

多価不飽和脂肪酸の栄養に関する最近のトピックス

山 口 賢 次

(東京家政大学家政学部*)

Current Topics of Polyunsaturated Fatty Acids in the Aspects of Nutrition and Metabolism

Kenji YAMAGUCHI

Tokyo Kasei University

脂肪はエネルギー源として利用されたり、磷脂質として生体の構成成分となる以外に、最近になって脂肪に含まれる多価不飽和脂肪酸から多様な生理活性をもつ代謝産物がつくられることが明らかにされてきた。そしてこれらの生理活性成分が中年以後に発症する動脈硬化、糖尿病、脳卒中、心筋梗塞などの病気や、老化速度に大きな影響を与えていることが最近になって分かってきた。

1. 多価不飽和脂肪酸研究の変遷

多価不飽和脂肪酸の研究を筆者は3期に分けて考えている。

第1期は1930年から1960年までで、必須脂肪酸に関する栄養学的研究が発展した時期である。この時期には無脂肪食を摂取させたときにおこる発育遅延、皮膚障害などの必須脂肪酸欠乏症状に対して効果のある脂肪酸の検討が主な研究であった。そしてリノール酸とアラキドン酸がこれらの欠乏に対して効果のあることが分かり、リノール酸並びにアラキドン酸とこれらの誘導体が必須脂肪酸とされた。このときには後述の α -リノレン酸は上述の欠乏症状に対して効果がなかったため必須脂肪酸とはされなかった^{1,2)}。

第2期は1960年から1980年までの時期で、多価不飽和脂肪酸の生化学的研究が飛躍的に発展した時期である。この時期に脂質の代謝と生理作用、疾患との関わりに関して重要な事柄が相次いで発見された注目すべき時期であった。

その中で2つの発見を挙げねばならない。一つはアラキドン酸カスケードによるエイコサノイドの生

*所在地：東京都板橋区加賀1-18-1(〒173)

本稿は第6回微量栄養素研究会シンポジウムにおいて行われた特別講演の内容をとりまとめたものである。

成とその生理作用の研究であり、もう一つは疫学調査による動脈硬化、心筋梗塞の発症と魚油との関連に関する研究⁴⁾であった。これらの研究から後述のように n-3系と n-6系のエイコサノイドの生理的意義が明らかとなり、循環器疾患のみならず、アレルギー性疾患、癌の発症、炎症機転、中枢神経機能などと食物油脂との関係について新しい研究の糸口が開かれた。中心静脈栄養法の発展にともない α -リノレン酸の栄養必須性について見直す必要のあることが提唱されたのもこの時期であった。この意味ではこの時期は脂質の代謝と栄養に関する革命的な出来事があったときといえる⁴⁾。

第3期は1980年代から今日にいたる時期で α -リノレン酸やエイコサペンタエン酸に代表される n-3 系多価不飽和脂肪酸の栄養必須性と n-6 系多価不飽和脂肪酸との拮抗性が注目されるようになり、この面からの食物油脂の栄養学的研究が本格的に行われるようになった。一方ではようやく遺伝子工学技術が臨床にも積極的に導入されるようになり、コレステロール代謝におけるリポたん白質の遺伝子構造の多様性が明らかにされ、循環器疾患の発症にかかわる遺伝的体質の解明が可能になってきた。

2. n-3(ω 3)系と n-6(ω 6)系多価不飽和脂肪酸の代謝と栄養

2つ以上ある脂肪酸であるが、中でも炭素数が20の多価不飽和脂肪酸は大変重要で、この様な多価不飽和脂肪酸からプロスタサイクリン⁵⁾、トロンボキサン⁶⁾、ロイコトリエン⁷⁾と呼ばれる一連の重要な生体成分が体内でつくられてくる。これらはいずれも炭素鎖20の多価不飽和脂肪酸に由来するのでエイコサノイド類（エイコサは20という意味）と呼ばれている。この様な生体成分はほとんどすべての生

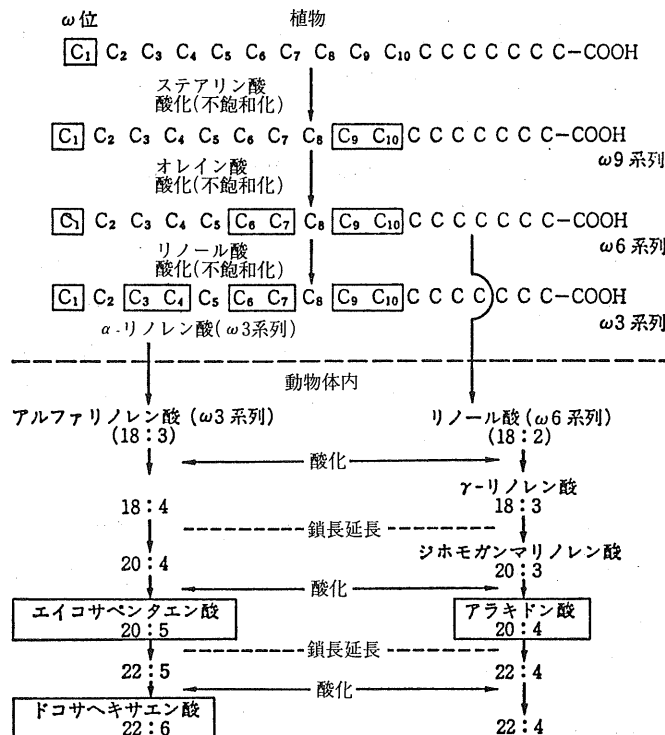


Fig. 1. 動物および植物における脂肪酸の代謝

理機能に直接或は間接に関与しているので、多価不飽和脂肪酸は実に多彩な生理作用を示す。特に循環器疾患の発症に大変重要な関連をもっている。

多価不飽和脂肪酸は体内での代謝経路の違いから n-3, n-6系と n-9系の三つに分けられるが、そのうちもっとも重要なのは n-3系と n-6系である。n-3 (n-6) とは Fig. 1に示すように脂肪酸の炭酸基の反対側末端炭素にもっとも近い二重結合の位置が、その末端炭素から数えて三つ目 (六つ目) にあるという意味である。

この二つの系に属する脂肪酸のうちもっとも重要なものは Fig. 1に示すように植物油脂に含まれるリノール酸と α -リノレン酸であるが、リノール酸からは n-6系、リノレン酸からは n-3系の多価不飽和脂肪酸がそれぞれつくられ、それからさらに上に述べたようなエイコサノイドがつくられていくのである。ところがこの2つの系のエイコサノイドの作用は正反対とていいほど対照的である。しかもこの2つの系は Fig. 1から分かるように代謝的に独立しており、相互変換しないことから食事に含まれる油脂の中の n-6と n-3がそのまま人の組織の n-6と n-3の脂肪酸となるのである。つまり人の組織の脂肪は食物油脂の性質に似てくるが、このことがたん白質や糖質には見られない脂肪だけの特長なのである。

植物油脂に含まれるリノール酸(n-6系)と α -リノレン酸(n-3系)からそれぞれ炭素数20の重要な多価不飽和脂肪酸が作られる。すなわち、前者からはアラキドン酸(n-6系)、後者からはエイコサペンタエン酸(n-3系)が作られる。

リノール酸は人の体内で合成できず、しかも上述のように脂肪の欠乏症に有効であることから必須脂肪酸とされており、また血液中のコレステロールを低下させる作用があるので、動脈硬化の予防に有効だとされてきた。しかし1971年に Herman らがリノール酸を80%もふくむ紅花油 (サフラワー) でラットを飼育し、ラードを脂肪源とする餌で飼育したものと生存率を比較し、サフラワー群の生存率がラードなどに比べ非常に悪いことを認めた⁸⁾ (Fig. 2)。当時彼らは多価不飽和脂肪酸から生成する過酸化脂質を含むフリーラジカルに原因があるとしたが、そのほかに n-6と n-3系の多価不飽和脂肪酸のバランスのかたよりも生存率に影響していることが推測される。

これに対して n-6系の α -リノレン酸の栄養必須性は皮膚症状のような脂肪の欠乏症状に対して有効でなかっ

たため否定されていたが、1973年に重傷を負い中心静脈栄養を受けていた少女に投与している油剤を大豆油製剤 (リノール酸/ α -リノレン酸が約7) からサフラワー油製剤 (リノール酸/ α -リノレン酸が200以上) にかえると網膜や末梢神経障害が発生したことから人に対する α -リノレン酸の必須性がはじ

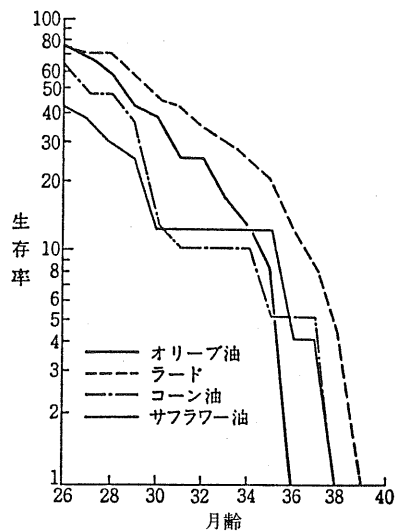


Fig. 2. 植物油脂とラットの生存率
D. Harman; *Journal of Gerontology*, 1971

めて注目されるようになった⁹⁾。

3. n-3系とn-6系エイコサノイドの生理作用

アラキドン酸とEPAはいずれも炭素数が20の多価不飽和脂肪酸で、アラキドン酸には4つ、EPAには5つの不飽和結合がある。そしてFig. 3に示すようにアラキドン酸からはエイコサノイドとしてプロスタサイクリンPGI₂、トロンボキサンTXA₂、ロイコトリエンLTB₄が、一方EPAからのエイコサノイドとしてプロスタサイクリンPGI₃、トロンボキサンTXA₃、ロイコトリエンLTB₅¹⁰⁾が生成する。

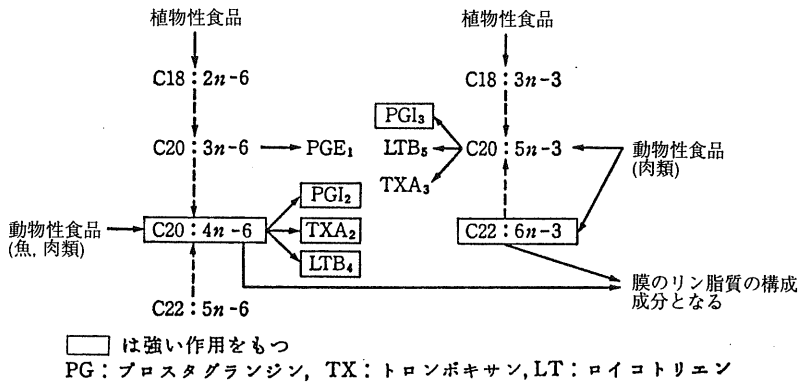


Fig. 3. 多価不飽和脂肪酸とエイコサノイドの代謝

このような生体成分は大変重要な生理作用を持っている。たとえばトロンボキサンは血小板を刺激して血液を凝固させ、またロイコトリエンは炎症の際に増加して、白血球を刺激し患部に誘導したり、血管の透過性を変えて白血球の遊出を促し炎症に備える。また気管支の平滑筋を収縮させ気管の異物を排除したり、白血球やリンパ球を刺激して免疫力をたかめたりする。このような作用は感染に対する抵抗性を維持したり、細胞の増殖を助け炎症の治癒を促進し、免疫機能を発揮する上に無くてはならないものであるが、あまり強くなり過ぎると炎症反応が過剰になったり、血栓症や動脈硬化症を起こしたりする。また免疫反応の異常から喘息やアレルギー等を起こすことがある。細胞の増殖を促進するので、癌の発生の原因ともなる。一方プロスタグランジンPGI₂はその作用を防げる。しかしアラキドン酸から生成するエイコサノイドはFig. 3に示すように作用が非常に強いのに、EPAから作られるトロンボキサンTXA₃とロイコトリエンLTB₅は作用が殆どなく、トロンボキサンやロイコトリエンの作用を抑えるプロスタグランジンPGI₃だけが有意な生理作用を持っている⁴⁾。つまりアラキドン酸由来のエイコサノイドの作用を効果的に抑制するのである。またEPAからおなじn-3系のDHAがつくられるが、これは生体膜を安定させ、細胞の恒常性を保ち、アラキドン酸の膜燐脂質からの細胞への遊離を抑制するためアラキドン酸からのエイコサノイドの生成を抑制するので、非常に効果的にアラキドン酸エイコサノイドの作用を抑える。その結果動脈硬化症や心筋梗塞を予防したり、炎症症状を軽快させたり、癌の発生を抑えたりすることが期待できる。またn-3系の多価不飽和脂肪酸には中枢神経系(脳、網膜)の機能や発達に必要なことが分かってきた。しかしあまりn-3系の脂肪酸が増えると出血し易くなったり、抵抗性が低下し感染症にかかり易くなり死亡率がたかまることが動物実験で確かめられている。

4. 食物油脂と健康

食物油脂は従来動物性脂肪に含まれる飽和脂肪酸とコレステロールが動脈硬化の原因になるとして、また植物性油脂はリノール酸を多く含むために栄養価の面から、また血中のコレステロールを低下させる働きから、動物性油脂と植物性油脂の摂取の割合、あるいは多価不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸の摂取比が重視されていたが、むしろ n-6 と n-3 の多価不飽和脂肪酸の比の方が大切なことが最近分かってきたのである。

n-6系の多価不飽和脂肪酸の材料となるリノール酸と n-3系のそれらの材料となる α -リノレン酸はどちらも大豆油などの植物油脂に含まれ、動物性油脂には殆どない。また動物はアラキドン酸や EPA をそれぞれリノール酸と α -リノレン酸から合成する酵素を組織中にもっているの、植物油脂だけをとっておれば良いと考えられるが、実際に日常の食生活において人でどの程度アラキドン酸やエイコサペンタエン酸が生合成できるのかはまだ十分解明されていない。最近筆者らの中心静脈栄養患者の成績からアラキドン酸とエイコサペンタエン酸の生合成能に関する若干の知見がえられた。Table 1は腸間膜動脈閉塞症で回腸全部と空腸、結腸のほとんどを摘出し、その後長期にわたり中心静脈栄養を受けている患者の臨床例を示したものである。中心静脈栄養開始後2ヵ月目に脂肪肝の恐れがあったため脂肪乳剤（大豆油が主成分）の投与を中止した。Table 1, 2に示すように約半年後の血清および赤血球膜中の脂肪酸組成をみると必須脂肪酸欠乏時に上昇することが知られているエイコサトリエン酸（20:3n-9）が患者とほぼ同年齢の健常な日本人男性の対照に比べ著明に上昇しており、さらにリノール酸、 α -リノレン酸も血清、赤血球とも対照に比べ低値であった。また必須脂肪酸欠乏症状の一つである紅斑性の皮膚炎が見られたためこの患者が明らかに必須脂肪酸欠乏症であることが確認されたため、脂肪乳剤の投与を再開した。油剤の投与後皮膚症状は約1週間で回復した。したがってこの成績は必須脂肪

Table 1. RBC fatty acid composition in long-term TPN patient after infusion of fat emulsion

Fatty acid	Before infusion	After 4-week	After 2-year	Control(male) (50-60 years)
16:1n7	1.91	1.08	3.09	0.99(0.59)
18:2n6	1.29	4.23	5.70	7.48(2.19)
18:3n3	0.00	0.03	0.17	0.16(0.22)
20:4n6	8.73	10.13	11.34	6.06(1.76)
20:5n6	0.27	0.26	0.20	1.46(0.68)
22:6n3	1.47	2.08	1.88	3.49(1.56)
20:3n9	1.47	0.45	0.00	0.31(0.74)
n6/n3	5.13	5.66	4.26	2.33
EPA/AA	0.03	0.03	0.02	0.24
DHA/AA	0.17	0.21	0.17	0.58

The values are expressed as mol %.

The values in parentheses are Standard Deviation.

Table 2. Plasma fatty acid composition in long-term TPN patient after infusion of fat emulsion

Fatty acid	Before infusion	After 4-week	After 2-year	Control(male) (50-60 years)
16:1n7	4.41	3.91	8.42	3.20(1.07)
18:2n6	1.67	7.81	11.50	23.06(3.91)
18:3n3	0.19	0.08	0.38	0.95(0.95)
20:4n6	2.50	3.06	4.78	4.00(0.91)
20:5n3	0.09	0.13	0.35	2.56(1.22)
22:6n3	0.37	0.67	1.10	3.82(1.06)
20:3n9	2.87	0.20	0.00	0.18(0.04)
n6/n3	6.92	3.18	10.71	3.51
EPA/AA	0.04	0.04	0.10	0.64
DHA/AA	0.15	0.22	0.22	0.96

The values are expressed as mol %.

The values in parentheses are Standard Deviation.

酸の欠乏状態から回復するまでの脂肪酸の代謝を示しており、脂肪乳剤に含まれるリノール酸（36%）と α -リノレン酸（3%）に由来する多価不飽和脂肪酸の代謝をよく反映するものといえる。なおこの製剤には少量のエイコサペンタエン酸（0.2%）が含まれていた。興味あることはアラキドン酸は脂肪乳剤開始前から血清、赤血球とも正常対照者とほとんど変わらず、油剤再投与後も対照とほぼ同じ値を示した。しかしエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸量は血清、赤血球膜とも対照者に比しきわめて少ないことが分かる。このことはもしn-3多価不飽和脂肪酸を植物油にのみ頼ると、エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸の不足を招くことを意味している。

したがって日常の食生活で魚などのとりかたが少ないと、人の組織のアラキドン酸とエイコサペンタエン酸の比はアラキドン酸の方にかたよることが推測できる。従来欧米人に心筋梗塞が多く日本人に脳出血が多いのは飽和脂肪酸とコレステロールの摂取量の差、あるいは植物油と動物油の摂取量の差によるとされていたが、むしろEPAやDHAの摂取量、いいかえれば魚のとりかたの違いにあったといえる。

またPGI₂はLTB₄やTXA₂の作用を抑えるのは上述の通りであるが、女性ホルモンはPGI₂の生成を高める。また加齢にともなってPGIの生成能力が低下するので、中年期以後心筋梗塞が多発するようになる。したがって中年期以後、特に男性はn-3系の多価不飽和脂肪酸、とくにEPAやDHAを多く含む魚をとるようにするべきであろう。

また脂肪と癌との関係も疫学や動物実験で次第に明らかになってきている。たとえば脂肪のとりすぎ、特に飽和脂肪酸と一価不飽和脂肪酸のとりすぎは乳癌、小腸癌、前立腺癌、白血病、大腸癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、皮膚癌、腎臓癌の発症率とは良い相関が認められる。しかし口腔癌、肝癌、胃癌には相関は見られない。

5. 日本人の脂肪摂取の現状

各国の平均寿命と脂肪摂取の関係をみてみると、スウェーデン人の脂肪の摂取量は日本人の倍以上の140g（日本人は約70g）以上で、その内動物性脂肪が74%（日本人は約43%）もとっているが、平均寿命は日本人とほぼ同じである。このことから見ると動物性油脂のとりすぎは寿命にそれほどの悪影響を及ぼすものではなく、むしろ戦前のわが国や開発途上国に見られる脂肪やたん白質、特に動物性食品由来のそれらの不足が寿命に悪影響を及ぼしていたことが推測される。とくに脳出血の発症は、むしろコレステロールの摂取量と逆相関関係を示すことが、多くの疫学調査成績や、動物実験で示されている。

日本人の脂肪の摂取がスウェーデン人に比べて非常に少ないのに寿命が長いのは魚をとる食習慣が多価不飽和脂肪酸の摂取バランスを適切にしていたことによると思われる。このようなことから食物油脂が畜肉、魚介類、植物それぞれはほぼ等しくとっている現在の日本人の食事は食物油脂の観点からみても適切であるといえる。

n-3系多価不飽和脂肪酸を含めた必須脂肪酸の必要量はさらに研究される必要があるが、日本人の脂肪の摂取状況からみると必須脂肪酸として一日の摂取カロリーの1～3%程度で十分と考えられ、そのなかにエイコサペンタエン酸を含むn-3系多価不飽和脂肪酸が10%から30%含まれていれば良いと考えられる¹¹⁾。われわれが実際に献立をつくって検討した結果、魚と鳥獣肉を同じ割合でとるとn-6/n-3比が3:1ぐらいになりエイコサペンタエン酸も適当に含まれるようである。また妊産婦や授乳婦、乳幼児では網膜や中枢神経系の発達の上からも、n-3系多価不飽和脂肪酸の割合を若干増やすのが望ましいとされている¹¹⁾が、上記のような日本人の食生活では特にこのようなことを考慮する必要はないと考えられる。

文 献

1. Food and Nutrition Board, National Research Council in Recommended Dietary Allowances, Ninth Edition, (1980) pp 33-55. National Academy of Sciences, Washington, DC
2. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, Pediatrics (1976) 57:278-285
3. BLACK, K. L., B. R. CULP, D. MADISON, O. S. RANDALL and W. E. M. LANDS (1979) Prostaglandins Med. 3:257-268
4. LANDS, W. E. M. (1986) Nutrition reviews 44:189-195
5. BERGSTROM, S., H. DANIELLSON and B. SAMUELSSON (1964) Biochim. Biophys. Acta 90:207-210
6. HAMBERG, M., J. SVENSSON and B. SAMUELSSON (1975) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72:2994-2998
7. MONCADA, S., R. GRYGLEWSKI, S. BUNTING and J. R. VANE (1976) Nature 263:663-665
8. HARMAN, D. (1971) J. Gerontology 26:451-457
9. HOLMAN, R. T., S. B. JOHNSON and H. C. MENG (1982) Am. J. Clin. Nutr. 35:617-623
10. WEBER, P. C., S. FISCHER, S. C. von SCHACKY, R. LORENZ and T. STRASSER (1986) In: Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods, ed. by Simopoulos and Kifer, Academic Press, pp. 49-50
11. NEURINGER, M. and W. E. CONNOR (1986) Nutrition Reviews 44:285-294