原 著

食事による血中エイコサペンタエン酸と
アラキドン酸の変動柴 忠明* 五十嵐紀子** 瓜田 有三* 竹内 節夫*
浅田 敏雄** 浅野 泰資*** 金井 晃****Changes in plasma levels of eicosapentaenoic acid and
arachidonic acid according to dietary habits in Japanese.Tadaaki SHIBA*, Michiko IGARASHI**, Yuzo URITA*,
Setsuo TAKEUCHI*, Toshio ASADA**,
Taisuke ASANO*** and Akira KANAI****

Key words : eicosapentaenoic acid, arachidonic acid, dietary
habit, sardine, thrombosis

Eicosapentaenoic acid (EPA), precursor of prostaglandin-3 family and arachidonic acid (AA), precursor of prostaglandin-2 family were measured in 28 persons who lived in coast areas (Choshi city, Katsuura city) and 31 persons living in a farm village (Hirata-mura village) by gas chromatography. Plasma EPA/AA ratio was higher in the persons who lived in the coast areas than in the persons living in the farm village. And, according to our study on dietary habits, the persons who lived in the coast areas fed on more fish than the persons living in the farm village.

Then, plasma EPA/AA ratios after experimental feeding on sardine were measured in 8 persons who lived in a city (Ota-ku, Tokyo). Plasma EPA/AA ratios were elevated by feeding them on sardine. These findings showed that dietary habits of taking fish could elevate plasma EPA/AA ratios in Japanese.

Dyerberg, J., et al. (1979) said that EPA could be converted by the vessel wall to an antiaggregatory substance which had no proaggregatory effect on platelets, so that the elevation of plasma EPA/AA ratio might prevent thrombotic diseases.

* 東邦大学医学部第二外科〔〒143 東京都大田区大森西6-11-1〕, Second Department of Surgery, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan. (受付1980年3月31日, 受理1981年2月9日)

** 同 生化学, Department of Biochemistry, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan.

*** 三菱油化株式会社中央研究所, Mitsubishi Petro Chemistry Co. Ltd. Central Research Laboratory, Tokyo, Japan.

**** 三菱油化メディカルサイエンス, Mitsubishi Petro Chemistry Medical Science, Tokyo, Japan.

From this point of view, it was suggested that dietary habit, such as feeding on sardine, could contribute to the prevention of thrombotic diseases in Japanese.

はじめに

グリーンランドに住むエスキモーには心筋梗塞症をはじめとして血栓性疾患の少ないことが知られている。J. Dyerberg ら (1979)¹⁾ はこの理由としてグリーンランド・エスキモーの特徴的な血漿脂肪酸組成を指摘した。すなわち、エスキモーの血漿脂肪酸組成をデンマーク人と比較すると、エスキモーではアラキドン酸 (AA) が少なくエイコサペンタエン酸 (EPA) が著しく多いという事実である。生体では AA を前駆物質として、血小板を凝集させ動脈を収縮させるトロンボキサン A_2 (TXA_2) と、血小板凝集を阻害し動脈を弛緩させるプロスタサイクリン I_2 (PGI_2) が生成され、相方が均衡しているという²⁾³⁾。一方、EPA からは血小板凝集作用はもたず動脈を収縮させるトロンボキサン A_3 (TXA_3) と、血小板凝集を阻害し動脈を弛緩させるプロスタサイクリン I_3 (PGI_3) が合成される⁴⁾⁵⁾。したがって血漿中の AA が少なく EPA が多い状態は TXA_3 と PGI_3 の多い状況を作り出し、結果として血小板凝集が阻害された状況を出現させると考えられる⁵⁾。J. Dyerberg ら (1979)¹⁾ はこのような観点からエスキモーの出血時間がデンマーク人に比して約2倍に延長していること、あるいは血小板凝集が抑制されている事実を説明した。そして、このようなエスキモーとデンマーク人の血漿脂肪酸組成の差異はエスキモーが魚を多食するという食生活に起因すると推定されている⁶⁾。

本邦においては血栓性疾患は次第に増加の傾向にあり、その原因はさまざまに述べられているが、いずれも推論の域を出ない。食生活の欧米化にその原因を求めるものもあるが、このような観点からの具体的な指摘はない。そこで著者らは魚類を多食している人々と魚類をほとんど摂取しない人々の血中脂肪酸組成を検索するとともに、EPA 含有量が多いとされるイワシ⁷⁾ を食する前後の血中脂肪酸組成をも検索し

た。そして血中 AA と EPA の組成比に極めて興味深い知見を得たので若干の考察を加えて報告する。

I. 対象および方法

1. 対 象

1) A群：千葉県銚子市に在住し、いわしの加工業に従事する成人23名と千葉県勝浦市で漁業に従事する成人5名の計28名。

2) B群：福島県平田村(山村)に在住する成人31名。

3) C群：東邦大学医学部に在職する成人8名。

2. 方 法

1) 食生活に関する問診

A群、B群について魚を摂取する頻度について問診した。

2) 血漿脂肪酸組成の分析

(1) 採 血

A群とB群については問診後に肘静脈よりヘパリン採血した。C群については採血前日より魚類摂取を禁止したうえで、採血当日に一匹当り120g前後のいわしを5匹～13匹摂食せしめ、その前後に肘静脈よりヘパリン採血した。

(2) 被検血漿の保存

採血後、直ちに血漿を分離した(約2, 100G 10分間)。血漿は窒素ガスを充填した試験管で -20°C 凍結保存し、測定時に溶解した。

(3) 脂肪酸分析法⁸⁾

血漿から Folch の方法で脂質を抽出し、アルカリ加水分解し、 n -ヘキサンで中性脂質を除去したのち、遊離の有機酸を BF_3 -メタノールでメチルエステル化し測定に供した。測定には横河ヒュレットパッカード社製 HP-5731 型ガスクロマトグラフを用いた。

分析条件

カラム：10% DEGS Gas Chrom 0

カラム温度： 210°C 恒温

注入口温度、検出器温度： 250°C

Fig. 1 EPA/AA ratio in plasma of the persons living in the coast and living in the farm.

A: group A, 28 adults who live on the coast area (Chyoshi city, Katsura city)

B: group B, 31 adults who live on the farm village (Hirata-mura village)

Values are mean $\pm$ SD.

キャリアーガス: He 30ml/min

検出器: FiD

II. 成 績

脂肪酸の分析値については今回の検討の主目的である $C_{20:5\omega3}$ (EPA) と $C_{20:4\omega6}$ (AA) についての測定成績を相対比較で示した。

食生活に関する問診の結果は、EM 群: ほとんど毎食に魚を摂取する、D 群: 毎日 1 回は魚を摂取する、W 群: 1 週に 2~3 回は魚を摂取する、M 群: 1 か月に数回しか魚を摂取しない、の 4 群に分類して評価した。

1. A 群の血中 EPA と AA

A 群における測定脂肪酸総量に対する EPA の占める割合 (EPA/total) は平均 3.8% であった。A 群のうち魚を毎食に摂取すると答えた 12 人 (EM 群) のそれは平均 5.4%, 毎日 1 回は魚を摂取すると答えた 5 人 (D 群) のそれは平均 3.2%, 1 週に 2~3 回は魚を摂取すると答

Fig. 2 Changes in the plasma EPA/AA ratio by dietary habits.

EM: group of subjects eating fish at every meal

D: group of subjects eating fish once a day

W: group of subjects eating fish a few times a week

M: group of subjects eating fish a few times a month

Values are mean $\pm$ SD.

The EPA/AA ratios for group EM was significantly higher than those for groups W and M. ($p > 0.001$)

えた 11 人 (W 群) のそれは平均 2.2% であった。A 群における測定脂肪酸総量に対する AA の占める割合は (AA/total) 平均 5.8% であった。EM 群のそれは平均 6.0%, D 群のそれは 5.2%, W 群のそれは平均 5.9% であった。

A 群における AA に対する EPA の比 (EPA/AA) は 0.66 ± 0.31 (M $\pm$ SD) であった。EM 群のそれは 0.90 ± 0.21 , D 群のそれは 0.66 ± 0.23 , W 群のそれは 0.39 ± 0.18 であった (図 1, 図 2)。

2. B 群の血中 EPA と AA

B 群における問診の結果は全員が 1 か月に数回しか魚を摂取しない (M 群) と答えた。

Fig. 3 Changes in plasma EPA/AA ratio by experimental feeding on sardine.

EPA: eicosapentaenoic acid

AA: arachidonic acid

before: before feeding on sardine

3h: three hour after feeding on sardine

5h: five hours after feeding on sardine

EPA/AA ratios (mean $\pm$ SD) before and after experimental feeding on about 8 sardines are shown. The EPA/AA ratio for before feeding was significantly higher than that for 5 hours after feeding. ($p<0.05$)

B群における EPA/total は平均2.0%, AA/total は平均5.2%であった。EPA/AA は 0.39 ± 0.15 (M $\pm$ SD) であった (図1)。

3. A群とB群の EPA/AA の比較

A群とB群の EPA/AA には $P<0.001$ で有意の差を認めた (図1)。さらに EM群とW群およびM群の EPA/AA の間には $P<0.001$ で有意の差を認めた (図2)。

4. C群の血中 EPA と AA

C群における食前の EPA/total は平均1.8%, AA/total は平均5.4%であった。いわし摂取後5時間目の EPA/total は平均5.2%であり、AA/total は平均4.7%であった。

EPA/AA は食前は 0.42 ± 0.23 (M $\pm$ SD), いわし摂取5時間目の EPA/AA は 0.98 ± 0.53 となった。両者の間には $P<0.05$ で有意の差を認めた (図3)。

III. 考 察

魚類、ことにイワシ、サンマ、サバなどの類は含有脂肪酸に占める EPA の割合が高いという。そしてこれは魚類が摂取するプランクトンに影響されるという⁹⁾。したがってヒトにおいても食餌性に血中脂肪酸組成が変化することは考えられるところである。事実、白色人種における実験では肝油を摂取せしめることで血中 EPA は上昇するという¹⁰⁾。

本邦においては沿岸住民は魚類の摂取量が多いと考えられるが、今回の問診の結果もそれをよく反映している。すなわちA群の魚摂取はB群のそれを明らかに上回ると思われた。このような問診の成績と血中脂肪酸組成、ことに EPA と AA の測定成績を照合すると、A群とB群の間にはグリーンランド・エスキモーとデンマーク人の比較に類似した成績が得られた。すなわち A群およびB群の血中 EPA と AA の比 (EPA/AA) は、A群平均0.66, B群平均0.39であり、 $P<0.001$ で有意の差を認めた。とくに毎食に魚を食する EM群の EPA/AA は平均0.90とB群のその約2.3倍を示し、 $P<0.001$ で有意の差を認めた。とはいえ、A群 (沿岸住民) とB群 (山間部住民) の差がグリーンランド・エスキモーとデンマーク人の差ほど著明でないのは、本邦人全般の食生活の傾向によるものであろう。

さて、C群におけるいわしの摂取実験では全例とも摂取後に EPA/AA は増加した。この事実は本邦人においても、いわしの摂取によって血中 EPA の上昇することを示している。はじめに述べたように血漿中の AA が少なく EPA が多い状態は、結果として血小板凝集が阻害された状況を出現させる可能性がある。この点、近年における本邦人の血栓性疾患の増加の傾向と魚類摂取量の低下の傾向になんらかの関連をうかがわしめはなはだ興味深い。ちなみにB群 (平田村) における1969年~1974年における脳卒中標準化死亡比は150人以上 (対人口10万人) と高値を示し、A群 (鉾子市, 勝浦市) のそれは109~70人 (対人口10万人) である¹¹⁾。

血小板あるいは動脈壁における PG_3 系につ

いては未知の部分が多いが、J. Dyerberg らのいうグリーンランド・エスキモーとデンマーク人における脂質構成と血栓性疾患に類似した関係⁵⁾が本邦人の間にも存在する可能性があると考えられたので報告した。

結 論

沿岸住民と山間部住民の魚類摂取状況を問診し、血中 EPA と AA を測定した。さらにいわしの摂取実験を行い、前後の血中 EPA と AA の測定を行った。その結果、本邦人においても魚類摂取によって血中 EPA/AA は明らかに上昇した。この事実は血小板および動脈壁における PG 系の代謝に関連して興味深い問題となろう。

本稿の要旨は第18回国際血液学会において報告した。

文 献

- 1) Dyerberg, J. and Bang, H.O.: Lipid metabolism, atherogenesis, and haemostasis in Eskimos: the role of the prostaglandin-3 family. *Haemostasis*, **8**; 227~233, 1979.
- 2) Moncada, S., Gryglewski, R., et al.: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxidase to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, **263**; 663~665, 1976.
- 3) Moncada, S. and Vane, J. R.: Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in Haemostasis and thrombosis. *Br. Med. Bull.*, **34**; 129~135, 1978.
- 4) Raz, A., Minkes, M.S. and Needleman, P.: Structural determinations for platelet aggregation and vasoconstriction. *Biochim. Biophys. Acta*, **488**; 305~311, 1977.
- 5) Dyerberg, J., Bang, H. O., et al.: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet*, **1**; 117~119, 1978.
- 6) Dyerberg, J., Bang, H. O., et al.: Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am. J. Clin. Nutr.*, **28**; 958~966, 1975.
- 7) 油脂及び油脂製品試験法部会・ガスクロデーター小委員会: いわし油の脂肪酸組成. *油化学*, **28**; 933, 1979.
- 8) 内山 充: 臨床化学領域におけるガスクロマトグラフィー・脂肪酸. *臨床化学*, **1**; 398~404, 1971.
- 9) Hayashi, K. and Takagi, T.: Seasonal variation in lipids and fatty acid of sardine. *Bull. Fac. Fish. Hokkaido Univ.*, **28**; 83~94, 1977.
- 10) Dyerberg, J., Bang, H.O., et al.: α -linolenic acid and eicosapentaenoic acid. *Lancet*, **1**; 199, 1980.
- 11) 大和ヘルス財団: 市町村別循環器疾患死亡率の分布図・付録・市町村界付図と市町村別循環器疾患死亡数値表 1964~1974. 社会保険出版社, 東京, 1978年, p. 16 と p. 19.