4. 不飽和脂肪酸特に必須脂肪酸について

友 野 隆*

Essential Fatty Acids

Takashi TOMONO

1. ま え が き

1815 年 Chevreul によりブタの脂肪に含まれている脂肪酸には常温で固まるものと液状をしているものがあることが発見された。それからまもなく多くの飽和脂肪酸の構造ならびに性質が明らかにされたが、不飽和の脂肪酸のそれについては、しばらくの間わからなかった。

ただこの二つの脂肪酸をその誘導体の溶解度の差によって分けて考えるだけであった。ところが 1928 年 Burr によってネズミを無脂肪食で飼育すると生長が阻害され、皮膚症状が現われ、生殖障害を起こし、これらは不飽和脂肪酸の欠乏によると発表されてからは栄養学的にも注目をあつめた。さらにこれらの欠乏症状は不飽和脂肪酸の投与によって治癒され、かつこれらの脂肪酸は動物体内で合成されないとして必須脂肪酸と名付けるに至った。動物では幼若動物の方が成熟動物に比しその需要量が多く、かつ雄の方が雌に比し、その需要量が大であるとされている。

これら不飽和脂肪酸のうち生体に最も関係の深いものは、リノール酸、リノレン酸とアラキドン酸の三つがあげられる。

リノール酸

リノレン酸

アラキドン酸

生化学的にも栄養学的にも飽和脂肪酸に関してはかなり研究が進められたが、これに比べて不飽和脂肪酸に関してはあまり進まなかった。しかし最近では各種の研究手法の進歩には食餌中の必須脂肪酸と血清コレステリンとの関係、必須脂肪酸とビタミンとの関係、さらに不飽和脂肪酸と、動脈硬化症との関係が論じられるに至っている。これはひとえに、低温分画結晶法、分子蒸留、向流抽出法、アルカリ異性化各種のクロマトグラフィーことに気-液クロマトグラフィー、アイソトープの応用、赤外線分析装置などの発達によるものと思われる。

最近脂質代謝異常が動脈硬化症と関係があり、殊にコレステリンの代謝が重要視されていることが、これらをきわめて関連の深い必須脂肪酸につき 2,3 の点について述べ責をふさぐこととする。

1. 必須脂肪酸の生物学的意義

リノール酸は生体内では合成されないから経口的に外から求めなければならない。しかも補酵素ビタミン B₆ の関与により酢酸と結合してアラキドン酸を形成し、リノレン酸とともに代謝環をなしているようである。

リノール酸は、二つの二重結合を有する不飽和脂肪酸で、これにはシス-シス型、シス-トランス型、トランス-トランス型の異性体があり、シス-シス型が最も活発でしかも不安定である。植物油脂で作られた重合マーガリンはたいていトランス-トランス型で、ウシやヒツジのような反すう動物の脂肪は大量のシス-トランス型のリノール酸を含み、シス-シス型を含んでいない。シス-シス型はきわめて不安定で自動酸化を起こしやすいがこれに α-トコフェロールを加えておけばそれらが予防できる。

つぎに必須脂肪酸の生物学的意義を挙げると、

(1) 栄養、発育、生殖に大切である。カロリー源としては 6 カロリ/ml にすぎないが、これが欠乏すると成長は阻止され、精力は減退し、不妊を起こす。

(2) 界面活性作用、抗脂肪肝作用があるが、あまりに大量を投与すると動物ではかえって脂肪肝を起こすともいわれる。

(3) 脂血症、過コレステリン血症の正常化がみられる。溶解性を増し融点がより低いコレステリンエステルを作る。

(4) 細胞膜、ミトコンドリア膜の脂質はことに必須脂肪酸に富み、結組織の改築にも大切である。

(5) 毛細管の脆弱性、透過性の改善に役立つ。必須脂肪酸欠乏動物の赤血球膜は弱くなり、皮膚は水の透過性を増し、動物は水を余計に飲むようになる。

(6) ホスファチジルエタノールアミンおよびホスファチジルセリンの構成脂肪酸となり血液凝固と関係がある。

(7) 神経繊維のミエリン層の重要構成成分である。

* 東京大学医学部田坂内科

(8) 欠乏動物は感染を受けやすく、粘膜構造の欠陥のためビールスなどの侵入を容易にする。下等動物ではこの欠乏により十二指腸潰瘍が発生し、組織は一般に障害されやすく、皮膚疾患も発生しやすくなる。

(9) X線照射に対する抵抗性増大に関係がある。

(10) その他変性疾患と密接な関係がある。

(11) 欠乏時悪性腫瘍の発育は抑制される。

しかし以上の事柄は、多くは動物実験により得た結果で、ヒトにおいても同じ作用があるかどうか今後われわれの研究分野は広く残されている。成人で不飽和脂肪酸の欠乏状態が果してみられるかという点、皮膚疾患以外はあまり気付かれていなかった。しかし各種疾患に際して不飽和脂肪酸の代謝障害が起きていることは想像されるところで、アテローム性硬化症の患者血漿中不飽和脂肪酸が減少しているという人もあれば、飽和脂肪酸を多量に摂取すると不飽和脂肪酸が減少する事実が挙げられている。しかし冠動脈硬化症の患者の血中必須脂肪酸値は正常者のそれと有意の差がないという人もある。

3. 必須脂肪酸とビタミン

体内における必須脂肪酸の代謝にはピリドキシン (ビタミンB₆) が大きく関与している。ピリドキシン欠乏食で起こした皮膚炎は小麦胚芽油を与えたとおり、その効果は必須脂肪酸の含量に比例するといわれている。またピリドキシン欠乏に対し必須脂肪酸は節約作用を示す。飽和脂肪酸の過剰摂取は、ピリドキシンの欠乏を促進する。アラキドン酸が体内でリノール酸からピリドキシンの関与によって形成されることは重要で、そのため厳格な意味ではアラキドン酸は必須脂肪酸の中に入らないかもしれない。

カロチンとビタミンAとの共役酸化によって不飽和脂肪酸の二重結合のところに過酸化物をつくるが、 α -トコフェロールがこのビタミンAあるいはカロチンを保持して、不飽和脂肪酸の過酸化物形成を予防する。したがって飽和脂肪酸投与時は、 α -トコフェロールの需要が高まる。リノール酸製剤には必ず α -トコフェロールが添加されているのはその酸化を防ぐためである。

4. 必須脂肪酸の代謝

動物が生長していくため、また欠乏症状を起こさないように十分な必須脂肪酸を持っていることは明らかであるが、これらは合成によるのか、内部転換によるのか、外部にその源を仰いでいるのかまだはっきりしていない。おそらく全部ではないにしても一部は合成され、内部転換は活発に行なわれ、あるものは外部から食餌として入るものと想像されている。ここで代謝について述べることは歴史的に展望を試みることになるから詳細は後日にゆずって重要な2,3の事項に止めることとする。

(1) 合成

動物の肝脂質のヨウ素価は食餌脂肪のヨウ素価よりも大きい、すなわち体内で脱水素が行なわれるであろう。したがって不飽和脂肪酸はそれに対応した飽和脂肪酸から作られるであろうということは Bloor らにより考えられたが、その後重水素や放射性同位元素を用いて飽和脂肪酸から、モノ不飽和脂肪酸に変化するものが動物体内における一つの脂肪酸代謝経路であることが受け入れられた。この反応は脂肪欠乏食飼養動物および飽和脂肪酸だけを含む食餌で飼育した動物における不飽和脂肪酸のおもな源であると考えられる。

現在脂肪酸の脱水素化は、少なくとも哺乳動物ではDPN ヒポキサンチン (hypoxanthine) と二つの酵素すなわちホスファターゼと脱水素酵素が関与する共役反応によりなすとげられることが証明されている。しかし、実際脱水素化される位置についてはよくわかっていない。Steinberg は $1\text{-}^{14}\text{C}$ -acetate はシロネズミ体内で $1\text{-}^{14}\text{C}$ -Arachidonate にくみ入れられるから、アラキドン酸は酢酸と外因性の C_{18} (おそらくリノール酸) から導かれるという。また Hilditch は不飽和脂肪酸はおそらく三単糖 (triose) に関係し、 C_3 単位の重合により作られることを示唆している。また Bloomfield, Block は 9:10 の位置でパルミチン酸を不飽和化し、TPNH と2価の陽イオンを必要とするイーストから得た無細胞標本について述べている。この際、ATP、アデニール酸、CoA は不活性で、酵素は絶対的に必要であるが、他の電子受容体ではおき代えられなかったという。それゆえイーストと哺乳動物の脱水素酵素は異なっているように思われる。

(2) 水素化

動物は融点の高い脂肪を必要とする場所に脂肪が蓄積するとき、その前に水素化が行なわれるらしい。長鎖不飽和脂肪酸の水素化は高等植物および微生物において起こるが、高等動物ではあまり重要でない。

(3) 酸化

不飽和脂肪酸の酸化は根本的には飽和脂肪酸の酸化と異なった経路をとるという証明がない。しかし理論的には多少異なるようで今後に残された点が多い。酸化の程度は決して不飽和度の程度によらないようである。

(4) 内部転換

動物にみられる多不飽和脂肪酸は鎖を長くしたり不飽和化したりしてリノール酸およびリノレン酸から作られる。末端から数えて高級不飽和脂肪酸はリノール族 [$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4$]、リノレン族 [CH_3-CH_2]、オレイン族 [$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7$] の3種に分けられ、リノール族はおもな必須脂肪酸で、リノレン族は生長を促進するようであるが必須脂肪酸としてはたいして貢献していない。オレイン族は脂肪欠乏動物においてのみかなり存在するようである。

リノール酸からアラキドン酸に変化するには3通りの

経路が考えられている。すなわち、図-1のようであるが酵素のほかにピリドキシンが補酵素として重要な働きをしていることは前にも述べた。

また馬島は必須脂肪酸 cycle の想定図を提案しているがきわめて興味深く、クエン酸 cycle の中間物質やグルタミン酸脱水素酵素およびチトクロームの酸化に共役する phosphorylation と必須脂肪酸との関係も段々解明されており今後必須脂肪酸の代謝もかなり明らかにされるであろう。

5. 必須脂肪酸と疾患

乳児の場合、まったく脂肪を与えないと、脂肪欠乏食で飼育したネズミにおけると同様の皮膚症状が現われる。すなわち皮膚がウロコ状を呈し、ふけが多くなり、毛嚢の角化、またはシッシンが起きる。しかしこれらに必須脂肪酸を投与すると回復することが示されている。また乳児の疾患で、生長がおそく、食慾不振、便秘がみられ血中カルシウム、コレステリン値が高い特発性カルシウム過剰症という疾患があるが、その原因の一つとして乳汁中のリノール酸不足があげられている。ことに加工品であるドライミルクやコンデンスミルクに注意が払われたことがあるが、その後の研究によると、この疾患にかかっている小児の血中リノール酸、アラキドン酸値は正常で加工ミルクの分析値をみても生の乳汁とあまり相異がないことが証明されている。しかしミルクに必須脂肪酸を添加することは乳児の生長発育を高めるようである。

成人の場合、地理疫学的調査によると、中年以後における死因として最も重要な冠動脈疾患すなわち心筋梗塞を代表とする冠硬化症をはじめ脳、腎、四肢の動脈硬化症が食餌中の脂肪の量ならびに質と密接な関係があることが明らかにされた。すなわち高脂肪食殊に動物性脂肪を多く摂取している国民は、低脂肪食または植物性脂肪や魚油を多くとっている国民に比べて動脈硬化性疾患が多いことが示されている。Hammond らによると、低脂肪食のガマラ土人は白人に比べて血中リノール酸、アラキドン酸値が高く、動脈硬化症患者ではこれら必須脂肪酸の値が低下しているという。Antonis らも動脈硬

化症患者とパンツ族土人を比較して同様の成績を得ている。動脈硬化症の原因は単に脂質代謝異常だけでなく、ことに食餌的欠陥だけではないことは、明らかであるが、長年にわたる食餌の影響は、決して無視できない

であろう。James らによるガスクロマトグラフィーによる測定結果によると、冠動脈疾患患者と正常人の血球内および血清アセトン不溶分画中脂肪酸組成には有意の差がなく、アセトン溶性分画すなわちエステルコレステリンおよび中性脂肪の C_{14} , C_{16} , C_{18} のモノ不飽和脂肪酸は冠疾患患者に高く、ことにオレイン酸とステアリン酸の比が冠疾患患者において高値をみたという。そして決して必須脂肪酸の欠乏はみられないとしている。

東大沖中内科の高橋らによるとカニ状硬化症のあるものの大動脈脂肪酸構成は硬化のないものに比べてリノール酸の百分率が高く、オレイン酸は低いという。現在のところ必須脂肪酸の欠乏が動脈硬化症発現の一因子であるという適当な証明はないといつてよいであろうが、これらの疾患患者の血清コレステリン値は高いことが多く、長期にわたって高コレステリン血症を維持していることは動脈硬化の進展を速め繊維素溶解現象を阻止し、生体の抵抗を弱めることは事実であるから、必須脂肪酸を与えて血中コレステリン値を低下させることはきわめて有意義なことであると考えられている。この意味でわれわれはリノール酸製剤を臨床上使用しており効果をおさめつつある。また心筋梗塞の誘因は単なるアテロームではなく冠動脈の血栓であるともいわれ、この血液凝固機転にリン脂質ことにホスファチジルエタノールアミンが関与しているとされ、さらにこれらに含まれている脂肪酸はリノール酸のときが最も効果ありとされ臨床上用いられている。またリノール酸は脂肪肝の予防治療に利用されている。

以上のようにリノール酸は単に栄養学上重要視されているだけでなく積極的に各種疾患の治療に各種のビタミンとともに応用されている。

6. む す び

不飽和脂肪酸に関しては飽和脂肪酸ほどよくわかっていないが栄養学上ばかりでなく臨床治療上重要視されている今日さらに、詳細に検討の必要を痛感するものである。

(昭和36年4月10日受理)

文 献

- 1) K. Bloch, "Lipide Metabolism", John Wiley &

- Sons, Inc., Publishers, New York, London (1960)
 2) H.J. Deuel, Jr., "The Lipids," Vol. II, Interscience Publishers, Ltd., London
 3) 馬島, 必須脂肪酸代謝の研究, 日新医学, 43, 542 (1956)

- 4) H.M. Sinclair, Essential Fatty Acids; Fourth International Conference on Biochemical Problems of Lipids, Oxford 15~18, July, 1957, Butterworths Scientific Publications London (1958)

5. 血 漿 脂 質 と そ の 代 謝

春 日 誠 次*

Quantitative Aspects of Lipids in Plasma

Seiji KASUGA

1. ま え が き

中性脂肪と呼ばれる脂肪酸のトリグリセリドは食物成分としても栄養的な意味で人体にとって重要であり, また人体内の脂肪組織は他の臓器に比べて水分含量はるかに少なく, しかもその主成分であるトリグリセリドは 9.3 カロリー/g という燃焼熱を内蔵していることから, 貯蔵エネルギーとしても重要である。従来人体内の脂質の動きとしては, 栄養分として摂取されたものが, 燃焼してエネルギー源として利用される以外に, あまり活発なものとは考えられていなかった。しかし近年, 同位元素が生物学ないし医学分野に利用されるようになってから, 血液, 臓器の脂質の動態が次第に明らかにされ, 意外に活発な動きを持つものであることがわかってきた。このようなことは, なにも脂質に限ったことでなく, 炭水化物についてはもちろん, タンパク質についてさえいえることで, 人体, 動植物体では細胞を構成し, その支柱となっている物質ですら, 一定の速さの動きを持っている。すなわちつねに交替が起こっているのである。

血漿**に含まれる脂質についても同様で, またその動きも個々のものについて一様でなく複雑であるが, 臓器での代謝と関連して興味のある点もあり, それらについてその概略を述べ, 責をふさぐことができればと考える次第である。

2. 血漿中の脂質量

血漿脂質量は食事の影響を受けて上下する。したがってその影響の比較的少ない早朝空腹時に採血したもののについての値を普通は問題とする。それでも人種, 栄養状態, 年齢, 性によって多少なりとも差があるし, また定

表-1 血漿脂質組成

総 脂 質	360~820 mg/100 ml
中 性 脂 肪	150~250 "
総 脂 肪 酸	200~800 "
リ ン 脂 質	135~170 "
コレステリン (総)	107~320 "
エ ス テ ル	90~114 "
遊 離	60~70 "
カロチノイド	6~312 µg/100 ml
ビ タ ミ ン A	35~40 IU/100 ml
α-トコフェロール (ビタミンE)	0.6~1.6 "

(E.S. West, W.R. Todd, Textbook of Biochemistry (1951) による)

量法自体によってもその値に変動があることはもちろんである。表-1 は教科書に記載された“成人血漿脂質の組成”である。血漿中では中性脂肪, リン脂質, コレステリンがそのおもな成分である。

この表のように血漿にはかなりの量の脂質が含まれているが空腹時には血漿は透明である。これはこれらの脂質が, タンパク質と結合して, リポタンパク質をつくっており, そのタンパク質部分の親水性のために水溶性となっている。血漿中のタンパク質は電気泳動的に大きく分けて四つの種類があるが, その中の α-グロブリンおよび β-グロブリンに脂質の大部は結合しており, これらを α-リポタンパク質, β-リポタンパク質と呼んでいることはよく知られている。β-リポタンパク質は特に多くの脂質と結合能を持ち, Oncley ら¹⁾ (1950) によれば 75% の脂質を含みうる。そして一定量以上に脂質含量がふえると, その非極性のために疎水性となって血漿に“にぎり”がみられるようになる。食後の血漿の“にぎり”は主としてこのためである。顕微鏡的にも油滴としてブラウン運動が観察される。これを chylomicron と呼んでいる。直径 1 µ 程度である。この食後脂血症 (postprandial lipemia) は食後 2 hr くらいから起こり始め, 6 hr もたてば消失してもとの透明な血漿となる。もちろん腸管から吸収された脂質 (主として中性脂肪となって血中にはいる) が, 臓器によって処理される

* 関東通信病院臨床検査科生化学 (東京都品川区五反田 5-55)
 注) ** 血液から血球成分を取り去った残部で, 実際には, シュウ酸塩, クエン酸塩, ヘパリンなどの血液凝固阻止剤に血液を混合して後, 遠心沈殿によって血球を沈め, その上澄みをとる。90% は水で, タンパク質は 7% 程度を占めている。有機質は 8.5%, 無機質は 1% である。