無脂肪食の担腫瘍動物の腫瘍, 肝および皮膚の 脂肪酸組成に及ぼす影響

Effect of Fat-Free Diet on the Fatty Acid Composition of Tumor, Liver and Skin of Tumor-Bearing Mice

(昭和 42 年 5 月 12 日 受理)

上 住 南八男 笠 間 一 男 山 田 玉 世
(Nayao Uezumi) (Kazuo Kasama) (Tamayo Yamada)

The changes of fatty acid composition of the neutral fat and phospholipid of the tumor itself, liver and skin of tumor bearing mice fed by fat-free diet were investigated.

The lipid contents of the tumors of these mice were higher than those of mice fed by fat-added diet. The percentage of linoleic acid both of the neutral fat and of the phospholipid decreased markedly, whereas that of oleic acid increased and eicosatrienoic acid appeared in NF-sarcoma of mice, fed by fat free-diet.

In the neutral fat of the livers of tumor-bearing mice fed by fat-free diet, the percentage of oleic acid had increased and of palmitic acid decreased, whereas in the phospholipid that of oleic acid had increased and of palmitic and stearic acids had decreased.

The fat content of skin of tumor-bearing mice fed by fat-free diet had markedly decreased. In the neutral fat, the percentage of palmitic and palmitoleic acids increased and of oleic acid increased. Linoleic acid showed a decrease. In the phospholipid, the percentage of stearic and linoleic acids decreased and of oleic acid increased. Eicosatrienoic acid also appeared in this fraction.

前報¹⁾において、われわれは無脂肪食においた マウスに Hading Passay's Melanoma および Ehrlich 腹水癌を接種して、その生育、およびその腫瘍の脂肪酸組成にこれが如何なる影響を与えるかについて検討を加え、無脂肪食が、必ずしも腫瘍の生長を抑制するものでないこと、しかし腫瘍中、リノール酸を初め必須脂肪酸の減少、ステアリン酸の減少、オレイン酸の増加およびオレイン酸属の Eicosatrien 酸の出現することをみた。

今回はわれわれは、このような状態のもとにおかれた担腫瘍動物の臓器の肝および皮膚の脂肪および脂肪酸が如何に変化するかを NF Sarcoma を例として検討したので、その結果をここに報告する。

実 験 方 法

1) 動物および材料

動物は前報¹⁾の如く、生後 4~6 週の Swiss 系のマウスを三重県立大中央動物舎(主任西塚教授)より供給をうけて使用した。

腫瘍は NF Sarcoma (三重県立大生化学教室より得た)の移植後20日目の腫瘍片約 1mm³を Table 1 に

示す食餌で、あらかじめ、1 カ月飼育したマウスの皮下に移植し、以後同じ食餌で飼育をつづけた。食餌および水は自由にとらせた。食餌は Table 1 に示すごとくである。

2) 腫瘍の分画抽出および脂肪酸のガスクロマトグラフィ (GLC)

Table 1. Fat-free Diet for Mice

Component	Fat-free diet	Fat-added diet
Defatted casein	15	15
Sucrose	76	70
Soybean oil	0	6
Defatted yeast	5	5
Vitamin powder*	3g/kg	3g/kg
MacCollum salt	4	4

*Vitamin powder : Mixture of Popon powder (Shionogi) and *p*-aminobenzoic acid (9:1)

方法は、何れも前報¹⁾にのべたごとくである。

実験結果および考察

NF Sarcoma の生長は両者の間に、著明な差を認め

ることができなかった。腫瘍は何れも目に見られる壊死をともなわなかった。また前報¹⁾にみられた如き、無脂肪食での初期の発育遅延状態を認めることはできなかった。剔出した臓器は、腫瘍の他に皮膚、肝である。

1) NF Sarcoma の脂肪および脂肪酸組成
得られた結果を Table 2 に示す。何れも 6~8 例の平均値である。

腫瘍の脂肪含量は、無脂肪食が大豆油添加にくらべて

やや多い程度である。

腫瘍中コレステロール含量は、無脂肪食の方がやや多い。トリグリセライド含量は、逆に無脂肪食に少なく、大豆油添加食に多い。

リン脂質含量は、無脂肪食に多く、大豆油添加食に少ない。

つぎに NF Sarcoma の中性脂肪分画とリン脂質分画の脂肪酸組成についてのべる (Table 2)。

Table 2. Effects of Fat-free Diet on Fat and Fatty Acid Compositions of NF Sarcoma of Mice

		Fat-free diet		Fat-added diet	
No. of animals		8		6	
Average weight	g	26.7		27.0	
Tumor/weight	%	2.6		1.9	
Total lipid	%	2.4		2.1	
Total cholesterol	%	0.34		0.26	
Triglyceride	%	0.96		1.10	
Phospholipids	%	1.17		0.76	
Fatty acid composition		Neutral fat %	Phospholipid %	Neutral fat %	Phospholipid %
Palmitic	16:0	20.8	22.4	23.6	26.1
Palmitoleic	16:1	11.9	10.5	9.7	6.8
Stearic	18:0	4.0	16.1	4.2	20.9
Oleic	18:1	48.0	38.5	34.4	12.0
Linoleic	18:2	2.2	1.9	20.4	13.2
Linolenic	18:3	2.7	1.3	1.6	1.5
Eicosatrienoic	20:3	3.8	3.8	—	0.1
Arachidoic	20:4	2.7	1.3	3.1	9.1

イ) NF Sarcoma の中性脂肪分画の脂肪酸組成 (%)
Table 2 にみるごとく、前報¹⁾ Melanoma, Ehrlich 腹水癌の場合と同様、この場合にも、無脂肪食におけるリノール酸組成の低下は著しく、対照に比してほぼその10分の1になっている。これに対しオレイン酸組成も増加すると同時に、Eicosatrien 酸の出現をみる。しかし、ステアリン酸の減少をみない点、前報¹⁾の Melanoma, Ehrlich 腹水癌の場合とことなっている。

ロ) NF Sarcoma のリン脂質分画の脂肪酸組成 (%)
Table 2 にみるごとく、リン脂質の脂肪酸組成も、中性脂肪の場合と同様に、リノール酸組成の著明な減少がみられ、アラキドン酸も減少し、同時に Eicosatrien 酸の出現をみる。ステアリン酸の減少も含めて、以上の点は前報¹⁾の Melanoma, Ehrlich 腹水癌の場合と同様である。

必須脂肪酸欠乏により、動物は脂漏症その他の深刻な臨床症状を呈する以前に、すでに体内組織、おそらくは

脂肪組織の如きよりの動員をうけて、または癌におけるアミノ酸のごとく、血漿中の必須脂肪酸を trap し、その生長に最少限度の必須脂肪酸を確保するために、腫瘍の生長は無脂肪食にかかわらず、対照と同じ生長を示すと同時に、その各分画脂肪酸組成を著しく変化させるものと思える。

2) NF Sarcoma をもつマウスの肝の脂肪および脂肪酸組成

以上のように NF Sarcoma が自ら必須脂肪酸を合成する能力が新しくできることは、一般に担腫瘍動物の腫瘍および動物臓器の化学的代謝は、むしろ未分化の状態にもどる³⁾という考え方からすれば否定されねならない。従って腫瘍に存在する必須脂肪酸は、上述のごとく、他の臓器より得なければならない。この時の担腫瘍動物の、腫瘍以外の臓器の脂肪酸組成については、すでに発表⁴⁾したが、これが無脂肪食におかれた時、如何に modify されるかは極めて興味のあるところである。

栄 養 と 食 糧

まず脂肪添加食時の NF Sarcoma をもつ肝の脂肪を、無脂肪食におかれた時のそれと比較する。

Table 3 にみられるごとく、大豆油添加食時の担腫瘍動物の肝の脂肪は、腫瘍をもたない時にくらべて減少し

Table 3. Effect of Fat-free Diet on Fat and Fatty Acid Composition of Liver of NF Sarcoma-bearing Mice

		Fat-free diet		Fat-added diet	
		Tumor-bearing	Control	Tumor-bearing	Control
Total lipid	%	2.6	2.9	2.1	3.1
Total cholesterol	%	0.7	0.7	0.6	0.7
Triglyceride	%	1.1	1.4	0.6	1.3
Phospholipid	%	0.8	0.8	1.2	1.1
Fatty acid composition of neutral fat (%)					
Palmitic	16:0	23.6	11.7	28.5	22.4
Palmitoleic	16:1	5.8	5.8	7.4	4.8
Stearic	18:0	2.5	3.8	6.3	8.1
Oleic	18:1	56.6	46.3	37.5	28.3
Linoleic	18:2	5.1	8.5	16.5	30.2
Linolenic	18:3	—	2.0	2.2	2.0
Eicosatrienoic	20:3	3.0	6.0	—	—
Arachidic	20:4	2.9	1.4	1.3	4.5
Fatty acid composition of phospholipid (%)					
Palmitic	16:0	24.6	36.0	27.1	32.8
Palmitoleic	16:1	7.0	2.3	3.2	1.8
Stearic	18:0	18.0	17.0	25.4	21.4
Oleic	18:1	25.6	22.4	18.0	13.0
Linoleic	18:2	6.7	10.6	19.0	11.1
Linolenic	18:3	0.6	0.5	0.5	0.7
Eicosatrienoic	20:3	4.1	1.3	0.7	1.3
Arachidic	20:4	7.0	5.4	12.0	12.1
No. of animals		8	6	6	6

ている。このことは肝の比体重が前者の方で少なくなっていることで、一層著明である。コレステロール、リン脂質の間では両者の間に著明な変化はない。

この傾向は無脂肪食時の担腫瘍および無脂肪食の対照とくらべても同じであって、脂質の減少は中性脂肪分画の減少に由来する。

無脂肪食と大豆油添加の担腫瘍の肝ではむしろ一般に無脂肪食の方が脂肪含量が多い。

イ) 担 NF Sarcoma マウスの肝の中性分画の脂肪酸組成 (%)

Table 3 に示すごとく大豆油添加食の場合の両動物の傾向は既報¹⁾の MF オリエンタル固型食での場合の傾向とは、ややことなっている。

すなわち NF Sarcoma 自身の場合と同様オレイン酸の増加、リノール酸の減少をみると、同時に、既報¹⁾の

ように、パルミチン酸の増加をみる。

Sarcoma 自身の中性分画脂肪における著明なリノール酸減少、オレイン酸増加と考えあわせ、腫瘍自身の脂肪産生も考えねばならず脂肪の肝への集中、肝より腫瘍への動員のみをもって説明しがたい、他の因子が存在しているのかも知れない。

無脂肪食におくと、担腫瘍動物の肝の中性脂肪分画の示す傾向は、多少とも担腫瘍の肝の中性脂肪分画のそれに近づく。

無脂肪食時には担腫瘍、対照ともに、その脂肪酸組成に差が少なくなってくる。すなわち両者共にオレイン酸の増加、ステアリン酸、リノール酸の減少がみられるとともに、パルミチン酸は担腫瘍動物の肝では逆に増加をみる。その他、必須脂肪酸欠乏食時の特徴である Eicosatrien 酸の出現をみる。

このように、大豆油添加のように、無脂肪食の時に、
 担腫瘍肝と対照肝との間に差が少ないのはなぜか。

大豆油添加食時、対照である正常肝と、担腫瘍肝では
 上述のごとく、ステアリン酸の減少、オレイン酸の増加
 がありこれが担腫瘍動物の臓器の脂肪酸組成への無脂肪
 食の影響を著明に特徴づけるといっていいのではないだ

ろうか。

何れにせよ、少なくとも無脂肪食時の肝の脂肪酸組成は
 NF Sarcoma 発育時における中性脂肪の典型的なパター
 ンを示すと考えてよいのではなかろうか。

ロ) 担 NF Sarcoma マウスの肝のリン脂質分画の脂
 肪酸組成 (%)

Table 4. Effects of Fat-free Diet on Fat and Fatty Acid Composition of Skin of
 NF Sarcoma-bearing Mice

		Fat-free diet		Fat-added diet	
		Tumor-bearing	Control	Tumor-bearing	Control
Total lipid	%	5.4	5.2	13.1	10.1
Total cholesterol	%	0.3	0.3	0.7	0.5
Triglyceride	%	4.8	4.6	12.0	9.4
Phospholipid	%	0.3	0.3	0.4	0.2
Fatty acid composition of neutral fat (%)					
Palmitic	16:0	17.3	40.3	18.2	19.5
Palmitoleic	16:1	14.3	27.1	10.5	11.4
Stearic	18:0	1.8	3.8	1.4	0.9
Oleic	18:1	55.5	8.4	39.0	38.5
Linoleic	18:2	2.1	7.6	23.5	24.5
Linolenic	18:3	1.5	1.8	4.6	2.9
Eicosatrienoic	20:3	0.6	1.0	0.2	0.1
Arachidic	20:4	0.8	3.0	0.6	0.6
Fatty acid composition of phospholipid (%)					
Palmitic	16:0	21.4	23.7	19.2	24.0
Palmitoleic	16:1	7.5	7.5	5.9	4.1
Stearic	18:0	10.9	16.5	15.3	18.3
Oleic	18:1	42.4	32.1	17.1	24.7
Linoleic	18:2	3.6	7.0	17.1	16.8
Linolenic	18:3	2.2	1.2	—	1.2
Eicosatrienoic	20:3	3.9	1.3	—	1.9
Arachidic	20:4	3.8	7.7	9.0	8.1
No. of animals		8	6	6	6

大豆油添加食時の担腫瘍動物の肝は、正常動物の肝に
 くらべて前報⁴⁾の如く、やはりパルミチン酸の減少、ス
 テアリン酸の増加、オレイン酸の増加、リノール酸の増
 加が見られるが、その増加減少の程度は著明でない。

無脂肪食時の担腫瘍動物の肝と担腫瘍動物の肝とを、
 くらべると、両者の間には変化は少ないが、上述脂肪添
 加食時の肝と正常動物の肝にみた程度の変化を認めるが
 リノール酸は前者で著明に減少している。

しかし無脂肪食の担腫瘍動物の肝と、大豆油添加食担
 腫瘍動物の肝との場合はかなりことなっている。

無脂肪食担腫瘍の場合には、脂肪添加食担腫瘍の場合

とくらべて、パルミチン酸の減少、ステアリン酸の減少
 オレイン酸の中等度の増加、リノール酸の減少を見る。

3) NF Sarcoma をもつ皮膚の脂肪および脂肪酸組成
 皮膚の脂肪は大豆油添加食に比し無脂肪食では担腫瘍
 動物は、総脂肪において、それも主としてトリグリセリ
 ド分画で減少している。

イ) 担 NF Sarcoma マウスの皮膚の中性脂肪分画

前報⁴⁾における担 NF Sarcoma の場合と同様、大豆
 油添加食でも正常マウスに比して、パルミチン酸の減
 少、リノール酸の増加をみる他、オレイン酸の減少は認
 めないが、その差は著明でない。

これに対し無脂肪食では、無担腫瘍対照の大豆油添加食に比して、パルミチン酸、パルミトオレイン酸の増加、オレイン酸、および、リノール酸の減少が認められる。無脂肪食におかれた、動物の中性脂肪の脂肪酸のオレイン酸組成比が、皮膚で減少することは、一見奇異の感を与えるが、皮膚ではまた Eicosatrien 酸の出現もあり著明でない点、無脂肪食の影響が肝よりあらわれにくいものであろうか。このことは同時に、われわれが実験に用いたマウスが脂漏症など必須脂肪酸欠乏時に、特有の皮膚症状を示していないことに対応するものであるかも知れない。

無脂肪食担 NF Sarcoma の場合には、無脂肪食対照に比し、パルミチン酸、パルミトオレイン酸は、減少し、むしろ大豆油添加対照とその値は、近づいてゆくがこの場合は、オレイン酸は、著しく増加しリノール酸は減少して、その点で肝と同じ様相を呈する。このような状態になっても皮膚には、臨床症状を呈していないことは、注目に値する。脂漏症その他の皮膚症状を呈した時の皮膚の脂肪酸組成については、今後の課題としたい。

ロ) 担 NF Sarcoma マウスの皮膚のリン脂質分画

大豆油添加食では、前報¹⁾ オリエンタル MF 固型食で飼育した、担 NF 腫瘍マウスの皮膚とはほぼ同様の傾向をなす。すなわち担 NF Sarcoma マウスと対照の間に殆んど差がないが、パルミチン酸、オレイン酸の軽度の減少を示す。

これに対し動物を無脂肪食において、腫瘍を接種すると、対照の無脂肪食に比し、ステアリン酸の減少、オレイン酸の増加、リノール酸の減少と同時に、Eicosatrien 酸の出現をみる。リノール酸の減少は、腫瘍をもつ、一般大豆油添加食に比して特に著しい。

要するに腫瘍をもつことにより、無脂肪食における脂肪酸組成への方向を加速させるようであるらしい。

以上一般に皮膚は必須脂肪酸欠乏食で、臨床的に、最も強い変化をおこす所であるが——マウスは、ラッテに比しおこしにくいとされるが²⁾——腫瘍をもたない無脂肪食では、8週間に至るもなお脂漏症は、おこらなかつ

たが、脂肪酸の変化としては、臓器により強弱はあるが、リノール酸組成の減少とオレイン酸組成の増加と同時に、Eicosatrien 酸の出現を見、かつ腫瘍をもっと同じ条件でもその傾向の著しくなるのをみた。腫瘍による臓器必須脂肪酸の奪取がその原因であらう。

総 括

無脂肪食で飼育したマウスと、大豆油添加食で飼育したマウスに、NF Sarcoma を移植し、その腫瘍の脂肪、特に中性脂肪とリン脂質の脂肪酸組成の変化について、検討すると同時に、これら担腫瘍動物の肝、および皮膚についても上記の差を比較した。

NF Sarcoma の脂肪含量は無脂肪食の方が多い。

脂肪酸については、リノール酸組成が著しく減少すると同時に、オレイン酸が増加する。また Eicosatrien 酸の出現をみる。

担腫瘍・無脂肪食動物の肝の中性脂肪は、オレイン酸が減少し、パルミチン酸は増加する。

リン脂質では、パルミチン酸の減少とステアリン酸の増加がみられる。

担腫瘍無脂肪食時の皮膚の脂肪は、著しく減少し、中性脂肪分画では、パルミチン酸、パルミトオレイン酸が増加、リノール酸、オレイン酸が減少している。

リン脂質では、ステアリン酸が減少し、オレイン酸が増加、リノール酸の減少をみると同時に Eicosatrien 酸の出現をみる。

文 献

- 1) 上住南八男, 笠間一男, 長谷川伸一: 第37回日本生化学総会
- 2) Klein, P. X., Johnson, P. M.: *Arch. Biochem. Biophys.*, 48, 380 (1954)
- 3) 岸三二: 癌研究の進歩, 111 (医学書院, 東京)
- 4) 上住南八男, 笠間一男, 長谷川伸一, 山田玉世: 第38回日本生化学会総会
- 5) Ares-Jørgensen E: *Physiolog. Rev.*, 41, 1 (1961)

(三重県立大学医学部総合研究室)