

資 料

エゴマ種子由来 α リノレン酸による 血圧低下機能に関するシステマティックレビュー

牧野 正知*・大渡 康夫**・上野 祐美**・渡部 忍*

1. 目 的

島根県産業技術センターは平成 30 年度から 5 年間にわたり生物機能応用技術開発プロジェクトを実施し、島根県内事業者による機能性表示食品届出支援に取り組んだ。その過程において、島根県内で産業化されている地域資源のうち機能性表示食品としての届出可能性について調査した結果、我々は α リノレン酸高含有植物油であるエゴマ種子油に着目した。 α リノレン酸は多価不飽和脂肪酸のうち植物性 n-3 脂肪酸の一種で必須脂肪酸と見なされている。これまでに米国で行われた大規模疫学調査、自然発症高血圧ラットに対する α リノレン酸の経口摂取試験およびフィンランドにおける疫学研究などから、リノレン酸 (α リノレン酸、 γ リノレン酸) 摂取は血圧低下に関係すると示唆されている¹⁾⁻³⁾。そのため α リノレン酸は、基原由来に関係なく血圧が高めの健常成人において、その血圧を低下させる機能を有する可能性が高い。そこで島根県内事業者による機能性表示食品届出時の利用を念頭に、「 α リノレン酸を含有する食品の経口摂取が正常高値血圧から I 型高血圧を含む健常成人の血圧を低下させるか」についてシステマティックレビュー（以下、SR と略す）を実施したので報告する。

2. 方 法

機能性表示食品の届出等に関するガイドライン⁴⁾、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017⁵⁾ および PRISMA 声明チェックリスト⁶⁾ に準拠し、レビューワー A、B、C、D の 4 名で実施した（補足表 1）。

2.1 プロトコルと登録

レビューワー A が SR のプロトコルを作成し、すべてのレビューワーの同意の上で決定した（令和 3 年 4 月 1 日）。なお本 SR のプロトコルは UMIN 臨床試験登録システム（以下、UMIN-CTR と略す）に未登録である。

2.2 適格基準

対象、介入、比較、アウトカム、研究デザイン（以下、対象、介入、比較、アウトカムをまとめて PICO と略し、研究デ

ザインまで含める場合は PICOS と略す）はそれぞれ次のように設定した。

対象は健常成人で疾病に罹患していないもの（投薬を受けていないもの）とした。また「特定保健用食品の表示許可等について」（消費者庁、平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）の別添 2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」において特定保健用食品の試験方法（規格基準型、疾病リスク低減表示及び条件付き特定保健用食品に係る試験方法を除く）に記載された範囲内に限り、軽症者も対象とした。すなわち正常高値血圧域（収縮期血圧 130～139 mmHg 又は拡張期血圧 85～89 mmHg）と I 型高血圧域（収縮期血圧 140～159 mmHg 又は拡張期血圧 90～99 mmHg）のものを含めることとした。なお未成年者、妊産婦（妊娠を計画しているものも含む）および授乳婦は除くこととした。

介入は α リノレン酸の経口摂取とした。介入期間は 12 週間以上とし研究デザインは継続摂取とした。摂取した α リノレン酸の用量が定量的に報告されていないものと論文中の記述から 1 日あたりの摂取量が定量化できないものはそれぞれ不適格とした。

比較は何も介入を行わない群や α リノレン酸を含まない食品の摂取で代替する群（ただし脂肪酸組成が介入試料と大きく異なる場合を除く）とした。 α リノレン酸の摂取量の低、中などで比較した場合も適格とした。この場合、濃度の低い群を対照群とした。

アウトカムのうち主要アウトカムは介入群と対照群における血圧値の平均値の差とし、副次アウトカムは設定しなかった。

研究デザインはランダム化並行群間比較試験、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験および非ランダム化比較試験とした。

検索対象期間は可能な限りのすべてとし、言語は英語または日本語、発表状態は公になっているものとした。なお学会抄録は検索対象外とした。

2.3 情報源

使用する研究論文と臨床試験データベースは、それぞれ PubMed および JDrreamIII と UMIN-CTR および米国臨床試験レジストリ（ClinicalTrials.gov）とした。なお最終検索日は令和 3 年 5 月 13 日であった。

表1 検索条件および該当論文数一覧

# 検索式	論文数
PubMed	
1 (alpha-linolenic acid) and ("blood pressure")	179
2 #1 Filters: Clinical Trial	41
JDreamIII [†]	
1 血圧 /ALE* リノレン酸 /ALE	251
2 比較試験 /ALE	198,493
3 #1 AND #2	8

* JSTPlus+JMEDPlus+JST7580

2.4 検索

論文検索式は表1のとおりとした。

2.5 研究の選択

スクリーニング方法

レビューワー A, B, C がそれぞれ独立して一次スクリーニングは論文タイトルと要約から、二次スクリーニングは本文から判断することとした。レビューワー間の採否の判断が一致しないものについてはレビューワー D が裁定することとした。

適格性

レビューに採用する論文の選択は、前述の適格基準に基づくこととした。

採択基準と除外基準

採択基準は異質性の回避のため、論文で報告されている PICOS は本 SR で設定したものとはほぼ同じであって、バイアス・リスク（後述）は中程度より低いものとした。

除外基準はオリジナル研究の重複発表の論文、ウォッシュアウト期間（前介入食の影響を排除するための期間）を設けないクロスオーバーデザイン論文および持ち越し効

果がありそうな第1介入期間のデータが報告されていない論文とした。

2.6 データの収集プロセス

主要アウトカム毎に採用した論文と抽出したデータを整理することとした。内容に不一致がある場合はレビューワー全員で協議することとした。

2.7 データ項目

整理するデータ項目は著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、害および査読の有無とした。

2.8 個別研究のバイアス・リスク

レビューワー A, B, C が独立して表2に基づきバイアス・リスクを評価し、そのまとめは8項目の評価点の合計から判断することとした。不一致がある場合はレビューワー A, B, C において協議して決し、更に疑義がある場合はレビューワー D に判断をゆだねることとした。レビューワー A, B, C の各バイアス・リスクの評価一致度は、それらの単純な一致率と κ 係数で評価することとした。なお κ 係数とは評価者間一致尺度で、1 に近づくほど一致度は高い。

非直接性

レビューワー A, B, C が独立して表3に基づき評価することとし、そのまとめは PICO4 項目のそれぞれの評価点の合計で判断することとした。不一致の場合の対応や一致の評価に関しては前項と同様とした。

2.9 要約尺度

要約尺度は主要アウトカムである収縮期血圧値と拡張期血圧値（連続変数）とした。また対照群および介入群の平均差、 p 値を取りまとめることとした。

表2 バイアス・リスク評価項目、評価点および判断基準

項目 / 点	低 (0)	中 / 疑い (-1)	高 (-2)
選択	ランダム化	ランダム化	記載なし
盲検	割付の隠蔽	隠蔽	記載なし
盲検	参加者	盲検化	記載なし ¹
盲検	アウトカム評価者	盲検化	記載なし
盲検	解析方法	ITT ²	FAS ³
症例減少	不完全	症例減少なし。 FAS 解析であっても群間バランスが取れている研究。	記載なし / 不明。連続アウトカムの場合であって、症例減少について記載（理由と減少数）がありベースラインパラメータに有意差なしの研究。
選択的アウトカム報告	非選択的	不明 / 選択的であることが疑われる研究	症例減少があって群間バランスが崩れている研究。 恣意性・意図した症例減少が疑われる研究。PPS でかつ 2 値アウトカム。
その他	非利益相反状態。 早期試験中止なし。	記載なし。利益相反状態。 結果に影響を及ぼさない早期試験中止。	深刻な利益相反。結果に影響を及ぼす程度の早期試験中止。
まとめ	-2 点から 0 点	-5 点から -3 点	-6 点以下

¹ 被検物質の性状により盲検化されていたとしても容易に被験者が区別できることが予想される場合を含む。

² Intent to treat, ³ Full analysis set, ⁴ Per protocol set.

2.10 結果の統合

メタアナリシスは、DerSimonian-Laird 法 (Random Effect モデル) にて実施することとした。なお採用論文数が 6 以下で PICOS からの判断で異質性が高い場合はメタアナリシスを実施しないこととした。

2.11 全研究のバイアス・リスク

全研究のバイアス・リスクは、研究デザインごとに採用論文集合のバイアス・リスク、非直接性を評価するとともに、不精確、非一貫性、その他のバイアス (出版バイアスなど) について評価することとした (表 3)。

不精確

不精確は、当該研究におけるサンプルサイズあるいはアウトカムであるイベント数が少ない研究において、結論の精度を表す 95% 信頼区間 (Confidence interval, 以下、CI と略す) の幅が広くなることを指す。定性的システマティックレビューの場合は明確な評価指数がなく、そのため臨床試験前に最適情報量としてサンプルサイズが設定されており、それを満たしているか判定することとした。

非一貫性

非一貫性は研究間のばらつきを示すもので、メタアナリシスでの効果推定値や異質性を表す I^2 値によって判断する。定性的システマティックレビューの場合は判断基準がなく、そのため効果指標の効果の方向性について比較することとした。なお採用論文数が 1 報のみの場合は効果指標の方向性について比較できないため、非一貫性について中 / 疑い (-1) と予め設定した。

臨床試験登録の検索

出版バイアスと選択的報告バイアスを回避するため UMIN-CTR と ClinicalTrials.gov に登録されている研究についてキーワード検索することとした。

著者への問い合わせ

著者への問い合わせは必要に応じて行うこととした。

ファンネルプロット

ファンネルプロットは効果の推定値を横軸に、効果の推

定精度の逆数を縦軸に取ったプロットで、出版バイアスがある場合は偏ったプロットになることが知られている。そのためメタアナリシスを実施する場合は、これにより考察することとした。

研究内での選択的報告

公表論文と当該臨床試験登録情報とを比較した上で選択的報告バイアスが疑われる場合や、同一団体による報告が多い研究が採用となった場合、レビューワー全員で批判的吟味を行い、その他 (出版バイアスなど) のバイアス・リスクに反映させることとした。

2.12 追加的解析

メタアナリシスの結果、異質性がみられた場合などはサブグループ解析や感度分析など追加的解析を行うこととした。

2.13 エビデンスの強さ

エビデンス総体のエビデンスの強さは A ~ D の 4 段階グレードとし、それぞれ A: 機能性について明確で十分な根拠がある場合、B: 機能性について肯定的な根拠がある場合、C: 機能性について示唆的な根拠がある場合、D: 機能性について根拠が不十分であるが効果があるとされる介入試験がある場合とした。研究デザインがランダム化並行群間比較試験またはランダム化クロスオーバー試験でまとめられたものの初期評価は A とし、非ランダム化並行群間比較試験のものであればグレードダウンして B とした。前述の全研究のバイアス・リスクの評価 (2.11 項) で設定した項目のうち、-2 が 1 つでもあれば 2 グレードダウンすることとし、-1 が複数あれば 1 グレードダウンするか全レビューワーで議論して決することとした。

3. 結 果

3.1 研究の選択

スクリーニングから採用論文の絞り込みまでのフローチャートとその結果は図 1 に示した。最終的に採用となった論文は 1 報で (以下、採用論文 1 と略す)、後述すると

表 3 評価項目、判断基準および評価点

基準 / 点		低 (0)	中 / 疑い (-1)	高 (-2)
非直接性	PICO (4 項目)	違いなし	やや違う	大きく違う
	まとめ	0 点 ~ -1 点	-2 点 ~ -4 点	-5 点以下
不精確	定性的レビュー	サンプルサイズが最適情報量を満たした。有意差が検出された。	不明	サンプルサイズが最適情報量を満たしていない。
	メタアナリシス	集団の総数が 400 より大きい。	集団の総数が 400 以下あるいは不明	集団の総数が 400 以下の場合であって効果推定値の 95% CI が無効果を含む場合。
非一貫性	定性的レビュー	介入群と対照群の効果指標に有意な差がある複数の臨床試験があつて、それらの効果の方向性の一致度が高い場合。	低 (0) あるいは高 (-2) のどちらでもない場合	介入群と対照群の効果指標に有意な差がある複数の臨床試験があつて、それらの効果の方向性の一致度が低い場合。この場合は非一貫性の原因について考察する。
	メタアナリシス	I^2 値 40% 未満	I^2 値 40% 以上 ~ 75% 未満	I^2 値 75% 以上

おり試験1と試験2の結果がそれぞれ報告された。なお後者については介入期間が短いため本SRにおける採択基準を満たさないが参考として取りまとめた。

3.2 研究の特性

採用論文1

オリジナルの臨床試験結果は、査読付きの英語論文として2007年に発表された⁷⁾。このとき正常高値血圧者集団(収縮期血圧130～139 mmHgまたは拡張期血圧85～89 mmHg)とI型高血圧者集団(収縮期血圧140 mmHg以上～159 mmHgまたは拡張期血圧90 mmHg以上～99 mmHg)は区別されずに解析された。その後、正常高値血圧者集団とI型高血圧者集団とが層別に解析された結果が採用論文1において報告された。臨床試験は日本国内で実施され、被験者は健康的な社会生活を営む成人男女であった。

試験1

被験者は正常高値血圧者とI型高血圧者に分類される合計127名の健常成人であった。介入群に割り当てられた被験者は、機能性関与成分の α リノレン酸を1日あたり2.6 g含有するロールパンを介入食として摂取した。対照群に割り当てられた被験者は、 α リノレン酸を1日あたり1.2 g含有するロールパンを対照食として摂取した。試験期間は12週間で、介入開始前2週間と介入終了後4週間がそれぞれ前観察期間と後観察期間として設定された。臨床試験開始時点では127名の参加であったが、個人的な理由で7名、プロトコル逸脱により3名、また医師の判断により2名、試験期間中に献血した1名がそれぞれ脱落した⁷⁾。また外れ値を示した3名⁷⁾、介入2週間前の血圧測定において正常血圧を示した被験者について4名がそれぞれ除外され、最終的に正常高値血圧者集団は対照群41名、介入群44名、I型高血圧者集団は対照群10名、介入群12名で、合計107名の臨床データが層別に解析された。

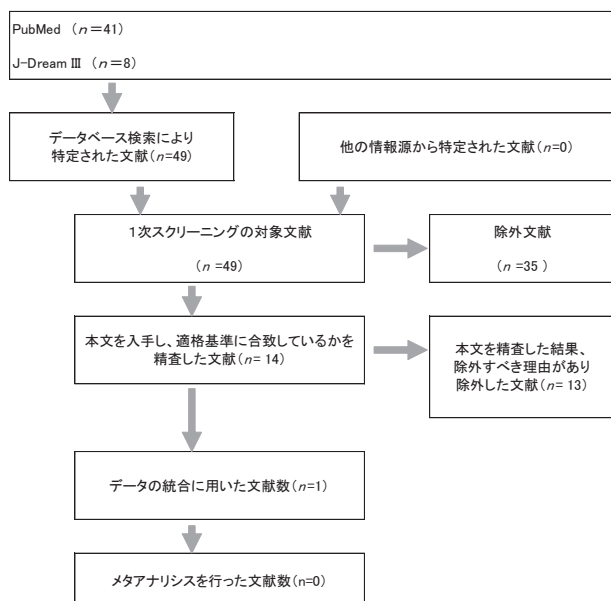


図1 論文検索フローチャート

試験2

高用量の影響を検討するため、介入群に割り当てられた被験者は1日あたり7.8 gの α リノレン酸(試験1の3倍用量)を、対照群に割り当てられた被験者は対照食として3.6 gの α リノレン酸をそれぞれ摂取した。介入期間は4週間であった。試験開始時点で44名の参加であったが、個人的な理由で1名、プロトコル逸脱により3名、医師の判断による試験中止1名がそれぞれ脱落した⁷⁾。最終的に正常血圧・正常高値血圧者集団のうち対照群は15名、介入群は13名、またI型高血圧者集団のうち対照群は5名、介入群は6名となり、合計39名の臨床データが層別解析された。

3.3 研究内のバイアス・リスク

表2、表3に基づく採用論文1のバイアス・リスク各項目の評価点は表4のとおりであった。なお被験者数、介入期間、試験食を除く試験デザインは試験1・試験2においてそれぞれ共通であるため、それらのバイアス・リスクは区別しなかった。

選択バイアス

採用論文1の被験者は研究非関与者によって血圧値と年齢、性別、体重、BMI、栄養摂取量などの交絡因子が同様になるよう二群割り付けされた。二群間でそれらに有意差はなかった。次に別の研究非関与者によって介入群と対照群の割り当てが行われた。しかし隠れた交絡因子の存在は否定できず、またランダム割り振りがあったかどうかの記述はないため、中/疑い(-1)と評価した。

割り付けの隠蔽

被験者の二群割り付けを担当したものと介入または対照

表4 採用した論文の質評価結果

個別研究	研究コード	採用論文1	
		試験1	試験2
バイアス・リスク	研究デザイン		
	プラセボ対照二重盲検並行群間比較		
	①選択バイアス	ランダム化	-1
		割り付けの隠蔽	0
	②盲検性バイアス	参加者	0
	③盲検性バイアス	アウトカム評価者	0
バイアス・リスク	④症例減少バイアス	ITT, FAS, PPS	-2
		不完全アウトカム	0
	⑤選択的アウトカム報告		-1
	⑥その他のバイアス		-1
非直接性	まとめ		-1
	対象	0	0
	介入	0	-2
	対照	0	0
	アウトカム	0	0
	まとめ	0	-1

表5 採用論文1における各群の平均値差

研究コード	採用論文 1							
	試験 1				試験 2			
研究デザイン	プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験							
効果指標	正常高値血圧者		I 型高血圧者		正常・正常高値血圧者		I 型高血圧者	
	収縮期血圧	拡張期血圧	収縮期血圧	拡張期血圧	収縮期血圧	拡張期血圧	収縮期血圧	拡張期血圧
	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)
対照群内平均差	-4.1	-1.9	-3.0	-5.0	-6.0 [”]	-1.8	-1.0	4.2
介入群内平均差	-8.2 [”]	-3.3	-8.3 [˙]	-6.1	3.0	3.7	-6.0 [”]	-4.2
群間平均差	-5.9 [”]	-4.4 [”]	-3.3	-1.3	5.0	4.3	-7.0	-6.1

試験1：対照群と介入群の群内平均差（0週と12週）と群間平均差（12週）は、前値と後値を採用論文1のグラフから読み取りそれぞれ計算した。

試験2：対照群と介入群の群内平均差（0週と4週）と群間平均差（4週）は、採用論文1記載値を用いそれぞれ計算した。
^{*} $p < 0.05$, ^{**} $0.05 \leq p < 0.1$ （採用論文1から引用）。

の属性を割り当てたものが異なるため、低（0）と評価した。

盲検性バイアス（参加者）

二重盲検であるため、低（0）と評価した。

盲検性バイアス（アウトカム評価者）

二重盲検であるため、低（0）と評価した。

症例減少バイアス（ITT, FAS, PPS）

PPS解析であるため、高（-2）と評価した。

症例減少バイアス（不完全アウトカムデータ）

介入群と対照群の構成人数に顕著な違いは存在しないため、低（0）と評価した。

選択的アウトカム報告

解析時の外れ値検定に基づき3名が脱落され、また研究計画どおりの方法で解析・報告されているかの記載がなく、プロトコルの事前登録もない。そのため中／疑い（-1）と評価した。

その他のバイアス

臨床試験やデータ解析は論文著者の所属する会社からの提供によって行われたため利益相反状態にあると考えられた。そのため中／疑い（-1）と評価した。

バイアス・リスクまとめ

8項目のバイアス・リスクの評価点の合計は-5であったため、中／疑い（-1）と評価した。バイアス・リスク評価に対するレビューワー3名の評価の単純な一致率は75%、 κ 係数は0.686であった。

非直接性

表3に基づく採用論文1の非直接性各項目の評価点は表4のとおりであった。なお介入を除く対象、対照、アウトカムの項目は、試験1および試験2ともそれぞれ低（0）と評価した。試験1における介入の項目は適格基準と相違ないため低（0）と評価したが、試験2におけるそれは介入期間が4週間であり適格基準を満たさないため高（-2）と評価した。

非直接性のまとめ

4項目の評価結果の合計から試験1と試験2でそれぞれ低（0）と中／疑い（-1）と評価した。試験1と試験2における非直接性評価に対するレビューワー3名の単純な一致率は100%、 κ 係数は1.00であった。

3.4 個別の研究の結果

採用論文1

採用論文1における各群の平均値差を表5にまとめた。なお試験1・正常高値血圧者集団において収縮期血圧と拡張期血圧の群間平均差（12週）はそれぞれ-5.9 mmHgと-4.4 mmHg（いずれも採用論文1のグラフから読み取った値）で、いずれも有意水準5%の有意差を認めた。16週（後観察期間）においてそれらは上昇し、このときいずれも群間有意差は認められなかった（ $p \geq 0.1$ ）。

3.5 結果の統合

本SRでは採用論文数が1であったため、メタアナリシスによる結果の統合を行わなかった。

3.6 全研究のバイアス・リスク

採用論文1・試験1におけるエビデンス総体を以下のように取りまとめた。また各項目の評価結果は表6のとおりであった。

バイアス・リスク

採用論文数は1で、当該研究ではランダム化に関する記述がなく、またPPS解析であったこと、UMIN-CTRの活用がなされていないこと、資金提供に関する利益相反を否定できないなどのことから、中／疑い（-1）と判断した。

非直接性

採用論文1・試験1では、本SRで設定したPICOSにはほぼ準じているため、低（0）と評価した。

不精確

有意差が検出されているため、低（0）と評価した。

非一貫性

採用論文数が1であることから評価を行わなかった。

表6 エビデンス総体の質評価結果

アウトカム	血圧の低下
研究デザイン / 研究数	プラセボ対照二重盲検 並行群間比較試験 / 1
バイアス・リスク	-1
非直接性	0
不精確	0
非一貫性	評価せず
その他（出版バイアスなど）	-1
上昇要因（観察研究）	（観察研究は含まれない）
効果指標 各群の前後の値	（定量的統合は行わない）
エビデンスの強さ	中 (B)

その他（出版バイアス）

UMIN-CTR と ClinicalTrials.gov で検索を実施した結果、未出版のデータは見当たらなかった（令和3年6月9日実施）。しかし採用論文数が1のため、出版バイアスの可能性は否定できない。そのため中／疑い（-1）と評価した。

エビデンス総体のエビデンスの強さ

採用論文数は1であり、ランダム化に関する記述がなかったため初期評価は（B）とした。バイアス・リスクは中／疑い（-1）であるものの、非直接性と不精確の評価はそれぞれ低（0）であった。また採用論文数が1のため非一貫性は評価されず、出版バイアスについても否定できない。しかしそれらのバイアスは評価を下げるほど深刻ではないと判断し、最終的にエビデンスの強さは中（B）で、その機能性について肯定的な根拠があると評価した。

追加的解析

追加的解析は行わなかった。

4. 考 察

4.1 エビデンスの要約

有効性について

本SRは、「 α リノレン酸を含有する食品の経口摂取が正常高値血圧からI型高血圧を含む健常成人の血圧を低下させるか」というリサーチクエスションについて検証された。データベース検索によって49報の論文を抽出し、それらの採否を採択基準に基づいて検討した結果、採用論文は1報となった。採用論文1では正常高値血圧者の集団とI型高血圧者の集団がそれぞれ層別に解析され、血圧を評価する指標は収縮期血圧および拡張期血圧であった。主要アウトカムである血圧低下作用は肯定的で、1日あたり2.6gの α リノレン酸を12週間摂取することにより正常高値血圧者集団の介入群における拡張期血圧平均値および収縮期血圧平均値は同集団対照群のそれらと比較してそれぞれ有意に低下した。また介入終了4週間における同集団介入群の同平均値は、群間で有意差がないレベルまで上昇し、このこともその介入による効果を支持している。これらの

ことより α リノレン酸の血圧低下作用は、疾病に罹患していない正常高値血圧者に対して肯定的な根拠があると考えられる。一方、I型高血圧者集団介入群については12週間の介入で拡張期および収縮期血圧平均値差はそれぞれ負の値であったが、有意水準5%の有意差を示すには至らなかった。このときI型高血圧者集団の被験者数は22で、正常高値血圧者集団の被験者数85と比べて少なく、検出力が弱まった可能性がある。そのためI型高血圧者に対する有効性は、現時点では保留とすることが合理的であるといえる。

機能性関与成分の定量的・定性的同等性について

α リノレン酸は3つのcis二重結合をもつ直鎖18炭素のカルボン酸で単一の低分子であるため、基原による定性的同一性については考慮する必要が無い。製品中の α リノレン酸の定量的・定性的同等性については、ガスクロマトグラフによる分析法にて評価可能である。

研究の外挿性

採用論文1は日本人の健常成人を被験者とする臨床試験を報告したものである。そのため本SRの結果は、日本人集団へ適応が可能であると考えられる。

有害事象について

n-3系多価不飽和脂肪酸である α リノレン酸はヒトでは生合成できず外部から摂取する必要がある。その欠乏は皮膚炎や神経障害に関わっている^{8), 9)}。そのため必須脂肪酸であると見なされ、国内では栄養機能食品として機能性を表示できる栄養成分の一つである。 α リノレン酸はエゴマ油、亜麻仁油に多く含まれており、それらは日本国内において古くから食品原料として使用されており¹⁰⁾、十分な食経験があるといえる。ただし油は高カロリーな食材であるため摂取過多は避けるべきである。採用論文1では1日あたり2.6gの α リノレン酸摂取12週間の介入試験が、また少人数で1日あたり7.8gの α リノレン酸摂取4週間の介入試験が実施された。いずれの介入試験においても下痢や副作用と疑われる有害事象は報告されなかった。海外では α リノレン酸摂取による前立腺がんのリスクについて評価したメタアナリシスが実施されているが、結論には至っていない^{11), 12)}。アナフィラキシー反応について調査したところ、亜麻仁油摂取とエゴマ油摂取による被害事例がそれぞれ1件と2件報告されている^{13), 14)}。一方、医薬品との相互作用について厚生労働省e-ヘルスネットと城西大学薬学部食品-医薬品相互作用データベースにて調査したところ、それぞれ有害事象の報告はなかった。

以上のことから、まれにアナフィラキシーショックを誘発する可能性があるものの、その頻度は通常の食材と同じかむしろ低いと考えられ、 α リノレン酸の摂取において有害事象が起きる可能性は低く、安全性に問題は無いと考えられる。

4.2 SRの結果と表示しようとする機能性の関連性

食品性状

採用論文1における臨床試験では α リノレン酸を含有する液状油を一般的な食品（ロールパン）に加工して摂取させていることから、一般的な性状の食品であれば本レビュー結果を適用できると考えられる。一方、 α リノレン酸は不飽和脂肪酸であるため、飽和脂肪酸と比較して加熱や光、酸素によって酸化されやすい。従って長時間にわたり高温状態で調理される食品への適用では、本レビューの結果と同様の効果が得られない可能性がある。

4.3 限界

研究レベルとアウトカムレベルでの限界の記述

採用論文1はプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験であり、被験者の割り付けがランダムに行われたかどうかの記述はない。交絡因子となり得る年齢、体重、身長、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、試験開始前の栄養摂取状態が考慮されたうえで二群割り付けられ、バイアスが生じないようデザインされた実験ではあるものの、隠れた交絡因子の可能性が否定できない。

レビューレベルでの限界の記述

II型高血圧診断レベル以上の高血圧者、罹患者や投薬を受けているもの、妊婦や授乳婦、未成年者における効果における効果は不明であった。また採用論文数が1のため非一貫性は評価されず、また出版バイアスについても否定できない。なお採用論文1の試験1におけるI型高値血圧者集団介入群の介入前後の収縮期血圧平均値を比較すると低値の傾向を示したが、拡張期血圧平均値については有意差が認められなかった。採用論文1・試験2では、試験1の3倍用量で介入期間4週間の小規模な集団で臨床試験を行ったが、このとき正常血圧・正常高値血圧者集団の群間およびI型高血圧者集団の群間のいずれにおいても、拡張期および収縮期血圧平均値のいずれにおいても低下効果が有意差をもって認められなかった。これらのことから今後の研究によってレビューの結果は変わる可能性があり、研究進展に伴って追加的な解析や評価が必要である。

4.4 結論

α リノレン酸は1日あたり2.6 gの経口摂取によって正常高値を示す健康成人の血圧を低下させると考えられる。

5. 謝 辞

SRの作成には有限会社健康栄養評価センターの柿野賢一氏にご助言、ご指導いただいた。ここに謝意を示す。

6. 補 足

利益相反に関して申告すべき事項

本SRは島根県産業技術センターで実施した。外部からの資金提供など申告すべき事項はない。

補足表1 各レビューワーカーの所属と役割

所属（学位）	略称
島根県産業技術センター（博士（理学））	A
島根県産業技術センター（学士（農学））	B
島根県産業技術センター（博士（農学））	C
有限会社健康栄養評価センター（博士（医学））	D
役割	担当
レビュープロトコルの作成	A
リサーチクエスションとPICOSの設定	A
検索式の決定	A
論文スクリーニング	A, B, C
バイアス・リスクの評価	A, B, C
エビデンス総体の質評価	A, B, C
SRの作成	A, B, C
届出資料作成の指導	D
全体の批判的吟味	D

7. 参考文献

- 1) Djoussé, L., Arnett, D. K., Pankow, J. S., Hopkins, P. N., Province, M. A., Ellison, R. C. Dietary linolenic acid is associated with a lower prevalence of hypertension in the NHLBI Family Heart Study. *Hypertension*, 2005, vol. 45, no. 3, p.368-373.
- 2) Sekine, S., Sasanuki, S., Aoyama, T., Takeuchi, H. Lowering systolic blood pressure and increases in vasodilator levels in SHR with oral alpha-linolenic acid administration. *Journal of oleo science*, 2007, vol. 56, no. 7, p.341-345.
- 3) Salonen, J. T., Salonen, R., Ihanainen, M., Parviainen, M., Seppänen, R., Seppänen, K., Rauramaa, R. Vitamin C deficiency and low linolenate intake associated with elevated blood pressure: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Journal of hypertension*. 1987, vol. 5, no. 5, p.S521-524.
- 4) 消費者庁食品表示企画課長通知。機能性表示食品の届出等に関するガイドライン。平成27年3月30日消食表第141号、改正令和3年3月22日消食表第120号、消費者庁、2021、56p.
- 5) 小島原典子、中山健夫、森實敏夫、山口直人、吉田雅博編集、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017、公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部、2017
- 6) Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 2009, vol. 6, no. 7, e1000097.
- 7) Takeuchi, H., Sakurai, C., Noda, R., Sekine, S., Murano, Y., Wanaka, K., Kasai, M., Watanabe, S., Aoyama, T., Kondo, K. Antihypertensive effect and safety of dietary alpha-linolenic acid in subjects with high-normal blood pressure and mild hypertension. *Journal of oleo science*, 2007, vol. 56, no. 7, p.347-360.

- 8) Bjerve K. S. n-3 fatty acid deficiency in man. *Journal of internal medicine*. 1989, Supplement, 731, p.171-175
- 9) Holman, R. T., Johnson, S. B., Hatch, T. F. A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *The American journal of clinical nutrition*, 1982, vol. 35, no. 3, p.617-623.
- 10) 中山 誠二, 中部高地における縄文時代の栽培植物と二次植生の利用, 第四紀研究, 2015, vol. 54, no. 5, p.285-298.
- 11) Brouwer, I. A., Katan, M. B., Zock, P. L. Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. *The Journal of nutrition*, 2004, vol. 134, no. 4, p.919-922.
- 12) Carayol, M., Grosclaude, P., Delpierre, C. Prospective studies of dietary alpha-linolenic acid intake and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Cancer causes and control*, 2010, vol. 21, no. 3, p.347-355.
- 13) Alonso, L., Marcos, M. L., Blanco, J. G., Navarro, J. A., Juste, S., del Mar Garcés, M., Pérez, R., Carretero, P. J. Anaphylaxis caused by linseed (flaxseed) intake. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 1996, vol. 98, no. 2, p.469-470.
- 14) Jeong, Y. Y., Park, H. S., Choi, J. H., Kim, S. H., Min, K. U. Two cases of anaphylaxis caused by perilla seed. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2006, vol. 117, no. 6, p.1505-1506.