The Society for Bioscience and Bioengineering, Japan

アラキドン酸とジホモ-γ-リノレン酸の生理機能

河島　洋

アラキドン酸（ARA）やジホモ-γ-リノレン酸（DGLA）は，n-6系必須脂肪酸の一種である（図1）．必須脂肪酸とは，一時はビタミンFとも呼ばれた不飽和脂肪酸群を指し，その不足が皮膚の異常や脱毛を引き起こすこと，活性本体はリノール酸やARAなどの高度不飽和脂肪酸であることが1920年代に見いだされている[1]．これまでn-6系必須脂肪酸としてひとくくりにされることが多かったが，本研究によりARAやDGLAの微生物による大量生産法が開発されたことがきっかけとなり，個々の必須脂肪酸がそれぞれ特徴的な生理作用を持つことが近年明らかとなってきた．n-3系必須脂肪酸であるドコサヘキサエン酸（DHA）やエイコサペンタエン酸（EPA）の有用性はよく知られているが，ここではn-6系のARAやDGLAの新しい研究とともに，栄養素としての新しい必須脂肪酸の捉え方を紹介する．

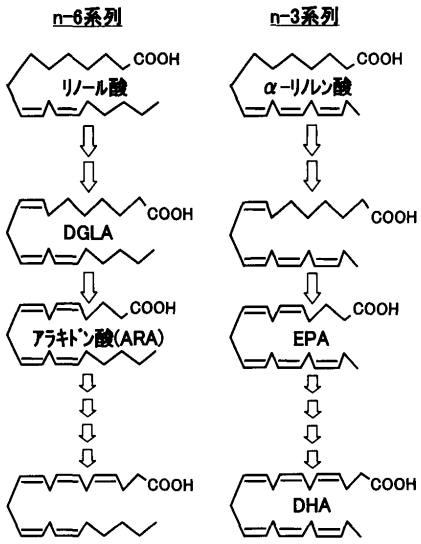

図1．必須脂肪酸の代謝経路

ARA, DGLAの発酵生産

まず簡単にARA，DGLAの発酵生産法について紹介する．詳細は，原著や他の総説を参照されたい[2,3]．京都大学農学部で見いだされた糸状菌 *Mortierella alpina* 1S-4株は，グルコースを含む単純な培地で旺盛に生育し，ARAを含有するトリグリセリドを油滴小胞として菌体内に著量蓄積する．大型通気撹拌培養槽を用いたARA油脂の発酵生産を我々が実用化し，後述するように，乳児用調整乳や健康食品などに利用されている．DGLAはARAの直接の前駆体であり，ARA発酵の副生成物としても得られていたが，現在ではΔ5不飽和化活性の欠損した突然変異株を取得し，実用的なDGLA生産法の開発に至った．

いずれも実際的な供給源はなかったので，この「発酵油脂」（あるいはsingle cell oil）が事実上はじめての供給源となった．ARAやDGLAを高濃度に含む油脂が入手できるようになったことは，産業化の観点で重要であったことは言うまでもないが，ARAやDGLAの経口摂取試験が可能になったという点は，脂質栄養学，脂質生化学の観点からも画期的なことであった．これまで*in vitro*で推測していたことが実際に検証できるようになったのである．以下，本研究により大量生産されたARA, DGLAを用いて明らかとなった生理機能を中心に紹介する．

必須脂肪酸としてのARA, DGLA

図1に示された不飽和脂肪酸群を，動物は他の有機化合物から生合成することができないので，必須脂肪酸と呼ばれる．しかし，リノール酸やα-リノレン酸からARAやDHAへ変換する能力は持っているので，これらを摂取すれば，すべての脂肪酸が十分生合成され得る．これらの中で，生体内で特に重要な役割を果たしているのは，n-6系ではARA，n-3系ではDHAであると考えられる．両者とも生体内における量が多く，リン脂質の主構成成分として生体膜の機能を制御するとともに，膜から遊離して生理活性脂質に変換されてさまざまな機能を発揮する．

ラットなどのげっ歯類は，リノール酸やα-リノレン酸からの変換能力が高いことが知られている．しかし，健康な女性（平均年齢28.7才）が^{13}Cラベルしたリノール酸を摂取したところ，リノール酸の大部分はβ酸化を受けてエネルギー源となり，ヒトにおけるDGLAやARAへの変換量はごく微量であることが明らかとなった[4]．n-3系についても，α-リノレン酸ではなく，EPAやDHAとして摂取することの有用性は広く知られているが，これもα-リノレン酸からの変換効率が低いことを表している．

普通の日本人は，リノール酸を10 g/日以上摂取しているが，DGLAは数十mg/日，ARAは100–500 mg/日程度と考えられている．これらは，卵，肉類などに含まれるが，魚介類にも含まれており，日本人においては，DGLAやARAの供給源としての魚介類の寄与は，意外に大きいようである．伝統的な日本食の機能性，その健康との関わりを考える上でも興味深い．

著者紹介　サントリー株式会社 健康科学研究所（課長）E-mail: hiroshi_kawashima@suntory.co.jp

NII-Electronic Library Service

The Society for Bioscience and Bioengineering, Japan

ARAの生理機能

このようにヒトにおけるARAやDHAへの変換能力はあまり高くないが，乳幼児と高齢者における変換能力は特に低いとされている．

乳児栄養　乳児にとってはミルクが唯一の食事である．母乳を与えられない場合に代替する調整乳は，できるだけ母乳の成分に近づくよう工夫されている．

母乳には，量は少ないもののARAやDHAが含まれている．これは，リノール酸やα-リノレン酸からARAやDHAへの変換能が乳幼児で低いため，母乳から補給する必要があるためであると考えられている．しかし，かつての調整乳には，主に植物油のみが配合されていたため，ARAもDHAも含まれていなかった．早産児の血漿ホスファチジルコリン中のARA濃度と体重，身長，との間に有意な正の相関が認めた研究を発端として，早産児，成熟児でのARA，DHAの役割に関する研究が精力的に進められ，母乳と同じレベルまでARAの割合を高める必要性が明らかになった．図2は研究の一例で，成熟児56名を3群に分け，それぞれ調整乳，DHA配合調整乳，DHA＋ARA配合調整乳を生後5日目から17週目まで与え，18ヶ月目に子供の総合的な知能，運動量を比較した[5]．精神運動発達指標（歩行，ジャンプ，お絵描き）では有意な差は認められなかったが，DHAのみでなくARAも配合することにより全米平均を上回る結果が得られている．また，精神発達指標（記憶，単純な問題の解決力，言語能力）においても，DHA＋ARA配合調整乳群は調整乳群と比較して有意に高値を示した．

欧米ではすでにARAやDHAを配合した調整乳が発売され一般的となっている．2007年夏のCODEX（国連の食品規格委員会）総会において，「乳児用調整乳にDHAを配合する場合には同量以上のARAを配合する」という規格案が合意された．国ごとに母乳の脂肪酸組成が異なることもあり，各国で配合量を決定することになるが，ARAやDHAを配合することが大きな流れになっていくと考えられる．

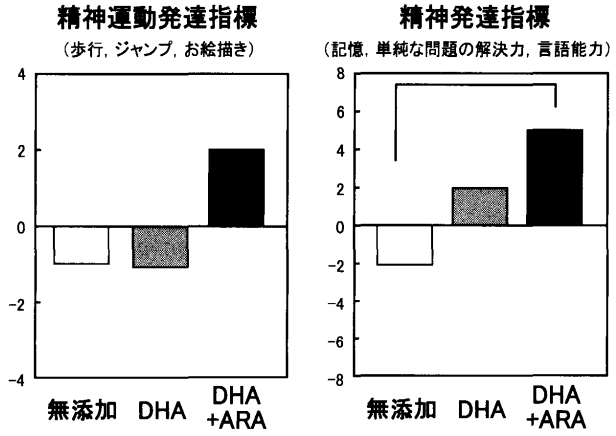

図2．ARA配合調整乳の知能・運動能力に対する効果

高齢者の脳機能　高齢者においても，リノール酸からARAへの変換能が低いことが知られている．加齢に伴う脳機能の低下にもARAが関係することが明らかになってきた．若齢ラットと老齢ラットの脳のARA量を比較すると老齢ラットで低下しており，それがARA強化飼料の摂取により改善できること，また，記憶の指標の1つとされる脳海馬の長期増強（long-term potentiation, LTP）の低下も同時に改善されることが報告された．そこで，老化に伴う脳機能の低下がARAの摂取で改善できるかどうか，動物とヒトで検討した．

老齢ラット（18.5ヶ月）を2群（n＝8）に分け，それぞれに対照飼料とARA配合飼料（ARA摂取量は約40 mg/ラット/日）を与え，20.3ヶ月目からモリス型水迷路で場所課題訓練を実施したところ，ARA摂取が学習速度や記憶にもよい影響を与えること，それが海馬LTPや脳内ARA量と相関することがわかった[6,7]．さらに，海馬の細胞膜の流動性をフォトブリーチング後の蛍光の回復で調べたところ，加齢に伴う膜流動性の低下がARA摂取により有意に回復することも明らかとなった[8]．

ヒトでの有効性に関する試験は脳波事象関連電位P300の応答を調べることにより評価された[9]．すなわち，2種類の音（高音2KHz・低音1KHz）をランダムに聞かせる際に，低頻度（20%）の高音を聞いたときにボタンを押すという課題を与え，実際に音を鳴らしてから約300ミリ秒後に認められる特徴的なピーク（P300）までの時間（潜時）と振幅を算出した．加齢とともに潜時が長くなり，振幅が小さくなることが知られている．健康な高年被験者20名に対して，ダブルブラインドクロスオーバー法にて，ARA含有油脂（ARA240 mg相当量）あるいはプラセボを4週間摂取させた．その結果，ARA含有油脂を摂取した後は，摂取する前と比較して潜時が短くなり，振幅が大きくなることが確認された．プラセボではこのような変化は認められなかった．また，この応答の変化は被験者の血清リン脂質中のARA量と有意な相関が認められ，ARAが有効成分であることが示唆された．さらに，軽度認知症患者および器質性脳障害患者がARAとDHAを含む油脂（各240 mg相当/日）を3ヶ月間摂取したところ，短期記憶などが有意に改善した[10]．

高齢犬　ペットを飼うことが広く浸透するにつれ，ペットにおいても高齢化が問題となっている．犬の場合，認知機能の低下に伴い，夜鳴きが激しくなることが多く，飼い主が困ることもしばしばである．認知機能の低下した高齢犬にARAとDHAを含む油脂（各80 mg相当/日）を摂取させたところ，夜鳴きや歩行状態などのスコアが

NII-Electronic Library Service

The Society for Bioscience and Bioengineering, Japan

有意に改善した[11]．また，スコアは血漿中のARA量と逆相関した．高齢犬の認知機能についても，必須脂肪酸が重要な役割を果たしているのかもしれない．

安全性　調整乳への配合に際して，動物で数多くの安全性試験が行われている．また，成人男性がARAとして1500 mg/日（50日間）経口摂取したが副作用は認められなかった．我々も，日本人成人男性が約800 mg/日（28日間）経口摂取する試験を行ったが，副作用は認められず，摂取終了28日後には血漿中のARA量が摂取前のレベルに戻ることを確認した[12]．

DGLAの生理機能

皮膚における働き　冒頭に述べたように，皮膚やそのバリア機能の異常を発端として必須脂肪酸は発見されており，必須脂肪酸の代謝と皮膚機能の間には深い関わりがあると考えられてきた．1980年代に，DGLAの前駆体であるγ-リノレン酸を含む月見草油などが，アトピー性皮膚炎に有効であることが報告された．そのメカニズムとしては主に，γ-リノレン酸が体内でDGLAに変換されて効果を発揮するとされている．しかし，γ-リノレン酸の有効性については相反する結果が多数存在すること，また，ヒトではそれほどDGLAへ変換されないとする報告もあることなどから，その詳細は不明であった．

そこでまず，ラットの体内のDGLAレベルを増加させる効果について，γ-リノレン酸またはDGLAを経口摂取させて調べてみた[13]．すると，当たり前のことかもしれないが，体内のDGLAレベルを高めるためにはDGLAを摂取する方がはるかに有効であった．また，モルモットにおいても同様であり，紫外線照射による皮膚紅斑形成が，DGLA摂取により有意に抑制されることもわかった．このことは，皮膚での抗炎症作用を示唆している．

アトピー性皮膚炎モデルにおける効果　アトピー性皮膚炎の病態を最もよく反映するのは，NC/Ngaマウスの自然発症モデルとされている．このマウスはSPF環境下では皮膚炎を発症しないが，conventional環境下では，7–8週齢から痒覚の強い皮膚炎を自然発症する．DGLAが約0.6%（総脂肪酸中の約12%）になるよう調製した飼料または対照飼料で，発症前の5週齢からNC/Ngaマウスを飼育した[14]．対照群には出血やびらん，潰瘍の形成などかなり激しい症状が見られたが，DGLA摂取群においては，皮膚炎スコアの増加がほぼ完全に抑制された（図3）．また，痒みによる引っ掻き行動が対照群で著しく亢進しており，皮膚炎の増悪化を促進していたが，DGLA摂取群ではその半分以下に抑制された．皮膚の病理組織学的な検討を行ったところ，対照群においては，角層の乱れや肥厚，表皮の過増殖，肥厚や浮腫，炎症性細胞の浸潤などが観察されたが，DGLA摂取群では顕著に抑制されていた．また，血中のIgEについても，DGLA摂取群で有意な抑制が見られたことから，単に皮膚局所での効果ではなく，全身の免疫状態にも何らかの影響を与えていると考えられる．

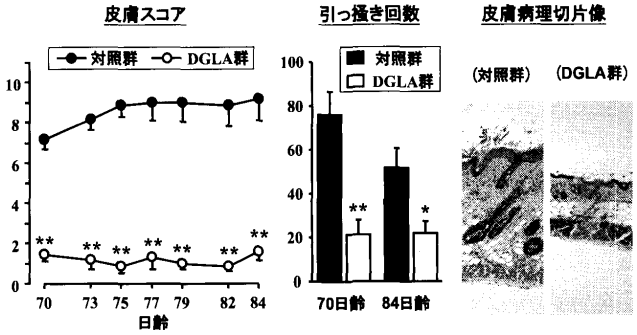

図3．NC/Ngaマウスの皮膚スコア，引っ掻き行動，皮膚病理切片像（*$p<0.05$, **$p<0.01$）．

また，皮膚スコア悪化の抑制，皮膚リン脂質中のDGLA量の増加ともに，DGLA用量依存的であった．さらに，DGLA摂取の中断により，2週間後には対照群に近いレベルにまでスコアが悪化することもわかった．これらのことは，DGLAが皮膚炎発症の抑制に関わる重要な生体成分のひとつであること，発症抑制のためには体内DGLAレベルの継続的な維持が必要であることを示唆している．今後，ヒトにおける有効性の検証が期待される．

ARAやDGLAの経口摂取の有用性は，まだ解明が始まったばかりである．必須脂肪酸としての捉え方も，まだ確立されたものではない．ヒトにおけるこれらの意義が，さらなる研究で明らかとなることを期待している．

文　献

1) Burr, G. O. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **82**, 345 (1929).
2) 清水 昌ら：オレオサイエンス, **3**, 129 (2003).
3) 河島 洋ら：化学と生物, **45**, 104 (2007).
4) McCloy, U. *et al.*: *J. Lipid Res.*, **45**, 474 (2004).
5) Birch, E.E. *et al.*: *Dev. Med. Child Neurol.*, **42**, 174 (2000).
6) Kotani, S. *et al.*: *Neurosci. Res.*, **46**, 453 (2003).
7) Okaichi, Y. *et al.*: *Physiol. Behav.*, **31**, 617 (2005).
8) Fukaya, T. *et al.*: *Neurobiol. Aging*, **28**, 1179 (2007).
9) 古賀良彦：日本栄養・食糧学会要旨集, p.25 (2003).
10) Kotani, S. *et al.*: *Neurosci. Res.*, **56**, 159 (2006).
11) 紺谷昌仙ら：小動物臨床, **26**, 315 (2007).
12) Kusumoto, A. *et al.*: *Br. J. Nutr.*, **98**, 626 (2007).
13) Sawada R. U. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **70**, 2121 (2006).
14) Kawashima, H. *et al.*: *Lipids*, **43**, 37 (2008).

NII-Electronic Library Service