総説

各種脂肪酸の生理・薬理機能の多様性

奥山 治美¹⁾, 橋本 道男²⁾, 伊藤 幹雄³⁾,
徳留 信寛⁴⁾, 島野 仁⁵⁾, 板倉 弘重⁶⁾

要約: 過去半世紀の食習慣の変化は、健康寿命を延ばす上で十分に寄与したと思われる。しかし、多種の癌の死亡率増加やアレルギー・炎症性疾患の増加、行動パターンの変化なども伴っていた。これらの変化に脂質栄養が深く関わっていると考えられているが、従来の“植物油を善玉とし、動物性脂肪とコレステロールを悪玉とする栄養指導”は、むしろ心疾患を増やし、癌死亡率、総死亡率を上げる危険なものであった。短期間の臨床試験の結果を長期の慢性疾患の予防に直接当てはめてしまったこと、家族性高コレステロール血症のような遺伝的素因を持つ人の多い集団の結果を、一般集団にまでそのまま演繹してしまったこと、疾病と関連の高い因子を危険因子とし、因果関係を考慮することなく、その因子を減らす（低下させる）手段をとってきたことなど、考えるべきことが多い。本総説では、各種脂肪酸が脳機能、メタボリックシンドローム・糖尿病、癌、動脈硬化性疾患、などに及ぼす多様な影響について、基礎・臨床面の最新のデータを紹介しながら、心身の健康増進に寄与しうる脂肪酸のバランスについて解説している。

はじめに

各種脂肪酸の生理・薬理機能についての情報が急速に増え、疾病との関わりについての理解が深まってきた。その結果、従来の疾患予防、健康増進のための脂

質栄養指針の誤りが明らかとなってきた。動物性脂肪とコレステロールの摂取を制限し、植物油を増やす栄養指導は、多くの疾患の発症率を上げている。本総説は、第80回日本薬理学会年会におけるシンポジウム(S1D1: 各種脂肪酸の生理・薬理機能の多様性)において発表されたトピックスを紹介したものであり、各種脂肪酸と脳機能、メタボリックシンドローム・糖尿病、癌、動脈硬化性疾患、などに及ぼす多様な影響について、基礎・臨床面での最新のデータを紹介しながら、心身の健康増進に寄与しうる脂肪酸のバランスについて、それぞれの発表をまとめて、総説とした。

動脈硬化性疾患と脂肪酸

脂質栄養介入では、短期と長期で身体の応答の結果が異なり、Keys 式などで予測される短期間の介入試験の結果を、長期の慢性疾患予防に直接、当てはめたところに誤りがあった。また、家族性高コレステロール血症など先天性の遺伝因子をもつ人(FH)の割合が多い集団の結果を、それが少ない一般集団に当てはめようとしたところにも誤りがあった。国の内外を問わず、40~50歳以上の一般集団では(FHの割合が少なく)、血清コレステロール値の高い群のほうが、癌死亡率は低くて長生きであった(奥山治美発表)。

動脈硬化性疾患はコレステロールではなく、不飽和脂肪酸のリノール酸、 γ -リノレン酸、ジホモ- γ -リ

キーワード: 脂肪酸, コレステロール仮説, メタボリックシンドローム, 神経疾患, 癌

¹⁾ 金城学院大学薬学部(予防薬食学)脂質栄養オープン・リサーチ・センター

(〒463-8521 名古屋市守山区大森二丁目1723) e-mail: okuyamah@kinjo-u.ac.jp

²⁾ 島根大学医学部生理学講座環境生理学(〒693-8501 出雲市塩冶町89-1) e-mail: michiol@med.shimane-u.ac.jp

³⁾ 名城大学薬学部薬効解析学(〒468-8503 名古屋市天白区八事山150) e-mail: mitoh@ccmfs.meijo-u.ac.jp

⁴⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野(〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1)

e-mail: tokudome@med.nagoya-cu.ac.jp

⁵⁾ 筑波大学大学院人間総合科学研究科内分泌代謝糖尿病内科 先端技術学際領域(TARA)センター

(〒305-8577 つくば市天王台1-1-1) e-mail: hshimano@md.tsukuba.ac.jp

⁶⁾ 茨城キリスト教大学生生活科学部食物健康科学科(〒319-1295 日立市大みか町6-11-1)

e-mail: itakurahs@happytown.ocn.ne.jp

原稿受領日: 2007年12月18日, 依頼原稿

Title: Diverse physiological and pharmacological functions of fatty acids.

Author: Harumi Okuyama, Michio Hashimoto, Mikio Ito, Shinkan Tokudome, Hitoshi Shimano, Hiroshige Itakura

ノレン酸, アラキドン酸など n-6*系と α -リノレン酸, エイコサペンタエン酸 (EPA), ドコサヘキサエン酸 (DHA) など n-3*系のバランスが主因子であると理解される(1). わが国で先駆的に医薬品として開発されたエイコサペンタエン酸 (EPA) エチルエステルの有効性が臨床的にも明確にされ(板倉弘重発表), 欧米でも EPA, DHA (ドコサヘキサエン酸) のエチルエステルが心疾患の医薬品として使われるようになった. “コレステロール値が高いと酸化 LDL が増え動脈硬化が進展する” という理解ではなく, 炎症, 血栓性などが動脈硬化進展の主要な因子であったといえる.

脳機能と脂肪酸

脳や網膜機能の維持に, DHA など n-3 系脂肪酸が必須の役割をはたしていることは動物実験で明らかにされている. ここでも摂取脂肪酸の n-6/n-3 バランスが重要であり, この比の上昇が, 近年増えている行動異常, うつ病など統合失調症などの原因になっていることは, 臨床的にも示されるようになった. 米国心理学会委員会では, これらの予防のために魚油 n-3 系脂肪酸の摂取を勧めるようになっている(2). 摂取油脂の n-6/n-3 バランスによって脳・網膜の脂質や糖鎖構造, 酵素活性が変わり, シナプス密度, ファゴソームのサイズや遺伝子発現が変わることが明らかにされつつある. 増えているアルツハイマー病もアポ E サブタイプの問題というより食習慣の影響が大きく, アミロイド β 注入によるアルツハイマー病モデルでは, DHA が発症を抑制・改善することを示した. さらに DHA による神経新生機能を明らかにし, 神経再生医療への n-3 系脂肪酸の有用性が示された(橋本道男発表).

メタボリックシンドローム・糖尿病と脂肪酸

メタボリックシンドロームという用語が広まっているが, その代表である糖尿病についても, 遺伝子の側からの研究が多い. 糖尿病に関わる遺伝子の数は多く, 研究の進展につれてその数も増えている. しかし, 戦後, 数倍に増えた糖尿病(予備軍)の増加分は, 生活習慣の変化によっている. 脂質に限らず, 糖質, タンパク質の過剰摂取は飽和脂肪酸や一価不飽和脂肪酸(オレイン酸など)に変換され貯蔵脂肪となる. 摂取リノール酸(n-6)も貯蔵脂肪となるが, n-3 系脂肪酸(α -リノレン酸, EPA, DHA など)は多量に摂取

しても貯蔵脂肪の主成分とはならない. これら n-3 系脂肪酸は, 融点が低く貯蔵されるには不適切であると思われ, ペルオキシソームや脱共役タンパク(UCP)を誘導して, 他の脂肪酸に優先して熱やエネルギーに変換される. オレイン酸が糖尿病性腎症の発症を促進する機構が, in vivo および in vitro の研究で明らかにされつつある(伊藤幹雄, 小島良二発表). 飽和脂肪酸, オレイン酸, リノール酸が貯蔵脂肪の主成分であるが, これらの過剰蓄積がインスリン抵抗性を生み出す. この過程に転写因子(TFE3/Foxo1, SREBP1c)を介したインスリン受容体基質(IRS2)発現が関わっているようである(島野仁発表). 各種脂肪酸が SREBP(ステロール応答エレメント結合タンパク)を介してコレステロールと脂質の生合成を調節するとき, 脂肪酸の鎖長と不飽和度が関わっており, 上述のように n-3 系脂肪酸はこれらの生合成系を促進しない. ただし, 脂質栄養学の結果に対応する脂肪酸量と投与期間の問題は, まだ十分に遺伝子レベルで解明されていないように思われる.

癌と脂肪酸

欧米で癌死亡率の上昇が先行し, わが国が追っているような多種の癌について, 動物実験では n-6 系脂肪酸が促進し, n-3 系が抑制することが明らかにされている. リノール酸→アラキドン酸→エイコサノイドというリノール酸カスケード(一般的にはアラキドン酸カスケードとよばれているが, 摂取アラキドン酸は 0.2 g/日, 摂取リノール酸は 15 g/日ほどであり, リノール酸カスケードとよぶほうが適切)の亢進が発癌率を上げることは, ① n-6/n-3 比の低い魚油, シソ油・エゴマ油などが発癌率を抑えるという栄養学的手法, ②このカスケードを抑える薬物(SAID, NSAID, リポキシゲナーゼ阻害薬など)が, 癌を抑えるという薬理学的手法, ③このカスケードに関わる酵素(ホスホリパーゼ, シクロオキシゲナーゼ, リポキシゲナーゼ)や受容体などの遺伝子のノックアウトが, 癌を抑えるという遺伝子工学的な手法で, 明らかにされてきた. しかし, 臨床的には十分なエビデンスがあるわけではない. 大腸腫瘍を切除した患者を対象とし, 無作為割付対照試験法をもちいて, n-6/n-3 比を下げる脂質栄養が, 大腸腫瘍再発予防に有効であることが示されつつある(徳留信寛発表). なお, 各種植物油の栄養価は脂肪酸組成のみで規定されるのではなく, 微量成分

*不飽和脂肪酸のメチル(ω)末端から数えて最初の二重結合の位置を示し, n は炭素数を示す. n-3(ω 3)系はすべてメチル末端から 3 番目の炭素に最初の二重結合があり(カルボン酸末端から数えて n-3 番目), カルボン酸末端に向かって 3 番目ごとに二重結合が増える. n-6 系と n-3 系とは, 哺乳動物体内では相互変換しない.

が予想以上の生理作用をもっているようである。オリーブ油やパーム油などはリノール酸含量が低く、発癌促進的に働くとは予測できなかったが、動物実験では大腸発癌促進作用が極めて強い。これら食用油に含まれていると推測されている微量因子については、研究が進んでいない。

以下、これらの項目について、詳述する。

1. コレステロール仮説の崩壊と不飽和脂肪酸選択の重要性

(1) コレステロール仮説の崩壊

“動物性脂肪（飽和脂肪酸）とコレステロールの摂取を抑え、高リノール酸植物油を増やすと血清総コレステロール（TC）が低下し、動脈硬化性疾患が予防できる”というコレステロール仮説は、半世紀前に確立したかに見えた。しかし、“介入期間”と“集団中の家族性高コレステロール血症（FH）の割合”をキーワードとして既報のデータを解析すると、従来の解釈の誤りが浮かび上がってきた(1)。そればかりではなく、コレステロール仮説に基づく栄養指導が危険なものであることが明確となった。すなわち、①コレステロール摂取を増やすと短期的（週単位）にはTC値はあがるが、習慣的にコレステロール摂取量の多い人ではむしろTC値が低い（摂取コレステロール量が多くても、長期的にはTC値を上げない）、②コレステロール仮説に基づく栄養指導を長期に続けるとむしろ心疾患が増える、③FHの多い集団では高TC値の心疾患に対する相対危険度が高い（～5）が、FHが少ない集団（40～50歳以上の一般集団）では、高TC値は心疾患の原因とはなっていない、④一般集団では、TC値の高い群の癌死亡率、総死亡率が低い、などである。血清のTC値とLDL値はきわめて相関が高く（ $r = 0.8\sim 0.9$ ）、TC値を240あるいは220 mg/dL以下に保とうとする医療は、大部分の人（40～50歳以上の一般集団）にとって不適切である。スタチンの有効性は欧米で認められているが、その作用はTC値を下げたためというより、イソプレニル中間体を下げたためであると理解されている。それに伴い、不可逆的な副作用（発癌、多発性神経炎）なども報告されている。

(2) 不飽和脂肪酸選択の重要性

動脈硬化はリノール酸・アラキドン酸カスケードの関わる炎症性疾患であり、これを競合的に抑えるEPA（エチル）やDHAなどn-3系脂肪酸の有効性は、臨床的にも示された。このカスケードの亢進は多くの炎症性疾患（発癌、アレルギー過敏症、肺炎気管支炎、潰瘍性大腸疾患など）のほか、うつ病・神経症などの

原因ともなっている。摂取脂肪酸のn-6/n-3バランスは脳を含むすべての組織・細胞のn-6/n-3バランスに影響を与える。各種脂肪酸はn-6/n-3バランスを介して、あるいは鎖長と不飽和度に応じて多種の遺伝子の発現を変え、エイコサノイドバランスを変えて健康と病気に深く関わっている。現在の食環境ではn-6系脂肪酸の摂取を半減し、n-3系脂肪酸の摂取を増やすことが勧められる。

2. n-3系多価不飽和脂肪酸、特にドコサヘキサエン酸による認知症予防・改善効果

(1) 脳とDHA

ドコサヘキサエン酸（DHA, 22:6n-3）は α -リノレン酸（18:3n-3）から合成されるn-3系必須不飽和脂肪酸である。DHAは、大脳皮質、海馬、網膜、および精子に多く含まれ、特に大脳皮質・灰白質でのリン脂質脂肪酸の約30～40%を構成し、神経細胞ではシナプトゾーム膜、シナプス顆粒、ならびに軸索に最も多く含まれることから、最近、DHAと脳機能、あるいは神経疾患との関連性が注目され、多分野から多くの研究成果が相次いで報告されている。表1(3)には神経科学領域において明らかにされているDHAの脳機能への作用が示されているが、その詳細は総説(4)を参考にされたい。本章は主に、DHAがアルツハイマー型認知症（AD）の予防・治療手段になり得る可能性について橋本らの最近の研究成果を交えながら紹介する。

(2) ヒトにおけるADの発症とDHAとの関連性

AD患者の海馬DHA量は同年齢者と比べて著明に低下する事が報告され(5)、さらには近年、欧米や我が国で行われた縦断的疫学調査や5～10年にわたる大規模な追跡調査の結果が相次いで発表され、DHAが多く含まれる魚の消費が高ければ高い程、加齢やADによる認知機能の低下を抑えることが推察されている(6)。

表1 神経科学領域におけるドコサヘキサエン酸の機能

1. 認知機能
2. 学習と記憶
3. 神経伝達物質の放出
4. 膜に結合した酵素や各種イオンチャンネル、ならびに受容体
5. 免疫と炎症
6. アポトーシス
7. 遺伝子発現
8. 血液-脳関門

文献3)の原図を改変。

(3) DHA による AD 予防・改善効果とその機序

橋本らは、若・加齢ラット共に DHA による空間認知機能向上効果を明らかにした(7, 8)。その臨床応用への前段階として、AD の発症因子の一つであるアミロイド β タンパク ($A\beta$) をラット側脳室に注入して作製した空間認知機能障害ラット (AD モデルラット) を用いて、DHA による AD 予防・改善効果について検討を行った。n-3 系脂肪酸欠乏壮齢ラットに、DHA (300 mg/kg/day) を 15 週間投与した後に AD モデルラットを作製したところ、DHA 投与ラットでは空間認知機能が AD ラットに比べて亢進し、大脳皮質・海馬での DHA/AA 比の増加は認知機能の向上をもたらすことが示唆された(9)。さらには、空間認知機能障害が認められた AD モデルラットに DHA を 12 週間投与したところ、空間認知機能障害は有意に改善され、AD ラット群に比べて、海馬の過酸化脂質量、活性酸素種 (ROS) 量、および $A\beta$ 量が減少した(10)。

(4) DHA による $A\beta$ 脳内沈着抑制・消失効果とその機序

最近, in vivo や in vitro の系で DHA による $A\beta$ 消失・沈着抑制作用が報告されている。摂餌性 DHA は $A\beta$ 前駆体タンパク (APP) トランスジェニックマウスの空間認知機能障害を回復させ、 $A\beta$ 誘発性後シナプスのタンパク変性を保護し(11)、さらに海馬での $A\beta$ の沈着を著明に減少させる(12)。 $A\beta$ は APP に分解酵素の β -、 γ -セクレターゼが作用して作られるが、DHA はこれら分解酵素を阻害し、さらには DHA 投与加齢ラットの海馬での transthyretin (thyroxin 輸送関連タンパクであり、 $A\beta$ に対するスカベンジ効果をもつ) の遺伝子発現が著明に増加する(13)。

前述した DHA 投与 AD モデルラットでは非投与 AD モデルラットに比べて、大脳皮質の神経細胞から抽出した界面活性剤不溶性膜分画のステアリン酸、オレイン酸、コレステロール、および $A\beta$ 量が減少する(14)。この膜分画には、各種の受容体やチャネル、さらには細胞内情報伝達系関連タンパクなどが含まれる脂質ラフトを含むことから、DHA 投与 AD モデルラットで見出された $A\beta$ の減少は、脂質ラフトを構成するコレステロールの低下や飽和脂肪酸の減少に起因することが示唆され、この脂質ラフトの脂質組成変化は細胞シグナル伝達系を介して細胞機能に強く影響を及ぼすことが推察される。以上の結果から、DHA の摂取は海馬・大脳皮質の抗酸化作用を増強させ、アミロイド β タンパクの沈着を阻止あるいは消失させることにより、AD における認知機能の低下を予防あるいは改善する可能性が推察される。

(5) DHA とその代謝産物における脳疾患治療薬としての今後の展開

DHA の代謝産物である 10,17s-docosatriene (neuroprotectin D1: NPD1) はニューロンのアポトーシスを保護する様々な関連遺伝子の発現を増強することにより、 $A\beta$ (1-42) 誘発性脳神経細胞死を阻止することが報告された(15)。DHA やその代謝産物である NPD1 の代謝系アゴニストやアナログは、AD とその関連する神経疾患の新規な機能性物質や治療物質になりうる可能性が示唆される。

最近の脳機能研究の進展には目覚ましいものがあるが、特に注目すべき研究成果の一つとしては、ヒトを含めた成熟動物での神経幹細胞の存在が明らかになり、その細胞機能 (自己増殖能と分化誘導能) が解明されつ

図1 DHA/EPAによる認知症予防・改善効果の作用機序

つあることである。橋本らは、神経疾患における再生医療の中核として注目されている神経幹細胞にDHAを作用させると、そのニューロンへの分化能が亢進し、アポトーシスが抑制され、さらには海馬歯状回の新生ニューロン数が増加することを見出した(16)。神経幹細胞は主に海馬歯状回や側脳質に局在することから、神経幹細胞による記憶・学習のメカニズムへの関与、さらには脳機能の活性化と保護作用、ならびに様々な脳機能賦活物質による痴呆改善効果などへの関与が期待される。DHAによる脳機能改善効果機序を解明するためには、ニューロン膜をターゲットとした従来の視点に加えて、脳内でのDHAとその代謝物との関連

性を検討する研究、さらには再生医療をも視野に入れた研究も、今後は展開されるものと思われる(図1)。

3. 糖尿病と脂肪酸：基礎的研究

(1) 糖尿病と腎機能

糖尿病は、大別すると1型（主にインスリン依存型）糖尿病と2型（インスリン非依存型）糖尿病に分類される。我が国の糖尿病患者の95%は2型糖尿病である。近年、食生活の欧米化に伴って2型糖尿病が年々増加しており、この2型糖尿病の発症や糖尿病の進展後の合併症の発症・進展機序には食生活、特に動物性脂肪の過剰摂取が深く関与していることが推測されているが、その詳細についてはまだ充分には解明されていない。糖尿病合併症のうちでも腎症で透析を導入した患者の予後は腎炎患者よりも悪く、透析導入者の5年生生存率は50%以下である(17)。最近、糖尿病腎症や腎炎による腎疾患の予後は糸球体病変よりも、尿細管間質病変と強く相関することが明らかにされている(18)。今回の実験に使用したKK-A^yマウスは早期から肥満と高血糖が観察され、高インスリン血症、インスリン抵抗性を特徴とした2型糖尿病モデルである。この研究では、最初に高脂肪食の糖尿病合併症、特に腎症に及ぼす影響を明らかにするため、KK-A^y糖尿病マウスの腎尿細管間質の線維化に及ぼす10%ラード入り高脂肪含有飼料での長期飼育の影響を標準飼料飼育の場合と比較検討した。次に、腎尿細管上皮細胞の線維芽細胞への形質転換に対するラード主要脂肪酸である

図2A 標準飼料あるいは高脂肪含有飼料飼育kk-A^yマウスの腎尿細管間質の線維化進展の経過

図2B 肝障害と腎線維化との間的相关

オレイン酸の影響を Western blot 法により検討し、そして最後に KK-A^y 糖尿病マウスの腎尿細管間質の線維化に及ぼす 4% あるいは 9% オレイン酸含有飼料での長期飼育の影響を検討した。

(2) 腎尿細管間質の線維化に及ぼす高脂肪含有飼料での長期飼育の影響

KK-A^y 糖尿病マウスを 10% ラード入り高脂肪含有飼料で 36 週間飼育した結果、尿細管間質の線維化は標準飼料飼育と比較してより早期から起こり、いずれの時期においても、線維化の程度は高脂肪含有飼料飼育群の方がより強度であった (図 2A)。また、腎尿細管間質線維化率と肝脂肪沈着率あるいは線維化面積率との間には正の相関が認められた。肝に脂肪が沈着したり、線維化により肝が障害を受けた場合、なぜ腎の線維化が促進されるのか現段階では不明である。肝再生因子として同定された hepatocyte growth factor (HGF) は腎の線維化において中心的な役割を演ずる transforming growth factor- β (TGF- β) に働き、この TGF- β による腎尿細管上皮細胞の線維芽細胞への形質転換を抑制することが明らかにされている (19, 20)。近年、我が国では食事の欧米化により非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の患者が増加しているが、NASH はインスリン抵抗性と肥満を高率に伴うことが特徴である。今回実験に使用した KK-A^y マウスは肥満で、高インスリン血症、インスリン抵抗性を特徴とする 2 型糖尿病モデルであり、この動物をさらに高脂肪含有飼料で飼育することにより、インスリン抵抗性が増し、肝の線維化を起こしたと考えられる。それ故、今回の実験において、高脂肪含有飼料飼育 KK-A^y マウスの尿細管間質の線維化促進には肝への脂肪沈着ならびに線維化により肝での HGF の産生が抑制された結果と推測される (図 2B)。

(3) 腎尿細管上皮細胞の線維芽細胞への形質転換に対するオレイン酸の影響

ラットの腎尿細管上皮細胞、NRK52E 細胞へアルブミン結合型オレイン酸を添加して 3 日間処置培養した場合、無処置細胞あるいは脱脂ウシ血清アルブミン処置細胞と比較して、筋線維芽細胞の陽性マーカー、 α -SMA の発現が著明に増加した。また、無血清の条件下において、オレイン酸のみの条件下でも α -SMA の発現の増加が観察され、オレイン酸が腎尿細管の間葉系細胞への形質転換に関与していることを示唆する結果が得られた。

(4) 腎尿細管間質の線維化に及ぼすオレイン酸含有飼料での長期飼育の影響

(3) の in vitro の研究において、オレイン酸が腎尿

細管間質の線維化に関与していることを示唆する結果が得られたので、今回はオレイン酸の腎線維化に及ぼす影響を in vivo で検討した。この実験で、4% あるいは 9% オレイン酸含有飼料で KK-A^y 糖尿病マウスを 30 週間飼育した場合、高脂肪含有飼料飼育の場合と同様に、腎尿細管間質の線維化の促進が認められた。高脂肪 (ラード) の主要構成脂肪酸はオレイン酸であり、肝臓に沈着したトリグリセライド構成脂肪酸のオレイン酸が主に腎線維化に関与していると思われる。今回の研究において、高脂肪あるいはオレイン酸含有飼料飼育 KK-A^y マウスの尿細管間質の線維化促進は、肝への脂肪沈着ならびに線維化により肝での HGF の産生が抑制された結果と推測される。今後の研究では、肝での HGF の発現と腎での線維化に関係する TGF- β の発現の測定により、腎線維化促進のメカニズムが解明されることが期待される。

4. 大腸腫瘍摘除後の腫瘍予防のための食生活変容効果の評価

(1) 背景

動物実験および実験室的研究では、n-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFAs) ないし n-3 高度不飽和脂肪酸 (HU-FAs) (EPA, DHA など) に結腸癌予防効果があることが示唆されている。国際エコロジカル研究でも脂肪摂取量と結腸癌リスクとの相関関係が観察されている。しかし、欧米における観察型疫学研究の多くは、n-3HU-FAs 摂取による結腸癌予防に否定的結果を報告している (21, 22)。

ヒトで大腸腫瘍摘除後の腫瘍予防に対する n-3 PU-FAs (ないし n-3HU-FAs) の摂取効果を明確にするために、無作為割付臨床試験が実施されている (徳留信寛, 栗木清典, 横山善文, 佐々木誠人, 城卓志, 神谷武, 小川久美子, 白井智之, 今枝奈保美, 後藤千穂, 徳留裕子, 奥山治美)。現在、最終結果については解析中であるので、本章ではプロトコルの概略 (23)、対象者のコンプライアンス、中間マーカーの分析結果 (24) を中心に報告する。

(2) 研究目的

大腸腫瘍予防に対する n-3 PUFAs (ないし n-3HU-FAs) の摂取効果を明らかにするために、大腸腫瘍摘除後の患者を対象にして無作為割付臨床試験を実施した。

(3) 対象と方法

某大学病院内科において大腸腫瘍の内視鏡的摘除を受けた患者を、実験群 (104 名)・対照群 (101 名) へ無作為割付を行い、研究参加に関するインフォームドコ

ンセントを入手した。実験群には以下のような食生活変容を勧奨した。すなわち、実験開始後2年間の総脂肪摂取抑制およびn-6PUFAs（リノール酸など）を多く含む植物油摂取の抑制、n-3 HUFAsを多く含む魚介類摂取の勧奨、 α -リノレン酸を多く含むしそ油摂取の勧奨、魚油製剤（1錠中EPA 12 mg + DHA 45 mg含有）8錠/day摂取の勧奨を行った。対照群には総脂肪摂取抑制を勧奨した。

プロトコルへのコンプライアンスは、ベースライン値と実験開始6カ月後、1年後、1年6カ月後、2年後の時点での半定量食物摂取頻度調査票調査、しそ油・魚油製剤摂取状況調査および血漿・赤血球膜・S状結腸粘膜中の脂肪酸濃度・割合などを比較した。中間マーカーには、ベースラインと実験開始1年後、2年後の時点での正常S状結腸粘膜のアポトーシスマーカー、細胞周期・細胞増殖マーカーなどを免疫組織染色に基づき比較検討した。主エンドポイントは実験開始2年後の大腸腫瘍の発生率、副エンドポイントは、大腸腫瘍の数・サイズ・悪性度などである。

(4) 結果

半定量食物摂取頻度調査票調査、しそ油・魚油製剤摂取状況調査および血漿・赤血球膜・S状結腸粘膜中脂肪酸濃度・割合などの分析により、対象者の良好なコンプライアンスが確認された。すなわち、実験群ではベースライン値と比較して、実験開始6カ月後、1年後、1年6カ月後、2年後の時点で総脂肪摂取量減少、n-6PUFAs摂取量減少、n-3PUFAs摂取量増加、n-6PUFAs摂取量/n-3PUFAs摂取量の比の低下が観察され、対照群ではそのような傾向は認めなかった。実験群ではベースライン値と比較して、同時点において血漿中（濃度）および赤血球膜（脂肪酸割合）で、総脂肪濃度の減少、n-6PUFAs濃度の減少（割合の低下）、n-3PUFAs濃度の増加（割合の上昇）、n-6PUFAs濃度（割合）/n-3PUFAs濃度（割合）の比の低下が観察され、対照群ではそのような傾向はなかった。実験群ではベースラインと比較して、実験開始1年後、2年後の時点において正常S状結腸中のn-6PUFAs割合の低下、n-3PUFAs割合の上昇、n-6PUFAs割合/n-3PUFAs割合の比の低下が観察され、対照群ではそのような傾向は認めなかった。なお、両群において特記すべき副反応は観察されなかった。

中間マーカーの組織免疫染色法による予備的解析では、実験開始1年後、2年後の時点での実験群においてS状結腸粘膜のアポトーシス亢進が観察されたが、細胞周期・細胞増殖マーカーには一定の傾向を認めなかった。

以上のことから、大腸腫瘍摘除後の患者を対象にした上記の食生活プロトコルには、大腸腫瘍抑制効果があることが期待される。

5. 脂肪酸合成の転写調節とインスリン抵抗性

(1) 脂肪酸合成転写因子 SREBP-1c の生理的栄養制御と病態への関与

カロリー特に脂質の過剰摂取は、肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病の発症要因として国民の健康を脅かしている。また脂肪酸の質の違いにより代謝にもたらす影響が異なることもよく知られている。島野らは、過栄養が生活習慣病をもたらす分子病態メカニズムの解明を目標に、栄養シグナルが脂肪酸合成を誘導する分子機構を生理、病態両方の視点で解析してきた。特に脂肪酸合成の転写調節に焦点をあてた研究を展開し、生活習慣病の治療法の開発を目指している。分子生物学・発生工学的手法を用いた研究により basic helix-loop-helix (bHLH) モチーフをもつ転写因子 SREBP-1c (sterol-responsive element binding protein-1c) が栄養状態によって変動する儉約遺伝子であり、脂肪酸合成における主要な制御因子であることを生体において明らかにしてきた（総説 25-27）。従来より、糖尿病、メタボリックシンドロームの病態に重要なインスリン抵抗性の成因病態として、組織内の脂肪酸、トリグリセリドの過剰が知られている。この脂肪毒性病態、とくに脂肪肝や β 細胞障害において SREBP-1c の活性化が関与していることを示してきた（27）。

(2) 新規脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の生体内作用とその意義

SREBP の新規標的遺伝子として我々がクローニングした脂肪酸伸長酵素 Fatty acyl-CoA elongase (FACE, Elovl6) は n-9 および n-7 系の炭素数 12 ~ 16 の飽和および一価不飽和脂肪酸の鎖長伸長をつかさどり、栄養条件により発現変動しながら組織内の脂肪酸組成を規定する新規の酵素である（28）（図 3）。

この Elovl6 のノックアウトマウスを作製し、肝臓における組織脂肪酸組成を検討した結果、本酵素が実際の生体においても上記の酵素反応を支配的に担っていることが確認された。Elovl6 ノックアウトマウスは、高脂肪・高スクロース食を投与すると、野生型マウスと同様に肥満を呈し、肥大した脂肪組織の脂肪サイズの増大を認めた。この肥満した状態で野生型マウスでは、インスリン抵抗性、高インスリン血症を惹起するが、Elovl6 ノックアウトマウスは、血中インスリン値やレプチン値の高値を認めず、インスリン抵抗性なら

Elovl6欠損による脂肪酸組成の変化

高エネルギー食負荷後の変化

図3 脂肪酸延長酵素 Elovl-6 ノックアウトマウスにおける肝臓の脂肪酸組成と肥満時インスリン感受性

びに耐糖能の改善も認められた (図3)。この FACE 欠損によるインスリン感受性改善メカニズムを解析したところ、インスリン感受性の改善は主に肝臓で起こっており、その主たるインスリンシグナルメディエーター IRS-2 の活性化とそれに伴うセリン/スレオニンキナーゼ、Akt のリン酸化の亢進を確認した。さらに高脂肪食による肝臓ジアシルグリセロールの増加がノックアウトマウスでは抑制されており、それに伴いインスリン抵抗性関連因子 PKCε の活性も低下していた。また意外なことに肝臓において、脂肪酸の合成と分解はともに低下していることがわかった。したがって、インスリン抵抗性の改善は、従来肥満の改善、脂肪分解の亢進、炎症性機転の改善などを伴うが、FACE ノックアウトの場合これらを呈することなく、全く別のインスリン感受性制御機構の存在が示唆された。さらにこのノックアウトマウスは食欲、行動変化を示唆する結果も得られている。したがって Elovl6 による細胞内脂肪酸組成の変動がエネルギー代謝遺伝子発現、インスリン感受性の重要な決定因子であり、生活習慣病発症の鍵を握ることが示された (29)。

以上、生活習慣病病因において組織脂肪酸の量から質へのパラダイムシフトならびに生活習慣病の新しい治療標的としての本酵素の可能性が示唆された。

6. EPA の冠動脈イベント抑制効果 (JELIS 試験結果)

(1) 背景

グリーンランドイヌイットがデンマーク人より冠動

脈疾患死亡率が低いのは、グリーンランドイヌイットが魚油を多く摂取し、n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量が多いためであると、1975 年 Dyerberg らが報告してから、EPA が特に注目されるようになった。その後、多くの疫学的研究が行われた。Nurse's Health Study では、健康女性 84,688 名を 16 年間追跡調査し、魚および n-3 系脂肪酸摂取量の多い群で、心血管病死亡率の低いことが報告された (30)。魚の摂取量と冠動脈死の間のメタアナリシスで逆相関が認められ、週 1 回あるいはそれ以上魚を摂取すると冠動脈疾患による死亡が減少することが示された (31)。

我が国では、高純度の EPA 製剤が開発され、閉塞性動脈硬化症に伴う自覚症状の改善、高脂血症の適応が認められている。魚の摂取量の多い日本で、さらに EPA を摂取することで冠動脈疾患の抑制に効果があるのか確認するために、大規模薬剤疫学試験が計画された。

(2) JELIS 試験の対象と方法

血清総コレステロール値が 250 mg/dL 以上の高脂血症患者 18,650 例 (男性: 40 ~ 75 歳, 女性: 閉経後 ~ 75 歳) を対象に、最大 5 年間 (平均 4.6 年) PROBE 法 (前向き、無作為、オープン、エンドポイントブラインド、比較試験) で追跡調査を行った (32)。対象には、冠動脈疾患の 1 次予防例 (14,981 例)、2 次予防例 (3,664 例) が含まれている。

主要評価項目は、主な冠動脈イベントの発症率で、心臓突然死、致死性および非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈形成術、ステント・冠動脈バイパス術

が含まれる。

対象を無作為に2群に分け、両群ともにプラバスタチン(10 mg/日)あるいはシンバスタチン(5 mg/日)を投与し、1群には高純度EPA製剤を1日1,800 mg上乗せしてEPA群とした。1年ごとに血清脂質、安全性などとともに血清脂肪酸分画を測定した。

(3) JELIS試験の結果：概要と考察

対照群(9,319例)とEPA群(9,326例)の背景因子をみると、平均年齢は両群ともに61歳、男性の割合はそれぞれ31%、32%、BMIは両群とも24 kg/m²、喫煙者の割合はそれぞれ18%、20%、糖尿病の合併は両群とも16%、高血圧はそれぞれ35%、36%であった。対象例の血清脂質平均値は、総コレステロール値は275 mg/dL、LDLコレステロール値は181 mg/dL、HDLコレステロール値は58 mg/dL、トリグリセリド値は154 mg/dLであった。

主要冠動脈イベントの累積発症率は、対照群3.5%に対しEPA群は2.5%と、対照群に比べてEPA群では19%低下し、 $P = 0.011$ と有意差が認められた。

主要評価項目別にみると、不安定狭心症の発症率は、EPA群で24%低下し、 $P = 0.014$ と統計的に有意差が認められた。致死性心筋梗塞と非致死性心筋梗塞の発症率はそれぞれ21%、25%低下したが統計的な有意差は認められなかった。冠動脈死、および総死亡は両群間に有意差は認められなかった。

血清脂質の変化を両群でみると、LDLコレステロール値は両群ともに26%減少し、両群間に有意差は見られなかった。HDLコレステロール値に関しても、両群間に有意差は見られなかった。トリグリセリド値は対照群が4%低下し、EPA群は9%低下した。

EPA投与と主要冠動脈イベント発症予防との関連について、1次予防例でみると対照群に比してEPA群で18%低下したが、統計的に有意ではなかった。これに対して、2次予防例では対照群に比較してEPA群で19%低下し統計的に有意であった($P = 0.048$)。

JELIS試験の結果、EPA投与により主要冠動脈イベントの抑制が確認された。EPAによる主要冠動脈イベントの抑制は、LDLコレステロールの低下に依存しないで効果があるとみなされる。その機序について考察すると、2次予防例で特に有意差の認められるこ

とから、EPAによる抗炎症作用、抗血栓作用、血管内皮細胞保護作用などから、血小板粘着・凝集抑制、あるいは内膜の炎症や酸化ストレスを抑制し、プラークの安定化がもたらされたのではないかと考えられる。

おわりに

脂肪酸は炭素鎖長および二重結合の数と位置により、多種類存在する。これまで高度不飽和脂肪酸の生理機能を疾病との関連で概説してきたが、飽和脂肪酸も鎖長により代謝経路が異なっている。アシル化タンパクに結合している脂肪酸も、炭素鎖長が8のもの、14のもの、16のものなどがあり、タンパクによってアシル化の特異性が狭いように見える。これらの代謝経路と生理的意義については、十分に解明されていない。将来は、各種脂肪酸の生理機能が、脂肪酸ごとに説明されるようになるかも知れない。

文 献

- 1) Okuyama H, et al. Prevention of Coronary Heart Disease-from the cholesterol hypothesis to $\omega 6/\omega 3$ balance. Karger. 2007.
- 2) Freeman MP, et al. J Clin Psychiatry. 2006;67:1954-1967.
- 3) Horrocks LA, et al. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004;70:361-372.
- 4) 橋本道男. オレオサイエンス. 2006;6:67-76.
- 5) Soderberg M, et al. Lipids. 1991;26:421-425.
- 6) Morris MC, et al. Arch Neurol. 2003;60:940-946.
- 7) Gamoh S, et al. Neuroscience. 1999;93:237-241.
- 8) Gamoh S, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2001;28:266-270.
- 9) Hashimoto M, et al. J Neurochem. 2002;81:1084-1091.
- 10) Hashimoto M, et al. J Nutr. 2005;135:549-555.
- 11) Calon F, et al. Neuron. 2004;43:633-645.
- 12) Lim GP, et al. J Neurosci. 2005;25:3032-3040.
- 13) Puskas LG, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:1580-1585.
- 14) Hashimoto M, et al. Biochim Biophys Acta. 2005;1738:91-98.
- 15) Lukiw WJ, et al. J Clin Invest. 2005;115:2774-2783.
- 16) Kawakita E, et al. Neuroscience. 2006;139:991-997.
- 17) 日本透析学会調査委員会. 透析学会誌. 1997;30:1-25.
- 18) Yang J, et al. J Am Soc Nephrol. 2002;13:96-107.
- 19) Liu Y. Am J Physiol Renal Physiol. 2004;287:F7-16.
- 20) Inoue T, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2002;297:255-260.
- 21) MacLean CH, et al. J Am Med Assoc. 2006;295:403-415.
- 22) Hooper L, et al. Br Med J. 2006;332:752-760.
- 23) Tokudome S, et al. Jpn J Clin Oncol. 2002;32:550-553.
- 24) Cheng JL, et al. Cancer Lett. 2003;193:17-24.
- 25) Shimano H. Vitam Horm. 2002;65:167-194.
- 26) Shimano H. Prog Lipid Res. 2001;40:439-452.
- 27) Shimano H. J Mol Med. 2007;85(5):437-444.
- 28) Matsuzaka T, et al. J Lipid Res. 2002;43:911-920.
- 29) Matsuzaka T, et al. Nat Med. 2007;13(10):1193-1202.
- 30) Hu FB, et al. J Am Med Assoc. 2002;287:1815-1821.
- 31) He K, et al. Circulation. 2004;109:2705-2711.
- 32) Yokoyama M, et al. Lancet. 2007;369:1090-1098.