n-3 系脂肪酸の新しい作用機序[†]

浜崎 智仁

(富山医科薬科大学和漢薬研究所)

Key words: docosahexaenoic acid; hostility; behavior

1. はじめに

n-3 系多価不飽和脂肪酸の一つであるドコサヘキサエン酸 (DHA) は魚油に多く含まれており、ヒトでも網膜や神経細胞に多く含まれている。魚食/魚油による心筋梗塞の二次予防⁽¹⁾が知られているが、その作用機序として、抗ストレス作用とでも呼ぶべき新しい作用がわかってきた。このセクションでは敵意性との関連から DHA の抗ストレス作用を検討する。

2. 脂肪酸と行動の関係

脳は他に例を見ない、ほとんど膜のみでできた臓器であるため、膜の原料が必要量供給されるかは脳機能にとって重要な問題となるはずである。中でも DHA は、それに拮抗するリノール酸 (n-6 系) の過多状況⁽²⁾から、必ずしも十分とはなっていない可能性がある。DHA がもし足りない場合はいろいろな脳機能の変化が現れ、行動にも影響する。

実際、奥山らのグループによると⁽³⁾、シソ油 (n-3 系の α -リノレン酸が約 60% 含まれている) を投与したラットでは n-3 系脂肪酸欠乏ラットに比較して、明暗識別能による学習能力に優れていた。ところが興味深いことに、明暗識別の検査で正解 (ペダルを押してエサをもらう) と不正解の両反応を合計すると、n-3 系欠乏ラットの方が反応数が多い。このことは、不正解とわかっていても、ペダルを押したいという衝動に勝てないことを示している。

6~12 歳の学童でも、行動、感情、睡眠に問題のある子供では血漿リン脂質中に n-3 系脂肪酸が、対照に比較して低下していることが知られている⁽⁴⁾。

また Adams ら⁽⁵⁾は 20 名のうつ病患者の重症度を感情障害、食欲不振、体重減少、睡眠障害、自殺願望の点につき臨床的に採点し、一方、赤血球膜リン脂質中の脂肪酸構成を行ったところ、うつ病の重症度と赤血球中アラキドン酸/エイコサペンタエン酸 (EPA) 比に高い相関が見られた ($r=0.73$)。この相関が因果関係を示すものかどうかは不明だが、今後研究すべき方向性を示唆するものとして重要である。

3. DHA 濃縮魚油による介入試験

このように脂肪酸栄養と行動には動物においてもヒトにおいても何らかの関連があるように思われる。そこで、実際に脂肪酸がヒトの行動をどう変化させるかを検討することにした⁽⁶⁾。対象者は学生とし、介入期間は 3 カ月間とした。研究に利用した油は、DHA が 50% 含まれる DHA 濃縮魚油と (DHA 群)、大豆油 97% と別の脱臭していない魚油 3% の混合油である (対照群)。体重に合わせ 300 mg 入りのカプセルを 1 日 10 から 12 カプセル服用したため、DHA 群では 1 日 1.5~1.8 g の DHA を服用したことになり、対照群では 3.0~3.6 g の混合油を服用したことになる。服用開始前と 3 カ月後に種々の検査を行った。できるだけ科学的に検討する目的で、この研究は二重盲検法とした。

テスト項目はボケ検出テスト (かなひろいテスト)、Stroop テスト、PF スタディなどである。Stroop テストとは一種のストレステストで、赤い字で緑と書いたものを見せ、緑と読ませたりするテストで、学生用にもっと複雑にしたものを使用した。PF (picture-frustration) スタディとは、ストレスを感じさせる絵を見せて、それに対する自分の反応を 2, 3 行で書かせるテストである。例えば、上司に「この帳簿の付け方は何ですか!」と非難されている絵を見せ、上司に対し何と答えるかを書く、という問題である。被験者にどれほど攻撃性 (敵意性を含む) があるかを判定する

[†] The New Mechanism of Action of n-3 Fatty Acids
Tomohito HAMAZAKI (Research Institute of Wakan-Yaku, Toyama Medical and Pharmaceutical University)

図 DHA がヒトの行動に与える影響を見た研究 (敵意性の変化)

*, $p < 0.01$; **, $p < 0.002$.

のに使った。例えば、「よく見て下さい。どこも間違えていません」とか「あなたがそんなにたくさん仕事を回さなければ、ちゃんと間違わずにできたはずですよ」のように答えれば、攻撃性があると判定される。最終的に 19 名の対照群の学生と 22 名の DHA 群が 3 カ月の服用を終了した。ボケ検出テスト、Stroop テストは服用後のテストの方が成績が良かったが、両群とも同様に上昇し、両群間には全く差がみられなかった。次に PF スタディであるが、これは両群で大きな差がみられた。攻撃性の中でも、最近心疾患などとの関連で注目を浴びている敵意性 (後述) をみると、図に見られるように両群に大きな差がみられた。

対照群は本来データが動かないことを前提としているが、図のように対照群で変化が起こっている。これは 2 回のテストを行った時期に関係していた。開始時は 9 月の初めで、学生たちはまだ夏休み中であり、かなりリラックスしていたと思われる。しかし、2 回目のテストの終了時は、留年する可能性のある重大な試験の 1 週間前 (あるいは卒業試験の前) なので、「この帳簿の付け方は何ですか？」などという PF スタディの問題に、のんびり答えている余裕は少なかったはずである。そこで、対照群で敵意性が上昇したのはごく自然なことと思われる。ところが興味深いことに、DHA 群には全く変化がみられていないのである。これは DHA の精神安定作用と考えられそうである。

表 タイプ A 行動パターンの特徴

- ①目標を達成しようとするがむしゃらな欲求
- ②異常に強い競争心
- ③高い評価や昇進に対する欲求
- ④多くの互いに関連のない仕事に没頭し、いつも締め切りに追われている
- ⑤精神的・肉体的な活動速度を常に速めようとする
- ⑥精神的・肉体的に著しく過敏

4. 敵意性症候群 (その 1)

では、先ほどから出てくる攻撃性とか敵意性には、どんな意味があるのだろうか。ここでタイプ A 行動パターンについての古典的な考えと、最近の敵意性症候群と呼ばれる行動と疾患の関係についての概略を記しておく。まず、1950 年代の後半に Friedman と Rosenman は⁽⁷⁾、冠動脈疾患 (CHD) の危険因子を特定するための研究を行っているうちに、社会的、経済的ストレスが重要であると考え、CHD に特異的な行動パターンが存在すると発表した。彼らはそのパターンをタイプ A と命名し、その逆のパターンをタイプ B とした。彼らによるとタイプ A の男女の CHD 発症率はタイプ B の 4 から 7 倍であるという。表にタイプ A の特徴を挙げておく。タイプ A 行動パターンをとる者は aggressive (攻撃的、積極的) であり、これがかかなり精神的ストレスを高めることになる。ところがその後の研究によると、タイプ A には「いつも時間に追われている」という成分と「敵意性 (hostility)」が含まれるが、敵意性のみが CHD に関係することが判明してきた。Williams ら⁽⁸⁾によると、敵意性スケール (Ho) は男女ともに CHD の重症度に相関し、タイプ A からは独立した因子となっている。また、255 名の医師を 25 年間追跡したデータによると、学生時代に高 Ho スコアの人は低 Ho スコアの人に比べて、50 歳までに死亡する確率が 7 倍も高かったとの報告もある⁽⁹⁾。Ho スコアの再評価ですべての研究が高 Ho スコアを黒としたわけではないが、別の心理学的検査による他の多くの研究でも、敵意性が CHD を含めすべての死因の危険因子となっている。

5. 敵意性症候群 (その 2)

敵意性の亢進が、CHD をはじめとしていろいろな疾患の危険因子となること (敵意性症候群) は種々の前向き研究でわかったが、因果関係はどのように考えればよいのだろうか。結論からいうと、源は中枢神経

系のセロトニン作動性ニューロンの機能にあるようだ⁽¹⁰⁾。脊髄液中の5-ハイドロキシインドール酢酸(前頭葉でのセロトニン代謝のよい指標)は、ヒトでのそれまでの攻撃的性格と高度の負の相関($r = -0.78$)を示している⁽¹¹⁾。また、フェンフルラミン(セロトニンの放出かつ再取込阻害薬)に対するプロラクチン分泌反応(セロトニンに反応して分泌が亢進する: セロトニン作動性ニューロンのよい指標)はHoスコアと負の相関があることが観察されている⁽¹²⁾。そこで敵意性症候群の人たちでは、中枢でセロトニン作動性ニューロンの活動が低下している可能性が大きい。

もう一つの側面として、敵意性の亢進している人では周囲からの反発が一般に強いため、本人はいつも周囲に対して身構えている必要が生じる。このことは中枢神経系を介しての悪循環となるばかりか、周囲の反発をさらに引き起こしやすくするため、ストレスの重積は何らかの疾患の発症へとつながる。以上のように敵意性の背景がわかったところで、もう一度図を見てみよう。対照群の学生ではストレス時にハッキリと敵意性が亢進し、DHA群ではそれが予防されている。敵意性症候群の予防法がここに示されているのである。ところで、この研究に参加した学生たちが1日に食事から摂取しているDHAの平均は220 mgでしかない。一般の日本人に比べ数分の一である。これから活躍する若い日本人にとって、DHAの摂取不足は大

きな問題となるかも知れない。

6. ま と め

- ・敵意性の亢進は動脈硬化を始めとする種々の病気を引き起こす。
- ・脳にはDHAが多く含まれており、その低下は動物やヒトの行動に影響を与える。
- ・DHAの投与により、DHAの1日平均摂取量の少ない現代の学生では、ストレス時の敵意性亢進を予防することができた。

-
- (1) M. L. Burr *et al.*: *Lancet*, **2**, 757-761 (1989).
 - (2) 浜崎智仁: 治療学, **29**, 136 (1995).
 - (3) N. Yamamoto *et al.*: *J. Lipid Res.*, **28**, 144-151 (1987).
 - (4) L. J. Stevens *et al.*: *Physiol. Behav.*, **59**, 915-920 (1996).
 - (5) P. B. Adams *et al.*: *Lipids*, **31**, s157-s161 (1996).
 - (6) T. Hamazaki *et al.*: *J. Clin. Invest.*, **97**, 1129-1133 (1996).
 - (7) M. Friedman *et al.*: *JAMA*, **169**, 1286-1296 (1959).
 - (8) R. B. Williams *et al.*: *Psychosom. Med.*, **42**, 539-549 (1980).
 - (9) J. C. Barefoot *et al.*: *Psychosom. Med.*, **45**, 59-63 (1983).
 - (10) R. B. Williams: *Psychosom. Med.*, **56**, 308-315 (1994).
 - (11) G. L. Brown *et al.*: *Am. J. Psychiatry*, **139**, 741-746 (1982).
 - (12) E. F. Coccaro *et al.*: *Arch. Gen. Psychiatry*, **46**, 587-599 (1989).