総説

EPA 及び DHA の代謝と機能

鈴木平光・和田 俊*

農林水産省食品総合研究所

(〒305 つくば市観音台 2-1-2)

* 東京水産大学

(〒108 東京都港区港南 4-5-7)

Metabolism and Function of Icosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids

Hiramitsu SUZUKI and Shun WADA*

National Food Research Institute

(2-1-2 Kannondai, Tsukuba-shi, 〒305)

* Tokyo University of Fisheries

(4-5-7 Konan, Minato-ku, Tokyo, 〒108)

Since it has been reported that dietary intakes of fish oil link to reduced rates of cardiovascular and inflammatory diseases in Greenland Eskimos, many studies have focused on the role of icosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) in the modulation of lipid metabolism. By the way, the number of patients with disease peculiar to the aged, such as senile dementia, has tended to increase in recent years. Studies specifically concerned with the modification of nervous system and the control of aging by EPA and DHA are now noteworthy.

In this review, we have described recent studies in the following areas: metabolism of EPA and DHA, cardiovascular system, anti-inflammatory action, brain and retina, and aging.

1 はじめに

魚介類の脂質に豊富に含まれる高度不飽和脂肪酸であるイコサペンタエン酸 (EPA, $C_{20:5,n-3}$) やドコサヘキサエン酸 (DHA, $C_{22:6,n-3}$) と心血管系疾患との関係についての疫学的な研究結果が発表されて以来 EPA と DHA の代謝と機能について多くの研究がなされてきた。今日では、これらの脂肪酸は血管壁や血小板のプロスタグランジン (PG) の代謝に影響を与え、かつ、血しょう脂質成分を改善することから、心血管系疾患の予防・治療に有用であることが明らかとなりつつある。また、これらの研究成果を背景として、精製した魚油をカプセル化した栄養補助食品も多く市販されている。ここでは、EPA 及び DHA の生体内動態とその心血管系機能、炎症、神経系機能に及ぼす影響を中心に述べるとともに、高齢動物におけるこれら脂肪酸の代謝と機能についても紹介する。

2 EPA 及び DHA の生体内動態

2・1 消化・吸収と代謝

食品中のトリアシルグリセリン (TG) やリン脂質 (PL) に由来する長鎖の脂肪酸は腸内のリパーゼにより遊離し、腸上皮細胞内に取り込まれると、そのミクロソームで再び TG となる。さらに、この TG はキロミクロンや VLDL となってリンパ管に移送され、最終的に大静脈に入ってゆくと言われている。

魚油中の EPA は TG の 2 と 3 の位置に、DHA は 2 の位置に結合しており、2 の位置のものはすい (臍) リパーゼによる遊離が起りにくく、消化・吸収されにくいとされている。最近、Chen ら¹⁾ は、フリーの EPA の腸管吸収はアラキドン酸 (AA, $C_{20:4,n-6}$) よりも早く (図-1)、また、吸収された EPA の 93~95 % はキロミクロンや VLDL として存在し、その 85~91 % が TG として存在していることを報告している。このことは、リパーゼにより遊離した EPA はよく吸収され、輸

図-1 投与したオレイン酸 (□), AA (▨) 及び EPA (■) の腸管吸収¹⁾

送されやすいことを示しているものと思われる。

マウスに腹こう内投与した EPA²⁾ は、24 h 後には肝臓、すい臓、生殖せんにその大部分が認められる。また、最近 Kubo ら³⁾ は、EPA を分離肝細胞とインキュベートしたとき、ミトコンドリアとともにペルオキシソームにより EPA が短鎖化されることを報告している。さらに、Kivits と Nugteren⁴⁾ は、魚油を摂取したラットの尿中代謝産物の主なものは Δ^17 -テトラノア PGE₁ であることを HPLC 法により明らかにしている。これらの事実は、EPA は PG に変換されると同時に、肝臓のミトコンドリアやペルオキシソームで β -酸化され代謝されているものがあることを示している。

一方、DHA に関しては、Sinclair⁵⁾ によると、ラットに経口的に投与した DHA は、22 h 後には肝臓や脳の PL に取り込まれるという。また、Babcock ら⁶⁾ は、精製した DHA (90 %) をラットの大たい (腿) 静脈に注射したところ、肝臓ではホスファチジルエタノールアミン (PE) に迅速に、ホスファチジルコリン (PC) にはゆっくりと取り込まれることを報告している。

2・2 分子変換

EPA や DHA は、生体内において α -リノレン酸 ($C_{18:3, n-3}$) から長鎖化及び不飽和化酵素の作用により合成される。Poovaiah ら⁷⁾ は、¹⁴C-リノレン酸を用いて、その生合成に及ぼす食の影響について検討し、通常食で飼育したラットではその心臓及び肝臓の放射活性の大部分は、EPA, $C_{22:5, n-3}$, 及び DHA にあり、 $n-3$ の脂肪酸の補足は EPA から $C_{22:5, n-3}$ への長鎖化を抑制するとしている。また、ラットの分離肝細胞を用いた実験⁸⁾ では、部分水添した魚油や水添したやし油を摂取した場合には、水添した大豆油食や普通食の場合に比べ、 $C_{22:5, n-3}$ から DHA への不飽和化活性が高く、普通食よりもこれら大豆油食、魚油食、やし油食を摂取したラットの方が $C_{20:4, n-3}$ から EPA への不飽和

化活性が高いという結果が得られている。さらに、このすべての飼料群で EPA から $C_{22:5, n-3}$ への長鎖化が認められている。したがって、これらの知見は、 α -リノレン酸から EPA 及び DHA への変換は食事性の脂肪酸により調節されていることを示唆している。

一方、¹⁴C-DHA を正常ラットに摂取させると、DHA は $C_{22:5, n-3}$ 及び EPA に変換される。また、必須脂肪酸欠乏ラットでも同様な変換が認められるが、正常ラットに比べ DHA の変換の程度は少ない。この変換過程には 2 通りあり、一つは直接 DHA から $C_{22:5, n-3}$ になるものであり、もう一つは $C_{20:6, n-3}$ 及び EPA を介して $C_{22:5, n-3}$ になるものがあると言われている⁹⁾。最近、Fisher ら¹⁰⁾ は、健康人に DHA エチルエステルを経口投与すると、尿中のプロスタサイクリン (PGI₂) 代謝物には変化が認められないが、PGI₃ 代謝物が増加することを見だしている (図-2)。この現象は、EPA エチルエステルを経口投与したときも同様であった。このことは、ヒトにおいても DHA は EPA に変換し、迅速に PGI₃ に代謝されることを意味している。また、ラットの肝ミクロソーム画分を DHA とインキュベートすると、ジヒドロキシ $C_{22:5, n-3}$ やヒドロキシ DHA が生成することが報告されている¹¹⁾。以上のことは、DHA は EPA を介してシクロオキシゲナーゼ、リポオキシゲナーゼ、シトクロム P-450 モノオキシゲナーゼによる代謝物の前駆物質となりうることを示している。

3 心血管系における EPA 及び DHA

エスキモー人についての疫学的研究以来、血栓症と EPA 及び DHA に関する研究が多くなされてきた。2～3 年前までの研究報告についてはすでに多くの総

図-2 健康人に 6 g の DHA エチルエステルを 1 回経口投与した後の PGI₂ 及び PGI₃ 代謝物の尿中排泄¹⁰⁾

説^{12)~15)}があり、また、成書^{16)・17)}もあるので、ここでは簡単にその概要を述べ、この1~2年に報告された研究内容を中心に紹介する。

心筋こうそくや狭心症の原因となる血栓は、血管壁の障害による内皮細胞の脱落など、種々の要因により血管の内側に血小板が粘着・凝集するために生ずると考えられている。この際、血小板からはその凝集を促進するPG (トロンボキサン A_2 , TXA_2) が、血管壁からは血小板の凝集を抑制するPG (PGI_2 など) が放出され、その量により血小板の凝集が調節されていると言われてい

る。EPA や DHA を多く含む魚油を摂取すると、血小板からは凝集作用を持たない TXA_3 が生成し、血管壁からは血小板凝集抑制作用をもつ PGI_3 が生成する。また、魚油には PGI_2 や TXA_2 の合成を抑制する働きがある。これらの作用が総合されて、血小板凝集抑制作用側に傾くことが魚油の血栓防止機序にとって重要な因子であるとされている。さらに、魚油の摂取は血しょう中のTGやコレステロールを減少し、HDL-コレステロールを増加する作用があることが知られている。この事も、魚油の摂取が心血管系疾患の予防に良いという理由の一つと考えられている。

ところで、EPA は血小板では特にPCやPEに取り込まれ、トロンビンで血小板を刺激するとEPAはPC及びPEから放出されるが、AAは主に、PC及びホスファチジルイノシトール(PI)から放出されることが最近明らかにされている¹⁸⁾。また、EPA及びDHAは、 α -リノレン酸よりも効果的にシクロオキシゲナーゼ系を抑制し、リポオキシゲナーゼ系を活性化することが報告されている¹⁹⁾。さらに、Nossenら²⁰⁾は、ラット肝臓の培養細胞を用いた実験から、EPAはTGの合成を阻害し、VLDLの分泌を低下させている可能性があるとしている。

また、最近の傾向として、臨床的な研究報告が多く見られるようになってきた。Hainesら²¹⁾は、インスリン依存性糖尿病患者では、Max EPAの投与により、血小板における TXB_2 生成の低下、血しょう中のLDL-コレステロールやフィブリノーゲンなどの上昇が認められたが、血小板凝集の程度には差がないことを報告している。さらに、魚油の摂取が高TG症患者にも有効であること²²⁾、血栓症の予防を必要とする手術後の患者に乳化したトリ-EPA-アシルグリセリンを静脈から投与すると有効であることがウサギを用いた実験で確認されている²³⁾(図-3)。

血管壁における最近の研究では、EPAは内皮細胞のPCに取り込まれ、AAの取り込みと PGI_2 の生合成を阻害するが、DHAは主にPEに取り込まれ、EPAと同様に PGI_2 の合成能を低下させること²⁴⁾が認められ

図-3 トリ-EPA-アシルグリセリンをウサギに静脈注射した後のADP(a)及びコラーゲン(b)による血小板凝集能の変化²³⁾

ている。臨床的な研究では、動脈硬化症の患者に魚油を投与すると、尿中の TXA_2 代謝物は低下するが、健康人のレベルまで低下しないことから、アスピリンと同等な効果を得るためには1日1gのEPAでは少ないことが報告されている²⁵⁾。また、ごく最近、イワシ油には心臓のミトコンドリアのリン脂質脂肪酸組成を変え、ミトコンドリアの酸素消費を低下させる作用のあることが明らかにされている²⁶⁾。

4 EPA及びDHAの抗炎症作用

EPAやDHAを多く摂取しているエスキモー人では、心血管系疾患とともに、慢性炎症性疾患の罹患率が非常に低い。その原因として、EPAなどの脂肪酸の摂取が関与していると考えられ、近年、高度不飽和脂肪酸の抗炎症作用に関する研究が注目されるようになってきた。この抗炎症作用に関する研究は、気管支ぜん息やアレルギー性の炎症と深い関係があると言われるロイコトリエン(LT)が中心となっている。AAからは LTA_4 、 LTB_4 、 LTC_4 などが、EPAからは LTA_5 、 LTB_5 、 LTC_5 などが生合成される。 LTB_4 と LTB_5 の白血球凝集能、遊走性、走化性及びリソソーム酵素の放出能を比較すると、 LTB_5 は LTB_4 の1/10~1/30の活性であるとされている。

Teranoら²⁷⁾は、ラットに浮しゅ(腫)を起こさせたとき、EPA投与群では対照群に比べ、浮しゅの発症及び LTB_4 の産生が抑制されていることを認めている。さらに、この LTB_4 産生低下の原因としては、 LTA_5 が LTA_4 から LTB_4 への変換を阻害するためであると考えている。Leeら²⁸⁾は、魚油を多く含む食事は好中球や単球の5-リポキシゲナーゼ系を阻害し、 LTB_4 による好中球機能を阻害することにより、抗炎症作用を発現する可能性を示唆している。また、ラットのマクロファージでも、EPAの濃度に依存して LTB_4 の産生が低下することが知られている。最近、Lokeshら²⁹⁾は、マウスの腹こうのマクロファージとEPA及びDHAの

アルブミン複合体をインキュベートしたとき、AA による LTB_4 及び LTC_4 の生成能は、コントロールの系 $>$ EPA が豊富な系 $>$ DHA が豊富な系の順であることを報告している (図-4)。

臨床的な応用例としては、慢性のぜん息患者に EPA を投与したところ、多核白血球で LTB_5 の生成が増加し、AA 量、 LTB_4 や PGE_2 の生成及び走化性が減少することが認められている³⁰⁾。このとき、EPA にはヘルパー及びサプレッサー T 細胞の数を変えずに、T 細胞の応答性を高める働きがあるという。また、リウマチ様

関節炎の患者でも好中球で EPA が増加し、 LTB_4 の生成が減少し、抗炎症効果が認められている³¹⁾。

5 神経系機能と EPA 及び DHA

DHA は脳や網膜の PL に多く含まれている。脳の DHA は特に PE やホスファチジルセリン (PS) に豊富であり、また、シナプスに多い。ラットでは、全脳総脂肪酸中の DHA の割合は成長に伴い増加する。さらに、 α -リノレン酸が多い飼料を摂取している母親から生まれたラットでは脳内の DHA 量は多いことが知られている。

成長期のラットに α -リノレン酸と DHA を腹こう内に投与すると、DHA 投与の方が脳内に DHA が効果的に取り込まれる。最近、Anderson と Connor³²⁾ は、脳内への DHA の取り込みは $\text{C}_{16:0}$ の 2 倍以上であり、不飽和度が高いほど脳内への取り込みが良いことを報告している。しかし、Philbrick ら³³⁾ は、魚油濃縮物をラットに摂取させたところ脳では DHA の上昇は認められなかったとしているが、これは飼料中の DHA 量が少ないためと考えられる。筆者ら³⁴⁾ は、イワシ油を 10 % 含む飼料を用いて検討したところ、脳内で DHA の増加を認めている。また、脳内には EPA に対する強力な変換酵素活性が認められないこと (表-1) から、このときの脳内の DHA の大部分は魚油由来の DHA であり、一部は肝臓などで EPA の変換により生成した DHA である可能性が高いと思われる。

脳における DHA の生理的な役割については充分研究されていないが、若干の実験例がある。 α -リノレン酸が少ないサフラワー (ベニバナ) 油食をラットに摂取させ弁別学習能に与える影響を検討したところ、サフラワー油食ではコントロール食に比べ正反応率が低く、脳 PL 中の DHA 量が低いことが報告されている^{35)・36)}。また、水面下の足台の位置を覚えさせる学習実験でも、ラード食では大豆油食に比べ学習能の低下が認められている³⁷⁾。これらのことは、記憶学習能と脳内 DHA 量との間に何らかの関係があることを示唆するものである。

一方、網膜細胞における脂肪酸の取り込みは、EPA

図-4 マクロファージによる LTC_4 (A) 及び LTB_4 (B) の生成²⁹⁾

表-1 精製したフリーの EPA と EPA エチルエステルを全脳ホモジネートとインキュベート (37°C) したときの EPA 及び DHA の変化³⁴⁾

	フリーの EPA とのインキュベーション		EPA エチルエステルとのインキュベーション	
	0 h	6 h	0 h	6 h
EPA (%)	15.2 $\pm$ 0.5	15.0 $\pm$ 0.2	14.7 $\pm$ 0.5	14.5 $\pm$ 1.2
DHA (%)	7.2 $\pm$ 0.2	7.5 $\pm$ 0.3	7.2 $\pm$ 0.1	6.7 $\pm$ 0.3
EPA/DHA	2.09 $\pm$ 0.02	2.02 $\pm$ 0.07	2.04 $\pm$ 0.04	2.16 $\pm$ 0.25

≡ α -リノレン酸>DHAの順にあり、このDHAはEPA生成のための細胞内プールとして働いていることが推定されている。また、網膜においては、DHAは主に11-ヒドロキシDHAに代謝される。セロイドリポフスチン症のイヌの網膜では11-ヒドロキシDHAが上昇すると同時に、PEのDHA量の減少とAAの増加が認められている。このことは、リポフスチン症にはDHAのリポオキシゲナーゼ代謝物が関与している可能性を示唆している。

サフラワー油食を摂取したベンガルザルでは視覚が普通以下となり、フラッシュの後の暗さに適応するb波が小さくなる³⁸⁾。また、このときの網膜のDHA含量はコントロール食を摂取したサル約1/2となっていることが確かめられている。さらに、Akpalabaら³⁹⁾は、強い連続光をあてると網膜のDHA含量が特に減少し、光受容器細胞が減少することを明らかにしている。一方、部分水添したニシン油を摂取したラットでは、網膜のPIのAAが減少し、DHAが増加すると同時にa波が減少することが報告されている⁴⁰⁾。このように、網膜におけるDHAの意義については相反するような結果も得られており、まだまだ不明な点が多い。

6 高齢動物におけるEPA及びDHAの代謝と機能

高齢動物におけるEPAやDHAなどの高度不飽和脂肪酸の代謝や生理活性について検討した例は非常に少ない。ここでは筆者らの研究を中心に述べる。

加齢に伴い血しょう中の総コレステロールや胆汁酸は

増加する傾向にある⁴¹⁾。また、肝臓の網内系機能やコレステロール合成能及び腸管での脂肪の消化吸収能は加齢に伴い低下し、胆汁中の総コレステロールや胆汁酸量は高齢動物で低いことが知られている。したがって、加齢に伴う血中総コレステロールや胆汁酸の上昇はこれら成分の肝臓への取り込みと胆汁中への排せつが低下した結果であると推察される。コレステロール及び胆汁酸以外の脂質成分については、高齢ラットで血しょう中の遊離脂肪酸及びAAは高値を示すが、TG、PL、血小板脂質の脂肪酸組成及び動脈壁からのPGI₂の放出には年齢差は認められない⁴²⁾(表-2)。また、血しょう中のPGI₂及びTXA₂の濃度には年齢差はないと言われている。これらの知見は高齢者の心血管系疾患の発症において、コレステロールなどの血中脂質の変化が重要な意義をもつ可能性を示唆している。また、高齢動物の血管平滑筋細胞は、若齢動物のものに比べPGI₂産生能が低い。一たん血管壁に損傷が生じると、血小板が損傷部に粘着・凝集しやすく、高齢動物では動脈硬化をひき起こしやすいものと考えられる。筆者らは、イワシ油を10%含む飼料を若齢及び高齢ラットにほぼ自由食で与え、年齢による影響を検討している。イワシ油を摂取したラットでは、血しょう中のコレステロールが低下するが、その効果は高齢ラットでより大きく、この際、血しょう中のEPA濃度は高齢ラットの方が若齢ラットよりも高いことを認めている⁴³⁾(図-5)。

さらに、高齢ラットの脳では、若齢ラットの脳に比べ総脂質中のAA及びDHAの割合が低くなり、PEの紫外部吸収も低下する傾向にある。しかし、一重項酸素に

表-2 ラットの血中脂質成分の年齢差⁴²⁾

	若 齢	高 齢
血しょう脂質成分		
コレステロール (mg/dL)	47.0 ± 5.7	87.7 ± 23.1**
胆汁酸 (μM)	8.8 ± 3.3	38.4 ± 8.5**
トリアシルグリセリン (mg/dL)	51.9 ± 16.0	64.9 ± 13.8
リン脂質 (mg/dL)	86.0 ± 6.3	91.0 ± 14.3
遊離脂肪酸 (mEq/L)	0.16 ± 0.05	0.36 ± 0.17*
高度不飽和脂肪酸 (%)		
AA	14.4 ± 3.3	20.0 ± 3.7*
EPA	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.4
DHA	4.2 ± 0.4	3.9 ± 0.6
血小板脂質の高度不飽和脂肪酸 (%)		
AA	27.6 ± 0.2	26.2 ± 1.8
EPA	N.D.	N.D.
DHA	N.D.	N.D.
プロスタサイクリンの放出 (6-ケト-PGF1 α , pg/mg/min)	7.88 ± 1.32	7.19 ± 0.95

若齢との比較: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

表-3 ラットの脳脂質及び酵素活性に及ぼす年齢と食用油脂の影響⁴⁴⁾

	若 齢			高 齢		
	基 本 食	ラ ード 食	イワシ油食	基 本 食	ラ ード 食	イワシ油食
高度不飽和脂肪酸						
AA	9.1±0.2	9.4±0.2	8.2±0.2**	8.7±0.2	8.4±0.3	7.6±0.3**
22:5, n-6	2.3±0.1	2.4±0.2	1.9±0.1**	2.3±0.1	2.2±0.2	1.9±0.2**
DHA	10.0±0.5	9.9±0.3	11.0±0.3**	9.3±0.2	8.9±0.1*	10.6±0.6**
PEの紫外外部吸収 (206 nm, mm ²)	116 ±7	109 ±6	119 ±13	97 ±3	102 ±6	115 ±4*
乳酸脱水素酵素活性 (IU/g)	101.4±3.1	98.8±4.5	104.6±2.2	100.6±2.7	96.7±2.7*	104.5±2.3*

各基本食との比較: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 図-5 試験食の違いによるラットの血しょう中コレステロール値と EPA (%) の変化⁴³⁾

より極微弱発光強度には年齢差は認められない。また、脳細胞内の乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性には年齢差は認められないが、酸性ホスファターゼ (AcPase) やモノアミノオキシダーゼ (MAO) 活性は高齢ラットで高値を示す。前述のように、脳内の DHA が記憶学習能に関係しているとすれば、これらの加齢による変化のうち、脳内の DHA の低下が高齢動物の記憶学習能の低下に関係している可能性が考えられる。

そこで、イワシ油をラットに摂取させると、脳脂質中の AA や C_{22:5, n-6} が減少し、DHA が増加する。特に、高齢ラットでは低値を示す DHA 及び PE の紫外外部吸収は若齢ラットのレベルまで上昇する。しかし、極

微弱発光強度、AcPase 及び MAO 活性には変化が認められない。ところが、LDH 活性は上昇する傾向にあり、高齢ラットで有意差が認められる⁴⁴⁾ (表-3)。LDH は、特に、記憶や学習と関係が深いとされる海馬で活性が高いため、この LDH 活性の変化はイワシ油の摂取が記憶学習能に影響することを示しているのかもしれない。この点については、今後、詳細な検討が必要となるであろう。

7 おわりに

以上述べたように最近の EPA 及び DHA の研究報告からすると、心血管系疾患や抗炎症作用に関連したものでは基礎から臨床的研究に移ってきている。一方、神経系機能に関連したものでは、基礎的な研究が増加する傾向にある。人口の高齢化に伴い、老年性痴呆症などの疾患の増加が懸念されており、今後は特に、神経系機能に及ぼす DHA の意義に関する研究の重要性及び緊急性が益々高まるものと思われる。しかし、DHA と脳や網膜の機能との関係については、その作用機序はもとより現象すらも充分解明されているとは言えず、さらに、多くの詳細な検討が待たれるところである。なお、EPA 及び DHA とがん、皮膚、じん機能、血圧、魚類などに関した知見については本稿では割愛させていただいた。

(昭和 63 年 6 月 23 日受理)

文 献

- 1) I. S. Chen, S. Subramaniam, M. M. Cassidy, A. J. Sheppard, G. V. Vahouny, *J. Nutr.*, 115, 219 (1985)
- 2) A. Kanazawa, S. Teshima, N. Imatanaka, O. Imada, *Nippon Suisan Gakkaishi*, 47, 1649 (1981)
- 3) K. Kubo, T. Watanabe, T. Suga, *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 305 (1988)
- 4) G.A.A. Kivits, D.H. Nugteren, *Biochim. Biophys. Acta*, 958, 289 (1988)
- 5) A.J. Sinclair, *Lipids*, 10, 175 (1975)

- 6) R. Babcock, B. Medwadowski, P. Miljanich, J. Tinoco, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **152**, 298 (1976)
- 7) B. P. Poovaiah, J. Tinoco, R. L. Lyman, *Lipids*, **11**, 194 (1976)
- 8) T. -A. Hagve, B. O. Christophersen, *Biochim. Biophys. Acta*, **796**, 205 (1984)
- 9) H. Schlenk, D. M. Sand, J. L. Gellerman, *Biochim. Biophys. Acta*, **187**, 201 (1969)
- 10) S. Fisher, A. Vischer, V. Preac-Mursic, P. C. Weber, *Prostaglandins*, **34**, 367 (1987)
- 11) M. Van Rollins, R.C. Baker, H.W. Sprecher, R.C. Murphy, *J. Biol. Chem.*, **259**, 5776 (1984)
- 12) 室田誠逸, 生化学, **54**, 1 (1982)
- 13) 森田育男, 現代化学, 増刊1 (1984), p.248
- 14) 鹿取 信, 油化学, **34**, 911 (1985)
- 15) 鹿山 光, 臨床栄養, **68**, 345 (1986)
- 16) W.E. Lands, "Fish and Human Health", Academic Press Inc. (1986)
- 17) J.E. Kinsella, "Seafoods and Fish Oils in Human Health and Diseases", Marcel Dekker Inc. (1987)
- 18) V. G. Mahadevappa, B. J. Holub, *J. Lipid Res.*, **28**, 1275 (1987)
- 19) D. H. Hwang, M. Boudreau, P. Chanmugam, *J. Nutr.*, **118**, 427 (1988)
- 20) J. O. Nossen, A. C. Rustan, S. H. Gloppstad, S. Maalbakken, C. A. Drevon, *Biochim. Biophys. Acta*, **879**, 56 (1986)
- 21) A. P. Haines, T. A. B. Sanders, J. D. Imeson, R. F. Mahler, J. Martin, M. Mistry, M. Vickers, P. G. Wallace, *Thromb. Res.*, **43**, 643 (1986)
- 22) M. Boberg, B. Vessby, I. Selinus, *Acta Med. Scand.*, **220**, 153 (1986)
- 23) M. Urakaze, T. Hamazaki, Y. Soda, A. Miyamoto, F. Ibuki, S. Yano, A. Kumagai, *Thromb. Res.*, **44**, 673 (1986)
- 24) C. Hadjiagapiou, A. A. Spector, *Arch. Biochem. Biophys.*, **253**, 1 (1987)
- 25) H. R. Knapp, I. A. Reilly, P. Alessandrini, G. A. Fitz Gerald, *N. Engl. J. Med.*, **314**, 937 (1986)
- 26) S. Yamaoka, R. Urade, M. Kito, *J. Nutr.*, **118**, 290 (1988)
- 27) T. Terano, J. A. Salmon, S. Moncada, *Prostaglandins*, **27**, 217 (1984)
- 28) T. H. Lee, R. L. Hoover, J. D. Williams, R. I. Sperling, J. Ravalese, B.W. Spur, D.R. Robinson, E.J. Corey, R.A. Lewis, K.F. Austen, *N. Engl. J. Med.*, **312**, 1217 (1985)
- 29) B. R. Lokesh, B. German, J. E. Kinsella, *Biochim. Biophys. Acta*, **958**, 99 (1988)
- 30) D.G. Payan, M.Y.S. Wong, T. Chernov-Rogan, F.H. Valone, W.C. Pickett, V.A. Blake, W.M. Gold, E. J. Goetzel, *J. Clin. Immunol.*, **6**, 402 (1986)
- 31) R.I. Sperling, M. Weinblatt, J.L. Robin, J. Ravalese, R.L. Hoover, F. House, J.S. Coblyn, P.A. Fraser, B.W. Spur, D.R. Robinson, R.A. Lewis, K.F. Austen, *Arthritis Rheum.*, **30**, 988 (1987)
- 32) G. J. Anderson, W. E. Connor, *Lipids*, **23**, 286 (1988)
- 33) D. -J. Philbrick, V. G. Mahadevappa, R. G. Ackman, B.J. Holub, *J. Nutr.*, **117**, 1663 (1987)
- 34) 鈴木平光, 早川清一, 小野 哲, 真鍋重夫, 和田 攻, 日本衛生学雑誌, **43**, 495 (1988)
- 35) M. S. Lamptey, B. L. Walker, *J. Nutr.*, **106**, 86 (1976)
- 36) N. Yamamoto, M. Saitoh, A. Moriuchi, M. Nomura, H. Okuyama, *J. Lipid Res.*, **28**, 144 (1987)
- 37) D. V. Coseina, S. Yehuda, L. M. Dixon, S. J. Kish, C. E. Leprohon-Greenwood, *Life Sci.*, **38**, 1789 (1986)
- 38) M. Neuringer, W. E. Connor, D. S. Lin, L. Barsstad, S. Luck, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **83**, 4021 (1986)
- 39) C. O. Akpalaba, A. C. Oraedu, E. A. Nwanze, *Exp. Eye Res.*, **42**, 1 (1986)
- 40) R. Blomstrand, L. Sistontes, S.D. Ingemansson, *Biosci. Rep.*, **6**, 543 (1986)
- 41) H. Suzuki, S. Hayakawa, M. Tajima, *Lipids*, **18**, 658 (1983)
- 42) H. Suzuki, T. Kobayashi, S. Hayakawa, O. Wada, *Biochim. Biophys. Acta*, **836**, 394 (1985)
- 43) H. Suzuki, S. Hayakawa, S. Tamura, S. Wada, O. Wada, *Biochim. Biophys. Acta*, **836**, 390 (1985)
- 44) S. Wada, H. Suzuki, S. Hayakawa, "Polyunsaturated Fatty Acids and Eicosanoids", *Am. Oil Chem. Soc.* (1987), p.542