

琉球大学学術リポジトリ

[総説]熱帯油脂と生活習慣病(粥状硬化症、癌)

メタデータ	言語: 出版者: 南方資源利用技術研究会 公開日: 2014-10-26 キーワード (Ja): キーワード (En): Tropical oils, Life-style related disease, Cancer 作成者: 戸田, 隆義, 岩崎, 公典, 稲福, 征志, 屋, 宏典, Toda, Takayoshi, Iwasaki, Hironori, Inafuku, Masashi, Oku, Hirosuke メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016599

総説

熱帯油脂と生活習慣病（粥状硬化症、癌）

戸田隆義*・岩崎公典**・稲福征志***・屋宏典**

*琉球大学医学部臨床検査医学講座, **琉球大学遺伝子実験センター遺伝資源応用分野

***琉球大学大学院農学研究科

Tropical oils and life-style related disease : with special reference to atherosclerosis and cancer

Takayoshi Toda*, Hironori Iwasaki**

Masashi Inafuku***, Hirosuke Oku**

**Department of Clinical Laboratory Medicine,
School of Medicine, University of the Ryukyus.*

***Center of Molecular Bioscience, University of the Ryukyus.*

****College of Agriculture, University of the Ryukyus.*

Key words: Tropical oils, Life-style related disease, Atherosclerosis, Cancer

1. はじめに

栄養の病態生理には、栄養失調症と栄養過剰症があるが、先進国においては栄養過剰症其れ自体と栄養過剰に伴う二次的栄養失調（欠乏）症が問題であることは言うまでもない。食用油脂の人体に及ぼす影響は複雑で多岐に渡っているが、今日生活習慣病とされている心筋梗塞や脳梗塞の原因となる粥状硬化症や生命をおびやかす重篤な疾患である癌の発症進展には、脂肪の過剰摂取が関与していることが多くの研究者によって指摘されている⁽¹⁾。熱帯油（Tropical oils）には、通常熱帯地域で産生されるパーム油、パーム核油、ココナツ油が含まれ⁽²⁾、食品や石鹸、塗料などの非食品の材料として用いら

れている。熱帯油脂の栄養学的評価に関しては、パーム油は飽和脂肪酸に富んでいるが、脂肪酸組成から予期したほど総コレステロールやLDLコレステロールを上昇させないし、抗酸化剤を含んでおり、健康にとって有益であるという見解がある⁽³⁾。一方、ZhangとKestelootらは香港とシンガポールにおける死因を調査研究した結果、癌での死亡率は両国間で有為差はみられなかったが、虚血性心疾患による死亡率は、男では2.98倍、女では3.14倍、シンガポールが香港よりも高かったと報告している。彼等は、その原因としてシンガポールではココナツ油やパーム油の摂取が多いためであると推定している⁽⁴⁾。この様に、熱帯油脂の栄養学的評価は必ずしも一致していないが、食用油脂は生活習慣病における役割が大きいことから、本総説では、熱帯油脂の栄養生理学及び過剰摂取に伴う粥状硬化症と癌の2大生活習慣病との関わりにつ

*沖縄県西原町上原207

**沖縄県西原町千原一番地

***沖縄県西原町千原一番地

表 1. 熱帯油脂の脂肪酸組成

	Crude Malaysian palm oil	Palm kernel oil	Coconut oil
C 6:0	—	0.2	1.0
C 8:0	—	3.0	8.0
C10:0	—	4.0	6.0
C12:0	0.1	48.0	47.0
C14:0	1.0	16.0	18.0
C16:0	43.7	8.0	9.0
C16:1	0.1	—	—
C18:0	4.4	3.0	3.0
C18:1	39.9	15.4	6.0
18:2	10.3	2.4	2.0
C18:3	0.3	—	—
C20:0	0.3	0.1	—
SFA ^a	49.5	82.2	92.0
(SCFA) ^b	—	7.2	15.0
(MCFA) ^c	1.1	64.0	65.0
(LCFA) ^d	48.4	11.1	12.0
MUFA ^e	40.0	15.4	6.0
PUFA ^f	10.6	2.5	2.0

- ^a Saturated fatty acids.
- ^b Short chain SFA.
- ^c Medium chain SFA.
- ^d Long chain SFA.
- ^e Monounsaturated fatty acids.
- ^f Polyunsaturated fatty acids.

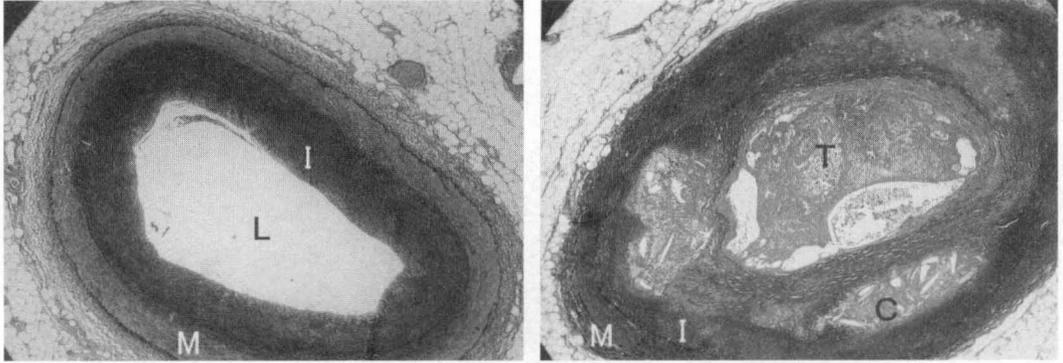
いて論じてみたい。

2. 熱帯油脂の脂肪酸組成, 物理化学的および栄養学的特徴

油脂は, 水に不溶性でトリグリセリドが主成分であり, 油 (oil) は常温で液体状であり固体油 (fat) は固形状と定義されている⁽⁵⁾。パーム油はオイルパームの果肉部から得られる固状油脂で, その脂肪酸組成は, パルミチン酸とオレイン酸が多く (表 1)⁽⁶⁾, オレインーリノール酸系油脂に分類されている。パーム油には, 肝臓のコレステロール産生に関与する HMG-CoA 還元酵素の機能を抑制するトコトリエノールが多量に含まれており⁽⁷⁾, さらにビタミンAの前駆物質であるカロチンやコレステロールやステロイドホルモンの前駆物質であるフィトステロールも豊富である⁽⁸⁾。Osim ら⁽⁹⁾ は, 新鮮なパーム油と熱で酸化させたパーム油のラットの基礎代謝に及ぼす影響を調べた実験で, 新鮮なパーム油の方が熱で酸化させたパーム油よりも体

にとって有効であると報告している。新鮮なパーム油は, 硫黄を含むアミノ酸の代謝改善⁽¹⁰⁾, 蛋白合成の効率化や性ホルモンの機能改善などの作用があることも報告されている⁽¹¹⁾。血栓症を引き起こす血小板の凝集は, 多価不飽和脂肪酸や魚油では抑制される⁽¹²⁾が, 飽和脂肪酸では亢進すると報告されている⁽¹³⁾。しかしながら, パーム油の血小板凝集に及ぼす影響に関しては, 抑制するという見解⁽¹⁴⁾と亢進させるという相反した見解⁽¹⁵⁾がある。パーム油の主な構成飽和脂肪酸であるパルミチン酸は, ミリスチン酸やラウリン酸よりも血清コレステロール上昇作用が弱いことが報告されている⁽¹⁶⁾。又, パーム油を構成する主なトリグリセリドの α の位置にパルミチン酸が存在しているために, 血清コレステロールの上昇作用がないと考えられている⁽¹⁷⁾, バターの様な動物性脂肪ではパルミチン酸が β 位に存在しているため高脂血症や粥状硬化惹起性があるとする報告もある⁽¹⁸⁾。

ココナツ油とパーム核油を構成する主な脂肪



図一：ヒト冠動脈の繊維細胞性内膜肥厚病変（左）と粥腫病変（右）
 左は内腔が広く，右は内腔がほぼ閉塞状態である。
 C:コレステリン結晶，L:内腔，I:内膜，M:中膜，T:血栓

酸はラウリン酸であり，この両者はラウリン系油脂に分類されている。ココナツ油を構成するその他の脂肪酸として，カプリル酸，カプリン酸，ミリスチン酸などの炭素鎖の短い飽和脂肪酸がある（表1）。パーム核油の脂肪酸組成（表1）は，ココナツ油よりもオレイン酸やリノール酸が若干多く，両者の特性は近似しているが，パーム核油にはオレイン酸が多いため，水素添加によって融点の異なる製品をつくれる利点がある⁶⁾。しかし，ココナツ油とパーム核油には飽和脂肪酸が多いため酸化しにくい，加水分解によって劣化しやすいという欠点もある。ココナツ油とパーム核油は安定した保存性，淡白な風味，乳脂に類似しているなどの特徴があるため，ビスケット，クッキーなどのコーティング，クリーム用油脂，マーガリンの材料として用いられている¹⁹⁾。ココナツ油やパーム核油から作られる中鎖トリグリセリド（MCT）の代謝については，梶本の詳細な総説²⁰⁾があるが，MCTはカプロン酸やカプリル酸を主成分としているため，腸管内で速やかに消化吸収され肝臓でも代謝されやすい。通常，経口摂取された脂肪は小腸内で水解され，小腸粘膜細胞に吸収され，小腸細胞内で再エステル化されてカイロミクロンに合成されるが，MCTは小腸の粘膜上皮細胞でカイロミクロンに合成されることがなく，門脈に直接吸収されることが知られている。

このような代謝特性を利用してMCTは，てんかん患者，嚢胞繊維症，腸の切除術後などの疾患や病態の治療に用いられている^{21, 22, 23)}。また，特殊な特発性新生児乳び胸水の患者にMCTミルクを経口投与すると，カイロミクロンを含む胸水が消失したとの報告もある²⁴⁾。

3. ヒトおよび動物モデルにおける粥状硬化症の特徴

動脈硬化症は動脈壁の硬化，肥厚，壁構造の改変が特徴である。人体の諸臓器は血管結合組織と実質細胞で構成されているから，どの臓器にも動脈硬化症はおこり，その臓器を構成する組織の壊死と臓器の機能不全を引き起こす可能性がある。心臓の筋肉を養っている冠動脈や脳を養っている脳動脈に動脈硬化症がおこると，心筋梗塞や脳梗塞になり，その障害の程度によって最悪の場合は死亡することは言うまでもない。動脈硬化症には，1) 粥状硬化症，2) メンケベルグ型の中膜石灰化症，3) 小細動脈硬化症の3種類があるが，脂質の過剰摂取によって起る動脈硬化症は，粥状硬化症である。粥状硬化症の成因学説には種々の学説が提唱されているが，脂質学説は，食餌性脂肪の過剰摂取や遺伝による高脂血症の役割を重視した重要な粥状硬化症の成因学説の一つである²⁵⁾。内膜の平滑筋細胞の増生による繊維細胞性内膜肥厚病変

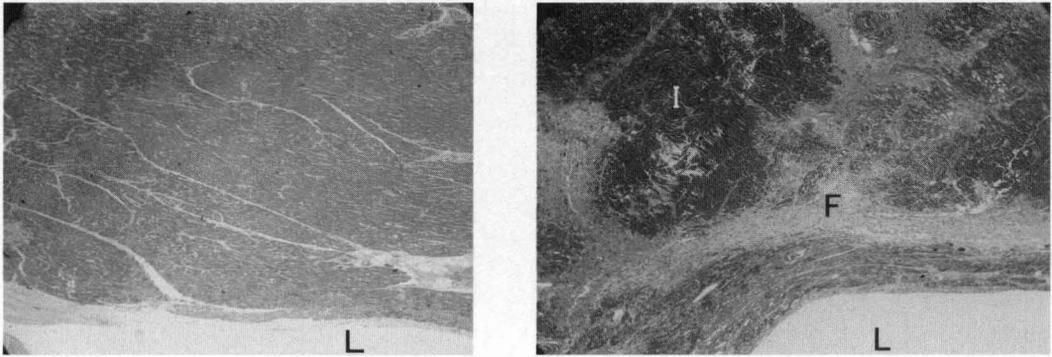


図-2：ヒト正常心筋組織（左）と心筋梗塞病変（右）
 右には繊維化と濃く染まった虚血性心筋病変がみられる。
 F:繊維化, I:虚血性心筋病変, L:心内腔

(図-1左)は、加齢によって生理的に起る病変である。もちろん例外はあるが、繊維細胞性内膜肥厚病変だけで血流が悪くなって狭心症を起こすことがあっても、通常は心筋梗塞までには至らない。粥腫病変は繊維細胞性内膜肥厚病変に脂肪を貪食した泡沫細胞が多数出現したり、細胞外に内膜細胞や泡沫細胞などの変性壊死による崩壊産物の沈着やコレステリン結晶が形成されている状態である。図-1(右)は、さらに血栓が形成され、血管内腔が閉塞して血液が流れなくなった状態で心筋梗塞を引き起こす。図-2(左)は、正常心筋組織を示している。図-2(右)には、古い心筋梗塞による繊維化と新しい心筋梗塞のために心臓の筋肉組織が赤く濃く染まっているが、冠動脈が血栓によって閉塞した結果、心筋組織が壊死を起こした状態を示している。粥状硬化症の動物モデルとして、多数の動物が用いられているが、著者らが用いてきたブタ、ニワトリ、ウズラについて若干紹介してみたい。ブタの心臓はヒトの心臓と近似しており、ビタミンDの単独投与だけでも、ヒトの冠状動脈の粥状硬化に類似した病変が作成できる⁽²⁶⁾。しかしながら、ブタは実験のためのスペースや実験食の摂取量が多量であるなどコストの問題がある。又、比較的よく用いられているラットは、コレステロールの投与によって高脂血症は惹起されても粥状硬化病変は作成し

にくいと言った問題点がある。ウズラは比較的小型で取り扱いが容易で、コレステロールの経口投与により高脂血症が惹起されやすいこと⁽²⁷⁾、さらに、大動脈壁に平滑筋細胞だけでなく脂質の貪食が旺盛な繊維芽細胞があり粥状硬化病変が惹起されやすいという特徴がある⁽²⁸⁾。これらの粥状硬化病変に見られる内膜細胞の増生と変性壊死、泡沫細胞形成、血栓形成などには、コレステロールや種々の血清成分が複雑に関与している。また、ヒトや実験動物の粥状硬化病変を特徴づける泡沫細胞は、単に脂肪を貪食し変性壊死になるだけではなく、PDGFなどの細胞増殖因子などを積極的に産生し、粥状硬化病変を進行させている^(29,30)。

4. ヒトおよび実験動物における熱帯油脂の粥状硬化惹起性

Hegstedら⁽³¹⁾は、36種類の実験食を用いてヒトにおける各種飽和脂肪酸の高脂血症誘発度を検討している。則ち、ミリスチン酸(C14:0)、パルミチン酸(C16:0)、ラウリン酸(C12:0)の順に高脂血症誘発作用が強く、ステアリン酸(C18:0)は、オレイン酸(C18:1)と同じく高脂血症誘発に対しては殆ど影響を及ぼさなかったと報告している。Maruzukiら⁽³²⁾は、飽和脂肪酸に富むパーム油もしくは、多価不飽和脂肪酸に富む大豆油を5週間、料理用油として用い

た際の思春期の学生の血清脂質の変化を観察した。パーム油摂取群で、アポA-IとアポBが上昇し、大豆油摂取群で血清トリグリセリドが上昇したが、血清総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロールの値については、両者間で差異は認められなかったと報告している。思春期の学生の血清脂質のデータを単純に大人に応用することはできないが、少なくとも思春期の学生におけるパーム油の経口摂取は血清脂質には悪影響を及ぼさないと報告している。又、Ngら⁽³³⁾は20才から34才までのマレーシア人ボランティアに、1) ココナツ油、パーム油、ココナツ油をそれぞれ5週間間隔で与えたグループ、2) ココナツ油、コーン油、ココナツ油をそれぞれ5週間間隔で与えたグループ、3) ココナツ油のみを15週間連続で与えたグループの3つの実験群を作成し、各実験群における血清脂質レベルを比較検討している。ココナツ油のみを摂取したグループでは、血清総コレステロール値が増加したが、LDL/HDL比は不変であった。一方、パーム油とコーン油を摂取したグループでは、総コレステロールが減少し、LDL/HDL比も減少したと報告している。パーム核油やココナツ油などの熱帯油脂はミリスチン酸よりもラウリン酸が豊富で、バターはミリスチン酸よりもパルミチン酸が豊富で、牛脂やラードはパルミチン酸とステアリン酸に富んでいるという特徴がある。Parkら⁽³⁴⁾は、総脂肪およびコレステロール量を成人男子の摂取量と近似した条件で、1) ラウリン酸とミリスチン酸に富む実験食、2) ミリスチン酸とパルミチン酸に富む実験食、3) パルミチン酸とステアリン酸に富む実験食を作成し、これらの飽和脂肪酸の健康な成人男子の血清脂質とリポタンパクパターン、血液中単核球における低比重リポタンパクの分解について検討している。各種の飽和脂肪酸のリポタンパク代謝に及ぼす影響には若干の差異があったが、血清総コレステロールとLDLコレステロールには有為差は認められなかったと報告している。ココナツ油は、ハードバター、

マーガリン、ショートニングなどの原料としても用いられていることは既に述べたが、バターは飽和脂肪酸が多く、少量ではあるがコレステロールを含んでいるため、飽和脂肪酸が少ないマーガリンが粥状硬化惹起性が少なく、食用にも好ましいと考えられ多量に消費される傾向にある。しかし、マーガリン製造過程で生ずるトランス酸の過剰摂取は心血管系の粥状硬化症性疾患に罹患しやすくなるとの報告もみられる⁽³⁵⁾。de Rossら⁽³⁶⁾は、パーム核油やココナツ油に多く含まれているラウリン酸に富む食事とトランス酸に富む食事を人に摂食させ、血清脂質やリポタンパクの変化を比較検討している。血清のLDL/HDL比は、ラウリン酸に富む食事を摂取した人よりもトランス酸に富む食事を摂取した人の方が高かったと報告している。さらに、彼等は飽和脂肪酸やトランス酸の摂取は控えるべきであるが、固形の脂肪が必要な食品を作る際に、トランス酸に富む油脂の代用としてラウリン酸に富む熱帯油脂を用いることがより賢明であると述べている。著者らはコレステロールを付加しない条件で、マーガリンとバターをそれぞれ20%含む飼料をブタに与えると、バター投与群の冠動脈に泡沫細胞を交える内膜肥厚が惹起された。マーガリンを投与したブタの冠動脈には、明らかにバターよりも軽度の内膜肥厚が出現するのみであった。しかしながら、マーガリンよりもトランス酸の含量が多かったコーティングファットを投与した群では、マーガリン投与群よりも血清コレステロール値も高く、内膜肥厚も高度であった⁽³⁷⁾。又、Cho⁽³⁸⁾は各種脂肪酸の冠動脈組織への取り込みをin vitroで比較検討して、リノール酸やエイラジジン酸はオレイン酸やパルミチン酸よりも冠動脈組織中のコレステロールエステル分画への取り込み率が低かったと報告している。このことからトランス酸はコレステロールエステルを作りにくいために、泡沫細胞ができにくい可能性が考えられる。著者らは、粥状硬化症の実験モデルとして種々の利点がある通常の市販日本ウズラ^(36, 40, 41)や粥状硬化易発症性

(LAP) ウズラ^(42, 43, 44)を用いて粥状硬化症の成因や種々の食用油脂の粥状硬化惹起性について検討してきた。表2は、ウズラを用いて粥状硬化惹起性について検討した種々の食用油脂を示している⁽⁴⁵⁾。各種の油脂を15%、コレステロールを2%の割合で混合して実験飼料を作成し、通常の市販日本ウズラに3か月間自由摂食させた。実験終了後、採取した血清と肝臓組織中のコレステロール、トリグリセリド、リン脂質を分析し、採取した上行部大動脈の内膜肥厚度を計測した。油脂の特徴を構成脂肪酸および動脈硬化惹起性と関連づけて把握するために、22個の変数を用

表2. 実験に使用した食餌脂肪

Corn (n=13)
Hydrogenated-Corn (n=10)
Soy (n=10)
Hydrogenated-Soy (n=10)
Rape (n=9)
Hydrogenated-Rape (n=8)
Safflower (n=9)
Olive (n=4)
Macadamia (n=9)
Coconut (n=5)
MCT (n=4)
Fish (n=9)
Hydrogenated-Fish (n=9)
MCT+Fish (n=5)
MCT+Hydrogenated-Fish (n=4)
Lard (n=8)
Myristic acid (n=6)
Palmitic acid (n=6)
Oleic acid (n=5)

表3. 主成分分析に採用した変数

Fatty acid components of dietary fat	Lipid components
C 8 : 0	Serum
C 10 : 0	Total cholesterol (TC)
C 12 : 0	Free cholesterol (FC)
C 14 : 0	% of esterified cholesterol (E%)
C 16 : 0	Triglyceride (TG)
C 16 : 1	Liver
C 18 : 0	Total cholesterol (TC)
C 18 : 1	Free cholesterol (FC)
trans-C 18 : 1	% of esterified cholesterol (E%)
C 18 : 2	Triglyceride (TG)
C 18 : 3 (α)	
C 20 : 4	
C 20 : 5	
C 22 : 6	

いて主成分分析⁽⁴⁶⁾を行なった(表3)。図-3から第一主成分と動脈硬化指数との間には、相関係数-0.71(危険率<0.01)の強い負の相関があることがわかる。図-4を見ると、血清脂質および肝臓脂質は、第一主成分に対して高い負の負荷量を持ち、動脈硬化を惹起する因子であることが分かる。さらに中鎖脂肪酸(C8:0, C10:0)と多価不飽和脂肪酸(C20:4, C20:5, C22:6)は高い正の負荷量を示し、動脈硬化発症に対して抑制的であった。図-5は実験に用いた油脂類の主成分得点を示しているが、オレイン酸含量の高いオリーブ油、マカデミア油では得点が低く、粥状硬化惹起が強いことを示

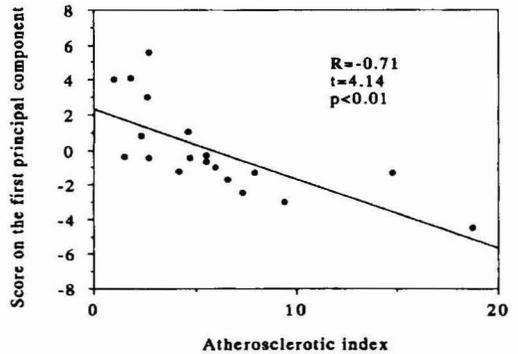


図-3: 第一主成分と動脈硬化指数との相関 (Ref. 45)

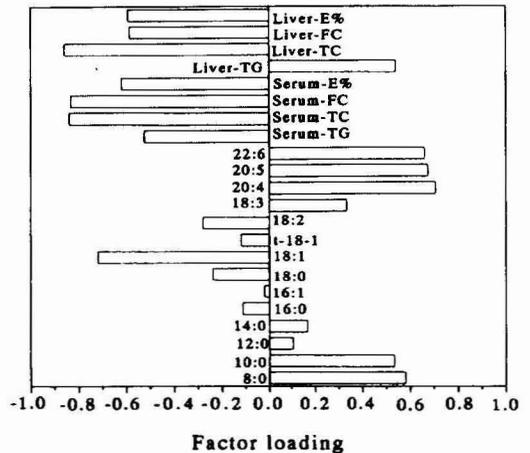
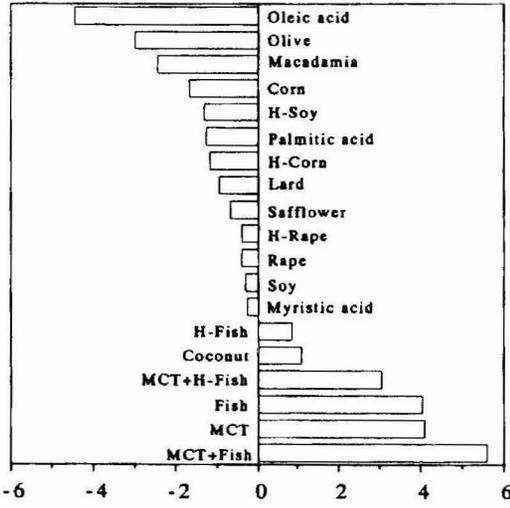


図-4: 第一主成分に対する各変数の因子負荷量

唆している。一方、多価不飽和脂肪酸に富む魚油や中鎖脂肪酸に富む MCT では得点が高く、粥状硬化惹起性が弱いことが示された。



First principal component scores

H-, Hydrogenated fats.

図-5：食餌脂肪の第一主成分得点 (Ref. 45)

5. 実験的発癌およびヒト癌の発生進展機序

腫瘍は身体を構成するあらゆる細胞から発生するが、特に悪性腫瘍は細胞増殖が自立的かつ無目的であり、個体を死に至らしめるという特徴がある。扁平上皮、腺上皮、移行上皮などの上皮に類似する悪性上皮性腫瘍を癌腫と呼び、骨細胞、脂肪細胞などの非上皮性細胞に類似する悪性非上皮性腫瘍を肉腫と呼んでいる。Berenblum⁽⁴⁷⁾ は、マウスの皮膚にベンゾピレンを塗った後にクロトン油を塗ると皮膚癌の発生が増強されるが、クロトン油を塗った後にベンゾピレンを塗ると癌の発生が増強されないことを見出し報告している。その後の数多くの研究によって、化学的皮膚癌にはイニシエーションとプロモーションの過程があるという発癌の2段階説が提唱されるに至った⁽⁴⁸⁾。イニシエーションの段階ではイニシエーターという変異原物質が、遺伝子を直接障害し遺伝情報の変異を惹起させ、プロモーションの段階では、プロモ-

ーターという物質が、核内の遺伝子に直接的に作用しないで、細胞表面のレセプター、細胞質や核内の蛋白などを介して遺伝子の発現を修飾すると考えられている⁽⁴⁹⁾。さらに、プロモーションの過程にはイニシエーションを受けた起始細胞が癌細胞に転化する conversion と癌細胞が増殖する propagation の段階があることが知られている⁽⁵⁰⁾。

ヒトの癌は内因的要因と外因的要因の相互作用によって、種々の遺伝子の変化が多段階的に蓄積して発生進展するとされており、1) 早期の変化 (initiation), 2) 良性腫瘍から悪性腫瘍への変化 (conversion), 3) 癌が浸潤あるいは転移能を獲得する過程 (Progression) に分けて考えられている。また癌の発生進展の分子生物学的機序としては、1) ゲノムの不安定性による種々の遺伝子の異常が蓄積しながら癌が多段階的に進行する過程 (Genetic pathway) と、2) 癌抑制遺伝子のプロモーター領域に存在する CpG 配列の豊富な領域のシトシンのメチル化が癌発生にかかわる過程 (Epigenetic pathway) などが考えられている⁽⁵¹⁾。図-6は、正常大腸粘膜 (左) と腺癌 (右) を示している。正常大腸粘膜では、粘液を有する蓋細胞が整然と並んで、規則正しい腺管構造を呈している。一方、大腸腺癌は、粘膜上皮の粘液がほとんど消失し、核は大小不同で、クロマチンが多いため濃くなっている。これらの癌細胞は、大小不同の不規則な腺管を形成している。大腸癌は遺伝子レベルで癌の発生機序がよく検討されている代表的癌の一つであるが、1) Vogelstein の Adenoma carcinoma sequence 説、2) De novo 発癌説、3) ミスマッチ修復機構の異常による発癌過程が知られている⁽⁵²⁾。図-7は Adenoma carcinoma sequence 説とミスマッチ修復説との相互関係を示している⁽⁵³⁾。Kinzler⁽⁵⁴⁾ らは、apc 遺伝子や Bcl2 遺伝子が 大腸癌 早期における細胞死に関与していると報告している。Gryfe⁽⁵⁵⁾ らは、大腸癌のプロモーション段階において、K-ras 遺伝子が関与していることを報告してい

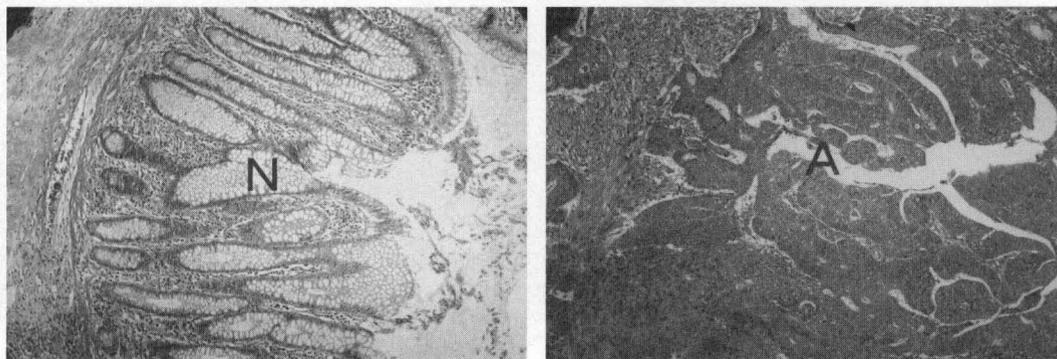


図-6：正常大腸粘膜（左）と大腸腺癌組織像（右）
A:不規則な管腔, N:豊富な粘液と核の規則的配列

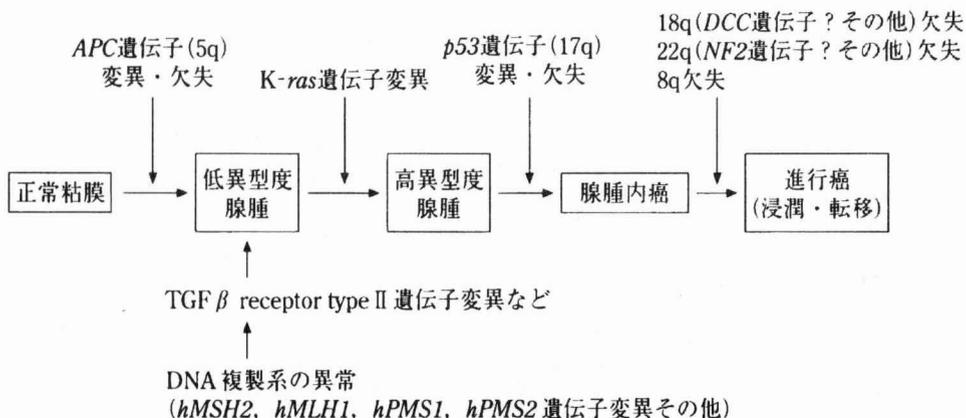


図-7：大腸Adenoma-carcinoma sequenceにおける遺伝子異常

る。さらに、大腸癌の発癌の最終段階には、DCC や p53 などの癌抑制遺伝子が関与していることが報告されている⁽⁵⁴⁾が、各種の組織によって癌の発癌進展機序も異なっている^(56, 57)。

6. ヒト癌および実験的発癌と熱帯油脂の関わり

発癌の外因の中でも多量の脂肪摂取は大腸癌、乳癌、子宮内膜癌、膵臓癌、前立腺癌などの悪性上皮性腫瘍（癌）の重要なプロモーターとなることが、疫学及び動物実験研究によって報告されている⁽¹⁾。高脂肪食は、アンドロゲンからエストロゲンへの変換をうながすことから、エストロゲンが関与する乳癌や子宮内膜癌の危険

因子となることは容易に想像される⁽⁵⁸⁾。癌の発生進展のどの段階で、どの分子を標的として脂質が関与してくるのか詳細な機序は明らかではないが、近年の分子生物学の進歩とともに、遺伝子レベルでの研究が活発に行なわれてきている。Jiang ら⁽⁵⁹⁾は、人の培養癌細胞を用いた *in vitro* の実験系で、N-6の多価不飽和脂肪酸の一つであるγリノレン酸は癌の転移抑制遺伝子である nm-23 遺伝子の発現を促進することによって、腫瘍の転移を抑制する可能性があることを報告している。又、数種類のヒトの悪性腫瘍には、HTLV-1, EBV, パピローマウイルスなどのウイルスが関与することが明らかになってきているが、パピローマウイルスは、RB⁽⁶⁰⁾ や p53⁽⁶¹⁾

などの癌抑制遺伝子を不活化することが報告されている。又、ヒトパピローマウイルス16のトランスジェニックマウスモデルを用いて、皮膚癌と子宮癌の発生に及ぼす n-6 脂肪酸のリノール酸の影響についての研究によると、ヒトパピローマウイルス遺伝子の発現とリノール酸は皮膚癌の発生を促進することが報告されている⁽⁵⁸⁾。

大腸癌のイニシエーターは明らかではないが、プロモーターとしては、1) 高脂肪食の過剰摂取^(62, 63), 2) 2次胆汁酸の過剰分泌^(64, 65), 3) 食物繊維の摂取不足⁽⁶⁶⁾など、脂質との関わりが重要であると考えられている。Reddy^(62, 67)は、コーン油、牛脂、サフラワー油、ラードは大腸癌の発生を促進するが、オリーブ油、ココナツ油、魚油は大腸癌の発生を促進しなかったと報告し、高脂肪食は2次胆汁酸の産生亢進を介して大腸癌の発生進展に対して促進作用を有していると推定している。一方、魚油やトランス酸に大腸癌の発生進展に促進効果がないことは、粘膜のオルニチン脱炭酸酵素活性、2次胆汁酸、プロスタグランジン合成への影響を介していると報告している。Plk3活性が上昇すると、Cdc25Cの不活化によってG2/Mの移行期において細胞周期が停止することが知られている⁽⁶⁸⁾。Daiら⁽⁶⁹⁾は、アゾキシメタン(AOM)によって誘発された大腸癌が、低脂肪や魚油の投与よりもコーン油の投与によって腫瘍の発生が促進され、Plk3活性が低下していることを見出している。Zhangら⁽⁷⁰⁾は、トランスジェニックマウスに、牛脂、バター、ラード、コーン油で作成した高脂肪食を投与して、大腸と小腸での各種脂質の変異原性を調べたが、調理されていない脂質には変異原性はないこと、すなわちイニシエーターではないと報告している。諸般の事情⁽⁷¹⁾のためか、他の油脂に比較して熱帯油脂と発癌に関する研究報告は乏しい様であるが、本総説の主題である熱帯油脂と大腸癌および乳癌との関わりについての研究報告について概観してみたい。Chenら⁽¹⁾は、中鎖脂肪酸を主としたトリ

グリセリドに富むココナツ油、モノ不飽和脂肪酸に富むオリーブ油、n-3多価不飽和脂肪酸に富む魚油は、大腸癌のプロモーター作用がないと報告している。Quilliotら⁽⁷²⁾は、大腸癌の発癌剤としてメチルニトロソウレアを用いて、8%もしくは24%の水素添加ココナツ油と1日24mgのフィトステロールを組み合わせさせてラットに摂食させ、糞便中のステロールの排出について検討している。水素添加ココナツ油は、大腸腫瘍の発生率を促進させたが、フィトステロールは、腫瘍の発生頻度には影響を与えなかったと報告している。さらに、フィトステロールはコプロスタノールとコレステロールの排出を亢進させたが、腸内細菌の活性に悪影響を及ぼす可能性があるため、大量のフィトステロール摂取には注意が必要であると警告している。プロテインキナーゼC(PKC)は、細胞増殖や細胞死における重要な役割をもっている酵素の一つである^(73, 74)。高脂肪食は、腸管腔内のジアシルグリセロール(DAG)や胆汁酸の濃度を上げることによって、PKCの活性を亢進させるとの報告もある⁽⁷⁵⁾。Pajariら⁽⁷⁶⁾は、ラットを用いて、10%と43%のレベルのバターとココナツ油を4週間摂食させた実験群、10%のサフラワー油を摂食させた実験群で大腸組織におけるPKCの活性について比較検討している。彼等は飽和脂肪酸を摂食させた実験群において、フォスファチジルコリンの脂肪酸組成とPKC活性との間に相関を見出している。すなわち、PKC活性は

14:0と18:0の飽和脂肪酸との間に相関を見出したが、18:2n-6, 20:4n-6, 16:1n-7の不飽和脂肪酸の間には相関を認めなかったとしている。癌の発生進展の重要な防御機構である免疫系の機能は、脂肪酸によって修飾されることも良く知られている⁽⁷⁷⁾。免疫機能の変容の機序については、1) 膜リン脂質の修飾による膜流動性の変化⁽⁷⁸⁾, 2) 細胞毒としての過酸化脂質の産生⁽⁷⁹⁾, 3) 炎症関連物質に関連するエイコサノイド産生などが報告されている⁽⁸⁰⁾。Puertollanoら⁽⁸¹⁾は、

マウスに20%のオリーブ油、魚油、水素添加ココナツ油をそれぞれ4週間投与し、マウス悪性リンパ腫移植後の生存率、ナチュラルキラー細胞活性、酸化脂質を検討している。担癌マウスの生存率やナチュラルキラー細胞活性は、オリーブ油や水素添加ココナツ油を投与したマウスでは対象群との差異はなかったが、魚油を投与したマウスでは低下したと報告している。Krausら⁽⁸²⁾は、1, 2-dimethylhydrazine (DMH) 誘発ラット大腸腫瘍モデルを用いて、20%のサフラワー油とココナツ油、1%のコレステロール、0.3%の胆汁酸を組み合わせて作成した実験食を摂食させ、T細胞の分裂能とナチュラルキラー細胞活性の変化について検討している。フィトヘモアグルチニン (PHA) に対するT細胞の反応は、サフラワー油投与群で抑制されていたが、ナチュラルキラー細胞活性は、サフラワー油、ココナツ油では、コレステロールの有無に関わらず、差異が認められなかったと報告している。

高脂肪食を実験動物に与えると乳癌の発生が促進されることや、高脂肪食を摂取する国では乳癌の発生率や死亡率が高いとの報告がある⁽⁸³⁾。一方では、成人期の脂肪摂取量と乳癌の罹患率との間には相関はないが、乳腺の良性疾患の既往歴がない婦人では、不飽和脂肪酸、特にオレイン酸の総摂取量と乳癌罹患率に相関があるとの報告もある⁽⁸⁴⁾。MMTV/v-Ha-ras トランスジェニックマウスに、コーン油を0%、5%、25%のカロリーになる様に調整した実験食を与えたところ、高カロリー実験食投与群で乳腺腫瘍の発生率や腫瘍でのRas mRNAの発現が最も高く、ras遺伝子のメチル化が低く、アポリポタンパクEのmRNAが発現するなどの特徴がみられたとの研究報告がある⁽⁸⁵⁾。HopkinsとCarrollら⁽⁸⁶⁾は、20%の牛脂もしくはココナツ油だけを混合して作成した実験食、3%のヒマワリの種子油と17%の牛脂もしくはココナツ油を混合した実験食、20%のヒマワリの種子油だけを混合した実験食のDMBAによって惹起されるラッ

ト乳癌の発生に及ぼす影響を検討している。乳癌の発生率は、3%のヒマワリの種子油と17%の牛脂もしくはココナツ油を混合した実験食投与群と20%のヒマワリの種子油だけを混合した実験食の方が、牛脂もしくはココナツ油だけを混合した実験食投与群よりも高率であった。彼等は、ある程度が多価不飽和脂肪酸と高脂肪食が乳癌の発生の促進因子になると推論している。Craig-Schmidtら⁽⁸⁷⁾は、20%の脂質を含む実験食の内、18%をリノール酸に富むコーン油、n-3脂肪酸に富みリノール酸に乏しいメンハーデン魚油、飽和脂肪酸に富みリノール酸とn-3脂肪酸にも乏しいココナツ油のいずれかで置き換えた3種類の実験食を作成し、DMBA誘発マウス乳癌の発生頻度に及ぼす影響を検討している。乳癌の発生頻度は、コーン油を摂食させた実験群で最も高く、メンハーデン油もしくはココナツ油を摂食した実験群では共に低頻度であった。彼等はマウス乳癌の発生には実験食中のリノール酸の含量の違いが重要であると結論している。Sundram⁽⁸⁸⁾らは、DMBAの経口的に投与して惹起されるラットの乳癌モデルで、コーン油、ダイズ油、パーム油などの乳癌発生に及ぼす影響を検討している。彼等が用いたパーム油の脂肪酸の50%は飽和脂肪酸であり、その中の40%はパルミチン酸、4%はステアリン酸であった。一方、残り50%の不飽和脂肪酸の内、43%はオレイン酸で11%はリノール酸であった。パーム油は乳癌の発生頻度に影響を及ぼさなかったが、その理由として、1) 必須脂肪酸であるリノール酸には、乳癌発生のプロモーション作用があるとされているが、そのリノール酸がパーム油には少ないこと、2) パーム油のトリグリセリドの分子構造が特異であること、3) パーム油には、抗癌作用を有するとされているトコフェロール、トコトリエノール、カロテインなどの成分が豊富にふくまれているためと推論している^(89, 90)。Nesaretnam⁽⁹¹⁾らは、パーム油のトコトリエノール分画のヒト乳癌培養細胞に及ぼす影響を調べている。エストロゲンが無い状態

では、低濃度のトコトリエノールはヒト乳癌細胞の増生を刺激したが、高濃度のトコトリエノールは、エストロゲンの有無に関わらず、ヒト乳癌培養細胞の増生を抑制する現象を見い出している。さらに、トコトリエノールは、エストロゲンの未熟なマウスの子宮に対する成熟促進作用に対して拮抗作用を示さなかったことから、トコトリエノールはエストロゲンと関係なくヒト乳癌培養細胞の増生を直接抑制するであろうと推定されている。

以上、熱帯油脂は飽和脂肪酸を主とする特異な植物油であり、その機能は複雑である。“植物性不飽和脂肪酸は動物性飽和脂肪酸よりも健康によい”と単純に割り切れないことが理解される。Klurfeld⁽⁵⁷⁾、通常パーム油、パーム油、ココナツ油を熱帯油脂としているが、熱帯油脂は American Soybean Association (ASA) がパーム油と大豆油との貿易戦争のために作った用語であって、熱帯油脂の定義は何ら科学的根拠はないとしている。又、熱帯油脂は飽和脂肪酸に富んでいるために、健康に悪い仲間の油脂として扱われて来た傾向があるが、燃焼効率のいい脂肪酸が多いこと、抗酸化剤などの有効な成分が豊富であること、熱帯油脂を重要なカロリー源としている地域でも虚血性心疾患が少ないなど、熱帯油脂の食用油脂としての有益性を強調した報告もある⁽⁹²⁾。又、Chandrasekharan⁽³⁾ は、すべての飽和脂肪酸が健康にとって悪い訳ではなく、食餌性脂肪の健康に及ぼす影響は、遺伝、運動量、食餌の成分組成などの因子の総和であるから、ライフスタイルに合わせて様々の栄養をバランスよくとることが重要であると述べている。従って、熱帯油脂の栄養学的有益性を客観的かつ科学的に評価する必要があるよう思われる。

References

- 1) Cohen, L. A.: Lipids in cancer: An introduction. *Lipids*. 27: 791-797 (1992).
- 2) Council on Scientific Affairs: Saturated fatty acids in vegetable oils. *JAMA*. 263: 693-695 (1990).
- 3) Chandrasekharan, N.: Changing concepts in lipid nutrition in health and disease. *Med J Malaysia*. 54: 408-427 (1999).
- 4) Zhang, J. and Kesteloot, H.: Differences in all-cause, cardiovascular and cancer mortality between Hong Kong and Singapore: role of nutrition. *Eur J epidemiol*. 17: 469-477 (2001).
- 5) 人間の栄養における食用油脂の役割. FAO/WHO 合同専門家委員会報告. 金田 尚 監訳. 医歯薬出版株式会社. p3, 1981
- 6) Elson, C.E.: Tropical oils: Nutritional and scientific issues. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 31: 79-102 (1992).
- 7) Cottrell, R.C.: Introduction: nutritional aspects of palm oil. *Am J Clin Nutr*. 53: 989S-1009S (1991).
- 8) Ebong, P.E., Owu, D.U., and Isong, E.U.: Influence of palm oil (*Elaeis guineensis*) on health. *Plant Foods Hum Nutr*. 53: 209-222 (1999).
- 9) Osim, E.E., Owu, D.U., Isong, E.U., and Umoh, I.B.: Influence of chronic consumption of thermoxidized and fresh palm oil diets on basal metabolic rate, body weight, and morphology of tissues in rats. *Discov Innov*. 6: 389-396 (1994).
- 10) Umoch, I.B., Ayalogu, E.O., and Oke, O.L.: Effects of different levels of palm oil and sulfar in cassava-based diets. *Food Chem*. 10: 83-95 (1983).
- 11) Isong, E.U., Ebong, P.E., Ifon, E.T., Umoh, I.B., and Eka, O.Y.: Thermoxidized palm oil induces reproductive toxicity in healthy and malnourished rats. *Plant Foods Hum Nutr*. 51: 159-166 (1997).
- 12) Harker, L.A., Lelly, A.B., Hanson, S.R., Krupski, W., Bass, A., Osterud, B., and

- Fitzgerald, G.A.: Interruption of vascular thrombus formation and vascular lesion formation by dietary n-3 fatty acids in fish oil in non human primates. *Circulation*. 87: 1017-1029 (1993).
- 13) Lowe, G.D., Johnson, R.V., Drunnond, M.M., Forbes, C.D., and Prentice, O.R.: Induction of circulating platelet aggregation in healthy subjects by a saturated fat meal. *Thromb Res* 16: 565-568 (1979).
- 14) Rand, M.L., Hennisen, A.H.M., Hornstar, G.: Effects of dietary palm oil on arterial thrombosis, platelets response and platelete membrane fluidity in rats. *Lipids*. 23: 1019-1023 (1988).
- 15) Osim, E.E., Owu, D., Isong, E., and Umoh, I.B.: Influence of chronic consumption of thermoxidized palm oil diet on platelets aggregation in the rat. *Discov Innov*. 4: 83-87 (1992).
- 16) Sundram, K.: Dietary palmitic acid results in lower serum cholesterol than does a lauric-myristic acid combination in normolipidemic humans. *Am J Clin Nutr*. 54: 841-846 (1994).
- 17) Small, D.M.: The effect of glyceride structure on absorption and metabolism. *Ann Rev Nutr*. 11: 413-434 (1991).
- 18) Ng, T.K.W.: What food for the heart? *World Health Forum*. 18: 196-198 (1997).
- 19) 新谷勳. 食品油脂の科学. 幸書房. 1989年10月20日
- 20) 梶本五郎: 食用油脂の栄養に関する最近の話題. *油化学* 30: 10-19 (1981).
- 21) Clark, J.B.J and House, F.M.: Medium-chain triglyceride oil ketogenic diets in the treatment of child food epilepsy. *J Hum Nutr*. 32: 111-116 (1978).
- 22) Huttenlocker, P.R., Wilbourn, A.J., and Signore, J.M.: Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 21: 1097-1103 (1971).
- 23) Sobrado, J., Moldawer, L.L., Pomposelli, J.J., Masciol, E.A., Babayan V.K., Bistran, B.R., and Blackburn, G.L.: Lipid emulsions and reticuloendothelial system function in healthy and burned guinea pigs. *Am J Clin Nutr*. 42: 855-863 (1985).
- 24) 清島 満, 渡辺 宏雄, 山口 清次, 折居 忠夫, 鳥沢 英紀, 武藤 康敏, 野間 昭夫: 特発性新生児乳び胸水のMCTミルク投与によるアポ蛋白の変動. *動脈硬化* 16: 17-21 (1988).
- 25) 戸田隆義編著. 粥状硬化症学序説 アトムス 1998年1月10日.
- 26) Toda, T., Leszynski, D.E., and Kummerow, F.A.: The role of 25-hydroxy-vitamin D3 in the induction of atherosclerosis in swine and rabbit by hypervitaminosis D. *Acta Pathol Jpn*. 33: 37-44 (1983).
- 27) Oku, H., Ishikawa, M., Nagata, J., Toda, T., and Chinen, I.: Lipoprotein and apolipoprotein profile of Japanese quail. *Biochem Biophys Acta*. 1162: 22-28 (1993).
- 28) Inoue, Y., Toda, T., Igawa, T., Tani, T., and Kimura, Y.: The response of serum and hepatic lipids and the aortic wall to different levels of dietary cholesterol: A comparative study between hyperlipidemia- and atherosclerosis-prone quail and commercially available quail. *Tohoku J Exp Med*. 175: 1-13 (1995).
- 29) 玉元徹, 戸田隆義, 島尻正平, 喜友名正也, 新垣宣貞, 中嶋安嗣, 武居洋: ヒト冠動脈硬化病変における PDGF-A 鎖, -B 鎖およびレセプターの発現-免疫組織化学および in situ hybridization 法による検討. *臨床病理* 42: 971-976 (1994).
- 30) Toda, T., Tamamoto, T., Sadi, A.M., Kiyuna, M., Nakashima, Y., and Inoue, Y.: Expression of platelet-derived growth factor and c-myc in

- cholesterol-fed chickens: immunohistochemical and in situ hybridization study. *Virchows Archiv.* 425: 55-61 (1994).
- 31) Hegsted, D.M., McGandy, R.B., Myers, M.L., and Stare, F.J.: Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr.* 17: 281-295 (1965).
- 32) Maruzuki, A. M., Arshad, F., Razak, T.A., and Jaarin, K.: Influence of dietary fat on plasma lipid profiles of Malaysian adolescents. *Am J Clin Nutr.* 53: 1010S-1014S (1991).
- 33) Ng, T.K.W., Hassan, K., Lim, J.B., Lye, M.S., Ishak R.: Nonhypercholesterolemic effects of a palm-oil diet in Malaysian volunteers. *Am J Clin Nutr.* 53: 1015S-20S (1991).
- 34) Park, S., Snook, J.T., Bricker, L., Morroco, M., Voorhis, R.V., Stasny, E., Park, S., and Lee, M. -S.: Relative effects of high saturated fatty acid level in meat, dairy products, and tropical oils on serum lipoproteins and low-density lipoprotein degradation by mononuclear cells in healthy males. *Metabolism.* 45: 550-558 (1996).
- 35) Willett, W.C., Stampfer, W. J., Manson, J.E., Colditz, G A., Speizer, F. E., Ross, M. B., Sampson, L. A., and Hennekens, C. H.: Intake of trans-fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet.* 341: 581-585 (1993).
- 36) de Roos, N. M., Schouten, E. G., and Katan, M. B.: Consumption of a solid fat rich in lauric acid results in a more favorable serum lipid profile in healthy men and women than consumption of a solid fat rich in trans-fatty acids. *J Nutr.* 131: 242-245 (2001)
- 37) 菅又 昌雄, 戸田隆義, 長嶺 勝, 中嶋 安嗣, 武居 洋, F.A.Kummerow: マーガリン・バターのブタ冠動脈に及ぼす影響. 動脈硬化 15: 649-654 (1987).
- 38) Cho, B.H.S.: Lipid composition and cholesterol esterifying activity in microsomal preparations of porcine coronary arteries and heart tissue. *Biochem Med.* 29: 64-73 (1983).
- 39) Toda, T., Fukuda, N., Sugano, M.: Morphological evaluation of the atherogenicity of corn oil, hydrogenated corn oil, and butter fat in quail. *J Nutr Sci Vitaminol.* 34: 615-626 (1988).
- 40) Toda, T. and Oku, H.: Effect of medium-chain fatty acids on cholesterolemia and atherosclerosis in Japanese quail. *Nutr Res.* 15: 99-113 (1995).
- 41) Oku, H., Toda, T., Nagata, J., Ishikawa, M., Neyazaki, K., Shinjyo, C., and Chinen, I.: Apolipoprotein A-1 of Japanese quail; cDNA sequence and modulation of tissue expression by cholesterol feeding. *Biosci Biotech Biochem.* 61: 286-290 (1997).
- 42) Nagata, J., Oku, H., Toda, T., and Chinen, I.: Effect of dietary cholesterol on the activities of key enzymes of cholesterol metabolism in hyperlipidemia and atherosclerosis-prone Japanese quail. *J Nutr Sci Vitaminol.* 42: 287-300 (1996).
- 43) Iwasaki, H., Oku, H., Toda, T., Nasu, T., Miyagi, T., and Chinen, I.: The major low molecular weight apolipoprotein from normal and hyperlipidemia atherosclerosis-prone (LAP) quail. *Biochim Biophys Acta.* 1483: 316-324 (1999).
- 44) Iwasaki, I., Oku, H., Toda, T., Nasu, T., Miyagi, T., and Chinen, I.: Increased cholesterol absorption by hyperlipidemia and atherosclerosis prone (LAP) Japanese quail. *J Nutr Sci Vitaminol.* 46: 235-239 (2000).
- 45) 戸田隆義, 福田亘博, 屋宏典, 寺田京子, 永田純一, 和田浩二, 知念功: 食用油脂の

- ウズラ粥状動脈硬化惹起性の主成分分析法による評価. 日本栄養食糧学会誌 47: 401-405, 1994.
- 46) 奥村晴彦: パソコンによるデータ解析入門, 76 (1989). 技術評論社 (東京).
- 47) Berenblum, I.: The cocarcinogenic action of croton resin. *Cancer Res.* 1: 44-48 (1941).
- 48) Van Duure, B.L., Sivak, A., Katz, C., Seiden, I., and Melchionne, S.: The effect of aging and interval between primary and secondary treatment in two-stage carcinogenesis on mouse skin. *Cancer Res.* 35: 502-505 (1975).
- 49) Pito, H.C. and Sirica, A.E.: The stage of initiation and promotion in hepatocarcinogenesis. *Biochem Biophys Acta.* 605: 191-215 (1980).
- 50) 北川知行: 肝発癌とプロモーション. 代謝 (臨時増刊号' 82) 19: 41-51 (1982).
- 51) 吉田幸成, 伊東文生, 今井浩三. 胃癌に対する遺伝子診断/遺伝子治療の可能性. 内科 85: 325-328 (2000).
- 52) 谷内昭, 垣内英樹, 伊東文生, 今井浩三: 早期がんの遺伝子診断. 臨床と研究 72: 1137-1139 (1995).
- 53) 富田尚裕, 大西直, 川端雄一, 森田哲史, 八幡暁直, 加納寿之, 天野正弘, 伊沢光, 辻江正樹, 宮崎道彦, 関本貢嗣, 門田守人: 大腸ポリープの遺伝子解析. 臨床消化器内科 12: 743-750 (1997).
- 54) Kinzler, K.W. and Vogelstein, B.: Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell.* 18: 159-170 (1996).
- 55) Gryfe, R., Swallow, C., Bapat, B., Redston, M., Gallinger, S., and Couture, J.: Molecular biology of colorectal cancer. *Curr Probl Cancer.* 21: 233-300 (1997).
- 56) 富田秀司, 武藤良弘, 草野敏臣, 戸田隆義: ヒト悪性腫瘍におけるゲノムの不安定性と遺伝子変異. 臨床病理 47: 20-26 (1999).
- 57) Toda, T., Oku, H., Khaskhely, N. M., Moromizato, H., Ono, I., Murata, T.: Analysis of microsatellite instability and loss of heterozygosity in uterine endometrial adenocarcinoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 126: 120-127 (2001).
- 58) Qi, M., Chen, D., Liu, K., and Auburn, K.J.: n-6 polyunsaturated fatty acids increase skin but not cervical cancer in human papilloma virus 16 transgenic mice. *Cancer Res.* 62: 433-436 (2002).
- 59) Jiang, W.G., Hiscox, S., Bryce, R.P., Horrobin, D.F., and Mansel, R.E.: The effect of n-6 polyunsaturated fatty acids on the expression of nm-23 in human cancer cells. *Br J Cancer.* 77: 731-738 (1998).
- 60) Munger, K., Wernes, B.A., Dyson, N., Phelps, W.C., Harlow, E., Goh, S.H., Hew, N.F., Norhanom, A.W., and Yadav, M.: Inhibition of tumor promotion by various palm-oil tocotrienols. *Int J Cancer.* 57: 529-531 (1994).
- 61) Werness, B.A., Levine, A.J., and Howley, P.M.: Association of human papilloma virus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science (Washington DC).* 248: 76-79 (1999).
- 62) Reddy, B.S.: Dietary fat and colon cancer: animal model studies. *Lipids.* 27: 441-447 (1992).
- 63) Potter, J.D., Slattery, M.L., Bostic, R.M., and Gastrup, S.M.: Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev.* 15: 499-545 (1993).
- 64) Magnuson, B.A., Carr, I., and Bird, R.P.: Ability of aberrant crypt foci characteristics to predict colonic tumor incidence in rats fed cholic acid. *Cancer Res.* 19: 4499-4504 (1993).
- 65) Bajjal, P.K., Fitzpatrick, D.W., and Bird, R.P.: Comparative effects of secondary bile acids, deoxycholic and lithocholic acids, on aberrant crypt foci growth in postinitiation phases

- of colon carcinogenesis. *Nutr Cancer*. 31: 81-89 (1998).
- 66) Burkitt, D..P.: Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer*. 28: 3-13 (1971).
- 67) Reddy, B.S.:Dietary fat and colon cancer: animal models. *Prev Med*. 16: 460-467 (1987).
- 68) Quyang, B., Li, W., Pan, H., Meadows, J., Hoffmann, I., and Dai, W.: The physical association and phosphorylation of Cdc25C protein phosphatase by Prk. *Oncogene*. 18: 6029-6036 (1999).
- 69) Dai, W., Liu, T., Wang, Q., Rao, C., and Reddy, B.:Down-regulation of PLK3 gene expression by types and amount of dietary fat in rat colon tumors. *Int J Oncol*. 20: 121-126 (2002).
- 70) Zhang, X.B., Tao, K., Urlando, C., Shaver-Walker, P., and Heddle, J.A.: Mutagenicity of high fat diets in the colon and small intestine of transgenic mice. *Mutagenesis*. 11: 43-48 (1996).
- 71) Klurfeld, D.M.: Guest editorial: Tropical oil turmoil. *J Am Coll Nutr*. 10: 575-576 (1991).
- 72) Quilliot, D., Boman, F., Creton, C., Pelletier, X., Floquet, J., and Debry, G.: Phytosterols have an unfavorable effect on bacterial activity and no evident protective effect on colon carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev*. 10: 237-243 (2001).
- 73) Nishizuka, Y.: The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumor promotion. *Nature*. 308: 693-698 (1984).
- 74) Livneh, E. and Fishman, D.D.: Linking protein kinase C to cell-cycle control. *Eur J Biochem*. 248: 1-9 (1997).
- 75) Huang, X.P., Fan, X.T., Desjeux, J.F., and Castagna, M.: Bile acids, non-phorbol-ester-type tumor promoters, stimulates the phosphorylation of protein kinase C substrate in human platelets and colon cell line HT29. *Int J Cancer*. 52: 444-450 (1992).
- 76) Pajari, A.-M. and Marja, M.: Phospholipid fatty acid composition and protein kinase C activity in the large intestine of rats fed on butter and coconut-oil diets. *Br J Nutr*. 82: 411-418 (1999).
- 77) Calder, P.C.: Dietary fatty acids and the immune system. *Lipids*. 34: S137-S140 (1999).
- 78) Yaqoob, P., Newsholme, E.A., and Calder, P.C.: Influence of cell culture conditions on diet-induced changes in lymphocyte fatty acid composition. *Biochim Biophys Acta*. 1255: 333-340 (1995).
- 79) Allard, J.P., Kurian, R., Aghdassi, E., Muggli, R., and Royall, D.: Lipid peroxidation during n-3 fatty acid and vitamin E supplementation in human. *Lipids*. 32: 535-541 (1997).
- 80) Goodwin, J. and Ceuppens, J.: The regulation of immune response by prostaglandins. *Clin Immunol*. 3: 295-308 (1983).
- 81) Puertollano, M.A, Algarra, I., Ortega, E., De Pablo, M.A., and De Cienfuegos, M.A.: Loss of natural killer cell activity after murine tumor transplantation appears as a consequence of dietary lipid administration. *Anticancer Res*.: 21: 2697-2702 (2001).
- 82) Kraus, L.J., Williams, R.M., Murphy, K., and Broitman, S.A.: T-cell mitogenesis and natural killer cell activity in colonic tumor-bearing and nontumor-bearing rats fed diets high in lipid with and without cholesterol. *Nutr Cancer*. 9: 159-170 (1987).
- 83) Carroll, K.K.: Dietary fat and breast cancer. *Lipids*. 27: 793-797 (1992).
- 84) Velie, E., Kullendorff, M., Schairer, C., Block, G., and Albanes, D.: Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer in postmenopausal women: a prospective cohort study. *J Natl Cancer*

- Inst. 92: 833-839 (2000).
- 85) DeWille, J.W., Waddell, K., Steinmeyer, C., and Farmer, S.J.: Dietary fat promotes mammary tumorigenesis in MMTV/v-Ha-ras transgenic mice. *Cancer Lett.* 69: 59-66 (1993).
- 86) Hopkins, G.L. and Carrol, K.K.: Relationship between amount and type of dietary fat in promotion of mammary carcinogenesis induced by 7, 12-dimethylbenz (a)anthracene. *J Natl Cancer Inst.* 4: 1009-1012 (1979).
- 87) Craig-Schmidt, M., White, M.T., Teer, P., Johnson, J., and Lane, H.W.: Menhaden, coconut and corn oils and mammary tumor incidence in BALB/c virgin female mice treated with DMBA. *Nutr Cancer* 20: 99-106 (1993).
- 88) Sundram, K., Khor, H.T., Ong, A.S.H., and Pathmanthan, R.: Effect of dietary palm oils on mammary carcinogenesis in female rats induced by 7,12-dimethylbenz (a)anthracene. *Cancer Res.* 49: 1447-1451 (1989).
- 89) Goh, S.H., Hew, N.F., Norhsnom, A.W., and Yadav, M.: Inhibition of tumour promotion by various palm-oil tocotrienols. *Int. J. Cancer.* 57: 529-531 (1994).
- 90) Gapor, A.B., Ong, A.S.H., Kato, A., Watanabe, H., and Kawada, T.: Antioxidant activities of palm vitamin E with special reference to tocotrienols. *Elaies, The Int J Oil Palm Res Dev.* 1: 63-67 (1989).
- 91) Nesaretnam, K., Dorasamy, S., and Darbre, P.D.: Tocotrienols inhibit growth of ZR-75-1 breast cancer cells. *Int J Food Sci Nutr.* 51: S95-S103 (2000).
- 92) Kesteloot, H., Oviasu, V.O., Obasohan, A.O., Olamu, A., Cobbaert, C., and Lissens, W.: Serum lipid and apolipoprotein levels in a Nigerian population sample. *Atherosclerosis.* 78: 33-38 (1989).