

大腸がんの予防と魚・n-3系多価不飽和脂肪酸

実験的研究と疫学研究の結果からの総説

キムラ ヤスミ
木村 安美*

大腸がんは経済的に豊かな先進国に多く、罹患率、死亡率ともに先進国におけるがんの2番目を占めている。日本においてもがん死亡の12%を占め、増加が著しいがんの一つである。従来から大腸発がんにおける欧米型食事との関連が重視されている一方で、大腸がん予防における魚・n-3系多価不飽和脂肪酸の効果が注目されている。そこで本研究では、国際的に報告されている実験的研究、疫学研究を総合的にレビューすることにより、大腸がん予防の方策を研究・実践するための手がかりとすることを目的として、以下の結果の文献的考察を行った。

1. n-3系多価不飽和脂肪酸と大腸発がんに関する実験的研究
 - 1) 異常腺窩巢 (ACF)
 - 2) 結腸直腸腫瘍
2. 魚と大腸がんに関する疫学研究
 - 1) 生態学的研究
 - 2) 症例対照研究
 - 3) コホート研究
 - 4) 無作為割付臨床試験

その結果、実験的研究ではn-3系多価不飽和脂肪酸は大腸がんに予防的であるという報告がほとんどであった。疫学研究では、魚が大腸がんに予防的に働くことを示唆する報告がある一方、そのような関連を認めなかった研究もあり、一致した結果は得られていない。実験的、疫学的知見を総合的に評価し、魚・n-3系多価不飽和脂肪酸は大腸がんに予防的に働く可能性がある判断した。今後の疫学研究には、魚・n-3系多価不飽和脂肪酸摂取量を正確に把握できる食事調査法を導入することや、バイオマーカーを用いることにより、曝露把握の精度を高める必要があると考えられる。

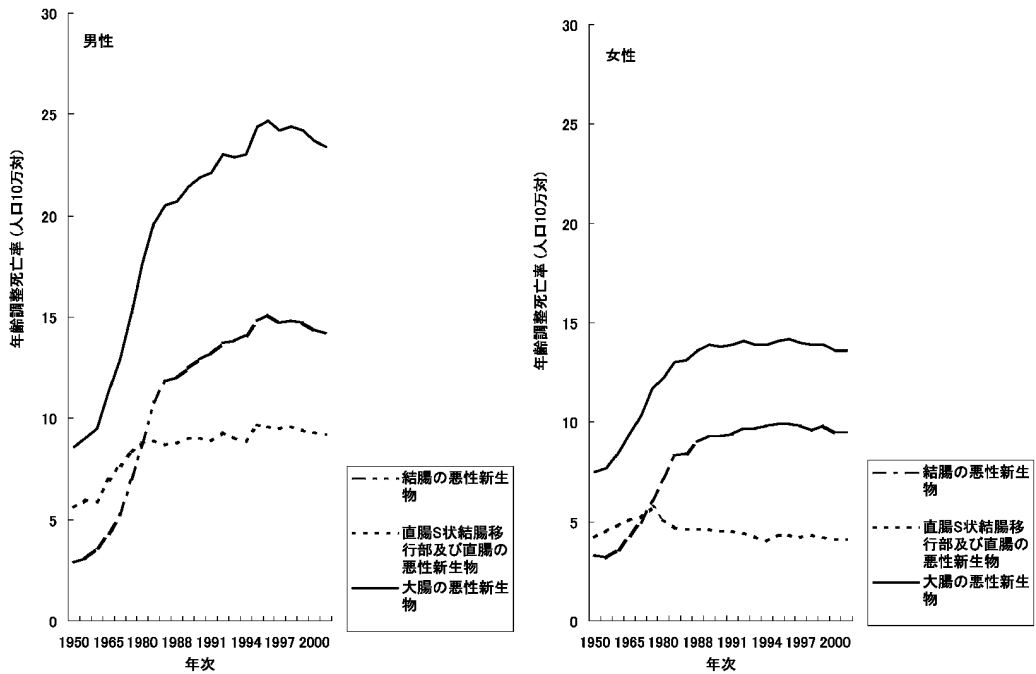
Key words : 魚, n-3系多価不飽和脂肪酸, 大腸がん, 実験的研究, 疫学研究, 予防

1 はじめに

現在、世界の大腸がん罹患数は年間約945,000人、死亡数は492,000人に上る。経済的に豊かな先進国に多く、罹患率、死亡率ともに先進国におけるがんの2番目を占めている。地域別ではオセアニア、北米、西欧が高く、近年では日本での罹患率も高い¹⁾。日本における年間の大腸がん罹患

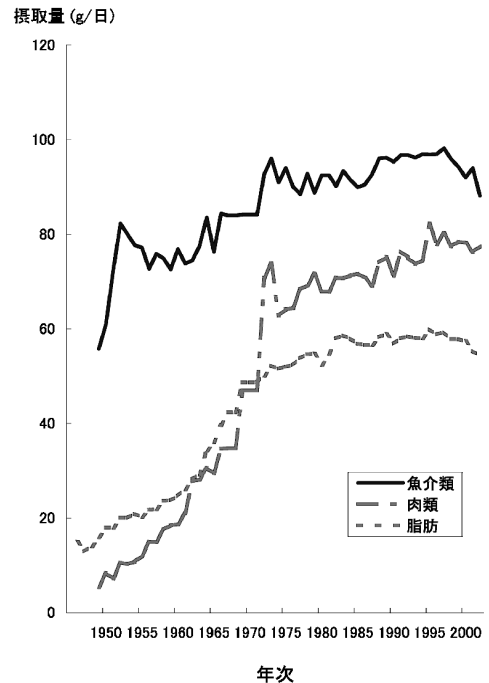
数は約90,000人、死亡数は36,000人である²⁾。結腸がん死亡率の増加は著しく、1995年の年齢調整死亡率は1950年に比べ、男性で5倍、女性で3倍も高く(図1)、がん死亡の約12%を占める³⁾。国際移民研究の結果では米国日系移民は米国の白人より大腸がん罹患率の上昇がみられた。このことは大腸発がん環境要因がきわめて重要であることを示している^{4,5)}。日本における大腸がん罹患率上昇の原因の第一位に食生活の欧米化が挙げられる⁶⁾。欧米型食事の特徴である脂肪(とくに動物性脂肪)の過剰摂取は以前から大腸がんの危険要因と考えられてきた。日本での脂肪や肉の摂取量の変化は、約20年後の大腸がんの動向と強く相

* 九州大学大学院医学研究院社会医学講座予防医学分野
連絡先: 〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
九州大学大学院医学研究院社会医学講座予防医学分野 木村安美

図1 日本の大腸がん・結腸がん・直腸がんの年齢調整死亡率の動向³⁾

関している⁶⁾。欧米型食生活への生活様式の変化に伴って、日本人の脂肪エネルギー比は増加の一途をたどり、1960年代の約10%から2000年には25%を上回っている⁷⁾。しかし世界各地の症例対照研究をまとめたメタ・アナリシス⁸⁾では、脂肪摂取と大腸がんについての明確な関連性は示されていない。また、脂肪酸組成の違いと、結腸腫瘍形成との関連も指摘されている^{9,10)}。実験的研究、疫学研究のどちらにおいても、脂肪酸のうちn-6系多価不飽和脂肪酸（リノール酸）は大腸がんのリスク要因であり、n-3系多価不飽和脂肪酸（ α -リノレン酸、EPA、DHA）は予防要因であることが示唆されている¹¹⁾。

魚油（EPA、DHA）の供給源である魚は、大腸がんの予防要因と考えられてきた。国連食糧農業機関（FAO）のフードバランスシートによると、日本は先進国の中でも欧米諸国と比較して肉の摂取量は少なく、魚の摂取量が多い。日本における魚の摂取量は1950年の61 g から徐々に増加し、1997年の98 g をピークに現在は漸次減少傾向にある。しかし、年次推移に肉類、脂肪ほどの大きな変化はみられていない（図2）。総エネルギーに占める魚油の割合は、アメリカ0.20%、イギリス

図2 日本の魚介類・肉類・脂肪の1人当たりの摂取量（g/日）の年次推移⁷⁾

0.22%, イタリア0.24%, フランス0.28%に比較して日本では1.7%と世界の首位を占めている¹²⁾。魚の摂取量の多い日本と少ない欧米をはじめとした世界各国での疫学研究結果の国際比較による評価は、魚・n-3系多価不飽和脂肪酸の大腸がん予防効果を明らかにすることに役立つと考えられる。また、実験的研究では、魚油、シソ油、亜麻仁油、ニシン油など種々のn-3系多価不飽和脂肪酸を用いた研究による大腸がん予防効果が示唆され、がん予防の観点から注目されている。

そこで本稿では、魚・n-3系多価不飽和脂肪酸と大腸がんとの関連について、現在までに国際的に報告されている実験的研究、疫学研究を総合的にレビューする。このことにより、大腸がん予防の方策を研究・実践するための手がかりとする。

II 研究方法

引用文献は、英語文献は米国国立図書館のデータベースPubMedを用いて検索した。検索キーワードはfish/n-3 polyunsaturated fatty acid/colorectal cancerである。文献の言語は英語または日本語とした。実験的研究は国内外の代表的なものとし、動物モデルはラットまたはマウスに限定した。疫学研究は国内外の大型研究とした。検索した文献に引用されている関連論文も収集した。また、日本語文献は論文以外にも調査報告書や教科書も参照した。収集論文の代表的な年代は1980年代後半から2000年代前半である。実験的研究は、著者、発行年、国、実験動物の種類、使用発がん物質と投与量、飼料の内容、ACFの数または腫瘍の発生率と数を表に記載した。疫学研究は、著者、発行年、国、対象者数、魚のタイプ、比較(頻度、摂取量、分位)、オッズ比(症例対照研究)または相対危険度(コホート研究)、リスク推定値の95%信頼区間を表に整理した。大腸がんとしての解析だけでなく、結腸がんと直腸がんに分けて解析される場合が多いため、大腸全体と併せ、結腸・直腸別についても記載した。

この研究方法は、すでに論文に報告された結果に基づいており、倫理面での問題はない。

III 研究結果

実験的研究については、n-3系多価不飽和脂肪酸とACF形成との関連の研究10件、腫瘍形成と

の関連の研究9件であった。うち同一研究の中でACFと腫瘍形成の両方を報告している論文が4件あった。疫学研究については、生態学的研究2件、症例対照研究17件、コホート研究12件、無作為割付臨床試験2件の検索が可能であった。

1. 実験的研究

脂肪酸は多価不飽和脂肪酸(PUFA)、一価不飽和脂肪酸(MUFA)、飽和脂肪酸(SFA)に分けられる。多価不飽和脂肪酸のうち、末端のメチル基から数えて3番目または6番目の炭素原子に二重結合がはじめて出現するものをそれぞれn-3系多価不飽和脂肪酸(n-3 PUFA)、およびn-6系多価不飽和脂肪酸(n-6 PUFA)という。n-3 PUFAには、魚油に含まれるドコサヘキサエン酸(DHA, 22:6n-3)、イコサペンタエン酸(EPA or IPA, 20:5n-3)や植物油に含まれる α -リノレン酸(18:3n-3)がある。 α -リノレン酸はシソ油、亜麻仁油などに多く含まれる。n-6PUFAにはリノール酸、 γ -リノレン酸、アラキドン酸などがある。リノール酸はコーン油、紅花油、ヒマワリ油などに多く含まれている^{13,14)}。

動物モデルを用いた化学誘発大腸がんにおける発がん物質として、1,2-ジメチルヒドラジン(DMH)、アゾキシメタン(AOM)、メチルアゾキシメタノール(MAM)、3,2'-ジメチル-4-アミノジフェニール(DMAB)、メチルニトロソウレア(MNU)、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG)、2-アミノ-3-メチルイミダゾ[4,5-f]キノリン(IQ)、2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ[4,5-b]ピリジン(PhIP)などが用いられている。これらはヒトの結腸直腸で観察される病変と類似している。

動物性脂肪またはn-6 PUFAと大腸がんに関する研究では、1974年にReddyらによりDMH誘発ラットの高脂肪食(コーン油20%投与)による大腸発がんの促進効果が初めて報告され¹⁵⁾、ラードとコーン油をそれぞれ5%と20%用いた研究から、摂取する脂肪の量と種類によりがん発生に対する影響が異なることが示された¹⁶⁾。さらにDMH, MAM, MNU, DMABを発がん物質として用いた場合の結果の比較が報告されている^{17,18)}。Nigroらは牛脂を35%含む食餌では通常の食餌に比較して腫瘍数の有意な増加を報告し¹⁹⁾、Bullらも同様に牛脂を30%含む食餌は5%に比較して腫

瘍数が増加傾向にあることを示した²⁰⁾。一方、n-3PUFAを多く含む魚油には発がん促進作用がなく、むしろ発がん抑制に作用することが示唆されている。n-3 PUFA と大腸がんとの関連の論文を以下に示す。

1) 異常腺窩巢 (ACF) と n-3PUFA

ACF と n-3 PUFA の実験結果を表 1 に示す。10 研究中 9 研究で ACF の数の有意な減少が報告されている。

ACF は、結腸における前がん病変であると推定され、結腸がん患者の結腸粘膜に高い頻度で観察される²¹⁾。その病変については可逆性の可能性

の指摘もある²²⁾。Takahashi らは DHA 投与による ACF 形成の抑制効果を報告している^{23~26)}。そのうち、1 研究²⁵⁾では有意な差はみられていない。Jenab らは、コーン油 20% に亜麻仁油 5% を添加した場合、コーン油 20% に比較して近位結腸における有意な腫瘍の減少を報告した²⁷⁾。Komaki らは、シソ油 12% では一価不飽和脂肪酸 (MUFA) のオリーブ油 12% に比較して有意な ACF 減少を認めている²⁸⁾。Paulsen らは、家族性大腸腺種症 (FAP) モデルであるヘテロ接合 APC 遺伝子を持つ Min マウス²⁹⁾を用いた研究において、魚油産物の K85 を 2.5% 含む餌ではコーン油のみに比較

表 1 n-3 系多価不飽和脂肪酸と異常腺窩巢 (ACF) の実験的研究

Author(year) Country	Species	Carcinogen /total doses	Contents (per 100 g diet)		No. of ACF ^a
Takahashi et al. (1993) Japan	Rat	DMH 60 mg/kg s.c.	Water 3.5 ml/wk DHA 3.5 ml/wk i.g.	NA	153 ^b 61 ^{***b}
Takahashi et al. (1994) Japan	Rat	AOM 30 mg/kg s.c.	Water 1.4 ml/wk DHA 1.4 ml/wk i.g.	NA	151 ^b 118 ^{**b}
Jenab et al. (1996) Canada	Rat	AOM 15 mg/kg s.c.	Corn oil Corn oil + flaxseed	20% 20% + 5%	50 ^{bc} 54 ^{bd} 33 ^{*bc} 53 ^{bd}
Komaki et al. (1996) Japan	Rat	AOM 45 mg/kg s.c.	Olive oil Perilla oil	12% 12%	217 ^b 40 ^{**b}
Takahashi et al. (1997) Japan	Rat	AOM 30 mg/kg s.c.	Water 5 ml/wk DHA 5 ml/wk i.g.	NA	286 ^b 211 ^b
Takahashi et al. (1997) Japan	Rat	PhIP 750 mg/kg i.i.	Water 5 ml/wk DHA 5 ml/wk i.g.	NA	22 ^b 8 ^{***b}
Paulsen et al. (1997) Norway	Min mouse	NA	Corn oil K85 ^e + Corn oil	12% 2.5% + 9.5%	3.8 ^f 3.5 ^b 1.0 ^{*f} 2.0 ^b
Paulsen et al. (1998) Norway	Rat	AOM 30 mg/kg s.c.	Corn oil K85 ^e + Corn oil	4 g/kg b. wt. 3 + 1 g/kg b. wt.	217 ^b 139 ^{*b}
Latham et al. (1999) UK	Rat	DMH 30 mg/kg s.c.	Corn oil Fish oil	8% 8%	26 ^{bd} 13 ^{*bd}
Rao et al. (2001) U.S.A.	Rat	AOM 30 mg/kg s.c.	Mixed lipid ^e Fish oil + Corn oil	20% 17% + 3%	120 ^b 88 ^{**b}

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

NA : 該当なし s.c. : 皮下投与 i.g. : 胃内投与 ii : 胃内挿管

a 何も示されていない場合は結腸あたりの ACF の数を表す。

b 雄のみ

c 近位結腸

d 遠位結腸

e 魚油産物 K85 は EPA 51%, DHA 35%, その他の n-3 系脂肪酸 8% を含む。すべてエチルエステルである。

f 雌のみ

g 混合脂質は牛脂 16%, ラード 10%, バター脂肪 12%, 水素添加大豆油 30%, コーン油 27%, ピーナッツ油 5% を含む。

してメスで有意に ACF の数が減少し³⁰⁾、ラットでも K85 を含む餌ではコーン油のみに比較して有意に ACF が減少したことを報告している³¹⁾。Latham らによる研究では、魚油 8% ではコーン油 8% の食餌に比較して有意な ACF 数の減少がみられている³²⁾。Rao らによると高脂肪魚油食の魚油 17% + コーン油 3% では欧米型高脂肪食をモデルとした混合脂質 20% に比較して有意に ACF が減少した³³⁾。

2) 結腸直腸腫瘍と n-3 PUFA

結腸直腸腫瘍と n-3 PUFA の実験結果を表 2 に示す。腫瘍の発生率、数の両方における有意な減少が 9 研究中 5 研究で報告されている。発生率、数のいずれかの有意な減少がみられたものが 2 研究、差のみられなかったものが 2 研究であった。

Reddy らは、ニシン油を 22.5% 含む食餌はコーン 23.5% に比較して³⁴⁾、またコーン油 5.9 g + ニシン油 17.6% の食餌ではコーン油 23.5% に比較して

有意に腫瘍発生率、腫瘍数の抑制を報告している³⁵⁾。Minoura らは、EPA 4.7% + リノール酸 0.3% の食餌はリノール酸 5% に比較して有意に腫瘍の数が少なく、結腸腫瘍中の PGE₂ が低下したことを示した。これにより EPA は結腸腫瘍における PGE₂ 合成を通して抑制効果を発揮することが示唆された³⁶⁾。Descher らによるマウスを用いた実験においても、コーン油に比較して魚油を含む MaxEPA では結腸腫瘍の数の違いはみられなかったが、発生率の低下がみられた³⁷⁾。Takahashi らの実験でも、DHA を投与した群では、投与しない群に比較して腫瘍数の有意な減少が観察された²⁵⁾。Rao らの実験では、高脂肪魚油食の魚油 17% + コーン油 3% では混合脂質 20% に比較して有意に腫瘍が減少した³³⁾。また Dwivedi らにより、コーン油 15% に比較して、亜麻仁油 15% では発生が約 1/2、腫瘍の数は 1/4 であることが示されている³⁸⁾。一方、2 研究においては、魚油投与によるラットと Min マウスの腫瘍の発

表 2 n-3 系多価不飽和脂肪酸と結腸直腸腫瘍の実験的研究

Author (year) Country	Species	Carcinogen /total doses	Contents (per 100 g diet)	Incidence (%)	No. of tumor
Reddy et al. (1986) U.S.A.	Rat	AOM 30 mg/kg s.c.	Corn oil 23.5%	22	1.96 ^b
			Menhaden oil 22.5%	8*	0.38* ^b
Minoura et al. (1988) Japan	Rat	AOM 81 mg/kg s.c.	Linoleic acid 5.0%	69	1.66 ^b
			EPA + Linoleic acid 4.7% + 0.3%	33**	0.41*** ^b
Reddy et al. (1988) U.S.A.	Rat	AOM 30 mg/kg s.c.	Corn oil 23.5%	93	1.82 ^b
			Corn oil + Menhaden oil 5.9% + 17.6%	63*	1.00* ^b
Deschner et al. (1990) U.S.A.	Mouse	AOM 60 mg/kg s.c.	Corn oil 20.4%	63	1.5 ^a
			Corn oil + MaxEPA ^c 10.2% + 10.2%	30**	1.3 ^a
Takahashi et al. (1994) Japan	Rat	AOM 30 mg/kg s.c.	Water 1.4 ml/wk	50	0.75 ^b
			DHA 1.4 ml/wk i.g.	45	0.58 ^b
Paulsen et al. (1997) Norway	Min mouse	NA	Corn oil 12%	54 ^a 67 ^b	0.8 ^a 1.0 ^b
			K85 ^d + Corn oil 2.5% + 9.5%	33 ^a 50 ^b	0.3 ^a 0.5 ^b
Takahashi et al. (1997) Japan	Rat	AOM 30 mg/kg s.c.	Water 5 ml/wk	96	3.78 ^b
			DHA 5 ml/wk i.g.	92	2.45*** ^b
Rao et al. (2001) U.S.A.	Rat	AOM 30 mg/kg s.c.	Mixed lipid ^e 20%	100	5.14 ^b
			Fish oil + Corn oil 17% + 3%	69**	1.67*** ^b
Dwivedi et al. (2005) U.S.A.	Rat	AOM 45 mg/kg s.c.	Corn oil 15%	100	3.1 ^b
			Flaxseed oil 15%	54*	0.7* ^b

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ **** $P < 0.0001$

NA : 該当なし s.c. : 皮下投与 i.g. : 胃内投与 ii : 胃内挿管

a 雌のみ

b 雄のみ

c MaxEPA は EPA 18%, DHA 12% を含む。

d 魚油産物 K85 は EPA 51%, DHA 35%, その他の n-3 系脂肪酸 8% を含む。すべてエチルエステルである。

e 混合脂質は牛脂 16%, ラード 10%, バター脂肪 12%, 水素添加大豆油 30%, コーン油 27%, ピーナッツ油 5% を含む。

生と数における有意な差は報告されていない^{24,30)}。

2. 疫学研究

世界癌研究基金(WCRF)と米国癌研究財団(AICR)の報告書³⁹⁾による知見では、確定的ではないが総脂肪、飽和脂肪酸、動物性脂肪は可能性のある危険要因(Possible/Increases risk)である。魚は可能性のある関係のない要因(Possible/No relationship)とされている。結腸がんと直腸がんを区別して考えるべきであるが、両者を区別した研究は一部に限定される。

1) 生態学的研究

Caygillらによる欧州24か国のデータでは、男性で大腸がん死亡率と現在の魚の摂取とは負の相関($P=0.036$)を示し、10年前の魚の摂取量とは弱い相関($P=0.042$)を示した。そして23年前との相関はみられなかった($P=0.12$)⁴⁰⁾。さらに1人1日あたりの動物性脂肪の摂取が85gより多い場合に魚と魚油による大腸がんの死亡率のリスク減少がみられたことを報告している⁴¹⁾。

2) 症例対照研究

世界各地における魚の摂取と大腸がんに関する症例対照研究の結果を表3に示す。17研究中6研究でリスクの低下がみられている。日本の研究に限定すると、5研究のうち1研究の一部で予防的な関連がみられている。

Bjelkeらは、大腸がん患者では魚摂取量が少ないことを指摘している⁴²⁾。オーストラリアでは、5群に分けた魚高摂取群での大腸がんリスクの有意な低下が認められている(オッズ比0.58; 95%信頼区間0.43-0.78)⁴³⁾。北イタリアの研究でも、3群に分けた魚高摂取群のオッズ比が0.58であり、直腸がんと有意な予防的関連が報告されている⁴⁴⁾。アルゼンチンの研究では、魚とシーフードの低摂取群に対する高摂取群の大腸がんのオッズ比が0.27(95%信頼区間0.13-0.60)と大きく有意に低下した⁴⁵⁾。イタリアでの2研究では、5群に分けた高摂取群の大腸がんのオッズ比が0.72(95%信頼区間0.59-0.88)であり、有意な低下を報告し⁴⁶⁾、一週間に2サービング以上の魚摂取により結腸がんのオッズ比が0.6(95%信頼区間0.5-0.7)、直腸がんのオッズ比が0.5(95%信頼区間0.3-0.6)と有意な低下がみられている⁴⁷⁾。日本における研究では、Yangらが週4回より多い魚の摂取が週1回未満と比較して男性の結腸にお

ける有意なリスクの減少を報告している(オッズ比0.68; 95%信頼区間0.47-0.99)⁴⁸⁾。日本の4研究を含め他の研究では魚の摂取と大腸がんの有意な関連はみられていない⁴⁹⁻⁵⁹⁾。

3) コホート研究

世界各地における魚の摂取と大腸がんに関するコホート研究の結果を表4に示す。13研究中2研究でリスク低下がみられている。日本の2研究においては、魚の摂取量との関連はみられていない。

ニューヨーク大学における女性を対象とした研究は、4群に分けた魚摂取量の低摂取群に対する高摂取群の大腸がんの相対危険は、0.49(95%信頼区間0.27-0.89)と有意な予防的関連が観察されている⁶⁰⁾。Noratらにより報告された欧州10か国48万人のEPICコホート研究でも、魚の1日あたり80g以上の摂取は10gより少ない場合に比較して結腸直腸がんの相対危険が大腸で0.69(95%信頼区間0.54-0.88)、結腸では0.82(95%信頼区間0.60-1.11)、直腸で0.49(95%信頼区間0.32-0.76)と推定されている⁶¹⁾。また、魚の摂取との関連をみた研究ではないが、日本におけるコホート内症例対照研究では、男性で血清n-3 PUFAの4群に分けた最高位群の最低位群に対する相対危険が0.24(95%信頼区間0.08-0.76)であったことが報告されている⁶²⁾。

一方、魚と大腸がん予防との関連性が認められなかった研究も数多く報告されている。米国看護師の大規模追跡調査研究では、魚の摂取頻度と結腸がんについて関連は示されていない⁶³⁾。また米国女性のシーフードの摂取頻度と結腸がんと有意な関連はみられなかった⁶⁴⁾。米国男性保健職⁶⁵⁾とオランダ⁶⁶⁾の研究でも魚の摂取量と結腸がんと関連は観察されていない。ノルウェーの研究でも結腸がんにおける魚の摂取頻度との有意な関連は男女ともにみられなかった⁶⁷⁾。日本における2研究^{68,69)}での結腸、直腸の部位別解析の結果に関連は観察されていない。オーストラリアの研究でも関連性は認められていない⁷⁰⁾。米国での鶏肉と魚の合計量と遠位結腸がんと関連はみられない⁷¹⁾。スウェーデンの研究では、結腸直腸、近位結腸、遠位結腸、直腸のいずれの部位においても関連性はみられなかった⁷²⁾。

4) 無作為化比較試験

Antiらによる無作為化比較試験(RCT)では

表3 魚の摂取と大腸がんの症例対照研究

Author (year) Country	Site	No. [†]	Type of fish	Comparison	OR (95% CI)
Tajima et al. (1985) Japan	Colon	42 : 42	Fish	≥ 4 times/wk vs. ≤ 1 time/wk	1.09(nr)
	Rectum	51 : 51			1.44(nr)
Macquart-Moulin et al. (1986) France	Colorectal	399 : 798	Fish	highest vs. lowest quartile	0.86(nr)
Kune et al. (1987) Australia	Colorectal	715 : 727	Fish	Continuous variable, from highest to lowest quintiles	0.58*(0.43-0.78)
	Colon	392			0.67*(nr)
	Rectum	323			0.53*(nr)
La Vecchia et al. (1988) Italy	Colon	339 : 778	Fish	highest vs. lowest tertile	0.89(nr)
	Rectum	236			0.58*(nr)
Lee et al. (1989) Singapore	Colorectal	203 : 425	Fish	highest vs. lowest tertile	1.03(0.66-1.61)
	Colon	132			1.15(0.69-1.90)
	Rectum	71			0.81(0.38-1.68)
Kato et al. (1990) Japan	Colon	132 : 578	Fish & shellfish	Daily intake vs. less than daily intake	0.95(0.63-1.43)
	Rectum	91			0.88(0.55-1.43)
Peters et al. (1992) U.S.A.	Colon	746 : 746	Seafood	Continuous variable (/10 servings/month)	1.00(0.83-1.21)
Iscovich et al. (1992) Argentina	Colon	110 : 220	Fish & seafood	highest vs. lowest quartile	0.27*(0.13-0.60)
Bidoli et al. (1992) Italy	Colon	123 : 699	Fish	highest vs. lowest tertile	1.3(nr)
	Rectum	125			1.6(nr)
Centonze et al. (1994) Italy	Colorectal	119 : 119	Fish	highest vs. lowest tertile	1.07(0.56-2.05)
	Proximal	94 : 31, 782			0.9(0.5-1.7) ^b 1.4(0.8-2.5) ^a
Inoue et al. (1995) Japan	Distal	137	Cooked or raw fish	≥ 3-4 times/wk vs. less	1.2(0.8-1.9) ^b 1.0(0.6-1.7) ^a
	Rectum	201			1.0(0.7-1.4) ^b 1.4(0.9-2.2) ^a
Kampman et al. (1995) Netherlands	Colon	232 : 259	Fish	> 24 g/day vs. < 5 g/day	1.13(0.68-1.87)
Kotake et al. (1995) Japan	Colon	187 : 363	Fish	Daily intakes vs. < 1-2/wk	0.5(0.21-1.20)
	Rectum	176			0.5(0.21-1.41)
Franceschi et al. (1997) Italy	Colorectal	1,953 : 4,154	Fish	highest vs. lowest quintile	0.72** (0.59-0.88)
Le Marchand et al. (1997) U.S.A.	Colorectal	698 : 698 ^b	Fish	highest vs. lowest quartile	1.1(0.7-1.6) ^b
		494 : 494 ^a			1.1(0.6-1.7) ^a
Fernandez et al. (1999) Italy	Colon	828 : 7,990	Fish	≥ 2 servings/wk vs. < 1 serving/wk	0.6*(0.5-0.7)
	Rectum	498			0.5*(0.3-0.6)
Yang et al. (2003) Japan	Colon	928 : 46,886	Raw/cooked fish	> 4 times/wk vs. < 1 time/wk	0.68*(0.47-0.99) ^b 0.80(0.52-1.24) ^a
	Rectum	622			1.13(0.76-1.68) ^b 0.62(0.33-1.16) ^a

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

† 症例と対照の数 nr : 未報告

a 女性のみ

b 男性のみ

魚油の補給によりアデノーマの増殖指標と粘膜のアラキドン酸レベルの有意な減少がみられた。低用量の魚油の補給による結腸がんリスクの正常化が報告されている⁷³⁾。Chengらは、大腸ポリープ切除後の患者を対象とした2年間の食事介入の結

果、総脂肪摂取の20-30%減少とn-6 PUFA減少、n-3 PUFA増加の両方の食事アドバイスをした介入群では、総脂肪摂取の20-30%減少のアドバイスのみをした比較群よりアポトーシスインデックス(AI)、BaxまたはBax/Bcl-2比が有意に上昇

表4 魚の摂取と大腸がんのコホート研究

Author (year) Country	Site	No. [†]	Type of fish	Comparison	RR (95% CI)
Willett et al. (1990) U.S.A.	Colon	88,751 ^a : 150	Fish	≥1/day vs. <1/month	1.06(0.36-3.12) ^a
Giovannucci et al. (1994) U.S.A.	Colon	47,949 ^b : 205	Fish	83.4 median g/day vs. 8.4 median g/day	1.06(0.70-1.60) ^b
Bostick et al. (1994) U.S.A.	Colon	35,215 ^a : 212	Seafood	>2.5 servings/wk vs. <1 serving/wk	0.76(0.49-1.19) ^a
Goldbohm et al. (1994) Netherlands	Colon	120,852 : 215	Fish	>20 g/day vs. 0 g/day	0.81(0.56-1.17)
Gaard et al. (1996) Norway	Colon	50,535 : 143	Fish meals	≥5/wk vs. ≤2/wk	0.46(0.19-1.11) ^b 0.81(0.30-1.94) ^a
Kato et al. (1997) U.S.A.	Colorectal	14,727 ^a : 100	Fish, shellfish	highest vs. lowest quartile	0.49** (0.27-0.89) ^a
Kobayashi et al. (2004) Japan	Colorectal	88,658 : 705	Fish	highest vs. lowest quartile	1.07(0.77-1.48)
	Colon	456			
	Rectum	249			
English et al. (2004) Australia	Colorectal	37,112 : 451	Fish	highest vs. lowest quartile	0.9(0.7-1.2)
	Colon	283			
	Rectum	169			
Kojima et al. (2004) Japan	Colon	107,824 : 284	Fish	highest vs. lowest tertile	1.04(0.65-1.66)
	Rectum	173 (Mortality)			
Chao et al. (2005) U.S.A.	Colorectal	148,610 : 1,667	Poultry & fish	≥560 g/wk vs. ≤160 g/wk	0.89(0.69-1.15)
	Proximal	667			
	Distal	408			
	Rectosigmoid & rectum	470			
Larsson et al. (2005) Sweden	Colorectal	61,433 ^a : 733	Fish	≥2 servings/wk (median 3.0) vs. <0.5 servings/wk (median 0.5)	1.08(0.81-1.43) ^a 1.03(0.63-1.67) ^a 0.83(0.45-1.51) ^a 1.08(0.63-1.86) ^a
	Proximal	234			
	Distal	155			
	Rectum	230			
Norat et al. (2005) France	Colorectal	478,040 : 1,329	Fish	≥80 g/day vs. <10 g/day	0.69*** (0.54-0.88) 0.82** (0.60-1.11) 0.85(0.53-1.37) 0.70* (0.44-1.11) 0.49*** (0.32-0.76)
	Colon	855			
	Proximal	351			
	Distal	391			
	Rectum	474			

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

† ベースライン時の人数と罹患の症例数

a 女性のみ

b 男性のみ

した。このことから n-3 PUFA は正常な結腸粘膜のアポトーシスの促進をすることが観察された⁷⁴⁾。

IV 考 察

実験的研究では n-3 PUFA の摂取による大腸の腫瘍増殖の抑制効果が一貫して観察されている。ことから、ヒトにおける予防効果が期待される。疫学研究の結果は魚が大腸がん予防的に働く可能性を複数の研究から示唆している。生態学的研究では魚による大腸がん死亡率の減少が報告

されている。症例対照研究、コホート研究でも大腸がん予防効果を示唆している。無作為化比較試験では n-3 PUFA によるアポトーシスの促進作用が報告されている。しかしながら魚・n-3 系脂肪酸の摂取と大腸がんリスクに関する疫学研究を通覧すると、一部の分析疫学研究では予防的な関連を認めているものの、関連の認められない研究も多く、一貫性がみられない。介入研究は少数である。今後の研究の結果が待たれるところである。

疫学研究において大腸がんの予防と魚との関連に一貫性がみられない理由について考察する。い

くつかの疫学研究では、n-3 PUFA 摂取の推定に食物摂取頻度調査票 (FFQ) の魚の項目が用いられている^{75,76)}。魚は n-3 PUFA の主な供給源である⁷⁷⁾。日本の Japan Collaborative Cohort Study (JACC Study) におけるコホート内症例対照研究のコントロール1,257人を対象とした断面研究⁷⁸⁾の結果では、血清 n-3 PUFA (EPA, DPA (n-3), DHA) の総脂肪酸に対する割合 (%) の幾何平均は、魚の摂取頻度が高くなると上昇する傾向がみられた。しかしながら、魚の摂取頻度と血清 n-3 PUFA の年齢調整後のスピアマン相関係数は、0.11-0.18 とかなり低いことが報告されている。この結果は、食物摂取頻度調査法による魚の摂取頻度と血清 n-3 PUFA との関連が明確ではないことを示唆している。摂取頻度のみの質問票を用いる食物摂取頻度調査 (FFQ) では、ポーションサイズ (1回あたりに摂取される食品の大きさ) に関する質問が含まれる半定量食物摂取頻度調査 (SQFFQ) とは異なり、摂取量の推定に関する情報が得られない⁷⁹⁾。また、n-3 PUFA は脂肪性の魚に多く含有されるが⁸⁰⁾、食物摂取頻度調査 (FFQ) および半定量食物摂取頻度調査 (SQFFQ) に共通して調査票の食品項目の中に魚の種類に関する質問が含まれてない場合がある。これらのことから、魚摂取量の見積りに関する誤分類の可能性が考えられる。また、魚や肉の調理により生成される発がん物質であるヘテロサイクリックアミン (HCAs)、ポリサイクリックアロマトミックハイドロカーボン (PAHs) による大腸がんリスク上昇の可能性も考えられる^{81,82)}。今後は、発がん物質評価のための魚の調理方法の把握も考慮の上で、魚・n-3 PUFA 摂取量の正確な見積りの可能な食事調査による疫学研究の蓄積が重要であると考えられる。

日本人の1950年以降における魚介類摂取量の年次推移に大きな変化はみられないのに対し、肉・脂肪摂取量は大きく増加している (図2)。肉の摂取量の増加は脂肪総摂取量や動物性脂肪の増加につながる。それに伴う脂肪酸比率の変化は、戦後の日本における大腸がん増加に関連している可能性が考えられる。1952年から1995年までの脂肪酸摂取量は2~4倍に増加し、飽和脂肪酸 (S) のみならず、一価不飽和脂肪酸 (M)、多価不飽和脂肪酸 (P) も顕著に増加している。しかしな

がら、脂肪酸の比率としては大きな差は見られていない。また n-6/n-3 比 (n-6系: リノール酸・アラキドン酸, n-3系: α -リノレン酸・EPA・DHA) についても、1985年の値である5.1に比較して1952年では5.0とほぼ同じ値を示している¹³⁾。このことから、脂肪酸総摂取量は増加しているものの、脂肪酸比率に大きな差は見られず、戦後の日本における大腸がん増加を脂肪酸比率の変化によって説明することは難しい。

魚・n-3 PUFA が大腸がんに予防的に働く生物学的機序として、1) プロスタグランジンなどのエイコサノイド産生に及ぼす影響、2) DHA, EPA のがん細胞膜修飾による影響、3) プロテインキナーゼC活性に及ぼす影響、4) 腫瘍壊死因子 (TNF) 産生に及ぼす影響などが挙げられる⁸³⁾。その中でも結腸発がん重要な役割をもつ可能性のある COX-2 の過剰発現に関連するプロスタグランジン産生阻害との関連⁸⁴⁾について述べる。

プロスタグランジン (PGs) はアラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ (COX) の働きにより合成される生理活性物質で、炎症の代表的なエディターである。アラキドン酸を基質として、脂肪酸酸化酵素である COX の働きによりプロスタグランジン G₂、プロスタグランジン H₂ へと変換され、さらに各種細胞に存在する特異的な合成酵素により生理的に重要な4種類の PGs (PGD₂, PGE₂, PGF₂, PGF_{2a}, PGI₂) とトロンボキサニン (TX)A₂ が合成される⁸⁵⁾。

COX-2 は炎症反応、血管拡張、消化器がんの悪性化、増殖に深く関与している¹⁴⁾。COX-2 の過剰発現は、結腸発がん重要な役割を持っている。Tsuji と Dubois は COX-2 の過剰発現はアポトーシスの抑制を導くことを示した⁸⁶⁾。さらに飽和脂肪と n-6 PUFA の高摂取は、細胞膜のリン脂質の代謝回転を変えて、リン脂質から細胞膜アラキドン酸を放出し、COX 酵素を通してプロスタグランジン合成に影響を与える^{9,87)}。ヒトの結腸腫瘍とネズミの化学誘発の結腸腫瘍で、COX-2 レベルの上昇が観察されている^{88,89)}。また、ラットにおける欧米型高脂肪食 (HFML diet) は、結腸腫瘍の COX-2 発現とアラキドン酸からのエイコサノイド産生を高め、高脂肪魚油食 (HFFO diet) よりアポトーシス指数が50%近く低いことが示されている³³⁾。Chang らは、魚

油の補充がコーン油に比較して結腸でのアポトーシス増加の原因となることを論証した⁹⁰⁾。以上のことから、アラキドン酸の変換の過程で、n-3系多価不飽和脂肪酸がCOX-2抑制に作用することにより、エイコサノイド産生のレベル低下を招き、アポトーシスを促進すると考えられる。

V おわりに

実験的研究と疫学研究の両方で、大腸がん予防と魚・n-3 PUFAとの関連のエビデンスが得られている。実験的研究は、結腸腫瘍促進効果は脂肪酸組成に依存し、n-3 PUFAを多く含む食餌摂取が大腸がんに予防的に働くことを示唆している。疫学研究では、魚が大腸がんに予防的に働く可能性が示唆されているが、一致した結果が得られていない。今後、魚・n-3 PUFA摂取量を正確に把握できる食事調査法の導入やバイオマーカーを用いることにより、曝露把握の精度の高い疫学的知見の蓄積が必要であると考えられる。

最後に本稿執筆にあたり、貴重なご助言をいただきました国立国際医療センターの溝上哲也疫学統計部長に心から感謝申し上げます。

(受付 2006. 3.16)
(採用 2006. 9.25)

文 献

- Bernard W. Stewart, P. K. World Health Organization. World Cancer Report. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC Press, 2003; 198.
- 大島 明, 黒石哲生, 田島和雄, 編著. がん・統計白書—罹患/死亡/予後—2004. 東京: 篠原出版新社, 2004; 16-17 102-103.
- 厚生労働省大臣官房統計情報部, 編. 平成13年人口動態統計, 上巻. 東京: 厚生統計協会, 2001; 284-285 298-299.
- Buell P, Dunn JE Jr. Cancer Mortality among Japanese Issei and Nisei of California. *Cancer* 1965; 18: 656-64.
- Shimizu H, Mack TM, Ross RK, et al. Cancer of the gastrointestinal tract among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 223-228.
- Kono S. Secular trend of colon cancer incidence and mortality in relation to fat and meat intake in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13: 127-132.
- 健康・栄養情報研究会, 編. 国民栄養の現状. 平成14年厚生労働省国民栄養調査結果. 東京: 第一出版, 2004; 205.
- Howe GR, Aronson KJ, Benito E, et al. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 215-228.
- Reddy BS, Maeura Y. Tumor promotion by dietary fat in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in female F344 rats: influence of amount and source of dietary fat. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72: 745-750.
- Reddy BS, Maruyama H. Effect of different levels of dietary corn oil and lard during the initiation phase of colon carcinogenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 815-822.
- Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther* 1999; 83: 217-244.
- Sasaki S, Horacek M, Kesteloot H. An ecological study of the relationship between dietary fat intake and breast cancer mortality. *Prev Med* 1993; 22: 187-202.
- 菅野道廣, 五十嵐脩, 編. 脂肪酸栄養の現代的視点. 東京: 光生館, 1998; 23-24 51-52 181.
- 室田誠逸. これだけは知っておきたいアラキドン酸カスケードQ&A. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2002; 30: 64-65.
- Reddy BS, Weisburger JH, Wynder EL. Effects of dietary fat level and dimethylhydrazine on fecal acid and neutral sterol excretion and colon carcinogenesis in rats. *J Natl Cancer Inst* 1974; 52: 507-511.
- Reddy BS, Narisawa T, Vukusich D, et al. Effect of quality and quantity of dietary fat and dimethylhydrazine in colon carcinogenesis in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1976; 151: 237-239.
- Reddy BS, Watanabe K, Weisburger JH. Effect of high-fat diet on colon carcinogenesis in F344 rats treated with 1,2-dimethylhydrazine, methylazoxymethanol acetate, or methylnitrosourea. *Cancer Res* 1977; 37: 4156-4159.
- Reddy BS, Ohmori T. Effect of intestinal microflora and dietary fat on 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Res* 1981; 41: 1363-1367.
- Nigro ND, Singh DV, Campbell RL, et al. Effect of dietary beef fat on intestinal tumor formation by azoxymethane in rats. *J Natl Cancer Inst* 1975; 54: 439-442.
- Bull AW, Soullier BK, Wilson PS, et al. Promotion of azoxymethane-induced intestinal cancer by high-fat diet in rats. *Cancer Res* 1979; 39: 4956-4959.
- Pretlow TP, Barrow BJ, Ashton WS, et al. Aberrant

- crypts: putative preneoplastic foci in human colonic mucosa. *Cancer Res* 1991; 51: 1564-1567.
- 22) Bird RP, CK Good. The significance of aberrant crypt foci in understanding the pathogenesis of colon cancer. *Toxicol Lett* 2000; 112-113: 395-402.
- 23) Takahashi M, Minamoto T, Yamashita N, et al. Reduction in formation and growth of 1,2-dimethylhydrazine-induced aberrant crypt foci in rat colon by docosahexaenoic acid. *Cancer Res* 1993; 53: 2786-2789.
- 24) Takahashi M, Minamoto T, Yamashita N, et al. Effect of docosahexaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Lett* 1994; 83: 177-184.
- 25) Takahashi M, Fukutake M, Isoi T, et al. Suppression of azoxymethane-induced rat colon carcinoma development by a fish oil component, docosahexaenoic acid (DHA). *Carcinogenesis* 1997; 18: 1337-1342.
- 26) Takahashi M, Totsuka Y, Masuda M, et al. Reduction in formation of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)-induced aberrant crypt foci in the rat colon by docosahexaenoic acid (DHA). *Carcinogenesis* 1997; 18: 1937-1941.
- 27) Jenab M, Thompson LU. The influence of flaxseed and lignans on colon carcinogenesis and beta-glucuronidase activity. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1343-1348.
- 28) Komaki C, Okuno M, Onogi N, et al. Synergistic suppression of azoxymethane-induced foci of colonic aberrant crypts by the combination of beta-carotene and perilla oil in rats. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1897-1901.
- 29) Moser AR, Pitot HC, Dove WF. A dominant mutation that predisposes to multiple intestinal neoplasia in the mouse. *Science* 1990; 247: 322-324.
- 30) Paulsen JE, Elvsaas IK, Steffensen IL, et al. A fish oil derived concentrate enriched in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as ethyl ester suppresses the formation and growth of intestinal polyps in the Min mouse. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1905-1910.
- 31) Paulsen JE, Stamm T, Alexander J. A fish oil-derived concentrate enriched in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as ethyl esters inhibits the formation and growth of aberrant crypt foci in rat colon. *Pharmacol Toxicol* 1998; 82: 28-33.
- 32) Latham P, Lund EK, Johnson IT. Dietary n-3 PUFA increases the apoptotic response to 1,2-dimethylhydrazine, reduces mitosis and suppresses the induction of carcinogenesis in the rat colon. *Carcinogenesis* 1999; 20: 645-650.
- 33) Rao CV, Hirose Y, Indranie C, et al. Modulation of experimental colon tumorigenesis by types and amounts of dietary fatty acids. *Cancer Res* 2001; 61: 1927-1933.
- 34) Reddy BS, Maruyama H. Effect of dietary fish oil on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Res* 1986; 46: 3367-3370.
- 35) Reddy BS, Sugie S. Effect of different levels of omega-3 and omega-6 fatty acids on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Res* 1988; 48: 6642-6647.
- 36) Minoura T, Takata T, Sakaguchi M, et al. Effect of dietary eicosapentaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Res* 1988; 48: 4790-4794.
- 37) Deschner EE, Lytle JS, Wong G, et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids (fish oil) on azoxymethanol-induced focal areas of dysplasia and colon tumor incidence. *Cancer* 1990; 66: 2350-2356.
- 38) Dwivedi C, Natarajan K, Matthees DP. Chemopreventive effects of dietary flaxseed oil on colon tumor development. *Nutr Cancer* 2005; 51: 52-58.
- 39) World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research WCRF/AICR. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997; 216-247.
- 40) Caygill CP, Hill MJ. Fish, n-3 fatty acids and human colorectal and breast cancer mortality. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4: 329-332.
- 41) Caygill CP, A Charlett, MJ Hill. Fat, fish, fish oil and cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 159-164.
- 42) Bjelke E. *Epidemiologic Studies of Cancer of the Stomach, Colon, and Rectum; voi. III Case-Control Study in Norway*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1974; 9: 42-48.
- 43) Kune S, Kune GA, Watson LF. Case-control study of dietary etiological factors: the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Nutr Cancer* 1987; 9: 21-42.
- 44) La Vecchia C, Negri E, Decarli A, et al. A case-control study of diet and colo-rectal cancer in northern Italy. *Int J Cancer* 1988; 41: 492-498.
- 45) Iscovich JM, L'Abbe KA, Castelletto R, et al. Colon cancer in Argentina. I: Risk from intake of dietary items. *Int J Cancer* 1992; 51: 851-857.
- 46) Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, et al. Food groups and risk of colorectal cancer in Italy. *Int J Cancer* 1997; 72: 56-61.
- 47) Fernandez E, Chatenoud L, La Vecchia C, et al. Fish consumption and cancer risk. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 85-90.
- 48) Yang CX, Takezaki T, Hirose K, et al. Fish consumption and colorectal cancer: a case-reference study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 109-115.

- 49) Peters RK, Pike MC, Garabrant D, et al. Diet and colon cancer in Los Angeles county, California. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 457-473.
- 50) Tajima K, Tominaga S. Dietary habits and gastrointestinal cancers: a comparative case-control study of stomach and large intestinal cancers in Nagoya, Japan. *Jpn J Cancer Res* 1985; 76: 705-716.
- 51) Kato I, Tominaga S, Matsuura A, et al. A comparative case-control study of colorectal cancer and adenoma. *Jpn J Cancer Res* 1990; 81: 1101-1108.
- 52) Inoue M, Tajima K, Hirose K, et al. Subsite-specific risk factors for colorectal cancer: a hospital-based case-control study in Japan. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 14-22.
- 53) Kotake K, Koyama Y, Nasu J, et al. Relation of family history of cancer and environmental factors to the risk of colorectal cancer: a case-control study. *Jpn J Clin Oncol* 1995; 25: 195-202.
- 54) Lee HP, Gourley L, Duffy SW, et al. Colorectal cancer and diet in an Asian population—a case-control study among Singapore Chinese. *Int J Cancer* 1989; 43: 1007-1016.
- 55) Macquart-Moulin G, Riboli E, Cornée J, et al. Case-control study on colorectal cancer and diet in Marseilles. *Int J Cancer* 1986; 38: 183-191.
- 56) Centonze S, Boeing H, Leoci C, et al. Dietary habits and colorectal cancer in a low-risk area. Results from a population-based case-control study in southern Italy. *Nutr Cancer* 1994; 21: 233-246.
- 57) Kampman E, Verhoeven D, Sloots L, et al. Vegetable and animal products as determinants of colon cancer risk in Dutch men and women. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 225-234.
- 58) Bidoli E, Franceschi S, Talamini R, et al. Food consumption and cancer of the colon and rectum in north-eastern Italy. *Int J Cancer* 1992; 50: 223-229.
- 59) Le Marchand L, Wilkens LR, Hankin JH, et al. A case-control study of diet and colorectal cancer in a multiethnic population in Hawaii (United States): lipids and foods of animal origin. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 637-648.
- 60) Kato I, Akhmedkhanov A, Koenig K, et al. Prospective study of diet and female colorectal cancer: the New York University Women's Health Study. *Nutr Cancer* 1997; 28: 276-281.
- 61) Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 906-916.
- 62) Kojima M, Wakai K, Tokudome S, et al. Serum levels of polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 462-471.
- 63) Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323: 1664-1672.
- 64) Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, et al. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994; 5: 38-52.
- 65) Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res* 1994; 54: 2390-2397.
- 66) Goldbohm RA, van den Brandt PA, van't Veer P, et al. A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 718-723.
- 67) Gaard M, Tretli S, Loken EB. Dietary factors and risk of colon cancer: a prospective study of 50,535 young Norwegian men and women. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5: 445-454.
- 68) Kobayashi M, Tsubono Y, Otani T, et al. Fish, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids, and risk of colorectal cancer in middle-aged Japanese: the JPHC study. *Nutr Cancer* 2004; 49: 32-40.
- 69) Kojima M, Wakai K, Tamakoshi K, et al. Diet and colorectal cancer mortality: results from the Japan Collaborative Cohort Study. *Nutr Cancer* 2004; 50: 23-32.
- 70) English DR, MacInnis RJ, Hodge AM, et al. Red meat, chicken, and fish consumption and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1509-1514.
- 71) Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293: 172-182.
- 72) Larsson SC, Rafter J, Holmberg L, et al. Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: the Swedish Mammography Cohort. *Int J Cancer* 2005; 113: 829-834.
- 73) Anti M, Armelao F, Marra G, et al. Effects of different doses of fish oil on rectal cell proliferation in patients with sporadic colonic adenomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1709-1718.
- 74) Cheng J, Ogawa K, Kuriki K, et al. Increased intake of n-3 polyunsaturated fatty acids elevates the level of apoptosis in the normal sigmoid colon of patients polypectomized for adenomas/tumors. *Cancer Lett* 2003; 193: 17-24.
- 75) de Deckere EA. Possible beneficial effect of fish and fish n-3 polyunsaturated fatty acids in breast and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8: 213-221.

- 76) Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, et al. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 935-945.
- 77) Tokudome Y, Imaeda N, Ikeda M, et al. Foods contributing to absolute intake and variance in intake of fat, fatty acids and cholesterol in middle-aged Japanese. *J Epidemiol* 1999; 9: 78-90.
- 78) Wakai K, Ito Y, Kojima M, et al. Intake frequency of fish and serum levels of long-chain n-3 fatty acids: a cross-sectional study within the Japan Collaborative Cohort Study. *J Epidemiol* 2005; 15: 211-218.
- 79) Walter Willett. 食事調査のすべて 栄養疫学 [第2版] 田中平三, 監訳. 東京: 第一出版, 2003; 94-99.
- 80) Hjartaker A, Lund E, Bjerve KS. Serum phospholipid fatty acid composition and habitual intake of marine foods registered by a semi-quantitative food frequency questionnaire. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 736-742.
- 81) Sinha R, Peters U, Cross AJ, et al. Meat, meat cooking methods and preservation, and risk for colorectal adenoma. *Cancer Res* 2005; 65: 8034-8041.
- 82) de Kok TM, van Maanen JM. Evaluation of fecal mutagenicity and colorectal cancer risk. *Mutat Res* 2000; 463: 53-101.
- 83) 原 健次. EPA・DHAの生化学と応用. 東京: 幸書房, 1996; 79-85, 209-215.
- 84) Singh J, Hamid R, Reddy BS. Dietary fat and colon cancer: Modulation of cyclooxygenase-2 by types and amount of dietary fat during the postinitiation stage of colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1997; 57: 3465-3470.
- 85) 上代淑人, 監訳. イラストレイテッドハーパー・生化学. 東京: 丸善株式会社, 2003; 205.
- 86) Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995; 83: 493-501.
- 87) Reddy BS, Burill C, Rigotty J. Effect of diets high in omega-3 and omega-6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1991; 51: 487-491.
- 88) Kargman SL, O'Neill GP, Vickers PJ, et al. Expression of prostaglandin G/H synthase-1 and -2 protein in human colon cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 2556-2559.
- 89) DuBois RN, Radhika A, Reddy BS, et al. Increased cyclooxygenase-2 levels in carcinogen-induced rat colonic tumors. *Gastroenterology* 1996; 110: 1259-1262.
- 90) Chang WL, Chapkin RS, Lupton JR. Fish oil blocks azoxymethane-induced rat colon tumorigenesis by increasing cell differentiation and apoptosis rather than decreasing cell proliferation. *J Nutr* 1998; 128: 491-497.
-

FISH, N-3 POLYUNSATURATED FATTY ACID AND COLORECTAL CANCER PREVENTION: A REVIEW OF EXPERIMENTAL AND EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Yasumi KIMURA*

Key words : Fish, n-3 polyunsaturated fatty acid, Colorectal cancer, Experimental study, Epidemiological study, Prevention

Colorectal cancer demonstrates high incidences in the developed countries and is the second largest cause of deaths from neoplasia. In Japan, about 12% of all cancer deaths are due to colorectal cancer and the rate continues to increase remarkably. Dietary factors are clearly linked to the development of tumors in the colorectum, and the increase in mortality from colorectal cancer over the last few decades in Japan has been attributed to Westernization of the diet. On the other hand, the intake of fish/n-3 polyunsaturated fatty acids has long been considered as a factor decreasing the risk of colorectal cancer. In the present study, we investigated the effect of fish/n-3 polyunsaturated fatty acids on colorectal cancer by reviewing papers on both experimental and epidemiological studies overall to obtain a perspective for research and practice for prevention.

This review covers the following areas.

1. Relationships between n-3 polyunsaturated fatty acids and colon carcinogenesis in experimental studies.
 - 1) Aberrant crypt foci (ACF)
 - 2) Tumors
2. Relationships between fish intake and colorectal cancer in epidemiological studies.
 - 1) Ecological studies
 - 2) Case-control studies
 - 3) Cohort studies
 - 4) Randomized controlled trials

There are substantial data from experimental studies in support of anticarcinogenic effects of fish/n-3 polyunsaturated fatty acids in the colon. Several epidemiological studies have also provided evidence that fish/n-3 polyunsaturated fatty acids have anticarcinogenic effects in the colon, but not all data are consistent. However, increasing intake of fish/n-3 polyunsaturated fatty acids for preventing colon cancer is suggested from review of experimental and epidemiological research overall.

In the future, it is necessary to improve precision regarding exposure to carcinogens and fish/n-3 polyunsaturated fatty acids intake using a detailed dietary survey and biomarkers in epidemiological studies.

* Department of Preventive Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University