ペリラ油および魚油投与がラットにおける急性期の トリニトロベンゼンスルホン酸誘発大腸炎に及ぼす影響

長澤 宏 昭*, 佐藤 清 仁*, 金 沢 文 子*
藤本 健 四 郎*, 中 村 強**, 水 口 恒 夫**
繁 田 晴 美***

*東北大学農学部応用生物化学科
**雪印乳業株式会社生物科学研究所
***雪印乳業株式会社医薬品本部

Effects of Perilla and Fish Oils on the Acute Stage of Ulcerative Colitis in Rats Induced by Trinitrobenzene Sulfonic Acid

Hiroaki NAGASAWA,* Kiyohito SATO,* Ayako KANAZAWA,*
Kenshiro FUJIMOTO,* Tsuyoshi NAKAMURA,**
Tsuneo MIZUGUCHI** and Harumi HANDA***

*Department of Applied Biological Chemistry, Faculty of Agriculture, Tohoku University, Sendai 981
**Research Institute of Life Science, Snow Brand Milk Products Co., Ltd., Shimotoga-gun, Tochigi 329-05
***Pharmaceutical Department, Snow Brand Milk Products Co., Ltd., Shinjuku-ku, Tokyo 160

J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci., **50**, 279~285 (1997)

The effects of dietary oils containing a considerable amount of *n*-3 fatty acid, *i.e.*, perilla oil and fish oil, on ulcerative colitis were compared with those of corn oil in rats. Male 6-week-old SD rats were intracolonicly administered trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) dissolved in 50% ethanol after a one-week feeding period. The rats were fed the experimental diets for one additional week and then decapitated. The severity of ulcerative colitis induced by TNBS was assessed according to the method of Morris *et al.* The average damage score was higher in the group fed perilla oil than in that fed corn oil. Both the level of arachidonic acid in phospholipid, and leukotriene B₄ production by neutrophils were lower in the perilla oil- and fish oil-fed groups than in the corn oil-fed group. However, an anti-inflammatory effect of *n*-3 fatty acids was not observed. Furthermore, the damage score was increased by administration of indomethacin in the fish oil-fed group. These results suggest that the production of arachidonic acid metabolites via the cyclooxygenase pathway, rather than through depression of leukotriene B₄, is essential for protection of the colonic mucosa.

Key Words *n*-3 fatty acid, ulcerative colitis, rat, leukotriene B₄, indomethacin.

(Received January 23, 1997)

潰瘍性大腸炎あるいはクローン病のような非特異性炎症性腸疾患は、おもに大腸粘膜および粘膜下部の炎症と、それに伴う慢性および再発性の潰瘍化により、腹痛、直腸出血、下痢などが起こり、高い確率で大腸がんに移行する病態である。発症原因は、免疫異常、遺伝子的素因、環境因子（食物抗原その他）などいくつかの因

子が関連しているとされているが、詳細は不明である¹⁾。しかし、大腸炎の症状自体へのアラキドン酸代謝物であるエイコサノイドの関与は明らかであり、プロスタグランジンなどによる短絡電流回路および電位差の増加、さらに腸粘膜のcAMPレベルの上昇、種々のサイトカインの産生、免疫反応の進展が起こり、血管内皮や上皮細胞に変化が生じ、出血、びらんなどの諸症状が起こるとされている²⁾。エイコサノイド産生系の異常な亢進は炎症性腸疾患でもしばしば観察され、シクロオキシゲナー

* 〒981 仙台市青葉区堤通雨宮町 1-1

** 〒329-05 栃木県下都賀郡石橋町下石橋 519

*** 〒160 東京都新宿区本塩町 13

ゼ経路由来のプロスタグランジン E_2 (PGE_2) が潰瘍性大腸炎患者では健常者の2倍以上を示したという報告がある³⁴⁾。また、5-リポキシゲナーゼ経路によるロイコトリエン B_4 (LTB_4) の産生増大は、平滑筋収縮能、白血球の遊走能や血管透過性の亢進など炎症諸症状ともっとも密接に関係しており、ロイコトリエンの炎症性腸疾患への関与も報告されている⁵⁾。潰瘍性大腸炎患者の腸粘膜の LTB_4 含量およびその産生能は健常者に比べて著しく高い⁶⁾。さらに、腸粘膜からの15-ヒドロキシテトラエン酸 (15-HETE), PGE_2 および $F_{2\alpha}$ 産生能が高いほど組織学的な炎症スコアも高いことがヒトで報告されているように⁷⁾、アラキドン酸代謝物であるエイコサノイドの産生亢進が直接的に炎症の主要原因であると考えられている。しかし、種々の合成抑制剤の投与によってエイコサノイド産生を抑えても十分な症状改善がみられないこともある^{8)~10)}。

食餌性ポリエン酸は生体膜リン脂質に取り込まれるので、食餌の脂肪酸組成、とくに $n-3/n-6$ 比は膜脂質のアラキドン酸レベルの変化を通してエイコサノイドの生成に影響をもたらす、免疫機構を介して炎症の症状に影響を与えることが知られている。このため、アラキドン酸由来のエイコサノイド産生亢進が病状につながる場合には、食餌に $n-3$ 系脂肪酸を多く用いることが有効である。炎症性腸疾患に対しても $n-3$ 系脂肪酸の効果がすでに検討されているが¹¹⁾¹²⁾、明確な結論は得られていない。近年、さまざまな炎症性腸疾患のモデルが検討され^{13)~16)}、2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) により作製したラットモデルが、炎症の持続する期間が1カ月という長期におよび、ヒトのクローン病に類似した病態を示すと報告されている¹³⁾¹⁷⁾。TNBS 発症モデルでの油脂の機能を栄養学的に考慮した研究はあまり報告されておらず、本研究では、食餌性脂肪酸の $n-3/n-6$ 比を変えることにより膜脂質の $n-3/n-6$ 比とアラキドン酸含量をシフトさせ、TNBS 誘発潰瘍性大腸炎への影響を検討することを目的とした。また、 $n-3$ 系ポリエン酸でも、 α -リノレン酸と魚油に含まれる高度不飽和脂肪酸では、効果が異なることが予想されたので、この点についても比較検討した。本研究では、急性期の影響をみるため、TNBS を肛門から投与した後1週間飼育し、症状を比較した。また、アラキドン酸由来のプロスタグランジンの大腸における炎症への影響をみるため、シクロオキシゲナーゼの選択的阻害剤インドメタシンの投与試験も行った。

実験方法

1. 実験動物と飼育条件

3週齢のSD系雄ラット（日本クレア）を購入し、2週

Table 1. Composition of experimental diets.

Ingredients	(%)
Corn starch	41.2
Casein	20.0
Cellulose	5.0
Sucrose	15.0
Oil	10.0
Mineral mix ¹	5.0
Vitamin mix ¹	3.5
DL-Methionine	0.3

¹AIN-76 prescription (*J. Nutr.*, **107**, 1340 (1977)).

間の市販固形飼料 (F_2 , 船橋農場) による予備飼育後、 $n-6$ 系ポリエン酸に富むコーン油および $n-3$ 系ポリエン酸に富むペリラ油および魚油を含む3群 ($n=10$) に分けた。試験食で1週間飼育した後、TNBS エタノール溶液を投与し、さらに1週間同じ試験食によって飼育した。試験食の基本組成は Table 1 に示したように油脂が10%となるように調製した。試験油脂の組成により、コーン油100%をコーン油群、ペリラ油80%, オリーブ油15%, コーン油5%をペリラ油群、魚油65%, ペリラ油20%, オリーブ油5%, コーン油5%を魚油群とした。魚油はエイコサペンタエン酸 (EPA) 含量を高めた日本化学飼料精製 EPA-25 を使用した。このように油脂を混合したのは、 $n-3$ 系ポリエン酸源である魚油とペリラ油の $n-3$ 系ポリエン酸含量が異なるので、ペリラ油群と魚油群の $n-3/n-6$ 比および P/S 比をできるだけ近似させるためであり、ペリラ油群および魚油群の $n-3/n-6$ 比は、約3.0にあわせた (Table 2)。また、各試験油脂のトコフェロール含量を一定にするため、 α -トコフェロールおよび γ -トコフェロールを3種の混合試験油脂の中で最も含有量の多い魚油群と同レベルになるように加

Table 2. Fatty acid composition of dietary oils.¹

Fatty acid	Corn	Perilla (wt%)	Fish
16:0	10.3	7.0	7.8
18:0	2.1	2.2	2.0
18:1	27.3	28.7	17.2
18:2 $n-6$	57.8	14.9	8.7
18:3 $n-3$	0.8	45.5	15.0
20:4 $n-6$	nd ²	nd	1.1
20:5 $n-3$	nd	nd	28.5
22:6 $n-3$	nd	nd	13.4
$n-3/n-6$	0.01	3.05	3.04
P/S ³	4.7	6.6	4.4

¹Corn, corn oil; Perilla, perilla oil/olive oil/corn oil (80:15:5); Fish, fish oil/perilla oil/olive oil/corn oil (65:25:5:5). ²Not detected. ³Polyunsaturated fatty acids/saturated fatty acids.

え、各油脂の α -および γ -トコフェロール含量をそれぞれ 25 mg, 150 mg/100 g 油脂になるよう調整した。なお、油脂中のトコフェロールは阿部ら¹⁸⁾の高速液体クロマトグラフィー法により定量した。飼育室は 24~26°C に空調し、明暗サイクルは 12 時間 (照明時間, 8:00~20:00) とした。水、飼料は自由に摂取させた。

2. 大腸炎の誘発、白血球の採取および炎症の評価

試験食により 1 週間飼育したラットを 12 時間の絶食の後、ネンブタール麻酔下でバルーンカテーテル (内径, 2 mm, テルモ社) により肛門から 3 cm に TNBS エタノール溶液を投与した。TNBS エタノール溶液の投与量は TNBS50 mg/0.25 ml (50% EtOH)/ラット体重 250 g とした。投与後 1 分間、ラットの頭部を下に保持し腹部を軽くマッサージ後、2~2.5 時間麻酔から覚めるまでカテーテルを保持した。さらに 1 週間試験飼育後、断頭により脱血死させ、ただちに渡邊と大内の方法¹⁹⁾に従って白血球 (好中球) を採取した後、大腸を取り出した。また、大腸とともに脾臓および胸腺を摘出し、各臓器の重量を測定した。

大腸は開いてウレタン板にできる限り自然な状態で固定した後、二重盲検により Table 3 に示した Morris ら¹³⁾のダメージスコアに従って大腸障害を肉眼で評価した。さらに大腸の炎症面積を測定した。すなわち、開いた大腸を一定距離から写真撮影を行い、写真において大腸表面のひだ状の粘膜組織を確認できる部位を正常とし、確認できない部位を炎症部位とした。各部位の面積

Table 3. Criteria for scoring of colonic damage.¹³⁾

Score	Gross morphology
0	No damage.
1	Hyperemia, but no ulcers.
2	Hyperemia and thickening of the bowel wall. No ulcers.
3	One ulcer without thickening of the bowel wall.
4	Two or more sites of ulceration and/or inflammation.
5	Two or more major sites of inflammation and ulceration or one major site of inflammation and ulceration extending >1 cm along the length of the colon.
6	If damage covered >2 cm along the length of the colon, the score was increased by 1 for each additional centimeter of involvement

“Inflammation” was defined as regions of hyperemia and bowel wall thickening. Colons were examined independently by 2 observers who were unaware of the treatment.

は、写真からトレーシングペーパーに転写して切り取り、重量測定により換算した。その後、大腸を 20%ホルマリン (pH 7.2) で固定し、常法に従いヘマトキシリン・エオジン染色後検鏡し、組織学的検討を行った。

3. 白血球 (好中球) リン脂質脂肪酸組成

白血球画分は超音波処理した後、Bligh-Dyer 法²⁰⁾により総脂質を抽出した。総脂質は薄層クロマトグラフィープレート (キーセルゲル 60, メルク社) 上、ヘキサン:エーテル:酢酸 (72:28:1, v/v/v) で展開し、リン脂質画分をかきとった。リン脂質画分は、常法どおり 5%塩酸メタノール溶液でメチルエステル化し、キャピラリーカラム GC (カラム: CP-Sil88, GL サイエンス社) により脂肪酸組成を測定した。

4. ロイコトリエン産生能とチオバルビツール酸反応物質 (TBARS) の測定

2. より得られた白血球をトーマス血球計算盤によって 1 サンプル当たり 1×10^6 個/ml に希釈した。また、このときトリパンブルー試薬により生細胞の確認をした。以下の実験はすべて 4 連で行った。シリコンコーティングした試験管に上記の濃度に希釈した白血球を含む緩衝液を 1 ml とり、37°C で 5 分間ブレインキュベート後、1 サンプル当たり 0.5 μ M のカルシウムイオノフォア A23187 (和光純薬) を添加し 37°C で 5 分インキュベートした。氷冷した 3 倍量のメタノール添加により反応停止させ、1,500 g, 4°C, 5 分遠心分離して細胞を除き、上清を分析まで -40°C に保存した。

ロイコトリエンは、放射能免疫法と高い相関を持ち、かつエイコサペンタエン酸から生成する LTB₅ の分別定量が可能である高速液体クロマトグラフィー (HPLC)²¹⁾により定量した。サンプルは、減圧濃縮後、Sep-Pak C18 (Millipore) を用いメタノールで溶出し、塩およびその他の夾雑物を除去後²²⁾, HPLC に供した。カラムは Shodex ODS-pak (昭和電工) を使用し、溶出溶媒はメタノール:水:酢酸 (72:28:0.1, v/v/v) を用いた。流速 1.0 ml/min とし、UV272 nm でロイコトリエンを検出した。検量線は、LTB₄ (フナコシ) で作成した。大腸粘膜の TBARS 値測定は、Ruiter らの方法²³⁾に従って行った。TBARS (マロンジアルデヒド相当) の濃度は分子吸光係数 1.56×10^5 より算出した。

5. シクロオキシゲナーゼ阻害剤の影響

実験動物、大腸炎の発症およびその評価は 1, 2 と同様に行った。試験飼料としてはコーン油群 ($n=7$) および魚油群 ($n=12$) の 2 群を設けた。魚油群の半数には、TNBS 投与 3 時間前にポリエチレングリコールに溶解したインドメタシン (和光純薬) をラバーカテーテルにより経腸的に 1.5 mg/250 g 体重を投与した (インドメタシン群)。インドメタシンを投与しなかった群に対し

ては、同量のポリエチレングリコールのみを投与した。さらに TNBS 投与後 24 時間, 48 時間後の 2 回, インドメタシン群に生理的食塩水に懸濁させたインドメタシンを 1.5 mg / 250 g 体重 1 ml 経口投与した。

6. 統計処理

一元分散分析で油脂の効果を有効と認めた場合には, Student's *t*-test により群間の比較をし, 危険率 5% 以下を有意差とした。

結果および考察

1. 体重および臓器重量について

TNBS 投与後数日間, 全群で体重の減少を観察した (Fig. 1)。コーン油群, 魚油群ではその後順調に回復したが, ペリラ油群で回復が少し遅れる傾向がみられた。しかし, 各群の解剖時の体重には群間に有意な差はなかった。各群の摂食量は同じであった。大腸, 胸腺, 脾臓の各群の湿重量を Table 4 に示したが, 胸腺, 脾臓といった免疫に関連する器官では, *n*-3 系ポリエン酸の投与で肥大する傾向がみられ, 脾臓はコーン油群に対し魚油群で有意に肥大した。魚油の投与が, 脾臓の増重とマ

Fig. 1. Effect of dietary oils on body weight during feeding period.

□, the corn group; ○, the perilla group; △, the fish group.

イトジェン応答の低下を引き起こすことがすでに観察されており²⁴⁾, また自己免疫疾患の発症抑制や改善に有効とされており²⁵⁾, *n*-3 系ポリエン酸の投与は, 免疫系抑制の方向に作用したと推察した。大腸湿重量に群間の有意な差はなかった。

2. 大腸における炎症症状について

大腸の病理組織学的観察において, 各群とも粘膜組織の潰瘍化, 肉芽細胞の形成, 好酸球をはじめとするリンパ球・形質細胞の浸潤, 膠原線維の増生, hemosiderin の沈着, 血管の新生を認め, ヒト潰瘍性大腸炎に類似した症状が確認された。

Morris らの方法¹³⁾ による大腸炎ダメージスコアを Fig. 2 に示したが, コーン油群では個体間に症状の大きなばらつきがみられたのに対し, *n*-3 系ポリエン酸を与えた群では, 高スコアに集中して分布しており, *n*-3 系ポリエン酸に富む飼料を与えた 2 群でコーン油群に比較し症状が悪化する傾向を認めた。とくにペリラ油群では, コーン油群に対し有意にスコアが高かった。なお, 大腸ダメージスコアと TNBS 投与 2 日後の体重変化には Fig. 3 に示したように負の相関を認めた。

また, 大腸粘膜の炎症面積からみると, 大腸全体に対する炎症部位の占める面積 (平均値±標準誤差, *n*=10) は, *n*-3 系ポリエン酸を与えたペリラ油群 (53.1±3.9%), 魚油群 (58.2±3.7%) でコーン油群 (40.5±5.9%) より大きく, 魚油群はコーン油群に対し有意 (*p*<0.05) に増加していた。

これらの結果から, 大量の *n*-3 系ポリエン酸を与えるとき急性期の炎症症状が悪化することが示唆された。

3. 血球のリン脂質脂肪酸組成とロイコトリエン産生能について

好中球のリン脂質脂肪酸組成をそれぞれ Table 5 に示した。好中球の脂肪酸組成を比較すると, アラキドン酸は, コーン油群で他の 2 群より約 2 倍と有意に高かったが, ペリラ油群と魚油群の間にはほとんど差がなかった。EPA 含量は, 魚油群がペリラ油群に対し有意に高かった。リノレン酸含量は, 大量に含まれるペリラ油群でも

Table 4. Effect of dietary oils on body and tissue weight of rats after the 2 weeks feeding¹⁾.

	Dietary groups		
	Corn	Perilla	Fish
Body weight (g)	279±5	271±4	281±4
Colon weight/body weight (g/100 g)	1.17±0.18	1.06±0.14	0.99±0.09
Spleen weight/body weight (mg/100 g)	302±14 ^a	350±21 ^{ab}	356±16 ^b
Thymus weight/body weight (mg/100 g)	150±9	173±13	167±16

¹⁾ Values (means±SEM of 10 rats) with different superscript letters (a, b) are significantly different (*p*<0.05).

Fig. 2. Effect of dietary oils on the severity of ulcerative colitis induced by TNBS in rats.

Rats were killed 1 week after the administration of TNBS. Colonic damage was scored on 0 (normal) to 10 (severe) scale by two independent observers.

Fig. 3. Relationship between colonic damage score and ratio of body weight before the TNBS treatment to that 2 days after the TNBS treatment.

1%台と低く、リノレン酸は β 酸化されやすく、リン脂質として蓄積するのは主として長鎖高度不飽和脂肪酸であることがこの実験でも確認された。そのため、 n -3/ n -6比は、魚油群よりペリラ油群の方が有意に低かった。好中球の LTB_4 産生能を比較すると Fig. 4 に示したように、 n -3系ポリエン酸を投与することにより低下し、ペリラ油群ではコーン油群に対して有意差を認めた。今回の結果では、ロイコトリエンの産生量を減少させても臨床的炎症の改善はみられなかった。また、 LTB_4 産生量は膜リン脂質のアラキドン酸/EPA比と正の相関があるとされているが²⁶⁾、ペリラ油群と魚油群の間ではEPA含量は LTB_4 の産生には影響しなかった。なお、HPLC法ではEPA由来の LTB_5 も検出可能であるが、本実験では魚油群でも LTB_5 を検出しなかった。

Table 5. Fatty acid composition of phospholipid in neutrophils.¹

Fatty acid	Dietary groups		
	Corn	Perilla (wt%)	Fish
<i>n</i> -6 series			
18 : 2	11.8 $\pm$ 1.0 ^a	9.3 $\pm$ 0.3 ^b	7.7 $\pm$ 0.8 ^c
20 : 3	0.6 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.1
20 : 4	18.4 $\pm$ 0.8 ^a	10.4 $\pm$ 0.9 ^b	9.7 $\pm$ 0.5 ^b
22 : 4	2.3 $\pm$ 0.1 ^a	2.3 $\pm$ 0.2 ^b	1.6 $\pm$ 0.1 ^b
22 : 5	2.5 $\pm$ 0.3 ^a	0.9 $\pm$ 0.1 ^b	0.6 $\pm$ 0.1 ^c
<i>n</i> -3 series			
18 : 3	nd ^{2a}	1.5 $\pm$ 0.2 ^b	0.7 $\pm$ 0.1 ^c
20 : 5	tr ^{3a}	2.9 $\pm$ 0.4 ^b	7.3 $\pm$ 0.4 ^c
22 : 5	0.2 $\pm$ 0.1 ^a	2.4 $\pm$ 0.4 ^b	2.2 $\pm$ 0.4 ^b
22 : 6	0.2 $\pm$ 0.1 ^a	2.4 $\pm$ 0.4 ^b	2.2 $\pm$ 0.4 ^b
<i>n</i> -3/ <i>n</i> -6	<0.02 ^a	0.4 $\pm$ 0.1 ^b	0.6 $\pm$ 0.1 ^c
P/S ⁴	0.7 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.1

¹Values (means $\pm$ SEM of 5 rats) with different superscript letters (a~c) are significantly different.

²Not detected. ³Trace amount. ⁴Polyunsaturated fatty acid/saturated fatty acid.

Fig. 4. Effect of dietary oils on the biosynthesis of leukotoriene B_4 .

Neutrophils stimulated with ionophore A23187 and LTB_4 production were assayed by reversed-phase HPLC. Bars are expressed as means $\pm$ SEM of 4 rats.

大腸粘膜における TBARS 値は魚油群>ペリラ油群>コーン油群であり、魚油群とコーン油群の間には有意差を認めた (Fig. 5)。

4. シクロオキシゲナーゼ阻害剤の影響

炎症の評価についてみると、前記2の結果と同様に、コーン油群に対し魚油群で症状の有意な悪化を認めた。また魚油群にインドメタシンを投与した群では、インドメタシン未投与の魚油群よりさらに大腸における炎症お

Fig. 5. Effect of dietary oils on TBARS levels in colonic mucosa.

Bars are expressed as means $\pm$ SEM of 5 rats.

Fig. 6. Effect of indomethacin on the severity of ulcerative colitis induced by TNBS.

Rats were killed 1 week after administrations of TNBS and indomethacin. Colonic damage was scored on 0 (normal) to 10 (severe) scale by two independent observers.

および潰瘍化の有意な悪化を認めた (Fig. 6)。このことは、魚油の投与によりエイコサノイドの前駆物質であるアラキドン酸の減少に加え、インドメタシンによりシクロオキシゲナーゼ活性が抑制されたため、サイトプロテクションを示すエイコサノイド産生まで抑制され、症状が悪化したと考えた。本研究では、急性期の大腸炎に n -3 系ポリエン酸を大量に投与した結果、症状は改善せず、むしろ悪化することを見いだした。これは、大腸の正常な機能維持に必要なプロスタグランジン類の産生を抑制してしまい、マイナスの効果を示したのと考えた。従来から、同じ消化管でも胃では PGE_2 の保護作用がよく知られており⁹⁾²⁷⁾、エタノール誘発性の大腸炎でも PGE_2 経腸投与量の増加に依存してダメージが軽くなる

ことが認められているが²⁸⁾、今回、シクロオキシゲナーゼ活性阻害によって潰瘍性大腸炎が悪化したことはこれを裏付けるものである。したがって、消化管の炎症を食餌の n -3/ n -6 比を制御して改善しようとする場合、急性期における n -3 系ポリエン酸の大量投与は好ましくなく、 n -3/ n -6 比をあまり大きくしないことが肝要である。中崎ら¹²⁾も、TNBS モデルラットに大豆油と魚油の混合比を変えて静脈投与した結果、大豆油/魚油比が 3:1 より小さくなると治癒が遅れることを観察している。

本研究では、 n -3 系ポリエン酸としてリノレン酸と長鎖高度不飽和脂肪酸を与えても、大腸の炎症症状に差を認めなかった。これは、膜リン脂質の EPA 含量に差があったものの、アラキドン酸レベルに両群で差がなかったため、 LTB_4 生成にも差がでなかったと考えた。

一般に炎症性疾患の症状緩和には、 n -3/ n -6 比の大きな油脂の投与が有効とされているが、本研究はプロスタグランジンの保護作用が重要である消化管では、すくなくとも急性期における n -3 系脂肪酸の大量投与は注意すべきであることを明らかにした。

要 約

n -3 系ポリエン酸の消化器における炎症への影響を検討するため、コーン油、ペリラ油および魚油の 3 種の油脂を含む食餌を SD 系雄ラットに与え、TNBS 誘発潰瘍性大腸炎の 1 週間後の症状を比較し、あわせて好中球による LTB_4 産生能およびリン脂質の脂肪酸組成を測定した。

その結果、 n -3 系ポリエン酸を大量に含む油脂の投与で大腸炎の症状は悪化した。好中球リン脂質アラキドン酸含量は、コーン油群で他の 2 群の約 2 倍高く、 LTB_4 の産生能も最も高かった。 n -3 系ポリエン酸に富むペリラ油および魚油群の投与で、炎症の主要メディエーターとされる LTB_4 の産生が減少したにも係わらず、症状がコーン油群より悪かったのは、正常な粘膜保護作用をもつエイコサノイドの産生が抑えられたためと推定された。

エイコサペンタエン酸に富んだ魚油は日本化学飼料㈱より提供された。また、杉本智美氏、星崎早苗氏、西村猛氏のご協力に感謝します。

文 献

- 1) 小西文雄：別冊医学のあゆみ (松尾 裕、玉熊正悦編)、331 (1993)、医歯薬出版 (東京)
- 2) Racusen, L.C. and Binder, H.J.: *Dig. Dis. Sci.*, **25**, 900 (1980)
- 3) Sharon, P., Ligumsky, M., Rachmilewitz, D. and Zor, U.: *Gastroenterology*, **75**, 638 (1978)

- 4) Ligumusky, M., Karmeli, F., Sharon, P., Zor, U., Cohen, F. and Rachmilewitz, D. : *Gastroenterology*, **81**, 444 (1981)
- 5) Ikehata, A., Hiwatasi, N., Kinouchi, Y., Ito, K., Yamazaki, H. and Toyota, T. : *Prostaglandins Leukotrienes Essent. Fatty Acids*, **49**, 489 (1993)
- 6) Sharon, P. and Stenson, W. F. : *Gastroenterology*, **86**, 453 (1984)
- 7) Zijlstra, F.J., van Dijk, A.P.M., Garrelds, I.M., Ouwendijk, R.J.T. and Willson, J.H.P. : *Agents Action, Spec. Conf. Issue*, **c53** (1992)
- 8) Gould, S.R., Brash, A.R., Conolly, M.E. and Lennard-Jones, J.E. : *PG Med.*, **6**, 168 (1981)
- 9) Gilat, T., Rtan, J., Rosen, P. and Peled, Y. : *Gastroenterology*, **76**, 1083 (1979)
- 10) Rask-Madsen, J., Bukhave, K., Laursen, L.S. and Lauritsen, K. : *Agents Actions, Spec. Conf. Issue*, **c37** (1992)
- 11) Timothy, H. and Heilson, K. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 7384 (1992)
- 12) 中崎久雄, 上条あけみ, 三富利夫, 田島知郎, 佐藤慎吉, 上田善継, 赤池俊幸, 上田美江子, 知久一雄 : 外科と代謝・栄養, **30**, 103 (1996)
- 13) Morris, G.P., Beck, P.L., Herridge, M.S., Depew, W.T., Szwczuk, M.R. and Wallace, J.L. : *Gastroenterology*, **96**, 795 (1989)
- 14) Kim, H.-S. : *Scand. J. Gastroenterol.*, **27**, 529 (1992)
- 15) Rachmilewitz, D., Stampler, J.S., Karmeli, F., Mullins, M.E., Singel, D.J., Loscalzo, J., Xavie, R.J. and Podolsky, D.K. : *Gastroenterology*, **105**, 1681 (1993)
- 16) Sharon, P. and Stenson, W.F. : *Gastroenterology*, **88**, 55 (1985)
- 17) 細田泰雄, 日比紀文, 大原 信, 浜田慶城, 土本寛二, 山田高也, 鈴木達夫, 岩男 泰, 秦 純一, 土屋雅春 : 消化器と免疫, **26**, 68 (1992)
- 18) 阿部皓一, 大前雅彦, 勝井五一郎 : ビタミン, **50**, 453 (1976)
- 19) 渡邊雅子, 大内和雄 : 生物薬科学実験講座 12, 炎症とアレルギー (大内和雄編), 315 (1993), 廣川書店 (東京)
- 20) Bligh, E.G. and Dyer, W.J. : *Can. J. Biochem.*, **37**, 911 (1959)
- 21) Hofer, G., Bieglmayer, C., Kopp, B. and Janisch, H. : *Prostaglandins*, **45**, 423 (1993)
- 22) Powell, W.S. : *Methods Enzymol.*, **86**, 467 (1992)
- 23) Ruiter, N.D., Muliawan, H. and Kappus, H. : *Toxicology*, **17**, 265 (1980)
- 24) Alexander, N.J. and Smythe, N. : *Ann. Nutr. Metab.*, **32**, 192 (1988)
- 25) Alexander, N.J., Smythe, N.L. and Jokinen, M.P. : *Am. J. Pathol.*, **127**, 106 (1987)
- 26) Whelan, W., Broughton, K.S. and Kinsella, J.E. : *Lipids*, **26**, 119 (1991)
- 27) Robert, A. : *Ann. Clin. Res.*, **16**, 335 (1984)
- 28) Wallace, J.L., Whittle, B.J.R. and Boughton-Smith, N.K. : *Dig. Dis. Sci.*, **30**, 866 (1985)

(1997年1月23日受理)