脳機能に及ぼすアラキドン酸摂取の影響

Effects of Arachidonic Acid-Supplementation on Brain Functions

河島 洋

サントリーウエルネス株式会社 健康科学研究所
〒618-8503
大阪府三島郡島本町若山台 1-1-1

Hiroshi KAWASHIMA

Institute for Health Care Science Suntory Wellness Ltd.

1-1-1 Wakayamadai, Shimamoto-cho, Osaka 618-8503, JAPAN

論文要旨：アラキドン酸は必須脂肪酸の一種であり、ドコサヘキサエン酸とともに、脳内に存在する主要な脂肪酸のひとつである。アラキドン酸が母乳成分であることをきっかけに乳児栄養における重要性が見出され、乳児用調整粉乳に添加されるようになった。また、加齢に伴う記憶学習能の低下がアラキドン酸摂取により改善することがラットで確認されるとともに、ヒトにおいても、脳波（事象関連電位）による認知機能や神経心理テストによる記憶学習能の改善が明らかとなった。メカニズムに関しても、神経細胞膜の流動性の改善や神経幹細胞数の増加などが見出されつつある。栄養学的な研究も始まっており、アラキドン酸を摂取する意義がさらに解明されることが期待される。

Abstract: Arachidonic acid is an essential fatty acid, and is one of the major fatty acids in the brain, as well as docosahexaenoic acid. Arachidonic acid is contained in breast milk, and is important for the infant nutrition to be used for the infant formula. Arachidonic acid-supplementation improved the age-related impairment of learning performance in rats, and then was revealed to improve the cognitive function (event-related potentials) and the learning behavior in a neuropsychological assessment in aged humans. The related mechanisms are going to be found out, such as the preservation of hippocampal neuron membrane fluidity and the enhancement of the postnatal neurogenesis. The nutritional importance is also beginning to be clarified. Further studies are expected to reveal the importance of arachidonic acid-supplementation.

Key words: arachidonic acid, essential fatty acid, docosahexaenoic acid, infant, age-related impairment of learning

1 はじめに

なんらかの脂質成分の不足が皮膚の異常や脱毛を引き起こすことが1920年代に見出され¹⁾、その成分は一時ビタミンFと呼ばれた。その活性本体はリノール酸やアラキドン酸（ARA）などの高度不飽和脂肪酸であることが明らかとなり、必須脂肪酸という概念が確立した。すなわち、n-6系のリノール酸やARA、n-3系の α -リノレン酸やエイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）などを動物は生合成できないため、食

餌から摂取しなければならない（Fig. 1）。n-3系において、EPAやDHAが α -リノレン酸とは異なる作用を発揮するように、n-6系においても、ARAとリノール酸の作用が区別されるようになってきた。

DHA、EPAの研究は非常に進んでいるが、日本発の技術開発である脂肪酸発酵でARA含有油脂が生産できるようになったことにより^{2, 3)}、これまでほとんど例のなかったARAを摂取させる*in vivo*研究が近年可能となった。ここでは、最も注目されているARAの脳機能に関する報告を中心に紹介する。

連絡者：河島 洋
E-mail: hiroshi_kawashima@suntory.co.jp

Fig. 1 必須脂肪酸の代謝経路
DGLA, dihomo- γ -linolenic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosahexaenoic acid.

2 乳児栄養

乳児にとってはミルクが唯一の食事である。母乳を与えられない場合に代替する調整乳は、できるだけ母乳の成分に近づくようさまざまな工夫がなされている。

母乳には、ARA や DHA が含まれている。これは、リノール酸や α -リノレン酸から ARA や DHA への変換能が乳幼児で低いため、母乳から補給する必要があるためと考えられている。しかし、かつての調整粉乳には ARA も DHA も含まれていなかった。これは、調整粉乳の原料である脱脂粉乳や植物油脂に ARA や DHA が含まれていなかったためである。DHA は魚油を利用して母乳の脂肪酸組成に近づけることができたが、ARA については供給源がなかったこともあり対応されておらず、あまり注目もされていなかった。そのような中、1990 年代になってようやく、ARA の重要性が Carlson らによって示された。すなわち、早産児を調整乳群（体重 $1,054 \pm 193$ g, $n=29$ ）と魚油添加調整乳群（体重 $1,139 \pm 164$ g, $n=30$ ）に分け、成長の違いを検討した。血漿ホスファチジルコリン中の各種脂肪酸濃度と体重、身長、頭部外周の関係を評価した結果、ARA と体重および身長との間に有意な正の相関が認められた⁴⁾。この研究を発端として、早産児、成熟児での ARA, DHA の役割に関する研究が精力的に進められ、母乳と同じレベルまで ARA の割合を高める必要性が明らかになるとともに、前駆体である γ -リノレン酸では効果がなく、ARA そのものを与えなければならないことも示された。

最近、乳幼児の脳の発達においても ARA と DHA の摂取が重要であることが報告されている。成熟児 56 名

を 3 群に分け、それぞれ調整乳、DHA 配合調整乳、DHA + ARA 配合調整乳を生後 5 日目から 17 週目まで与え、18 カ月目に子供の総合的な知能、運動量を比較した。精神運動発達指標（歩行、ジャンプ、お絵描き）では有意な差は認められなかったが、DHA のみでなく ARA も配合することにより全米平均を上回る結果が得られている（Fig. 2）⁵⁾。また、精神発達指標（記憶、単純な問題の解決力、言語能力）においても、DHA + ARA 配合調整乳群は調整乳群と比較して有意に高値を示した。

このほかにも多数の臨床試験が行われた結果、2007 年 7 月の CODEX（国連の食品規格委員会）総会において、「乳児用調整乳に DHA を配合する場合には同量以上の ARA を配合する」という規格案が合意された。国ごとに母乳の脂肪酸組成が異なることもあり、各国で配合量を決定することになるが、ARA や DHA を配合することが大きな流れになっていくと考えられる。日本においても 2009 年春から、発酵生産による ARA 油脂を添加した乳児用調整粉乳が市販されている。

3 加齢に伴う脳機能低下

高齢者においても、リノール酸から ARA への変換能が低いことが知られている。若齢ラットと老齢ラットの脳の ARA 量を比較すると老齢ラットで低下しており、それが ARA 強化飼料の摂取により改善できること、また、記憶の指標の 1 つとされる脳海馬の長期増強（long-term potentiation, LTP）の低下も同時に改善されることが報告された⁶⁾。そこで、老化に伴う脳機能の低下が ARA の摂取で改善できるかどうか、動物とヒトで検討した。

老齢ラット（18.5 カ月）を 2 群（ $n=8$ ）に分け、それぞれに对照飼料と ARA 配合飼料（ARA 摂取量は約 40 mg/ラット/日）を与え、20.3 カ月目からモリス型水迷路で場所課題訓練を実施した。すなわち、プール内の決

Fig. 2 授乳期に ARA 配合調整乳を与えた乳児の 18 カ月目における知能・運動能力への効果
全米平均からの差(%)で表示。

まった場所に、水面下に見えない台を設置し、異なる複数の出発点からこの台へ泳ぐことを学習させた。次に台を取り除いて60秒間遊泳させ、台のあった領域の探索行動の時間や頻度で記憶改善の最終確認を行った（プローブテスト）。なお、若齢コントロールとして、3カ月齢ラットに对照飼料を摂取させ同様の訓練に供した。すると、ARAを摂取した老齢ラットと若齢ラットは、台のあった領域を探索する時間が有意に長く、場所を記憶していることが示唆されたが、对照飼料を摂取した老齢ラットにはそのような傾向はなかった（Fig. 3）⁷⁾。また、ARA摂取が学習速度にもよい影響を与えること、それが海馬LTPや脳内ARA量と相関することもわかった⁸⁾。

ヒトにおいても同様の効果が期待された。ヒトの脳機能を適切に評価することは難しいが、脳波事象関連電位P300を用いることにより、認知機能に関する客観的データを得ることができる。すなわち、2種類の音（高音2KHz・低音1KHz）をランダムに聞かせる際に、低頻度（20%）の高音を聞いたときにボタンを押すという課題を与え、実際に音を鳴らしてから約300ミリ秒後に認められる特徴的なピーク（P300）までの時間（潜時：音が鳴ってからP300ピークが極大に達するまでの時間）と振幅を算出した。P300を用いた評価系は、被験者が試験結果を意図的に操作したり、試験方法の学習効果に起因するバイアスが少ないという利点がある。P300の潜時は脳内の情報処理速度、振幅は集中力を表すとされており、興味深いことに、加齢とともに潜時が長くなり、振幅が小さくなることが知られている⁹⁾。

脳CT (Coputed Tomography) 検査で脳梗塞巣の認められない健康高齢者20名（平均63歳）について、ダブルブラインドクロスオーバー法にて、ARA含有油脂（ARA 240 mg 相当量）あるいはプラセボを4週間摂取させたところ、ARA含有油脂を摂取した後は、摂取する前と比較して潜時が10.1ミリ秒短くなり、振幅が0.8

Fig. 4 事象関連電位 P300 の (A) 潜時の変化量および (B) 振幅の変化量
n = 20, 平均値 ± 標準偏差。

μV 大きくなった（Fig. 4）¹⁰⁾。潜時および振幅と年齢との相関に単純に当てはめると、ARAの摂取による潜時の短縮は7.6年、振幅の増大は5.0年の年齢差に相当する。プラセボではこのような変化は認められず、ARA含有油脂摂取による潜時の短縮、振幅の増大ともに有意であった。また、血清リン脂質中のARA量は、ARA摂取時のみ138から176 μg/mLへ有意に増加した。

認知機能は脳機能に関する重要な能力であるが、記憶や学習に関する直接的なパラメータではない。そこで次に、記憶学習能自体を評価することを試みた。ヒトの記憶学習能を直接評価する試験としては、ミニメンタルステイツ検査（MMSE）や長谷川式簡易知能評価スケールなどが臨床現場で汎用されている。これらは短時間で簡便に行うことができるが、早期・軽症の認知障害を見逃しやすく、また2回目の検査ではかなりの学習効果が避けられない。一方、ウェクスラーメモリースケール（WMS-R）等は、かなり複雑な検査であり、長時間を要するだけでなく、評価者の熟練や評価技術の標準化などが難しい。そこで、これらの問題点を解決できる評価系としてアーバンス神経心理テスト（RBANS, Repeated Battery for the Assessment of Neuropsychological Status）を用いた。RBANS神経心理テストは、米国のRandolphらが1999年に発表した心理テストで、高次脳機能障害を短時間で比較的簡便に評価できる。また等質な2つのフォームがあるため、学習効果もかなり低減できる。軽度認知障害者（12名）、器質性脳障害患者（10名）、アルツハイマー病患者（8名）が、ARAとDHAを含む油脂（各240 mg 相当/日）を3カ月間摂取したところ、軽度認知障害者の即時記憶および集中力、器質性脳障害患者の即時記憶および遅延記憶が、ARAとDHAの摂取により有意に改善した（Fig. 5）¹¹⁾。プラセボを摂取した軽度認知障害者（9名）およびアルツハイマー病患者については、摂取による改善は認められなかった。このことより、認知機能だけでなく、記憶に関するパラ

Fig. 3 水迷路試験プローブテストにおける老齢および若齢ラットの水泳軌跡の典型例
モリス型水迷路で場所課題訓練を実施し、学習で覚えた水面下にある見えない台を取り除いたときの各群1匹目の60秒の遊泳軌跡。Sは開始地点。点線は学習時に台があった区画を示す。

Fig. 5 RBANS 神経心理テストにおける (A) 即時記憶, (B) 遅延記憶および (C) 注意の成績
MCI-A, 軽度認知障害者 (サンプル摂取群, $n = 12$); Organic, 器質性脳障害患者 (サンプル摂取群, $n = 10$); AD, アルツハイマー病患者 (サンプル摂取群, $n = 8$; MCI-P, 軽度認知障害者 (プラセボ摂取群, $n = 9$)。50 点は標準データの平均スコアを示す。# $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ vs. without supplementation. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. MCI-A without supplementation. \$ $p < 0.05$, \$\$ $p < 0.01$, \$\$\$ $p < 0.001$ vs. MCI-A with supplementation. † $p < 0.05$ vs. organic with supplementation.

メータも改善することが明らかとなった。ただし、この試験においては ARA と DHA が含まれた油脂を摂取しているため ARA 単独の効果であるとは言い切れない。

4 脳機能に影響を及ぼすメカニズム

ARA が脳機能に影響を及ぼすメカニズムについてはまだ不明点が多いが、少しずつ知見が集まりつつある。

上述の長期増強 (LTP) については, *in vitro* 試験において、遊離のアラキドン酸の添加により亢進することが 1989 年に示されている¹²⁾。その分子メカニズムとして、ARA またはその代謝物がシナプス後膜から前膜への逆行性に作用して神経シグナルを増強するのではないかという説もあったが、明確な証明はされていないようである。ARA 摂取による LTP の亢進を確認した Mac-Gahon らおよびわれわれの結果^{6,8)}は、その *ex vivo* での確認に相当するが、やはり分子メカニズムは不明である。一方、後シナプスの細胞内のカルシウム濃度の上昇は、次の神経細胞に伝わったシグナルの大きさを直接的に表わす指標であるが、これについて近年新たな報告がなされた。老齢ラット (Fischer 系雄 18 カ月齢) に対照飼料または ARA 配合飼料 (ARA 摂取量は約 40 mg/ラット/日) を与えた後に海馬スライスを調製し、刺激に応じた細胞内カルシウム濃度の変化を調べた¹³⁾。海馬スライスを注意深く灌流することにより、生理的条件下で電気信号の伝達や細胞内の変化を検出することができる。高カリウムによる非特異的な刺激を行うと、一過性のカルシウム濃度の上昇が観察される。この場合、神経細胞以外のグリア細胞なども含めたすべての細胞でカルシウム濃度が上昇する。この濃度上昇は、加齢により減弱していたが、ARA 摂取による回復は認められなかった。一方、特異的な刺激も可能である。神経細胞間のシナプスにおいて種々のアミノ酸やモノアミンが情報伝達

Fig. 6 NMDA 刺激による海馬の細胞内 Ca 濃度上昇 ((A) 歯状回 (B) CA1 領域)
Ca インディケーターとして Fura-2 を用いた。YC, Young control (若齢対照群, $n = 6$); OC, Old control (老齢対照群, $n = 5$); OA, Old ARA-supplemented (老齢 ARA 摂取群, $n = 5$)。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

を担っているが、海馬の LTP における情報伝達は、前シナプス側のグルタミン酸の放出と、後シナプス側 NMDA (N-methyl D-aspartate) 受容体が最も深く関与している。特異的アゴニストである NMDA にて NMDA 受容体の特異的に刺激することもできるが、その場合にも一過性のカルシウム濃度の上昇が観察された。この濃度上昇は、海馬の CA1 領域と歯状回のいずれにおいても加齢により減弱していたが、興味深いことに、CA1 領域においては ARA 摂取による回復が見られず、歯状回においてのみ ARA 摂取による回復が認められた (Fig. 6)。このことは、カルシウム濃度上昇の減弱の ARA 摂取による回復が、脳内の特定の場所で、特定の刺激に対してのみ生じる可能性を示唆している。歯状回は記憶の中核の一つであるとともに、後述する神経新生が起こる場所でもあり、注目されている。行動薬理的な有効性とこの現象が関連しているかどうかは不明であるが、さらなる研究が期待される。

神経細胞の活動は、神経細胞膜内外で生じるイオン濃度や電位の差が主要な現象であるとともに、細胞膜に存在する多くの受容体によって制御されており、神経細胞

Fig. 7 神経細胞膜の流動性における加齢の影響とARA摂取の効果
ラット海馬スライスに蛍光色素を取り込ませた後、レーザー光 (488 nm) を照射して不可逆的に退色させた。周囲の蛍光物質の移行による蛍光強度の回復 (移動速度や時間) で、細胞膜の流動性を評価した。ARA 配合飼料または対照飼料を摂取した老齢 (18 カ月齢) ラットと若齢 (2 カ月齢) ラットを比較した。

膜の状態が非常に重要である。細胞膜の状態を表す指標のひとつとして、膜の流動性を測定する方法 (蛍光消退後回復法) が開発されている。脳サンプルのスライスをあらかじめ蛍光化合物でラベルしておき、特定の狭い領域にレーザー光を当てることにより、その場所の蛍光のみを退色させることができる。蛍光は一時的に退色するが、細胞の脂質二重膜が流動し、退色していない周囲の蛍光化合物と入れ替わることで、徐々に蛍光が回復する。この時、膜の流動性が高いほど回復が早く、回復の程度も高い。ラットの海馬スライスを用いて神経細胞膜の流動性を調べたところ、老齢ラットの膜の流動性は若齢ラットに比べて著しく低下していた。しかし、ARA を摂取することにより、若齢ラットのレベルにまでは回復しないが、細胞膜の流動性が有意に回復することが明らかとなった (Fig. 7)¹⁴⁾。このことは、水迷路試験の成績やLTPの結果とも一致しており、これらの効果に神経細胞膜の流動性が関与している可能性が示唆される。

さらに、まったく異なったメカニズムの可能性も近年示された。神経細胞は個体発生時にのみ分化増殖し、成体において神経細胞数は増加せず減少する一方であるとかつては考えられていた。しかし、脳にも他の組織と同様に幹細胞が存在し、成体の脳においても神経幹細胞から新たな神経細胞が生み出されること、この現象はげっ歯類だけでなくヒトにおいても認められることが明らかとなっている¹⁵⁾。核酸アナログである 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU) を腹腔内投与し、細胞増殖に伴い核に取り込まれた BrdU を免疫組織学的に染色するこ

Fig. 8 ラット海馬における神経幹細胞
ラットに生後2日目から31日目まで、母ラットの母乳を介してARAまたはDHAを摂取させ、BrdUを投与 (30日目) 24時間後に、海馬歯状回におけるBrdU陽性細胞数を測定した (n = 4, 平均値±標準誤差)。

とで、ラットの神経幹細胞を検出することができる。幼若動物の神経細胞数は、成長後の脳機能に関わると考えられているので、幼若ラットを用いて神経新生の見られる代表的な領域である歯状回を調べた。ラットに生後2日目から31日目まで、母ラットの母乳を介してARAまたはDHAを摂取させ、海馬歯状回においてBrdUでラベルされた細胞数を測定したところ、対照群と比べて、ARA摂取群のみでBrdU陽性細胞数の有意な増加が認められた (Fig. 8)¹⁶⁾。DHA摂取群については増加が見られなかった。ARAとDHAはともに脳に多量存在する高度不飽和脂肪酸でありそれぞれ重要な役割を果たしていると考えられるが、神経幹細胞数の維持や増加に関しては異なった作用を持つのかもしれない。DHAについては、n-3系脂肪酸を欠乏させたラットにDHAを投与することにより、神経幹細胞から神経細胞への分化が促進されることを島根大学の橋本らがすでに報告している¹⁷⁾。神経新生というアウトプットのためには、幹細胞の存在と神経細胞への分化の両方が不可欠であり、ARAとDHAが協調して神経新生を制御している可能性もある。

5 脳以外に対する作用

脳機能については上述のような報告があるが、それ以外に、循環器系と肝機能に関する報告についても少しだけ触れる。

動脈硬化は種々の生活習慣病と深く関わっており、とくに心臓冠動脈における動脈硬化は生命に直結する問題である。冠動脈を流れる血流は、心臓に対する負荷に応じて大きく変化しており、安静時の冠動脈は血流量について予備能力を持っている。この予備能力は、ATP投

与で冠血流を最大にした時と安静時の血流量の比（冠血流速予備能（CFVR））で表すことができるが、このCFVRが小さくなると冠動脈狭窄のリスクが高まることがわかっている。心疾患の既往歴のない健康高年者（平均65歳）が、ARAとDHAを含む油脂（各240mg相当/日、13名）またはプラセボ（同量のオリーブ油、15名）を3カ月間摂取したところ、ARAとDHAを含む油脂を摂取した群のCFVRは3.85から4.46に有意に増加したが、プラセボ群のCFVRは変わらなかった¹⁸⁾。CFVRが4近辺を下回ると冠動脈狭窄率が急激に高まるとされており¹⁹⁾、ARAとDHAを含む油脂を摂取することにより、循環器系疾患のリスクが小さくなる可能性が示唆される。ラットにおいても、加齢により低下する血管内皮機能がARA摂取により改善することが報告されていることから²⁰⁾、血管内皮機能の改善を介してCFVRが改善された可能性が示唆されている。

また胃炎を伴う非アルコール性肝硬変患者が、ARA、EPA、DHAを含有する油脂（それぞれ420、270、408mg/日）を4週間摂取することにより、重度胃炎の患者3名中2名、軽度胃炎の患者3名中1名で内視鏡所見の改善が認められた²¹⁾。また、肝硬変においては、血小板の数の減少や機能の低下により血小板凝集能が低下するが、肝硬変患者（15名）がARA含有油脂（ARAとして2g/日）を8週間摂取することによる有意な改善が認められている²²⁾。

6 栄養学的な意義

冒頭に述べたように、ARAは主要な必須脂肪酸のひとつであり、食品から摂取する栄養成分である。必須脂肪酸は、はじめは個々の脂肪酸を厳密に区別しないビタミンFという概念であったが、まずはn-6系とn-3系は相互変換せず、それぞれ異なる役割を持つことから、別のものであるとして区別されるようになった。さらに研究が進み現在では、DHA、EPA、 α -リノレン酸が、n-3系としての共通点を持ちつつも、それぞれ異なる作用を持つことが広く認識されている。n-6系についても同様ではないか、というのが本稿の主要なテーマのひとつである。すなわち、ARAとリノール酸、あるいはその中間体であるジホモ- γ -リノレン酸が、n-6系としての共通点を持ちつつも、それぞれ異なる役割を持ち、異なる作用を発揮するのではないかと、いう仮説である（ジホモ- γ -リノレン酸が抗皮膚炎²³⁾、抗動脈硬化²⁴⁾の著しい効果を持つことは文献を参照してください）。

このような観点で考えるときに重要なことは、栄養学的な基礎データと、リノール酸からARAへの体内変換の寄与である。まず基礎データとしての、食品中の

Table 1 可食部100g中に含まれるARAおよびDHAの量 (mg)

食品名	可食部100g中に含まれる量 (mg)	
	ARA	DHA
卵類		
鶏全卵 (生)	150	120
鶏卵黄 (生)	480	380
肉類		
豚レバー	300	82
牛レバー	170	9
鶏もも皮つき	81	6
魚介類		
ぶり (焼)	189	2,284
さば (水煮)	120	1,300
まだい天然 (生)	83	610
ひらめ天然 (生)	45	290
生うに	180	25

五訂増補日本食品脂溶性成分表による。

ARA含有量や、食事からのARA摂取量であるが、食品中の含有量については、動物性食品に広く含まれている。肉類、卵類に多いが、魚介類に含まれるARAも意外に多い (Table 1)。魚介類というとDHAやEPAを連想しがちであるが、ARAの主要な供給源の一つでもある。魚食と健康の関わりを考える上で、ARAの摂取源という観点も今後必要かもしれない。一方、食事からのARA摂取量については、これまであまり注意が払われていないようで驚くほどデータが少ない。国内では関東で0.14g/日、関西で0.19~0.20g/日という報告²⁵⁾、高齢者男性が169mg/日、女性が142mg/日という報告²⁶⁾、フランスでは男性が0.20g/日、女性が0.15g/日という報告²⁷⁾がある。脂質摂取量全体から見ればわずかな量ではあるが、日本人のDHA摂取量の数分の一くらいに相当し、決して無視できる量ではない。近年、女子栄養大学の川端らが精力的に研究を進めているが、DHAやEPAと比べると摂取量を把握すべき食品品目数が非常に多い点が、ARAまで含めた食事調査の難しい点である²⁸⁾。デジタルカメラ撮影により4週間分の全食事を把握するという非常に精度の高い調査により、日本人が老若男女を問わず150mg/日程度のARAを摂取していることがわかった²⁹⁾。今後、DHAやEPAとの相互作用なども明らかになると思われる。

次に、リノール酸からARAへの変換であるが、食事から摂取する量は、ARAよりリノール酸（10~20g/日程度）の方が圧倒的に多い。このため、ARAの摂取量はほとんど考慮されず、生体内のARAはほとんどリノール酸から生合成されると信じられてきた。リノール酸からARAへの変換能が高いラットやマウスから得られた多くの知見もそれを示唆した。しかし、ヒトにはそ

の考え方を単純にあてはめられないことが最近報告されている。健康な女性に ^{13}C ラベルしたリノール酸や α -リノレン酸を摂取させ、1週間にわたる呼気、血漿、皮下脂肪での挙動を調べた報告³⁰⁾によると、リノール酸や α -リノレン酸の大部分は実は β 酸化を受けてエネルギー源となること、ARA への変換率はごく微量であることが明らかとなった。また、食事中的 n-3 系高度不飽和脂肪酸の量が多いと ARA への変換が低下することも示されている³¹⁾。DHA や EPA の摂取が多い日本人については、常に ARA への変換が抑制された状態にあるのかもしれない。また、上記の女子栄養大学の研究では、食事由来のリノール酸摂取量と血中 ARA 量との間にはまったく相関が認められていないことから、リノール酸摂取量が体内の ARA レベルに単純に反映する訳ではないことが示唆される。後述するが、n-6 系脂肪酸を（あるいは n-3 系脂肪酸も）単純にひとくくりにし、同一視することは難しいことを示す例である。

ARA に関する栄養学的な知見はまだまだ少ない。ARA 摂取量そのもの、あるいは ARA, DHA, EPA, リノール酸などの摂取との相互作用にも注目した脂質栄養学の進展が期待される。

7 安全性データ

脳機能に対する有効性を期待する際に、安全性が確保されていることは重要である。

Fig. 9 アラキドン酸含有油脂を4週間摂取した場合の血清リン脂質中の脂肪酸量の推移
健康成人男性にARA含有油脂（ARAとして838 mg/日、12名）またはプラセボ（同量のオリーブ油、12名）を4週間摂取させ、その後4週間のウォッシュアウト期間を置いた。*** $p < 0.001$ vs. placebo group. ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ vs. pretreatment ($n = 12$, 平均値 $\pm$ 標準誤差)。

乳児の摂取が想定されていたため、基本的な安全性データについてはすでに確認されており（急性毒性試験、90日間反復投与毒性試験、二世代亜急性毒性試験³²⁾、遺伝毒性試験³³⁾ その他）、また多くの乳児臨床試験が行われたが副作用は報告されていない³⁴⁾。

健康成人の摂取に関しても、米国人10名にARA含有油脂（ARAとして1.5 g/日）を50日間摂取させたところ、血小板凝集能や血液凝固因子は正常範囲内で変化がなく（なお、プロトロンビン時間は正常範囲内で短縮が見られた）、有害事象も認められなかった³⁵⁾。また、血清脂質（総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪）も変化しなかった³⁶⁾。われわれも日本人に関するデータを確認するために、健康成人男性にARA含有油脂（ARAとして838 mg/日、12名）またはプラセボ（同量のオリーブ油、12名）を4週間摂取させ、その後4週間のウォッシュアウト期間を置く試験を行ったが、血小板凝集能、主要な血液生化学検査値、理学的検査値などはすべて正常範囲内で変化は見られず、有害事象も認められなかった³⁷⁾。また、血清リン脂質中の脂肪酸量の推移を調べると、ARA量は遅くとも摂取2週間後にはプラトーに達しそれ以上増加しないこと、摂取をやめて4週間後には元の値に戻ることが明らかとなった（Fig. 9）。また、EPA量、DHA量については、摂取期間、ウォッシュアウト期間を通じて変動しなかった。興味深いことに、ARA量の増加に応じて減少したのはリノール酸量であり、n-6系脂肪酸の総量が一定（この試験の場合、総脂肪酸中の30%程度）となるよう体内で制御されているように思われた。

8 おわりに

「リノール酸系列のn-6系脂肪酸」と「 α -リノレン酸系列のn-3系脂肪酸」は相互に変換されず、それぞれの役割を持っている。本稿では、主要なn-6系脂肪酸であるARAの、とくに脳機能に関する効果について述べたが、n-3系脂肪酸であるDHAについては、対比というよりは、比較的似通った効果を紹介することとなった。これには、脳に存在する高度不飽和脂肪酸のほとんどがARAとDHAであることに由来するのかもしれないが、「リノール酸・ α -リノレン酸」と「炭素数20や22の高度不飽和脂肪酸（ARA, EPA, DHAなど）」という別の区分で考えた場合、同じカテゴリーに入るという理由もあるのかもしれない（Fig. 1）。前者が1日に数gから10g以上摂取するエネルギー源としての意味合いも強いものに対して、ヒトにおける前者から後者への変換が予想以上に低いこと、後者の1日摂取量はせいぜい数百mgと少ないが体内レベルを大きく左右しそうなこと、体内

で直接的に多くの機能を担っていることなどを考えると、後者のそれぞれの摂取量は非常に重要である。

「日本人の食事摂取基準 (2010 年版)」では、少なくとも n-3 系についてはこの考え方の方向に変化しつつある。2005 年版ではじめて、それまではエネルギーとしての総脂質量に付随する比 (「飽和:1 価不飽和:多価不飽和」や「n-6/n-3」など) で表現されていた n-6 系脂肪酸, n-3 系脂肪酸が「絶対量 (g/日)」としての目安量で記載され、摂取エネルギーの多少にかかわらず摂取すべきものとして位置付けられた。2010 年版では、n-3 系脂肪酸の目標量の中で「EPA および DHA」について独立して言及し、1 g/日以上摂取することが望ましい、と記載されることとなった。すなわちこの 10 年間で、 α -リノレン酸と EPA および DHA を明確に区別するようになったのである。n-6 系についてはどうだろうか。本稿では脳機能に関する ARA の効果を中心に紹介したが、これらのデータはまだ新しく、数も十分とは言えない。しかし、n-6 系についても区別する必要があることが示唆されているように思われる。ARA を摂取させる *in vivo* 研究や、食事からの ARA 摂取量の把握はまだ始まったばかりであり、さまざまなデータが積み重なることにより、脂質栄養における ARA の意義が解明されていくことが期待される。

文 献

- G.O. Burr & M.M. Burr, *J. Biol. Chem.*, **82**, 345-67 (1929).
- K. Higashiyama, T. Yaguchi, K. Akimoto, S. Fujikawa & S. Shimizu, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **75**, 1815-9 (1998).
- 櫻谷英治, 安藤晃規, 小川 順, 清水 昌, 蛋白質 核酸 酵素, **54**, 725-34 (2009).
- S.E. Carlson, S.H. Werkman, J.M. Peebles, R.J. Cooke & E.A. Tolley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 1073-7 (1993).
- E.E. Birch, S. Garfield, D.R. Hoffman, R. Uauy & D.G. Birch, *Dev. Med. Child Neurol.*, **42**, 174-81 (2000).
- B.M. McGahon, C.A. Murray, D.F. Horrobin & M.A. Lynch, *Neurobiol. Aging*, **20**, 643-53 (1999).
- S. Kotani, H. Nakazawa, T. Tokimasa, K. Akimoto, H. Kawashima, Y. Toyoda-Ono, Y. Kiso, H. Okaichi & M. Sakakibara, *Neurosci. Res.*, **46**, 453-61 (2003).
- Y. Okaichi, Y. Ishikura, K. Akimoto, H. Kawashima, Y. Toyoda-Ono, Y. Kiso & H. Okaichi, *Physiol. Behav.*, **84**, 617-23 (2005).
- Y. Hirayasu, M. Samura, H. Ohta & C. Ogura, *Clin. Neurophysiol.*, **111**, 187-94 (2000).
- Y. Ishikura, G. Ikeda, K. Akimoto, M. Hata, A. Kusumoto, A. Kidokoro, M. Kontani, H. Kawashima, Y. Kiso & Y. Koga, *Clin. Neurophys.* (2009) in press.
- S. Kotani, E. Sakaguchi, S. Warashina, N. Matsukawa, Y. Ishikura, Y. Kiso, M. Sakakibara, T. Yoshimoto, J. Guo & T. Yamashima, *Neurosci. Res.*, **56**, 159-64 (2006).
- J.H. Wikkiams, M.L. Errington, M.A. Lynch & T.V.P. Bliss, *Nature*, **341**, 739-42 (1989).
- Y. Kashiyae, M. Kontani, H. Kawashima, Y. Kiso, Y. Kudo & M. Sakakibara, *Neurosci. Res.*, **64**, 143-51 (2009).
- T. Fukaya, T. Gondaira, Y. Kashiyae, S. Kotani, Y. Ishikura, S. Fujikawa, Y. Kiso & M. Sakakibara, *Neurobiol. Aging*, **28**, 1179-86 (2007).
- F.H. Gage, *Science*, **287**, 1433-8 (2000).
- M. Maekawa, N. Takashima, M. Matsumata, S. Ikegami, M. Kontani, Y. Hara, H. Kawashima, Y. Owada, Y. Kiso, T. Yoshikawa, K. Inokuchi & N. Osumi, *PLoS ONE*, **4**, e 5085 (2009).
- E. Kawakita, M. Hashimoto & O. Shido, *Neurosci.*, **139**, 991-7 (2006).
- K.L. Gould, K. Lipscomb & G.W. Hamilton, *Am. J. Cardiol.*, **33**, 87-94 (1974).
- H. Oe, T. Hozumi, E. Murata, H. Matsuura, K. Negishi, Y. Matsumura, S. Iwata, K. Ogawa, K. Sugioka, Y. Takemoto, K. Shimada, M. Yoshiyama, Y. Ishikura, Y. Kiso & J. Yoshikawa, *Heart*, **94**, 316-21 (2008).
- D. Nakano, F. Ishii, K. Fujii, Y. Ishikura, K. Akimoto, M. Kontani, H. Kawashima, Y. Kiso & Y. Matsumura, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **53**, 75-81 (2007).
- A. Miyamoto, H. Wakabayashi & A. Watanabe, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **12**, 644-52 (1997).
- P. Pantaleo, F. Marra, F. Vizzutti, S. Spadoni, G. Cfiabaton, C. Galli, G. La Villa, P. Gentilini & G. Laffi, *Clin. Sci.*, **106**, 27-34 (2004).
- H. Kawashima, N. Tateishi, A. Shiraishi, N. Teraoka, T. Tanaka, A. Tanaka, H. Matsuda & Y. Kiso, *Lipids*, **43**, 37-43 (2008).
- S. Takai, D. Jin, H. Kawashima, M. Kimura, A. Shiraishi-Tateishi, T. Tanaka, S. Kakutani, K. Tanaka, Y. Kiso & M. Miyazaki, *J. Atheroscler. Thromb.* (2009) in press.
- 平原文子, 脂質栄養学, **4**, 73 (1995).
- 安藤富士子ら, 高齢者の抑うつと栄養に関する疫学的研究, 厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究事業 平成 11~13 年度総合研究報告書, p.24 (2002).
- P. Astorg, N. Arnault, S. Czernichow, N. Noisette, P. Galan & S. Hercberg, *Lipids*, **39**, 527-35 (2004).
- 川端輝江, 脳と栄養ハンドブック, 古賀良彦, 高田明和 編, サイエンスフォーラム, pp.57-64 (2008).
- 足立尚子, 萩原千絵, 松崎聡子, 岩間範子, 蒲池桂子, 金子嘉徳, 荒木英爾, 川端輝江, 楠本 晶, 堀川千賀, 河島 洋, 木曾良信, 第 63 回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集, 長崎, p.98 (2009).
- U. McCloy, M.A. Ryan, P.B. Pencharz, R.J. Ross & S.C. Cunnane, *J. Lipid Res.*, **45**, 474-85 (2004).
- E.A. Emken, R.O. Adlof & R.M. Gulley, *Biochim. Biophys. Acta*, **1213**, 277-88 (1994).
- B.A.R. Lina, A.P.M. Wolterbeek, Y. Suwa, S. Fujikawa, Y. Ishikura, S. Tsuda & M. Dohnalek, *Food Chem. Toxicol.*, **44**, 326-35 (2006).

- 33) L.M. Arterburn, K.D. Boswell, S.M. Henwood & D.J. Kyle, *Food Chem. Toxicol.*, **38**, 763-71 (2000).
 - 34) D.L. O'Connor, R. Hall, D. Adamkin, *etal.*, *Pediatrics*, **108**, 359-71 (2001).
 - 35) G.J. Nelson, P.C. Schmidt, G. Bartolini, D.S. Kelley & D. Kyle, *Lipids*, **32**, 421-5 (1997).
 - 36) G.J. Nelson, P.C. Schmidt, G. Bartolini, D.S. Kelley, S.D. Phinney, D. Kyle, S. Silbermann & E.J. Schaefer, *Lipids*, **32**, 427-33 (1997).
 - 37) A. Kusumoto, Y. Ishikura, H. Kawashima, Y. Kiso, S. Takai & M. Miyazaki, *Br. J. Nutr.*, **98**, 626-35 (2007).
-