

**特集 2** うつ病や認知症予防を食生活や環境から考える**1. オメガ 3 系脂肪酸からうつ病・不安にアプローチする**松岡 豊<sup>1,2)</sup>

**抄録：**多国間のうつ病と魚消費量の関連を検討した生態学的研究をきっかけに、オメガ 3 系脂肪酸のうつ病に対する影響を検討するコホート研究やうつ病に対するオメガ 3 系脂肪酸の治療効果を検討する臨床試験が行われてきた。メタアナリシスにより、魚食およびオメガ 3 系脂肪酸の摂取がうつ病予防に有効であること、特にエイコサペンタエン酸が大うつ病者の治療に有効であることが確認されている。メカニズムに関しては結論が出ていないが、オメガ 3 系脂肪酸による抗炎症効果が示唆されている。最近発表されたオメガ 3 系脂肪酸の抗不安効果を検討した臨床試験のメタアナリシスでは、オメガ 3 系脂肪酸摂取が不安症状軽減と関連することが示された。本稿では、筆者らの研究を紹介しながら、うつ病と不安症のマネジメントにおけるオメガ 3 系脂肪酸の可能性について述べる。

日本生物学的精神医学会誌 31 (1) : 25-29, 2020

**Key words :** Omega-3 polyunsaturated fatty acids, depression, anxiety, nutritional psychiatry**1. オメガ 3 系脂肪酸をめぐる  
グローバルな背景**

最適な食事は非感染性疾患の重要な防御因子である。2019 年 4 月、195 か国 25 歳以上の成人を対象にして、非感染性疾患による死亡と障害調整生命年 (disability adjusted life years : DALY) に影響を与える食事・栄養素のランキングが発表された<sup>1)</sup>。高ナトリウム、全粒穀物不足、果物不足、ナッツ不足、野菜不足に続き、オメガ 3 系脂肪酸不足が第 6 位に位置づけられた。米国で高齢者 2,622 名を 20 年以上追跡した前向きコホート研究が行われ、心疾患、がん、肺疾患、重症腎疾患、認知機能障害、身体機能障害、その他要因による死を「不健康な加齢」と定義した場合の、ベースライン時点のオメガ 3 系脂肪酸との縦断的な関連が検討された。その結果、オメガ 3 系脂肪酸・エイコサペンタエン酸 (EPA) ・ドコサペンタエン酸 (DPA) の摂取量が最高五分位にある者は、最小五分位の者に比して、不健康な加

齢リスクがそれぞれ 18%、24%、18% 低減するという結果が報告された<sup>8)</sup>。オメガ 3 系脂肪酸による心血管イベント抑制試験については、効果を認めなかった ASCEND 試験<sup>4)</sup> と VITAL 試験<sup>13)</sup>、効果を認めた REDUCE-IT 試験<sup>2)</sup> が NEJM 誌に続けて発表されるなど、オメガ 3 系脂肪酸の健康影響については今世界中でホットな話題である。主なオメガ 3 系脂肪酸は、青魚に多く含まれる EPA と DHA、さらに亜麻仁油、エゴマ油、サチャインチ油、チアシード油などに多く含まれる  $\alpha$  リノレン酸である。本稿では、オメガ 3 系脂肪酸がうつ病・不安症に及ぼす影響について、自験例を交えて紹介する。

**2. オメガ 3 系脂肪酸とうつ病：介入研究**

1998 年に Hibbeln が発表した 9 か国における魚食とうつ病有病率に関する地域相関研究<sup>7)</sup> を皮切りに、青魚に多く含まれるオメガ 3 と精神疾患の関連を検討する研究領域が急速に伸びてきた。うつ病

Approach to depression and anxiety from omega-3 fatty acids

1) 国立がん研究センター社会と健康研究センター 健康支援研究部 (〒 104-0045 東京都中央区築地 5-1-1) Yutaka Matsuoka : Division of Health Care Research, Center for Public Health Sciences, National Cancer Center Japan. 5-1-1, Tsukiji Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan)

2) 東京慈恵会医科大学大学院医学研究科ライフスタイル医学 (〒 105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8) Yutaka Matsuoka : Lifestyle Medicine, Cooperative Graduate Program, The Jikei University Graduate School of Medicine. 3-25-8, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan)

【松岡 豊 E-mail : yumatsuo@ncc.go.jp】

患者の末梢血多価不飽和脂肪酸を測定した観察研究 10 報のメタアナリシスから、うつ病患者では健常者に比して EPA と DHA が低値であるが、アラキドン酸 (AA) は健常者との間に差がないことが示されている<sup>10)</sup>。これは、周産期うつ病者を対象にした観察研究 12 報のメタアナリシスでも確認された<sup>11)</sup>。

うつ病者の末梢血中オメガ 3 系脂肪酸が少ないのであれば、それを補うことでうつ病治療に有効かもしれないと考えた研究者により、世界中で多くの臨床試験が実施された。うつ病治療に対するオメガ 3 系脂肪酸の臨床試験の結果を統合したメタアナリシスも繰り返し行われている<sup>3, 12, 14)</sup>。2016 年に発表されたメタアナリシス<sup>6)</sup>では、6,665 名がオメガ 3 系脂肪酸群に 4,373 名がプラセボ群に割り付けられていた。主な結果として、厳格な診断基準に基づくうつ病に対し EPA 含量 50% 超のオメガ 3 系脂肪酸が投与された場合に有効であり (効果量 = 0.61)、DHA 中心のオメガ 3 系脂肪酸は効果が得られにくいこと、そしてうつ病が重症であるほど、効果も大きいことが示された。2019 年に発表されたメタアナリシス<sup>9)</sup>では、純度 100% の EPA と純度 60% 以上の EPA で、EPA 量が 1g/日以下のオメガ 3 系脂肪酸がプラセボに比して有効であるという結果が報告された。

日本人を対象にした臨床試験はこれまで存在しなかったが、Nishi らによる妊婦のうつ病・うつ症状軽減に対するオメガ 3 系脂肪酸 (EPA 1,200mg + DHA 600mg/日) の有効性を検討する日台共同プラセボ対照ランダム化比較試験の結果が発表された<sup>22)</sup>。埼玉県の民間産院、東京都の国立病院、そして台湾台中市の大学病院で合計 108 名の妊婦が 12 週間の臨床試験に参加したが、全体としてはオメガ 3 系脂肪酸の有効性を示すことができなかった。しかし、埼玉県の民間産院ではオメガ 3 系脂肪酸のうつ病症状改善効果 (効果量 = 0.72) が示唆された。

筆者らは 20 年間以上追跡している地域住民コホートのうち佐久地域で実施された 1,881 名のメンタルヘルス調査データを活用し、魚介類・オメガ 3 系脂肪酸摂取量とうつ病リスクの関連を縦断的に検討した<sup>20)</sup>。1日に 57g 魚介類を食べる群と比較して、1日に 111g 魚介類を食べる群でうつ病リスクの低下が認められた。同様に多価不飽和脂肪酸との関連では、EPA を 1日に 200mg 摂取する群と比較して、1日 307mg 摂取する群、また、DPA を 1日に 67mg 摂取する群と比較して、1日 123mg 摂取する群でうつ病リスクの低下が認められた。本研究から魚介類・オメガ 3 系脂肪酸摂取とうつ病には、摂

取すればするほどリスクが下がる、という線形の関連ではなく、ある量でリスクが下がり、それ以上とると影響がみられなくなることが示唆された。

身体疾患に伴ううつ病と多価不飽和脂肪酸の関連を検討した研究は多くない。筆者らは緊急経皮的冠動脈インターベンションを受けた急性冠症候群患者 100 名における初期治療直後の血清脂肪酸と 3 か月後の精神科診断の関連を前向きに検討した。回帰分析の結果、初期治療直後の血清リノール酸が高値であることが、精神疾患発症 (多くがうつ病) に寄与することを見いだした (オッズ比 = 3.96)<sup>34)</sup>。初期治療直後の血清リノール酸は、6 か月後のうつ病診断にも影響を及ぼすこと (オッズ比 = 7.27) が確認された<sup>23)</sup>。筆者らは、浸潤性乳がんと診断され、診断後 1 年以上経過し、現在化学療法を行っていないがんサバイバー 126 名における全血中オメガ 3 系脂肪酸と抑うつ症状の関連を横断的に検討した。脂肪酸は、指先から血液を 80 $\mu$ l 採取し dried blood spot system 法を用いて測定した。重回帰分析の結果、全血中リノール酸が高値であることが HADS で測定した抑うつ症状を予測することを見いだした ( $\beta$  値 = 0.174)<sup>25)</sup>。

筆者らによる地域住民コホート研究では EPA と DPA が予防因子として、身体疾患の観察研究ではリノール酸が危険因子として示された。前者についてはこれまで DPA に注目した研究が少なく、後者についてはサンプルサイズが小さいので、今後結果の再現が期待される。現在想定されているオメガ 3 系脂肪酸の抗うつ効果発現メカニズムは、神経伝達物質の調節、抗炎症作用と抗酸化作用、神経可塑性への影響である<sup>31)</sup>。特に二つの臨床試験から<sup>27, 30)</sup>、背景に慢性炎症がある集団における EPA の有効性が示唆されている。

### 3. オメガ 3 系脂肪酸と不安症

オメガ 3 系脂肪酸と不安症の関連をみた研究は少ない。筆者らは、東日本大震災時、災害派遣医療チーム隊員の PTSD 症状緩和を目的に、172 名を DHA 群と心理教育群に割り付けたランダム化比較試験を実施した。女性では有意差が認められ、DHA が PTSD 症状軽減に有効である可能性が示唆され<sup>21)</sup>、その外的妥当性も確認された<sup>33)</sup>。並行して実施していた身体外傷患者の PTSD 発症予防を目的に実施した臨床試験では、残念ながら DHA の有効性を確認することはできなかった<sup>18)</sup>。DHA を中心にした理由は、研究計画時の 2007 年における作

業仮説として、「外傷体験後早期にオメガ3系脂肪酸（主にDHA）を摂取すると、海馬における神経新生が促進され、PTSD症状の出現が最小化される」<sup>16)</sup>を考えていたからである。しかし、参加者毎の心的トラウマ体験をもとに作成した固有のスク립ト刺激前後の心拍数は、DHA群ではプラセボ群に比して有意に低い反応を示し、精神生理反応抑制効果が示唆された<sup>15)</sup>。二次解析においてDHA群では、介入前後の赤血球膜中EPA組成変化やEPA/AA比変化が大きいほどPTSD症状が低いという負の相関を認めた<sup>19)</sup>。また、交通外傷患者コホート研究では、事故直後の血清EPA組成とアラキドン酸組成が高いほど6カ月時点のPTSD発症割合が低いという結果を得た<sup>17)</sup>。後の祭りではあるが、身体外傷患者にEPAを投与すればPTSD発症予防に役立ったかもしれないという推測は可能である。

がん罹患した49%は中程度以上、7%は重篤ながん再発不安を抱え、生活の質や社会機能の低下が問題となっているが、がん再発不安の病態理解は不十分である。がん再発不安では、恐怖記憶処理の機能不全と強く関連していることが過去の研究から示唆されており、筆者らはオメガ3系脂肪酸が、がん再発不安の予防・治療に有用であるという可能性を提唱した<sup>24)</sup>。浸潤性乳がんを診断され、診断後1年以上経過し現在化学療法を行っていないがんサバイバー126名における全血中オメガ3系脂肪酸とがん再発不安の関連を横断的に検討した。脂肪酸は、指先から血液を80 $\mu$ l採取しdried blood spot system法を用いて測定した。重回帰分析の結果、アルファリノレン酸が高いほどがん再発不安が低いという有意な関連を認めた ( $\beta = -0.165$ )<sup>26)</sup>。

最近、筆者らの国際共同研究グループは不安症状に対してオメガ3系脂肪酸を補給した11か国19の臨床試験をまとめたメタアナリシスを行った。オメガ3系脂肪酸の不安症状軽減との関連を示し（効果量=0.37）、身体疾患あるいは精神疾患などの臨床診断を有する場合、そして2g以上で抗不安効果が有意であることを報告した<sup>32)</sup>。不安症状に対する臨床試験はまだ少ないので、更なる研究の蓄積が期待される。

#### 4. まとめ

うつ病とオメガ3系脂肪酸の関連を示す人のエビデンスは十分に存在し、うつ病の治療と予防にオメガ3系脂肪酸の果たす役割が期待されている。国際栄養精神医学会のガイドライン委員会は、論文

データベース Web of Science により「Omega-3 AND depression」でh-indexの高い著者を加えてデルファイ法を用いた合意形成を経て、「国際栄養精神医学会うつ病治療におけるオメガ3系脂肪酸使用ガイドライン」を策定した。2019年10月ロンドンで開催するISNPR 2019において公開するが、興味のある読者は是非無料でダウンロード可能な原著論文<sup>5)</sup>を参照されたい。

不安とオメガ3系脂肪酸の関連は十分に評価が定まっていないが、メタアナリシスではオメガ3系脂肪酸の不安症状の改善効果が期待されている。エビデンスが絶対的に不足するので、更なる研究の蓄積が必要である。栄養精神医学は、精神疾患の予防・治療経過、そしてメカニズム解明に対して食事・栄養の観点から科学的に厳密な方法でアプローチする新しい専門領域である<sup>28, 29)</sup>。オメガ3系脂肪酸とうつ病・不安症の研究は、栄養精神医学の中でも大きな位置を占めている。科学的根拠に基づく食事・栄養指導・サプリメント利用という選択肢を精神科臨床に実装するためには更なる研究が必要なので、この領域に参加する新しい研究者を期待したい。

開示すべき利益相反は存在しない。本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

#### 文 献

- 1) Afshin A, Sur PJ, Fay KA, et al (2019) Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 393 : 1958–1972.
- 2) Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al (2019) Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 380 : 11–22.
- 3) Grosso G, Pajak A, Marventano S, et al (2014) Role of omega-3 Fatty acids in the treatment of depressive disorders : a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PloS one*, 9 : e96905.
- 4) Group ASC, Bowman L, Mafham M, et al (2018) Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 379 : 1540–1550.
- 5) Guu TW, Mischoulon D, Sarris J, et al (2019) International society for nutritional psychiatry research practice guidelines for omega-3 fatty acids in the treatment of major depressive disorder. *Psychother Psychosom*, 88 : 263–273.
- 6) Hallahan B, Ryan T, Hibbeln JR, et al (2016) Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the

- treatment of depression. *Br J Psychiatry*, 209 : 192–201.
- 7) Hibbeln JR (1998) Fish consumption and major depression. *Lancet*, 351 : 1213.
  - 8) Lai HT, de Oliveira Otto MC, Lemaitre RN, et al (2018) Serial circulating omega 3 polyunsaturated fatty acids and healthy ageing among older adults in the Cardiovascular Health Study : prospective cohort study. *BMJ*, 363 : k4067.
  - 9) Liao Y, Xie B, Zhang H, et al (2019) Efficacy of omega-3 PUFAs in depression : a meta-analysis. *Transl Psychiatry*, 9 : 190.
  - 10) Lin P-Y, Huang S-Y and Su K-P (2010) A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry*, 68 : 140–147.
  - 11) Lin PY, Chang CH, Chong MF, et al (2017) Polyunsaturated fatty acids in perinatal depression : a systematic review and meta-analysis. *Biol psychiatry*, 82 : 560–569.
  - 12) Lin PY, Mischoulon D, Freeman MP, et al (2012) Are omega-3 fatty acids antidepressants or just mood-improving agents? The effect depends upon diagnosis, supplement preparation, and severity of depression. *Mol Psychiatry*, 17 : 1161–1163 ; author reply 1163–1167.
  - 13) Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al (2019) Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*, 380 : 23–32.
  - 14) Martins JG, Bentsen H and Puri BK (2012) Eicosapentaenoic acid appears to be the key omega-3 fatty acid component associated with efficacy in major depressive disorder : a critique of Bloch and Hannestad and updated meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 17 : 1144–1149 ; discussion 1163–1167.
  - 15) Matsumura K, Noguchi H, Nishi D, et al (2017) Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on psychophysiological symptoms of post-traumatic stress disorder in accident survivors : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*, 224 : 27–31.
  - 16) Matsuoka Y (2011) Clearance of fear memory from the hippocampus through neurogenesis by omega-3 fatty acids : a novel preventive strategy for posttraumatic stress disorder? *Biopsychosoc Med*, 5 : 3.
  - 17) Matsuoka Y, Nishi D and Hamazaki K (2013) Serum levels of polyunsaturated fatty acids and the risk of posttraumatic stress disorder. *Psychother Psychosom*, 82 : 408–410.
  - 18) Matsuoka Y, Nishi D, Hamazaki K, et al (2015) Docosahexaenoic acid for selective prevention of posttraumatic stress disorder among severely injured patients : a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 76 : e1015–1022.
  - 19) Matsuoka YJ, Hamazaki K, Nishi D, et al (2016) Change in blood levels of eicosapentaenoic acid and posttraumatic stress symptom : a secondary analysis of data from a placebo-controlled trial of omega3 supplements. *J Affect Disord*, 205 : 289–291.
  - 20) Matsuoka YJ, Sawada N, Mimura M, et al (2017) Dietary fish, n-3 polyunsaturated fatty acid consumption, and depression risk in Japan : a population-based prospective cohort study. *Transl Psychiatry*, 7 : e1242.
  - 21) Nishi D, Koido Y, Nakaya N, et al (2012) Fish oil for attenuating posttraumatic stress symptoms among rescue workers after the great east Japan earthquake : a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*, 81 : 315–317.
  - 22) Nishi D, Su KP, Usuda K, et al (2019) The efficacy of omega-3 fatty acids for depressive symptoms among pregnant women in Japan and Taiwan : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (SYNCHRO ; NCT01948596) . *Psychother Psychosom*, 88 : 122–124.
  - 23) Noguchi H, Okubo R, Hamazaki K, et al (2019) Serum polyunsaturated fatty acids and risk of psychiatric disorder at 6 months after acute coronary syndrome : a prospective cohort study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 149 : 18–23.
  - 24) Okubo R, Chen C, Sekiguchi M, et al (2018) Mechanisms underlying the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on fear memory processing and their hypothetical effects on fear of cancer recurrence in cancer survivors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 131 : 14–23.
  - 25) Okubo R, Noguchi H, Hamazaki K, et al (2018) Association between blood polyunsaturated fatty acid levels and depressive symptoms in breast cancer survivors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 139 : 9–13.
  - 26) Okubo R, Noguchi H, Hamazaki K, et al (2019) Fear of cancer recurrence among breast cancer survivors could be controlled by prudent dietary modifi-

- cation with polyunsaturated fatty acids. *J Affect Disord*, 245 : 1114-1118.
- 27) Rapaport MH, Nierenberg AA, Schettler PJ, et al (2016) Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder : a proof-of-concept study. *Mol Psychiatry*, 21 : 71-79.
- 28) Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, et al (2015) Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry*, 2 : 271-274.
- 29) Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, et al (2015) International society for nutritional psychiatry research consensus position statement : nutritional medicine in modern psychiatry. *World Psychiatry*, 14 : 370-371.
- 30) Su KP, Lai HC, Yang HT, et al (2014) Omega-3 fatty acids in the prevention of interferon- $\alpha$ -induced depression : results from a randomized, controlled trial. *Biol psychiatry*, 76 : 559-566.
- 31) Su KP, Matsuoka Y and Pae CU (2015) Omega-3 polyunsaturated fatty acids in prevention of mood and anxiety disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 13 : 129-137.
- 32) Su KP, Tseng PT, Lin PY, et al (2018) Association of use of omega-3 polyunsaturated fatty acids with changes in severity of anxiety symptoms : a systematic review and meta-analysis. *JAMA network open*, 1 : e182327.
- 33) Susukida R, Nishi D, Kawashima Y, et al (2018) Generalizability of findings from a randomized controlled trial of fish oil supplementation for attenuating posttraumatic stress symptoms among rescue workers in Japan. *Psychother Psychosom*, 88 : 122-124.
- 34) Yamashita A, Noguchi H, Hamazaki K, et al (2017) Serum polyunsaturated fatty acids and risk of psychiatric disorder after acute coronary syndrome : a prospective cohort study. *J Affect Disord*, 218 : 306-312.

---

**ABSTRACT**

---

**Approach to depression and anxiety from omega-3 fatty acids**Yutaka Matsuoka<sup>1,2)</sup>1) *Division of Health Care Research, Center for Public Health Sciences, National Cancer Center Japan*2) *Lifestyle Medicine, The Jikei University Graduate School of Medicine*

Based on an ecological study examining the relationship between multinational prevalence of depression and fish consumption, cohort studies to examine the effects of omega-3 fatty acids on depression and clinical trials to examine the therapeutic effects of omega-3 fatty acids on depression have been conducted. Meta-analysis has confirmed that the fish intake and omega-3 fatty acids is effective in preventing depression, that eicosapentaenoic acid is effective in treating people with major depression. Although no conclusion has been reached regarding the mechanism, the anti-inflammatory effect of omega-3 fatty acids has been suggested. A recently published meta-analysis of clinical trials that examined the anxiolytic effects of omega-3 fatty acids showed that omega-3 fatty acid supplementation was associated with reduced anxiety symptoms. In this review, I introduce the authors' research and describe the potential of omega-3 fatty acids in the management of depression and anxiety.

---

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (1) : 25-29, 2020)

---