

主題： 血中長鎖多価不飽和脂肪酸リン脂質濃度の上昇による前立腺がんのリスク増加
(SELECT 試験報告)

著者： Brasky TM, Darke AK, Song X, tangent CM, Good man PJ, Thompson IM, Meyskens FL, Jr, goodman GE, Minasina LM, Parnes HL, Klein EA, Kristal AR.

発表： Journal of the National Cancer Institute. (2013) doi:10. 1093/jnci/djt174 on line July: 10, 2013

題名： 血中リン脂質濃度と前立腺がんのリスク：SELECT 試験

発表日： 2013年7月10日

研究の要約： 血中長鎖多価不飽和脂肪酸濃度と前立腺がんの発症リスクに関しては、一貫した結果が得られていない状況であるが、SELECT 試験（セレンウムとビタミン E によるがん予防試験研究：the selenium and vitamin E cancer prevention trial）^{1,2} のデータを利用して、上記の関係をさらに検討した結果が報告された。

試験計画： SELECT 試験対象者集団を利用した、巣ごもり症例対照前向き研究（無作為対照比較試験で、セレンウム単剤、ビタミン E 単剤およびセレンウムとビタミン E の混合剤の前立腺がんの発症リスク低減との関係を調査した試験）。症例群の試料は、試験開始時の 2001-2004 年の間に採血されたものを利用。その後、原発性前立腺がんの診断を行った。年齢と人種を整合した対象者を選抜して、診断をおこなった。最終的には、患者 834 名（2007 年前に診断）と対照者 1393 名のデータが得られた。患者群の診断結果を下記に示す。低悪性度者；684 名（69 名のデータは利用不可）、高悪性度者；156 名（2009 年 7 月 31 日前に高悪性度診断された症例 75 名を含む）。

主な測定値： オメガ-3、オメガ-6 およびトランス脂肪酸の血漿中リン脂質、前立腺がんの低悪性度、高悪性度および全体的なリスク

結果： 血中オメガ-3 長鎖多価不飽和脂肪酸濃度に基づいて 4 群に分けて解析した結果、最も低い群と最も高い群を比較したところ、最も高い群では低悪性度前立腺がんの発症が、44%（95%信頼限界；8~93%）、高悪性度血中オメガ-3 長鎖多価不飽和脂肪酸濃度が、71%（95%信頼限界；0~194% 統計学的に有意ではない）増加していた。また、全体的な前立腺がんの発症が、43%（95%信頼限界；9~88%）、全血中オメガ-3 長鎖多価不飽和脂肪酸濃度における 50%の増加と各グレードの前立腺がんの発症において、23%および 24%の増加と関連していた。ドコサペンタエン酸（DPA）に関して、相当するリスクは有意で、低悪性度前立腺がんでは 56%、高悪性度前立腺がんでは 15%および全体的な前立腺がんリスク

では 38%であり、血中 DPA 濃度 50%の増加と各グレードの前立腺がんの発症において、23%および 30%の増加と関連していた。

EPA に関しては、統計学的に有意ではなかった。

DHA に関しては、統計学的に有意で、低悪性度前立腺がんでは 42%、全体的な前立腺がんリスクでは 39%であり、血中 DPA 濃度 50%の増加と各グレードの前立腺がんの発症において、21%および 26%の増加と関連していた。一方、高悪性度前立腺がんでは、統計学的に有意ではなかった。

低悪性度前立腺がんでは、リノール酸のより高濃度群で、リスクが 25%低減していた (95%信頼限界; 1~44%)。一方、高悪性度前立腺がん、および全体的な前立腺がんリスクの間には、統計学的に有意差が認められず、用量反応性も確認できなかった。

トランス脂肪酸に関しては、相関性が弱かった。より高いトランス脂肪酸比 (16:1) では、リスクが増加しており、統計学的には有意であるか、あるいは摂取量による境界有意傾向がみられた。

さらに、著者らは、EPA あるいは DHA と前立腺がんリスクの間の相関性を報告している試験研究のメタ解析を行った。最近報告された 4 件の大規模試験の結果からは、3 件がオメガ-3 脂肪酸と前立腺がんリスクの増加にポジティブな関係を得ているが、ガンのグレードおよび特別なオメガ-3 脂肪酸との関係については、一貫した結果は得られていない。一方、1 件の報告では逆相関関係を示していた³。

試験研究の信頼度 (著者による判断) :

大規模前立腺がん症例に基づく前向き研究

試験研究結果の限界 (著者による判断) :

重量比として記載されている脂肪酸は、誤った結果を導くだろう、なぜならば 1 種類の脂肪酸の存在比の増加によって、その他の脂肪酸の存在比が減少するからである (しかしながら、極低濃度のオメガ-3 脂肪酸が存在している)。このことは、またオメガ-3 脂肪酸とオメガ-6 脂肪酸との間で逆相関を生じる。

著者の結論 :

このあたらしい観点からの解析による、以前に報告された発見の再現性によって、前立腺がんにおけるオメガ-3 長鎖多価不飽和脂肪酸の想定できる関わりを推定することが可能になる。オメガ-3 長鎖多価不飽和脂肪酸は、ガンや心臓病の発症リスクの抑制と関連があるとされてきたが、著者は、全死因、心臓病による死亡、心臓アタックあるいは卒中発作におけるオメガ-3 長鎖多価不飽和脂肪酸との間に相関性がみられない 2012 年に公表されたメタ解析報告⁴を引用している。それ故に、オメガ-3 長鎖多価不飽和脂肪酸の摂取量増加の想定されるリスクを考慮すべきであると結論づけている。

専門家の意見：

SELECT 試験は、前立腺がんにおけるオメガ-3 脂肪酸の役割を検討するために計画された試験ではなく、前立腺がん発症予防におけるセレンウムとビタミン E の影響を検討するために計画し実施された試験である。

本試験では、魚油、油分が豊富な魚あるいはオメガ-3 脂肪酸配合サプリメントに関する食事摂取調査に関するデータがない。それ故、オメガ-3 脂肪酸摂取と前立腺がんリスクとの間における確定できる結論を導き出すことはできない。

症例対照前向き研究の結果からは、可能性のある関係のみが示唆されるだけである。その結果は、因果関係を示しているものではない。それ故に、オメガ-3 脂肪酸が前立腺がんの進行に因果的な役割をしめしていることは結論づけることはできない。

平均血漿中リン脂質濃度は、患者と対照者で非常に近い。すなわち、対照者では、4.48 (4.41~4.55)、全患者では、4.66 (4.56~4.75)。

血漿中リン脂質濃度が、オメガ-3 脂肪酸の体内状態の指標として使われた。その指標は、直近の摂取による影響を大きく受ける。例えば、採決前最後の食事あるいは魚油配合サプリメントの摂取、したがって、長期的なオメガ-3 脂肪酸の体内状態を反映するものではない。赤血球中の濃度がより良い指標である。

本研究の著者は、同じ第 1 著者が以前に公表している同様の報告⁵である以前の報告内容と一致していると報告しているが、その報告では次のような結果が得られている。低悪性度前立腺がんではリスクと脂肪酸の間には相関性が見られない。一方、DHA は、高悪性度前立腺がんとは正の相関が認められた (4 分位に対する 1 分位：オッズ比=2.50、95%信頼限界；1.34~4.65)。今回の結果は、以前のこれらの結果を反映していない。

発見された影響に関する、理解できる機序に関する提示はない。それに反して、多くのがんの病因として炎症が原因という説があり、オメガ-3 長鎖多価不飽和脂肪酸は、抗炎症作用を示している。

この論文で報告された新しいメタ解析に関して、試験研究の選択基準が不明確であり、特に系統的総説論文に基づいたものが不明である。関連研究論文の選択による出版バイアスの可能性がある。

その他の研究およびメタ解析では、オメガ-3 長鎖多価不飽和脂肪酸摂取の増加と前立腺が

んリスクの低減には相関性が報告されている^{6,7,8}。

ヨーロッパで、最近科学的見解として、オメガ-3 長鎖多価不飽和脂肪酸の摂取安全上限量 (USL) が公表された⁹。その見解によると、サプリメント的に摂取する場合の EPA と DHA を合わせての USL は 5g/日、EPA だけでは 1.8g/日。成人に関しては安全性の懸念はない。DHA については 1g/日まで、一般集団に対する懸念はない。また、ヨーロッパでは厳格な評価過程に基づいて食品成分の機能性評価に関する結論がだされており、DHA と EPA は心臓の健康に有益であるという健康強調表示が認められた。

これらのことから、オメガ-3 長鎖多価不飽和脂肪酸は、心臓の正常な機能に寄与し、正常な血圧を維持そして正常な血中トリグリセリドレベルを維持することがわかっている¹⁰。

米国では、米国心臓協会 (AHA : American Heart Association)、米国医学研究所 食品・栄養委員会 (IOM FNB : Institute of Medicine's Food Nutrition Board) そして米国 2010 年食事ガイドライン (2010 Dietary Guidelines) におけるすべての科学的な見解として、米国人はオメガ-3 長鎖多価不飽和脂肪酸の有益性を享受するために、油分が豊富な魚をより多く食べることを最新の政策提言としている。

さらに、WHO は漁油 (EPA と DHA) の機能と心臓血管系疾病のリスク低減に関するエビデンスは確実である (convincing) であると判断して¹¹、全体として、オメガ-3 長鎖多価不飽和脂肪酸の有益性と安全性のエビデンスを支持している。

2013 年 7 月 29 日

参考文献

1. Lippman SM, Goodman PJ, Klein EA, Parnes HL, Thompson IM, Jr., Kristal AR, et al. Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). J Natl Cancer Inst. 2005 Jan 19;97(2):94102.
2. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2009 Jan 7;301(1):39-51.
3. Chavarro JE, Stampfer MJ, Li H, Campos H, Kurth T, Ma J. A prospective study of polyunsaturated fatty acid levels in blood and prostate cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007

Jul;16(7):1364-70.

4. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 Sep 12;308(10):1024-33.
5. Brasky TM, Till C, White E, Neuhouser ML, Song X, Goodman P, et al. Serum phospholipid fatty acids and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol*. 2011 Jun 15;173(12):1429-39.
6. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, Colditz GC, Willett WC, et al. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr*. 2004 Jul;80(1):204-16.
7. Szymanski KM, Wheeler DC, Mucci LA. Fish consumption and prostate cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010 Nov;92(5):1223-33.
8. Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, Ahlbom A, Wolk A. Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet*. 2001 Jun 2;357(9270):1764-6.
9. EFSA 2012. Scientific opinion on the tolerable upper intake levels of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal* 10 (7): 2815.
10. European Union (2011). "EU register on nutrition and health claims." www.ec.europa.eu/nuhclaims.
11. WHO/FAO Expert Consultation (2003). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva, World Health Organisation.