

AからEPAへ逆変換する活性が低いことから、心臓の脂肪酸組成は他の組織に比べてDHAの割合が高いとする報告がある

(7)。このことから、今回の研究における心臓の共役ジエン量やTBA値は、肝臓もしくは腎臓と同程度まで高まり、とくに高レベルDHA群で過酸化脂質レベルが高まった可能性が考えられる。

そこでスカベンジャー成分の変化をみてみると、Fig.6に示すように、VEはn-3系脂肪酸を投与した各群で減少傾向を示しているが、有意な減少がみられたのは、等量混合群、DHA群、高レベルDHA群であり、やはり高レベルDHA群のVEが有意に低値を示していた。一方、ASAは、わずかではあるが等量混合群と高レベルDHA群で有意に低下し、GSHはほとんど大きな変化がみられなかった。さらに、測定対象とした組織の中で、心臓のASA及びGSH量が最も低かった。逆にVEは、測定したすべての組織の対応する群と比較して最も高い値を示した。 α -トコフェロールは脂質ペルオキシラジカルと反応して α -トコフェロキシルラジカルとなり、脂質過酸化反応の連鎖反応を初期の段階で停止させる(19)。心臓のVEレベルが高いことは、連鎖反応が初期段階からさらに進行するのを抑制している大きな要因であることを示唆し、共役ジエン量が高まるにもかかわらずTBA値が増加しにくいのはこのためであろう。従って心臓では、 α -LN群が最も過酸化脂質を高めないn-3系脂肪酸の組み合わせであるが、TBA値が増加するのは高レベルDHA群のみなので、他のn-3系脂肪酸の組み合わせでも、とくに問題とはならないであろう。

血清脂質においては、トリグリセリド(TG)、総コレステロール(TC)、高密度リポタンパク質-コレステロール(HDL-C)、及びリン脂質(PLs)の濃度を測定した。EPAやDHAのようなn-3系脂肪酸が、血清や肝臓のコレステロールや血清TGのレベルを低下させる役割を果たすことはよく知られており(28)、TG低下作用については α -LN、DHAに比較してEPA摂取により最も低くなり、血清コレステロール濃度低下作用はEPAよりDHAの影響が大きいことが示唆されている(29)。Froylandら(30)は、EPAエチルエステルをラットへ投与すると肝臓ミトコンドリアの β -酸化が亢進し、TGを低下させると報告した。また、肝臓ミクロソームにおいてEPAエチルエステルは、コレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素の活性を上昇させたのに対し、DHAエチルエステルはその活性を低下させ、コレステロール濃度が低下することも報告

した。本研究の結果を見てみると、Fig. 7に示すように、測定したほぼすべての血清脂質濃度は、対照群に対してn-3系脂肪酸を投与したすべての群で有意に減少していたが、 α -LN群やEPA群と比較すると、DHA群もしくは高レベルDHA群で低値を示す傾向にあった。従って、血清脂質改善作用は飼料脂質中のDHAレベルを強く反映しているように見える。TGの低下作用は、一般的にはEPAによると考えられているが(28-30)、高レベルのDHAを投与した時にはかなりの割合でDHAがEPAに逆変換されるので(7)、DHAを高レベルで投与した今回の結果からはEPAによる効果なのか、DHAによる効果なのかをはっきりと区別することが出来なかった。

最後に、副睾丸脂肪組織と腎周囲脂肪組織の重量をみてみると、Fig. 7に示すように、対照群に対してEPA群、等量混合群、DHA群、高レベルDHA群で有意に減少し、腎周囲脂肪組織重量では、高レベルDHA群で最も低い傾向にあった。また、その減少は、解剖の際肉眼でもわかるほどであった。最近、褐色脂肪組織は、全ての体のエネルギー消費を調節しているとのことから注目されている。褐色脂肪組織のミトコンドリアでは、基質の酸化が脱共役タンパク質やその同族体のような特定のタンパク質の存在により、ATP合成を減少させ、それによってエネルギー消費や熱産生を導き、結果的に体脂肪の蓄積を抑制すると考えられている。また褐色脂肪組織の熱産生力は脱共役タンパク質の発現レベルによって決定される(31)。Kawadaら(32)は、不飽和脂肪酸、特に多価不飽和脂肪酸が豊富な食事をすると、脱共役タンパク質の増加や熱産生を引き起こし、腹部脂肪組織の過度な増加を抑制すると報告した。さらにn-3系PUFA、特にEPAやDHAの相乗効果により、褐色脂肪組織の熱産生が活性化すること(33)も報告されている。従って、魚油は肥満抑制のための機能性食品としての可能性があり、脂質代謝においても有用な特性を持つことから、今後、なお一層の研究が望まれる。

以上、組織過酸化脂質の生成を著しく高めず、なおかつ、生理活性を十分に引き出せるような食餌脂質中のn-3系脂肪酸の組み合わせについて検討してきたが、安全性の視点からは α -LN群が最も過酸化脂質の生成を高めず、またDHA群ほどの効果はないにしろ血清脂質を有意に低下させて脂質代謝の改善作用を示していた。生理的有効性の視点からは、等量混合群が血清脂質をDHA群と同程度まで著しく低下させ、なおかついずれの組織においても著しい過酸化脂質の増加がみられなかった。従って、以上の結果を安全性と有効性の視点から総合的に考慮すると、 α -

LNを豊富にしたとき(α -LN : EPA : DHA = 5.5 : 1.0 : 1.0)、 α -LN、EPA、DHAの各脂肪酸をほぼ等量ずつ混合したときが最適と考えられた。なお、前者の混合比は、現在日本人が食生活で摂取しているn-3系脂肪酸の摂取比に大変近似している。しかし、n-3系脂肪酸摂取の絶対量は本研究ではかなり高レベルに設定してあるので、n-6 / n-3比は1以下となっている。ちなみに現在の日本人の摂取脂肪酸のn-6 / n-3比は4程度である。そこで、 α -LN、EPA、DHAの摂取比をほぼ現状のレベルに固定して、その絶対量を増やせば、考察で述べたようなn-3系脂肪酸の生理的有効性をさらに効果的に引き出せると考えられる。

【結論】

以上、n-3系脂肪酸の摂取と組織過酸化脂質生成との関係を、実験1では、ドコサヘキサエン酸(DHA)の摂取変化に伴う組織脂質過酸化反応感受性の変化と過酸化脂質スカベンジャー成分の変動および組織脂質脂肪酸組成の変化との関連から、成熟ラットを用いて検討するとともに、日本型の食生活から多く摂取されるポリフェノール系抗酸化剤であるルチンの影響についても検討した。また、実験2では、n-3系高度不飽和脂肪酸の α -リノレン酸、EPA、DHAの組み合わせによる血清脂質改善作用と組織過酸化脂質生成との関連を検討し、要旨に述べたような結果を得た。本研究が、n-3系脂肪酸が持つ多くの生理機能を有効に引き出すための一助となることを期待して止まない。

本研究で得られた一連の現象をこれまでjapanese paradoxとして提案して来た。すなわち、“魚油の構成脂肪酸として存在するDHAやEPAのような不飽和度の大変高い脂肪酸は、非常に酸化され易く、生体内においても、有害な過酸化脂質を生成して組織に傷害を及ぼし、老化促進、寿命の短縮の原因となるのではないか”、とフリーラジカル研究者の間では考えられて来ていた。しかし、その確証はなかなかつかめなかった。本研究で得られたように、生体内には、そうした有害な作用を生体防御の処理可能な範囲に止めて、体を守るための巧妙なメカニズムの働いていることが明らかとなった。この3年間の間にそうしたメカニズムの一端を明らかにしてきたが、そうしたメカニズムが機能することで、n-3系脂肪酸の、そして、魚油の、例えば、循環器疾患の予防等の有効な生理作用が効果的に発現され、ひいては日本人の長寿に結びつく一因となっているのではないかと推察される。魚食民族が長命であることの一つの傍証となるのではないだろうか。

【研究発表】

1. 著書

奥山治美、菊川清見編、脂質栄養と脂質過酸化；斎藤衛郎、DHAの摂取と脂質過酸化反応に対する感受性の変化、pp151-169、学会出版センター関西、1998

2. 論文発表

Kubo, K., Saito, M., Tadokoro, T. and Mekawa, A.: Dietary docosahexaenoic acid dose not promote lipid peroxidation in rat tissue to the extent expected from peroxidizability index of the lipids. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **62**, 1698-1706(1998)

3. 学会発表

一般講演等

- 1) 斎藤衛郎, 久保和弘: N-3系高度不飽和脂肪酸の摂取に伴う組織脂質過酸化反応感受性の変化とPeroxidizability Indexとの関連、第52回日本栄養・食糧学会、平成10年4月17日、沖縄
- 2) 斎藤衛郎, 久保和弘: ドコサヘキサエン酸の摂取が促進する組織の脂質過酸化生成は組織総脂質のPeroxidizability Indexから予測されるほどには増加しない、第7回日本脂質栄養学会、平成10年9月11日、仙台
- 3) 王 瑾曄、斎藤衛郎: ラット網膜の酸化ストレス、第31回酸化反応討論会、平成10年11月9日、福岡
- 4) 斎藤衛郎、久保和弘: α -リノレン酸、EPA、DHAの摂取に伴う組織脂質過酸化反応感受性の変化とPeroxidizability Indexとの関係、日本過酸化脂質・フリーラジカル学会第22回大会、平成10年11月20日、神戸
- 5) 久保和弘、斎藤衛郎、田所忠弘、前川昭男: N-3系不飽和脂肪酸の組織脂質種への取り込みの変化と過酸化脂質生成との関係、日本過酸化脂質・フリーラジカル学会第22回大会、平成10年11月21日、神戸

【引用文献】

- 1) Kaasgaard, S.G. et al., *Lipids*, **27**, 740(1992)
- 2) Meydani, M. et al., *J. Nutr.*, **121**, 484(1991)
- 3) Saito, M. et al., *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **42**, 195(1996)
- 4) Kubo, K. et al., *Br. J. Nutr.*, **78**, 655(1997)
- 5) Bang, H.O. et al., *Lancet*, **i**, 1143(1971)
- 6) Bang, H.O. and Dyerberg, J., *Acta Med. Scand.*, **192**, 85(1972)
- 7) Saito, M. et al., *J. Agric. Food Chem.*, **46**, 184(1998)
- 8) Horwitt, M. K., *Am. J. Clin. Nutr.*, **8**, 451(1960)
- 9) Hu, M.L. et al., *J. Nutr.*, **119**, 1574(1989)
- 10) Chautan, M. et al., *J. Lipid Res.*, **31**, 2201(1990)

- 11) Cosgrove, P. et al., *Lipids*, 22, 299(1987)
- 12) Witting, L.A. and Horwitt, M.K., *J. Nutr.*, 82, 19(1964)
- 13) 奈良ら、*日本農芸化学会誌*、68, 353 (1994)
- 14) Yazu, K. et al., *Lipids*, 31, 337(1996)
- 15) Cook, N.C. and Samman, S., *J. Nutr. Biochem.*, 7, 66(1996)
- 16) Kitada, M. et al., *Jap. J. Pharmacol.*, 27, 653(1977)
- 17) Tien, M. and Aust, S.D., *Biochim. Biophys. Acta*, 712, 1(1982)
- 18) Hammer, C.T. and Wills, E.D., *Biochem. J.*, 174, 583(1978)
- 19) Scarpa, M. et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 801, 215(1984)
- 20) Meister, A., *Biochem Pharmacol.*, 44, 19052(1992)
- 21) 水上、五十嵐編：活性酸素と栄養、光生館、pp141, 1995
- 22) Shikano, M. et al., *J. Immunol.*, 150, 3525(1993)
- 23) Matsuo, M. et al., *J. Gerontol.*, 48, B133(1993)
- 24) Tsuchida, M. et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 834, 196(1985)
- 25) Saito, M. et al., *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 12, 59(1992)
- 26) Kubo, K. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 62, 1698(1998)
- 27) 高橋、肝臓、4章肝臓の機能、医学書院、1964
- 28) Kobatake, Y. et al., *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 29, 11(1983)
- 29) 五十嵐、菅野編：脂肪酸栄養の現代的視点、光生館、pp51, 1998
- 30) Froyland, L. et al., *Prostagl. Leuk. Essent. Fatty Acids*, 57, 387(1997)
- 31) Klingenberg, M., *Trends Biochem. Sci.*, 27, 781(1990)
- 32) Kawada, T. et al., *J. Agric. Food Chem.*, 46, 1225(1998)
- 33) Oudart, H. et al., *Intl. J. Obe.*, 21, 955(1997)

19980081

これ以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

Saito M, Kubo K, Ikegami S. An assessment of docosahexaenoic acid (DHA) intake with special reference to lipid metabolism in rats.

J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1996 Jun;42(3):195-207.

Kubo K, Saito M, Tadokoro T, Maekawa A. Changes in susceptibility of tissues to lipid peroxidation after ingestion of various levels of docosahexaenoic acid and vitamin E.

Br J Nutr. 1997 Oct;78(4):655-69.

Kubo K, Saito M, Tadokoro T, Maekawa A. Dietary docosahexaenoic acid dose not promote lipid peroxidation in rat tissue to the extent expected from peroxidizability index of the lipids.

Biosci Biotechnol Biochem. 1998 Sep;62(9):1698-706.

Saito M, Ueno M, Kubo K, Yamaguchi M. Dose-Response Effect of Dietary Docosahexaenoic Acid on Fatty Acid Profiles of Serum and Tissue Lipids in Rats.

J Agric Food Chem. 1998 Jan 19;46(1):184-193.