

Ⅷ章 危険なサプリ ⑧

1. アラキドン酸を含むサプリと脳機能

最近、アラキドン酸 (AA) と DHA を主成分とするサプリメントが、加齢に伴う頭の衰えを防止するものとして発売されました。日本を代表する企業の一つから発売されたものであり、あまりにも危険なものであることから、すぐ社長さん宛に注意を喚起する手紙を送りました。しかし現在でも依然として販売されていますので、危険であるとする根拠を公表します。

アラキドン酸(AA)とDHAは神経細胞の主要な不飽和脂肪酸であり、脳機能の維持に必須

【サプリメント】
加齢、アルツハイマー病などに伴い神経細胞の数が減少
⇒ AAやDHAも減少

そこで
AA, DHAの補給 ⇒ 機能回復を期待

【問題点】
AA, DHA補給で加齢に伴う神経細胞数は増えるか？
その減少は防げるか？

DHAは神経線維を増やすが、AAは増やさないという論文多し

AA補給の安全性の評価は？

神経細胞の主要な不飽和脂肪酸はアラキドン酸と DHA です。加齢とともに、またアルツハイマー病などになりますと神経細胞の数が減りますので、当然、アラキドン酸も DHA も減ります。そこで“アラキドン酸と DHA をサプリとして補給すると良い”、という論拠です (上表)。

問題は、神経細胞が減る原因は炎症など他のところにあってアラキドン酸欠乏によるのではないと思われる点です。アラキドン酸はリノール酸から体内で作られますし、リノール酸の欠乏している人はまずいません。動物実験(ラット)でアラキドン酸の補給効果を示したと書かれていますが、証明は難しいでしょう。ラットではリノール酸から容易にアラキドン酸が作られますので、必須脂肪酸のリノール酸が存在する限り、補給したアラキドン酸の効果は見られないはずです。論文を読んでカラクリがわかりました。リノール酸欠乏

状態にしておいて、そこにアラキドン酸を補給すると効果があった、というものです。

もう一つの問題は、アラキドン酸と DHA を混ぜて、その効果を見ていることです。DHA の効果はよく知られていますので、補給したアラキドン酸の効果を証明するために派、DHA のみの群を対照にしなければなりません。しかし、そのような対照は設定されていませんので、アラキドン酸の補給効果を見たことにはなりません。

第 3 の問題は、“アラキドン酸補給で神経細胞の減少は止められたか、あるいは神経細胞は増えたか”、という点です。DHA 補給で神経の軸索突起が増えるという研究は多いのですが、アラキドン酸の効果については報告がみつかりません。

さらに、“サプリを使用したほうの脳機能が高かった”、とする臨床実験の方法です。人数が少ないのは仕方ないにしても 50 日のクロスオーバー試験は期間が短すぎます。多くの脳機能を評価する実験が長期試験であり、動物では二世代あるいはそれに近い期間にわたる脂質栄養の効果を比較するのが普通です。

このグループが脳機能を評価した方法は、比較的新しい方法です。コンピューター処理により、比較的小さい応答時間の差に基づいて、結論が出されています。

このように、実験方法自体にいくつかの納得できない点があるのですが、私自身が再現性のチェックをしたものではないので、これ以上、アラキドン酸補給の脳機能に及ぼす効果については論じないことにしましょう。アラキドン酸補給による安全性について、問題提起します。

2. アラキドン酸補給の安全性の評価

アラキドン酸から各種のホルモン様物質（プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなど）が作られ、体内で非常に重要な役割をしていることが明らかにされてきました。そして、アスピリンなど多くの薬が、このアラキドン酸由来のホルモン様物質が作られるのを抑えることによって、効果を発揮していることが明らかにされました。つまり、このホルモン様物質は必要なのに、過剰に作られると病気を増やす効果を示すのです。

初期に、“ウサギにアラキドン酸を注射したところ、すぐ血栓ができて死んでしまった”、という報告がなされました。ついで、注射ではなく食べさせた時の効果が人で調べられましたが、やはり多くの動物実験から予測されるように、アラキドン酸を増やすことはホルモン様物質を過剰でアンバランスに作らせるので、危険なものであると考えられてきました。

た（下表）。血液の固まりやすさ（凝集能）を抑えるもの（プロスタグランジン I）と促進するもの（トロンボキサン）の両方がアラキドン酸から作られますが、アラキドン酸を増やすとトロンボキサンの方が多く増えることは、多くの研究で明らかにされています。

アラキドン酸 (AA) 補給の研究史

【動物実験】

★ 遊離AAをウサギに静注すると、血栓により死亡
Gerritsen ME et al., J Clin Invest 1983;72:1658-71

★ AA(エチル)を給餌: 短期間では有害作用は認められないが長期的にはエイコサノイド産生能をあげる……………多くの論文

【臨床試験】 Seyberth HW, Oetz O, et al. Clin Pharmacol Therapeut 1975;18:521-529

★ 健康男性4名に6 g/日のAA(エチル)を与えた。
1ヶ月補給試験の予定であったが、3週で中断した

理由: 血清脂質(TG, PL, CE)、血小板脂質煮にAA増加
尿中PGE₂代謝産物が47%増加(4名中3~4名)
血小板凝集能が有意に上昇した(全員でADP凝集閾値を10~60%低下)

【著者の結論】

AA補給でプロスタグランジンの生合成とその作用が増強される

3. アラキドン酸を増やしても、血栓性は上がらないとするネルソンらの研究

比較的最近になって、“アラキドン酸を 1.5g/日、補給しても血栓性は上がらなかった”、という研究が、米国から発表されました(下表)。アラキドン酸サプリを販売している会社は、これを安全性の根拠にしているようです。ここでも 50 日のクロスオーバー試験としていますが、短期の効果を見ていると考えられます。

この研究については、解釈に注意が必要です。

ネルソンらによるAA補給の臨床試験 (1997年)

A Human Dietary AA Supplementation Study Conducted in a Metabolic Research Unit:
Nelson GJ et al, Lipids 1997;32(4): 415-420

【仮説】

食事由来のAAは、体内でLAから作られたAAとは、代謝的に異なるのではない
か

【臨床試験のデザイン】

健常な男性志願者 (10名, 20=39 歳)

対照食: AA, 0.21 g/日 (+1.29g 高オレイン酸紅花油)

試験食: AA, 1.50 g/日

50 日・50日のクロスオーバー (キャリーオーバー無し、と仮定)

【結果】

血小板AA(%), 微増; 出血時間(bleeding time), 差なし

血小板凝集能, 差なし ($p=0.15-0.43$); 血小板数, 差なし, プロトロンビン時間, AA群
で少し短縮 ($p=0.03$)

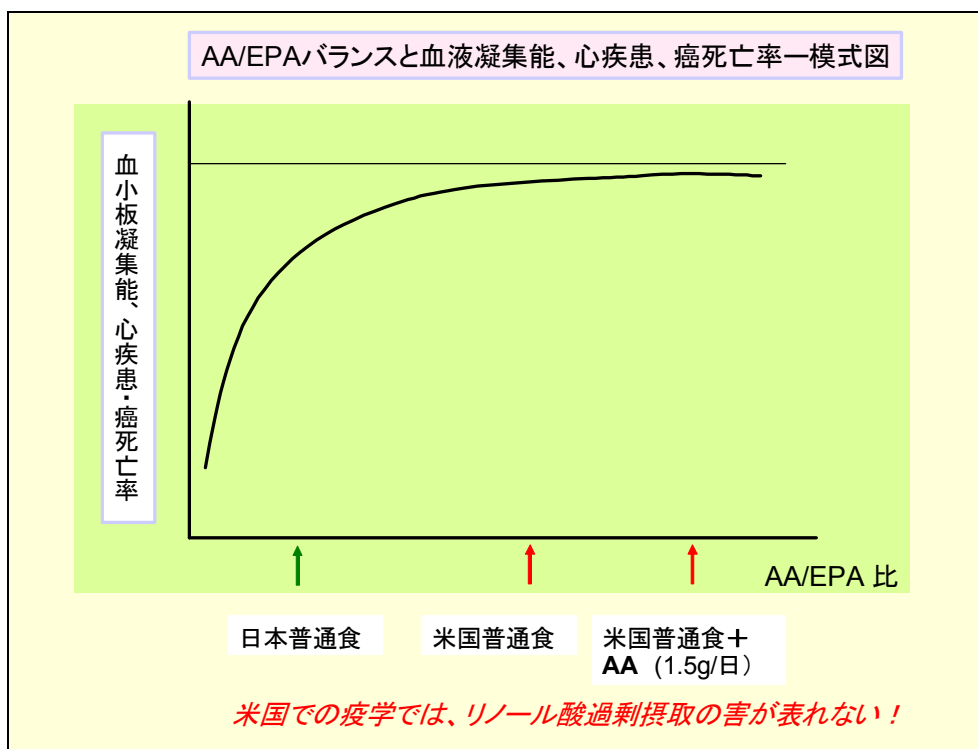
【ネルソンらの結論】

米国食に1.5gのAAを補給しても、血液凝固、血小板機能、血小板脂肪酸組成にほとん
ど影響を与えない

【私の解釈】

被験者の血小板にはEPAが検出されておらず、AA/EPA比の大きい特異な
集団である

- ⇒ この集団はAA補給の効果を評価するには不適
- ⇒ 血小板機能は飽和域にあり、それ以上AAを増やしても機能は不変 (次図)
- ⇒ 実験計画 (クロスオーバー) も誤り (AA補給の安全性を示すものではない)



血小板凝集能や心疾患死亡率、癌死亡率の指標となるのは、細胞膜（リン脂質）の中のアラキドン酸/EPA の比(AA/EPA)です。この比が上がると血栓性は上がりますが（上図、再掲）、直線的に上がるのではありません。すべての酵素反応がそうであるように、AA/EPA 比が最大値に達すると、それ以上に AA/EPA 比が上がっても、血小板凝集能は上がらないのです。

米国人は一般に魚介類の摂取が非常に少ないので、EPA のレベルは極めて低く、アラキドン酸/EPA 比は 13~21 です（日本人の十倍）。実際、この被験者では EPA が検出されていません。したがって、米国人の AA/EPA 比では、すでに血小板凝集能（心疾患死亡率）が最大値に到達していると考えられます。それ以上にアラキドン酸を補給して AA/EPA 比が上がっても、血小板凝集能はそれ以上に上がらないのです。

この論文の結論は、“米国人の普通食にアラキドン酸を 1.5g/日補給しても、それ以上、血小板凝集能は上がらなかった”、というものです。これをそのまま、日本人に当てはめてはいけません。

日本人は適度に魚介類（EPA,DHA）を摂取していますので、アラキドン酸/EPA 比は米国人より低く（1.3~2.2）、血小板凝集能や心疾患死亡率の低いのです。この状態にアラキドン酸を補給すると、心臓病や癌が増える危険性が極めて高いといえます。

同じように、米国の疫学調査で“リノール酸摂取量の低い群と高い群とで、心疾患や癌の死亡率に差がない”、と解釈されていますが、アラキドン酸/EPA 比の極めて高い米国人の疫学調査の結果を、そのまま日本人に当てはめてはいけません。

血小板凝集能の測定には、厳密な実験条件の設定が必要

一昔前に血小板凝集能(血栓性の指標)に対する EPA や他の $\omega 3$ 系脂肪酸の影響が盛んに研究されました。そして研究者たちは、測定条件を極めて厳密に設定することが必要であることを知りました。いい加減な条件で測定しますと、でるべき差が出ないのです。二つの食餌群の比較で、“両群の間に差がなかった”という結果を出すのは極めて容易なのです。有意な差があったことを示すには、熟練と厳密な条件設定を要します。

このようなことから、“アラキドン酸補給で血小板凝集能が変わらなかった”、と結論するためには、“EPA 補給では血小板凝集能が抑えられた”、という正のコントロール(測定条件の確立)が必要です。

4. アラキドン酸カスケードの亢進が、多くの病気を増やしている

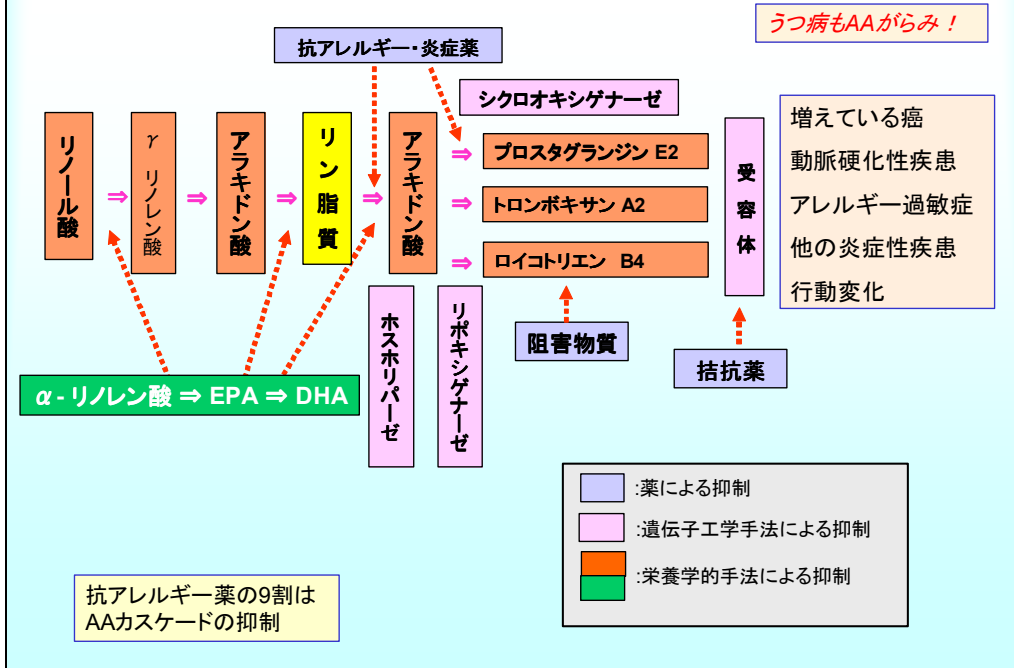
アラキドン酸は体内で必須の役割を果たしていますが、アラキドン酸カスケードが亢進しますと、多くの病気が増えます。このことは、癌について詳しく示されているのです。

少なくとも動物実験で明らかにされたように、① $\omega 6/\omega 3$ 比の低い油脂(魚油、シソ油・エゴマ油など)が発癌を抑制する、②アラキドン酸カスケードを抑える薬物が発癌を抑える、③アラキドン酸カスケードに関わる遺伝子をノックアウト(働かなく)すると、発癌が抑えられる、のです。異なる分野の研究が、アラキドン酸カスケードに集約してきて、これを抑えると癌が予防できることを示しています(下図)。

アレルギーの薬の9割は、アラキドン酸カスケードを抑えることによって効果を発揮しています。古くから使われてきたうつ病の薬が、間接的ながらアラキドン酸カスケードを抑えていることも明らかにされました。

このように、今、増えつつある多くの病気に対して、アラキドン酸カスケードの亢進が促進因子となっていますので、現在の食環境でアラキドン酸摂取量を2倍に増やすようなサプリが健康増進につながるとは思われません。

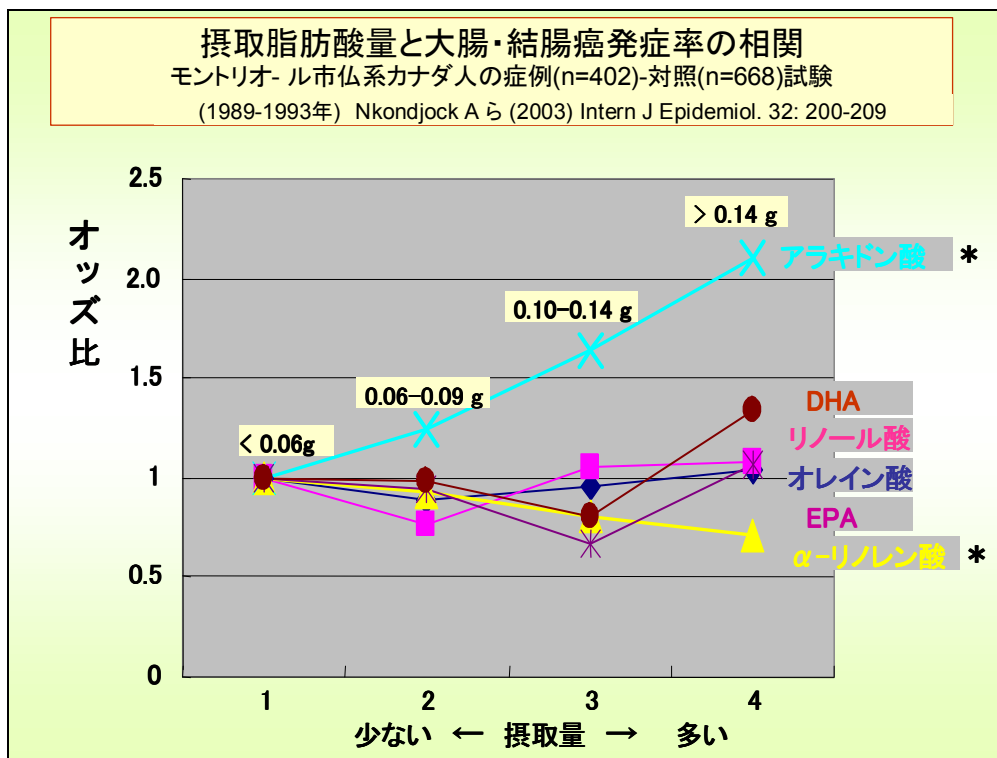
アラキドン酸カスケードの抑制で、**発癌・動脈硬化・アレルギー・過敏症**の抑制



アラキドン酸が発癌を促進することを示す臨床試験の結果

アラキドン酸が発癌促進的に働くメカニズムを上述しました。臨床的にもこれを支持するデータが発表されています。

モントリオール市民の調査の結果（下図）、アラキドン酸摂取が多い群は少ない群より大腸癌の発症率が2倍以上高く、 α -リノレン酸摂取量が多いと大腸発癌が抑えられていました。DHA など、他の脂肪酸の影響は認められていません。

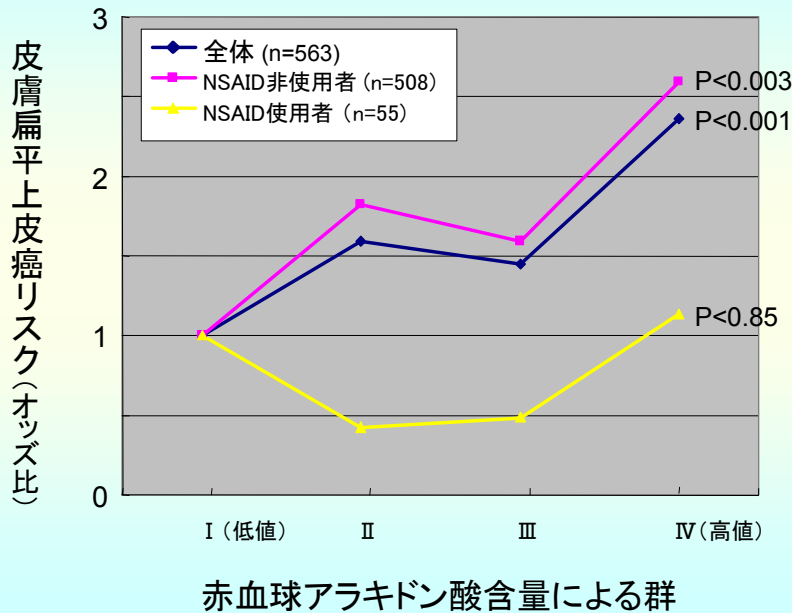


摂取量ではなく、赤血球のアラキドン酸含量と皮膚癌の関係を調査した米国人のデータがあります(次図)。

赤血球アラキドン酸含量が多い人は、皮膚癌になりやすい

米国人の症例(n=503)-対照試験

Bruce BSら(1987) Nutr Cancer 9:219



赤血球のアラキドン酸レベルが高い群は低い群に比べ、2.5倍も皮膚癌の発症率が高かったのです。この図で NSAID(非ステロイド性抗炎症剤)の使用者では、アラキドン酸の影響は見られませんでした。NSAIDはアラキドン酸カスケードを抑える薬ですから、アラキドン酸過剰の害が抑えられたと考えられます。実際、臨床的にも、リノール酸→アラキドン酸カスケードを抑える薬が、固形癌患者に対して延命効果を示すことが示されました(Lundholm K ら、Cancer Res 1994; 54:5602)。

このほかにも、リノール酸→アラキドン酸カスケードを抑える ω 3系油脂(魚油、シソ油など)が発癌を抑えるという多くの研究があります。

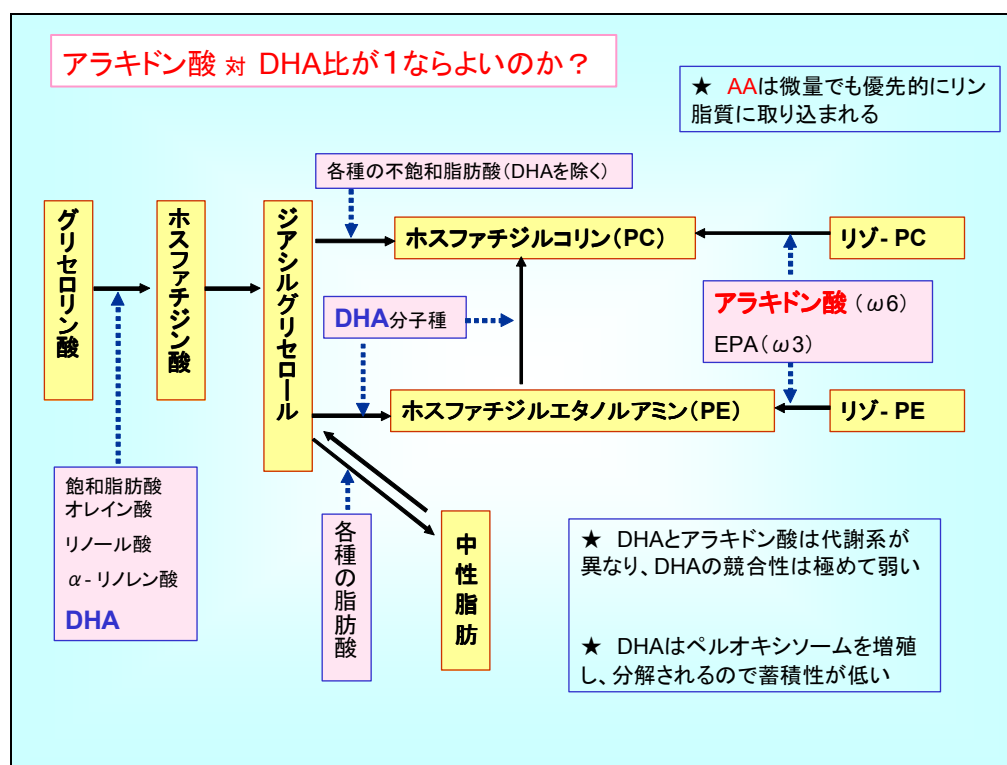
このような多くの研究結果に基づき、“アラキドン酸の摂取量(0.2~0.3g/日)を2倍に増やすようなサプリは、発癌を促進する可能性の高い極めて危険なものである”と評価します。

5. アラキドン酸/DHA比が1であればよいのではないかと?

ω 6系と ω 3系とは、多くの酵素や受容体の段階で競合(競争)的です。したがって、それぞれの量とともにバランス(ω 6/ ω 3比)が重要です。国は、“日本人は世界最長寿なので現在のバランス(ω 6/ ω 3比=~4)で良いのではないかと”していますが、日本脂質栄養

学会では “リノール酸 (ω6) を減らす方向に転換する” という提案を採択しています。私はこの比を2まで下げることは今の食環境で可能であり、この値を目標にすることを勧めています。

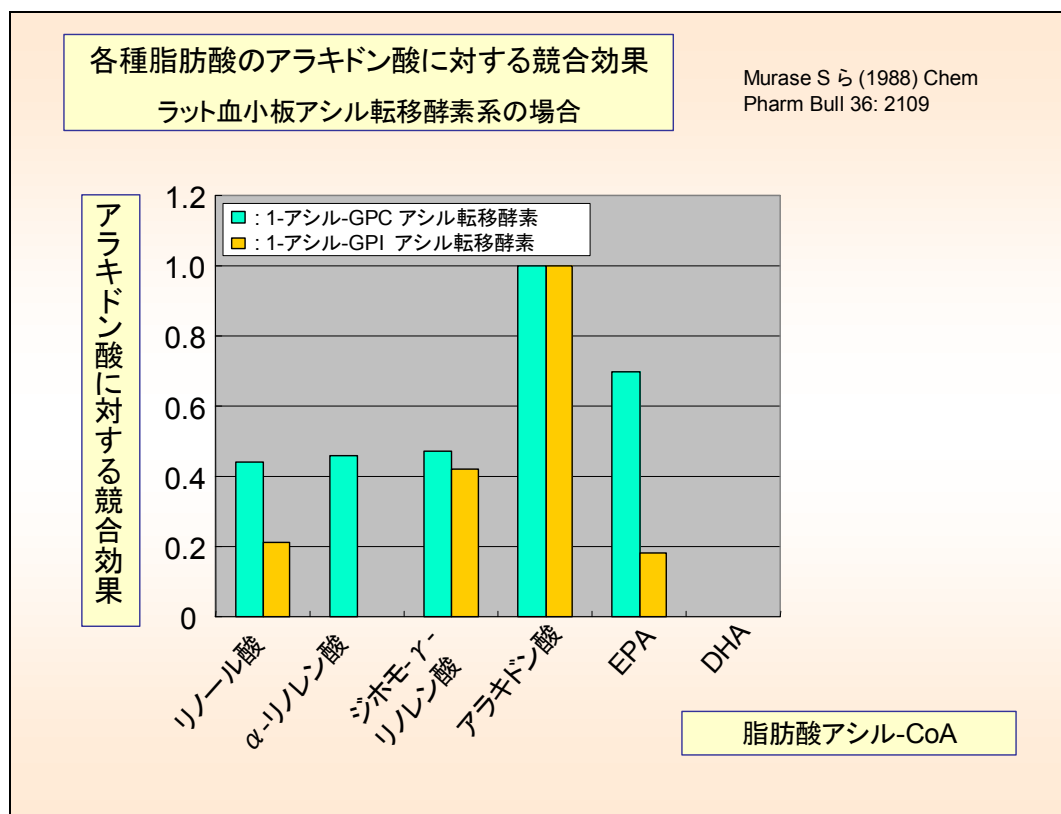
ところで問題のサプリはアラキドン酸 (ω6) と DHA (ω3) が等量含まれているので、見かけ上、バランスは良いように思われます。しかし、リノール酸とα-リノレン酸の比が1なら問題はないのですが、AA/DHA 比が1の場合は、大きな問題があるのです。



アラキドン酸は少量でもリン脂質に選択的に取り込まれる機構があります(上図)。脂肪酸を活性化する(アシル-CoAを作る)酵素、リン脂質に取り込むアシル転移酵素、リン脂質から遊離するホスホリパーゼなどはそれぞれ複数の酵素がありますが、アラキドン酸だけを特別扱い(特異的に作用)する酵素があるのです。そこで少量のアラキドン酸を食べてもすぐにリン脂質の中に取り込まれ、エネルギーとしては消費されにくい身体の機構となっています。

これに対しDHAの作用はアラキドン酸とは異なります(脳・神経、網膜機能の維持)。そして、リン脂質の中へはアラキドン酸とは異なる酵素によって取り込まれます(上図)。した

がって、アラキドン酸代謝に対する DHA の競合効果は、極めて弱いのです。例を下図に示します。このような生化学研究に基づき、アラキドン酸/DHA 比が 1 : 1 でも、容易にアラキドン酸カスケードの亢進につながります。



なおこのデータはラット臓器のもですが、組織・細胞の脂肪酸組成や臓器リン脂質の脂肪酸の特徴は、人からネズミまで非常によく似ています。つまり、種差がほとんど見られないのです。網膜に DHA が多いことは魚まで同じなのです。したがって、ネズミのデータだから無意味だということにはなりません。

6. 炎症性疾患とアラキドン酸カスケード

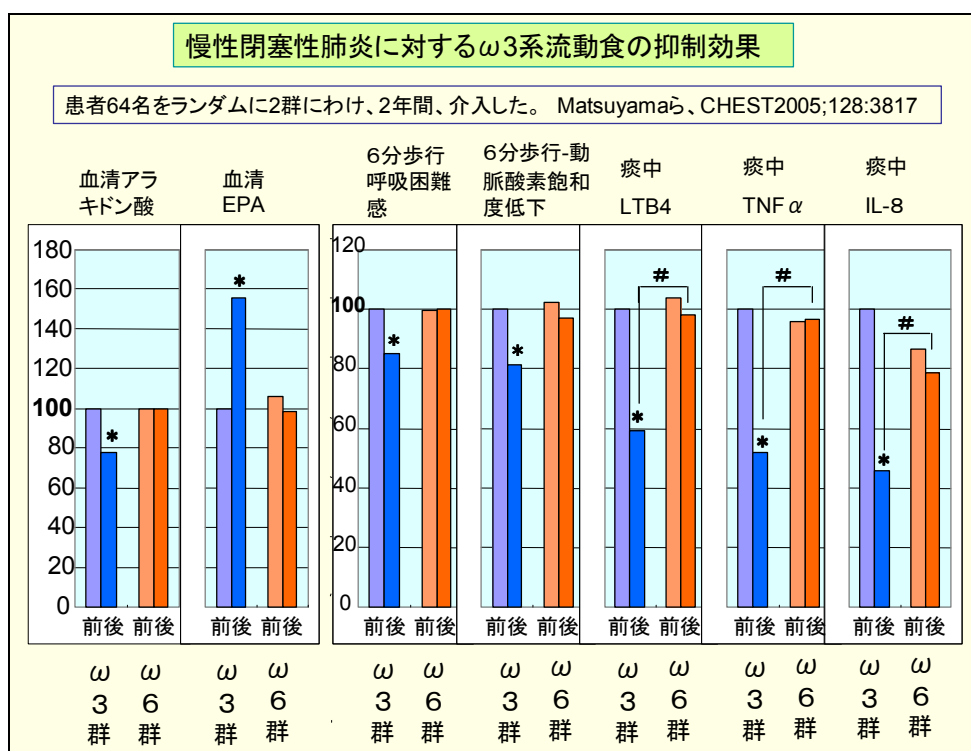
戦後、結核と肺炎による死亡率は急速に下がりました。ところが結核死亡率は現在に至るも低いままですが、肺炎による死亡率は 1970 年頃から増え始め、現在では死亡率の第 4 位になっています。そして肺炎死亡率の上昇を追って、肺癌死亡率が増えています。これらにアラキドン酸カスケードが関与していることは、疑いの余地がありません。

一例を挙げましょう。医療用流動食の $\omega 6/\omega 3$ 比が高く(44)、これを使うことによって炎

症性が上がってしまうことが恐れられていました。最近、しそ油・エゴマ油を使い、この比を3まで下げた流動食（ラコール）が作られ、医療の現場で多く使われるようになっていきました。慢性肺炎の患者さんに2種類の流動食を与え、2年後の症状を比較しますと、 $\omega 6/\omega 3$ 比の低い流動食ラコールを与えた群の肺炎症状が改善していました(下図)。アラキドン酸カスケードの指標も大幅に下がっていました。

これらの流動食の脂肪酸組成を詳細に比べますと（下表）、①リノール酸（ $\omega 6$ ）と α -リノレン酸のバランスが改善している、②アラキドン酸含量が大幅に減らされている、ことに気づきます。リノール酸/ α -リノレン酸バランスの方は、短期間では効果が表れにくいことを考えると、アラキドン酸を減らした効果が主として表れたものと理解できます。

多くの癌、動脈硬化、アレルギー・炎症性の病気もリノール酸→アラキドン酸カスケードの亢進が重要な危険因子になっていますので、現在のリノール酸過剰摂取の食環境では、アラキドン酸の摂取を増やすべきではありません。



ω6系およびω3系流動食の成分比較

成分		Ensure Liquid (ω6型)	ラコール (ω3型)
エネルギー (kcal/100mL)		100	100
タンパク質 (g)		3.9	5.1
脂肪酸	中鎖脂肪酸	3.5	716
	ミリスチン酸 (14:0)	14	0
	パルミチン酸 (16:0)	415	269
	ステアリン酸 (18:0)	85	72
	オレイン酸 (18:1)	929	342
(ミリグラム)	リノール酸 (18:2ω6)	1992	450
	アラキドン酸 (20:4ω6)	21	0
	α-リノレン酸 (18:3ω3)	46	150
	総 ω6	2013	450
	総 ω3	46	150
ω6/ω3 比		44	3

【結論】

アラキドン酸と DHA を 1:1 の割合で含むサプリメントを、0.1~0.2g/日の量で補給することは、癌を始め、下表に示す多くの疾患を促進することが基礎的/臨床的に示されており、現在の食環境では極めて危険である。長期投与の安全性の評価が動物実験でさえもなされないままに販売されていることは、倫理的にも問題がある。

アラキドン酸とDHAを主成分とするサプリメント

私の評価

次の疾患の発症を促進することが基礎的/臨床的に示されており、推奨されている量は極めて危険なものである

- ★ 癌(大腸癌、肺腺癌、乳腺癌、皮膚癌、膵臓癌、……)
- ★ 動脈硬化性疾患
- ★ 肺炎・気管支炎、潰瘍性大腸炎など炎症性疾患
- ★ アレルギー性疾患(花粉症、喘息、アトピー性皮膚炎……)
- ★ 敗血症
- ★ 精神・神経症(うつ病など)

安全性評価： 長期投与の結果の評価がなされていない

【付録】

二昔も前、“月見草油が肥満に効く”ということで日本でも爆発的に売れたようです。その後、アトピー性疾患や良性乳腺腫、脂漏性湿疹などにも効果があるということで、英国では月見草油を主剤とする医薬品が認可されました。主成分は γ -リノレン酸($\omega 6$)とリノール酸($\omega 6$)であり、アラキドン酸の前駆体であります。少なくとも、アトピーにはアラキドン酸代謝を抑える抗炎症薬を多用するのに、アラキドン酸の前駆体を投与することは、理屈に合いません。そこで私は、月見草油をアトピーに使うことを否定してきました。幸い国の委員会には理解する人がいて、日本では月見草油を医薬品やトクホとしてアトピーに使うことは、認められませんでした。

最近、月見草油の研究を先導してきたホロビン博士が亡くなり、その訃報が英国医学会誌に載りました。その内容を下表にまとめました。

月見草油博士の訃報 (BMJ 326:885; 2003)
ホロビン博士 (David Horrobin; Efamol社—Scotia社 代表) 逝く

★ **月見草油を主剤とする3種の医薬品**
UK 承認:アトピー性皮膚炎*、脂漏性湿疹、良性乳腺痛に有効
The General Medical Council
: 責任者 (Dr.Goran Jamal) を虚偽の研究詐欺行為で有罪とする
(BMJ 2003;326:730)

★ **稀代のインチキ油のセールスマン?**
David Horrobin, Scotia's former chief executive, may prove to be the greatest snake oil salesman of this age.

★ **権威ある医学誌を手玉に?**
Horrobin D “Are large clinical trials in rapidly lethal diseases usually unethical?” **Lancet** 2003; 361:695-697

* , Lovell CR, Burton JL, Horrobin DF. Treatment of atopic eczema with evening primrose oil. **Lancet** 1981; 1(8214):278

同じ年、この医薬品の開発責任者が、研究詐欺行為で有罪となったことが、英国医学会誌に書かれています。そのようなわけで、ホロビン博士の訃報は異例に厳しく、業績の酷評となっています。

ともあれ、アラキドン酸の前駆体を健康食品や医薬品として使うという科学の進歩を無視した商売も終わりを告げたと、ほっとしました。

ところが今回、アラキドン酸そのものを多量に含むサプリが販売されていることを知り、

私はホロビンさんの亡霊を見た思いです。実際、このサプリ販売会社の流れはホロビンさんの月見草油につながっています。

月見草油が高騰したころ、発酵法で γ -リノレン酸を作る方法が日本で開発されました。そして、アラキドン酸も作れるようになったのです。この技術はI石油会社を介して現在の食品会社に受け継がれたようです。技術の優秀さは認められますが、アラキドン酸とその前駆体だけは、健康食品に向きません。取り返しのつかない事態になる前に、販売を止めてほしいと思います。