

ラット胎仔および新生仔の脳における 多価不飽和脂肪酸組成と学習能力との関係

日本医科大学産婦人科学教室

(主任：荒木 勤教授)

(指導：越野立夫助教授)

横 田 明 重

Relationship between Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA) and Learning Ability in the Brain of Rat Fetus and Newborn

Akishige YOKOTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School, Tokyo

(Director : Prof. Tsutomu Araki)

(Conductor : Assistant Prof. Tatsuo Koshino)

概要 ω 3系多価不飽和脂肪酸(以下 ω 3系 PUFA と略す)は必須脂肪酸として脳、網膜、精巣に多く存在し、その欠乏により種々の障害を引き起こすといわれている。 ω 3系 PUFA が極端に少ないサフラワー油食により ω 3系 PUFA 欠乏ラット(SA 群)を作成し、胎仔、新生仔および離乳ラットの脳の脂肪酸組成と学習能力の関係について検討し、以下の結果を得た。

1. SA 群は、脳の DHA が Control 群(SO 群)に比し減少した。
2. SA 群では SO 群に比して AR が低値であり学習能力の低下がみられた。
3. SA 群に離乳時(生後21日)から Control 食を摂取させた SAO-1群では AR は速やかに SO 群と同等となった。
4. 条件回避学習開始時(生後60日)に Control 食に変更した SAO-2群では、SAO-1群に比して遅れて条件回避率が上昇した。
5. 条件回避学習終了後の脂肪酸分析では、SAO-1群、SAO-2群の DHA、C22:5 ω 6は SO 群のレベルまでほぼ回復した。

すなわち、母獣の摂取する食餌により胎仔の脳、分娩後の母乳、新生仔の脳の脂肪酸組成は影響を受け、さらに離乳ラットの脳の脂肪酸組成は直接摂取する食餌の影響を受けることがわかった。また、脳の DHA の比率に並行して学習能力が変化することがわかった。

以上のことより、DHA の脳構成成分としての重要性、妊娠中、分娩後の母獣の摂取する食餌の中の ω 3系 PUFA の重要性が示された。

さらに、新生児を管理する際に母乳栄養の合目的性、母乳摂取不可能な場合の ω 3系 PUFA の補充の必要性が示された。

Synopsis We prepared rat newborns deficient in ω 3-polyunsaturated fatty acid (SA group) and studied the relationship between the fatty acid composition of the brain and the learning ability. DHA in the brain was decreased and the conditioned avoidance rate was lower in the SA than in the control group (SO group). In the SAO-1 group in which PUFA deficient diet was changed to the control diet on weaning (21 days after birth) and the SAO-2 group in which the diet PUFA deficient diet was changed to the control diet at the start of the Shuttle Box (60 days after birth), the conditioned avoidance rate increased later than in the SO group. After completion of the experiment the levels of, DHA, C22:5 ω 6 in the SAO-1 and SAO-2 groups recovered to the level of the SO group. Accordingly, it is suggested that the fatty acid composition of the brain is affected by the diet and that the learning ability is altered in parallel with the composition of the DHA. These findings confirm the importance of DHA as a constituent element of the brain.

Key words: Polyunsaturated fatty acid • Lipid composition • Learning ability • Rat newborn • Brain

緒 言

従来より胎児は glucose dependent parasite といわれ、その成長は糖代謝に強く依存している¹⁾。しかし、近年脂質の重要性が注目されている。母体血中の脂質は非妊時に比し高値を示し、妊娠20週には血清脂質濃度は総コレステロールでは $249.3 \pm 56.1 \text{ mg/dl}$ と非妊時の約1.5倍となりその後はほぼ横ばいとなる²⁾。その他、磷脂質、中性脂肪、 β リポ蛋白も同様に妊娠後半には高値となる²⁾。

このことは、脂質代謝系が妊娠時では活性であり、胎児の成長、成熟に強く関与している可能性を示している。

一方、19世紀末までは、必須脂肪酸（多価不飽和脂肪酸；polyunsaturated fatty acid, 以下 PUFA と略す）という概念はなく、脂質はすべて糖より合成されると考えられていた³⁾⁴⁾。哺乳類は飽和脂肪酸、1価不飽和脂肪酸を脂質や glucose などから合成できるが、PUFA を体内で生合成する能力はない⁵⁾⁶⁾。これは、哺乳動物には Δ^3 disaturase, Δ^6 disaturase が存在せず、 ω 位の炭素より3番目、6番目に二重結合を作ることができないため、その供給源を食事に頼らざるを得ない⁶⁾。

胎児においても同様に、胎児は母体より胎盤、臍帯を経てのみ PUFA が供給されるため母体の摂取する食事が重要となる。

また、PUFA には $\omega 6$ 系、 $\omega 3$ 系が存在し、互いに変換しないことが知られている⁷⁾。

$\omega 6$ 系 PUFA は細胞の microsome 内でリノール酸、アラキドン酸 (arachidonic acid, 以下 AA と略す) を経て最終産物である $C22:5\omega 6$ となり、 $\omega 3$ 系 PUFA も同様に α リノレン酸、エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid, 以下 EPA と略す) を経て最も長鎖のドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid, 以下 DHA と略す) に合成される⁶⁾。

Neuringer et al.⁸⁾はこのうち、 $\omega 3$ 系 PUFA (特に DHA) は他の組織に比し脳に高率に存在すると報告した。このことは神経組織における $\omega 3$ 系 PUFA の重要性を示唆している。

そこで今回著者は、ウイスター系ラットを用いて $\omega 3$ 系 PUFA 欠乏モデルを作成し、胎仔、新生仔の脳の脂肪酸分析を行い、胎仔期より出生後における $\omega 3$ 系 PUFA 代謝の動態を検討した。さらに、 $\omega 3$ 系 PUFA 欠乏時の中枢神経系に与える影響を Shuttle Box を用いて検討した。

実験材料および方法

1. 飼料の作成

実験に用いた飼料は、総カロリーは $394 \text{ kcal/100g diet}$ に設定し、糖質 $71.6 \text{ カロリー\%}$ 、蛋白質 $10.2 \text{ カロリー\%}$ 、脂質 $18.2 \text{ カロリー\%}$ とした。このうち、脂質に $\omega 3$ 系 PUFA, $\omega 6$ 系 PUFA とともに豊富に含んだ大豆油 (Soy oil) を用いた大豆油食 (SO 食)、 $\omega 3$ 系 PUFA の欠乏しているサフラワー油 (Safflower oil) を用いたサフラワー油食 (SA 食) を作成した。

脂肪酸の組成は、表 1a のごとく $\omega 6$ 系 PUFA であるリノール酸はサフラワー油食で 76.87% と大豆油食の 54.7% に比し高く、一方 $\omega 3$ 系 PUFA である α リノレン酸は大豆油食で 7.13% とサフラワー油食の 0.54% に比し高い値であった。

2. 実験モデルの作成

(1) SO 群, SA 群の作成

200g 前後のウイスター系雌ラットを $\omega 3$ 系および $\omega 6$ 系 PUFA を豊富に含んだ大豆油食あるいは $\omega 3$ 系 PUFA 欠乏のサフラワー油食にて14日間飼育後それぞれを別個に交配した。翌朝腔栓が確認できたものを妊娠1日とし、妊娠中も各々交配前と同様の飼料を与えた。

また、分娩に至つたものは母獣に妊娠時と同様の飼料を与えた。新生仔は母乳にて保育させた。生後21日に離乳し、離乳後の第二世代ラット (以下離乳ラットと略す) も同種の飼料にて飼育した。

大豆油食にて飼育した母獣の胎仔、新生仔、離乳ラットを SO 群 (コントロール)、サフラワー油食にて飼育した母獣の胎仔、新生仔、離乳ラットを SA 群とし、それぞれ体重を測定した。SA 群の一部は SAO-1, SAO-2群の作成に使用した。

(2) SAO-1群, SAO-2群の作成

生後21日の離乳時にサフラワー油食より大豆油食に変更したものを SAO-1群、生後60日の条件回

避学習実験開始時にサフラワー油食から大豆油食に変更したものをSAO-2群とした。

3. 脂肪酸の測定

妊娠21日に麻酔下に帝王切開を行い、胎仔の大腦を摘出、母獸血清も同時に採取した。授乳中の新生仔、離乳後のラットは生後15日、30日、60日に大腦を摘出した。また、新生仔期には同時に胃内残渣を母乳として採取した。以上の検体を以下に示す方法で脂肪酸分析した。

(1) 脂質の抽出

摘出した大腦、母乳および血清に α -トコフェロールを添加したクロロホルム：メタノール(2:1)混合液を加えて総脂質を抽出した。これに0.5N ナトリウムメトキシド(ナトリウムの無水メタノール溶液)2mlを加えて脂肪酸メチルエステルとし、ヘキサン層に分取した。これに無水硫酸ナトリウムを加えて一晚室温にて放置、脱水後ヘキサンを除去、ホルヒ法に準じて脂肪酸を抽出した。

(2) 脂肪酸の測定法

脂肪酸はキャピラリーカラム(Thermon3000A, 0.25mm×50m)を用い、ガスクロマトグラフィー(Shimadzu GC-7A)により分析した。カラム温度は120~250℃、昇温速度は3℃/minとした。

得られたガスクロマトグラムは、脂肪酸メチルエステル標準品(C14:0, C16:0, C18:0, C18:1, C18:2, C18:3, C18:4, C20:1, C20:4, C20:5, C22:6)のガスクロマトグラムと比較し、脂肪酸を同定した。不明ピークは、ガスマス(HITACHI M80:カラム:Thermon3000A, 0.53mm×25m)を用いて脂肪酸メチルエステルでないことを確認し総脂肪酸量から除いた。

パルミチン酸(C16:0)よりDHA(C22:6 ω 3)までの各脂肪酸の面積を求めそれぞれの面積を百分率で表した。

4. Shuttle Box による条件回避学習

生後60日のSA群、SO群、SAO-1群、SAO-2群の雄ラット21匹を用いた。

(1) Shuttle Box の装置

条件回避学習の測定はコロンバス社製の Shut-

tle Box を用いた。本装置は直流電流による電気刺激が床に流れ、ラットがゲートを通過してケージを移動することにより電気刺激から回避あるいは逃避することができるようになっている。

(2) Shuttle Box の設定条件

Shuttle Box 内は、室温23±1℃、湿度55±2.5%とし、条件刺激(Conditional Stimulation: 以下CSと略す)はブザーを用い10kHz, 90dBの音刺激とした。無条件刺激(Unconditional Stimulation: 以下USと略す)として0.5mAの直流電気ショックを用いた。

CSを5秒間行い、CS終了後ただちにUSを10秒間行つた。US終了後は20秒間の休止期を設定し、これを1 trial とした。40 trial を1 session とし、ラット1匹に対し1日1 session, 隔日20 session の実験を行つた。

(3) 学習実験の判定法

CS, US を通じてケージを移動できなかつたものをfreezing(以下Fと略す)、USを受けてケージを移動したものをescape(以下Eと略す)、USを受けずにCS中にケージを移動したものをavoidance(以下Aと略す)として以下のごとく回避率(Avoidance ratio: 以下ARと略す)を求めた。

$$AR = \frac{A}{F+E+A} \times 100$$

実験成績

1. 母獸血清および母乳の脂肪酸組成と飼料の脂肪酸組成

胎仔期、新生仔期のラットおよび離乳ラットの直接の栄養源である母獸血清および産後15日の母乳の脂肪酸組成を表1bに示した。飼料の ω 3/ ω 6比は大豆油食で0.13, サフラワー油食で0.01であつた。大豆油食を飼料としている場合の産後15日の母乳では ω 3/ ω 6=0.11であり、サフラワー油食を飼料としている場合は ω 3/ ω 6=0.02であつた。妊娠21日の母獸血清もSO群で0.09, SA群で0.04と飼料と同様の傾向であつた(表1a, 1b)。

2. SO群、SA群の体重、脳重量、脳/体重比

SO群、SA群の胎仔、新生仔および離乳ラットの体重、脳重量、脳/体重比には有意差はなかつた

表1a 各飼料の脂肪酸分析 (%)

脂 肪 酸	サフラワー油 (SA)	大豆油 (SO)
C16:0 パルミチン酸	6.91	10.83
C16:1	0.01	0.13
C18:0 ステアリン酸	2.55	3.83
C18:1	12.96	23.22
C18:2 ω6 リノール酸	76.87	54.70
C18:3 ω3 α リノレン酸	0.54	7.13
C20:4 ω6 アラキドン酸	Tr.	Tr.
C20:5 ω3 エイコサペンタエン酸	Tr.	Tr.
C22:5 ω6	Tr.	Tr.
C22:6 ω3 ドコサヘキサエン酸	0.12	0.14
Total ω3	0.66	7.27
Total ω6	76.87	54.70
ω3/ω6	0.01	0.13
	Tr.: Trace	

(表2).

3. SO 群, SA 群の脳の脂肪酸組成

(1) SO 群, SA 群の脳におけるリノール酸, α リノレン酸の推移

リノール酸は母獣血清, 母乳, 飼料には高率に含まれたが胎仔期, 新生仔期を通じてほぼ一定で SO 群, SA 群に差はなかつた (表3).

一方, α リノレン酸は SO 群, SA 群のどの時期においてもほとんど検出されなかつた (表3).

(2) SO 群, SA 群の脳における AA, EPA の推移

表1b SA 群, SO 群の妊娠21日の母獣血清, 産後15日目の母乳の脂肪酸組成

		妊娠21日母獣血清		産後15日母乳	
		SA 群	SO 群	SA 群	SO 群
C16:0	パルミチン酸	17.89	24.13	22.49	23.16
C16:1		8.81	5.33	3.94	5.31
C18:0	ステアリン酸	7.65	11.98	4.00	4.21
C18:1		12.81	18.64	20.04	24.80
C18:2 ω6	リノール酸	28.00	22.26	44.35	34.80
C18:3 ω3 α リノレン酸		0.47	0.67	0.29	3.19
C20:4 ω6	アラキドン酸	10.85	12.23	2.27	1.89
C20:5 ω3	エイコサペンタエン酸	Tr.	Tr.	Tr.	Tr.
C22:4 ω6		2.87	0.78	0.38	0.27
C22:5 ω6		3.13	0.64	0.23	0.09
C22:5 ω3		0.48	0.28	0.05	0.24
C22:6 ω3	ドコサヘキサエン酸	0.96	2.42	0.24	0.48
	Total ω3	1.91	3.17	0.64	3.80
	Total ω6	44.85	36.68	48.88	38.20
	ω3/ω6	0.04	0.09	0.02	0.11
		Tr.: Trace			

ω6系 PUFA では AA が最も高率に存在したが, SO 群, SA 群に差はなく胎仔期, 新生仔期を通じてほぼ一定であつた (表3).

一方, EPA は両群のいずれの時期においてもほとんど検出されなかつた (表3).

(3) SO 群, SA 群の脳における C22:5 ω6, DHA の推移

ω6系 PUFA のうち C22:5 ω6は SA 群で SO

表2 SO 群, SA 群の胎仔, 新生仔, 離乳ラットの体重, 脳重量, 脳/体重比

		胎齢17日	胎齢19日	胎齢21日	生後1日	生後5日	生後10日	生後15日	生後60日
SO 群	体 重 (g)	0.84 ±0.23	1.20 ±0.33	3.33 ±0.72	6.14 ±0.96	10.81 ±1.02	12.45 ±1.40	15.19 ±1.39	92.40 ±12.53
	脳 (g)	0.07 ±0.01	0.07 ±0.01	0.13 ±0.02	0.23 ±0.23	0.40 ±0.07	0.75 ±0.18	0.95 ±0.09	1.43 ±0.20
	脳/体重比 (%)	8.33 (30)	5.83 (30)	3.90 (15)	3.75 (10)	3.70 (7)	6.02 (7)	6.25 (7)	1.55 (5)
SA 群	体 重 (g)	0.81 ±0.24	1.32 ±0.40	3.12 ±0.88	6.78 ±0.60	9.40 ±1.64	12.89 ±2.91	21.16 ±5.30	101.67 ±18.75
	脳 (g)	0.07 ±0.01	0.08 ±0.01	0.13 ±0.02	0.24 ±0.03	0.38 ±0.04	0.77 ±0.08	1.12 ±0.09	1.16 ±0.25
	脳/体重比 (%)	8.64 (30)	6.06 (30)	4.17 (15)	3.54 (10)	4.04 (7)	5.97 (7)	5.29 (7)	1.14 (5)

(): n

表 3 SO 群, SA 群の胎仔, 新生仔, 離乳ラットの脳の脂肪酸組成

		胎齢21日		生後15日		生後30日		生後60日	
		SO 群	SA 群	SO 群	SA 群	SO 群	SA 群	SO 群	SA 群
C16:0	パルミチン酸	33.79	32.38	28.37	28.69	25.91	20.96	23.23	21.52
C16:1		3.54	4.66	1.46	1.28	0.79	N.D.	0.84	0.68
C18:0	ステアリン酸	17.06	17.26	20.26	19.95	23.66	20.66	24.43	25.50
C18:1		16.45	16.09	13.66	14.02	18.56	17.11	23.10	17.28
C18:2 ω6	リノール酸	1.34	1.24	1.49	1.70	1.38	1.61	1.38	1.47
C18:3 ω3	α リノレン酸	Tr.	Tr.	0.03	0.01	0.05	0.04	0.02	Tr.
C20:4 ω6	アラキドン酸	13.84	13.70	15.29	12.70	12.84	12.70	11.37	11.61
C20:5 ω3	エイコサペンタエン酸	Tr.	0.04	0.02	0.13	0.13	0.13	0.06	0.10
C22:4 ω6		3.09	2.91	3.37	4.00	2.42	4.00	1.11	4.12
C22:5 ω6		3.44	8.18	1.23	4.73	0.81	4.73	0.22	5.82
C22:5 ω3		0.11	0.07	0.19	0.06	0.23	0.06	0.12	0.07
C22:6 ω3	ドコサヘキサエン酸	7.36	3.58	13.62	10.44	12.30	10.44	12.53	8.74
Total ω3		7.46	3.68	13.84	10.64	12.71	10.67	12.73	8.90
Total ω6		21.70	25.61	22.29	23.30	17.45	23.04	14.35	23.14
ω3/ω6		0.35	0.14	0.62	0.46	0.73	0.46	0.89	0.38

N.D.: not detected

Tr.: Trace

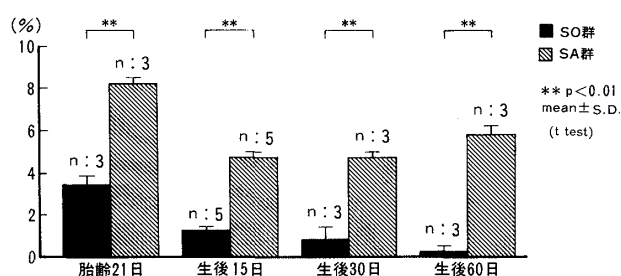


図 1a SO 群, SA 群の脳における C22:5 ω6 の推移

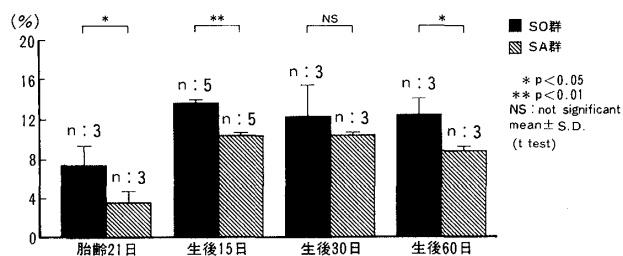


図 1b SO 群, SA 群の脳における DHA の推移

群に比し有意に高率で, SO 群では胎仔期, 新生仔期, 離乳後となるにつれて徐々に減少する傾向を示した。しかし, SA 群では一定の傾向はなかつた (図 1a)。

一方, DHA は, 脳に存在する ω3系 PUFA の大部分を占めていたが, すべての時期を通じて SO 群が SA 群に比して有意に高率であつた (図 1b)。

4. SO 群, SA 群の条件回避学習の成績

SA 群の AR は明らかに SO 群よりも低値を示し, SO 群では第 3 session よりほぼ100%となつたが, SA 群では第20 session に至つても30~40%と低値だつた (図 2a)。

5. SAO-1群, SAO-2群における条件回避学習の成績

離乳時より大豆油食を摂らせた SAO-1群の AR は速やかに上昇し, 第 4 session でほぼ SO 群と同等となつた (図 2b)。一方, 学習開始時より大豆油食を摂らせた SAO-2群は, SAO-1群に比し AR の上昇が遅延した (図 2c)。

6. SA 群, SO 群と SAO-1群, SAO-2群の条件回避学習終了後の脳における C22:5 ω6, DHA の比較

C22:5 ω6は, SA 群に比し SO 群, SAO-1群, SAO-2群において低率であつた (図 3)。一方,

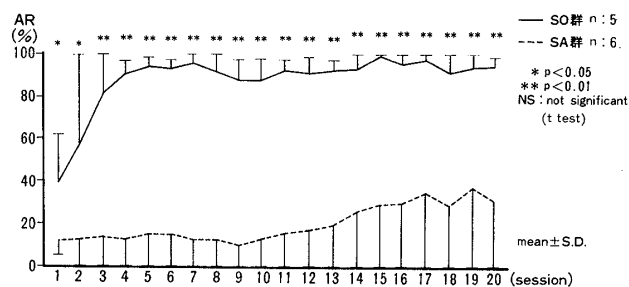


図 2a SO 群, SA 群の条件回避学習の成績

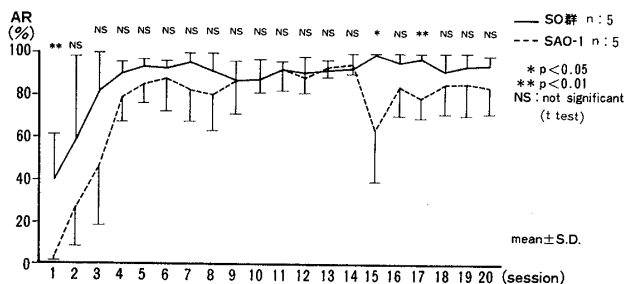


図 2b SO 群, SAO-1群の条件回避学習の成績

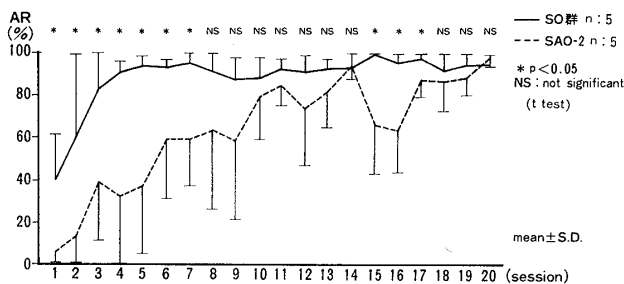
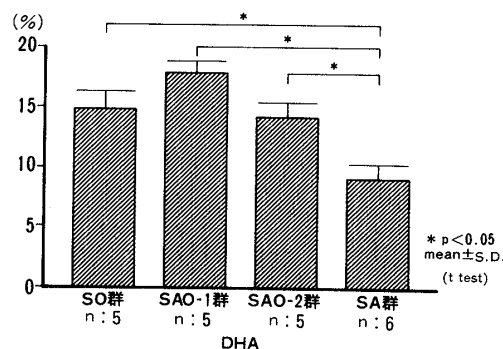
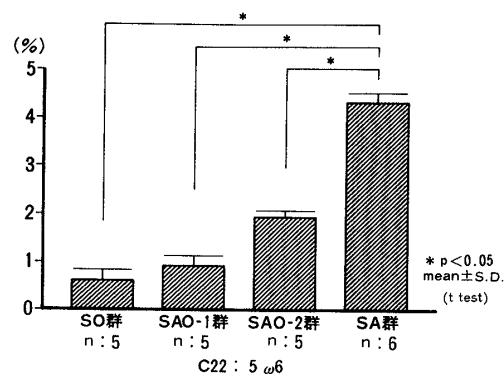


図 2c SO 群, SAO-2群の条件回避学習の成績

DHA は, SA 群に比し SO 群, SAO-1群, SAO-2 群のいずれにおいても高率に存在した(図 3). すなわち ω 3系 PUFA 欠乏状態から, 再び大豆油食を摂取することにより SO 群とほぼ同様の脂肪酸組成となった.

考 案

従来, 脂質は糖とともにエネルギー源として重要であるといわれてきた. しかし, 必須脂肪酸の概念が確立されてからは ω 3系 PUFA, ω 6系 PUFA はエネルギー源としてではなく, 生体の成長, 健康に欠かせないものとして知られるようになった³⁾⁹⁾. PUFA は生体の膜の構造物質であるとともにプロスタグランジンの前駆物質として血液凝固や種々のアレルギー反応等, 生体のホメオスタシス維持にも深く関与していることが次第に明らかになっている^{6)10)~12)}. 特に ω 3系 PUFA は

図 3 実験終了時の各群の脳における DHA, C22: 5 ω 6の比較

種々の臓器の細胞を構成する構造脂質として膜の流動性, 膜のイオン輸送などに強く関連しているといわれている¹³⁾¹⁴⁾. さらに ω 3系 PUFA は大脳皮質, 精巣, 網膜に高率に存在しており³⁾¹⁰⁾¹⁵⁾, 脳の種々の機能, 視覚や生殖機能に強く関与していることを示唆している¹⁰⁾¹¹⁾.

したがって, 胎児, 新生児の脳における PUFA の代謝動態や影響は極めて興味深い.

今回, 著者は飼料中の PUFA 源に α リノレン酸, リノール酸を用いて飼育し, これらは母獣血中, 母乳中に比較的高率に存在した. これらは mitochondria や microsome に存在する desaturase, elongase により, 長鎖の PUFA に合成される⁹⁾が, 胎仔, 新生仔では種々の臓器において, その活性は低いといわれている¹⁶⁾. そのため, α リノレン酸やリノール酸から AA, EPA, C22: 5 ω 6, DHA への合成能は低く, これらの長鎖の PUFA 供給源を母獣に頼っている可能性が高い.

我々の検討でも胎仔期, 新生仔期および離乳ラットの脳における脂肪酸組成は胎仔では母獣の摂取する飼料, 新生仔および離乳ラットでは摂

取する母乳や飼料の影響を強く受けた。Neuringer and Connor¹⁰⁾は摂取する食餌中の $\omega 3/\omega 6$ 比は0.10~0.25が適当で、それ以下になると $\omega 3$ 系 PUFA 欠乏状態となると報告している。著者の検討でもサフラワー油 ($\omega 3/\omega 6=0.01$) を用いて飼育すると仔の脳の $\omega 3$ 系 PUFA 欠乏、すなわち DHA の低下が顕著となつた。さらにこの DHA の低下とともに $\omega 3$ 系 PUFA 欠乏食の摂取がラットの学習能の遅延を招くことが明かとなつた。

これは、脳細胞の磷脂質二重膜構造中に DHA が高率に含まれることから $\omega 3$ 系 PUFA 欠乏が磷脂質二重膜構造や神経伝達物質に変化をもたらし、脳の機能に異常を引き起こした可能性を示唆している。

ラットの学習能と脳の DHA の関連に関する報告は Lamprey and Walker¹⁷⁾¹⁸⁾ や Yamamoto et al.¹⁹⁾ のスキナーボックスを用いた報告、Mills et al.²⁰⁾ の Shuttle Box を用いた報告があり我々と同様の結果であつた。しかし、報告はどれも CS に光刺激を用いているため、網膜の光刺激に対する影響も考慮しなければならない。

今回著者はこれを回避するため CS として音刺激を用いた。さらに著者は、 $\omega 3$ 系 PUFA 欠乏ラットに再び $\omega 3$ 系 PUFA を補充することにより学習能力は catch up できることを確認した。同時に $\omega 3$ 系 PUFA の補充により脳における DHA の低下も回復することが明らかとなつた。

このことは、 $\omega 3$ 系 PUFA 欠乏が50~100日であれば変化は可逆的であることを示している。Youyou et al.²¹⁾ は脳の各部分における DHA の回復性を報告しているが21日間のみの短期の欠乏であり、学習との関連にも触れていない。著者の検討以上の長期にわたる検討の報告はなく長期予後については今後に残された課題である。

今回実験に用いたサフラワー油食のように極端な $\omega 3$ 系 PUFA 欠乏は、本邦の妊産婦の栄養摂取上では可能性が少ないが軽度の $\omega 3$ 系 PUFA 欠乏が長期にわたる可能性は考えられる。そのような場合、胎児や、 $\omega 3$ 系 PUFA の欠乏した母乳により哺育された新生児の脳の成長に影響を及ぼす可

能性がある。

したがって、児の脳の発育過程にある胎児期、新生児期および乳児期早期の栄養においては $\omega 3$ 系 PUFA 欠乏が起こらないように留意することも必要となつてくる¹⁰⁾。

さらに、新生児医療の発達により救命される極小未熟児、超未熟児の栄養方法も問題となる。いわゆる早産未熟児では、胎内での成長、発育に必要な脂肪酸が分娩後は胎外で供給されなければならなくなる。小川ら²²⁾ は早産未熟児を分娩した褥婦の母乳は正期産の褥婦の母乳に比して DHA を多く含んでいると報告している。このことは早産児の栄養における $\omega 3$ 系 PUFA の必要性に対して合目的的であると考えられる。したがって、実地臨床上やむを得ず人工栄養、経静脈的栄養とする場合には $\omega 3$ 系 PUFA の補充が必要となる²³⁾。

これまで妊婦、褥婦および新生児の栄養管理において $\omega 3$ 系 PUFA は考慮されることは少なかったが、今後、PUFA の代謝経路の解明がなされ、さらに PUFA の適切な投与方法、適切な $\omega 3/\omega 6$ 比が検討され妊婦、褥婦および新生児の栄養管理に役立つことを希望する。

稿を終えるに際し直接御指導頂いた日本医科大学産婦人科教室角田 隆講師および医局員一同に深謝致します。また、多大なる御協力、御助言を頂いた相模女子大学生物化学教室小川秀子教授、稲沢由美助手に感謝致します。

本論文の要旨は、第41回、42回日本産科婦人科学会学術講演会、第13回産婦人科栄養・代謝研究会シンポジウムにて報告した。

文 献

1. 武田佳彦. 胎児の発育. 馬場一雄ら編 総合周産期医学 東京: 東京医学社, 1983; 41-52
2. 吉岡 保. 妊娠中毒症における高脂血症の治療. 産婦の実際 1991; 40: 179-184
3. Rogers JB. Nutritional attributes of fatty acids. JAOCS 1988; 65: 91-95
4. McCollum EV. A history of nutrition. Cambridge, Massachusetts: Riverside Press, 1957
5. Holman RT. Essential fatty acid deficiency. In Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids. Oxford: Pergamon Press, 1968; 9: 275-348
6. Mayes PA. Harper's review of biochemistry.

- Twenty-Second edition, Chap 1990; 25: 218—225
7. Mead JF. The metabolism of the polyunsaturated fatty acids. In *Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids*. Oxford: Pergamon Press, 1968; 9: 159—192
 8. Neuringer M, Connor WE, Van Petten C, Barstad L. Dietary Omega-3 fatty acid deficiency and visual loss in infant rhesus monkey. *J Clin Invest* 1984; 73: 272—276
 9. Mayes PA. Harper's review of biochemistry, Twenty-Second edition, Chap 1990; 16: 134—145
 10. Neuringer M, Connor WE. n-3 fatty acids in the brain and retina: Evidence for their essentiality. *Nutr Rev* 1986; 44: 285—294
 11. 奥山治美. 食品の必須脂肪酸バランスの変化と慢性疾患. *食衛誌* 1989; 30: 1—7
 12. Galli C, Trzeciak HI, Paoletti R. Effects of dietary fatty acids on the fatty acid composition of brain ethanolamine phosphoglyceride: Reciprocal replacement of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Acta* 1971; 248: 449—454
 13. Willis AL. Nutritional and pharmacological factors in eicosanoid biology. *Nutr Rev* 1981; 39: 289—301
 14. Stubbs CD, Smith AD. The modification of mammalian membrane polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity and function. *Biochem Biophys Acta* 1984; 779: 89—137
 15. Tinoco J, Babcock R, Hincenbergs I, Medwadowski B, Miljanich P. Linolenic acid deficiency: Changes in fatty acid patterns in female and male rats raised on a linolenic acid-deficient diet for two generation. *Lipids* 1978; 13: 6—17
 16. Clandinin MT, Chappell JE, Heim T. Do low weight infants require nutrition with chain elongation-desaturation products of essential fatty acids? *Prog Lipid Res* 1982; 20: 901—904
 17. Lamptey MS, Walker BL. A possible essential role for dietary linolenic acid in the development of the young rat. *J Nutr* 1976; 106: 86—93
 18. Lamptey MS, Walker BL. Learning behavior and brain lipid composition in rats subjected to essential fatty acid deficiency during gestation, lactation and growth. *J Nutr* 1978; 108: 358—367
 19. Yamamoto N, Hashimoto A, Takemoto Y, Okuyama H, Nomura M, Kitajima R, Togashi T, Tamai Y. Effect of the dietary α -linolenate/linoleate balance on lipid compositions and learning ability of rats. II. Discrimination process, extinction process, and glycolipid compositions. *J Lipid Res* 1988; 29: 1013—1021
 20. Mills DE, Ward RP, Young C. Effects of prenatal and early postnatal fatty acid supplementation on behavior. *Nutr Res* 1988; 8: 273—286
 21. Youyou A, Durand G, Pascal G, Piciotti M, Dumont O, Bourre JM. Recovery of altered fatty acid composition induced by a diet devoid of n-3 fatty acid in myelin, synaptosomes, mitochondria, and microsomes of developing rat brain. *J Neurochem* 1986; 46: 224—228
 22. 小川隆吉, 角田 隆, 越野立夫, 荒木 勤. 母乳および母体血漿における脂肪酸組成の変動. 産婦の実際 1990; 39: 1887—1894
 23. Farrell PM, Gutcher GR, Palta M, DeMets D. Essential fatty acid deficiency in premature infants. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 220—229

(No. 7285 平4・10・9受付)