

=シリーズテーマ=

多価不飽和脂肪酸の栄養生理機能解析

多価不飽和脂肪酸の栄養生理機能解析	菅野 道廣	39
α -リノレン酸の必須性と機能	島崎 弘幸	42
γ -リノレン酸の代謝調節機能	井手 隆	46
動物組織のリポキシゲナーゼとその反応性	上田 夏生, 山本 尚三	50
グリセリド構造からみた食餌多価不飽和脂肪酸の機能	今泉 勝己	55

多価不飽和脂肪酸の栄養生理機能解析†

菅野 道廣

(九州大学農学部)

1. はじめに

脂肪はエネルギー源として有用な食餌成分であるが、食餌必須性は特定の多価不飽和脂肪酸 (PUFA), すなわち必須脂肪酸 (EFA) にのみ限られる。しかし, EFA の欠乏は事実上問題とならず, むしろ過剰摂取と個々の PUFA のアンバランスが栄養上の課題となっている。今回のミニレビューでは, PUFA の持つ特異的な栄養生理機能を総括するが, 単に最新の情報の提供に留まらず, 広く脂質栄養解析のための指針を与えることを目的としている。本誌に鬼頭が企画したミニレビュー⁽¹⁾を併読すれば, より深い理解が得られるであろう。

2. 必須脂肪酸はなぜ必須か^(2,3)

ヒトを含めた多くの動物体内には4系列の PUFA が存在する。EFA は PUFA であるが, すべての PUFA が EFA であるわけではない。

Burr & Burr による食餌必須性脂肪酸の存在についての報告以来, EFA 活性を持つ PUFA について欠乏症状の改善効果を基準に検討が加えられてきた。そして, $\omega 6$ 系列のリノール酸, アラキドン酸の必須性が確かめられた。一方, $\omega 3$ 系列の α -リノレン酸 (リノレン酸) には

部分的な改善効果しかなく, その必須性に対する論議を呼ぶ反面, $\omega 6$ 系列 PUFA にはない特別な機能を有することが次第に明らかになってきている。 $\omega 3$ 系列 PUFA の機能については, 島崎弘幸氏によって論述される。

(1) 膜の流動性 EFA がなぜ必須食餌成分かという点に関しては, それがリン脂質に取り込まれ, 生体膜の基本構築成分として膜に一定の“流動性”を与え, 膜機能を正常に保つことにあると説明されている。EFA が, たとえばリノール酸として摂取エネルギーの1~2%程度という比較的少量必要であるとされていることは, このことの状況証拠となる。

確かに, 膜機能の維持は EFA にとってもっとも重要で基本的な作用であろう。たとえば, ミトコンドリア膜の電子伝達活性は膜構造と不可分の関係にあり, 膜リン脂質に依存しており, 結局リン脂質の脂肪酸分子の性質が活性の決定因子となる。

最近, この“EFA イクオール膜の流動性”という視点にいくらかの問題点が指摘されている⁽⁴⁾。得られる情報はこれまでのような単純な理解を越えるものである。リン脂質の構成成分として, 脂肪酸は膜の流動性, 膜の厚さ, 脂質相への影響および膜タンパク質との特異的相互作用を介して膜機能に影響する。膜の流動性維持のためにはリン脂質 (レンチン) は液晶相として存在しなければならないが, それは脂肪酸の種類によって大きく影響される。脂肪酸の鎖長が長いとレンチンのゲル相から液

† Nutritional Assessment of Polyunsaturated Fatty Acids.

Michihiro SUGANO (Laboratory of Nutrition Chemistry, Kyushu University, School of Agriculture, Higashi-ku, Fukuoka 812)

表 1 ホスファチジルコリンの相転移温度⁽⁵⁾

脂肪酸*	転移温度 (°C)	脂肪酸*	転移温度 (°C)
16:0/16:0	42	18:0/18:2	-16
18:0/18:0	54	18:0/18:3	-13
20:0/20:0	75	18:0/20:4	-13
18:0/18:1	5	18:1/18:1	-20

* 1位/2位の脂肪酸.

晶相への転移温度は高くなるが、二重結合が1個導入されると顕著に低下する。しかし、第2の二重結合の導入はそれ以上わずかしか低下させず、さらに入るとわずかではあるが逆に上昇する(表1)⁽⁵⁾。つまり、1個目以降の二重結合は液晶相での流動性にほとんど影響しないようであり、必ずしも PUFA を使わなくても液晶相を維持できるわけである。不飽和のもっとも重要な効果は、生理温度で脂質が液晶相にあることを保証することにあるが、このような実験結果は必ずしも PUFA の必須性を支持しない。

一般に、動物組織のレシチンの脂肪酸組成は食餌脂肪の影響を受け、不飽和脂肪酸の組成はかなり変化する。しかし、飽和脂肪酸の割合はほとんど変化しないので、不飽和脂肪酸の組成変化は膜の流動性に特別な不飽和パターンが重要であることを支持する証拠とはならないのである。この点は、脂肪酸鎖と膜タンパク質との間の特異的相互作用の面でも同じ状況にあるようである。さらに、膜酵素である(Ca²⁺-Mg²⁺) ATPase の活性と脂肪酸の不飽和度との間にはっきりとした関係がないことも知られている。

レシチンが液晶相であるためには脂肪酸鎖の少なくとも1/2が不飽和であることは絶対的に要求される。しかし上述のように、PUFA が膜機能のために絶対的に必要であるとはいえない。このように、膜の流動性維持のための EFA の必要性に関しては、一般常識的な理解を越える面もあり、もしそうであるなら、EFA の必須性については細胞内での別の機能という観点から捉えなければならず、新しい視点が開かれることになる。

(2) エイコサノイド EFA の膜機能とエイコサノイド機能とは密接な関係がある。ヒトにおけるエイコサノイドの産生量は1日当り1mg程度と推定されるので、膜リン脂質中のアラキドン酸の量に比べればはるかに少量である。したがって、レシチンのアラキドン酸/リノール酸比が種々の原因で低下するような場合にも、

エイコサノイド産生が低下するとは限らない^(6,7)。この僅少量の各種エイコサノイドが生物機能の調節因子として不可欠の働きを果たすことは周知のとおりである。

最近、EFA が必須であるのはそれがエイコサノイドとして働くところにあるという考えが出されてきている。つまり、生理活性を持つエイコサノイドになりうる PUFA だけが EFA であるということになる。この考え方に従うと、 ω 3 系列の PUFA も EFA に含まなければならない。上田夏生、山本尚三氏はとくにロイコトリエン産生に関して酵素レベルで先駆的論議を展開している。

3. 必須脂肪酸の必要量⁽⁸⁾

現在、ヒトの EFA 必要量は実験動物(ラット、マウス)での EFA 欠乏改善に必要な量から推定されている。しかし、動物種により必要な PUFA の量と種類が異なること(たとえばネコではアラキドン酸は必須栄養素である)や、それぞれの EFA の特異的機能についての知見が十分でないことなどから、EFA の必要量を定めることは容易ではない。少なくとも膜脂肪酸の最適バランスの維持、エイコサノイド産生のための素材保持そして最適コレステロールレベルの維持のためなどに必要な量を定めることは簡単ではない。さらに、EFA の必要量は共存する食餌脂肪の量と組成にも左右される(EFA と非 EFA との間の代謝的競合)。また、年齢、生理状態などによっても必要量は異なる。指標は欠乏からの回復だけでよいのか、20:3 ω 9/20:4 ω 6 比のような生化学的基準が必要ではないかというような問題もある。ヒトでは非常に特殊な環境下でしか EFA 欠乏は認められない。ヒトは必要量とされるエネルギー比1%よりははるかに多量のリノール酸を摂取しているが、アラキドン酸への転換は必ずしも効果的には進行しないようである(たとえばヒト乳中の20:3 ω 6の存在)。

4. コレステロール代謝との関連⁽⁸⁾

PUFA のもう一つの重要な機能にコレステロール代謝の正常化作用がある。従来の研究のほとんどはリノール酸を対象としたものに限られるが、リノール酸の降コレステロール作用発現のためには、その EFA としての必要量よりかなり多量の摂取が要求される。そのため、動物実験で観察されているリノール酸の過剰摂取による数多くの弊害(ある種のガン細胞の増殖促進、エイコサノイドのインバランス、免疫抑制、胆石形成亢進など)に曝される可能性がある⁽⁸⁾。脂肪摂取はエネルギー過多

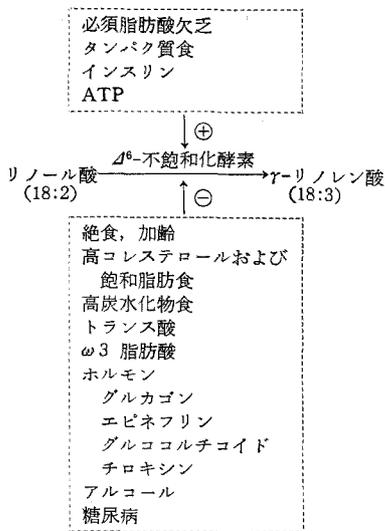


図 1 リノール酸の不飽和化反応に及ぼす諸要因⁽¹⁰⁾

に直結する場合が多いため、より効率的な降コレステロール作用を持つ PUFA が求められるのも当然のことである。

井手隆氏により解説される γ -リノレン酸は、親分子であるリノール酸よりはるかに強い降コレステロール作用を発揮する。このことは、ヒトではリノール酸の不飽和化がスムーズに進行しないことを示唆するが、事実、律速過程である Δ^6 -不飽和化反応だけでなく、 Δ^5 -不飽和化反応の進行にも難点がある。したがって、実験動物の選択に注意が必要である⁽⁹⁾。しかも前者は多くの栄養的、生理的、病理的影響を受けるが、とくに種々の成人病の場合に低下することは見逃せない(図1)⁽¹⁰⁾。

ω 3 系列の PUFA もまた降コレステロール作用を示すが、むしろ 3-シリーズエイコサノイドとして、アラキドン酸由来の 2-シリーズエイコサノイドとはきわ違った機能を有することに注目が集められている(トロンボキサン A_3 と A_2 の機能の比較)。

ヒトの体内で明確な生理機能を示す PUFA は ω 3 と ω 6 系列の PUFA に限られる。両系列とも親分子には限られた機能しかなく、むしろその代謝産物に著効がある。しかし、前述のようにヒトではこの代謝経路の進行は効率的ではないうえに、リノール酸とリノレン酸の間で互いに干渉し合う。一方、食品中のリノレン酸含量は低

く、さらにそれらの代謝産物を多く含むものも限られている。したがって、 ω 3/ ω 6 のバランスを望ましく保つことは容易ではない。最近、微生物によるこれら代謝産物の生産の見通しが立ってきて、今後の進展が待たれる。

エイコサノイドのバランスを含めて、 ω 3/ ω 6 PUFA の適正摂取量についての知見はまだ十分でない。PUFA/飽和脂肪酸の比(P/S比)とともに、適正な摂取割合があるに違いない。

5. 脂肪酸の組成とグリセリド構造

動・植物間でのトリグリセリドの構造の違いに加えて、腓リパーゼのグリセリド構造(ひいては吸収)に対する特異性を考慮すると⁽¹¹⁾、PUFA の栄養生理機能は単に見かけの含量だけでなく、それらがグリセロールのどの位置にエステル結合しているのかによってかなり異なる予測される。今泉勝己氏はこの点に焦点を当て論考している。

最後に、このミニレビューを企画するにあたって快く協力いただいた執筆者に、深甚の謝意を表します。

- (1) 鬼頭 誠：農化, **61**, 965 (1987).
- (2) M. Guarnieri and R. M. Johnson: *Adv. Lipid Res.*, **8**, 115 (1970).
- (3) M. I. Gurr (ed.): "Role of Fats in Food and Nutrition," Elsevier Applied Science Publishers, London, 1984.
- (4) A. G. Lee, J. M. East and R. J. Froud: *Prog. Lipid Res.*, **25**, 41 (1986).
- (5) K. P. Coolbear, C. B. Berde and K. M. Keough: *Biochemistry*, **22**, 1466 (1983).
- (6) J. H. Lee and M. Sugano: *Nutr. Rep. Int.*, **34**, 1041 (1986).
- (7) M. Watanabe, M. Sugano, H. Murakami and H. Omura: *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **2**, 41 (1987).
- (8) 菅野道廣, 今泉勝己:「コレステロール」, 三共出版, 1986.
- (9) T. Ide, M. Sugano, T. Ishida, M. Niwa, M. Arima, A. Morita: *Nutr. Res.*, **7**, 1085 (1987).
- (10) A. G. Hassam: "The Role of Fats in Human Nutrition," ed. by F. B. Padley and J. Podmore, Ellis Horwood, Chichester, 1985, p. 84.
- (11) R. G. Jensen, F. A. Dejong and R. M. Clark: *Lipids*, **18**, 239 (1983).