

魚摂取頻度が血液検査値に及ぼす効果について

小川恒夫*, 木本早紀, 穂積李沙

南九州大学 管理栄養学科 生理学研究室

2017年10月1日受付; 2018年2月1日受理

Effects of Fish Intake Frequency on Plasma Laboratory Test

Tsuneo Ogawa*, Saki Kimoto and Risa Hozumi

*Laboratory of Physiology Department of Nutrition Management, Minami Kyushu University,
5-1-2 Kirishima, Miyazaki, 880-0032 Japan*

Received October 1, 2017; Accepted February 1, 2018

Blue fish which contain many amounts of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) possess properties of decreasing blood triglyceride levels. However, it is not known how often blue fish should be eaten in order to obtain blood lipid decreasing effects. In the present study, effects of fish intake frequency on body weight, per cent fat and plasma test data were investigated. Six female students aged 22 to 24 were included in the study, and were instructed to take 80 g blue fish at lunch time for two weeks. Three experiments were conducted, i.e. fish were taken daily, once every two days and once every three days. Blood was taken from the cubital vein and body weight and per cent fat were measured before and immediately after each study. Body weight, per cent fat, blood glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and glucagon-like peptide-1 did not change due to fish intake. EPA, DHA, EPA/arachidonic acid ratio (EPA/AA ratio) in blood were increased and dihomo-gamma-linolenic acid was decreased after the daily, the once every two days and the once every three days fish intake. Triglyceride was significantly decreased after the daily fish intake and tendency to be decreased after the once every two days fish intake. Apo lipoprotein CIII decreased after the daily and the once every two days fish intake. From the results above, once every three days fish intake is enough to change plasma fatty acid levels, although once every two days fish intake is necessary to obtain plasma lipid improvement.

Key words: glucose, triglyceride, diet, lifestyle.

緒 言

脂肪酸はエネルギーの貯蔵, 細胞膜の構成, コレステロールの輸送など体内で重要な働きを果たしており, 炭素の数や二重結合の位置により多くの種類が存在する. 二重結合を2個以上有する脂肪酸は多価不飽和脂肪酸と呼ばれているが, 二重結合の位置によりさらにn-3系脂肪酸とn-6系脂肪酸の2種類に分けられる. エイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)に代表されるn-3系脂肪酸はアジ, イワシ, サバ, サンマなどの青魚やブリ, カツオ, サンマなどの赤身

魚に含まれており, 血栓融解作用や中性脂肪低下作用を認め動脈硬化を抑制する作用がある¹⁾. 一方アラキドン酸(AA)やジホモ- γ -リノレン酸(DGLA)などのn-6系脂肪酸のうち, 特にAAは肉類, 魚類, レバー, 卵に含まれており, 脳の発育, 高血圧の予防, コレステロールの低下作用などヒトにとって重要な働きを有している. しかしAAは体内の酵素でプラスタグランジンやロイコトリエンに変換されると血管の平滑筋収縮作用や血小板凝集抑制作用を持つようになるため, AAを過剰に摂取してしまうと動脈硬化が促進される. ヒトの体内ではn-3系脂肪酸とn-6系脂肪酸を互いに変換する酵素がないために, 摂取する食物によってn-3系とn-6系の脂肪酸のバランスが決まる. 摂取するn-6系脂肪酸が増えすぎると動脈硬化が進行する

*連絡著者: 〒880-0032 宮崎市霧島5丁目1-2 南九州大学管理栄養学科; Tel, 0985-83-3564; Fax, 0985-83-3560

のに対し n-3 系脂肪酸の摂取が多くなると動脈硬化の進行は抑制されるが逆に出血傾向が生じるため、両者のバランスを保つことが重要である。両者のバランスを見るための指標の一つに血中 EPA/AA がある。急性冠症候群の患者では血清中 EPA/AA 比が低いという研究報告や、血清中 EPA/AA 比が低い患者では冠動脈のプラークの脆弱性を認め冠動脈疾患を発症しやすい状態にあるなどの報告に見られる様に EPA/AA 比の低下は冠動脈疾患の危険因子と考えられている^{2,3)}。もともと魚を多く食べる日本人の EPA/AA 比は欧米人に比べて高いことが知られており、日本人が欧米人に比べて冠動脈疾患が少ない理由の一つと考えられている。しかし日本人の EPA/AA 比を年齢別に調べてみると、動脈硬化疾患を有さない日本人の調査では、EPA/AA 比は 60 歳以上では 0.6 以上あるのに対し、30 歳代以下では 0.3 であったと報告されており、我々が 20 歳前後の女子学生で調べた結果でも EPA/AA 比は 0.18 と非常に低かった^{4,5)}。そこで我々は女子学生に対し青魚 80g を毎日昼食時に 2 週間摂取し、血中脂肪酸の濃度の変化をみた研究を行ったところ、EPA/AA 比が 0.18 から 0.96 まで上昇し、中性脂肪が有意に低下した⁶⁾。しかし、この研究を行った際に、被験者より実際の生活において毎日魚を食べ続けるのは難しいとの感想が得られたので、今回は 2 日に 1 回または 3 日に 1 回魚を摂取するだけでも血中脂肪酸に変化が見られるか、また中性脂肪の改善効果がみられるかを検討するために実験を行った。

方 法

1. 対象

南九州大学管理栄養学科の健康な女子学生（22～24 歳）で、EPA、DHA を含むサプリメントを摂取しておらず、研究に同意した 6 名を対象とした。本研究はヘルシンキ宣言の精神に則り、南九州大学倫理委員会の承認を経て実施した。

2. 魚摂取方法

2 週間、昼食時に魚を摂取する実験を 3 回実施した。最初の実験では毎日、2 回目の実験では 2 日に 1 回、3 回目の実験では 3 日に 1 回、青魚を昼食時に摂取した。いずれもアジ、イワシ、サバ、サンマなどの青魚を 80g 摂取することとした。刺身、煮付け、焼き魚、缶詰など調理方法は指定せず自由とした。朝食、夕食、間食、および青魚を摂取しない日の昼食の内容や、運動などの生活習慣に関しては、実験開始前と変えないこととした。1 回目の実験と 2 回目の実験および 2 回目の実験と 3 回目の実験の間はそれぞれ 1 ヶ月以上間隔をあけて

行った。各実験の開始直前および 2 週間の実験期間終了直後の朝 9 時に絶食の状態です静脈より EDTA-2Na 入りの採血管で採血した。採血と同時に体重、体脂肪を測定した。青魚を 2 日に 1 回および 3 日に 1 回摂取する実験については、実験終了時の採血の前日の昼食に青魚を摂取するように、実験日を調整した。

3. 血液検査

採血した血液を 3000 rpm で 15 分間遠心分離して得た血漿を複数のチューブに分け -20℃ で保存した。血漿中の総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、脂肪酸 4 分画（EPA、DHA、AA、DGLA）の測定を BML（株）に依頼した。総コレステロールは和光純薬工業の L タイプワコー CHO-M キット、中性脂肪は積水メディカルのピュアオート S TG-N キット、HDL コレステロールは積水メディカルのコレステスト N HDL キットを使用して測定した。脂肪酸 4 分画はガスクロマトグラフィー法で行った。上記以外の測定は当大学で行った。血糖は富士ドライケム臨床化学分析装置（FDC3500）および富士ドライケムスライド（GLU-PIII）を使用して測定した。グルカゴン様ペプチド -1（GLP-1）は IBL 社の ELISA キット、アポタンパク C III（アポ C III）は Ray Bio 社の ELISA キットを使用して測定した。

4. 統計処理

体重、体脂肪、すべての血液検査の結果に関して、それぞれの実験の開始前と終了直後の値を比べ、対応のある t 検定を用いて解析した。統計解析にはエクセル統計（Ver 6.0）（株式会社エスミ）を使用した。p<0.05 を有意差有りとした。

結 果

1. 魚摂取前後の体重、体脂肪の変化（表 1）

3 回のすべての実験において、実験前後で体重、体脂肪に有意な変化は認めなかった。

2. 魚摂取前後の血中脂肪酸の変化（図 1）

3 回のすべての実験において、血中 DGLA は実験開始前に比べて実験終了直後で有意に低下した。血中 EPA および DHA は、すべての実験において実験開始前に比べて終了直後で有意に増加した。

3. 魚摂取前後の EPA/AA 比の変化（図 2）

EPA/AA 比は 3 回すべての実験において実験開始前に比べて終了直後で有意に増加した。

表 1. 3 回の魚摂取実験前後の体重および体脂肪（n=6）

	1 回目前	1 回目後	2 回目前	2 回目後	3 回目前	3 回目後
体重 (kg)	51.1 ± 11.9	51.5 ± 11.9	51.5 ± 11.3	51.1 ± 11.1	51.6 ± 11.6	51.1 ± 11.7
体脂肪 (%)	31.5 ± 6.3	31.1 ± 6.2	31.6 ± 6.1	30.9 ± 5.2	31.3 ± 6.0	31.2 ± 6.1

4. 魚摂取前後の血中脂質、血糖の変化 (図3)

総コレステロール、HDL コレステロール、血糖については、3回のいずれの実験においても実験前後で有意な変化を認めなかった。中性脂肪は2週間の毎日の青魚摂取では実験前に比べ終了直後で有意に低下したが、2日に1回の青魚摂取では低下傾向が見られたものの有意差は見られなかった。3日に1回の青魚摂取では低下は見られなかった。

5. 魚摂取前後の血中アポ C Ⅲの変化 (図4)

血中アポ C Ⅲは青魚の毎日摂取、2日に1回の摂取において実験前に比べ終了直後で有意に低下した。青

EPA/AA 比

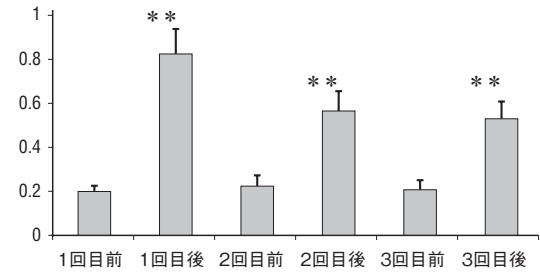


図2. 3回の魚摂取実験前後の血中エイコサペンタエン酸 (EPA) とアラキドン酸 (AA) の比

** p<0.01, それぞれの実験前後で比較, n=6.

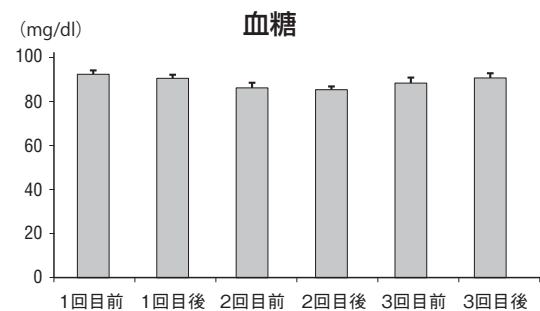
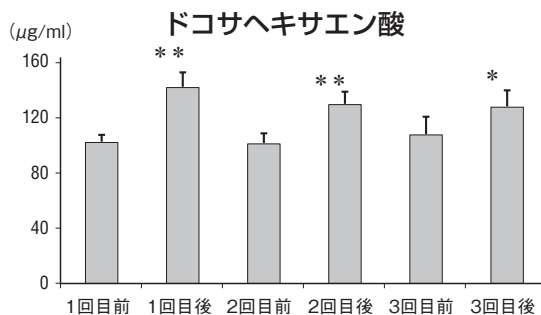
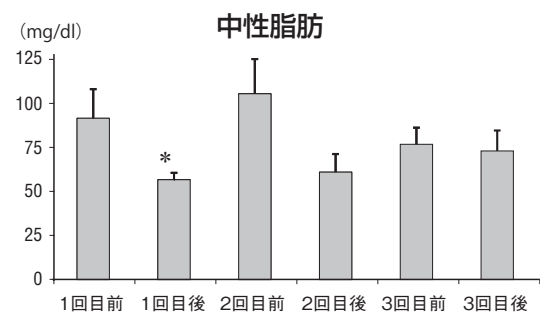
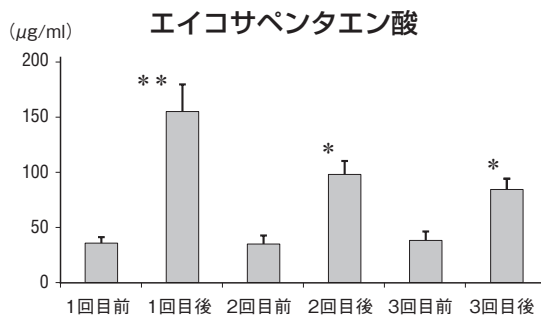
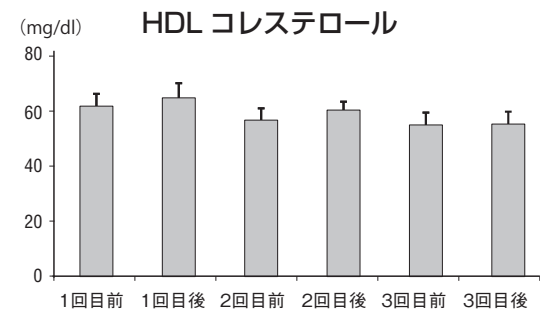
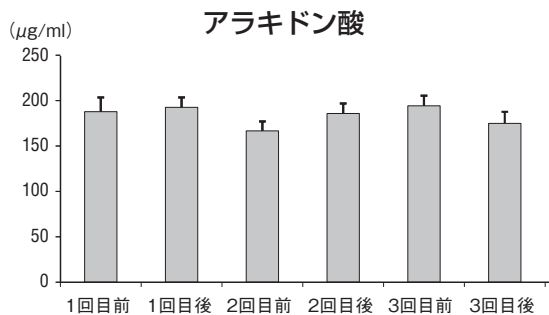
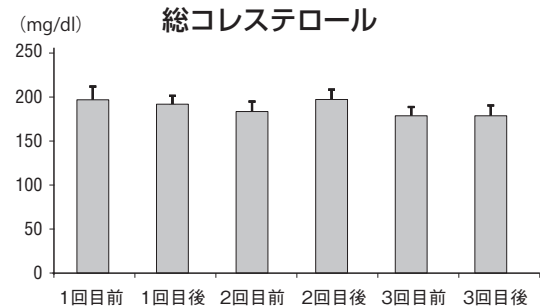
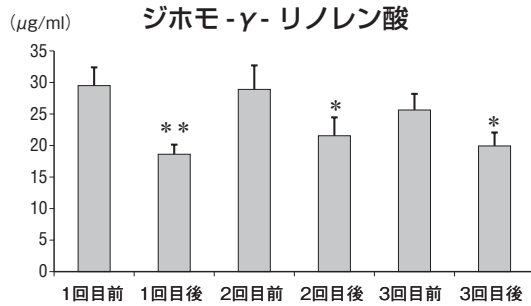


図1. 3回の魚摂取実験前後の血中脂肪酸

** p<0.01, * p<0.05 それぞれの実験前後で比較, n=6.

図3. 3回の魚摂取実験前後の血中脂質

* p<0.05 それぞれの実験前後で比較, n=6.

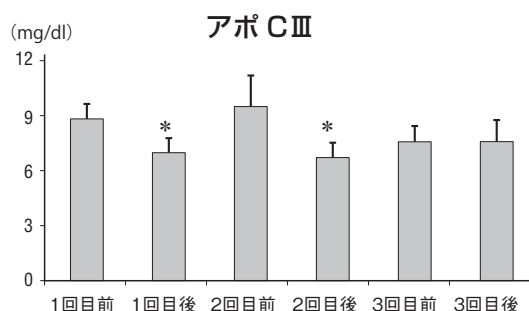


図4. 3回の魚摂取実験前後の血中アポCⅢ

* $p < 0.05$ それぞれの実験前後で比較, $n=6$.

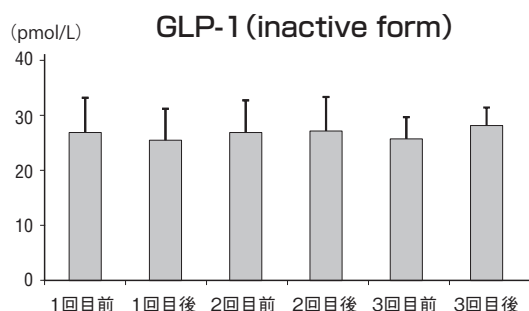


図5. 3回の魚摂取実験前後の
血中グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)

$n=6$.

魚の3日に1回の摂取については低下は見られなかった。

6. 魚摂取前後の血中 GLP-1 の変化 (図5)

血中 GLP-1 はいずれの実験においても実験期間前後で有意な変化を認めなかった。

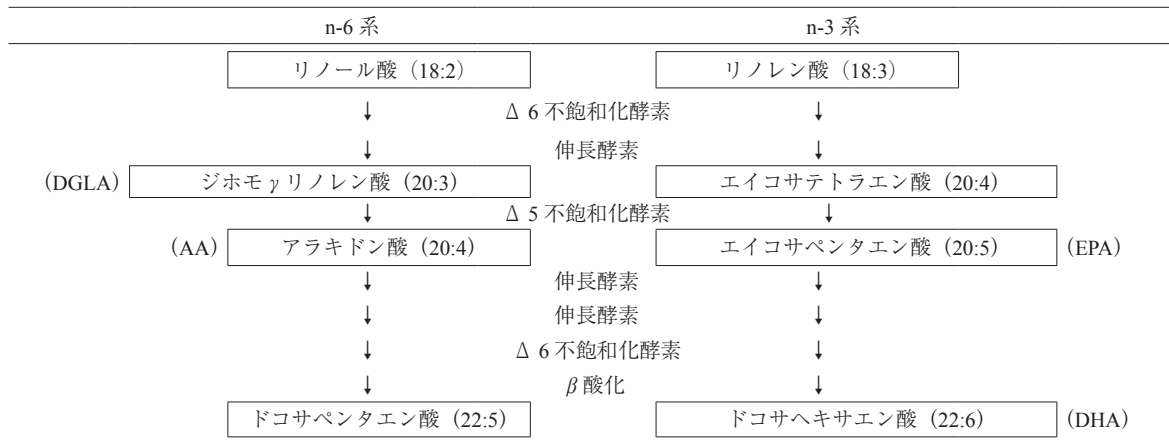
考 察

我々は以前、女子学生に対し青魚 80 g を毎日昼食時に2週間摂取し血中脂肪酸の濃度の変化を調べた研究を行い、EPA/AA 比が0.18から0.96まで上昇し、血中の中性脂肪が有意に低下したことを報告した⁶⁾。しかし、この研究を行った際に、被験者の多くが実際の生活において毎日魚を食べ続けるのは難しいとの感想を述べていたので、今回は2日に1回または3日に1回魚を摂取するだけでも血中脂肪酸や血清脂質に変化が見られるかどうかを検討した。前回の実験では、2週間の魚摂取期間の後、通常生活に戻して2週間経過した後に採血したところ、血中の脂肪酸や中性脂肪など魚摂取により見られた変化はほぼ魚摂取前の状態に戻っていた。そこで、今回は各実験の間に少なくとも1ヶ月の通常生活期間を設けた事により、2回目および3回目の実験では、それぞれその前に行った魚摂取の実験の影響は残っていないものと考えられる。

今回の研究では2日に1回および3日に1回魚を摂取するだけでも n-3 系脂肪酸である EPA, DHA は有意に上昇し、n-6 系脂肪酸である DGLA は有意に低下しており、血中脂肪酸を変化させるためには、3日に1回の魚摂取でも十分に効果があると考えられる。n-3 脂肪酸と n-6 系の脂肪酸の代謝経路を表2に示した。青魚を摂取すると青魚に含まれる EPA や DHA が吸収されて血中濃度は増加する。吸収された EPA は体内で伸長酵素や $\Delta 6$ 不飽和化酵素により DHA に変換される。一方、一般的に n-6 系脂肪酸のリノール酸はペニバナ油やコーン油から摂取されており、体内で伸長酵素や $\Delta 6$ 不飽和化酵素により DGLA に変換される。青魚を摂取すると伸長酵素や $\Delta 6$ 不飽和化酵素が EPA から DHA への代謝にも使われるが、両者の反応において基質の脂肪酸が競合してしまうため、リノール酸から DGLA へ代謝される量が減り、血中 DGLA が低下したのではと推察される。血中 EPA/AA 比は、毎日の青魚の摂取で0.19から0.79に、2日に1回の青魚の摂取で0.21から0.54に、3日に1回の青魚の摂取で0.20から0.51に上昇した。心臓カテーテル検査を受けた578名の経過を3年～5年観察した研究では、経過観察期間中に急性冠症候群を発症した166名の血中 EPA/AA 比は 0.37 ± 0.02 であったのに対し、発症しなかった412名の血中 EPA/AA 比は 0.44 ± 0.01 と両群に有意差が見られた⁷⁾。心不全で入院した577名の患者について血中 EPA/AA 比を調べた研究において、血中 EPA/AA 比が0.32未満の群では心疾患による死亡率が12.7%であったのに対し、血中 EPA/AA 比が0.33以上の群では心疾患による死亡率が5.9%と、0.32未満の群に比べて有意に低かったと報告されている⁸⁾。今回の研究では3日に1回の魚摂取でも血中 EPA/AA 比が0.20から0.51に上昇しており、心疾患の予防という観点からみると、3日に1回の魚摂取でも十分効果があると考えられる。

前回行った毎日の魚摂取の実験で n-3 系脂肪酸摂取により血中の中性脂肪が有意に低下することを示した。肝臓で合成された中性脂肪は超低密度リポタンパク (VLDL) として血中に流れ込み、腸管から吸収された中性脂肪はカイロミクロンとして血中へと流れ込む。血中の VLDL やカイロミクロンに含まれている中性脂肪の多くは脂肪組織や筋肉などの末梢組織の毛細血管壁に存在するリポタンパクリパーゼ (LPL) という酵素により遊離脂肪酸とグリセロールに分解され末梢組織に取り込まれ、VLDL は中密度リポタンパク (IDL) に、カイロミクロンはカイロミクロン remnants に変化する。IDLに残っている中性脂肪は肝臓の毛細血管に存在する肝性トリグリセリドリパーゼ (HTGL) によって分解され、IDL はさらに低密度リポタンパク (LDL) へと変化する。この様に血中の中性脂肪は、肝臓や腸管から血中に流れ込む量と、血中から末梢組織および肝臓へ移動する量のバランスによって決まると考えられる⁹⁾。アポCⅢは、カイロミクロン、VLDL, HDL などのリポタンパク質の構成成分であり、脂肪細胞や骨格筋の毛細血管壁に存在する LPL の抑制作用、肝臓での VLDL 合成の促進作用、肝臓での

表2. n-6系およびn-3系多価不飽和脂肪酸の代謝経路



カイロミクロンレムナントの除去の抑制作用を有しており、これらの作用により血中の中性脂肪を上昇させる働きを持つ。実際、アポ C3 遺伝子変異によりアポ C Ⅲが正常に働かない患者の血中の中性脂肪は低下していることが知られている。また血中アポ C Ⅲは血中の中性脂肪と相関する事が知られている¹⁰⁾が、中性脂肪とは独立して心血管病変の危険因子となることも知られている。過去に急性心筋梗塞を起こした患者を5年間経過観察し、その間に冠動脈疾患を起こした418名と起こさなかった370名を比較した研究では、VLDL と LDL に含まれるアポ C Ⅲは中性脂肪に比べてより強力な冠動脈疾患発症の予測因子になると報告している¹¹⁾。また過去に心筋梗塞を起こした糖尿病患者242名を5年経過観察した別の研究でも、LDL に含まれるアポ C Ⅲは他の脂質と独立して冠動脈疾患の発症の予測因子となったと報告されている¹²⁾。

今回の結果で、図3C の中性脂肪のグラフと図4 のアポ C Ⅲのグラフを比べると、2週間毎日魚摂取した場合、血中の中性脂肪とアポ C Ⅲはともに有意に低下した。2日に1回の魚摂取では、アポ C Ⅲでは有意な低下を認めたが、中性脂肪については低下傾向があるものの有意差は認めなかった。毎日魚摂取をした場合、中性脂肪の平均値は89 mg/dl から55 mg/dl と34 mg 低下したのに対し、2日に1回の魚摂取では平均値は102 mg/dl から59 mg/dl と43 mg も低下した。しかし、魚摂取の前後の値を t 検定で比較すると毎日の魚摂取では P 値は0.04 と有意差が見られたが、2日に1回の魚摂取では P 値は0.06 でわずかに有意差が見られなかった。これは、2日に1回の魚摂取において実験開始時および終了直後の値にそれぞればらつきがあったためと思われる。我々の研究室で予備実験として行った実験で、前日の夕食の総カロリーや PFC 比 (タンパク、脂質、炭水化物の比) を変化させると翌朝の空腹時の中性脂肪値が変化した。このことより、空腹で測定する中性脂肪の値は前日夜の食事内容にも影響される可能性があるが、今回の実験では実験前日の食事内容については自由としていたため、値にばらつきが生じ、有意差がでなかったものと考えられる。3日に1回の魚

摂取ではアポ C Ⅲと中性脂肪の両者ともに、ほとんど変化が見られなかった。以上の結果より、血中脂質の改善を目的として魚摂取を行う際には少なくとも2日に1回の魚の摂取が望ましいと考えられる。

摂取した食事内容物が腸管に到達すると、回腸や結腸壁の L 細胞から GLP-1 が毛細血管へ分泌される¹³⁾。GLP-1 は、膵臓の β 細胞に働きかけ、インスリン分泌を促す作用がある。腹腔内にブドウ糖を投与したマウスの胃、空腸、大腸のいずれかに、種類の異なる脂肪酸を投与した研究では、EPA や DHA を投与した場合には投与した腸管部分の GLP-1 分泌が著明に亢進したが、α リノレン酸や対照液の投与では GLP-1 の増加は見られなかった¹⁴⁾。2型糖尿病患者62名に DPP-4 阻害薬を新規に投与し6ヶ月間観察した研究では、投与前の血中 EPA の対数値と6ヶ月間の HbA1C の改善程度が相関したとの報告がある。すなわち血中 EPA 値が高いほど DPP-4 阻害薬の効果が大きいという結果となり、EPA が DPP-4 阻害剤や GLP-1 に対し、何らかの影響を有している可能性が考えられる¹⁵⁾。そこで今回の実験では、魚摂取が血中 GLP-1 に影響を与えるのではないかと期待されたが、血中 GLP-1 は3回のいずれの実験でも変化を認めなかった。血液中の GLP-1 には活性型と非活性型が存在する。活性型 GLP-1 は GLP-1 (7-37) または GLP-1 (7-36) amide という形で血液中を循環しているが、半減期は数分と非常に短く、血中に存在する DPP-4 という酵素により、N 末端の2個のアミノ酸が切り離され、不活性型の GLP-1 (9-37) または GLP-1 (9-36) amide となってしまう。腸管内に食物が入ると、食物中の糖質、脂質、タンパク質を感知して、小腸下部から大腸にかけての腸管壁に存在する L 細胞から GLP-1 が血中に分泌される¹⁶⁾。したがって青魚を摂取したときには他の食品を摂取したときに比べて GLP-1 の血中濃度がより上昇していることが推察される。しかし GLP-1 は半減期が短いため、血中濃度の上昇は一過性であり、空腹時に採血した今回の実験では、魚摂取による GLP-1 値の変化が見られなかったものと思われる。

毎日魚を摂取した実験の結果を見ると、EPAは36から156と120 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 増加したのに対し、DHAは99から138と39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ しか増加していない。青魚のEPAとDHAの含有量は、生のアジでは80g中230mgと440mg、生のマイワシでは960mgと1040mg、生のマサバでは400mgと560mgとなっており、含有量はEPAよりもむしろDHAの方が多くなっている¹⁷⁾。では魚摂取時にDHAの血中レベルがEPAに比べて上昇しにくいのはなぜであろうか。アルツハイマー病患者の脳脊髄液中のEPAとDHA濃度を調べた論文では脳脊髄液中のEPAは30 ng/mlに対し、DHAは240 ng/mlとDHAがEPAに比べて約8倍となっている¹⁸⁾。一方、血中濃度はEPAは20 mg/mlに対しDHAは80mg/mlと約4倍となっており、血中と脳脊髄液中では、EPAとDHA濃度の比が異なっている。血液中の物質が脳脊髄液中に移行するためには血液脳関門を通過する必要があるが、物質によって血液脳関門の通過しやすさに差があることが知られている。EPAに比べてDHAの方が血液脳関門を通過しやすいために、摂取したDHAはEPAに比べてより多くの量が脳脊髄液に移行したために、血中濃度の上昇がEPAに比べて少くなったと推察される。先ほどの論文でn-3脂肪酸を摂取すると脳脊髄液中のDHAが増えると同時にアルツハイマー病の原因の一つと考えられているtau蛋白量が減少しており両者の間には負の相関が見られている。このことより、n-3系脂肪酸は心血管病変の予防だけでなく、アルツハイマー病の予防にも関わっている可能性がある。

青魚には血栓融解作用や中性脂肪低下作用があり動脈硬化を予防する事が分かっている。しかし、近年食事の西洋化により魚よりも肉が好まれる傾向があり、特に若年層ではこの傾向が顕著であり、将来の動脈硬化性疾患の増加が危惧される。今回の研究では青魚を必ずしも毎日摂取しなくても、n-3系脂肪酸の血中濃度の増加や血清脂質の改善などの効果が得られることが分かった。この結果は、青魚の摂取が不足しがちな層に対する栄養指導の一助になるのではと考えられる。

まとめ

青魚にはEPAやDHAが多く含まれ、血中の中性脂肪を低下させる働きがある。しかし血清脂質に対する効果を得るためにはどの程度の頻度で青魚を摂取すればよいか明らかではない。そこで我々は青魚の摂取頻度による体重、体脂肪および血液検査値への影響について検討した。20代女性6名を対象とし、2週間昼食時に青魚を80g摂取する実験を行った。青魚の摂取は毎日、2日に1回、3日に1回の3種類とし、それぞれの実験開始前と終了直後の朝空腹時に体重、体脂を測定し、肘静脈より採血した。体重、体脂肪、血糖、総コレステロール、HDLコレステロール、GLP-1は各実験の前後で変化は見られなかった。3種類の実験すべてでEPA、DHA、EPA/AA比は上昇しDGLAは低下した。中性脂肪は2日に1回の魚摂取で低下傾向が見られ、毎日の魚摂取では有意に低下した。アポCⅢは2日に

1回および毎日の魚摂取で有意に低下した。以上の結果より、脂肪酸の変化は3日に1回の魚摂取でも変化が見られたが、中性脂肪やアポCⅢの低下を期待するためには少なくとも2日に1回の魚摂取が望ましいと考えられる。

謝 辞

この研究は南九州学園研究奨励費により行われたものである。

参考文献

- 1) 才田恵美. (2013) 必須多価不飽和脂肪酸とはどのようなものか. そうだったんだ脂肪酸 pp22-31. 文光堂.
- 2) Nishizaki Y et al. (2014) Significance of imbalance in the ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 113: 441-445.
- 3) Kashiwayama T et al. (2011) Relationship between coronary plaque vulnerability and serum n-3/n-6 polyunsaturated fatty acid ratio. *Circ J* 75: 2432-2438.
- 4) 佐久間一郎. (2013) 脂肪酸のバランスが崩れてきている現代人. そうだったんだ脂肪酸 pp40-45. 文光堂.
- 5) 小川恒夫 他. (2015) 女子学生における血清 n-3 系多価不飽和脂肪酸について. 南九州大学研究報告 自然科学編. 45A: 1-7.
- 6) 小川恒夫 他. (2016) 魚摂取が血中脂質およびアディポカインに及ぼす効果. 南九州大学研究報告 自然科学編. 46A: 13-21.
- 7) Serikawa T et al. (2014) Ratio of eicosapentaenoic acid to arachidonic acid is a critical risk factor for acute coronary syndrome in middle-aged older patients as well as younger adult patients. *J Cardiol* 63: 35-40.
- 8) Watanabe S et al. (2016) Associations with Eicosapentaenoic Acid to Arachidonic Acid Ratio and Mortality in Hospitalized Heart Failure Patients. *J Card Fail* 22: 962-969.
- 9) 丸山敬. (2015) 血中リボタンパク質. イラストレイテッド生化学 原書6版 pp292-304. 丸善出版.
- 10) van der Ham RL et al. (2009) Plasma apolipoprotein CI and CIII levels are associated with increased plasma triglyceride levels and decreased fat mass in men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 32: 184-186.
- 11) Sacks FM et al. (2000) VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circu-*

- lation **102**: 1886-1892.
- 12) **Lee SJ et al.** (2003) LDL containing apolipoprotein CIII is an independent risk factor for coronary events in diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **23**: 853-858.
 - 13) **Holst JJ et al.** (2007) The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* **87**: 1409-1439.
 - 14) **Morishita M et al.** (2008) Usefulness of colon targeted DHA and EPA as novel diabetes medications that promote intrinsic GLP-1 secretion. *J Control Release* **132**: 99-104.
 - 15) **Senmaru T et al.** (2012) Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor is effective in patients with type 2 diabetes with high serum eicosapentaenoic acid concentrations. *J Diabetes Investig* **3**: 498-502.
 - 16) **Ramona Pais et al.** (2016) Stimulation of incretin secreting cells. *Ther Adv Endocrinol Metab* **7**: 24-42.
 - 17) 文部科学省科学技術学術審議会資源調査分科会 (編) (2010) 日本食品標準成分表 〈2010〉.
 - 18) **Freund Levi Y et al.** (2014) Transfer of omega-3 fatty acids across the blood-brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. *J Intern Med* **275**: 428-436.

