

脂肪酸の多様な生理活性～細身の体に秘める力～

渡邊 研志

脂質はエネルギー源や生体膜の構成成分として働く生物の生命維持に必須な成分であり、ヒトなどの動物にとってはタンパク質、炭水化物と並ぶ、3大栄養素の一つとされている。脂質とは水に不溶でクロロホルムやメタノールなどの有機溶媒に溶解する生体分子の総称である。ヒトを含む動物や植物、微生物の生体内にはトリアシルグリセロール、リン脂質、カロテノイドなどさまざまな脂質分子が存在しているが、これらの脂質の多くに結合した状態で存在しているのが脂肪酸である。

脂肪酸は長鎖の直鎖アルキル基を持つカルボン酸であり、生物にもっとも普遍的に存在しているのは炭素数が18のステアリン酸（炭素数：不飽和結合＝18：0）である。各生物種はそれぞれ特徴的な脂肪酸の代謝系を持ち、脂肪酸修飾酵素群が炭化水素鎖の延長、不飽和結合の導入、二重結合の共役化、水酸化などの修飾を施すことでさらに多様な構造の脂肪酸を生産する。これらの脂肪酸分子は、結合した脂質の機能を高度に分化させたり、生理活性物質の前駆体となるなど、生命活動において非常に重要な役割を担っている。

不飽和脂肪酸は炭化水素鎖中に一つ以上の二重結合を持つ脂肪酸であり、主に脂肪酸不飽和化酵素によって生産される。特に二つ以上の二重結合を含むものは高度不飽和脂肪酸と呼ばれる。青魚に多く含まれ、健康食品としても販売されているドコサヘキサエン酸（22:6 Δ4,7,10,13,16,19）は脳の発達、抗炎症作用、循環器系疾患などに対する改善作用が報告されている¹⁾。また、アラキドン酸（20:4 Δ5,8,11,14）（図1-①）は、高等動物においてプロスタグランジンやロイコトリエンといった炎症反応の誘発に関わるシグナル分子の前駆体となる。

多くの不飽和脂肪酸は二重結合の間に一つのメチレン基を挟むが、一部の裸子植物などが持つ二重結合の間に複数のメチレン基を含む非メチレン系脂肪酸や、反芻動物の消化管中の細菌が生産するメチレン基を挟まない共役脂肪酸も存在する。リノール酸（18:2 Δ9,12）の異性化酵素により生じる共役リノール酸（ルーメン酸；図1-②）は発がん抑制作用、免疫調節作用などの生理活性が報告されており²⁾、健康食品として利用されている。

水酸化酵素によって炭化水素鎖に水酸基が付加された脂肪酸（リシノール酸；図1-③）は、植物表面を覆うワックス成分を構成し、乾燥、紫外線などから植物を保護する。高等動物では細胞膜構成脂質、細胞の増殖およびアポトーシスを制御するシグナル伝達物質として働くセラミドの構成成分となる。上述した脂肪酸の他にも多様な

基質特異性、修飾位置の選択性を持つ修飾酵素群により、さまざまな構造と機能を持つ脂肪酸が生産されるが、中には有用な機能が予想されながらも、適切な供給源が存在しないために詳細な生理活性の解析が行われていないものもある。

近年、岸野らは乳酸菌における新規な不飽和脂肪酸の飽和化代謝系とその関連酵素を明らかにした。乳酸菌 *Lactobacillus plantarum* AKU 1009aは、リノール酸を出発物質として、リノール酸水和酵素、水酸化脂肪酸脱水素酵素、異性化酵素、エノン還元酵素が触媒する反応を経て不飽和結合が一つ少ないオレイン酸（18:1 Δ9）へと変換する^{3,4)}。この脂肪酸飽和化系は分岐路を多数含む複雑な経路であり、その中で反応中間体としてさまざまな種類の共役脂肪酸、水酸化脂肪酸やオキソ脂肪酸などの希少脂肪酸が生産される。また、これらの酵素はリノール酸以外のα-リノレン酸（18:3 Δ9,12,15）やγ-リノレン酸（18:3 Δ6,9,12）などの炭素数18の脂肪酸もそれぞれ対応する脂肪酸へと変換可能なものであった⁵⁾。これらの酵素を用いた脂肪酸生産系は、これまで供給が難しかった希少脂肪酸の生理活性解析、産業利用への応用が期待される。

以上のように生体内では多種多様な機能を持った脂肪酸が生産されており、生命維持に必須な役割を多数担っている。人々の健康、医療への関心は日々高まっており、新たな機能性脂肪酸の探索とその生産法の確立が期待される。

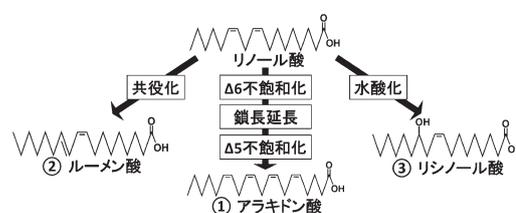


図1. 脂肪酸修飾酵素によるリノール酸の変換

- 1) Ruxton, C. H. S. *et al.*: *J. Hum. Nutr. Diet.*, **17**, 449 (2004).
- 2) 鈴木 修ら：機能性脂質の進展，シーエムシー出版 (2001).
- 3) Kishino, S. *et al.*: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **416**, 188 (2011).
- 4) Kishino, S. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 17808 (2013).
- 5) Kishino, S. *et al.*: *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **84**, 87 (2009).