の女性では 105g の ALA が含まれていると計算されます (54)。女性の貯蔵能力の高さは、脂肪の量によるものです。

5. リン脂質への組み込み

リン脂質は細胞の構成物質です。人の全ての細胞膜は 2 層のリン脂質を含んでいます。リン脂質は脂肪酸から出来ており、含まれる脂肪酸のタイプが細胞膜の柔軟性や膜を通じた栄養素の輸送や細胞間情報伝達に影響を与えます。飽和脂肪酸の摂取が多いと細胞膜のリン脂質も飽和脂肪酸が多くなり、膜の柔軟性がなくなり、他の細胞からのシグナルに反応しなくなります。多価不飽和脂肪酸の摂取が多いと細胞膜脂質の多価不飽和脂肪酸も多くなり、柔軟性と反応性が高くなります (48)。ALA は吸収され、細胞膜リン脂質に組みこまれます (54)。

6. 長鎖オメガ 3 系脂肪酸への変換

図 2 のように α -リノレン酸は、不飽和化と伸長 (炭素鎖延長) を繰り返すことによって、長鎖オメガ 3 系脂肪酸に変換されます。不飽和化は水素をとりながら二重結合を加え、伸長は二つの炭素原子を付け加えます (64)。 α -リノレン酸の不飽和化および伸長から作られる主な長鎖オメガ 3 系脂肪酸は EPA と DHA です。

EPA ALA から EPA への変換率は 0.2% -8% (54,57)、また若い女性の場合には 21% (61) と高い値になっています。

DPA ALA から DPA への変換率は 0.13% -6% と推測されます (56)。若い女性の変換率は高く、6% というのは若い女性の値です (61)。

DHA DHA への変換はヒトでは限られているようで、ほとんどの研究では変換率は 0.05% 程度です (56,65)。ただし、若い女性の場合は 9% と報告されています (61)。これら変換率は研究方法によっても違いが生じます。ALA がどれだけ長鎖オメガ 3 系脂肪酸に変換されるかは、いろいろな世代別にもっと研究されなければなりません。

転換に影響を及ぼす要素

ALA (α -リノレン酸) の長鎖代謝物質への変換率は食事の摂り方によって影響を受けますが、その他の要素による影響についても研究が進んでいます。

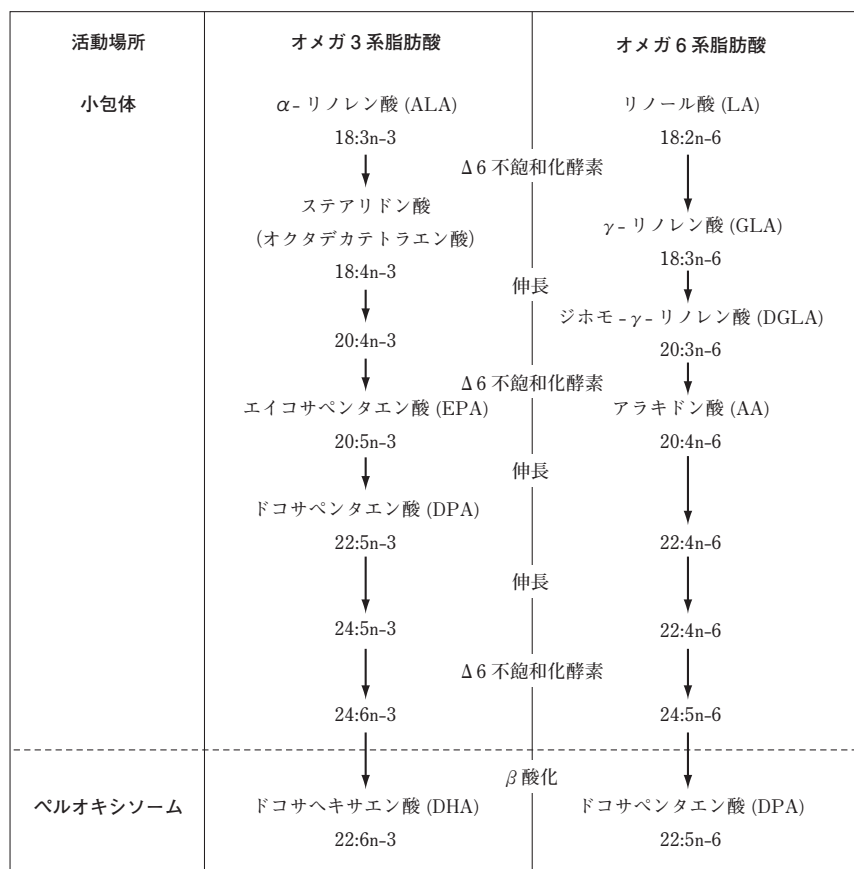
性別 : 男性より若い女性の変換率が大きい (61)。これは DHA の合成を制御すると思われるセックスホルモンであるエストロゲンのレベルが高いことによりですが、更に妊娠期には DHA がより必要となることや、女性の ALA の β 酸化が低いこと (54,61) にもよります。若い女性は男性よりも食事に敏感なようです。ある研究によれば、若い女性が牛肉を主とした食事を摂った際の ALA の DHA への変換率は若い男性より高かったとされています (67,68)。

食事 : リノール酸 (LA) の多い食事は、ALA の変換を 40% 近くも減少させてしまいます (66)。22 人の健康な男性による研究では、リノール酸含有量の高い (エネルギー 10.5%) 食事は、同量の ALA (1.1% エネルギー) を含んだリノール酸含有量の低い (エネルギー 3.8%) 食事を摂った場合に比べて、血漿リン脂質中の EPA レベルが 4 週間後には大幅に減少しました (69)。さらに、妊婦のリノール酸の摂取量が多いと臍血漿の EPA と DHA のレベルが下がり、成長する胎児に必要な ALA の変換率とオメガ 3 系脂肪酸量が減少することが示唆されています (70)。食事に含まれる ALA と LA の比率よりも、それぞれの絶対値が ALA 変換率には重要な意味をもつようです (71)。

ALA の変換を阻害するその他の要因としては、食事に含まれるコレステロール (72,73)、飽和脂肪酸、オレイン酸 (74,75)、トランス脂肪酸 (76,77)、アルコール (48) の量と、多価不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸の比率などがあります (78)。EPA や DHA の摂り過ぎも α -リノレン酸の変換を阻害しますが、これは組織のオメガ 3 系のレベルは十分であるというシグナルが送られるためでしょう。さらに、1 日当たり 12g 以上の ALA を含んだ食事ではその変換率は減少します (79)。

喫煙 : 喫煙はオメガ 3 系脂肪酸の代謝に影響を及ぼします。試験管ベースの実験で、ヒトの胸部の細胞をタバコの煙にさらしたところ、ALA から EPA、DHA への変換率は減少しました。タバコの煙によって影響を受けた酵素は Δ 5-デザチュラーゼでした (図 2 参照)。ヒトの胸部細胞の場合には、タバコの煙の量が少なくても、オメガ 3 系脂肪酸の代謝にはマイナス影響を与えました (80)。

●図2
オメガ3系とオメガ6系脂肪酸の代謝経路^a



^a 主たる脂肪酸の名前のみの表示。
ここに示された経路は、主要なルートであると考えられる“ Sprecher Pathway”である (64,56)。

オメガ6系脂肪酸の代謝

α-リノレン酸の代謝と同じ様に、リノール酸も一連の不飽和化および伸長によって長鎖オメガ6系脂肪酸に変換されます (図2)。オメガ6系の経路にある2つの脂肪酸は注目に値します。γ-リノレン酸 (GLA) はオメガ3系脂肪酸であるα-リノレン酸とは別物であり、混同してはいけません。GLAはジホモ-γ-リノレン酸 (DGLA) に変換されますが、これは生物活性の比較的弱い、ある種のエイコサノイドの前駆体となり

ます。GLAはオオマツヨイグサ、るりちしゃ (ボラージュ)、黒スグリの油などに含まれています。

アラキドン酸は生物活性の強いエイコサノイドの前駆体であり、そのうちのいくつかは血小板の凝固や、血栓症の様に血管内の血の凝固や炎症反応等を促進します。アラキドン酸は細胞の働きに影響を与え、その作用も広範囲であるが為に、細胞膜リン脂質の中でも最も厳しく制御されている脂肪酸です (81)。リノール酸やアラキドン酸の摂取が多いと、アラキドン酸から派生するエイコサノイドも多くなり、心臓疾患、糖尿病、ガンなどの生活習慣病の原因ともなる免疫システムの活動過剰につながります (82-85)。ドコサペンタエン酸 (DPA) は22:5n-6であり、オメガ6系です。オメガ3系のDPAすなわち22:5n-3と混同しないでください。

オメガ3系脂肪酸の生物学的効果

オメガ3系脂肪酸は多くの生物学的効果を持ち、Ⅱ型糖尿病、腎臓疾患、リウマチ性関節炎、高血圧、心臓疾患、脳卒中、アルツハイマー、アルコール中毒、ある種のガンなどの慢性症状を予防したり、緩和したりする働きがあります (48)。3つの主要なオメガ3系脂肪酸である、α-リノレン酸、EPA、DHAの生物学的効果についてはつぎに述べます。

α-リノレン酸 (ALA)

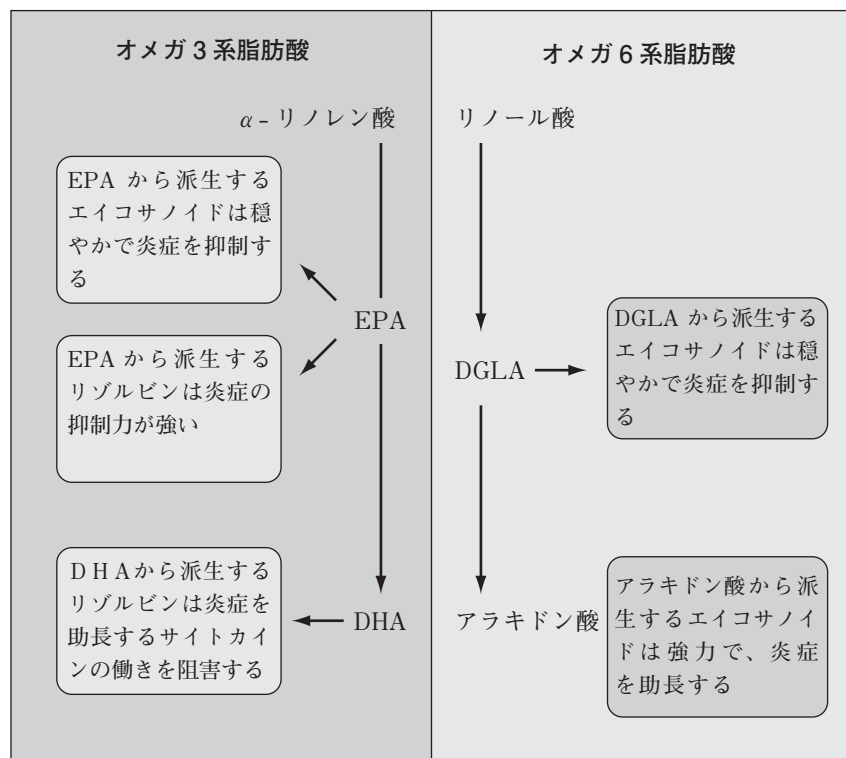
α-リノレン酸にはいくつかの生物学的効果があり、それらが相まって健康に役立つ働きをします。

1. 母乳には約0.5-2.0%のALAが、また、0.1-0.4%のDHAが含まれています (86)。
ALAはDHAの約5倍多く含まれ、母乳の中の全オメガ3系脂肪酸の75-80%を構成し幼児の成長と発達に役立ちます (49,51-53)。
2. ALAは神経機能を維持するのに不可欠です。ヒトでは、ALAの欠如は成長がおろそかになったり、しびれ、虚弱、足の痛み、歩行困難、視力のかすみなど神経上の問題を引き起こします (87)。これらの症状は食事にALAを加えることによって緩和できます (24,87-91)。
3. ALAはEPA、DPA、DHAの前駆体です。したがって、ALAの豊富な食事は細胞膜のリン脂質におけるオメガ3系脂肪酸 (ALA、EPA、DHA) の全体量を増加させます。健康な男女20人に1日当たり6カプセル (ALA 3.5g) のアマニ油を8週間摂取させた実験では、赤血球膜中でALA 100%、EPA 33%、DPA 20%が増加し、DHA量には変化はありませんでした (92)。その他の研究によれば、1日あたり大匙半杯のアマニ油あるいは山盛り大匙2杯のアマニ粉末を摂取する、ALA含量3.5g以上/日の食事では、プラズマ・リン脂質は33%→370%、DPAは5%→50%に増加したとの報告もあります (54)。また、数値の大きなブレは、おそらくそれぞれの食事におけるリノール酸の摂取量に影響されていると考えられます (55)。このように細胞膜におけるオメガ3系脂肪酸の増加は膜の柔軟性をもたらすなど、有益な効果を発揮します (93)。

4. α -リノレン酸は炎症を助長する化合物の合成を阻止して炎症を抑えます。炎症は多くの慢性病の症状であり、慢性病には心臓疾患、Ⅱ型糖尿病、メタボリックシンドローム、肥満、ガン、アルツハイマー症等が含まれます (94-96)。

ALAの抗炎症機能は以下のとおりです：

●図3
エイコサノイドとリゾルビンの源とその機能



α -リノレン酸はEPA(エイコサペンタエン酸)に変換され、それらは更に生物学的効果が穏やかで炎症を助長しないタイプのエイコサノイドに変換される。ジホモ- γ -リノレン酸(DGLA)から派生したエイコサノイドは、EPAから派生したエイコサノイドに類似している。アラキドン酸から派生したエイコサノイドの多くは強力で、免疫活動や炎症を調節する。EPAとDHAはリゾルビンとよばれる抗炎症化合物に転換される。

エイコサノイド； α -リノレン酸はエイコサノイドの二つの経路に影響を与えます。まず、第3図に示すように α -リノレン酸はEPAの前駆体であります。EPAそのものもエイコサノイドの前駆体でもあります。エイコサノイドは炎症反応を調整します。通常の傷に反応して発生し、その作用は損傷した組織を修復するのに必要です。しかし、全てのエイコサノイドが同じではなく、EPAから発生したエイコサノイドは炎症を助長しません。栄養学者たちが消費者にもっとオメガ3系脂肪酸を摂取するように奨める理由の一つがここにあります。オメガ3系脂肪酸に富んだ食事は、オメガ6系脂肪酸の多い食事に比べて有益なエイコサノイドが多く生成され、炎症も少なく習慣病のリスクを軽減してくれます。

ついで、 α -リノレン酸はリノール酸のアラキドン酸への変換を妨害し、それが炎症を助長するエイコサノイドへ変換するのを阻止します。例えば、 α -リノレン酸の多い食事は好中球(97)および血清(98,99)におけるアラキドン酸の濃度を有意に減少させます。アマニ油を4週間摂取した健全な男性では、単核細胞におけるアラキドン酸からのエイコサノイドの発生が30%も減少していました(100)。(好中球および単核細胞は感染と炎症を制御するのに役立つ免疫細胞です。)

サイトカイン； α -リノレン酸はサイトカインの形成を阻止します。炎症を引き起こす3つのサイトカインは、腫瘍壊死因子- α (TNF- α ：tumor necrosis factor- α)とインターロイキン- 1β とインターロイキン-6です。血中コレステロールの高い男女20人の実験では、平均的な北米の食事よりもALAの多い食事を摂った場合、ある種の免疫細胞によるこれらサイトカインの生産がかなり減少することがわかりました。この場合はクルミ、クルミ油およびアマニ油から、1日当たり9gのALAを摂取していました(99)。

血小板活性化因子； α -リノレン酸は血小板活性化因子PAF(platelet-activating factor)の形成を阻止するのかもしれませんが。ループス腎炎(腎臓の炎症)のモデルとして行ったマウスでの実験では、アマニを14週間餌に加えると、PAFによる血小板の凝固が阻止できました。研究者によれば、 α -リノレン酸はアマニリグナンとの相乗作用でPAFの働きを低下させたとされています(101)。

C-反応蛋白；血中のC反応蛋白(CRP)レベルが高いことは組織的な炎症、または感染の存在を示しています(102)。ある臨床実験によれば、クルミ、クルミ油、アマニ油などを含んだ高ALAの食事を6週間摂取した男女では、血清CRP量が75%も低下したことが報告されています(98)。

エイコサペンタエン酸 (EPA)

EPAはある種のエイコサノイドの前駆体になりますが、この前駆体はアラキドン酸から発生するエイコサノイドよりは生物的に非活性であるために、炎症を助長しないようです(83)。また、EPAは別の方法で炎症に影響を与えます：炎症から回復している箇所で発見されることから名づけられたリゾルビンと言う強力な化合物をEPAは作り出し、(103)それにより炎症反応が抑制されます(104)。

ドコサヘキサエン酸 (DHA)

DHAは網膜の脂肪酸の80%を構成することから、胎児や小児にとって眼の発達に欠かせません。同時に、DHAの高濃度の凝縮が見られる脳と神経系統の発達にも欠かせません(105)。脳の灰白質と網膜の細胞は人の体の他のどの組織よりもDHAの濃度が高くなっています(106)。DHAは妊娠の後期と生まれて数ヶ月の間に最も必要とされ、EPAと同じように、DHAもまたリゾルビンを作り出します。なお、DHAから発生するリゾルビンは脳において炎症を引き起こすサイトカインの活動を阻害します(104)。

炎症の制御因子と指示因子

C 反応蛋白は炎症や感染に体が初期の段階で反応して生産されるもので、全身の炎症を示す指示因子でもあります。

サイトカインは怪我、炎症、異物への露出などに反応して免疫細胞から放出される蛋白質であり、バクテリアやウイルスの感染から回復している人に、倦怠感と眠気をもたらします。

エイコサノイドは炎症に関連した多くの体内機能を制御しており、脳のような神経組織細胞のメッセンジャー役を果たしています：ある種のエイコサノイドは炎症を助長し、他のものは炎症をブロックします。

血小板活性化因子 (PAF)は炎症やショック症状を制御し、血小板を凝固させ、免疫システム細胞を活性化し、アラキドン酸の放出を促進します：その濃度が高くなると喘息のような症状が引き起こされ、生命の危険にも繋がります。

リゾルビンはEPAとDHAから作られます。これらの化合物は炎症にブレーキをかけることによって炎症反応の制御に役立ちます。

第3章 成人および幼児にとってのオメガ3系脂肪酸の重要性について

典型的な北米の食事はオメガ3系脂肪酸が十分でなく、オメガ6系が多すぎ、そのバランスの欠如はヒトの長期的健康に悪影響を及ぼすと指摘されています(107)。この章では、現代の食生活にはどの程度のオメガ3系と6系の脂肪酸が含まれているか、そして、成人ならびに幼児に推奨される α -リノレン酸の摂取量はどれくらいかを検討します。

旧石器時代と現代の食事の違い

ヒトは現代の典型的な北米の食生活とはかなり異なった食事によって進化しました。200万年前から1万年前まで続いた旧石器時代の狩猟民族の食生活は、総脂肪量および飽和脂肪酸量が少なく、ほぼ均等にオメガ6系(n-6)とオメガ3系(n-3)の長鎖脂肪酸を含んでおり、n-6対n-3の比率は大体1:1でした。旧石器時代の人類はかなりの量のオメガ3系脂肪酸を摂取していたと考えられています。これは植物や野生の動物の脂肪から摂取したものであり、これらには、穀物を給餌したあるいは放牧飼育された現代の家畜に比べて、 α -リノレン酸が多く含まれていました(108,109)。

過去100-150年にわたる技術の進歩によって、脂肪の摂取のパターンは大きく変わりました。特にとうもろこし、ひまわり、大豆油やそれらの植物油から作られたマーガリン、穀物を与えられフィードロットで飼育した畜産物などからのオメガ6系の摂取量が多くなりました(29)。このように、現代北米人の食事は、旧石器時代に比べて、オメガ6系脂肪酸が多く、オメガ3系脂肪酸の摂取が少なくなっており、ヒトが進化を遂げた頃の食事とは異なったものになっています(107)。

現代の食事におけるオメガ6系脂肪酸

表8にあるように、妊娠中のカナダ女性は1日当たりリノール酸(LA)を約8-11g、ALAを1.3-1.6g摂取しています(110,111)。妊婦の長鎖オメガ3系脂肪酸の摂取量は米国の成人より多く、これは脂ののった魚や魚油のサプリメントなどを摂っているからでしょう。アメリカについては、20-50歳の成人によるリノール酸の1日当たりの摂取量は、平均すると男子で18g、女子で14gでした(112)。一方ALAについては、男子で1.7g、女子で1.3gでした。また、長鎖オメガ3系脂肪酸の平均摂取量は1日当たり男子で0.11g、女子で0.15gでした。これらのことからカナダおよびアメリカの食事において如何にリノール酸が圧倒的な地位を占めているかが分かります。

●表 8

カナダとアメリカにおける主なオメガ 6 系とオメガ 3 系の摂取量

| 国 | オメガ 6 系 脂肪酸摂取量 グラム / 日 | オメガ 3 系脂肪酸摂取量 グラム / 日 | |
|-----|------------------------------|--------------------------|------------------------|
| | リノール酸 | ALA | 長鎖脂肪酸 (EPA,DHA,DPA) |
| カナダ | 8.0-11.2 | 1.3-1.6 | 0.14-0.24 |
| 米国 | | | |
| 男子 | 18.0 | 1.7 | 0.15 |
| 女子 | 13.9 | 1.3 | 0.11 |

現代の食習慣におけるオメガ 6 系とオメガ 3 系脂肪酸の比率

食における n-6/n-3 の比率は炎症と遺伝子の発現に影響をおよぼし、それによって生活習慣病の発生率も影響を受けます (107)。ここでは n-6/n-3 の比率に関するさまざまな情報をまとめておきます。

現在の比率

西欧の食事の中で、n-6/n-3 比率の高いものでは 17:1 などもあります (107) が、アメリカではおおよそ 10:1 です (113)。女性の健康調査 (Women's Health Study) では、平均比率は ~ 8:1 であり、一部比率の低い女性は 1:1、高い人で 33:1 でした (114)。肉、フレンチフライ、ファーストフード、オメガ 6 系脂肪酸比率の高い植物油での揚げ物料理などの摂取量の多い人はその比率は平均値以上となります。

推奨されるオメガ 6 系とオメガ 3 系の比率

各種国際機関や欧州の国々による n-6/n-3 の推奨比率は、4:1 から 10:1 となっています (112)。アメリカ薬事機構 (U.S. Institute of Medicine) は、5:1 の比率をカナダ人、アメリカ人に推奨しています (24)。

アマニに含まれるオメガ 6 系とオメガ 3 系の脂肪酸

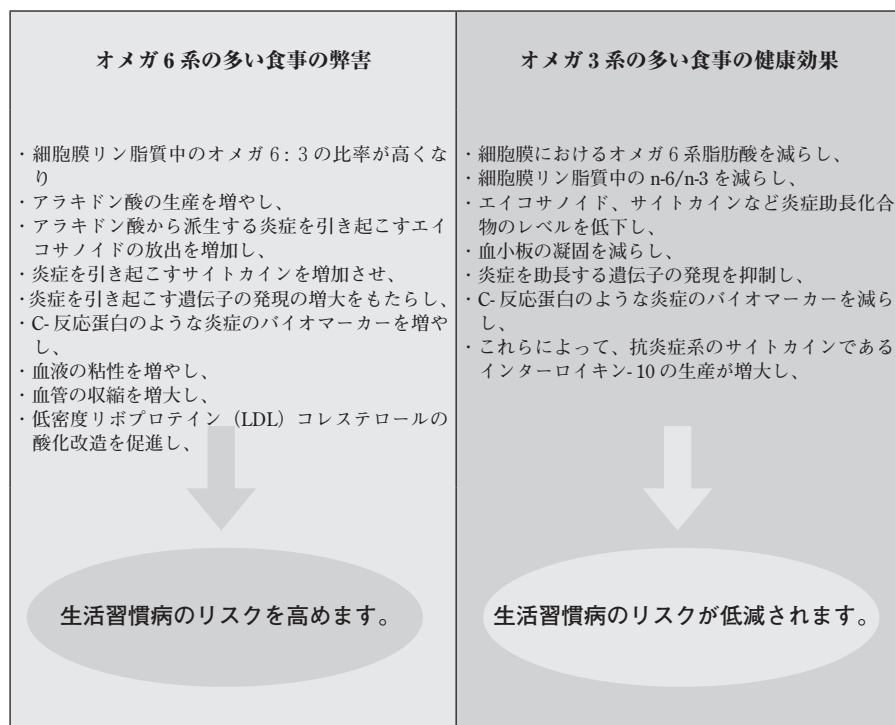
アマニに含まれる脂肪酸のうち、57%は α -リノレン酸であり、オメガ 6 系は約 16%です。このようにアマニにはオメガ 6 系の 3 倍に当たるオメガ 3 系があり、その比率は 0.3:1 程度です (11)。ちなみに、コーン油の比率は 58:1 であり、大豆油は 7:1、キャノーラ油は 2:1 です。したがって、アマニは北米における良きオメガ 3 系の供給源と言えます。アマニをそのまま食べる、あるいは、アマニを給餌した雌鶏から産まれたオメガ 3 系強化卵を食べることによって、オメガ 3 系の摂取量が増え、オメガ 6 系とオメガ 3 系の比率を改善することができます (115)。

高比率の弊害

オメガ 6 系とオメガ 3 系の摂取比率が食によって偏ると、細胞膜における比率が高くなります (116)。組織や血液中のオメガ 6 系とオメガ 3 系のアンバランスはいくつかの逆効果をもたらし、その中にはオメガ 6 系脂肪酸であるアラキドン酸から生じた炎症助長作用のあるエイコサノイドの過剰生産も含まれます。エイコサノイドは炎症系のサイトカインと急性蛋白の放出を促し、その結果、低度の慢性炎症が発症し、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー、ガン、心筋疾患、メタボリックシンドローム、肥満、骨粗しょう症、II 型糖尿病、歯周病などの健康異常も引き起こされます (29,84,117,118)。表 9 にはオメガ 6 系が多い食事の弊害とオメガ 3 系が多い食事の効用についてまとめておきます。

n-6/n-3 比率の高い食事の弊害は臨床的にも示唆されています。女性の健康調査 (the Women's Health Study, 114) は 39,876 人の職業女性を対象としたランダム手法の調査ですが、n-6/n-3 の比率の高い女性は (>15:1) 低い女性に比べてドライアイの症状が倍以上もおおきくなっていました。ドライアイは眼球の表面を傷つけるごく一般的な症状で、米国では 2 千万 ~ 3 千万人が軽い症状があると推測されています (119)。南カリフォルニアの Rancho Bernardo Study の、高齢の白人男女を対象とした骨の研究でも n-6/n-3 の高比率は尾髄骨密度の低下をもたらしていました (120)。

●表9
オメガ6系、およびオメガ3系脂肪酸の多い食事の弊害と効果



比率の改善方法

n-6/n-3のバランスをよくすることは炎症反応を押さえ、生活習慣病のリスクを軽減します(107)。比率の改善はオメガ6系の摂取を控えるか、オメガ3系を増やすか、あるいはその両方によって達成できます。一番簡単な方法はアマニ、クルミ、キャノーラ油や脂ののった魚などから、オメガ3系脂肪酸をもっと摂取することです。(オメガ3系脂肪酸を含んだ食品については表11をご参照ください。)オメガ3系の摂取が増えると、体内組織および血中の総オメガ3系量も増え、生活習慣病リスクの低減に繋がります(116)。

α-リノレン酸とオメガ3系の摂取量

アメリカ薬事機構が2002年に発表したオメガ3系脂肪酸の推奨摂取量は、必須脂肪酸の摂取欠乏の予防と、ライフスパン全体の十分な摂取量を設定するきっかけとなりました(24)。

生活習慣病の治療や予防のためのオメガ3系脂肪酸の理想的な摂取量ははまだ決定されていませんが、一部の専門家はもっと多く摂取すべきと主張しています。

ALAの推奨摂取量

アメリカ薬事機構は、この栄養素が不足していない健全なアメリカ人の1日当たりの摂取量の中間を取ってALAの所要量としました(24)。(この推奨値はアメリカ人とカナダ人の両方に当てはまります。)表10をご覧ください。成人は1日当たり男子で1.6g、女子で1.1g、妊娠中の女性は胎児のために1.4g、授乳中の女性はこの重要な脂肪酸が十分に乳中に含まれるようにと1.3gが推奨されています。なお、ALA所要量の10%まではEPAとDHAによっても補えます。

この所要量はALAのみであって、EPAやDHAには設定されていません。その理由として、厳密に言えば、α-リノレン酸だけが本当の意味での“必須脂肪酸”であり、体内で合成できないため、食を通じて摂取しなければならないからです。

●表10
幼児、若年の男女、成人、妊娠中ならびに、授乳中の女性のα-リノレン酸所要量^a

| | 年齢 | α-リノレン酸の所要量 グラム/1日当たり |
|--------|-------|--------------------------|
| 幼児 | 1-3 | 0.7 |
| | 4-8 | 0.9 |
| 若年の男女 | 9-13 | 1.2 |
| | 14-18 | 1.6 |
| | 19+ | 1.6 |
| 女性 | 9-13 | 1.0 |
| | 14-18 | 1.1 |
| | 19+ | 1.1 |
| 妊婦 | 14-50 | 1.4 |
| 授乳中の女性 | 14-50 | 1.3 |

^a 出典: アメリカ薬事機構 Institute of Medicine (24)。

より高いオメガ3系の推奨量

1999年に脂肪酸と脂質の研究に関する国際会議 (ISSFAL) の専門家たちは、1日当たり2.2gのALAの摂取を要求しました(121)。これは現在の男性の所要量(1.6g/日)よりも40%多く、女性(1.1g/日)の倍の量に相当します。

また、1日当たり2000kcalの食事を摂る成人に対しては、EPAとDHAを3.5g摂取するようにも推奨していますが(122)、これは、現在の所要量(ALAの10%として)の20-30倍にあたります。その量を摂取することで、98%以上の人は心疾患(CVD)と精

神異常のリスクを軽減できると考えられます。また、この量は世界でもっとも健康であり、CVD による死亡が一番少ないとされる日本人の摂取量に匹敵します。ただし、この量もオメガ 6 系の摂取量がエネルギーの 2%以下になるならば 1 日当たり 350mg まで減らせるでしょう。

アメリカ心臓協会は消費者に対して 1 週間に 2 度は脂肪分の多い魚を食べることを推奨しています。心疾患と診断された患者はできれば脂肪分の多い魚から、毎日 1g 以上の EPA+DPA を摂取すべきです (123)。

乳児食のオメガ 3 系脂肪酸について

専門家達は、乳児食は母乳の脂肪酸組成に近づけて、オメガ 3 系脂肪酸を含めるべきであるとしています (124)。ほとんどすべての乳児食には、主に大豆油から取れる ALA が含まれています。乳児は必須脂肪酸、特に α -リノレン酸を必要としていると考えられますが、これは α -リノレン酸が母乳に含まれる主な脂肪酸であり (52,53)、母乳全体の脂肪酸の 0.5 から 2.0% を占めていることによります (86)。アメリカ薬事機構も、生まれてから 12 か月の間は、1 日あたり 0.5g のオメガ 3 系脂肪酸を推奨しています (24)。

月が満ちて生まれた子供の場合、ALA は乳児食の脂肪酸総量の 1.75-4% にすべきです。LA : ALA の比率は 6:1 より少なくはならず、あるいは 16:1 を超えてもいけません (125)。過去 5 年間で、2 つの長鎖不飽和脂肪酸すなわち DHA とアラキドン酸が乳児食に加えられていました (126)。カナダでは Martek 社製の DHA とアラキドン酸の豊かな油を乳児食に加えることは認可されています (127)。

早産の子供は特別な食事を必要とし、栄養的に強化された母乳の恩恵にあずかります (128)。体重 1500g 未満の早産の子供向けの食事における推奨脂肪酸含量として、ALA は総脂肪酸量の 1.75-4%。LA と ALA の比率は 6:1 より少なくてならず、16:1 を超えてもいけません。DHA の最大摂取量は脂肪酸総量の 0.35% で、EPA 摂取量は DHA 摂取量の最大 30% であるべきです (129)。

ALA からの DHA の合成および幼児の脳の発達

ALA は必須脂肪酸であり、かつ母乳の中の最も主要な脂肪酸であるにも拘わらず、ALA が幼児の脳の発達に及ぼす役割については解明されていません。主な論点は、胎児あるいは幼児期の初期の脳における DHA の十分な貯蔵のために、ALA の DHA への変換だけで充分かどうかという点です (130,131)。最近の分析結果によって、伝統的な母乳には脳の発達に十分な必須脂肪が含まれていることが示唆されました (132)。脳の発達のために必要な DHA の有用性の変化は、幼児が母親の貯蔵場所から取り出す能力や DHA を脂肪組織に貯め ALA を DHA に変換するなどの緩衝システムによって管理されています。Langdon (132) によれば、地球上の食べ物を食べた女性の母乳にはオメガ 3 系脂肪が充分ではないと言う証拠は何もなく、また、絶対肉食主義者や肉食主義者の母親から生まれた子供は脳の発達に欠陥があるとの証拠は何もないとのことです (131)。

オメガ 3 系脂肪酸を含む食物について

α -リノレン酸は植物、動物、プランクトン、それからある種の魚に含まれています (133)。緑色植物の脂肪酸の 80% までは α -リノレン酸ですが、問題は緑色植物の全脂肪含有量が低くて充分な α -リノレン酸を供給してくれないことです (134)。それに引き換えアマニは北米の食事のなかでは、最も α -リノレン酸の豊富な食べ物です。そのほかに α -リノレン酸は、クルミ油、キャノーラ油、オリーブオイル、大豆油などに、また、バターナッツやクルミなどのナッツ類、大豆、かぼちゃの種、オメガ 3 系強化卵やパセリなどに入っています。一般的に魚には α -リノレン酸はあまり含まれていません。ただし、鮭、さば、鰹など特定の魚は EPA と DHA に富んでいます (112,122,135)。表 11 は食物に含まれる α -リノレン酸をまとめてあります。EPA と DHA は油っぽい魚、例えば、さば、さけ、まぐろ、にしん、レークトラウト (淡水の鱒) やアンチョビ等に含まれています (135)。また魚油のカプセル、海藻類などでは DHA は豊富ですがその他のオメガ 3 系脂肪酸は殆ど含まれていません (136)。また、細かくした海藻を餌として与え、黄身の DHA 量を多くした卵 (137) や、アマニを餌にして黄身の中の ALA、EPA と DHA を多くした卵などが挙げられます (138)。

●表 11
食物の α - リノレン酸含有量^a

| 食物 | 摂取量 | α - リノレン酸 グラム |
|---------------|---------|-------------------------|
| 油脂 | | |
| シソ油 | 大さじ1杯 | 8.9 ^b |
| アマニ油 | 大さじ1杯 | 8.0 ^c |
| 大麻油 | 大さじ1杯 | 2.8 ^d |
| アマニ粉末 | 大さじ1杯 | 1.8 |
| キャノーラ油 | 大さじ1杯 | 1.3 |
| 大豆油 | 大さじ1杯 | 0.9 |
| オリーブ油 | 大さじ1杯 | 0.1 |
| ナッツ類 | | |
| くるみ (英国産) | 1/2 オンス | 1.3 |
| 乾燥バターナッツ | 1/2 オンス | 1.2 |
| たまご | | |
| オメガ3系強化卵 | 大1個 | 0.34 ^e |
| 通常の卵 | 大1個 | 0.02 |
| 植物 | | |
| 生の大豆 | 1/2 カップ | 0.48 |
| 調理したスベリヒユ | 1/2 カップ | 0.2 |
| 肉類 | | |
| 焼いた、牛Tボーンステーキ | 3 オンス | 0.18 |
| ポーク、ウィンナー | 1本 | 0.12 |
| 焼いた、牛ハンバーグ | 3 オンス | 0.07 |
| 焼いた鳥胸肉 | 胸肉 1/2 | 0.03 |
| 魚介類 | | |
| エビフライ | 3 オンス | 0.23 |
| 調理したさば | 3 オンス | 0.10 |
| 調理した鮭 | 3 オンス | 0.04 |

a 明記の無い場合の数値は、米国政府農務省のデータ (44)。

b Nettleton JA, J.Am.Diet Assoc. 91:331-337.

c Flax Council of Canada (11)

d Hemp Oil Canada, Inc.

e オメガ3系強化卵、5種類のブランドの平均値、カナダアマニ協会データ。

第4章 リグナンについて

植物性エストロゲンは、ヒトや動物においてエストロゲン様の作用を有することの出来る植物性化学物質であります。代表的な植物性エストロゲンには、イソフラボン類 (isoflavones)、クメスタン類 (coumestans)、フラボノイド類 (flavonoids)、リグナン類 (lignans) などがあります (139)。リグナン類は植物において広く見出されており、植物の生育に影響を及ぼすほか、ヒトの代謝においては抗酸化物として作用しています。現に、アマニに含まれる代表的なリグナンやその代謝物はすべて抗酸化能を有しています。また、リグナン類は植物の構成成分であるリグニンと関連があります (第1章参照) (140)。この章では、アマニに含まれるリグナン類の代謝や一般の効果について概説します。ガンに対するリグナン類の効果については、第6章で述べます。

植物性エストロゲンと性ホルモン

植物性エストロゲンは、天然や合成のエストロゲンに化学構造が類似しており、それらの濃度や他の因子などに依存して、細胞膜上のエストロゲンレセプターに結合し、弱いエストロゲンのように作用することができます。またあるときには、植物性エストロゲンは、他のエストロゲンがエストロゲンレセプターに結合するのを防ぐことによって抗エストロゲン作用を発揮するとも考えられています (141)。

エストロゲンは女性の性ホルモンであり、代表的なエストロゲンはエストラジオールとエストロンです。テストステロンは男性の性ホルモンです。エストロゲンやテストステロンはステロイドホルモンであり、コレステロールから主に生殖器で作られ、また少量は副腎からも作られます。性ホルモンは男女問わず存在しますが、男性の場合はエストロゲンよりもテストステロンが多く分泌され、逆に女性の場合はテストステロンよりもエストロゲンが多く分泌されます。エストロゲンやテストステロンは成人の性的特性の発達に関与しており、これらはガンのプロセスに影響を及ぼすのかもしれませんが、そのメカニズムはまだ十分に解明されておられません。それでもなお、植物性エストロゲンは生理活性を有していることから、それらがどのように健康の維持に役立ち、また慢性疾患を予防しているのかという疑問を解明することに関心がもたれています (139, 142)。

アマニに含まれるリグナン

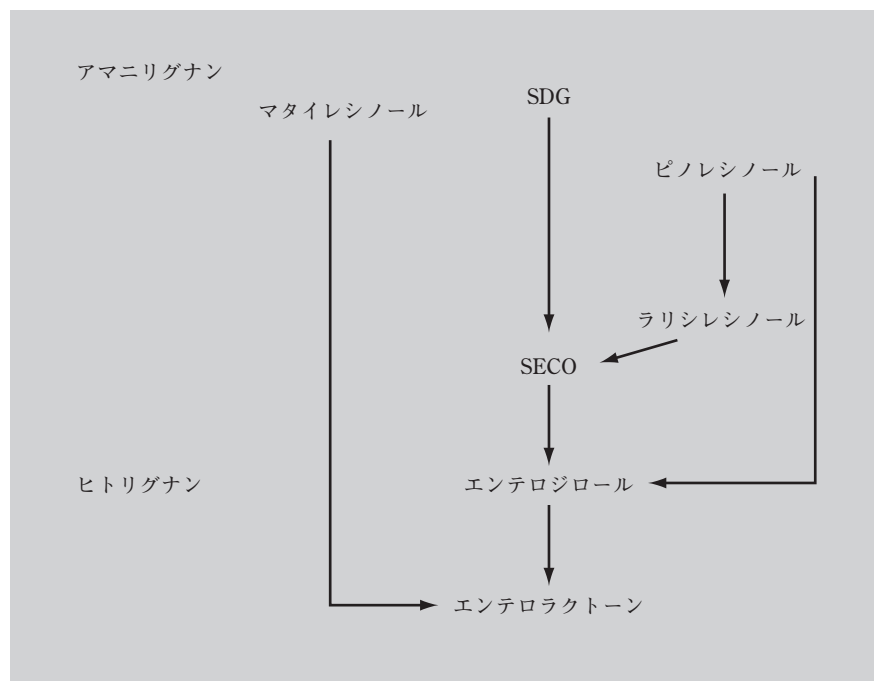
アマニは植物性リグナンを最も多く含む植物の一つであり、特にセコイソラリシレジノール・ジグルコシド (secoisolariciresinol diglucoside) (SDG) を多く含んでいます。アマニに含まれている他のリグナンとしては、マタイレジノール (matairesinol)、ピノレジノール (pinoresinol)、ラリシレジノール (lariciresinol)、イソラリシレジノール (isolariciresinol)、セコイソラリシレジノール (secoisolariciresinol) (Secoあるいは

SECO と略される) などがあります (143,144)。

リグナンの代謝

アマニに含まれる SDG、SECO、ピノレジノール、ラリシレジノール、マタイレジノールなどのリグナン類は、腸内細菌によって動物性リグナンであるエンテロジオール (enterodiol) やエンテロラクトン (enterolactone) に変換されます。[アマニ由来リグナンの一つであるイソラリシレジノールは、動物性リグナンに変換されません (145)]。エンテロジオールやエンテロラクトンは、ヒトやその他哺乳類中の消化管で形成されることから、動物性リグナンあるいはエンテロリグナンと呼ばれており、植物には存在していません。図 4 にアマニ由来リグナン類の動物性リグナンへの変換に関する略図を示します。エンテロジオールは、エンテロラクトンに変換されます (146)。

●図 4
アマニリグナンの代謝^{a, b}



a SDG = secoisolariciresinol diglycoside. ; SECO = secoisolariciresinol

b Source: Clavel (146).

アマニやその他の植物に含まれるリグナン類の生物活性は、特定の腸内細菌の存在に依

存しています (146)。一部のヒトは、SDG やその他リグナン類を動物性リグナンに変換するための腸内細菌のタイプが適切でないか、数が十分でなく (147)、抗生物質の摂取により消化管でのエンテロジオールやエンテロラクトンの産生が数週間止まります (140)。

エンテロジオールやエンテロラクトンには、3つの代謝経路があります：1) 糞中に直接排出される；2) ヒト結腸の上皮細胞で吸収され、グルクロン酸あるいは硫酸塩と複合体となり、糞中に排出されるか循環血液中に入る (148)；3) 消化管で吸収され、肝臓へ輸送され、フリーのものは複合体を形成後、血流中に放出されます (140)。最終的には、エンテロジオールやエンテロラクトンは腸肝循環をします。すなわち、エンテロジオールやエンテロラクトンは胆汁中に分泌され、小腸で再吸収された後に複合体として尿中に排泄されます (149)。12 人の成人健常者による動態検査によると、動物性リグナンは、植物性リグナンを摂取後、約 8 ~ 10 時間で結腸から吸収され、約 7 ~ 10 時間後に血中濃度が最大となります (150)。

糞中、血中、尿中のエンテロジオールやエンテロラクトンの濃度は、食事の植物性リグナン類の濃度に関連しており、植物性リグナン類を多く摂取すると生体中に多くの動物性リグナン類をもたらします。アマニあるいはそれを含む食品の摂取は、動物性リグナン類の血中濃度を増加させ (151-154)、糞中 (155) や尿中 (151,152,154,156-159) の動物性リグナンあるいは総リグナン類の排せつを増加させます。また、アマニ由来リグナンや SDG 複合体を補完した食事を摂ると、尿中の動物性リグナンの排せつが増加します (160)。さらに、動物性リグナン類の生体利用効率は、アマニを粉碎、粉末化することで上昇するという報告もあります (161)。

リグナンの代謝は、もともと考えられていたよりも複雑であります。植物性リグナンは、動物性リグナンに完全には代謝されておらず、SECO のような植物性リグナンは血漿中で検出されています。さらに、リグナンの代謝は、エンテロジオールやエンテロラクトンで止まることなく、これら動物性リグナン類に由来するさらなる代謝物が存在する可能性も考えられます。これら新しい発見を通じて、どのリグナンが最も重要で、最も生物活性があるのかという問題が提起されています (38)。

アマニに含まれるリグナン含量

表 12 に、最近報告された 2 報の論文に基づいたアマニ由来リグナンの含量を示します。最初の論文では、アマニに含まれる SDG 含量が調べられており (38)、もう一つの論文では、SDG 以外の個々のリグナン含量を調べ、総リグナン量が計算されています (144)。アマニのリグナン含量を測定することは、種子の構造上複雑になります。主要なアマニ由来リグナンである SDG は、種子中では遊離の状態ではほとんど存在しておらず、種子外側の繊維層に他の分子と結合し、主に 5 量体の SDG ポリマーとして存在します (38,140,145)。アマニから SDG を抽出することは難しく、不完全な SDG の抽出が様々な文献で報告されている SDG 値のばらつきに影響していると考えられます。Muir 博士がまとめたように、何人かの研究者らはアマニに含まれる SDG 含量を分析したり、また、例えば SECO のような代謝物の濃度に基づいて SDG 含量を測定しています (38)。Thompson 博士と共同研究者等は、SDG 代謝の主な最終産物である SECO を含む個々の

リグナン類含量を定量することで分析しています (144) (図4 参照)。理論上は、転換が100%完全で、ピノレジノールとラリシレジノールの濃度が定量されているのであれば、アマニに含まれる SECO の量は、存在する SDG の量を反映すると考えられます。

アマニ 1g あたりには 1-6mg の SDG が含まれており、これは大さじ 1 杯の粒で約 11-286 mg の SDG が、また大さじ一杯の粉末で 8-208 mg の SDG が摂取できることとなります (38)。

アマニに含まれる 4 種のリグナン：マタイレジノール、ピノレジノール、ラリシレジノール、SECO の分析に基づいて、アマニの粒と粉末、大さじ一杯にはそれぞれ 42mg と 30mg 総リグナンが含まれていることとなります (144)。

ここ数年、リグナンを配合したアマニ油が市販されています。ある製品には SDG が 0.1%含まれており、アマニ油大さじ 1 杯で約 14 mg の SDG が摂取できることとなります。しかし、リグナンを多く含むといわれるアマニ油の SDG 量は、その分子が如何にうまく油と混合するかに左右されます。SDG をアマニ油に配合することは、油と水を混合するようなものです。すなわち SDG は油には溶解しないことから、容器の底に沈殿する傾向があります (162)。

●表 12
アマニのリグナン含量

| 計量サイズ | リグナン | | | | | |
|--------|-----------|-------------|-------|-------|-------|--------|
| | ミューア博士の分析 | トンプソン博士等の分析 | | | | |
| | SDG | MAT | LAR | PINO | SECO | 総リグナン量 |
| 100g | 82-2600mg | 0.15mg | 2.8mg | 0.7mg | 375mg | 379mg |
| 全粒大匙 1 | 11-286mg | 0.02mg | 0.3mg | 0.1mg | 41mg | 42mg |
| 粉末大匙 1 | 8-208mg | 0.01mg | 0.2mg | 0.1mg | 30mg | 30mg |

略号：LAR、ラリシレジノール；MAT、マタイレジノール；PINO、ピノレジノール；SDG、セコイソラリシレジノール・ジグルコシド；SECO、セコイソラリシレジノール。

出典：Muir (38)。

出典：Thompson LU, et al.(144)。

アマニとその他の食物に含まれるリグナン含量の比較

表 13 に示すように、アマニは現在判明しているなかで最も多くリグナンを含む食物資源の一つであります。1g あたりの総リグナン含量を比較した場合に、アマニはゴマの 47 倍以上、ニンニクの 600 倍以上も含んでいます (144)。また、リグナン類は、食物繊維が豊富な植物物に見出され、それはアマニやゴマのような油糧種子、ナッツ、穀類、アマニあるいは穀類で作られたパン、豆類や大豆製品、野菜、そしてドライフルーツなどです (143,144)。

●表 13
各種食物のリグナン含有量^a

| 食物 | 総リグナン量 μg/g |
|---------|----------------|
| 種子類 | |
| アマニ | 3790.0 |
| ゴマ | 80.0 |
| ひまわりの種 | 2.1 |
| ピスタチオ | 2.0 |
| 栗 | 1.9 |
| 穀類 | |
| アマニパン | 72.4 |
| 穀物パン | 47.9 |
| ライ麦パン | 1.4 |
| 豆類 | |
| ひよこ豆 | 9.8 |
| 大豆 | 2.7 |
| 野菜 | |
| にんにく | 5.8 |
| オリーブ油 | 1.4 |
| ドライフルーツ | |
| あんず | 4.0 |
| ナツメヤシ | 3.2 |
| ブルーベリー | 1.8 |

a 出典：Thompson LU, et al, (144)。

動物性リグナンの働き

動物性リグナンは、体内に存在するステロイドエストロゲンと同様に、細胞膜上のエストロゲンレセプターと結合することによって作用すると考えられています。結合した動物性リグナンは、細胞内でレセプターの作用や、最終的には生殖器官のような組織の応答に影響を及ぼします。その他の植物性リグナンも同じように作用していると考えられています。

動物性リグナンは、体内に存在する内因性のエストロゲンほど強い作用は持っていません。しかし、動物性リグナンは、エストラジオールのような強力なエストロゲンの存在いかんで、弱いエストロゲンの作用をするか、あるいは抗エストロゲンの作用をすることが報告されています (163)。女性の生殖年齢期には、内因性エストロゲンの血中濃度は非常に高く、リグナン類はエストロゲンレセプターに結合し、内因性エストロゲンの結合をブロックすることができます。この場合には、動物性リグナンは、拮抗的に作用します。逆に、更年期をむかえると卵巣からのエストロゲン分泌が低下するため、血中の内因性エストロゲン濃度は自然に低下してきます。この場合には、リグナンは弱いエストロゲンとして作用すると考えられています (163)。

リグナンの生物学的作用

アマニ由来リグナンや動物性リグナン（エンテロジオールとエンテロラクトン）は、生物活性をもっています。リグナンは、抗腫瘍作用、抗ウイルス作用を有しており、遺伝子発現にも影響を及ぼし、骨粗鬆症のようなエストロゲン依存性の疾病に対しても予防的に作用する可能性も考えられています（139-141）。リグナンを多く含む食事は、閉経後の女性のホルモンバランスの維持（164）、中年女性の子宮内膜症のリスク低減（165）、女性の乳ガンリスクの低減（166）、急性の胎児冠動脈イベントのリスク低減（167）そして、男性の前立腺ガンのリスク低減（168）に役立っていると考えられています。

リグナンの具体的な作用については：

- ・ 主要なアマニ由来リグナンであるSDGは抗酸化物であります。SDGは、ヒドロキシルイオン（ $\cdot\text{OH}$ ）のような活性酸素を取り除くことができます（169）。我々の体は、エネルギーとして脂肪、タンパク質、アルコールそして炭水化物を利用（酸化）することで、活性酸素を産生し続けます。これらは組織に損傷を与え、動脈硬化、ガン、アルツハイマーといった多くの疾病の病理に関係しています（170）。ラットを用いた実験において、アマニを5%または10%配合した飼料を摂取させることで、アマニを含まない飼料を摂取したラットと比較してみると、肝臓組織中の酸化ストレスが抑えられ、肝臓が保護されたという報告があります（171）。動物性リグナンであるエンテロジオールやエンテロラクトンもまた、抗酸化作用を有しており（172）、SECOやエンテロジオールの抗酸化能は、ビタミンEよりも強力であります（173）。
- ・ 動物性リグナンは、細胞膜表面上にあるレセプターに影響を及ぼします。例えば、動物性リグナンは、胆汁酸、ステロイドホルモンや多くの薬剤の代謝に関わるプレグナンXレセプターを活性化します。エンテロラクトンは、レセプターを適度に活性化することから、薬剤の代謝に影響していることが考えられます（174）。フランスで実施された研究では、エンテロジオールやエンテロラクトンと同じように、植物性リグナンは、乳房組織のホルモンレセプターに影響を及ぼしているということが示唆されています。58,049人の大豆を通常摂取していないフランス人女性の中で、リグナン類を1日あたり1,395 μg 以上摂取するヒトでは乳ガンのリスクが低いことが示されています。この効果は、エストロゲンレセプター陽性（ER+）とプロゲステロンレセプター陽性（PR+）の女性に限られていましたが、このことによってリグナン類の生物学的作用は、細胞のホルモンレセプターへの効果から派生すると示唆されます（166）。
- ・ 動物性リグナンは、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）の合成を促進します（175）。SHBGは、性ホルモンと結合して血中への循環を少なくし、生物活性を低下させます。複数の研究の統計的結果から、SHBGの血中濃度が高い場合、女性で80%Ⅱ型糖尿病のリスクが低下し、男性で52%リスクが低下することが報告されています（176）。また、更年期以降の乳ガン女性では、SHBGの血中濃度が低いという報告もあります（177）。
- ・ 動物性リグナンは、エストロゲンの産生に関わる酵素であるアロマターゼの活性を阻害します（178）。リグナンが乳癌を予防する1つの方法としてアロマターゼ活性の低下が考えられます（179）。

アマニとホルモン代謝

食事由来の食物繊維や脂質は、体内のエストロゲンレベルに影響を及ぼします。特に、総脂質や飽和脂肪酸の摂取とエストラジオールやエストロンの血漿中濃度との間には正の相関関係があり、一方、食物繊維の摂取とエストラジオールやエストロンの血漿中濃度との間には負の相関関係があります（180）。アマニには脂質と食物繊維が含まれていることから、何名かの研究者によるホルモン代謝への影響が調べられているので以下に示します。

女性

女性にとってアマニはホルモンの効果があるものです。3ヶ月間、毎日10gのアマニを食した通常の月経周期である閉経期前の女性18人において、月経周期の黄体期が長くなりました（181）。2週間、毎日25gのアマニ粉末を食した閉経期以降の女性25人においては、膣細胞の成熟が刺激されており、女性の生殖器官へのアマニのエストロゲン様効果が考えられました（182）。しかしながら、いくつかの臨床試験において、2-12週間、毎日、アマニ粉末を10-40g食することによって、再生産年齢の若い女性（181）や更年期以降の女性（156、182-85）におけるエストラジオール、エストロン、小胞刺激ホルモンあるいは黄体形成ホルモンなどの血中レベルには変化がないことが報告されています。アマニの更年期障害への影響については、第7章で説明します。

男性

ある研究報告によれば、男性においてはアマニの摂取による性ホルモンの代謝への影響はないように思われます。6人の健康な若者において、6週間毎日13.5gのアマニ粉末を食することによる血漿中テストステロン濃度、遊離テストステロン濃度、性ホルモン結合グロブリン濃度への影響は見られませんでした。男性がアマニを長期摂取したときに性ホルモンの代謝が影響を受けるかどうかについては判明していません（186）。

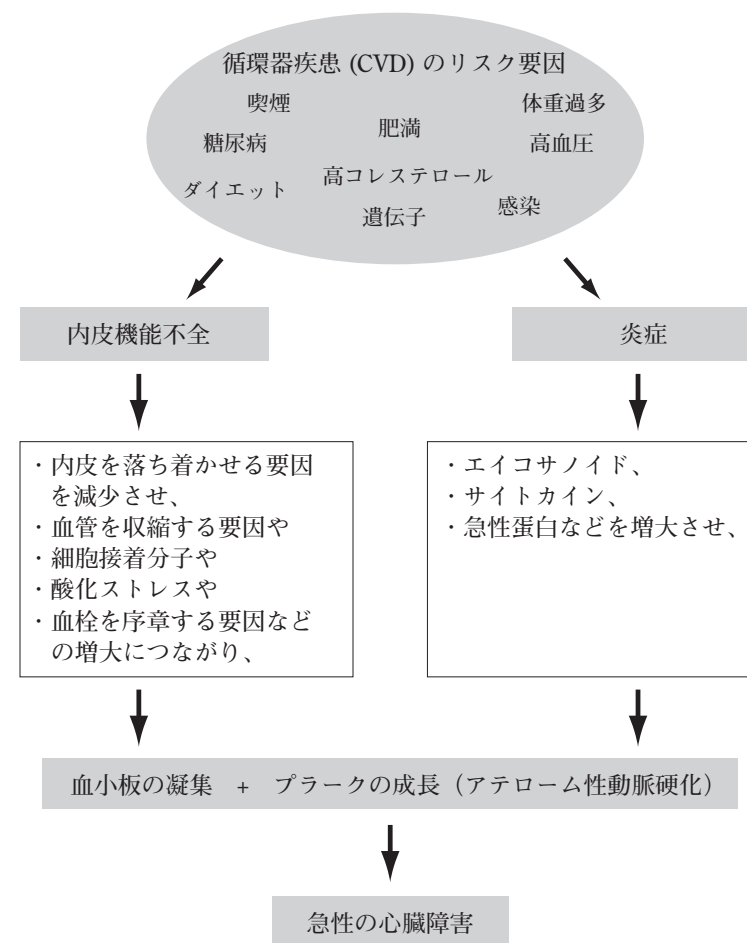
第5章 アミノと心血管疾患の予防について

循環器疾患（CVD）は、冠状動脈性心臓病（CHD）、虚血性心疾患（IHD）、心筋梗塞（MI）や脳梗塞のような血管や循環系のすべての疾病のことを意味します（187）。循環器疾患 CVD は、カナダやアメリカの死因の一番に挙げられています（187、188）。この章では、心筋梗塞 MI や脳梗塞のような重大な冠動脈イベントが動脈硬化を通じてどのように発達していくかを概説します。また、アミノとそこに含まれる主要な栄養成分である α -リノレン酸（ALA）やリグナンが循環器疾患 CVD の予防に有効であるという所見について概説し、循環器疾患 CVD リスクの低下に関するアミノの作用メカニズムについても検討します。

循環器疾患 CVD とアテローム性動脈硬化症

循環器疾患 CVD は幼年期に始まり、血管上皮あるいは内皮の変化に関わる炎症性疾患であるアテローム性動脈硬化に起因しています（189）。内皮細胞は、血管の拡張と収縮のバランスを制御することで血管の恒常性を維持しています。また、凝固物質や抗凝固物質のバランスによっても血管の恒常性が維持されています（190）。正常な内皮は、血流や自由な流動性を保ち、低い酸化ストレス環境を維持し、血小板の活性を低下させ、炎症反応も制限しています。図5の“循環器疾患 CVD 危険因子”に示すように、一生のうちに、ヒトの内皮の健康状態は、タバコ、糖尿病や様々な感染などの影響を受けます。食事、血中コレステロール値、血圧、遺伝子発現変化そして炎症などを通じて内皮の健康状態に影響を及ぼします（190-193）。

●図5
循環器疾患 CVD 危険因子、内皮の機能不全と炎症の関連性



a CVD は 循環器疾患

b 出典：Coreti et al. (190) および Rosamond et al. (187)

心臓疾患や脳梗塞は、内皮（血管の上皮）の健康状態の変化により生じます。時が経つにつれ、喫煙、高血糖（糖尿病）、高血中コレステロール値、高血圧、食事やその他の要因により内皮は損傷し、炎症反応が上昇します。これらの要因にさらされ続けることで、最終的に内皮は機能不全となり、正常な血管としての機能を失います。その結果、血小板凝集能や血管壁内の動脈硬化性プラークが増加し、プラークそのものの存在あるいはプラークの破裂により、心臓発作、脳梗塞や狭心症が起こります。

内皮が炎症を起こすと、コレステロールや他の脂質が血管壁に蓄積し始めます。この進行過程は、酸化ストレスの増加や細胞接着分子、エイコサノイド、サイトカインや急性期タンパク質のような炎症性の化合物の放出を巻き込んだ一連の複雑な連続したイベントであります (194)。最終的に、血小板の凝集、血管壁や内皮へのプラーク形成が機能不全を引き起こし、恒常性や止血を保てなくなります。

プラークの生育は、2つの理由で重大な問題であると考えられます。まず、第一に、プラークは心臓や脳への血流が制限されてしまうほど大きくなる可能性があります。2つめに、プラークは不安定で破裂することもあり、それによって凝血塊や血栓ができます。プラークの形成や破裂は炎症に関連してきます (195)。心臓に凝血塊が出来、血流が止まってしまうと心筋梗塞 (MI)、突然死あるいは不安定な狭心症を引き起こします (196)。また、脳で血流が止まってしまうと脳梗塞となります。これらが急性冠動脈イベントです。

アマニと CVD 危険因子の臨床研究

以下にアマニと循環器疾患 CVD 危険因子に関する臨床研究についての所見を説明します。ウサギ、ラットやハムスターを使用した臨床研究により、アマニが抗酸化能を有し、血中脂質、炎症やプラークの生育を減少させることが明らかとなっています (197-203)。

血中脂質

過去 20～30 年、循環器疾患 CVD リスクを低減する診療として、高密度リポタンパク (HDL) -コレステロール値を維持しつつ、血中の総コレステロール値、低密度リポタンパク (LDL) -コレステロール値やトリグリセロール値を低下させることが注目されていました。血中脂質の研究は、以下の概略に示すようにアマニの研究の主要分野でした。

アマニ粉末：臨床試験において、わずか 4 週間、毎日、大さじ 3-6 杯 (30-50g) のアマニ粉末を食することで血中総コレステロール値や LDL-コレステロール値が顕著に低下しました。健康な若い成人 (79, 204)、適度に血中コレステロール値が高い男性と女性 (205)、更年期以降の女性 (183,185)、全身性エリテマトーデスの成人 (206)、そして前立腺ガンの男性 (207) 等において、4-12 週間のアマニ粉末の摂取により、血中総コレステロール値が 6-13%、LDL-コレステロール値が 9-18%低下しました。一方、HDL-コレステロール値やトリグリセリド値に変化はありませんでした。

ある短期試験によれば、更年期以降の女性が 2 ヶ月間毎日 40g (大さじ 5 杯) のアマニ粉末を摂取しても血中脂質に変化は認められませんでした (184)。2つの 1 年間継続した長期診療においても同様に、30-40g のアマニ粉末を毎日摂取した更年期以降の女性 (208)、あるいはルーパス腎炎の成人間 (209) で血中脂質に変化は認められなかったと報告されています。しかし、アマニを長期摂取したにもかかわらず血中脂質へ影響が見られないことに関しては、被験者間での一度に摂取するアマニの量の摂取基準に問題があるという可能性も考えられます。

ほとんどの臨床研究では従来からアマニ粉末が用いられておりましたが、ある研究では部分的に脱脂したアマニを用いて血中脂質に及ぼす影響を調べていました (210)。通常のアニには約 41%の脂質が含まれていますが、脱脂アマニには重量あたり 10%弱しか

含まれていません。この研究では、29 名の血中コレステロールが高い男性と女性が 3 週間、脱脂アマニを含むマフィンあるいは小麦フスマを含むマフィンを食しました。マフィンには 50g (大さじ 6 杯) の脱脂アマニが配合されており、被験者の総コレステロール値は約 5.5%、LDL-コレステロール値は約 9.7%低下し、一方、トリグリセリド値は 10%増加するという結果が得られました。

同じ研究において、脱脂アマニを摂取した被験者は、アポリポタンパク B 値 (apo B) が 6%低下していました (210)。Apo B は LDL や超低密度リポタンパク質 (VLDL) に含まれる主要タンパク質であり、アテローム性動脈硬化症のリスク増加に関連があると考えられています (211)。他の二つの研究では、3 ヶ月間、毎日アマニ粉末を 40g (大さじ 5 杯) 摂取した更年期以降の女性で apo B の濃度が 7.5%低下したという報告 (185) や 18 日間、アマニ油を含む植物油の混合物を摂取した男性で apo B の濃度が 19%低下したという報告があります (212)。

データセットは少ないのですが、11 報のうち 8 報でアマニ粉末あるいは脱脂アマニの摂取で、HDL-コレステロール値を顕著に低下させることなく、総コレステロール値、LDL-コレステロール値や apo B レベルが低下したと報告されています。血中トリグリセリド値に関しては、脱脂アマニを摂取した被験者の研究報告では顕著に増加していましたが (210)、その他 10 報の研究報告においては変化しておらず、顕著な低下も認められていませんでした。

アマニ油：ほとんどの臨床研究においてアマニ油の摂取による血中総コレステロール値や LDL-コレステロール値への影響は認められていません (78,213-223)。ある研究では、12 週間、毎日、アマニ油を大さじ 2 杯摂取した男性で血中総コレステロール値が顕著に低下していたと報告されています (224)。また、13 報のうち 4 報で、HDL-コレステロール値が 4-10%顕著に低下していました (216,219,220,224)。また、3 報でトリグリセリド値が 9-25%顕著に低下していました (221-223)。

アマニから単離したリグナン複合体：Hallund らは、22 名の更年期以降の女性に、6 週間、リグナン複合体が配合あるいは配合されていない低脂肪マフィンを摂取させ、循環器疾患 CVD 危険因子へのアマニ由来リグナン複合体の影響を検討しました (160)。一日あたり、SDG として 500 mg を摂取したことになり、アマニで換算すると 38-82g に相当します (SDG はアマニに含まれる主要なリグナンです)。2つの介入試験後で、血漿中の総コレステロール値、LDL-コレステロール値、HDL-コレステロール値、トリグリセリド値に変化は認められておらず、リグナン複合体は血中脂質には影響を及ぼさないことが考えられます。

ではアマニに含まれるどの成分によって血中コレステロールの低下効果がもたらされるのでしょうか？被験者に脱脂アマニを摂取させた 1つの臨床研究から、アマニに含まれる食物繊維が主として血中脂質の低下に寄与することが示唆されています (210)。また、低 ALA あるいは脱脂アマニを配合した飼料を摂取させたウサギ (201) やラット (197-198) を用いた研究も上記内容の可能性を示唆しています。

しかしながら、アマニ油あるいはエゴマ油由来の ALA 高含有食の摂取が、ラット (225-227)、ハムスター (199,228-230)、モルモット (231)、人の一部 (212,232) においても血中のコレステロール値あるいはトリグリセリド値を低下させるということが示されてい

ます。また、すべての人に効果があるわけではない(233,234)ことも報告されています。動物モデルを用いた試験では、ALA 高含有のアマニ油が胆汁でのコレステロール分泌を増加させること、コレステロールの合成の増加や、血中コレステロールのような粥腫発生の要因を一変そして低下させることを明らかとしました(228)。ヒトにおいては、コレステロール代謝へのアマニ油の影響は十分に解明されていませんが、アマニ油の心臓保護作用は、アテローム性動脈硬化症と関連する炎症反応の抑制によるものである可能性が考えられています。この件に関しては、全身性炎症の節で概説します(50ページ参照)。

ある1つの臨床試験において、アマニ由来のSDGあるいはリグナン複合体の摂取は、血中脂質に影響を及ぼしませんでした(160)、ウサギを用いた研究では、SDG/リグナン複合体による脂質低下効果が認められました。また、高コレステロール性のウサギにSDG/リグナン複合体を摂取させた実験では、血清中の総コレステロール値が20%、LDL-コレステロール値が14%低下し、HDL-コレステロール値は30%増加しました(203)。

これらの結果から、アマニに含まれる食物繊維、ALAやリグナン類が相乗的に脂質低下作用に寄与していることが考えられます。しかし、精製されたSDGあるいはリグナン複合体のような単離物質とアマニ粉末とで摂取した場合にどちらがヒトに有効であるかについては明らかになっていません。

血圧

血圧とは血液が動脈の内壁を押す力のことであり、高血圧は循環器疾患CVDの危険因子であります(235)。アマニの摂取は、健康な男性(222)、ルーパス腎炎の成人(206)、軽度から中程度の脂質異常症のヒト(215,222)、あるいは軽い高血圧のヒト(222)での研究において、血圧に影響を及ぼしませんでした。1つの研究報告で、脱脂アマニ粉末を配合したマフィン(50g/1日)を摂取した脂質異常症の成人は、アマニの摂取期間中は収縮期血圧、拡張期血圧がベースラインから減少していましたが、介入期間の終わりでは小麦フスマを配合した比較群との間には有意な差は認められませんでした(210)。また同様に、アマニ由来のリグナン複合体をマフィンに配合したものを3-6週間摂取した22名の閉経期以降の健康な女性の実験でも、血圧の変化は認められませんでした。

しかしながら、より長期の摂取期間ではアマニが血圧を低下させたという3つの臨床研究があります。血中コレステロール値の高い中年男性において、12週間、大さじ1杯のアマニ油(1日約8gのALA)を補うことで、紅花油を同じく12週間摂取したコントロールグループと比較して顕著に収縮期、拡張期血圧が低下しました。血圧の変化の大きさ(-5mmHg)は、臨床的に意義のあることでした(236)。また、1年間毎日、40g(大さじ5杯)のアマニ粉末を摂取した健康な閉経期の女性は、収縮期血圧が5%、拡張期血圧が4.1%低下していましたが、小麦胚芽を摂取したプラセボ群の変化と差異はありませんでした(208)。他の研究においては、3ヶ月間、1日30g、3品種のうちの1種類のアマニを摂取した閉経期以降の女性の、精神ストレステスト期間中の収縮期血圧は顕著に低下していました(237)。少数ではありますが、これらの研究報告から、アマニ摂取による血圧への影響を検討するためには少なくとも3ヶ月間の試験期間を必要とすることが示唆されます。

内皮機能不全

内皮機能不全は、アテローム性動脈硬化のもっとも初期の段階であり、それを測定するためのいくつかの方法が臨床研究で用いられています(191)。(図5参照)

Nestelらは内皮機能不全を調べるために、全身動脈コンプライアンス(SAC)と呼ばれる測定方法を用い、4週間、アマニ油(ALAとして20gに相当)を含む食事を15名の肥満成人に毎日摂取させることで、動脈圧の平均値の減少により、SACが上昇することを明らかにしました。つまり、SAC値の増加は内皮機能不全が改善したことを意味しました。その主たる研究内容は非常に印象的なもので、アマニ油の摂取によるSAC値の上昇は、運動により得られたSAC値の上昇と同様なものでした(238)。

少し異なるアプローチも紹介しますと、Westらは、18名のII型糖尿病の正常な成人に対して、流量調節バソディレーション(FMD)という方法を用い、内皮機能を測定しました(239)。

FMDは、血液測定用カフによって誘導された短期間の局所貧血前後の上腕動脈直径を測定するために、高分解能超音波を使用します。FMD値間で動脈の直径が増加していれば、それは正常な血管になってきていることを意味します(240)。この研究では、高オレイン酸含有の紅花油や菜種油由来の一価不飽和脂肪酸(MUFA)、魚油由来のEPA、DHAをプラスした一価不飽和脂肪酸(MUFA)、あるいは、菜種油由来のALAをプラスした一価不飽和脂肪酸(MUFA)の3種の脂質をそれぞれ50g含んだ食事を摂取して、その摂取前および4時間後のFMDを測定しました。II型糖尿病あるいは空腹時中性脂肪値が高い被験者において、オメガ3系脂肪酸を含む食事によりFMD値が50-80%増加しました。同様に海産物や植物由来のオメガ3系脂肪酸も、FMD測定の結果、内皮機能を効果的に改善していました。

これらの結果から、アマニ油、ALA高含有野菜油やオメガ3系脂肪酸は、一般的に内皮機能を改善することが考えられます(240-242)。例えば、ALAを3.7-6.0g含有するクルミを摂取することにより、オリーブ油を含む食事を摂取した場合と比較して64%血管拡張が増加しました(243)。一方、6週間、毎日、アマニ由来リグナン複合体(SDGとして500mg)を含む低脂肪マフィンを食した更年期以降の女性では、FMD値に変化はありませんでした(244)。この1報のみの報告では、この結果を内皮機能へのSDG/リグナン複合体の効果として確固たる結論を付けてしまうのは早いと思われる。

その他の内皮機能不全に関する報告として、細胞接着分子による制御過程で白血球が内皮へくっつきやすくなる傾向があります。細胞接着分子には、E-セレクション、血管細胞接着分子1型(VCAM-1)や細胞間接着分子1型(ICAM-1)があります(245)。関節リュウマチのような炎症性の疾患を持つ患者や(246)、狭心症(angina)、心臓麻痺を起こしたことのある患者(247)などでは、これら接着分子の血中レベルが高くなっています。

23名の血中コレステロール値の高い成人による研究では、クルミ、クルミ油、アマニ油由来のALAを多く含む食事の摂取により、平均的なアメリカの食事と比較してVCAM-1、ICAM-1そしてE-セレクションが顕著に低下していました(98)。異常な血中脂質のギリシャ男性での研究では、12週間、アマニ油を毎日大さじ1杯摂取することで、VCAM-1値が18.7%低下したという報告があります(220)。これらの研究報告からも、

アマニ油を含む ALA 高含有食の摂取は、内皮細胞に良い影響をもたらすと考えられます。

酸化ストレス

活性酸素種あるいはフリーラジカルは、通常の代謝過程において産生され、ビタミン E や β -カロテンのような抗酸化物質によって産生が制御されています。アテローム性動脈硬化症のような病態においては、酸化促進剤と酸化剤のバランスは、酸化や酸化ストレスの増加に傾きます (248)。酸化ストレスは、様々な方法で評価されます。脂質や LDL 粒子の酸化は共役ジエンやマロンジアルデヒド (MDA) の産生量を測定することによって決定することができます。MDA は、チオバルビツール酸-反応性物質 (TBARS) 法によって評価でき、抗酸化物質の濃度も測定可能です。

健康な成人による研究において、通常のアマニ粉末の摂取による血中 TBARS、尿中 TBARS、脂肪酸過氧化物、レチノールやビタミン E の血中濃度等に変化は認められませんでした。これらは、アマニ粉末を 3 ヶ月間、毎日大さじ 2 杯 (205) 摂取した場合と、4 週間、毎日大さじ 6 杯と 1/4 (204) 摂取させた場合の研究でした。6 ヶ月間、菜種油とアマニ油 (1 日あたり 4.5-9.5g の ALA に相当) で試験的に作製したマーガリンを中程度の脂質異常症の成人に摂取させた研究においては、血漿中の LDL ラグタイム (酸化が検出されるまでの時間) あるいは、血漿の鉄還元能に影響はありませんでした (249)。同様に、健康な閉経期以降の女性において、アマニ由来リグナン複合体 (1 日あたり 500mg の SDG 摂取に相当) により、血清中リポプロテイン、酸化ラグタイムや酸化能に影響はありませんでした (160)。

ある一つの研究では、長期酸化ストレスの指標として血清中のタンパク質のチオール基やカルボニル基について測定しました (210)。この研究では、50g の一部脱脂したアマニ (-大さじ 6 杯と 1/4) を 3 週間、毎日摂取した被験者では、比較対照として小麦フスマを摂取させた被験者よりも顕著に血清中の平均チオールタンパク質濃度が低下しました。チオールタンパク質濃度の減少は、酸化ストレスの増加を意味していますが、3 週間の摂取では、血清中のカルボニル含量は両グループともに変化は認められませんでした。研究者たちはこの矛盾した結果を説明出来ず、チオールタンパク質が減少するという結果は望ましくはないが、酸化促進活性の増進はガンの予防に役立つとのコメントを残しています。

全体的に、ほとんどのヒト臨床研究によると、アマニの摂取による酸化ストレスへの影響はないということが示されています。急性の肺外傷のマウスモデルでは、アマニ粉末を摂取することで肺組織の脂質過酸化が減少したという報告がありますが、これは SDG やその代謝物であるエンテロジオールやエンテロラクトンの抗酸化活性によって引き起されているのではないかと考えられています (250)。

止血 (血液凝固)

血液凝固や止血は、出血を抑えるために凝固を促進する因子の作用と、血液が濃い、あるいは粘性が強すぎる場合の凝固性を低下させる因子のバランスで成り立っています。血液凝固は、血小板、免疫細胞やフィブリノーゲン、組織因子、VIIc 因子、VIII 因子、トロンピン、プラスミノゲン活性化因子阻害剤 (PAI-1) といったタンパク質の作用を必要とします (251)。フィブリノーゲンと PAI-1 の両因子は、血小板の凝集を一部介し

て血栓症を促進します (252、253)、そして、フィブリノーゲンと VII c 因子値が高くなることは、致命的な虚血性心疾患のリスクの増加に繋がっています (254、255)。

臨床研究によれば、フィブリノーゲン、PAI-1 活性、VII c 因子、VIII 因子 (224、256、257)、抗トロンピン III 活性あるいは出血時間 (257、258) のような凝固因子にアマニ油は影響を及ぼさないことが報告されています。ある一つの研究では、6 週間、アマニ油を摂取した男性の活性タンパク質 C (APC) の割合が 40% 増加するということが報告されており、これはアマニ油に血栓症予防作用があることを示唆しています (256)。活性タンパク質 C (APC) は強力な抗凝固剤です (259)。

別のある研究によると、2 ヶ月間、毎日アマニ粉末を 30-40g (大さじ 3-4 杯) 摂取することで、フィブリノーゲン値が 5% 低下し、PAI-1 活性、VIII 因子、トロンピン III 活性も約 12-15% 低下したとの報告があります (184)。しかし、ベースラインからの凝固因子の低下に関する統計解析が行われていないため、有意差があるかは定かではありませんでした。

血小板の凝集に関するアマニの影響を評価した 3 つの研究があります。影響はないという報告 (257) がある一方、アマニ粉末の摂取によって、トロンピン刺激後に血小板凝集が 25% 低下したという血小板凝集低下作用を示唆する報告もあります (205)。全身性の紅斑性狼瘡と診断された 9 名の患者に 15g、30g、45g のアマニ粉末を 4 週間、毎日摂取させたところ、血小板活性化因子 (PAF) による血小板凝集が顕著に抑制されたとの報告があります (206)。血小板活性化因子 (PAF) は炎症反応の代表的な因子であり、組織の損傷や腎臓の炎症であるルーパス腎炎を引き起こします (101)。

これらわずかな研究報告では、アマニ油は凝固因子に影響を及ぼしませんでした。APC の比率を大幅に増大させました。また、アマニ粉末は血小板凝集を低減しました。これらの作用からアマニには血栓症抑制作用がある可能性が考えられます。

炎症性化合物

エイコサノイドとサイトカインはアテローム性動脈硬化に関連した炎症に寄与します (194)。トロンビキサン A₂ (TXA₂) やロイコトリエン B₄ (LTB₄) のような炎症促進性エイコサノイドは、オメガ 6 系脂肪酸由来のアラキドン酸から生成します。TXA₂ は、現在判明している中では最も強力な血小板の凝集を促進する物質です (85、189)。LTB₄ は、活性酸素種や TNF- α 、インターロイキン 1 β (IL-1 β)、IL-6 や IL-8 のようなサイトカインの放出を増加させます (84)。

4 週間、毎日、アマニ油大さじ 1 杯と 3/4 を摂取した健常男性の臨床研究において、免疫細胞中の TXB₂ 濃度が 30% 減少したという報告があります (100)。(TXB₂ は TXA₂ の不活性代謝物です。64 名の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の研究では、24 ヶ月間、毎日、ALA 量が多い栄養補給 (1.4% ALA) を受けた患者において、ALA の栄養補給 (0.18% ALA) が少ない患者の場合よりも血清 LTB₄ 濃度が 32%、唾液中 LTB₄ 濃度が 41% 低下することが明らかとなりました (260)。

TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 のようなサイトカインは、炎症ストレスによる身体反応の中心的な因子です (84)。12 週間、毎日、アマニ油を大さじ 1 杯摂取した男性において、血清中 IL-6 濃度は 25% 低下しました (219)。また、4 週間、アマニ油を健常男性が摂取することで免疫細胞中の TNF- α 、IL-1 β 量がそれぞれ 26%、28% 低下したという報

告もあります (100)。高コレステロール血症の成人が ALA を多く含む食事を摂取することで、平均的なアメリカの食事を摂取する場合と比較して血清中の TNF- α 濃度が 43% 低下し、TNF- α や IL-6 と IL-8 といった免疫細胞によるサイトカインの産生は、18-22% 低下しました (99)。後者の研究で使用された ALA は、クルミ、クルミ油やアマニ油を混合したものです。前述の COPD の研究では、ALA 量の多い栄養補給を受けた患者は、唾液中の TNF- α と IL-8 の濃度がそれぞれ 48%、55% 低下していたこと、一方、2 年間、ALA 量が低い栄養補給を受けた患者の場合は、唾液中のサイトカイン濃度は変化しなかったという報告があります (260)。これら炎症性化合物の濃度が 18% -55% 低下したことは重要な臨床結果であると考えられます。

全身性炎症

炎症にかかると肝臓は、急性損傷、感染、悪性腫瘍、超過敏反応やトラウマに反応して C-反応性タンパク質 (CRP) や血清アミロイド A (SAA) のような急性期タンパク質を放出します (261、262)。CRP や SAA は、全身性炎症のマーカーであり、アテローム性動脈硬化の病状時に検出されます。また、CRP は心血管疾患 (CVD) の独立した危険因子です (261)。

血中コレステロール値の高い 50 名のギリシャ男性は、12 週間、毎日大さじ 1 杯のアマニ油を摂取して、血清中の CRP 値が 48%、SAA 値は 32% 低下しました (219)。また、血中コレステロール値の高いアメリカ人 23 名においては、6 週間、クルミ、クルミ油とアマニ油由来の ALA 高含有食を摂取することで CRP 値が 75% 以上低下しました (98)。イタリアのトスカーナ州の小さな 2 つの町での地域ベースでの研究によって、ALA の抗炎症効果が示されました (263)。研究者等は、20-98 歳の 1,123 人を対象に、血漿中の脂肪酸濃度と炎症マーカーのレベル関係を検討しました。血漿中 ALA 濃度が低い場合、CRP とインターロイキン 1 受容体抑制因子 (IL-1ra) レベルが高くなることが示されました。IL-1ra は、炎症状態での急性期タンパク質であり、急性炎症症状の信頼できる尺度であると考えられます。このように、アマニ油を含む ALA 高含有食は、炎症の全身性マーカーとして十分有効であると考えられます。

α - リノレン酸 (ALA)、リグナンと CVD の疫学的研究

アマニは少なくとも 5000 年以上前から古代エジプト、インドや中国で料理に使用されていたにも関わらず (264)、伝統食を通じてアマニを食べる現代人もいなければ、栄養価の監視プログラムもないことから、アマニの摂取と循環器疾患 CVD リスクに関する疫学的研究はありませんでした。幸いにも、ALA やリグナン類と循環器疾患 CVD リスクに関する大掛かりな人口による疫学的調査がいくつか行われましたので、それらによってアマニの役割を考えて見ましょう。以下、アマニに含まれる 2 つの成分 (ALA、リグナン類) に関連のある疫学的研究の所見について述べます。

疫学的研究とは、コミュニティの中の何人が特定の疾患を患っているかを決定し、その病気の進行に関連した危険因子を判明させることにあります。測定は、数百、ときには数千人の個人に対して行われ、そのデータを用い、食事あるいは生活様式と疾病間での傾向や関連性などを検討します。ある研究では、非致死性心筋梗塞のような健康状態 (病状 / ケース) とそうでない健康状態 (コントロール) とで比較します。他の研究では、数年間コホートと呼ばれる個人の集合の追跡調査を行い、状況が進行したか、していないかにも言及します。

α - リノレン酸 (ALA) と循環器疾患 (CVD) リスク

四つの症例対照研究 (265-269)、一つの横断的研究 (270)、三つの予防試験 (271-274) と三つのコホート研究 (275-282) などによって、ALA を多く含む食事を摂取することで CHD、IHD、非致死性心筋梗塞や脳梗塞のリスクを低下させることができるということが明らかとなっています。一つの予防試験においては、およそ 10 年、IHD リスクは変化しなかったということが報告されていますが、ALA を多く含む食事の摂取によってフィブリノーゲンや CRP 値が顕著に低下していたことが報告されています (283、284)。表 14 に示すように参加者は 233 人から 76,283 人でした。

予防試験の中でも、最も有名なのは、“リヨン・ダイエット-心臓研究”でしょう。これは心臓発作後の生存者が循環器疾患 CVD で死亡するリスクを減らすことを目的とした 2 次予防試験です (272)。

その主たる知見は、ALA を含む地中海型の食事を摂取した 302 名の男女は、米国心臓協会の食事 (30% 脂質、15% たんぱく質、55% 炭水化物) に似た食事を摂取した 303 名の男女と比較して、70% も心臓発作のリスクが低下していたことにあります。この結果は、血中コレステロール値は低下することなく達せられていました。46 ヶ月後の追跡調査においても、ALA は主要な脂肪酸であり続け、食事中の存在は 2 次的な致死性心臓発作を予防するためのよい予測となりました。この研究においては、シャケやサバのような脂肪性の魚に主に含まれている長鎖オメガ 3 系脂肪酸 (EPA や DHA) の摂取は、ALA ほど重要視されていませんでした (273)。

1986 年に始まった 51,000 人以上の中・高年男性のグループを対象にした医療従事者による追跡研究で、ALA の特異的な予防効果が発見されました。ALA を最も多く摂取する

男性の場合、心臓発作や致死性の心臓病になるリスクが最も低く、ALAの影響は、他の食事や食事以外の危険因子とは自立し、別のものでした。さらに今回の研究の参加者について、海産物由来のオメガ3系脂肪酸（EPAやDHA）の摂取は、心臓発作のリスクと関連性はなく、このことは、ALAの心臓疾患への影響は、EPAやDHAの影響とは異なっているということを示唆しています（279）。

心臓疾患の家系調査 The Family Heart Study（275）や看護師健康調査 The Nurses' Health Study（281）のようなその他の大規模な個体数研究においても、ALA摂取の増加に伴って、致死性心臓発作や循環器疾患 CVD のリスクが低下することが明らかとなっています。

ある研究では、CVD リスクに対する ALA の有効的な影響は認められませんでした。

The Zutphen Elderly Study は 64-84 歳の男性 667 人の研究で、ALA 摂取と CVD リスクの関連性は小さいことが明らかとなりましたが、その原因として、男性達の主な ALA の摂取源が、トランス脂肪酸を含むマーガリン、肉やパンのような食物からであったことが考えられました（285）。トランス脂肪酸を含まない食物からの ALA の摂取は CVD リスクと関連性はありませんでした。この研究では、ALA を多く摂取した場合でも CVD リスクが増加していましたが、これは様々な食事に含まれるトランス脂肪酸あるいは他の栄養成分が原因となっている可能性が考えられます（286）。

ALA と脳梗塞リスク

2つの人口研究で、ALA が脳梗塞リスクを低下する効用が報告されました。エディンバラでの動脈に関する研究（The Edinburgh Heart Study）において、脳梗塞を起こした事がある男女の赤血球リン脂質は、脳梗塞でない男女と比較して ALA の濃度が顕著に低いことが明らかとなっています（287）。Multiple Risk Factor Intervention Trial（MRFIT）では、年齢を一致させた 96 名の脳梗塞を起こしたことがある男性と 96 名のそうでない男性とを比較し、多変数モデルでは、0.13%の血清中 ALA レベルの増加毎に、脳梗塞のリスクが 37%減少していました（288）。タバコや血圧のような脳梗塞の危険因子の調整後に、ALA は脳梗塞リスクの独立した前兆として現れました。すなわち、血清中リン脂質の ALA が高い男性は脳梗塞のリスクは低くなります。

ALA と心臓のリズム（不整脈）

心臓の律動的ポンプ作用は、心臓の電気システムによって制御されています。不整脈は心筋の異常なリズムです。ALA や他のオメガ3系脂肪酸がウサギの不整脈（289）やラット（290）や犬（291）の心臓細胞での突然死を抑制する症例がますます報告されています。ヒトについて、ヨーロッパとイスラエルでの症例対照研究（268）では、脂肪組織中の ALA 含量は MI のリスクと、また、コスタリカでの他の研究（266）では非致死性の急性 MI のリスクと、負の相関関係があることが判明しました。76,763 名の女性によるコホート研究である the Nurses' Health Study では ALA の食事としての摂取は、突然の心臓死のリスクとは負の相関性があることが、しかし致死性の冠状動脈性心臓病（CHD）あるいは非致死性の心臓発作 MI とは関連性は見られなかったことが判明しています（282）。

ALA が致死性あるいは非致死性の MI のリスクを低下させるメカニズムは、心臓のリズムに影響を与えているようです。

Family Heart Study で、ジョウゼ等（292）は、食事からの ALA 摂取が多ければ多いほど、心筋の異常な長期再分極のリスクを低下させ、心不整脈の指標となることを明らかにしました。選択的な冠動脈造影に関連した女性での臨床研究において、脂肪組織中の ALA 含量は、24 時間の心拍変動と正の相関性があることが明らかになりました（293）。つまり、脂肪組織中の ALA 含量が多い女性は、心拍変動スコアが良くなっており、心室性不整脈が起き難くなっていました。まとめとして、ALA は心拍数を正常に保つのに作用しており、CVD リスクの低下に寄与しているということが一部説明できます。

リグナン類と CVD リスク

リグナン類と CVD 危険因子との関連性に関する研究ははまだ初期段階であり、そのために研究結果に大きな違いがあります。例えば、医療従事者による追跡研究（Health Professionals Follow-up Study）に参加した 468 名の男性におけるリグナン類の摂取と CVD 危険因子について分析を行ったところ、リグナンを多く摂取すると血中の LDL-コレステロールや apo B レベルが増加する傾向が認められました。これは、男性においてリグナンの摂取が CVD リスクを増加させる可能性があることを示唆します（294）。しかし、Zutphen Elderly Study に参加した 57 名の高齢者の研究においては、総リグナンの摂取は、原因を問わない死亡率と関連性がないことが明らかとなっています（295）。たしかに、リグナンの一つであるマタイレジノールを多く摂取すると、CVD、CHD、ガン、すべての原因による死亡率が低いということが明らかとなっています。これら 2 報の前向きコホート研究は、エンドポイントと研究の個体群（アメリカとオランダ）が異なっており、一つはリグナンを多く摂取することによる CVD リスクの増加（294）が、もう一方では、少なくとも 1 種類のリグナンの摂取により心保護作用が認められた（295）という結果となっています。

同様に、2 報のフィンランドでの研究結果も決定的とはいえませんでした。一つの症例対照研究では、CHD でない男性（コントロール群）は、CHD の男性（症例群）と比較して血清中のエンテロラクトン濃度が高いことが報告されています（167）。血清中エンテロラクトンは、食事から摂取した植物性リグナンの代謝物から派生する動物性リグナンであります。実際に、血清中のエンテロラクトン濃度が高い男性は、エンテロラクトン濃度が低い男性と比較して CHD のリスクが 65%も低かったです。他のフィンランドの研究では、喫煙男性の CHD リスクは血清中のエンテロラクトン濃度に関係なく同程度であったという報告もありました（296）。

リグナン類が豊富に含まれる果物、野菜、穀類などの食事は、CVD リスクを低下させる作用がある事を考慮すると、これらの共通性のない研究結果をうまく調整することは難しくなります（123）。さらなる研究により、リグナン類の CVD リスクへの影響というものが明確になると考えられます。

●表 14

ALA の摂取あるいは組織の ALA 濃度と循環器疾患リスクに関する疫学的研究^a

| α -リノレン酸の効用を示す研究 | 被験者数 | ALA 摂取量 g/日 | 主たる知見 |
|---|---|-------------------------|--|
| ケースコントロールとクロスセクション研究 | | | |
| Cardiovascular Health Study (265) | 179 ケース、 54 コントロール | 非報告 | α -リノレン酸の高摂取は致命的な虚血による心疾患のリスク軽減につながる。 |
| Costa Rica Study (266,267) | 482 ケース 482 コントロール | 非報告 | 脂肪組織の ALA 濃度の高さは非致死性の急性 MI のリスクの低さに関連する。MI にたいする最高の予防方法は脂肪組織における高度の ALA と低度のトランス脂肪酸にあり。 |
| EURAMIC Study (268) | 欧州 8 ヶ国とイスラエルにおいて 639 ケース、 700 コントロール | 非報告 | 脂質組織の ALA 濃度の高さは非致死性の急性 MI のリスクの低さに関連する。 |
| India Study (269) | 340 ケース、 700 コントロール | 非報告 | ALA の高いからし油の摂取は IHD のリスクの低減に関連。 |
| National University of Singapore Heart Study (270) | 145 人のアジア系インド男性と 147 人の中国人 | 非報告 | このクロスセクション研究では、インド人男性の ALA、DHA とオメガ 3 系脂肪酸総量のプラズマ濃度は中国人に比較してかなり低かった。 |
| 予防研究 | | | |
| Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (271) | 21,930 人の喫煙男性 | 0.9-2.5 (median=1.5) | ALA の摂取量が高いほど心臓死のリスクは比較的少ない。 |
| Lyon Diet Heart Study (272,273) | 心臓発作を生き延びた 650 人の男女 | 1.78-1.8 | α -リノレン酸の豊富な食事は心臓発作と心臓病による死亡を 70% 減少させる。 |
| MARGARIN Study (283,284) | 282 人の男女 | 6.3 | ALA 含有量の高い食事は予想 10 年の IHD リスクを減少させなかったが、それと関連した 2 つの要因；フィブリノーゲンのレベル (283) と C-反応蛋白 (284) を大幅に減少させた。 |
| Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (272) | 通常のケアグループの 6,250 人の男性 | 1.69 | α -リノレン酸の高い摂取は CHD その他全ての原因による死亡リスクの低減に関連した。 |
| 人口ベースの研究 | | | |
| Family Heart Study (275-278) | 1,575-4,584 名の男女 | 男性 = 0.81 女性 = 0.68 | 男女ともに α -リノレン酸の高摂取は、 ・CHD のリスクの低減 (275)、 ・血中トリグリセリドの低減 (276)、 ・頸動脈プラーク頻度の低減 (277) ・石灰化のアテローム性動脈硬化症頻度の低減に関連していた (278) ^b 。CHD のリスク低減は魚の摂取とは無関係のようであった (275)。 |

| | | | |
|--|--|---|--|
| Health Professionals Follow-up Study (279,280) | 43,757 名の男性 (279) 45,722 名の女性 (280) | 0.8-1.5 | α -リノレン酸の高摂取は非致死的心臓発作と CHD 全体のリスクの低減に関連。 |
| Nurses' Health Study (281,282) | 76,283 人の女性 | 1.1g ^c (median range=0.66-1.39 g) | α -リノレン酸の高摂取は致死性の IHD (281) と突然の心臓死 (282) のリスクの低減に繋がっている。 |
| α-リノレン酸は CVD リスクに効果が無いとする研究 | | | |
| Zutphen Elderly Study (285) | 667 人の男性 | 1.32 ^d | 食物の中にトランス型脂肪酸が入っていたために、 α -リノレン酸の摂取も CHD のリスクとあまり関連が見出せなかった；トランス型脂肪酸の入っていない食物からの α -リノレン酸の摂取は CHD のリスクと関連がなかった。 ^e |

a 略語 = ALA、 α -リノレン酸；CHD、冠状動脈性心臓病；CVD、循環器疾患；IHD、虚血性心疾患；MI、心筋梗塞；NR、未報告

b カルシウムが動脈壁に沈着したときにプラークの石灰化が起こる。それによって組織が変形し、心臓発作などを引き起こすと思われる。

c 平均的な ALA 摂取量は、1984 年、IHD のリスクがあると思われた女性達が答えた食品に関するアンケートによって決定された。

d 平均摂取量

e 年齢、肥満度指数、喫煙、アルコール、エネルギー、食物繊維、トランス脂肪酸やその他の因子の摂取量などの調整をした後での、この研究における ALA 摂取量と CHD リスクの関連性は、統計学的に有意ではなかった (p=0.17)。

アマニの心臓保護メカニズム

図 6 に動物やヒトがアマニを摂取した場合の研究データをまとめ、アマニ、ALA やリグナン類による CVD 予防作用のメカニズムについて示します。図 6 は、図 5 に示したように同じような概要で示し、この章で引用していないいくつかの論文についても記します (297-307)。

アマニは、血中脂質、血圧や血中グルコース濃度などの CVD リスクに関わる幾つかの因子に効果的に働きかけ CVD リスクに影響していると思われます (187)。アマニは、主なリグナンである SDG の作用で脂質酸化を抑制することによって内皮の状態を改善します。同時に免疫細胞の活性化や細胞接着分子の放出を弱めることでも内皮の健康状態を改善します。アマニは、エイコサノイド、サイトカインや急性期タンパク質のような炎症性サイトカインの産生を抑制することにより炎症反応を抑えます。さらに、血小板の活性化や凝集を抑え、血栓（凝固）形成のリスクも低下します。これらの作用は、内皮が通常の定常性や止血を維持するための助けになっています。動物においては、アマニは大動脈のアテローム性動脈硬化プラークのサイズを小さくします。纏めますと、アマニとその栄養成分は、CVD 危険因子やアテローム性動脈硬化症と関連のある細胞や組織の作用に有益な影響を及ぼします。

●図 6

アマニが循環器疾患の予防に役立つことを示唆する動物およびヒトの臨床研究

| アマニの心疾患保護メカニズム | | CVD リスク要因とアマニに影響されるプロセスあるいはその要素のひとつ |
|---|--|-------------------------------------|
| 動物での研究 | ヒトでの研究 | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 血中のコレステロール総量と LDL の減少 (197-199,201,202,225,227-231,297) ・ いくつかの研究において血中トリグリセリドの減少 ・ 血中グルコース、インシュリンのレベルと抵抗性の減少 (228) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 血中のコレステロール総量と LDL の減少 (79,183,185,204-207,224) ・ 3 ヶ月以上の長期研究において血圧の減少 (208,236,237) ・ 血中グルコースの改善 (184,307) | CVD リスク要因 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 脂質の酸化の減少 (202,203,250) ・ 酸化力のある種の減少 (200,250) ・ 免疫細胞の活性化の減少 (200) ・ 酸化リザーブの増大 (202) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 高 ALA 摂取 (アマニ / カノーラ油) によるの内皮機能の改善 (216,239) ・ 酸化ストレスには貢献しなかった (204,205,249) ・ 細胞接着分子の減少 (98,220) ・ APA (抗凝結因子) の増大 (256) | 内皮機能 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 炎症性エイコサノイドの減少 (298-304) ・ サイトカインの減少 (305) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 炎症性エイコサノイドの減少 (100,260) ・ サイトカインの減少 (99,100,219,260) ・ 炎症性の急性蛋白の減少 (98,219,263) | 炎症 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 血小板活性因子によって誘発された血小板凝固の阻害 (101,306) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 3 研究のうち 2 つにおいて血小板凝固の減少 (205,206) | 血小板の凝固 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ ハムスター (199) とラビット (200-203) における脂肪筋と大動脈アテローム性硬化症の減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 表 14 にあるように、高 ALA な食事の疫学的研究に基づいて、アテローム性動脈硬化症の結果である MI、IHD と脳卒中のリスクの低減 | プラークの増大 (アテローム製動脈硬化症) |

CVD 予防食としてのアマニ

アマニは、細胞膜のオメガ 3 系脂肪酸含量を変化させること (308)、血中脂質や内皮機能を改善することと抗酸化、抗炎症、抗血栓効果 (309) を発揮することにより CVD を抑制すると考えられます。上記の臨床研究におけるアマニの有益な効果は、アマニ粉末を大きじ 2-6 杯、アマニ油を大きじ 1-2 1/2 杯摂取することで得られたと報告されています。これらはアマニ粉末として摂取した場合、ALA 3.6-10.8g に相当し、アマニ油からの摂取ですと ALA として 3-20g に相当しました。諸々の疫学的研究において、ALA を 1 日平均約 2g 摂取することで CVD リスクを減らすことができる (rage=0.7-6.3) との結果が出ています。前向き研究におけるメタ分析では、1 日 1.2g の ALA 摂取 (アマニ粉末で約大きじ 2 杯に相当) で致死性の CHD のリスクが少なくとも 20% 低下するということが示唆されています (310)。

臨床研究で使用されたアマニ粉末の大きじ 2-6 杯は、トンプソン等のデータに基づく 60-180 mg の総リグナン量を含んでいました (144)。(第 4 章の表 12 を参照)。CVD の予防に対するリグナン類の潜在的役割について結論を出すには、リグナン摂取に関するヒト試験研究が少なすぎます。しかしながら、一般的に食べられている食物中のリグナン含量の総合的なデータベースが利用可能になってきたことから、この状況は変わるかもしれません (144)。

最近の研究では、オメガ 3 系脂肪酸の遺伝子発現への影響が示唆されています (311)。それによって、遺伝学的な背景が個々人の CVD のリスクを修正することになるかもしれません (267、312)。アマニの CVD リスク低下への役割を明らかにする為にはさらなる研究が必要であり、特に、無作為で、良い研究デザインで管理された臨床試験や、明らかに定義された結果、適切なコントロールグループ、現実的な食事での介入試験や完全な統計解析などを備えた研究を早急に行っていく必要があります。

第6章 アマニとガンの予防

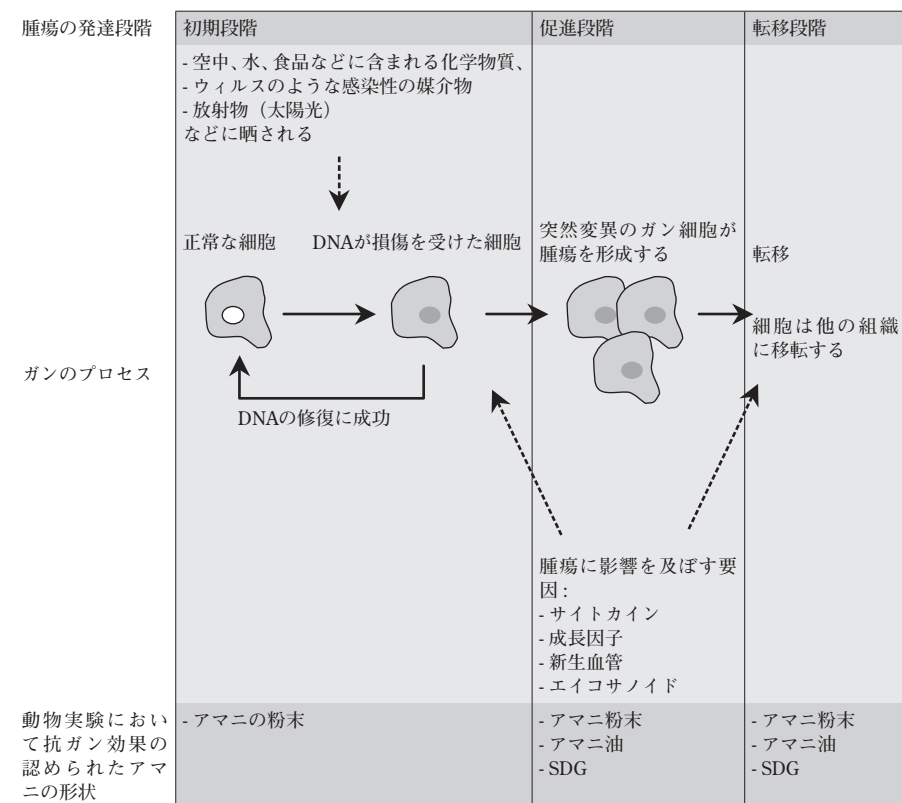
さまざまな変化にとんだ健康に良い食事や運動は、ガン予防の基本であります。ガン予防は生涯をかけて行うべきであり、妊娠中の母親の食事に始まり、子供時代から思春期、成人に至るまで続きます(314)。アマニは、食物繊維、オメガ3系の油、そしてリグナン類において健康的な食事に寄与します。この章では、アマニの効果とガン増殖について総説します。

ガン増殖の概観

ガンは異常細胞の制御できない成長(増殖)と拡大(転移)を特徴とする一連の疾病であります(315)。ガンは、正常細胞の微小で漸次的な変化を含む複雑な経路に沿って成長します(316)。表7の中ほどにその図式を記します。正常細胞のDNAは外部の変異原物質：日光、タバコの煙、工業化学薬品に晒されたときにダメージを受けます。いくつかの内部ファクター、例えばホルモンや、損傷したDNAの遺伝(遺伝的な突然変異)がガン増殖を促すこともあります(315)。世界中のガンのうちの30~40%は、不健康な食事や安易な座ったままのライフスタイルに起因していると思われ(317)。細胞は、DNAの損傷に対していくつもの修復方法を持っていて、その正常な機能を回復させることができます。しかしながら、修復プロセスが失敗すると、一部の細胞は副次的な突然変異(変化)を被り、コントロールできない分化(増殖)を始めます。これがガン増殖の初期の段階であります(表7の上部参照)。多くの要因がこれら変異ガン細胞の成長を促します：サイトカイン、ホルモン、酸素、エイコサノイド、ホルモン、そして脂肪酸のような栄養源です。状況が整った時に増殖細胞は腫瘍を形成し、ガン細胞の成長のために必要な酸素と栄養の安定供給を確保する血管のネットワークを形成します。この過程は血管新生と呼ばれます。これが促進段階です。転移は、主要細胞が主な腫瘍から離脱し、体の他の組織に移動した時に生じます。脂肪酸はこれらすべての過程において直接、間接的に関わっています(318-321)。アマニは、図7下部に示したように、動物における初期段階と促進段階の腫瘍の増殖および転移を阻害します。

●図7

ガンのプロセスにおけるアマニの効果^{ab}



a 省略 = SDG, セコイソラリシレンノール・ジグルコシド。DNAは細胞核の中にある遺伝子をつかさどる物質。

b Barnard (316) から引用。

アマニとガンの増殖

アマニはある種のガンの増殖リスクを低減すると考えられる3つの栄養素を含んでいます：オメガ3必須脂肪酸である α -リノレン酸(ALA)と植物エストロゲンであり、抗酸化物質でもあるリグナン、そして食物繊維です。ALAとリグナンと食物繊維の機能は、次に述べるようにある種のガンの増殖を阻害するようです。

- ・ **ALA**。ALAは細胞膜の脂肪酸組成を改め、前炎症性のエイコサノイドの放出を阻害します。これは腫瘍細胞の増殖と侵略性を制御し、細胞死(アポトーシス)のサイクルを調節する多くの要因のひとつです(322)。肝ガン細胞をオスのマウスに移植した研究では、ALAは腫瘍の血漿からの脂肪酸の取り込みをブロックし、リノール酸が腫瘍成長促進物質へ変換するのを防衛する点でEPAと同じように有効でした(323)。

ヒトの研究では、The Lyon Diet Heart Study(第5章参照)では、患者にALAが豊富な地中海特別食を与えると、ガンのリスクは61%低減しました(324)。

- ・ **SDG**. 主要なアマニリグナンであるセコイソラリシレジノールジグルコシド(SDG)の機能は、植物エストロゲンと抗酸化物質であります(145,169)。マウスのメラノーマ(黒い色素でガン様の増殖)の実験系において、SDGは腫瘍の数量、大きさ、そして転移の頻度と程度を低下させました(325、326)。
- ・ **繊維**. 食物繊維の豊富な食品は、ガン増殖を阻害する抗酸化剤のような生物活性作用のある物質の供給源となります。アジア系住民が大量に繊維成分を摂取することは、西洋住民と比較してガンのリスクが低いことに関連しているのでしょうか(327)。菜食主義者もまた、ある種のガンにおいてリスクが低くなっています(328)。

アマニと乳ガン

乳ガンは女性で最も頻繁におきるガンであります(315)。これはホルモン感受性のガンであり、増殖の初期段階において腫瘍の成長は性ホルモン、特にエストロゲンの影響を受けます。(他のホルモン感受性のガンには、子宮内膜ガン、前立腺ガンがあります。)乳房の腫瘍には、エストロゲン受容体を持つものと(ERポジティブあるいはER+と呼ぶ)、そしてエストロゲン受容体を持たないもの(ERネガティブあるいはER-と呼ぶ)があります。ER+腫瘍の女性は、ER-腫瘍の女性よりもホルモン治療の効果が高いと考えられます(329)。ER+腫瘍とER-腫瘍の両方は、次のように動物で研究されてきました。

動物研究

アマニ粉末、アマニ油およびアマニから得られたSDGは、動物実験においてガンの増殖を阻害しました。最新の研究では、図7下部に示したように、初期段階ではアマニ粉末が作用し、促進段階と転移ではアマニ粉末、アマニ油、精製SDGが作用しました。アマニ粉末を発ガン物質で処理した初期段階(330)、促進段階(331)、そして乳ガン末期のラットに投与(332)したところ、腫瘍の発生率、個数、そして大きさを減少させました。ガンの初期段階においてアマニ粉末や脱脂アマニミールをラットに与えた場合、基本食と比較して細胞増殖を低下させ、乳腺組織の細胞核異常を抑える結果となりました(330)。細胞核異常は致命的ではないものの、ガンの早期における警告のサインと考えられています。このラットを使った研究では、細胞増殖や細胞核異常に対するアマニの効果は、ALAとリグナンによるものでした。

ER-ヒト乳がん細胞種を移植したマウスにアマニ粉末を与えたところ、腫瘍の増殖が遅くなり(333)、また、ER-ヒト乳ガン細胞種を移植したマウスの最終的な腫瘍の重量と大きさが減少しました(334)。ラットにアマニ粉末を2.5%、5%のレベルで食餌を与えると、発生した乳房の腫瘍の大きさは、70%以上減少しました(332)。

またアマニ粉末は、ヌードマウスにおけるタモキシフェンの効果を強めました(334)。この研究は注目に値します。実験系がアマニ粉末、タモキシフェンの各々単体と複合、そして血中エストロゲン濃度が高いレベルと低いレベルの条件下での乳房の腫瘍の増殖をそれぞれ比較しようと企てたからです。この研究は、血中エストロゲン濃度が高い閉経前の女性のケースと、エストロゲン循環が低い閉経後の女性のケースを模してデザインされています。タモキシフェンは、乳房の腫瘍がER+である女性の乳がん処置に使用

される主要な抗がん薬剤であります(335)。このマウスを使った研究においてアマニ粉末はマウス乳腺におけるヒトER+乳がんの増殖を阻害しました。アマニ粉末とタモキシフェンの併用は、タモキシフェン単独の処置よりも腫瘍増殖に対してより強力な阻害効果がありました。

低エストロゲンレベルのマウスに、アマニと大豆を長期間(25週間)与えて比較した研究では(336)、アマニ粉末はER+ヒト乳がん細胞を励起させませんでした(ポジティブな知見)が、大豆タンパクの長期投与では、腫瘍細胞の増殖を促しました。さらにアマニ粉末を投与すると、増殖しない腫瘍と退行する腫瘍の比率が増えていました。

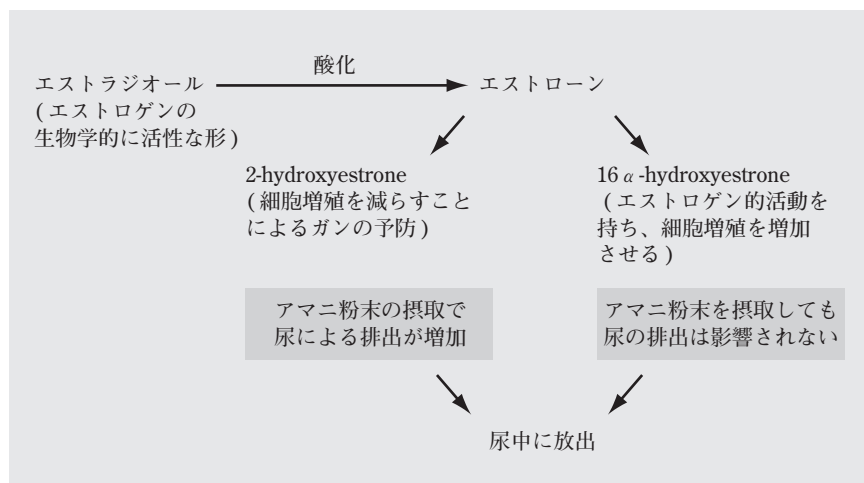
最後に、アマニ粉末はマウスのER-乳がん細胞の増殖と自発的な転移を阻害しました(333,337,338)。マウスの腫瘍の転移と再発に関する研究において、アマニ粉末とアマニ油+SDGを与えたグループでは、肺転移が顕著に減少しました(339)。

ラットやマウスにアマニ油を与えると腫瘍の増殖が減速し(340)、腫瘍の数量が減少し(341)、腫瘍の直径と重量が減少し、そして生存時間が増加しました(342)。あるラットを使った研究では、発生していた腫瘍が基準値の50%以上減少しました(332)。アマニ油の投与もまたヌードマウスの腫瘍転移を減少させました(338,339)。肺への転移は-16%、リンパ節への転移は-52%、そしてその他の臓器、例えば肝臓や骨、腎臓への転移は90%以上減少しました(338)。アマニ油は基礎食と比較して、細胞分裂(Ki-67ラベルインデックスで測定)を26.5%減少させ、そして細胞アポトーシス(細胞死)を60%増加させました。これらの作用はすべてガン増殖の妨げとなりました。

アマニのSDGは初期の増殖期における哺乳類の腫瘍増殖を阻害することが示されました。例えば、発ガン物質で処理したラットに精製SDGを与えたところ、腫瘍の数が37%減少し(343)、新規および全腫瘍の大きさも減少していましたが、既存の腫瘍の大きさには何ら影響はありませんでした(332)。このようにSDGは新規の腫瘍の増殖に対してより強力な効果を発揮し、一方アマニ粉末やアマニ油は腫瘍増殖のより後期のステージにおいて効果を発揮するようです(343)。

SDGはER-ヒト乳がん細胞をヌードマウスに移植した2つの研究においてその転移を阻害しました(338,339)。SDG投与は肺、リンパ節、その他の臓器への転移を減少させましたが、その効果はアマニ油を併用した時に強調され、その併用によって総転移は~43%まで顕著に減少しました(338)。その研究者等は、アマニ粉末の阻害効果はアマニ油とリグナン(SDG)の両成分によるものと結論付けています。

●図8
エストラジオールの代謝と2つのエストロゲン代謝物に対するアマニ摂取の効果



臨床研究

閉経後の女性の乳ガンに関連したファクターにおけるアマニの効果について、いくつかのランダム化されコントロールされた臨床研究が行われました。図8に示したのはエストラジオールの代謝です。エストラジオールはエストロゲンの生物学的な活性型です。エストラジオールは主に肝臓で酸化されてエストロンになります。エストロンは2-ヒドロキシエストロンと16 α -ヒドロキシエストロンに変換されます。これら2つの代謝物は、生物学的に異なる機能を持っています；前者は生物学的活性が小さく、一方後者はエストロゲンの活性を増強し、細胞増殖を増大させます (156)。16 α -ヒドロキシエストロンをより多く生成する人は乳ガンのリスクがより高くなります (344)。ある臨床試験では、46人の閉経後の女性にアマニ入りマフィン（アマニ粉末25g含有）、大豆入りマフィン（25gの大豆粉から作成）またはプラセボのマフィン（全粒小麦粉から作成）を16週間食べさせました。血液と尿のサンプルを試験の開始と終了時に採取しました。尿中の2-ヒドロキシエストロンの濃度はアマニのグループでは顕著に増加していたが、一方、16 α -ヒドロキシエストロンの尿中濃度は増えていませんでした。これら2つのエストロゲン代謝物の尿中排泄は、プラセボと大豆のグループでは変化はありませんでした (156)。28人の閉経後の女性の臨床試験では、1日10g（大さじ山盛り1杯）のアマニ粉末を7週間摂取すると2-ヒドロキシエストロンの尿中排泄が顕著に増大しました (345)。この両研究ではアマニは2-ヒドロキシエストロンの16- α ヒドロキシエストロンに対する割合を増大させました。アマニの摂取が16- α ヒドロキシエストロンの生成を増やさずに比較的活性の低い2-ヒドロキシエストロンをより生成する方向にバランスをシフトさせるという知見は、アマニの乳ガンを予防するという役割を支持するものであります。

他の無作為に管理された臨床試験では、新たに乳ガンと診断された32人の閉経後の女性を対象に、腫瘍生物学的マーカーに及ぼすおけるアマニの効果について評価しました (346)。乳ガンの生体組織検査による確認の後、そして外科手術による摘出の前に、女性たちは25gのアマニ粉末を含むアマニマフィンか、全粒小麦粉から作ったプラセボのマフィンのいずれかを、32日から39日間毎日食べるように無作為に選別されました。アマニマフィンを毎日食べた女性は顕著な細胞増殖の減少（Ki-67ラベルインデックスによる測定）と細胞のアポトーシスの増加と、C-erbB2発現の減少を示しました。C-erbB2の発現は強大な乳ガンや転移への際立った可能性と関連するものです。この研究の被験者数は小さいのですが、その知見はアマニが乳ガン治療における補助的な食事療法として有望であることを示唆するものであります。

疫学研究

動物研究ではアマニ粉末やアマニ油に含まれるALAの抗ガン効果を示している一方で、ALAに関連した人間の疫学研究は複雑です。表15にあるように、ALAと女性の乳ガンリスクとの関係は、いくつかのケース・スタディ、コホート研究によって調べられています。

ヒトを対象とした大規模な研究（疫学）のタイプについて

ケース・スタディ：乳ガン、前立腺ガンなどにかかっている特異な条件にあるグループ（事例群・ケースと呼ぶ）を、そうでない正常なグループ（対象群・コントロールと呼ぶ）と比較する研究。

コホート研究：コホートと呼ばれる個人のグループを一定の期間、通常は数年間にわたって、追跡調査をおこなうもの。食事の摂取量からパターンにいたるまで、コホートに関するあらゆる情報をガンと診断される前から収集し、後に個人がガンと診断されてからはそうでない個人と比較するもの。

最も確固たる発見はフランスで行われた2つの研究によるものでした (347,348)。両研究とも脂質を含む乳組織におけるALAの含有量が最も高い女性ほど乳ガンの相対リスクが最も低いことを報告しており、これはALAのガンのリスクに対する予防効果を示すものであります。乳ガンの進行には数年から10年以上もの長い年月を要するため、脂質組織のALA含量を測定する事は、血中脂質の脂肪酸含量を測定するよりも、長期間の脂肪酸摂取の信頼できる尺度となります。これは特に、体内で合成されず食事からのみ得られるALAでは当然でしょう (349)。このように、血清脂肪酸あるいは赤血球細胞中のALA含量の測定 (350,351) を基礎とした2つのケース・スタディではALAと乳ガンリスクとの間に何の関連も見られなかったにもかかわらず、血中の脂肪酸レベルが乳腫瘍の脂肪酸濃度や腫瘍の進行リスクとよく相関するかどうかは知られていません。ALA摂取を測定した2つの研究のうち、1つ (352) はALAの摂取は乳ガンのリスク増大に連動すると報告しており、もう1つの報告 (353) では、ALAの摂取増大につれて乳ガンのリスクが減少するとしています。これらの相反する知見は、研究対象の数の違いや食事摂取の評価方法の違いを反映したものとと思われます。オランダの研究で使用された食品摂取頻度質問調査 (FFQ) は、9日間の食事記録 (353) で確認された150ア

アイテムの調査であり、その信頼性と有効性は確かなものでありました。比較のためのウルグアイの FFQ 研究では、以前に再現性をテストされた (352) 64 アイテムの計測でした。それゆえ、その研究の信頼性が検証されましたが、食事の脂肪酸摂取評価の有効性を示すものではありませんでした。換言すれば、ウルグアイ FFQ 研究は再現性はあるかもしれませんが、ALA 摂取に関連しては有効性の無い不正確な結果なのかもしれません。

●表 15
ALA と女性の乳ガンリスクに関するケース・コントロールとコホート研究^{a,b}

| 研究場所 | 対象 | 主な ALA の結果 | 主な知見 |
|--|------------------------------|-----------------|---|
| France (Klein) (347) | 123 ケースと 59 コントロール | 乳房脂肪組織の ALA 含量 | 乳房脂肪組織の ALA 含量と乳ガンは逆の相関関係 |
| France (Maillard) (348) | 241 ケースと 88 コントロール | 乳房脂肪組織の ALA 含量 | 乳房脂肪組織の ALA 含量が高いほど、乳ガンのリスクは低い。 |
| New York state (Saadatian-Elahi) (350) | 197 ケースと 197 コントロール | ALA を含んだ血清中の脂肪酸 | ALA と他のオメガ 3 系脂肪酸は乳ガンのリスクとの関連は無かった |
| China (Shannon) (351) | 322 ケースと 1030 コントロール | 赤血球細胞の ALA 含量 | ALA は乳ガンとの関連はなかった |
| Uruguay (De Stefani) (352) | 365 ケースと 397 コントロール | ALA 摂取量 | ALA の摂取は乳ガンリスクの増大に繋がっていた |
| The Netherlands (Voorrips) (353) | 約 16 年追跡した 1812 人の女性のサブ・コホート | ALA 摂取量 | ALA 摂取量の平均値が増加すると、乳ガンリスクは減少した (ALA 摂取量は 0.6-1.7g/日) |

a 省略 = ALA, α -リノレン酸

b 各論文の最初の著者の名前をカッコ内に提示

リグナンと乳ガンについては、1997 年以降に発表された 2 つの疫学研究 (354, 355) によると、ほとんどのケース・スタディにおいては、植物性および動物性リグナンの防御効果を見出したものの、その抗ガン効果は閉経前の女性に限定されたものかも知れず、かつ乳房組織のエストロゲン受容体のタイプによって異なると解説しています。58,049 人の閉経後のフランス人女性を対象とした最近のコホート研究 (160) では、リグナンを高いレベルで摂取している女性 (> 1395 μ g/日) は、乳ガンのリスクが著しく減少することを発見しました。乳ガンのリスクを受容体の状態で分析してみると、リグナン摂取と乳ガンリスクの負の関連性は ER+ とプロゲステロン陽性の乳ガンに限定されました。これらの知見は、ホルモン受容体がリグナンの生物学的効果をコントロールしていることを支持するものであります。

アマニと乳ガンに関する結論

乳ガン研究の領域において、動物に関連したアマニのデータは強く、アマニとその主要栄養成分が腫瘍の発生・増殖そして転移を妨げることを示しています。ある動物研究では、アマニとタモキシフェンが相乗的に作用し、腫瘍の成長を阻害する事を発見しました (334)。試験管研究 (*in vitro*) では、動物性リグナンはそれ単独あるいはタモキシフェンとの併用によって、ER- ヒト乳ガン細胞の転移を阻害したことが発見されました。タモキシフェンと動物性リグナンとの共存は、ER- 乳ガン細胞へのタモキシフェンの効果を拮抗させるものではありませんでした (356)。臨床実験では、アマニはエストロゲン代謝を修正し細胞の増殖を減少させることによって、乳ガンリスク要因に特別に作用しました (156,345,346,357,358)。疫学研究によれば、リグナン高含有食は閉経前女性の乳ガンリスクを低減させ、閉経後の女性の ER+ 乳ガンに対する防御効果があります (354,355)。疫学データでは ALA の効果はよりはっきりしていませんが、脂肪組織の ALA を測定した 2 つのケース・スタディでは、乳ガンリスクにおける ALA の防御効果が見い出されました (347,348)。

アマニと前立腺ガン

前立腺ガンは男性に頻発するガンであります (315)。乳ガンと同様にホルモン感受性であり、増殖の初期のステージでは腫瘍の進行は性ホルモンであるエストロゲンとテストステロンおよびこれらの活性代謝物の影響を受けます (327,359)。以下のセクションでは、アマニ粉末、 α -リノレン酸、リグナンと前立腺ガンのリスクについての研究を総説します。

アマニ粉末と前立腺ガン

研究の数はまだ多くはありませんが、アマニ粉末は生物学的に前立腺ガンに有効であると示唆されています。臨床的な知見はまだ予備的なものですが、将来は有望と思われる。

動物研究 前立腺ガンのマウス実験系において、アマニ粉末の摂取 (重量の 5%) は前立腺ガンのさらに進んだステージへの進行を阻止するようでした。食餌にアマニ粉末を与えられたマウスでは、プログラム化された細胞死 (アポトーシス) の増加とガン細胞増殖の低下が見られました (360)。

臨床研究 予備的な臨床研究では、外科手術を待つ 25 人の男性に 30g (大さじ 3/4) のアマニ粉末を約 1 ヶ月間、低脂肪食の一部として食べさせました。対象群に比べてアマニ粉末を食べた群は、前立腺ガン細胞の増殖は減少し、ガン細胞のアポトーシスが増加しました。血清前立腺-特異性抗原 (PSA) のトータルレベルは変わりませんでしたが、全テストステロンおよび遊離のアンドロゲン・インデックスの両方は、実験開始時と外科手術との間に顕著に減少しました (207)。これに関連した予備研究では、前立腺生検を定期的に繰り返す予定の男性を対照としてアマニ (30g/日) を 6 ヶ月投与した後は、全血清 PSA と細胞増殖の割合は顕著に減少していました (361)。これらは、前立腺ガンに対するアマニ粉末の効果を示唆するものの、背景にあった低脂肪の食事の

ために複雑になっています。

一方他の研究では、29人の外科手術を待つ前立腺ガン患者の男性に粗挽き大豆+アマニ入りパンを与えた群と粗挽き大豆か小麦粉だけのパンを与えた群とを比較したところ、PSAレベル、遊離のPSA、テストステロン、性ホルモン結合グロブリンは何の効果もありませんでした(362)。粗挽き大豆+アマニ入りパンの摂取では、大豆イソフラボンおよび動物性リグナンであるエンテロラクトンの尿中排泄が著しく増加した結果となりました。

α-リノレン酸と前立腺ガンのリスク

α-リノレン酸はヒトにとって必須な脂肪酸であります。正常細胞やガン細胞を含めたすべての細胞は、生育及び正常に機能するために、α-リノレン酸やその他の必須脂肪酸、リノール酸を必要とします。このALAと前立腺ガンに関連した試験管内試験 (*in vitro*) や疫学的研究のデータについて以下に説明します。

試験管内試験

腫瘍の発達における脂肪酸の影響を評価するひとつの方法として、試験管内の細胞に純粋な脂肪酸を添加する方法があります。この方法によるある研究で、ALAとEPAは、ともにヒト由来転移性前立腺ガンの生育を活性化することが明らかとなりました(363)。しかし、SP2/0 Ag 14のメラノーマ細胞では、ALAとEPAはすべての濃度で生育を阻害することが示されました(364)。また、ALAとEPAは細胞膜へのある酵素の結合活性を阻害し、その他の脂肪酸よりもSP2/0細胞の生育を阻害する可能性が示されました(365)。さらにその他のタイプのガン細胞であるT27Aと呼ばれるマウス由来白血病細胞において、ALAとEPAはT27Aガン細胞を効果的に破壊できませんでしたが、DHAは顕著に細胞毒性作用を示しました(366)。

これらの結果はどんな意味をもたらすのでしょうか？まず第1に、試験管内試験で使われたヒト由来の前立腺ガン細胞は転移性ガンであり、それらは疾病過程の後期から得られたものなので、食事の介入による影響を受けないかもしれません。第2に、培養細胞への脂肪酸の添加量や培地中や培養細胞中への他の脂肪酸の存在や細胞のタイプなどを含め、多くの因子が脂肪酸の作用に影響を与えています。このことから、試験管内で腫瘍細胞へ起こったことを動物やヒトでの腫瘍組織で起こることと同レベルで考えてよいのかは定かではありません(367)。

疫学的研究

全てではありませんがいくつかの疫学的研究によって、ALAが前立腺ガンのリスクの増加と関係しているという報告があります。表16に、前立腺ガン組織中のALA含量の分析研究の結果をまとめました。一方、表17、表18には、組織(血液、脂肪組織)あるいは食事からの脂肪酸含量を測定した研究結果と、前立腺ガン群(ケース)と非前立腺ガン群(コントロール)、あるいは数年間のコホート研究における数値と前立腺ガンの相関性についてまとめました。また、リノール酸に関する研究成果も比較のために含まれています。

前立腺ガン組織の測定

3つの研究で前立腺ガン組織中のALA含量が調べられました(表16)。デンマークで行われた1つ目の研究では、組織中のALA含量は、良性前立腺肥大症(BPH,368;前立腺ガンにはかかっていないが肥大した状態,369)のヒトより前立腺ガンのヒトの方が多いことが示されました。残り2つの研究はアメリカで行われましたが、ALA含量は、前立腺ガン群、特に進行したガンでは高く、反対の結果が得られました(370)。また最近の研究では、前立腺組織と局所進行性の疾病間にALA含量の相関性は認められませんでした(371)。

このように相反する研究結果は、対象となる人達の年齢、サンプルの大きさ、検査方法や前立腺ガン腫の分類などが異なっていることに起因すると考えられます。例えば、Freemanやその同僚による研究は、196名の前立腺ガン患者のサンプルで平均62.2歳の比較的若い試験であったのに対して、クリステンセンらによる研究は、20名の被験者で平均年齢70歳の患者での試験でした。Freemanらの論文は、前立腺組織がどのように得られたのか、そのグレードや疾病の段階による分類など、多くの情報を提供しており、研究成果の信頼性を向上させています。

●表16

前立腺ガン組織のサンプルのALA含量に関する研究^a

| 研究 ^b | 研究の名前 あるいはその場所 | 研究における 男性の数 | 主な研究対象 | 知見 |
|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|---|
| Christensen (368) | デンマーク | BPHの男性35人と前立腺ガンの男性20人 | 前立腺組織と白血球細胞の脂肪酸含量 | 前立腺ガンの男性の組織内のALAとEPAは、BPHの男性に比べてより高かった。血清中のPSAが増加するに連れ、前立腺組織の、EPAではなく、ALAの含量が増加した |
| Freeman (370) | 米国、イリノイ州 | 前立腺ガンの男性49人 | 前立腺組織の脂肪酸含量 | コントロールに比べてPCのケースではALAの濃度が低かった。特に、腫瘍が解剖あるいは手術の境界域まで成長した場合に。 |
| Freeman (371) | 米国、イリノイ州 | 前立腺ガンの男性196人 | 前立腺組織の脂肪酸含量 | ALAは部分的に進行したガンとの関連はなかった |

a 省略 = ALA, α-リノレン酸; BPH, 良性の前立腺炎過形成 (ガンではない前立腺の肥大);

EPA, エイコサペンタエン酸; PC, 前立腺ガン

b 各論文の最初の著者の名前を提示

脂肪組織と血液サンプルの測定

表17にまとめられたケース・スタディでは、ALAは2つの研究(375,376)を除いた3つの研究(372-374)で前立腺ガンリスクの増加との関連性が認められました。1994年に実施されたPhysicians Health Study(377)に加わった男性から得られたサンプルの分析結果では、ALAと前立腺ガンリスクの増加に関連性が認められました。一方、腫瘍をその

積極性によって分類した 2007 年の研究 (378) では、ALA と前立腺ガンリスクの間に相関性は認められませんでした。最も信頼性のある成果は Godley とその同僚らによる脂肪組織中の脂肪酸含量を測定した研究 (375) で、前立腺ガンリスクと脂肪組織中の ALA 含量に相関性は認められませんでした。脂肪組織における脂肪酸の濃度の測定は、特に ALA のような食事から摂取され体内では合成されない場合には、長期にわたる脂肪酸の摂取を測定するうえで有効です (349,379)。

赤血球膜は、半減期が 120 日であるので、前の月あるいはその付近における脂肪酸摂取量の良さ推定値を提供してくれます (349)。赤血球膜の ALA 含量を測定した 2 つの研究のうち、1 つの研究では、ALA は前立腺ガンリスクの増加と関連が認められましたが (373)、別の 1 つでは認められませんでした (375)。

脂肪組織と比較して、血中リン脂質、血漿コレステロールエステル、血清脂肪酸、あるいは赤血球の測定は、脂質摂取の短期的なマーカーとして考えられます。つまり、それらの値は血液サンプルをとる前の 2-3 日から数ヶ月前の、食事由来の脂質の摂取を反映してくれます (349)。血流中の脂肪酸は組織間を一定の速度で流れているので、これら血中脂質や細胞の測定は、長期間の ALA 摂取を反映しません。前立腺ガンは、数年の期間を得て発達するものなので、これは重要な制限となります。もし、ALA が前立腺ガンの発達や進行に影響するのであれば、結果が認められるのに 2-3 日や数ヶ月ではなく、数年間の ALA の影響を見る必要があります。結論として、正常な組織あるいは前立腺ガン組織の ALA 含量と食事や血中脂質、赤血球中の ALA レベルの関連性は確立できませんでした (380)。

●表 17

血中あるいは脂質組織の ALA とリノール酸と前立腺ガンのリスク^a

| 研究 ^b | 研究の名前 あるいはその場所 | 研究対象の血中脂肪酸 あるいは組織 | ALA は前立腺ガンの リスクの増大と関連 しているか? | LA は前立腺ガンの リスクの増大と 関連しているか? |
|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| 血中あるいは脂肪組織の脂肪酸含量に関するケース・コントロール研究 | | | | |
| Gann (377), Chavarro (378) | Physicians Health Study, USA | プラズマ・リン脂質 (377), 血液脂肪酸全体 (378) | はい (377) いいえ (378) | いいえ (377) いいえ ^{c**} (378) |
| Godley (375) | 米国、北カロライ ナ州 | 脂肪組織と赤血球細胞 膜 | いいえ | はい |
| Harvei (372) | ノルウェー | 血清脂肪酸 | はい | いいえ |
| Mannisto (376) | フィンランド | 血清コレステロール エステル | いいえ | いいえ ^d |
| Newcomer (373) | 米国、ワシントン 州 | 赤血球細胞膜 | はい | はい |
| Yang (374) | 韓国 | 血清脂肪酸 | はい | いいえ |

a 省略 = ALA, α -リノレン酸; LA, リノール酸

b 各論文の最初の著者の名前を提示

c** 脂肪酸と前立腺ガンリスクの間の逆相関関係を示す

d リノール酸については、ビタミン E (α -トコフェノール) の状況によって異なる; すなわち、ビタミン E を摂取したヒトたちにおいては、血清コレステロールエステルにおけるリノール酸の割合が高くなり前立腺ガンのリスクを減少させたが、ビタミン E を摂取しなかったヒトたちには起きなかった。

ALA 摂取量の測定

表 18 に示すように、5 つのケース・スタディと 5 つの前向きコホート研究で食事中 α -リノレン酸摂取と前立腺ガンリスクの関連性が調べられました。ケース・スタディのうち、3 つにおいては (381-383)、食事中 α -リノレン酸と前立腺ガンリスクの関連性は認められませんでした。一方、2 つの研究では、 α -リノレン酸の摂取は前立腺ガンの増加と関連性があることが示されました (383,385)。これらの研究は、カナダ、イタリア、スペイン、スウェーデンとウルグアイで行われました。コホート研究においては、 α -リノレン酸の摂取と前立腺ガンリスクの関連に関して、2 つの研究 (386,387) では関連性が認められず、1 つの研究 (388) において逆相関関係が認められました。また、Health Professionals Follow-up Study (389-391) の研究データの 3 つの分析で、 α -リノレン酸の摂取と進行した前立腺ガンのリスク間に正の相関が認められました。これらの研究は、フィンランド、オランダそしてアメリカで実施され、すべてのコホート研究は、数年も前のスクリーニングの段階で、もともと前立腺ガンではなかった 29,592 人 (386) から 58,279 人 (388) の大規模の人数を対象として実施されたものでした。

●表 18

ALA とリノール酸の摂取と前立腺ガンに関する研究

| 研究 | 研究の名前 あるいはその場所 | ALA は前立腺ガンのリスク の増大と関連しているか？ | LA は前立腺ガンのリスクの 増大と関連しているか？ |
|-------------------------------|---|---|-------------------------------|
| 食事による摂取のケース・コントロール研究およびコホート研究 | | | |
| Andersson(381) | スウェーデン | いいえ | いいえ |
| Bairati(382) | カナダ、ケベック州 | いいえ | いいえ ^{d**} |
| Bidoli(383) | イタリア | いいえ ^{**} | いいえ ^{**} |
| De Stefani(384) | ウルグアイ | はい | いいえ |
| Giovannucci(389, 390) | Health Professionals Follow-up Study, USA | はい | いいえ (389) ^c |
| Koralek(386) | Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer Screening Trial, USA | いいえ | --- |
| Laaksonen(387) | Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, Finland | いいえ | いいえ ^{**} |
| Leitzmann(391) | Health Professionals Follow-up Study, USA | 前立腺ガン全体のリスクにつ いては；いいえ、進化した前 立腺ガンについては；はい。 | いいえ |
| Ramon(385) | スペイン | はい | --- |
| Schuurman(388) | The Netherlands Cohort Study | いいえ ^{**} | いいえ ^{**} |

a 省略 = ALA, α -リノレン酸；LA, リノール酸；PC, 前立腺。

b 2つの研究を除いてすべての研究で ALA と LA の食事からの摂取を評価するために、食物頻度アンケート (FFQ) を使用した (382, 387)

c 各論文の最初の著者の名前を提示

d** 脂肪酸と前立腺ガンのリスクの間に逆の関係を示している

e この研究における 2007 のデータ分析ではリノール酸の摂取と前立腺ガンのリスクとの関係は評価されなかった

おそらく、最も印象的な研究結果は、 α -リノレン酸の摂取と進行した前立腺ガンとの関連性を連続的に報告した the Health Professionals Follow-up Study (389-391) と、 α -リノレン酸あるいは食事由来の α -リノレン酸と全般的な前立腺ガンリスクあるいは進行性の疾病の間に関連性がないということを報告した Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) ガンスクリーニング試験 (386) でしょう。この2つの研究は、一流の研究者、研究機関で実施されており、相同性グループの高いアメリカ人男性で構成され、被験者も適格者を厳正に選抜し、食事管理や前立腺ガン組織の単離や分離も含めて最も高い基準を採用していました。それにも関わらず、2つの研究結果は全く異なるものでありました！これら2つの研究結果はまったくかけ離れたものであり、食事と前立腺ガンリスクに関する大部分の疫学的研究の成果の信頼性に影を落としかねないものとなりました。

これら2つの研究結果の明確な違いの論理的な説明は、試験参加者への食物頻度アンケート (FFQ) の内容とその基準となった栄養データベースであるとしか考えられませ

ん。FFQによって、これらの研究の一つは、食事由来の α -リノレン酸と前立腺ガンリスクの関連性をより正確に評価出来ているのかもしれませんが、果たしてどちらなのでしょう？ FFQ の方法は、大規模な研究において食事摂取の評価には大変便利であります。どのように食物をグループ化するか、たとえば、肉といっても赤身と鶏だけなのか、魚も同分類に含めるか、1食分の大きさをどのように研究者は考え被験者は解釈するのか、どの食べ物を FFQ にくわえるか、栄養データベースは完全なのか、そして、不完全なアンケートをどう処理するかなどの細かい技法によって異なることがあります (392)。

最終的には、この分野での食事研究の結果に信頼が置けるようになるには、FFQ やデータベースなどの技法の妥当性と信頼性が改善されなければなりません。長鎖オメガ3系脂肪酸 (393) や、アマニや他の食品に含まれているリグナン (168) の調査などでおこなわれたように、一般的な食べ物と栄養補助食品から摂取された ALA の値を測る、信頼性の置けるアンケートが必要でしょう。

リグナン類と前立腺ガンリスクの関係

試験管内の研究 (*in vitro*) においては、植物リグナンや動物リグナンには、抗腫瘍効果が存在するようです。前立腺ガンの動物実験の数はまだ少ないものの、リグナンは腫瘍の大きさを小さくし、アポトーシス細胞を増加させることが一般的には認められています (327)。ヒト試験の結果はまちまちで、3つの研究において高リグナン食を摂取した男性でよい結果が報告されています (207,361,394)。しかし、大豆とアマニをパンと一緒に摂取した場合に、前立腺ガンバイオマーカーに変化は認められなかったという1つの報告 (362) と血清エンテロラクトン濃度と前立腺ガンリスクの間には関連性がないという2つの報告があります (395,396)。後者の実験においては、 α -リノレン酸のような脂肪酸の血中測定が前立腺ガンのリスクに関連していると結論づけるには難があるように、前立腺は血中よりも非常に高いリグナン濃度に達することができることから、血清エンテロラクトン濃度の測定は、長期リグナン摂取と前立腺ガンリスクの関連性の検討には適切ではないと思われます (327)。

1,499 名の前立腺患者と 1,130 名のコントロールによって最近スウェーデンで行われたケース・スタディでは、リグナンなどの植物性エストロゲンを多く含む食品の高摂取は前立腺ガンのリスクの低下に関連性があると見出されています (168)。これは、食事評価では初めての大规模なヒト試験といえるかもしれません。FFQ では、アマニ、ベリー類、ナッツ、ピーナッツ、豆類、ヒマワリ種や大豆のような植物エストロゲンを多く含む食品を摂取したかについてなど 261 の質問が盛り込まれました。この研究では食事性の植物エストロゲンの摂取量を概算できる FFQ の性能が、血清エンテロラクトン濃度によって確認されました。

食事と前立腺ガンに関するまとめ

食事と前立腺ガンのリスクの研究から3つの結論が導かれます。

一つ目に、前立腺ガンの明確な原因は明らかとなっていませんが、腫瘍の発達に最も一貫性のある危険因子は、加齢、家系、人種の違いなどがあります (359,369)。食事は、脂質、シリアル、フルーツや野菜の摂取量が異なる東洋食と西洋食間の違いに基づいて考

えると、前立腺ガンの病理学に寄与すると思われ (327)。感染性因子、化合物や食事のような環境因子は、炎症反応の引き金となって前立腺ガンの発達に関係しているのかもしれませんが。ヒトのガンの約 20% が慢性の感染や炎症によって引き起されています (369)。二つ目に、ヒトのコホート研究やケース・コントロール研究からは一貫した食事効果は得られませんでした。前立腺ガンの発達に最も寄与していると考えられている 2 つの食事性因子はカロリーと総脂質の摂取オーバーです (322,397,398)。オメガ 6 系とオメガ 3 系脂肪酸の摂取割合もまた重要かもしれません (399)。Physicians' Health Study (377) や Health Professionals Follow-up Study (389) では、牛肉の赤身の摂取が前立腺ガンの危険因子として現れました。赤身の牛肉にはほんの少量の α -リノレン酸しか含まれていませんが、あるヒト達にとっては α -リノレン酸の主要なエネルギー源であり、動物性油脂と肉の多い食事のマーカーとなります (134)。事実、肉を多く食するオーストラリアの男性達は、適度な肉の摂取をする人たちやラクトベジタリアンあるいは完全菜食主義者よりも α -リノレン酸の摂取量が顕著に多いという報告があります (400)。このように、 α -リノレン酸は、前立腺ガンリスクの増加と関連性のある牛肉の赤身とつながりがあることから、いくつかの研究においては信頼性がないと考えられるかもしれません。

そうとでも考えないと、研究結果の間に統一性が無く、特定の脂肪酸がヒトのガンの発達に寄与しているとはとうてい確信できません (401)。これらの矛盾は、 α -リノレン酸だけでなく、すべての脂肪酸に言えるでしょう。例えば、表 17、表 18 にまとめられた研究の中で、2 つの研究においてリノール酸は前立腺ガンリスクの増加に関連があると報告され (373,375)、7 つの研究においては (372,374,376,377,381,384,389,391) 前立腺ガンと関連性はないという報告があり、5 つの研究では逆相関があると言われています (378,382,383,387,388)。

三つ目に、 α -リノレン酸の食事による摂取量と前立腺ガンリスクの関連性については確固たるエビデンスがありません (399)。他の言葉を用いるならば、もし α -リノレン酸が腫瘍の発達に関連しているのであれば、前立腺ガンリスクは、 α -リノレン酸の摂取量に応じて増加すべきです。ウルグアイでの研究 (384) では、この容量応答関係のエビデンスが報告されています。しかしながら、 α -リノレン酸の摂取と前立腺ガンリスク間のつながりが認められなかった PLCO 研究 (386) での被験者は、 α -リノレン酸摂取が前立腺ガンリスクの増加と関連性が認められた Health Professionals' Follow-up Study での被験者よりも α -リノレン酸の摂取量が多かったのです。つまり、もし容量応答関係が存在するのであれば、PLCO 研究の被験者は、 α -リノレン酸の摂取が多いことによる前立腺ガンリスクが上昇するはずでありました。

アマニと前立腺ガンに関するまとめ

アマニが前立腺ガンを助長するというエビデンスはありません。事実、アマニは炎症反応を弱めることによって前立腺ガンリスクを低減させている可能性があります (98,99,219,263)。炎症は、前立腺における早期の前ガン状態病変の特徴であります (359,369)。

α -リノレン酸の前立腺ガン発達における相反する効果についての問題は、組織のバイオマーカーや食事由来 α -リノレン酸の摂取量の測定がきちんとした動物やヒトでのよ

くデザインされた実験でこそ議論されるにふさわしいと考えます (402)。あるメタ解析で、 α -リノレン酸の前立腺ガンリスクについての懸念が報告されましたが (310)、正常な前立腺の代謝における α -リノレン酸の機能は理解されていません。同様に、食事が前立腺の脂肪酸代謝に及ぼす影響も明らかではありません。例えば、ベジタリアンは侵略性前立腺ガンの発生率が低いのですが (327)、雑食のヒトと比較すると血漿リン脂質中の α -リノレン酸濃度は非常に高くなっています (400)。

おそらく、最も重要でかつ未解決の問題は、前立腺組織中の高 α -リノレン酸含量が、前立腺ガンリスク増加のシグナルとなりうるかということでしょう。もし、そうであるならば、ホルモン代謝や炎症の範囲で病理学的には非常に類似している乳ガンとなぜ異なっているのでしょうか (359)。2 つのヒト試験において (347,348)、乳房脂肪組織中の α -リノレン酸含量が最も高い女性で、乳ガンのリスクは最も低いという α -リノレン酸の抗乳ガン効果が示唆されています。これら乳房組織と前立腺組織間での矛盾は説明できていないのが現状です。

健康のための食事戦略

食事と前立腺ガンに関する首尾一貫した研究結果がなければ、男性はどうしたらよいのでしょうか？ 最も良い食事戦略は、ガンや心疾患、脳梗塞のような慢性疾患のリスクが低下するように食事を結びつけることでもあります：つまり、食物繊維をたくさん摂り、脂質、特に飽和脂肪酸の摂取を減らし、フルーツや野菜、全粒粉やシリアルなどを毎日食べるようにすることでしょう (403)。単一の栄養素や食物が侵略性前立腺ガンリスクの増大の原因ではないであろうことを考慮に入れると、毎日の食事にリゲナン、食物繊維、酸化剤、ビタミン、ミネラル、そしてオメガ 3 系脂肪酸を含んでいるアマニの粉末を適度に (大さじ 1-2 杯ほど) 組み入れることは価値のあることと思われます。

アマニ油は α -リノレン酸が豊富であるから摂取を避けるべきであるという概念が生まれました。しかし、アマニ油が前立腺ガンリスクを増大させるというエビデンスは無く、また、アマニ油は北米の食事の中の α -リノレン酸の主な供給源でもありません。アメリカでは、肉、鶏肉、魚やこれらのミックスを食べることで総 18:3n-3 脂肪酸の 26-29% を、穀類で 20%、脂肪や野菜油、サラダドレッシングで 18-20% を摂取していると考えられています。さらに、人口当たりのアマニ油の消費量は、アメリカの食品の消費における主な油である大豆油 (135) のような α -リノレン酸を含む油と比較すると微々たるものであります。そのほか、食事における α -リノレン酸の摂取は、個々人の総合的な食事パターンと遺伝子構造も重要な検討材料であります (404)。

アマニと大腸ガン

アマニが大腸ガンの予防に役立つことは、大腸が植物リゲナンから動物リゲナンへの変換が起こる臓器であることからもうなづけうと思います。化学発ガン剤を用いたラットの研究で、5-10% のアマニ粉末あるいは脱脂アマニを 4 週間摂取させると大腸での異常腺窩巢の数や細胞増殖が、コントロールと較べると顕著に減ることが報告されています (405)。また、他のラットの研究では、アマニ油とミールの摂取による遠位結腸の異常腺窩巢の数が 88%、77% それぞれ低下したという報告もあります (406)。異常腺窩巢は、大腸ガンリスクの早期マーカーとして考えられています。アマニ由来の動物

性リグナンは、試験管内試験でヒトの大腸ガン細胞の生育を阻害することが示されています。また、動物性リグナンのエンテロラクトンは、ヒトの大腸ガン細胞を用いた試験管実験では、エンテロジオールの2倍以上の生育阻害を示したという報告があります(407)。

アマニの抗腫瘍メカニズムについて

アマニの抗腫瘍効果は、ホルモンに関連する作用とホルモンに関連しない作用に分かれます。アマニリグナンは、エストロゲンのレセプターへの結合をエストロゲンと競合することや、アンドロゲンをエストロゲンに変換するアロマターゼ酵素を阻害することでホルモンに関連した作用を発揮します(408,409)。また、アマニ由来の動物性リグナンは、ヒト由来の乳ガン細胞のアロマターゼを阻害します(156)。

ホルモンに関連しない作用としては、核の異常や遺伝的障害の減少(330,410)、細胞増殖(330,334)やプロスタグランジン E₂ (PGE₂) の産生や、細胞増殖や転移を増加させるエイコサノイドの産生や、血管形成と呼ばれる腫瘍に供給する新しい毛細血管の産生を助長する血管内皮成長因子(VEGF)のような成長因子の産生(333)、そして、腫瘍形成を促進するインスリン様の成長因子(IGF-1)の産生などの減少効果が含まれています(337)。アマニはまた細胞の増殖や腫瘍の成長を阻害する細胞核アポトーシス作用を増加します(334)。アマニリグナンには抗酸化効果があります(169,172)。

ガン予防食品としてのアマニ

データは少ないですが、主に動物を用いた研究成果によって、アマニの抗腫瘍効果を示すエビデンスがあります。食事と身体的活動がガンリスクの重要な要因であるとする有力なエビデンスがあることから(314)、ガンを予防するための一般的認識として、以下の内容が不変的指針とされているようです：

- ・身体活動を活発化し、
- ・健康な体重を維持し、
- ・バランスのとれた食事計画を立て、
- ・様々な食物(全粒穀物、シリアル、フルーツ、野菜、ヘルシーな脂質や油)を適度に摂取すること(403)。

日常の食事にアマニを少し加えることで、オメガ3系脂肪酸、リグナン、食物繊維が摂取でき、ガンリスクを低減できるかもしれません。

前章までは、アマニの主たる構成要素であるSDGリグナン、食物繊維、必須オメガ3系脂肪酸が、心臓疾患、脳卒中ならびに、ガンリスクの軽減に役立つことを述べてきましたが、この章ではアマニの持つその他の健康上の効果に関する証拠を考察します。

骨の代謝

ファイトエストロゲンは骨粗しょう症を予防するかもしれません(411)。骨粗しょう症は骨の質量が低く、骨折のリスクの高い病気です(412-415)。アマニと骨の代謝に関する研究はまだ幼児期にあると言えます。オクラホマ州立大学の研究者は、アマニは閉経後の女性の場合には抗酸化活性を高め、骨に良い影響を与えるのかもしれないとしています。骨で発生したフリーラジカルは骨を再吸収除去する傾向にあり、それによって骨のロスを増加させることが解りました(416)。アマニがその役割のひとつとして、骨におけるフリーラジカルの形成を阻害することは十分に考えられます。と言うのも、アマニの主なりグナンであるSDGとその動物性の代謝物は抗酸化物であるからです(169,171,172)。

ALAはまた、サイトカインの生産、特に骨の吸収を助長しその形成を阻害する腫瘍壊死因子 α (TNF- α)の生成をブロックすることによって、骨のロスと骨粗しょう症を防ぐのに役立つかもしれません(417,418)。体重過剰で肥満の成人(男性20名、女性3名)の実験では、平均したアメリカ型の食事を摂取した人達に比べて、クルミ、クルミ油とアマニ油によってALAの多い食事を6週間摂取した人達は、TNF- α が顕著に低減していました(99)。同じ被験者で骨の代謝を計測したところ、ALAの高い食事は骨の形成を低減させることなく、吸収を低くしました。骨の吸収の低下は高ALAの食事の結果、n-6/n-3の比率が低くなったことに起因しているのかもしれません(419)。

アマニ粉末を毎日25-40g(大さじ3-5杯)、3-12ヶ月摂取した閉経後の女性を対象とした3つの研究では、骨の形成と吸収に対する効果は見出せませんでした(156,185,208)。アマニは閉経後の女性の骨の代謝に影響を及ぼさないことから、更年期のエストロゲン不足によって起こる骨の再構築の問題を克服するにはアマニの効果は充分でないことを示唆しています。

糖尿病

アマニには糖尿病の予防に役立つと考えられる3つの要素、すなわち蛋白質(420)、SDG(421-423)、とALA(424)が含まれています。ヒトにおいては、健康な若い成人(204)や閉経後のコレステロールのレベルの高い人たちは(184)、アマニの摂取によって血糖値を下げる事が出来ます。別の研究では、6人の健康な人達に夕食を抜いてもらい、翌朝、アマニ粉末入りパンか白い食パンを炭水化物として50g含んだ朝食を試験食として摂ってもらいました。その結果によると、標準的な白い食パンの食事に比べて、アマニパンを食べた人の血糖値は28%も低くなっていました。更にこの研究では、ブド

白糖にアマニの粘性ガム質を加えたものを食した人達は、ブドウ糖のみの人達と比べて血糖値が27%も下がりました(79)。また別の研究では、アマニパンを摂取した健常者は、普通のパンを食した人に比べて、GI値(グルセミック・インデックス)が改善されました(307)。

腎臓病

アマニの粉末は炎症を抑え、全身性エリトマトーデス(SLE)患者の腎臓の機能を改善します。SLEは腎不全、関節炎、血栓症や脳卒中などを主とする健康障害をもたらす慢性的な炎症性の自己免疫病です(425, 426)。その原因は判明していませんが、酸化ストレス(427)、サイトカイン(428)、血小板活性化因子(429)、ある種のエイコサノイド(430)などがその病理に関連しているようです。ラットやマウスの実験では、アマニ粉末とその油の摂取は腎臓の炎症を軽減し、腎機能の改善につながりました(101, 301, 431-433)。SLEの患者では、アマニ粉末を毎日15、30あるいは45gを、4週間摂取したところ、腎機能は改善され炎症も抑制されました(206)。

多嚢性の腎臓病のラットモデルでは、アマニ油はSDG添加の如何にかかわらず、免疫細胞の活動と炎症を抑えることによって腎機能を改善しました(434)。多嚢性の腎臓病を受け継いだラットの妊娠期間ならびに授乳期を通じてアマニ油を与えると、生まれた子の酸化ストレスと腎臓の障害が軽減されました。母親の食事にアマニ油を含めると生まれる子供の慢性的腎臓病の進行が抑制されました(435)。

緩下剤

穀物や豆類と同じく、アマニには食物繊維があり、腸内のかさ(体積)を増加させ腸内通過時間を短縮させることによって便通を良くする効果があります。アマニ粉末の便通への効果は、健康な若い成人ならびに施設で暮らしている老人によって実証されています。10人の健康な若い成人を対象としたある実験では、約50gのアマニ粉末の入ったマフィンを毎日食べたところ、週毎の便通が約30%増加しました(204)。別の研究では、26人の健常者が、3週間にわたって平均1日9gの食物繊維をアマニ粉末として摂取したところ、便の重量が大幅に増加しました(307)。

高齢者は活動の低下、低繊維の食事および投薬などのために、慢性的な便通の困難にしばしば見舞われます。平均年齢78歳の7人の志願者の研究では、毎日50gのアマニ粉末を食べた結果、毎日の便通の回数と連続した排出日数が増加しました。アマニはマフィンとして、4週間食べてもらいました(436)。カナダのマニトバ州、ウイネpegにある高齢者施設の21人は毎朝大さじ1杯のアマニ粉末を、2-3週間摂取することで便通の頻度が30-54%増加しました(437)。この研究対象の患者において、座薬の使用は35%、fleet(代表的浣腸の商品名)やマイクロ浣腸の使用もそれぞれ40%と33%減少しました。

更年期症状

アマニは更年期症状、例えばほてりなどを緩和するとよく巷で言われます。そのことを立証するある研究があります。緩やかな更年期症状の女性25人を対象に、2ヶ月間にわたって、1つのグループにはアマニ粉末を毎日40gずつ、他のグループには経口のエストロゲン-黄体ホルモン代替物(1日当たり0.625mgの複合型のエストロゲン)を摂ってもらいました。その後2ヶ月間投与休止期間を置いた後に、それぞれのグループは相手方の療法と相互に交代し、更に2ヶ月継続したところ、アマニにはホルモン代替療法と同じように更年期症状を緩和する効果がありました。この研究では最も多く、共通した11個の更年期の不満を測定するためにクッパーマン指数を使用しました(184)。他の2つの研究ではアマニは更年期症状のひどさを緩和しましたが、そのひどさのスコアはプラシーボ群との間に違いは認められませんでした(158,208)。

菜食主義者の栄養

先進国に暮らす菜食主義者たちは、ガンや心臓血管疾患に罹る率も少なく(438)、かつ死亡率もその国の平均よりはかなり低くなっています(439)。健康な理由の一部には、果物、野菜、全粒パンやシリアル等の多い食事にありましよう。しかし、菜食主義の人達はオメガ3系の脂肪酸を十分に摂取していない恐れもあります。肉、魚、鶏や乳製品を一切食べない極端な菜食主義者は、オメガ3系の脂肪酸を植物から摂ることになりますが、これは α -リノレン酸の供給源ではあっても、EPA、DHAの供給源ではありません。彼等は健康な人たちに比較して、赤血球の細胞、血小板、血清リン脂質中において、オメガ3系脂肪酸のレベルは低く、かつ必須オメガ6系脂肪酸であるリノール酸のレベルが高いのが通常です(440,441)。極端な菜食主義者達のEPAとDHAのプラズマ濃度は、肉を食べる人やある種の魚は食べる菜食主義者に比べてかなり低くなっています(442)。オーストラリアの研究では厳格な菜食主義者の男性のALA、EPAとDHAの摂取量は、肉をよく食する人の摂取量に比較して低くなっていました。EPAとDHAの摂取の低さはプラズマ・リン脂質中におけるこれらオメガ3系脂肪酸の濃度の低さに反映されていました。一方、肉を食する人たちに比べて、菜食主義者たちのプラズマ・リン脂質中のALAの濃度は高くなっていました(400)。

専門家は、菜食主義者はすくなくともALAの推奨量の倍は摂るべきだと示唆しています(443)。菜食主義者の食事にアマニ油を加えると、ALAの摂取量が増加され、組織のオメガ3含量が改善されます。たとえば菜食主義者の男性がアマニ油とそれで作ったマーガリンを28日間摂取したところ、血小板リン脂質のALA、EPAとオメガ3系脂肪酸の総量が増加しました(233)。

第8章 アマニの安全性について

私達が食べ物として摂る多くの植物と同じように、アマニには栄養素の吸収に影響を与える化合物や、健康への効果が目下研究中である化合物が含まれています(444,445)。この章では人の栄養におけるこれらの化合物の役割と、アマニのアレルギーについて考察します。

シアン配糖体

シアン配糖体は、植物に見られる一連の天然物質であり、酵素や有機酸で分解されたときに有毒な化合物のシアンを放出します。シアン化合物を出す植物は数千種類も存在し、農耕上重要な作物であるとうもろこし、米、大麦、小麦、ライ麦、サトウキビ、マンゴー、カッサバ、リマ豆、たけのこ、ソルガム、アマニ、りんご、その他、桃、ウメ、さくらんぼ、杏のような石果植物などもあります。他の食餌性シアンの出所としては、細胞の成長に必須なビタミン B₁₂ とミルク、ビール、緑黄色の野菜等に自然に見出されるチオシアネート(チオシアネート塩酸)があります(446-448)。チオシアネートはシアン配糖体とグルコシノレート(グルコシノレート)の分解産物であり、キビや、アブラナ科の植物であるキャベツ、ブロッコリ、カリフラワー、ケール(キャベツ類)、からし、かぶら、大根、ワサビダイコンなどに見出されます(449)。

チオシアネートはゴイトロジェン(甲状腺腫誘発物質)として、甲状腺によるヨードの吸収を阻止します。食べ物にゴイトロジェンが多く含まれていると、甲状腺はできるだけ多くのヨードを取り込もうと肥大し、甲状腺腫あるいは首にコブができます(450)。アマニを食すると甲状腺腫の症状が起きると言う所見はありません。ヨードの摂取が十分な場合は、甲状腺腫は健康上の問題とはなりません(451,452)、北アメリカではごく稀です。アジアやアフリカでは多いケースですが、その96%の場合はヨードの欠乏によるものであり、植物ゴイトロジェンの摂りすぎによるものではありません(450)。米国では食塩にヨードを添加することによって、ヨードの欠乏による障害は事実上無くなりました(453)。カナダでは卓上の塩は1930年代からヨードが加えられ、ヨードの摂取が不十分な内陸の地方など地域特有の障害は無くなりました(452)。卓上の食塩へのヨードの添加はカナダでは義務づけられており、アメリカでも認められています。

さらにアマニを含むパンなどの焼き物を食しても、尿におけるチオシアネートのレベルに影響はありません。あるカナダでの研究によると、4週間毎日、アマニ入りマフィン(アマニ入りマフィン)を食した健康な女性達の尿のチオシアネートレベルに変化はありませんでした(79)。この研究の結果は、甲状腺腫になる危険性は増大していないことを示唆しています。

シアン配糖体によって健康障害を起こす可能性のある人達は、カッサバの多い貧弱な食事をしていて、エネルギーとヨードと高品質の蛋白質の摂取量の低い人達と考えられます。

す。それに較べると、北米の人達は栄養もよく、毎日様々な食物を食べています。そのような健康な人の体は、植物に見出される潜在的に害のある化合物を除去することができます。実際、ヒトの体にはシアン配糖体をチオシアネートに代謝するいくつかの方策が備わっています(447)。

蛋白質とヨードを十分に摂取している北米の人達にとっては、一日に大さじ1-2杯のアマニを食することは健康上の障害にはならないでしょう。いくつかの臨床実験で、50gのアマニ粉末(大さじ5-6杯分)入りのマフィンを、毎日、6週間にわたって摂取した人達に健康障害は認められませんでした。アマニ粉末入りのマフィンにはシアン配糖体の痕跡は残っておらず、調理によってシアン配糖体を代謝してシアンを放出する酵素が破壊されていたことを示唆しています(79)。新しい研究によれば、あるシアン配糖体には抗腫瘍効果があることが示唆されています(454)。マウスの皮膚ガンのモデルでは、6つの普通のシアン配糖体は腫瘍のあるマウスの数を、13-33%減少させました。その効力は緑茶に見られるフェノール系の抗ガン物質の能力に匹敵するものでした。

栄養素拮抗体

アマニにはフィチン酸とシュウ酸塩という2つの化合物が含まれており、カルシウム、銅、鉄、マグネシウム、亜鉛などを結合し、不溶性物質を腸の中に産出します(450)。アマニ1kgには10mg以下のシュウ酸塩が、また、フィチン酸は種子の重量の0.8-1.5%ほど含まれています。フィチン酸は食用植物に広く存在し、アマニのフィチン酸の量はピーナツや大豆に含まれる量に匹敵します(7)。フィチン、カルシウムそして亜鉛の摂取バランスが崩れると、ラットの場合には成長が抑制され、また骨の亜鉛の量が減少しました(455)。しかしながら、90日間、いろいろなレベルでアマニを、すなわちフィチンを摂取させた離乳したばかりのラットでは、骨の亜鉛密度に変化は見られませんでした(456)。最近の研究によれば、ラットについてはフィチン酸は血中グルコースを、そして、大腸ガンの発生率を低下させます(7)。

アレルギー

アマニに対するアレルギーはごく稀なようで、医学の文献にもほんの一握りしか報告されていません(457-461)。アマニアレルギーの罹患率は判明していませんし、同時に、他のアレルゲンとの交差反応性に関するデータもありません。アマニは油糧種子であり、ピーナツのような豆類とは異なった分類上の範疇に属します。アマニに対するアレルギーがご心配な方は、医師に相談なさることをお勧めします。

付録 A アマニの摂取推奨量

アマニの摂取推奨量は厳選されたジャーナルに発表された臨床的ならびに疫学的研究のデータに基づいています。また、人はいったいどの位のアマニを、数ヶ月あるいは数年の間、毎日食べていられるかなどの実践的な問題も考慮に加えました。一部の人達、たとえば、妊婦や小児などに関するデータは充分ではありません。基本的には、表 10(31 ページ) に示した α -リノレン酸の適切な摂取量を基準にして、以下に述べるアマニの摂取量を計算しました。

成人の推奨量

全粒のアマニ : 全粒アマニは、焼き菓子、パン、エネルギーバー、シリアル、サラダなどに加えると、さくさく感のある歯ざわりになります。しかし、全粒アマニはその強力な皮ゆえに消化酵素に抵抗し、消化管をそのまま通過してしまいます。したがってよく噛んで種皮をちぎり、種子の中の栄養素が消化されるようにしなければなりません。全粒はトッピングやイーストパンやねり生地に入れるのに適しています。

アマニ粉末 : 大きじ一杯の粉末は 1.8g の ALA にあたります。1 日当たりの推奨量は女性で 1.1g、男性で 1.6g です (24)。したがって成人では毎日大きじ 1 杯の粉末をとれば推奨量は満たされます。この量は充分楽に摂れる量であり、臨床実験の際の量にも等しいものです (181,186,205,206,345,357)。毎日大きじ 1-2 杯の粉末を摂取すれば、臨床試験で報告されている健康上の効果が期待でき、かつ推奨量を満たすことが出来ます。

アマニ油 : 大きじ 1 杯には 8g の ALA が入っています。小さじ半杯では 1.3g 程度で、成人の推奨量を大体満たします (24)。この量は、4-12 週間にわたって毎日小さじ 1-2 杯を摂取したいいくつかの臨床実験での量にほぼ等しいものです (78,217,218,257)。

小児、妊娠中、授乳中の女性の推奨摂取量

ALA の推奨量を満たすには、小児で 1 日に小さじ 1/4 杯、妊娠や授乳中の女性で小さじ 1/2 杯が必要です。マフィン、クッキーやアマニ粉末を含んだ食べ物を時折食することは構いませんが、アマニ粉末を毎日食べることは、この範疇の方々に対するリグナンの働きがもっと解明されるまではお控えください。

アマニ以外にも多くの食物にリグナンは含まれています。例えば、アスパラガス、チャイブ、ブラックベリー、クランベリー、紅茶、緑茶、コーヒー、全粒パン、豆類などです。リグナンがかなり多くの食べ物に広く存在することは、いろいろな食べ物を程よく多量にわたって食すべしとする昔ながらの格言の正しさを物語っています。

付録 B アマニの貯蔵と料理

貯蔵

アマニは驚くほど安定していると言われます (462)。空気と光を遮断すれば、鮮度は保てますので、粒も粉末も冷凍庫や冷蔵庫での貯蔵をお勧めします。

- ・ 粒のアマニ (生の種子) は少なくとも 1 年間は室温で貯蔵できます。生の種子を試験管に入れて 280 日、あるいは 9 ヶ月以上おいた実験での、酸化安定性は驚くほどでした。
- ・ 粉末にした生の場合には、室温で 4 ヶ月ほど貯蔵できます。ある研究では、23℃で 128 日貯蔵した後でも、過酸化水素の上昇は見られませんでした (464)。商業的なパン屋さんでの貯蔵に似た条件で 128 日おき、パンを焼き、新鮮な粉末を使ったパンとの食べ比べを専門のパネルの人達で行いましたが、香りに違いは見出せませんでした (464)。生のアマニの粉末を室温で 280 日置いて安定していました (463)、倉庫の温度のまま 20 ヶ月貯蔵しても、過酸化水素の値は低く、新鮮なものと変わりませんでした (462)。
- ・ アマニ油は、鮮度を保つために冷蔵庫で貯蔵すべきです。アマニ油は、種子を割り、ローラーでフレック状にした後、水冷のシャフトのついたエクスペラーで圧搾して搾ります。いわゆるコールドプレスで、最大温度を 35℃以内に抑えます (465)。フィルターを通した後、油は不透明なボトルに入れて、冷蔵することなく出荷されますが、開封後は必ず冷蔵庫での保存が必要です (466)。通常のメーカーは開封後 6 ヶ月以内の使いきりを求めています。

聞いたこと全てを信じないでください！！

アマニを粉末にしたら、15 分から 20 分以内に食べないと酸化するとのお話もありますが、これは間違いです。アマニの粉末は室温で安定し、リグナンが豊富なゆえに数ヶ月は鮮度を保持できます。リグナンは強力な抗酸化剤で、アマニの中の多価不飽和脂肪酸を酸化から守る働きをします。SDG とエンテロジオールの抗酸化効果は、ビタミン E よりも強力です。(第 4 章参照)

アマニの調理

アマニは ALA とリグナンなどの栄養素ゆえに北米、欧州では広く消費されています。両栄養素とも調理、ベーキング、ローストなどに耐えられます。全粒および粉末のアマニは 100℃で 1 時間熱しても脂肪酸の組成や酸化に影響はありません。また、新しいトランス型の ALA やそのほか望ましくない脂肪酸の副産物などの形成はありませんでした (456)。マフィン・ミックスにアマニ粉末を加え、178℃で 2 時間焼いた実験では、ALA は劣化しませんでした (204,463)。

アマニを加えたスパゲッティを作る工程および12分間調理した後でも、ALAは安定していました(467)。

アマニのリグナンであるSDGもベーキングでは安定しています(468)。パンの中身と外皮それぞれのリグナン含量を調べても差異はなく、外皮の様に高温に晒されてもリグナンは耐えられることがわかりました(469)。パンについては、SDGは、焼きの工程、室温における貯蔵あるいは冷凍冷蔵庫での貯蔵で安定しています(470)。また牛乳の高温殺菌、ヨーグルトや熟成チーズの通常の製造工程においても安定しています(471)。

全粒のアマニを1時間110℃で焙煎しそれを粉末化しても酸素の消費に変化はありませんでした。焙煎粉末と生の粉末の酸素消費量は同じでした(463)。

もっと貯蔵と安定性についてお知りになりたいですか？

オンラインで www.flaxcouncil.ca に行き、ホームページの Nutrition (栄養) のタブをクリックしてください。そして Technical Information をクリックし、中から Flaxseed-Storage and Baking Stability(英文のみ) が PDF でお読みになれます。

付録 C カナダとアメリカにおける食材としての行政管理

アマニは広く世界で消費され、各国々は食材のひとつとしてそれぞれ独自に管理しています。カナダおよびアメリカは、過去数十年にわたってアマニが食に供されてきた観点から食材として管理しています(472)。

カナダ

カナダではアマニは添加物ではなく食品として管理されています。食の中に入れられるアマニの量に関する上限は決められていませんが、カナダ政府厚生省の健康管理局では、ガイドラインを設けて、製パンの場合には、乾物重量の8%あるいはそれ以下(乾燥したシリアルでは4%)を推奨しています。同局はさらに、アマニがオメガ3の供給源として好評でますます人気を博しており、推奨しているレベルよりも多く、いろいろな食品に使われていることも認識しています。ある製品には12%も使用されており、このレベルでもなんら健康に対する障害は無いことも認識しています。またある研究によれば(204)、1日当たりアマニ50gという、かなり多い量をマフィンに入れて4週間、男性達に食してもらっても、顕著な健康障害は見当たらなかったとのこと。健康管理局の推奨レベルよりも高い比率でのアマニの摂取の安全性については、確実かつ大掛かりな研究の成果を待つ必要があるでしょう(473)。

アメリカ

アマニは添加物として利用するか、あるいはGRAS(グラスステータス:一般に安全と認められること)であると考えられれば、合法的に食品への使用が認められます。GRASは正式な規制にのっとって規則上で確認されるか、または米国以外の国で安全に永年にわたって使用されてきた実績によって非公式に認められるかのどちらかです。現在までのところ、FDA(米国食品医薬局)にアマニの添加物としての申請は提出されておりませんし、また全粒や粉末にしたアマニのGRASステータスの公式な審理も行われておりません。基本的には、GRASは食品メーカー達によって宣言されています(475)。FDAは食の中に12%までは問題なしとの見解を示しております(279)。また、ソリンについては精製油ならば、UGG社(現在はアグリコアユナイテッド社)の推奨する使用範囲ならばGRASであるとの見解も示しています(476)。

オメガ3系脂肪酸の表示(ラベリング)について

食物ならびに食品の表示は、カナダでは厚生省(Health Canada)ならびに食品検査局(the Canadian Food Inspection Agency)で、アメリカでは食品安全検査局(the Food Safety and Inspection Service)と食品医薬検査局(the Food and Drug Administration)で管理されています。食品の表示は、成分と、時にはその健康や栄養上の効果に関する情報が含まれます(466)。両国とも栄養表示は殆どの食品で義務付けられていますが、例

外としては新鮮な果物、野菜、バラで売られるもの等にはその義務はありません。したがって、アマニの場合もバラで消費者に販売される時は表示不要ですが、アマニやその油が食品に加えられる時は成分ならびにその栄養価を製品のラベルに表示しなければなりません (474,477,478)。

カナダではメーカーはオメガ3系脂肪酸の含有量を表示に加えることも出来ます。即ち、アマニが入った食品のALAの含有量(例えば1食当たり0.5gのALA含有など)を表示出来ます(479)。栄養表示法に従って、表示が2005年の12月から義務づけられましたが、小企業は2007年の12月まで猶予期間が与えられました(480)。

アメリカのFDAはすべての食品の表示に、ALAを含むオメガ3系脂肪酸の栄養価含有のクレーム(主張)を認めています(2,3)。アマニを加えた食品で、ALAが250mg以上入っていると“高”タイプの主張ができます。この“高”タイプと“よき供給源”のクレームは、毎日の必要摂取量と一緒に記述されます。例えば、“1食当たりALAの1日摂取量の___%を含みます。ALAの1日摂取量は1.3g(2)”などです。

アマニ油、全粒および粉末にしたものなどの『有機』に関する表示は、カナダでは国の有機基準(481)、アメリカでは農務省の基準(482)によって表示できます。オメガ3に関する健康上の効果に関する表示は両国ともに許されていません(478,483)。しかし、アメリカではオメガ3系脂肪酸の効果は条件付きで、(例えばALAではなく、EPAとDHAなど特定の効能は)健康補助食品に限って許されています(484)。

付録D 炎症性物質の種類と作用

| 炎症性物質 | 種類 | 作用 |
|---|--|--|
| <u>急性期血漿タンパク質 (Acute-phase plasma proteins)</u> | 感染、外傷、炎症に反応して肝臓から分泌されるタンパク質 例： C反応性タンパク質 (C-reactive protein: CRP) 血清アミロイド A (Serum amyloid A: SAA) | 感染や傷害に対して1000倍に増加する(485)。CRPは循環器系疾患に対する独立したリスク要因である(261)。SAAの血中レベルの増加もまた、ヒトの循環器系疾患のリスクを予告するものである(485)。 |
| <u>細胞接着分子 (Cell adhesion molecules)</u> | 多くの細胞膜表面や血流中に見られるタンパク質 例： E-セレクトリン (E-selectin) 血管細胞接着分子-1 (Vascular cell adhesion molecule type-1: VCAM-1) 細胞接着分子-1 (Intercellular adhesion molecule type-1: ICAM-1) | サイトカインから受けたシグナルに反応する；これらは血管内皮への白血球の固着を促進する。これらの血中レベルは、心臓発作や脳卒中リスクの予測の一助となるかもしれない(247)。ICAM-1は炎症過程の一般的なマーカーと考えられるが、一方でVCAM-1はアテローム性動脈硬化患者の粥腫活性の指標となると思われる(486)。 |
| <u>サイトカイン (Cytokines)</u> | 免疫細胞から分泌されるタンパク質 例： インターロイキン6 (Interleukin 6: IL-6) インターロイキン1β (Interleukin 1β: IL-1β) 腫瘍壊死因子α (Tumor necrosis factor α: TNF-α) | 免疫反応を開始させたり、増幅したりする(94)。これらは肝臓の急性期タンパク質の生産・分泌を活性化させる(前述参照)(261)。 |
| <u>エイコサノイド (Eicosanoids)</u> | アラキドン酸やエイコサペンタエン酸のような脂肪酸由来の強力な化合物 例： プロスタグランジンE ₂ (Prostaglandin E: PGE ₂) プロスタグランジンI ₂ (Prostaglandin I: PGI ₂) トロンボキサンA ₂ (Thromboxane A ₂ : TXA ₂) 注：アラキドン酸由来のエイコサノイドは炎症促進性であることが多く、エイコサペンタエン酸由来のものは生理活性が少ないことが多い。 | これらは痛みや発熱、血管緊張制御、血小板凝集、血栓症に関わっている。PGI ₂ (プロスタサイクリンとも呼ばれる)の様な多くのエイコサノイドは血管拡張を促進し、血小板凝集を阻害し、痛みや発熱の様な炎症症状を軽減する。TXA ₂ は血管収縮や血小板凝集や血管内皮への白血球固着を促進する。PGE ₂ は独特で、血小板凝集を促進し、血管拡張をも促進する(85)。 |

References

1. Institute of Food Technology. Institute of Food Technology expert report. Functional foods: Opportunities and challenges. [Internet]. Chicago. 2005. [cited 2007 May 8]. Available from: http://members.ift.org/IFT/Research/IFTExpertReports/functionalfoods_report.htm
2. Olsson, Frank and Weeda, attorneys. 2004 (January 16). Notification for a nutrient content claim based on an authoritative statement [letter to the U.S. Food and Drug Administration]. Washington, DC. FDA docket #2004N-0217.
3. Food and Drug Administration. 2004 (June 25). Letter to Nancy Chapman of Advocates for Better Children's Diets. Washington, DC. FDA docket # 2004N-0217.
4. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of Agriculture. 2005. Dietary guidelines for Americans 2005. [Internet]. [cited 2007 May 8]. Available from: <http://www.healthier.us.gov/dietaryguidelines>
5. TJP Market Development. 2006. The U.S. market for flax ingredients and competitive products. Flax Council of Canada, Winnipeg, MB. 58 p.
6. Weill P, Schmitt B, Chesneau G, et al. 2002. Effects of introducing linseed in livestock diet on blood fatty acid composition of consumers of animal products. *Ann. Nutr. Metab.* 46: 182-191.
7. Daun JK, Barthet VJ, Chornick TL, Duguid S. 2003. Structure, composition, and variety development of flaxseed. In: *Flaxseed in Human Nutrition*, eds Thompson LU and Cunnane SC, 2nd ed, AOCS Press, Champaign, IL, p 1-40.
8. Carter JF. 1996. Sensory evaluation of flaxseed of different varieties. *Proc. Flax Inst.* 56: 201-203. 9. Dean J. [Personal communication, 2007]. Agricore United, Winnipeg, MB.
10. BeMiller JN, Whistler RL, Barkalow DG. 1993. Aloe, chia, flaxseed, okra, psyllium seed, quince seed, and tamarind gums. In: *Industrial Gums*, eds Whistler RL and BeMiller JN, 3rd ed, Academic Press, New York, p 227-256.
11. Anonymous. 2001. Nutritional profile of no. 1 Canada Western flaxseed and of yellow flaxseed samples. Canadian Grain Commission, Winnipeg, MB.
12. Daun JK, DeClercq DR. 1994. Sixty years of Canadian flaxseed quality surveys at the Grain Research Laboratory. *Proc. Flax Inst.* 55: 192-200.
13. McDonald BE. 1994. Canola oil nutritional properties. Canola Council of Canada, Winnipeg, MB.
14. POS. 1994. Fatty acid analyses. POS Pilot Plant Corporation, Saskatoon, SK.
15. Green AG, Dribnenki JCP. 1994. Linola — A new premium polyunsaturated oil. *Lipid Tech.* 6: 29-33.
16. Vaisey-Genser M, Malcolmson LJ, Ryland D, et al. 1994. Consumer acceptance of canola oils during temperature-accelerated storage. *Food Qual. Preference* 5: 237-243.
17. Kibiuk DJ. 1996. Storage stability and frying performance of solin and sunflower oils. MSc Thesis, University of Manitoba, Winnipeg, MB.
18. Warner K, Mounts TL. 1993. Frying stability of soybean and canola oils with modified fatty acid compositions. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 70: 983-988.
19. Bhaty RS, Cherdkiatgumchai P. 1990. Compositional analysis of laboratory-prepared and commercial samples of linseed meal and of hull isolated from flax. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 67: 79-84.
20. Oomah BD, Mazza G. 1993. Flaxseed proteins — A review. *Food Chem.* 48: 109-114.
21. Friedman M, Levin CE. 1989. Composition of jimson weed (*Datura stramonium*) seeds. *J. Agric. Food Chem.* 37: 998-1005.
22. Aubrecht E, Horacek M, Gelencser E, Dworschak E. 1998. Investigation of prolamin content of cereals and different plant seeds. *Acta Alimentaria* 27: 119-125.
23. Branski D, Fasano A, Troncone R. 2006. Latest developments in the pathogenesis and treatment of celiac disease. *J. Pediatr.* 149: 295-300.
24. Institute of Medicine. 2002. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids, National Academies Press, Washington, DC, p 7-1— 7-69 (dietary fiber), 8-1— 8-97 (fat and fatty acids).
25. Jones JR, Lineback DM, Levine MJ. 2006. Dietary Reference Intakes: implications for fiber labeling and consumption: a summary of the International Life Sciences Institute North America Fiber Workshop, June 1-2, 2004, Washington, DC. *Nutr. Rev.* 64: 31-38.
26. Warrand J, Michaud P, Picton L, et al. 2005. Contributions of intermolecular interactions between constitutive arabinoxylans to the flaxseeds mucilage properties. *Biomacromol.* 6: 1871-1876.
27. Safe S, Papineni S. 2006. The role of xenoestrogenic compounds in the development of breast cancer. *Trends Pharma. Sci.* 27: 447-454.
28. Brennan CS. 2005. Dietary fibre, glycaemic response, and diabetes. *Mol. Nutr. Food Res.* 49: 560-570.
29. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, et al. 2005. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am. J. Clin. Nutr.* 81: 341-354.
30. Lim CC, Ferguson LR, Tannock GW. 2005. Dietary fibres as “prebiotics” : implications for colorectal cancer. *Mol. Nutr. Food Res.* 49: 609-619.
31. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, et al. 2006. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am. J. Clin. Nutr.* 83: 760-766.
32. Naczki M, Shahidi F. 2006. Phenolics in cereals, fruits and vegetables: occurrence, extraction and analysis. *J. Pharma. Biomed. Anal.* 41: 1523-1542.
33. Murphy PA, Hendrich S. 2002. Phytoestrogens in foods. *Adv. Food Nutr. Res.* 44: 195-246.
34. Thomasset SC, Berry DP, Garcea G, et al. 2006. Dietary polyphenolic phytochemicals – promising cancer chemopreventive agents in humans? A review of their clinical properties. *Int. J. Cancer* 120: 451-458.
35. Dashwood RH. 2007. Frontiers in polyphenols and cancer prevention. *J. Nutr.* 137: 267S-269S.
36. Oomah BD, Kenaschuk EO, Mazza G. 1995. Phenolic acids in flaxseed. *J. Agric. Food Chem.* 43: 2016-2019.
37. Oomah BD, Mazza G. 1998. Flaxseed products for disease prevention. In: *Functional Foods: Biochemical & Processing Aspects*, ed Mazza G, Technomic Publishing, Lancaster, PA, p 91-138.
38. Muir AD. 2006. Flax lignans – analytical methods and how they influence our understanding of biological activity. *J. AOAC Int.* 89: 1147-1157.
39. Anonymous. Contractual analyses. 1997. Flax Council of Canada, Winnipeg, MB.
40. Daun JK, Przybylski R. 2000. Environmental effects on the composition of four Canadian flax cultivars. *Proc. Flax Inst.* 58: 80-91.
41. Sen CK, Khanna S, Roy S. 2006. Tocotrienols: vitamin E beyond tocopherols. *Life Sci.* 78: 2088-2098.
42. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. 2005. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am. J. Clin. Nutr.* 81: 508-514.
43. Institute of Medicine. 2002. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc, National Academies Press, Washington, DC, p162-196 (vitamin K).
44. Nutrient Data Laboratory, Beltsville Human Nutrition Research Center, Agricultural Research Service. USDA's National Nutrient Database for Standard Reference, Release 19. [Internet]. [cited 2007 May 8]. Available from: <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata>
45. Sampath H, Ntambi JM. 2004. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Nutr. Rev.* 62: 333-339.
46. Horia E, Watkins BA. 2005. Comparison of stearidonic acid and α -linolenic acid on PGE₂ production and COX-2 protein levels in MDA-MB-231 breast cancer cell cultures. *J. Nutr. Biochem.* 16: 184-192.
47. Toborek M, Lee YW, Garrido R, et al. 2002. Unsaturated fatty acids selectively induce an inflammatory environment in human endothelial cells. *Am. J. Clin. Nutr.* 75: 119-125.
48. Das UN. Essential fatty acids – a review. 2006. *Curr. Pharma. Biotechnol.* 7: 467-482.
49. Bopp M, Lovelady C, Hunter C, Kinsella T. 2005. Maternal diet and exercise: effects on long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations in breast milk. *J. Am. Diet. Assoc.* 105: 1098-1103.
50. Schmeits BL, Cook JA, VanderJagt DJ, et al. 1999. Fatty acid composition of the milk lipids of women in Nepal. *Nutr. Res.* 19: 1339-1348.

51. Silva MHL, Silva TLC, Brandão SCC, et al. 2005. Fatty acid composition of mature breast milk in Brazilian women. *Food Chem.* 93: 297-303.
52. Ratnayake WMN, Chen Z-Y. 1996. Trans, n-3, and n-6 fatty acids in Canadian human milk. *Lipids* 31: S279-S282.
53. Yu G, Duchén K, Björkstén B. 1998. Fatty acid composition in colostrum and mature milk from non-atopic and atopic mothers during the first 6 months of lactation. *Acta Paediatr.* 87: 729-736.
54. Burdge GC, Calder PC. 2005. Conversion of α -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod. Nutr. Dev.* 45: 581-597.
55. Hussein N, Ah-Sing E, Wilkinson P, et al. 2005. Long-chain conversion of [13 C]linoleic acid and α -linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men. *J. Lipid Res.* 46: 269-280.
56. Burdge GC. 2006. Metabolism of α -linolenic acid in humans. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 75: 161-168.
57. Burdge GC, Jones AE, Wootton SA. 2002. Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of α -linolenic acid metabolism in young men. *Br. J. Nutr.* 88: 355-363.
58. Burdge GC, Finnegan YE, Minihaue AM, et al. 2003. Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of [13 C] α -linolenic acid to longer-chain fatty acids and partitioning towards β -oxidation in older men. *Br. J. Nutr.* 90: 311-321.
59. Bretillon L, Chardigny JM, Sébédio JL, et al. 2001. Isomerization increases the postprandial oxidation of linoleic acid but not α -linolenic acid in men. *J. Lipid Res.* 42: 995-997.
60. DeLany JP, Windhauser MM, Champagne CM, Bray GA. 2000. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 72: 905-911.
61. Burdge GC, Wootton SA. 2002. Conversion of α -linolenic to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br. J. Nutr.* 88: 411-420.
62. McCloy U, Ryan MA, Pencharz PB, et al. 2004. A comparison of the metabolism of eighteen-carbon 13 C-unsaturated fatty acids in healthy women. *J. Lipid Res.* 45: 474-485.
63. Freemantle E, Vandal M, Tremblay-Mercier J, et al. 2006. Omega-3 fatty acids, energy substrates, and brain function during aging. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 75: 213-220.
64. Qiu X. 2003. Biosynthesis of docosahexaenoic acid (DHA, 22:6-4,7,10,13,16,19): Two distinct pathways. *Prostaglandins Leuko. Essent. Fatty Acids* 68: 181-186.
65. Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, Salem Jr N. 2001. Physiological compartmental analysis of α -linolenic acid metabolism in adult humans. *J. Lipid Res.* 42: 1257-1265.
66. Emken EA, Adlof RO, Gulley RM. 1994. Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochim. Biophys. Acta* 1213: 277-288.
67. Pawlosky R, Hibbeln J, Lin Y, Salem Jr N. 2003. n-3 Fatty acid metabolism in women (letter). *Br. J. Nutr.* 90: 993-994.
68. Burdge GC. 2003. n-3 Fatty acid metabolism in women – reply (letter). *Br. J. Nutr.* 90: 994-995.
69. Liou YA, King DJ, Zibrik D, Innis SM. 2007. Decreasing linoleic acid with constant α -linolenic acid in dietary fats increases (n-3) eicosapentaenoic acid in plasma phospholipids in healthy men. *J. Nutr.* 137: 945-952.
70. Al MDM, Badart-Smook A, Houwelingen ACv, et al. 1996. Fat intake of women during normal pregnancy: relationship with maternal and neonatal essential fatty acid status. *J. Am. Coll. Nutr.* 15: 49-55.
71. Goyens PLL, Spilker ME, Zock PL, et al. 2006. Conversion of α -linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of α -linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. *Am. J. Clin. Nutr.* 84: 44-53.
72. Garg ML, Wierzbicki AA, Thomson ABR, Clandinin MT. 1988. Dietary cholesterol and/or n-3 fatty acid modulate D9-desaturase activity in rat liver microsomes. *Biochim. Biophys. Acta* 962: 330-336.
73. Leikin AI, Brenner RR. 1987. Cholesterol-induced microsomal changes modulate desaturase activities. *Biochim. Biophys. Acta* 922: 294-303.
74. Berger A, Gershwin ME, German JB. 1992. Effects of various dietary fats on cardiolipin acyl composition during ontogeny of mice. *Lipids* 27: 605-612.
75. Li D, Mann NJ, Sinclair AJ. 1999. Comparison of n-3 polyunsaturated fatty acids from vegetable oils, meat, and fish in raising platelet eicosapentaenoic acid levels in humans. *Lipids* 34: S309.
76. Ackman RG, Cunnane SC. 1992. Long-chain polyunsaturated fatty acids: Sources, biochemistry, and nutritional/clinical applications. *Adv. Appl. Lipid Res.* 1: 161-215.
77. Houwelingen ACv, Hornstra G. 1994. Trans fatty acids in early human development. *World Rev. Nutr. Diet.* 75: 175-178.
78. Layne KS, Goh YK, Jumpson JA, et al. 1996. Normal subjects consuming physiological levels of 18:3(n-3) and 20:5(n-3) from flaxseed or fish oils have characteristic differences in plasma lipid and lipoprotein fatty acid levels. *J. Nutr.* 126: 2130-2140.
79. Cunnane SC, Ganguli S, Menard C, et al. 1993. High α -linolenic acid flaxseed (*Linum usitatissimum*): Some nutritional properties in humans. *Br. J. Nutr.* 69: 443-453.
80. Marangoni F, Colombo C, De Angelis L, et al. 2004. Cigarette smoke negatively and dose-dependently affects the biosynthetic pathway of the n-3 polyunsaturated fatty acid series in human mammary epithelial cells. *Lipids* 39: 633-637.
81. Seeds MC, Bass DA. 1999. Regulation and metabolism of arachidonic acid. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 17: 5-26.
82. Levick SP, Loch DC, Taylor SM, Janicki JS. 2007. Arachidonic acid metabolism as a potential mediator of cardiac fibrosis associated with inflammation. *J. Immunol.* 178: 641-646.
83. Miller SB. 2006. Prostaglandins in health and disease: an overview. *Semin. Arthritis Rheum.* 36: 37-49.
84. Calder PC. 2006. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* 83(suppl): 1505S-1519S.
85. Reiss AB, Edelman SD. 2006. Recent insights into the role of prostanoids in atherosclerotic vascular disease. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 4: 395-408.
86. Innis SM. 2000. Essential fatty acids in infant nutrition: lessons and limitations from animal studies in relation to studies on infant fatty acid requirements. *Am. J. Clin. Nutr.* 71(suppl): 238S-244S.
87. Holman RT, Johnson SB, Hatch TF. 1982. A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am. J. Clin. Nutr.* 35: 617-623.
88. Anderson GJ, Connor WE. 1989. On the demonstration of w-3 essential-fatty-acid deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 49: 585-587.
89. Bjerve KS, Fischer S, Alme K. 1987. Alpha-linolenic acid deficiency in man: effect of ethyl linolenate on plasma and erythrocyte fatty acid composition and biosynthesis of prostanoids. *Am. J. Clin. Nutr.* 46: 570-576.
90. Bjerve KS, Mostad IL, Thoresen L. 1987. Alpha-linolenic acid deficiency in patients on long-term gastric-tube feeding: estimation of linolenic acid and long-chain unsaturated n-3 fatty acid requirement in man. *Am. J. Clin. Nutr.* 45: 66-77.
91. Bjerve KS, Fischer S, Wammer F, Egeland T. 1989. α -Linolenic acid and long-chain w-3 fatty acid supplementation in three patients with w-3 fatty acid deficiency: effect on lymphocyte function, plasma and red cell lipids, and prostanoid formation. *Am. J. Clin. Nutr.* 49: 290-300.
92. Cao J, Schwichtenberg KA, Hanson NQ, Tsai MY. 2006. Incorporation and clearance of omega-3 fatty acids in erythrocyte membranes and plasma phospholipids. *Clin. Chem.* 52: 2265-2272.
93. Nair SSD, Leitch JW, Falconer J, Garg ML. 1997. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action. *J. Nutr.* 127: 383-393.
94. Licastro F, Candore G, Lio D, et al. 2005. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immunity Aging* 2: 8. doi: 10.1186/1742-4933-2-8.
95. Griffin WST. 2006. Inflammation and neurodegenerative diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* 83(suppl): 470S-474S.
96. Greenberg AS, Obin MS. 2006. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 83(suppl): 461S-465S.
97. Healy DA, Wallace FA, Miles EA, et al. 2000. Effect of low-to-moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. *Lipids* 35: 763-768.
98. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, et al. 2004. Dietary α -linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J. Nutr.* 134: 2991-2997.

99. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, et al. 2007. Dietary α -linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 85: 385-391.
100. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, et al. 1996. The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 1 β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am. J. Clin. Nutr.* 63: 116-122.
101. Hall AV, Parbtani A, Clark WF, et al. 1993. Abrogation of MRL/lpr lupus nephritis by dietary flaxseed. *Am. J. Kidney Dis.* 22: 326-332.
102. Myers GL, Rifai N, Tracy RP, et al. 2004. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice – report from the Laboratory Science Discussion Group. *Circulation* 110: e545-e549.
103. Schwab JM, Serhan CN. 2006. Lipoxins and new lipid mediators in the resolution of inflammation. *Curr. Opin. Pharmacol.* 6: 414-420.
104. Serhan CN, Arita M, Hong S, Gotlinger K. 2004. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids* 39: 1125-1132.
105. Innis SM. 2003. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J. Pediatr.* 143: S1-S8.
106. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. 2006. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 83(suppl): 1467S-1476S.
107. Simopoulos AP. 2006. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed. Pharmacother.* 60: 502-507.
108. Cordain L, Watkins BA, Florant GL, et al. 2002. Fatty acid analysis of wild ruminant tissues: evolutionary implications for reducing diet-related chronic disease. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56: 181-191.
109. Cordain L, Eaton SB, Brand Miller J, et al. 2002. The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: meat-based, yet non-atherogenic. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56(suppl 1): S42-S52.
110. Innis SM, Elias SL. 2003. Intakes of essential n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids among pregnant Canadian women. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 473-478.
111. Denomme J, Stark KD, Holub BJ. 2005. Directly quantitated dietary (n-3) fatty acid intakes of pregnant Canadian women are lower than current dietary recommendations. *J. Nutr.* 135: 206-211.
112. Gebauer SK, Psota TL, Harris WS, Kris-Etherton PM. 2006. n-3 Fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. *Am. J. Clin. Nutr.* 83(suppl): 1526S-1535S.
113. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the Nutrition Committee. 2002. AHA Scientific Statement – Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 106: 2747-2757.
114. Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, et al. 2005. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 82: 887-893.
115. Ferrier LK, Caston LJ, Leeson S, et al. 1995. α -Linolenic acid- and docosahexaenoic acid-enriched eggs from hens fed flaxseed: influence on blood lipids and platelet phospholipid fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 62: 81-86.
116. Harris WS, Assaad B, Poston WC. 2006. Tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio and risk for coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 98(suppl): 19i-26i.
117. Hotamisligil GS. 2006. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444:860-867.
118. Kornman KS. 2006. Interleukin 1 genetics, inflammatory mechanisms, and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging. *Am. J. Clin. Nutr.* 83(suppl): 475S-483S.
119. Asbell PA. 2006. Increasing importance of dry eye syndrome and the ideal artificial tear: consensus views from a roundtable discussion. *Curr. Med. Res. Opin.* 22: 2149-2157.
120. Weiss LA, Barrett-Connor E, von Mühlen D. 2005. Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 81: 934-938.
121. Simopoulos AP, Leaf A, Salem Jr N. Workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. [report on the Internet]. International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL). 1999. [cited 2007 April12]. Available from: www.issfal.org.uk/adequate-intakes.html
122. Hibbeln JR, Nieminen LRG, Blasbalg TL, et al. 2006. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am. J. Clin. Nutr.* 83(suppl): 1483S-1493S.
123. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. 2006. AHA Scientific Statement – Diet and lifestyle recommendations revision 2006. *Circulation* 114: 82-96.
124. Carver JD. 2003. Advances in nutritional modifications of infant formulas. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 1550S-1554S.
125. Raiten DJ, Talbot JM, Waters JH. 1998. Life Sciences Research Office report – Executive summary for the report: assessment of nutrient requirements for infant formulas. *J. Nutr.* 128(suppl): 2059S-2294S. [Internet]. [cited 2007 May 8]. Available from: www.asns.org/EXSUM.html
126. Heird WC. 2007. Progress in promoting breast-feeding, combating malnutrition, and composition and use of infant formula, 1981-2006. *J. Nutr.* 137: 499S-502S.
127. Health Canada. 2003. Novel food information – DHASCO® and ARASCO® as sources of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant formulas. [Internet]. [cited 2007 April12]. Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/gmf-agm/appro/dhasco_arasco_e.html
128. Schanler RJ. 2007. Evaluation of the evidence to support current recommendations to meet the needs of premature infants: the role of human milk. *Am. J. Clin. Nutr.* 85(suppl): 625S-628S.
129. Klein CJ. 2002. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J. Nutr.* 132: 1395S-1577S.
130. McCann JC, Ames BN. 2005. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am. J. Clin. Nutr.* 82: 281-295.
131. Innis SM. 2007. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J. Nutr.* 137: 855-859.
132. Langdon JH. 2006. Has an aquatic diet been necessary for hominin brain evolution and functional development? *Br. J. Nutr.* 96: 7-17.
133. Sinclair AJ, Attar-Bashi NM, Li D. 2002. What is the role of α -linolenic acid for mammals? *Lipids* 37: 1113-1123.
134. Cunnane SC. 2003. Dietary sources and metabolism of α -linolenic acid. In: *Flaxseed in Human Nutrition*, eds Thompson LU and Cunnane SC, 2nd ed, AOCS Press, Champaign, IL, p 63-91.
135. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, et al. 2000. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am. J. Clin. Nutr.* 71: 179S-188S.
136. Martek Biosciences Corporation. life[®] sDHA™: commercial applications. [Internet]. [cited 2007 April 12]. Available from: <http://commercial.martek.com/infantformula>
137. Schatzman D. 2001. The omega-3 resurgence. *Nutr. Outlook* April: 37-42.
138. Scheideler SE, Froning GW. 1996. The combined influence of dietary flaxseed variety, level, form, and storage conditions on egg production and composition among vitamin E-supplemented hens. *Poult. Sci.* 75: 1221-1226.
139. Martin JHJ, Crotty S, Warren P, Nelson PN. 2007. Does an apple a day keep the doctor away because a phytoestrogen a day keeps the virus at bay? A review of the anti-viral properties of phytoestrogens. *Phytochemistry* 68: 266-274.
140. Raffaelli B, Hoikkala A, Leppälä E, Wähälä K. 2002. Enterolignans. *J. Chromatogr. B* 777: 29-43.
141. Benassayag C, Perrot-Appianat M, Ferre F. 2002. Phytoestrogens as modulators of steroid action in target cells. *J. Chromatogr. B* 777: 233-248.
142. Usui T. 2006. Pharmaceutical prospects of phytoestrogens. *Endocr. J.* 53: 7-20.
143. Smeds AI, Eklund PC, Sjöholm RE, et al. 2007. Quantification of a broad spectrum of lignans in cereals, oilseeds, and nuts. *J. Agric. Food Chem.* 55: 1337-1346.
144. Thompson LU, Boucher BA, Liu Z, et al. 2006. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestrol. *Nutr. Cancer* 54: 184-201.
145. Thompson LU. 2003. Analysis and bioavailability of lignans. In: *Flaxseed in Human Nutrition*, eds Thompson LU and Cunnane SC, 2nd ed, AOCS Press, Champaign, IL, p 92-116.
146. Clavel T, Borrmann D, Braune A, et al. 2006. Occurrence and activity of human intestinal bacteria involved in the conversion of dietary lignans. *Anaerobe* 12: 140-147.
147. Lampe JW. 2006. Assessing exposure to lignans and their metabolites in humans. *J. AOAC Int.* 89: 1174-1181.

148. Jansen GHE, Arts ICW, Nielen MWF, et al. 2005. Uptake and metabolism of enterolactone and enterodiol by human colon epithelial cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 435: 74-82.
149. Axelsson M, Sjövall J, Gustafsson BE, Setchell KDR. 1982. Origin of lignans in mammals and identification of a precursor from plants. *Nature* 298: 659-660.
150. Kuijsten A, Arts ICW, Vree TB, Hollman PCH. 2005. Pharmacokinetics of enterolignans in healthy men and women consuming a single dose of secoisolariciresinol diglucoside. *J. Nutr.* 135: 795-801.
151. Nesbitt PD, Lam Y, Thompson LU. 1999. Human metabolism of mammalian lignan precursors in raw and processed flaxseed. *Am. J. Clin. Nutr.* 69: 549-555.
152. Morton MS, Wilcox G, Wahlqvist ML, Griffiths K. 1994. Determination of lignans and isoflavonoids in human female plasma following dietary supplementation. *J. Endocrinol.* 142: 251-259.
153. Tarpila S, Aro A, Salminen I, et al. 2002. The effect of flaxseed supplementation in processed foods on serum fatty acids and enterolactone. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56: 157-165.
154. Knust U, Spiegelhalter B, Strowitzki T, Owen RW. 2006. Contribution of linseed intake to urine and serum enterolignan levels in German females: a randomized controlled intervention trial. *Food Chem. Toxicol.* 44: 1057-1064.
155. Kurzer MS, Lampe JW, Martini MC, Adlercreutz H. 1995. Fecal lignan and isoflavonoid excretion in premenopausal women consuming flaxseed powder. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 4: 353-358.
156. Brooks JD, Ward WE, Lewis JE, et al. 2004. Supplementation with flaxseed alters estrogen metabolism in postmenopausal women to a greater extent than does supplementation with an equal amount of soy. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 318-325.
157. Frische EJ, Hutchins AM, Martini MC, et al. 2003. Effect of flaxseed and wheat bran on serum hormones and lignan excretion in premenopausal women. *J. Am. Coll. Nutr.* 22: 550-554.
158. Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU, et al. 2006. A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of life and hot flashes during menopause. *Menopause* 13: 631-642.
159. Lampe JW, Martini MC, Kurzer MS, et al. 1994. Urinary lignan and isoflavonoid excretion in premenopausal women consuming flaxseed powder. *Am. J. Clin. Nutr.* 60: 122-128.
160. Hallund J, Ravn-Haren G, Bügel S, et al. 2006. A lignan complex isolated from flaxseed does not affect plasma lipid concentrations or antioxidant capacity in healthy postmenopausal women. *J. Nutr.* 136: 112-116.
161. Kuijsten A, Arts ICW, van't Veer P, Hollman PCH. 2005. The relative bioavailability of enterolignans in humans is enhanced by milling and crushing of flaxseed. *J. Nutr.* 135: 2812-2816.
162. Westcott ND, Muir AD. Flax lignan update. *Saskatchewan Flax Grower*; 2003. 4: 6.
163. Hutchins AM, Slavin JL. 2003. Effects of flaxseed on sex hormone metabolism. In: *Flaxseed in Human Nutrition*, eds Thompson LU and Cunnane SC. 2nd ed, AOCS Press, Champaign, IL, p 126-149.
164. Franco OH, Burger H, Lebrun CEI, et al. 2005. Higher dietary intake of lignans is associated with better cognitive performance in postmenopausal women. *J. Nutr.* 135: 1190-1195.
165. Atkinson C, Lampe JW, Scholes D, et al. 2006. Lignan and isoflavone excretion in relation to uterine fibroids: a case-control study of young to middle-aged women in the United States. *Am. J. Clin. Nutr.* 84: 587-593.
166. Touillaud MS, Thiébaud ACM, Fournier A, et al. 2007. Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *J. Natl. Cancer Inst.* 99: 475-486.
167. Vanharanta M, Voutilainen S, Lakka TA, et al. 1999. Risk of acute coronary events according to serum concentrations of enterolactone: a prospective population-based case-control study. *Lancet* 354: 2112-2115.
168. Hedelin M, Klint Å, Chang ET, et al. 2006. Dietary phytoestrogen, serum enterolactone and risk of prostate cancer: the Cancer Prostate Sweden Study (Sweden). *Cancer Causes Control* 17: 169-180.
169. Prasad K. 1997. Hydroxyl radical-scavenging property of secoisolariciresinol diglucoside (SDG) isolated from flax-seed. *Mol. Cell. Biochem.* 168: 117-123.
170. Praticò D. 2001. In vivo measurement of the redox state. *Lipids* 36: S45-S47.
171. Rajesha J, Murthy KNC, Kumar MK, et al. 2006. Antioxidant potentials of flaxseed by in vivo model. *J. Agric. Food Chem.* 54: 3794-3799.
172. Kitts DD, Yuan YV, Wijewickreme AN, Thompson LU. 1999. Antioxidant activity of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglycoside and its mammalian lignan metabolites enterodiol and enterolactone. *Mol. Cell. Biochem.* 202: 91-100.
173. Bhatena SJ, Velasquez MT. 2002. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 1191-1201.
174. Jacobs MN, Nolan GT, Hood SR. 2005. Lignans, bacteriocides and organochlorine compounds activate the human pregnane X receptor (PXR). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 209: 123-133.
175. Adlercreutz H. 1995. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ. Health Perspect.* 103(suppl 7): 103-112.
176. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. 2006. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 295: 1288-1299.
177. Adlercreutz H, Hämäläinen E, Gorbach SL, et al. 1989. Diet and plasma androgens in postmenopausal vegetarian and omnivorous women and postmenopausal women with breast cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 49: 433-442.
178. Wang L-Q. 2002. Mammalian phytoestrogens: enterodiol and enterolactone. *J. Chromatogr. B* 777: 289-309.
179. Brooks JD, Thompson LU. 2005. Mammalian lignans and genistein decrease the activities of aromatase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in MCF-7 cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 94: 461-467.
180. Adlercreutz H, Höckerstedt K, Bannwart C, et al. 1987. Effect of dietary components, including lignans and phytoestrogens, on enterohepatic circulation and liver metabolism of estrogens and on sex hormone binding globulin (SHBG). *J. Steroid Biochem.* 27: 1135-1144.
181. Phipps WR, Martini MC, Lampe JW, et al. 1993. Effect of flax seed ingestion on the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77: 1215-1219.
182. Wilcox G, Wahlqvist ML, Burger HG, Medley G. 1990. Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. *Br. Med. J.* 301: 905-906.
183. Arjmandi BH, Khan DA, Juma S, et al. 1998. Whole flaxseed consumption lowers serum LDL-cholesterol and lipoprotein(a) concentrations in postmenopausal women. *Nutr. Res.* 18: 1203-1214.
184. Lemay A, Dodin S, Kadri N, et al. 2002. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women. *Obstet. Gynecol.* 100: 495-504.
185. Lucas EA, Wild RD, Hammond LJ, et al. 2002. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87: 1527-1532.
186. Shultz TD, Bonorden WR, Seaman WR. 1991. Effect of short-term flaxseed consumption on lignan and sex hormone metabolism in men. *Nutr. Res.* 11: 1089-1100.
187. Rosamond W, for the Writing Group Members. 2007. Heart disease and stroke statistics – 2007 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 115: e69-e171. [Internet]. [cited 2007 April 19]. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/vol115/issue5/>.
188. Heart and Stroke Foundation of Canada. 2003. The growing burden of heart disease and stroke in Canada 2003. [Internet]. [cited 2007 April 19]. Available from: <http://ww2.heartandstroke.ca>
189. Ross R. 1999. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340: 115-126.
190. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. 2003. Pathogenic concepts of acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41: 7S-14S.
191. Barac A, Campia U, Panza JA. 2007. Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension* 49: 748-760.
192. Praticò D. 2005. Antioxidants and endothelium protection. *Atherosclerosis* 181: 215-224.
193. Talmud PJ. 2007. Gene—environment interaction and its impact on coronary heart disease risk. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 17: 148-152.
194. Tedgui A. 2005. The role of inflammation in atherothrombosis: implications for clinical practice. *Vasc. Med.* 10: 45-53.
195. Libby P. 2006. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.* 83(suppl): 456S-460S.

196. Kuller LH. 2006. Nutrition, lipids, and cardiovascular disease. *Nutr. Rev.* 64: S15-S26.
197. Bhatena SJ, Ali AA, Mohamed AI, et al. 2002. Differential effects of dietary flaxseed protein and soy protein on plasma triglyceride and uric acid levels in animal models. *J. Nutr. Biochem.* 13: 684-689.
198. Bhatena SJ, Ali AA, Haudenschild C, et al. 2003. Dietary flaxseed meal is more protective than soy protein concentrate against hypertriglyceridemia and steatosis of the liver in an animal model of obesity. *J. Am. Coll. Nutr.* 22: 157-164.
199. Lucas EA, Lightfoot SA, Hammond LJ, et al. 2004. Flaxseed reduces plasma cholesterol and atherosclerotic lesion formation in ovariectomized Golden Syrian hamsters. *Atherosclerosis* 173: 223-229.
200. Prasad K. 1997. Dietary flax seed in prevention of hypercholesterolemic atherosclerosis. *Atherosclerosis* 132: 69-76.
201. Prasad K, Mantha SV, Muir AD, Westcott ND. 1998. Reduction of hypercholesterolemic atherosclerosis by CDC-flaxseed with very low alpha-linolenic acid. *Atherosclerosis* 136: 367-375.
202. Prasad K. 1999. Reduction of serum cholesterol and hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits by secoisolaricresinol diglucoside isolated from flaxseed. *Circulation* 99: 1355-1362.
203. Prasad K. 2005. Hypocholesterolemic and antiatherosclerotic effect of flax lignan complex isolated from flaxseed. *Atherosclerosis* 179: 269-275.
204. Cunnane SC, Hamadeh MJ, Liede AC, et al. 1995. Nutritional attributes of traditional flaxseed in healthy young adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 61: 62-68.
205. Bierenbaum ML, Reichstein R, Watkins TR. 1993. Reducing atherogenic risk in hyperlipemic humans with flax seed supplementation: a preliminary report. *J. Am. Coll. Nutr.* 12: 501-504.
206. Clark WF, Parbtani A, Huff MW, et al. 1995. Flaxseed: a potential treatment for lupus nephritis. *Kidney Int.* 48: 475-480.
207. Demark-Wahnefried W, Price DT, Polascik TJ, et al. 2001. Pilot study of dietary fat restriction and flaxseed supplementation in men with prostate cancer before surgery: exploring the effects on hormonal levels, prostate-specific antigen, and histopathologic features. *Urology* 58: 47-52.
208. Dodin S, Lemay A, Jacques H, et al. 2005. The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density, and symptoms in menopausal women: a randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90: 1390-1397.
209. Clark WF, Kortas C, Heidenheim AP, et al. 2001. Flaxseed in lupus nephritis: a two-year nonplacebo-controlled crossover study. *J. Am. Coll. Nutr.* 20: 143-148.
210. Jenkins DJA, Kendall CWC, Vidgen E, et al. 1999. Health aspects of partially defatted flaxseed, including effects on serum lipids, oxidative measures, and ex vivo androgen and progestin activity: a controlled crossover trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 69: 395-402.
211. Marcovina S, Packard CJ. 2006. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J. Intern. Med.* 259: 437-446.
212. Chan JK, Bruce VM, McDonald BE. 1991. Dietary a-linolenic acid is as effective as oleic acid and linoleic acid in lowering blood cholesterol in normolipidemic men. *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 1230-1234.
213. Sanders TAB, Roshanai F. 1983. The influence of different types of w3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in healthy volunteers. *Clin. Sci.* 64: 91-99.
214. Mantzioris E, James MJ, Gibson RA, Cleland LG. 1994. Dietary substitution with an a-linolenic acid-rich vegetable oil increases eicosapentaenoic acid concentrations in tissues. *Am. J. Clin. Nutr.* 59: 1304-1309.
215. Kestin M, Clifton P, Belling GB, Nestel PJ. 1990. n-3 Fatty acids of marine origin lower systolic blood pressure and triglycerides but raise LDL cholesterol compared with n-3 and n-6 fatty acids from plants. *Am. J. Clin. Nutr.* 51: 1028-1034.
216. Nestel PJ, Pomeroy SE, Sasahara T, et al. 1997. Arterial compliance in obese subjects is improved with dietary plant n-3 fatty acid from flaxseed oil despite increased LDL oxidizability. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17: 1163-1170.
217. Clandinin MT, Foxwell A, Goh YK, et al. 1997. Omega-3 fatty acid intake results in a relationship between the fatty acid composition of LDL cholesterol ester and LDL cholesterol content in humans. *Biochim. Biophys. Acta* 1346: 247-252.
218. Goh YK, Jumpson JA, Ryan EA, Clandinin MT. 1997. Effect of w3 fatty acid on plasma lipids, cholesterol and lipoprotein fatty acid content in NIDDM patients. *Diabetologia* 40: 45-52.
219. Paschos GK, Yiannakouris N, Rallidis LS, et al. 2005. Apolipoprotein E genotype in dyslipidemic patients and response of blood lipids and inflammatory markers to alpha-linolenic acid. *Angiology* 56: 49-60.
220. Rallidis LS, Paschos G, Papaioannou ML, et al. 2004. The effect of diet enriched with a-linolenic acid on soluble cellular adhesion molecules in dyslipidaemic patients. *Atherosclerosis* 174: 127-132.
221. Schwab US, Callaway JC, Erkkilä AT, et al. 2006. Effects of hempseed and flaxseed oils on the profile of serum lipids, serum total and lipoprotein lipid concentrations and haemostatic factors. *Eur. J. Nutr.* 45: 470-477.
222. Singer P, Berger I, Wirth M, et al. 1986. Slow desaturation and elongation of linoleic and a-linolenic acids as a rationale of eicosapentaenoic acid-rich diet to lower blood pressure and serum lipids in normal, hypertensive and hyperlipemic subjects. *Prostaglandins Leuko. Med.* 24: 173-193.
223. Singer P, Wirth M, Berger I. 1990. A possible contribution of decrease in free fatty acids to low serum triglyceride levels after diets supplemented with n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Atherosclerosis* 83: 167-175.
224. Wilkinson P, Leach C, Ah-Sing EE, et al. 2005. Influence of a-linolenic acid and fish-oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Atherosclerosis* 181: 115-124.
225. Garg ML, Wierzbicki AA, Thomson ABR, Clandinin MT. 1989. Dietary saturated fat level alters the competition between a-linolenic and linoleic acid. *Lipids* 24: 334-339.
226. Kim H-K, Choi H. 2005. Stimulation of acyl-CoA oxidase by a-linolenic acid-rich perilla oil lowers plasma triacylglycerol level in rats. *Life Sci.* 77: 1293-1306.
227. Vijaimohan K, Jainu M, Sabitha KE, et al. 2006. Beneficial effects of alpha linolenic acid rich flaxseed oil on growth performance and hepatic cholesterol metabolism in high fat diet fed rats. *Life Sci.* 79: 448-454.
228. Morise A, Sérougne C, Gripois D, et al. 2004. Effects of dietary alpha linolenic acid on cholesterol metabolism in male and female hamsters of the LPN strain. *J. Nutr. Biochem.* 15: 51-61.
229. Morise A, Mourot J, Riottot M, et al. 2005. Dose effect of alpha-linolenic acid on lipid metabolism in the hamster. *Reprod. Nutr. Dev.* 45: 405-418.
230. Yang L, Leung KY, Cao Y, et al. 2005. a-Linolenic acid but not conjugated linolenic acid is hypocholesterolaemic in hamsters. *Br. J. Nutr.* 93: 433-438.
231. Huang YS, Horrobin DF. 1987. Effect of dietary cholesterol and polyunsaturated fats on plasma and liver lipids in guinea pigs. *Ann. Nutr. Metab.* 31: 18-28.
232. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, et al. 2002. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 360: 1455-1461.
233. Li D, Sinclair A, Wilson A, et al. 1999. Effect of dietary a-linolenic acid on thrombotic risk factors in vegetarian men. *Am. J. Clin. Nutr.* 69: 872-882.
234. Ghafoorunnisa, Vani A, Laxmi R, Sesikeran B. 2002. Effects of dietary a-linolenic acid from blended oils on biochemical indices of coronary heart disease in Indians. *Lipids* 37: 1077-1086.
235. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al. 2006. Dietary approaches to prevent and treat hypertension – a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 47: 296-308.
236. Paschos GK, Magkos F, Panagiotakos DB, et al. 2007. Dietary supplementation with flaxseed oil lowers blood pressure in dyslipidaemic patients. *Eur. J. Clin. Nutr.* (advance online publication) 31 January; doi: 10.1038/sj.ejcn.1602631.
237. Spence JD, Thornton T, Muir AD, Westcott ND. 2003. The effect of flax seed cultivars with differing content of a-linolenic acid and lignans on responses to mental stress. *J. Am. Coll. Nutr.* 22: 494-501.
238. Cameron JD, Dart AM. 1994. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am. J. Physiol.* 266 (Heart Circ. Physiol. 35): H693-H701.
239. West SG, Hecker KD, Mustad VA, et al. 2005. Acute effects of monounsaturated fatty acids with and without omega-3 fatty acids on vascular reactivity in individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia* 48:113-122.
240. West SG. 2001. Effect of diet on vascular reactivity: an emerging marker for vascular risk. *Curr.*

- Atheroscler. Rep. 3: 446-455.
241. Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, et al. 2000. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 35: 265-270.
 242. Leeson CPM, Mann A, Kattenhorn M, et al. 2002. Relationship between circulating n-3 fatty acid concentrations and endothelial function in early adulthood. *Eur. Heart J.* 23: 216-222.
 243. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, et al. 2004. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation* 109: 1609-1614.
 244. Hallund J, Tetens I, Bügel S, et al. 2006. Daily consumption for six weeks of a lignan complex isolated from flaxseed does not affect endothelial function in healthy postmenopausal women. *J. Nutr.* 136: 2314-2318.
 245. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. 1997. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 96: 4219-4225.
 246. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. 2005. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 7: R634-R643 (DOI 10.1186/ar1717).
 247. Güray Ü, Erbay AR, Güray Y, et al. 2004. Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Int. J. Cardiol.* 96: 235-240.
 248. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, et al. 2006. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc. Diabetol.* 5: 4 (DOI 10.1186/1475-2840-5-4).
 249. Finnegan YE, Minihane AM, Leigh-Firbank EC, et al. 2003. Plant- and marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids have differential effects on fasting and postprandial blood lipid concentrations and on the susceptibility of LDL to oxidative modification in moderately hyperlipidemic subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 783-795.
 250. Kinniry P, Amrani Y, Vachani A, et al. 2006. Dietary flaxseed supplementation ameliorates inflammation and oxidative tissue damage in experimental models of acute lung injury in mice. *J. Nutr.* 136: 1545-1551.
 251. Hoffman M, Monroe DM. 2007. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 21: 1-11.
 252. Darvall KAL, Sam RC, Silverman SH, et al. 2007. Obesity and thrombosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 33: 223-233.
 253. Zarbock A, Polanowska-Grabowska RK, Ley K. 2007. Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation. *Blood Rev.* 21: 99-111.
 254. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. 1993. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 342: 1076-1079.
 255. Junker R, Heinrich J, Schulte H, et al. 1997. Coagulation factor VII and the risk of coronary heart disease in healthy men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17: 1539-1544.
 256. Allman-Farinelli MA, Hall D, Kingham K, et al. 1999. Comparison of the effects of two low fat diets with different a-linolenic:linoleic acid ratios on coagulation and fibrinolysis. *Atherosclerosis* 142: 159-168.
 257. Freese R, Mutanen M. 1997. a-Linolenic acid and marine long-chain n-3 fatty acids differ only slightly in their effects on hemostatic factors in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 66: 591-598.
 258. Kelley DS, Nelson GJ, Love JE, et al. 1993. Dietary a-linolenic acid alters tissue fatty acid composition but not blood lipids, lipoproteins or coagulation status in humans. *Lipids* 28: 533-537.
 259. Kiechl S, Muigg A, Santer P, et al. 1999. Poor response to activated protein C as a prominent risk predictor of advanced atherosclerosis and arterial disease. *Circulation* 99: 614-619.
 260. Matsuyama W, Mitsuyama H, Watanabe M, et al. 2005. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammatory markers in COPD. *Chest* 128: 3817-3827.
 261. Getz GS. 2005. Immune function in atherogenesis. *J. Lipid Res.* 46: 1-10.
 262. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. 2006. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int. J. Cardiol.* 106: 291-297.
 263. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, et al. 2006. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91: 439-446.
 264. Vaisey-Genser M, Morris DH. 2003. Introduction – history of the cultivation and uses of flaxseed. In: *Flax – The Genus Linum*, eds Muir AD and Westcott ND, Routledge, New York, NY, p 1-21.
 265. Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, et al. 2003. n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 319-325.
 266. Baylin A, Kabagambe EK, Ascherio A, et al. 2003. Adipose tissue a-linolenic acid and nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica. *Circulation* 107: 1586-1591.
 267. Baylin A, Ruiz-Narvaez E, Kraft P, Campos H. 2007. a-Linolenic acid, D6-desaturase gene polymorphism, and the risk of nonfatal myocardial infarction. *Am. J. Clin. Nutr.* 85: 554-560.
 268. Guallar E, Aro A, Jiménez FJ, et al. 1999. Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19: 1111-1118.
 269. Rastogi T, Reddy KS, Vaz M, et al. 2004. Diet and risk of ischemic heart disease in India. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 582-592.
 270. Manav, Su J, Hughes K, et al. 2004. w-3 Fatty acids and selenium as coronary heart disease risk modifying factors in Asian Indian and Chinese males. *Nutr.* 20: 967-973.
 271. Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, et al. 1997. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men: the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am. J. Epidemiol.* 145: 876-887.
 272. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. 1994. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 343: 1454-1459.
 273. de Lorgeril M, Salen P, Martin J-L, et al. 1999. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 99: 779-785.
 274. Dolecek TA. 1992. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 200: 177-182.
 275. Djoussé L, Pankow JS, Eckfeldt JH, et al. 2001. Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 74: 612-619.
 276. Djoussé L, Hunt SC, Arnett DK, et al. 2003. Dietary linolenic acid is inversely associated with plasma triacylglycerol: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 78: 1098-1102.
 277. Djoussé L, Folsom AR, Province MA, et al. 2003. Dietary linolenic acid and carotid atherosclerosis: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 819-825.
 278. Djoussé L, Arnett DK, Carr J, et al. 2005. Dietary linolenic acid is inversely associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* 111: 2921-2926.
 279. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, et al. 1996. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: Cohort follow up study in the United States. *Br. Med. J.* 313: 84-90.
 280. Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, et al. 2005. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 111: 157-164.
 281. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. 1999. Dietary intake of a-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am. J. Clin. Nutr.* 69: 890-897.
 282. Albert CM, Oh K, Whang W, et al. 2005. Dietary a-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation* 112: 3232-3238.
 283. Bemelmans WJE, Broer J, Feskens EJM, et al. 2002. Effect of an increased intake of a-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am. J. Clin. Nutr.* 75: 221-227.
 284. Bemelmans WJE, Lefrandt JD, Feskens EJM, et al. 2004. Increased a-linolenic acid intake lowers C-reactive protein, but has no effect on markers of atherosclerosis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 58: 1083-1089.
 285. Oomen CM, Ocké MC, Feskens EJM, et al. 2001. a-Linolenic acid intake is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery disease incidence: The Zutphen Elderly Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 74: 457-463.

286. Djoussé L. 2002. Reply to SC Renaud and D Lanzmann-Petithory (letter). *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 905-906.
287. Leng GC, Taylor GS, Lee AJ, et al. 1999. Essential fatty acids and cardiovascular disease: the Edinburgh Artery Study. *Vasc. Med.* 4: 219-226.
288. Simon JA, Fong J, Bernert Jr JT, Browner WS. 1995. Serum fatty acids and the risk of stroke. *Stroke* 26: 778-782.
289. Ander BP, Weber AR, Rampersad PP, et al. 2004. Dietary flaxseed protects against ventricular fibrillation induced by ischemia-reperfusion in normal and hypercholesterolemic rabbits. *J Nutr.* 134: 3250-3256.
290. Kang JX, Leaf A. 1996. Protective effects of free polyunsaturated fatty acids on arrhythmias induced by lysophosphatidylcholine or palmitoylcarnitine in neonatal rat cardiac myocytes. *Eur. J. Pharmacol.* 297: 97-106.
291. Billman GE, Kang JX, Leaf A. 1999. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure w-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 99: 2452-2457.
292. Djoussé L, Rautaharju PM, Hopkins PN, et al. 2005. Dietary linolenic acid and adjusted QT and JT intervals in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45: 1716-1722.
293. Christensen JH, Schmidt EB, Mølenberg D, Toft E. 2005. Alpha-linolenic acid and heart rate variability in women examined for coronary artery disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 15: 345-351.
294. van der Schouw YT, Sampson L, Willett WC, Rimm EB. 2005. The usual intake of lignans but not that of isoflavones may be related to cardiovascular risk factors in U.S. men. *J. Nutr.* 135: 260-266.
295. Milder IEJ, Feskens EJM, Arts ICW, et al. 2006. Intakes of 4 dietary lignans and cause-specific and all-cause mortality in the Zutphen Elderly Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 84: 400-405.
296. Kilkinen A, Erlund I, Virtanen MJ, et al. 2006. Serum enterolactone concentration and the risk of coronary heart disease in a case-cohort study of Finnish male smokers. *Am. J. Epidemiol.* 163: 687-693.
297. Pellizzon MA, Billheimer JT, Bloedon LT, et al. 2007. Flaxseed reduces plasma cholesterol levels in hypercholesterolemic mouse models. *J. Am. Coll. Nutr.* 26: 66-75.
298. Croft KD, Beilin LJ, Vandongen R, Mathews E. 1984. Dietary modification of fatty acid and prostaglandin synthesis in the rat. *Biochim. Biophys. Acta* 795: 196-207.
299. Fritsche KL, Johnston PV. 1989. Modulation of eicosanoid production and cell-mediated cytotoxicity by dietary α -linolenic acid in BALB/c mice. *Lipids* 24: 305-311.
300. Hubbard NE, Chapkin RS, Erickson KL. 1994. Effect of dietary linseed oil on tumoricidal activity and eicosanoid production in murine macrophages. *Lipids* 29: 651-655.
301. Ingram AJ, Parbtani A, Clark WF, et al. 1995. Effects of flaxseed and flax oil diets in a rat-5/6 renal ablation model. *Am. J. Kidney Dis.* 25: 320-329.
302. Magrum LJ, Johnston PV. 1983. Modulation of prostaglandin synthesis in rat peritoneal macrophages with w-3 fatty acids. *Lipids* 18: 514-521.
303. Marshall LA, Johnston PV. 1982. Modulation of tissue prostaglandin synthesizing capacity by increased ratios of dietary α -linolenic acid to linoleic acid. *Lipids* 17: 905-913.
304. Weiler H, Kovacs H, Nitschmann E, et al. 2002. Elevated bone turnover in rat polycystic kidney disease is not due to prostaglandin E2. *Pediatr. Nephrol.* 17: 795-799.
305. Morris DD, Henry MM, Moore JN, Fischer JK. 1991. Effect of dietary α -linolenic acid on endotoxin-induced production of tumor necrosis factor by peritoneal macrophages in horses. *Am. J. Vet. Res.* 52: 528-532.
306. Vas Dias FW, Gibney MJ, Taylor TG. 1982. The effect of polyunsaturated fatty acids of the n-3 and n-6 series on platelet aggregation and platelet and aortic fatty acid composition in rabbits. *Atherosclerosis* 43: 245-257.
307. Dahl WJ, Lockert EA, Cammer AL, Whiting SJ. 2005. Effects of flax fiber on laxation and glycemic response in healthy volunteers. *J. Med. Food* 8: 508-511.
308. Harper CR, Edwards MJ, DeFilipis AP, Jacobson TA. 2006. Flaxseed oil increases the plasma concentrations of cardioprotective (n-3) fatty acids in humans. *J. Nutr.* 136: 83-87.
309. Bloedon LT, Szapary PO. 2004. Flaxseed and cardiovascular risk. *Nutr. Rev.* 62: 18-27.
310. Brouwer IA, Katan MB, Zock PL. 2004. Dietary α -linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. *J. Nutr.* 134: 919-922.
311. Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. 2006. n-3 Fatty acids and gene expression. *Am. J. Clin. Nutr.* 83 (suppl): 1520S-1525S.
312. Low Y-L, Taylor JI, Grace PB, et al. 2005. Polymorphisms in the CYP19 gene may affect the positive correlations between serum and urine phytoestrogen metabolites and plasma androgen concentrations in men. *J. Nutr.* 135: 2680-2686.
313. Morris DH. 2003. Methodologic challenges in designing clinical studies to measure differences in the bioequivalence of n-3 fatty acids. *Mol. Cell. Biochem.* 246: 83-90.
314. Uauy R, Solomons N. 2005. Diet, nutrition, and the life-course approach to cancer prevention. *J. Nutr.* 135: 2934S-2945S.
315. American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2007*. [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2007. [cited 2007 June 30]. Available from: <http://www.cancer.org>
316. Barnard RJ. 2004. Prevention of cancer through lifestyle changes. *eCAM* 1: 233-239.
317. Popkin BM. 2007. Understanding global nutrition dynamics as a step towards controlling cancer incidence. *Nature Rev.* 7: 61-67.
318. Black HS, Rhodes LE. 2006. The potential of omega-3 fatty acids in the prevention of non-melanoma skin cancer. *Cancer Detect. Prev.* 30: 224-232.
319. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. 2004. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 935-945.
320. Menendez JA, Lupu R. 2006. Mediterranean dietary traditions for the molecular treatment of human cancer: anti-oncogenic actions of the main olive oil's monounsaturated fatty acid oleic acid (18:1n-9). *Curr. Pharma. Biotechnol.* 7: 495-502.
321. Nkondjock A, Shatenstein B, Maisonneuve P, Ghadirian P. 2003. Specific fatty acids and human colorectal cancer: an overview. *Cancer Detect. Prev.* 27: 55-66.
322. Zhou J-R, Blackburn GL. 1997. Bridging animal and human studies: What are the missing segments in dietary fat and prostate cancer? *Am. J. Clin. Nutr.* 66: 1572S-1580S.
323. Sauer LA, Dauchy RT, Blask DE. 2000. Mechanism for the antitumor and anticachectic effects of n-3 fatty acids. *Cancer Res.* 60: 5289-5295.
324. de Lorgeril M, Salen P, Martin J-L, et al. 1998. Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch. Intern. Med.* 158: 1181-1187.
325. Yan L, Yee JA, Li D, et al. 1998. Dietary flaxseed supplementation and experimental metastasis of melanoma cells in mice. *Cancer Lett.* 124: 181-186.
326. Li D, Yee JA, Thompson LU, Yan L. 1999. Dietary supplementation with secoisolariciresinol diglycoside (SDG) reduces experimental metastasis of melanoma cells in mice. *Cancer Lett.* 142: 91-96.
327. McCann MJ, Gill CIR, McGlynn H, Rowland IR. 2005. Role of mammalian lignans in the prevention and treatment of prostate cancer. *Nutr. Cancer* 52: 1-14.
328. American Dietetic Association. 2003. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: vegetarian diets. *J. Am. Diet. Assoc.* 103: 748-765.
329. American Cancer Society. *Breast cancer: detailed guide*. [Internet]. [cited 2007 May 12]. Available from: <http://documents.cancer.org/104.00/104.00.pdf>
330. Serraino M, Thompson LU. 1991. The effect of flaxseed supplementation on early risk markers for mammary carcinogenesis. *Cancer Lett.* 60: 135-142.
331. Serraino M, Thompson LU. 1992. The effect of flaxseed supplementation on the initiation and promotional stages of mammary tumorigenesis. *Nutr. Cancer* 17: 153-159.
332. Thompson LU, Rickard SE, Orcheson IJ, Seidl MM. 1996. Flaxseed and its lignan and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis. *Carcinogenesis* 17: 1373-1376.
333. Dabrosin C, Chen J, Wang L, Thompson LU. 2002. Flaxseed inhibits metastasis and decreases extracellular vascular endothelial growth factor in human breast cancer xenografts. *Cancer Lett.* 185: 31-37.
334. Chen J, Hui E, Ip T, Thompson LU. 2004. Dietary flaxseed enhances the inhibitory effect of tamoxifen on the growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) in nude mice. *Clin. Cancer Res.* 10:

- 7703-7711.
335. Conte P, Frassoldati A. 2007. Aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: putting safety issues into perspective. *Breast J.* 13: 28-35.
 336. Saarinen NM, Power K, Chen J, Thompson LU. 2006. Flaxseed attenuates the tumor growth stimulating effect of soy protein in ovariectomized athymic mice with MCF-7 human breast cancer xenografts. *Int. J. Cancer* 119: 925-931.
 337. Chen J, Stavro PM, Thompson LU. 2002. Dietary flaxseed inhibits human breast cancer growth and metastasis and downregulates expression of insulin-like growth factor and epidermal growth factor receptor. *Nutr. Cancer* 43: 187-192.
 338. Wang L, Chen J, Thompson LU. 2005. The inhibitory effect of flaxseed on the growth and metastasis of estrogen receptor negative human breast cancer xenografts is attributed to both its lignan and oil components. *Int. J. Cancer* 116: 793-798.
 339. Chen J, Wang L, Thompson LU. 2006. Flaxseed and its components reduce metastasis after surgical excision of solid human breast tumor in nude mice. *Cancer Lett.* 234: 168-175.
 340. Rao GN, Ney E, Herbert RA. 2000. Effect of melatonin and linolenic acid on mammary cancer in transgenic mice with c-neu breast cancer oncogene. *Breast Cancer Res. Treat.* 64: 287-296.
 341. Cameron E, Bland J, Marcuson R. 1989. Divergent effects of omega-6 and omega-3 fatty acids on mammary tumor development in C3H/Heston mice treated with DMBA. *Nutr. Res.* 9: 383-393.
 342. Fritsche KL, Johnston PV. 1990. Effect of dietary α -linolenic acid on growth, metastasis, fatty acid profile and prostaglandin production of two murine mammary adenocarcinomas. *J. Nutr.* 120: 1601-1609.
 343. Thompson LU, Seidl MM, Rickard SE, et al. 1996. Antitumorogenic effect of a mammalian lignan precursor from flaxseed. *Nutr. Cancer* 26:159-165.
 344. Modugno F, Kip KE, Cochrane B, et al. 2006. Obesity, hormone therapy, estrogen metabolism and risk of postmenopausal breast cancer. *Int. J. Cancer* 118: 1292-1301.
 345. Haggans CJ, Hutchins AM, Olson BA, et al. 1999. Effect of flaxseed consumption on urinary estrogen metabolites in postmenopausal women. *Nutr. Cancer* 33: 188-195.
 346. Thompson LU, Chen JM, Li T, et al. 2005. Dietary flaxseed alters tumor biological markers in postmenopausal breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 11: 3828-3835.
 347. Klein V, Chajès V, Germain E, et al. 2000. Low α -linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. *Eur. J. Cancer* 36: 335-340.
 348. Maillard V, Bougnoux P, Ferrari P, et al. 2002. N-3 and n-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int. J. Cancer* 98: 78-83.
 349. Arab L. 2003. Biomarkers of fat and fatty acid intake. *J. Nutr.* 133: 925S-932S.
 350. Saadatian-Elahi M, Toniolo P, Ferrari P, et al. 2002. Serum fatty acids and risk of breast cancer in a nested case-control study of the New York University Women's Health Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 11: 1353-1360.
 351. Shannon J, King IB, Moshofsky R, et al. 2007. Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China. *Am. J. Clin. Nutr.* 85: 1090-1097.
 352. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A. 1998. Essential fatty acids and breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Int. J. Cancer* 76: 491-494.
 353. Voorrips LE, Brants HAM, Kardinaal AFM, et al. 2002. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 873-882.
 354. Boccardo F, Puntoni M, Guglielmini P, Rubagotti A. 2006. Enterolactone as a risk factor for breast cancer: a review of the published evidence. *Clin. Chim. Acta* 365: 58-67.
 355. Lof M, Weiderpass E. 2006. Epidemiologic evidence suggests that dietary phytoestrogen intake is associated with reduced risk of breast, endometrial, and prostate cancers. *Nutr. Res.* 26: 609-619.
 356. Chen J, Thompson LU. 2003. Lignans and tamoxifen, alone or in combination, reduce human breast cancer cell adhesion, invasion and migration in vitro. *Breast Cancer Res. Treat.* 80: 163-170.
 357. Hutchins AM, Martini MC, Olson BA, et al. 2000. Flaxseed influences urinary lignan excretion in a dose-dependent manner in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 9: 1113-1118.
 358. Martin ME, Haourigui M, Pelissero C, et al. 1996. Interactions between phytoestrogens and human sex steroid binding protein. *Life Sci.* 58: 429-436.
 359. Coffey DS. 2001. Similarities of prostate and breast cancer: evolution, diet, and estrogens. *Urol.* 57(suppl 4A): 31-38.
 360. Lin X, Gingrich JR, Bao W, et al. 2002. Effect of flaxseed supplementation on prostatic carcinoma in transgenic mice. *Urology* 60: 919-924.
 361. Demark-Wahnefried W, Robertson CN, Walther PJ, et al. 2004. Pilot study to explore effects of low-fat, flaxseed-supplemented diet on proliferation of benign prostatic epithelium and prostate-specific antigen. *Urol.* 63: 900-904.
 362. Dalais FS, Meliala A, Wattanapenpaiboon N, et al. 2004. Effects of a diet rich in phytoestrogens on prostate-specific antigen and sex hormones in men diagnosed with prostate cancer. *Urol.* 64: 510-515.
 363. Pandalai PK, Pilat MJ, Yamazaki K, et al. 1996. The effects of omega-3 and omega-6 fatty acids on in vitro prostate cancer growth. *Anticancer Res.* 16: 815-820.
 364. Kumar GS, Das UN. 1997. Cytotoxic action of α -linolenic and eicosapentaenoic acid on myeloma cells in vitro. *Prostaglandins Leuko. Essent. Fatty Acids* 56: 285-293.
 365. Das UN, Madhavi N, Kumar GS, et al. 1998. Can tumour cell drug resistance be reversed by essential fatty acids and their metabolites? *Prostaglandins Leuko. Essent. Fatty Acids* 58: 39-54.
 366. Kafrawy O, Zerouga M, Stillwell W, Jensi LJ. 1998. Docosahexaenoic acid in phosphatidylcholine mediates cytotoxicity more effectively than other w-3 and w-6 fatty acids. *Cancer Lett.* 132: 23-29.
 367. Diggle CP. 2002. In vitro studies on the relationship between polyunsaturated fatty acids and cancer: tumour or tissue specific effects? *Prog. Lipid Res.* 41: 240-253.
 368. Christensen JH, Fabrin K, Borup K, et al. 2006. Prostate tissue and leukocyte levels of n-3 polyunsaturated fatty acids in men with benign prostate hyperplasia or prostate cancer. *BJU Int.* 97: 270-273.
 369. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. 2007. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Rev.* 7: 256-269.
 370. Freeman VL, Meydani M, Yong S, et al. 2000. Prostatic levels of fatty acids and the histopathology of localized prostate cancer. *J. Urol.* 164: 2168-2172.
 371. Freeman VL, Meydani M, Hur K, Flanigan RC. 2004. Inverse association between prostatic polyunsaturated fatty acid and risk of locally advanced prostate carcinoma. *Cancer* 101: 2744-2754.
 372. Harvei S, Bjerve KS, Tretli S, et al. 1997. Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: Ω -3 and Ω -6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int. J. Cancer* 71: 545-551.
 373. Newcomer LM, King IB, Wicklund KG, Stanford JL. 2001. The association of fatty acids with prostate cancer risk. *Prostate* 47: 262-268.
 374. Yang YJ, Lee SH, Hong SJ, Chung BC. 1999. Comparison of fatty acid profiles in the serum of patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clin. Biochem.* 32: 405-409.
 375. Godley PA, Campbell MK, Gallagher P, et al. 1996. Biomarkers of essential fatty acid consumption and risk of prostatic carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 5: 889-895.
 376. Männistö S, Pietinen P, Virtanen MJ. 2003. Fatty acids and risk of prostate cancer in a nested case-control study in male smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 12: 1422-1428.
 377. Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM, et al. 1994. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 86: 281-286.
 378. Chavarro JE, Stampfer MJ, Li H, et al. 2007. A prospective study of polyunsaturated fatty acid levels in blood and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 16: OF1-OF7.
 379. Baylin A, Kabagambe EK, Siles X, Campos H. 2002. Adipose tissue biomarkers of fatty acid intake. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 750-757.
 380. Attar-Bashi NM, Frauman AG, Sinclair AJ. 2004. α -Linolenic acid and the risk of prostate cancer: What is the evidence? *J. Urol.* 171: 1402-1407.
 381. Andersson S-O, Wolk A, Bergström R, et al. 1996. Energy, nutrient intake and prostate cancer risk: a population-based case-control study in Sweden. *Int. J. Cancer* 68: 716-722.
 382. Bairati I, Meyer F, Fradet Y, Moore L. 1998. Dietary fat and advanced prostate cancer. *J. Urol.* 159: 1271-1275.

383. Bidoli E, Talamini R, Bosetti C, et al. 2005. Macronutrients, fatty acids, cholesterol and prostate cancer risk. *Ann. Oncol.* 16: 152-157.
384. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, et al. 2000. α -Linolenic acid and risk of prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 9: 335-338.
385. Ramon JM, Bou R, Romea S, et al. 2000. Dietary fat intake and prostate cancer risk: A case-control study in Spain. *Cancer Causes Control* 11: 679-685.
386. Koralek DO, Peters U, Andriole G, et al. 2006. A prospective study of dietary α -linolenic acid and the risk of prostate cancer (United States). *Cancer Causes Control* 17: 783-791.
387. Laaksonen DE, Laukkanen JA, Niskanen L, et al. 2004. Serum linoleic and total polyunsaturated fatty acids in relation to prostate and other cancers: a population-based cohort study. *Int. J. Cancer* 111: 444-450.
388. Schuurman AG, van den Brandt PA, Dorant E, et al. 1999. Association of energy and fat intake with prostate carcinoma risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer* 86: 1019-1027.
389. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al. 1993. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 85: 1571-1579.
390. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, et al. 2007. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *Int. J. Cancer* (published online 20 Apr 2007). DOI: 10.1002/ijc.22788.
391. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, et al. 2004. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 204-216.
392. Dennis LK, Snetelaar LG, Smith BJ, et al. 2004. Problems with the assessment of dietary fat in prostate cancer studies. *Am. J. Epidemiol.* 160: 436-444.
393. Sullivan BL, Williams PG, Meyer BJ. 2006. Biomarker validation of a long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid food frequency questionnaire. *Lipids* 41: 845-850.
394. Bylund A, Lundin E, Zhang JX, et al. 2003. Randomised controlled short-term intervention pilot study on rye bran bread in prostate cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* 12: 407-415.
395. Kilkkinen A, Virtamo J, Virtanen MJ, et al. 2003. Serum enterolactone concentration is not associated with prostate cancer risk in a nested case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 12: 1209-1212.
396. Stattin P, Bylund A, Biessy C, et al. 2004. Prospective study of plasma enterolactone and prostate cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 15: 1095-1102.
397. Denis L, Morton MS, Griffiths K. 1999. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur. Urol.* 35: 377-387.
398. Kolonel LN, Nomura AMY, Cooney RV. 1999. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J. Natl. Cancer Inst.* 91: 414-428.
399. Bougnoux P, Chajès V. 2003. α -Linolenic acid and cancer. In: *Flaxseed in Human Nutrition*, eds Thompson LU and Cunnane SC, 2nd ed, AOCS Press, Champaign, IL, p 232-244.
400. Mann N, Pirotta Y, O'Connell S, et al. 2006. Fatty acid composition of habitual omnivore and vegetarian diets. *Lipids* 41: 637-646.
401. Dwyer JT. 1997. Human studies on the effects of fatty acids on cancer: summary, gaps, and future research. *Am. J. Clin. Nutr.* 66: 1581S-1586S.
402. Lamb DJ, Zhang L. 2005. Challenges in prostate cancer research: animal models for nutritional studies of chemoprevention and disease progression. *J. Nutr.* 135: 3009S-3015S.
403. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, et al. 2006. Diet and cancer. *Acta Biomed.* 77: 118-123.
404. Demark-Wahnefried W. 2006. Flaxseed and prostate cancer: demon seed or seed of salvation? (editorial) *Semin. Prev. Altern. Med.* 2: 205-207.
405. Jenab M, Thompson LU. 1996. The influence of flaxseed and lignans on colon carcinogenesis and β -glucuronidase activity. *Carcinogenesis* 17: 1343-1348.
406. Williams D, Verghese M, Walker LT, et al. 2007. Flax seed oil and flax seed meal reduce the formation of aberrant crypt foci (ACF) in azoxymethane-induced colon cancer in Fisher 344 male rats. *Food Chem. Toxicol.* 45: 153-159.
407. Sung M-K, Lautens M, Thompson LU. 1998. Mammalian lignans inhibit the growth of estrogen-independent human colon tumor cells. *Anticancer Res.* 18: 1405-1408.
408. Saarinen N, Mäkelä S, Santti R. 2003. Mechanism of anticancer effects of lignans with a special emphasis on breast cancer. In: *Flaxseed in Human Nutrition*, eds Thompson LU and Cunnane SC, 2nd ed, AOCS Press, Champaign, IL, p 223-231.
409. Brodie A, Sabnis G, Jelovac D. 2006. Aromatase and breast cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 102: 97-102.
410. Trentin GA, Moody J, Torous DK, et al. 2004. The influence of dietary flaxseed and other grains, fruits and vegetables on the frequency of spontaneous chromosomal damage in mice. *Mutat. Res.* 551: 213-222.
411. Kurzer MS, Xu X. 1997. Dietary phytoestrogens. *Annu. Rev. Nutr.* 17: 353-381.
412. Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002. 2002 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ.* 167 (10 suppl): S1-S34. [cited 5 July 2007]. Available from: www.cmaj.ca/cgi/reprint/167/10_suppl/s1.pdf
413. National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. [Internet]. 2003. [cited 2007 July 5]. Available from: http://www.nof.org/physguide/Physicians_Guide.pdf
414. Raisz LG. 2005. Screening for osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 353: 164-171.
415. Khan AA, Hodsman AB, Papaioannou A, et al. 2007. Management of osteoporosis in men: an update and case example. *CMAJ* 176: 345-348.
416. Arjmandi BH. 2001. The role of phytoestrogens in the prevention and treatment of osteoporosis in ovarian hormone deficiency. *J. Am. Coll. Nutr.* 20: 398S-402S.
417. Boyce BF, Li P, Yao Z, et al. 2005. TNF- α and pathologic bone resorption. *Keio J. Med.* 54: 127-131.
418. Teitelbaum SL. Osteoclasts: culprits in inflammatory osteolysis. *Arthritis Res. Ther.* 8: 201. DOI: 10.1186/ar1857. [Internet]. 2006. [cited 2007 July 3]. Available from: <http://arthritis-research.com/content/8/1/201>
419. Griel AE, Kris-Etherton PM, Hilpert KF, et al. 2007. An increase in dietary n-3 fatty acids decreases a marker of bone resorption in humans. *Nutr. J.* 6: 2. DOI: 10.1186/1475-2891-6-2. [Internet]. [cited 2007 April 16]. Available from: <http://www.nutritionj.com/content/6/1/2>
420. Velasquez MT, Bhathena SJ, Ranich T, et al. 2003. Dietary flaxseed meal reduces proteinuria and ameliorates nephropathy in an animal model of type II diabetes mellitus. *Kidney Int.* 64: 2100-2107.
421. Prasad K. 2000. Oxidative stress as a mechanism of diabetes in diabetic BB prone rats: Effects of secoisolaricresinol diglucoside (SDG). *Mol. Cell. Biochem.* 209: 89-96.
422. Prasad K, Mantha SV, Muir AD, Westcott ND. 2000. Protective effect of secoisolaricresinol diglucoside against streptozotocin-induced diabetes and its mechanism. *Mol. Cell. Biochem.* 206: 141-150.
423. Prasad K. 2001. Secoisolaricresinol diglucoside from flaxseed delays the development of type 2 diabetes in Zucker rat. *J. Lab. Clin. Med.* 138: 32-39.
424. Ghafoorunnisa, Ibrahim A, Natarajan S. 2005. Substituting dietary linoleic acid with α -linolenic acid improves insulin sensitivity in sucrose fed rats. *Biochim. Biophys. Acta* 1733: 67-75.
425. Haubitz M. 2007. Exploring new territory: the move towards individualized treatment. *Lupus* 16: 227-231.
426. Westerweel PE, Luyten RKM, Koomans HA, et al. 2007. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 56: 1384-1396.
427. Avalos I, Chung CP, Oeser A, et al. 2007. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity and symptoms. *Lupus* 16: 195-200.
428. Svenungsson E, Fei G-Z, Jensen-Ustad K, et al. 2003. TNF- α : a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus* 12: 454-461.
429. Tetta C, Bussolino F, Modena V, et al. 1990. Release of platelet-activating factor in systemic lupus erythematosus. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 91: 244-256.
430. Hackshaw KV, Voelkel NF, Thomas RB, Westcott JY. 1992. Urine leukotriene E4 levels are elevated in patients with active systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 19: 252-258.
431. Ogborn MR, Nitschmann E, Bankovic-Calic N, et al. 1998. The effect of dietary flaxseed

- supplementation on organic anion and osmolyte content and excretion in rat polycystic kidney disease. *Biochem. Cell Biol.* 76: 553-559.
432. Ogborn MR, Nitschmann E, Weiler H, et al. 1999. Flaxseed ameliorates interstitial nephritis in rat polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 55: 417-423.
433. Ogborn MR, Nitschmann E, Bankovic-Calic N, et al. 2002. Dietary flax oil reduces renal injury, oxidized LDL content, and tissue n-6/n-3 FA ratio in experimental polycystic kidney disease. *Lipids* 37: 1059-1065.
434. Ogborn MR, Nitschmann E, Bankovic-Calic N, et al. 2006. Effects of flaxseed derivatives in experimental polycystic kidney disease vary with animal gender. *Lipids* 41: 1141-1149.
435. Sankaran D, Bankovic-Calic N, Peng CY-C, et al. 2006. Dietary flax oil during pregnancy and lactation retards disease progression in rat offspring with inherited kidney disease. *Pediatr. Res.* 60: 729-733.
436. Hamadeh MJ, Liede AC, Ganguli S, et al. 1992. Nutritional aspects of flaxseed in the human diet. *Proc. Flax Inst.* 4: 48-53.
437. Hill C, Inglis J, Guse L, Barlow A. 2005. Flax helps keep people "regular" . [newsletter on the Internet]. *Flax Focus* 18: 7. [cited 2007 July 5]. Available from: <http://www.flaxcouncil.ca>
438. Willett WC. 1999. Convergence of philosophy and science: the Third International Congress on Vegetarian Nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 70: 434S-438S.
439. Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, et al. 1999. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 70: 516S-524S.
440. Ågren JJ, Törmälä M-L, Nenonen MT, Hänninen OO. 1995. Fatty acid composition of erythrocyte, platelet, and serum lipids in strict vegans. *Lipids* 30: 365-369.
441. Sanders TAB, Ellis FR, Dickerson JWT. 1978. Studies of vegans: The fatty acid composition of plasma choline phosphoglycerides, erythrocytes, adipose tissue, and breast milk, and some indicators of susceptibility to ischemic heart disease in vegans and omnivore controls. *Am. J. Clin. Nutr.* 31: 805-813.
442. Rosell MS, Lloyd-Wright Z, Appleby PN, et al. 2005. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men. *Am. J. Clin. Nutr.* 82: 327-334.
443. Davis BC, Kris-Etherton PM. 2003. Achieving optimal essential fatty acid status in vegetarians: current knowledge and practical implications. *Am. J. Clin. Nutr.* 78(suppl): 640S-646S.
444. Martin KR. 2006. Targeting apoptosis with dietary bioactive agents. *Exp. Biol. Med.* 231: 117-129.
445. Lampe JW. 2003. Spicing up a vegetarian diet: chemopreventive effects of phytochemicals. *Am. J. Clin. Nutr.* 78(suppl): 579S-583S.
446. Vetter J. 2000. Plant cyanogenic glycosides. *Toxicol.* 38: 11-36.
447. World Health Organization. Hydrogen cyanide and cyanides: human health aspects. Concise international chemical assessment document 61. [report on the Internet]. 2004. [cited 2007 July 5]. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241530618.pdf>
448. Jones DA. 1998. Why are so many food plants cyanogenic? *Phytochem.* 47: 155-162.
449. Dorea JG. 2004. Maternal thiocyanate and thyroid status during breast-feeding. *J. Am. Coll. Nutr.* 23: 97-101.
450. Whitney EN, Rolfes SR. 2005. *Understanding Nutrition*, 10th ed, Wadsworth, Belmont, CA, p 110 (phytate), 406 (oxalate), 451 (goiter).
451. Institute of Medicine. 2001. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*, National Academy Press, Washington, DC, p 290-393 (iron), 258-289 (iodine).
452. Cameron AT. 1930. Iodine prophylaxis and endemic goiter. *Can. J. Public Health* 21: 541-548.
453. Centers for Disease Control and Prevention. Iodine level, United States, 2000. [Internet]. 2000. [cited 2007 July 5]. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/iodine.htm>
454. Fukuda T, Ito H, Mukainaka T, et al. 2003. Anti-tumor promoting effect of glycosides from *Prunus persica* seeds. *Biol. Pharm. Bull.* 26: 271-273.
455. Morris ER and Ellis R. 1980. Effect of dietary phytate/zinc molar ratio on growth and bone zinc response of rats fed semipurified diets. *J. Nutr.* 110: 1037-1045.
456. Ratnayake WMN, Behrens WA, Fischer PWF, et al. 1992. Chemical and nutritional studies of flaxseed (variety Linott) in rats. *J. Nutr. Biochem.* 3: 232-240.
457. Black WC. 1930. Flax hypersensitiveness. *JAMA* 94: 1064.
458. Grant LR. 1931. A report of six cases of flaxseed sensitization with review of the literature. *J. Allergy* 3: 469-477.
459. Lezaun A, Fraj J, Colas C, et al. 1998. Anaphylaxis from linseed. *Allergy* 53: 105-106.
460. Alonso L, Marcos ML, Blanco JG, et al. 1996. Anaphylaxis caused by linseed (flaxseed) intake. *J. Allergy Clin. Immunol.* 98: 469-470.
461. Leon F, Rodríguez M, Cuevas M. 2002. The major allergen of linseed. *Allergy* 57: 968.
462. Przybylski R, Daun JK. 2001. Additional data on the storage stability of milled flaxseed. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 78: 105-106.
463. Chen Z-Y, Ratnayake WMN, Cunnane SC. 1994. Oxidative stability of flaxseed lipids during baking. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 71: 629-632.
464. Malcolmson LJ, Przybylski R, Daun JK. 2000. Storage stability of milled flaxseed. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 77: 235-238.
465. Oomah BD. 2003. Processing of flaxseed fiber, oil, protein, and lignan. In: *Flaxseed in Human Nutrition*, eds Thompson LU and Cunnane SC, 2nd ed, AOCS Press, Champaign, IL, p 363-386.
466. Morris DH, Vaisey-Genser M. 2003. Availability and labeling of flaxseed food products and supplements. In: *Flaxseed in Human Nutrition*, eds Thompson LU and Cunnane SC, 2nd ed, AOCS Press, Champaign, IL, p 404-422.
467. Manthey FA, Lee RE, Hall III CA. 2002. Processing and cooking effects on lipid content and stability of α -linolenic acid in spaghetti containing ground flaxseed. *J. Agric. Food Chem.* 50: 1668-1671.
468. Muir AD, Westcott ND. 2000. Quantitation of the lignan secoisolariciresinol diglucoside in baked goods containing flax seed or flax meal. *J. Agric. Food Chem.* 48: 4048-4052.
469. Muir AD, Westcott ND. 1996. Quantitation of the lignan secoisolariciresinol diglucoside in baked goods containing flax seed or flax meal. *Proc. Flax Inst.* 56: 81-85.
470. Hyvärinen HK, Pihlava J-M, Hiidenhovi JA, et al. 2006. Effect of processing and storage on the stability of flaxseed lignan added to bakery products. *J. Agric. Food Chem.* 54: 48-53.
471. Hyvärinen HK, Pihlava J-M, Hiidenhovi JA, et al. 2006. Effect of processing and storage on the stability of flaxseed lignan added to dairy products. *J. Agric. Food Chem.* 54: 8788-8792.
472. Schultz HW. 1981. *Food Law Handbook*. AVI Publishing Company, Westport, CT, p 1-30.
473. Driscoll E. [Personal communication, 1997]. Health Canada, Health Protection Branch, Bureau of Nutritional Sciences. Ottawa, ON.
474. Vanderveen JE. 1995. Regulation of flaxseed as a food ingredient in the United States. In: *Flaxseed in Human Nutrition*, eds Cunnane SC and Thompson LU, AOCS Press, Champaign, IL, p 363-366.
475. Long W. [Personal communication, 1997]. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Plant and Dairy Foods and Beverages. College Park, MD.
476. Food and Drug Administration. Agency response letter, GRAS Notice No. GRN 000002, dated May 27, 1998. [Internet]. [cited 2007 July 5]. Available from: <http://vm.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-g002.html>
477. Canadian Food Inspection Agency. 2003 Guide to food labelling and advertising. Basic Labelling Requirements, Section 2.8, List of Ingredients. [Internet]. [cited 2007 July 5]. Available from: <http://www.inspection.gc.ca/english/fssa/labeti/guide/toce.shtml>
478. Browne MB, the American Dietetic Association. 1993. *Label Facts for Healthful Eating*, National Food Processors Association, Washington, DC, p 1-54.
479. Health Canada. Regulations amending the food and drug regulations (nutrition labelling, nutrient content claims and health claims). *Canada Gazette, Part II, Vol. 137, No. 1, January 1, 2003*. [Internet]. [cited 2007 July 5]. Available from: canadagazette.gc.ca/partII/2003/20030101/pdf/g2-13701.pdf
480. Canadian Food Inspection Agency. 2003 Guide to Food Labelling and Advertising. [Internet]. [cited 2007 July 5]. Available from: <http://www.inspection.gc.ca/english/fssa/labeti/nutrition/nutrlabecie.pdf>
481. Canadian Food Inspection Agency. 2003 Guide to Food Labelling and Advertising. Composition, Quality, Quantity and Origin Claims, Section 4.8, Organic. [Internet]. [cited 2007 July 5]. Available from: <http://www.inspection.gc.ca/english/fssa/labeti/guide/toce.shtml>
482. National Organic Program. *The National Standards on Organic Agricultural Production and Handling*,

-
- Dec. 2000. [Internet]. [cited 2007 July 5]. Available from: www.ams.usda.gov/nop/index.htm
483. Health Canada. Position Paper on Five Generic US Health Claims Considered for Use in Canada. [cited 2007 July 5]. Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/label-etiquet/position_paper-enonce_position_e.pdf
484. Food and Drug Administration. Letter responding to a request to reconsider the qualified claim for a dietary supplement health claim for omega-3 fatty acids and coronary heart disease (Docket No. 91N-0103), letter dated February 8, 2002. [Internet]. [cited 2007 July 5]. Available from: www.cfsan.fda.gov/~dms/ds-ltr28.html
485. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. 2005. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J. Lipid Res.* 46: 389-403.
486. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. 2006. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. *Vasc. Med.* 11:39-47.