

生活習慣病と魚油の科学

今、巷ではエイコサペンタエン酸 (EPA) は動脈硬化性疾患の予防、ドコサヘキサエン酸 (DHA) はどうも認知症に良いようだという話を耳にする。いずれも魚に含まれるオメガ3系多価不飽和脂肪酸である。いつから魚油と生活習慣病の話は始まったのであろうか？日本人は魚食をよくする民族なのだが、日本人の健康とも関わっているのだろうか？魚油の作用機序はどうなっているのだろうか？疑問は尽きない。こんな観点で魚油科学の歴史をひもといてみたい。

魚油と生活習慣病の関係が注目を集めたのは1971年にデンマーク領であったグリーンランドのイヌイット族がデンマーク人と比較して心筋梗塞などの生活習慣病の発症が少なく、その理由として多価不飽和脂肪酸であるオメガ6系のアラキドン酸 (AA) の摂取が少なく、逆に魚油の主成分であるオメガ3系多価不飽和脂肪酸 (EPA・DHA など) の摂取が多いことが報告されたことに始まる¹⁾。しかし、イヌイットは魚を食べていなかった。実は魚を食べていた海獣 (アザラシなど) をイヌイットは狩猟し、その生肉を食していたのだ。

さて、日本人は魚食の好きな代表的民族だが、日本人の健康に魚油は役立っているのだろうか？その問いに対する初めての疫学調査は千葉県で勝浦市川津の漁民と柏市藤心に在住する農民を比較することによって行われた。その調査の中で漁民は農民に比べて魚の摂取量が3倍も多く (EPAとして平均2.6 g/day)、中性脂肪の値がほぼ半減していた。そして心血管疾患・脳血管障害の発症率がいずれも有意に低いことが明らかにされた²⁾。この研究はその後、数年にわたって行われ、カツオ漁の不良な年には漁民のEPAの摂取量が低下して、それにつれて心血管の発症率が増加することもわかった。私はこの疫学調査の後半から参加し、その縁で、その後30年にもわたり外来で診療させていただいた方もいらした。このような研究を基に日本では高純度EPA製剤が作られ、1990年に閉塞性動脈硬化症の適応で、その後、高脂血症の適応が追加された。そして、EPA製剤の心血管障害への有効性は大規模臨床研究Japan EPA lipid intervention study (JELIS) によって証明された³⁾。

このように生活習慣病と深くかかわるオメガ3系多価不飽和脂肪酸 (EPA・DHA など) はどのように働いているのだろうか？多価不飽和脂肪酸は血液中で働くのではなく、主に細胞膜に取り込まれて細胞膜の流動性や取り込まれた多価不飽和脂肪酸は膜から切り出され、アラキドン酸カスケードに乗って生理活性物質に代わって作用している。魚油の研究が始まった1970年代はアラキドン酸カスケード研究が盛んで、その代謝産物であるさまざまなプロスタグランジンが分離同定された。ご存じのようにアスピリンなどのnon-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) の標的酵素であるサイクロオキシゲナーゼはアラキドン酸カスケードの律速酵素である。これらの成果は結実し、1982年に「プロスタグランジンおよびそれに関わる生物学的活性物質の発見」に対する功績としてスネ・ベリストローム、ベンクト・サミュエルソン、ジョン・ベーンの3氏にノーベル医学生理学賞が授与された。このアラキドン酸カスケードでEPAはアラキドン酸と同様に代謝されるが、そのできた生理活性物質の作用は一般に弱い⁴⁾。加えてオメガ3系多価不飽和脂肪酸が細胞膜へ取り込まれることによって細胞膜のアラキドン酸が減少し、効力の強い生理活性物質の産生が相対的に減少する。これらの結果として、血小板凝集・炎症・免疫反応が抑制されると考えられている。

では、DHAは何をしているのだろうか？オメガ3系多価不飽和脂肪酸の研究過程においてDHAはアラキドン酸カスケードで代謝されない物質と考えられ、これまであまり重要視されてこなかった。ところが最近の科学の進歩はその常識を覆しつつある。ハーバード大学のグループはオメガ3系多価不飽和脂肪酸から新たな代謝産物 (リソルビン・プロテクチンなど) が生成されることを発見⁵⁾、しかも、これらの代謝産物が強力な抗炎症物質であることを証明した⁶⁾。最近では鳥インフルエンザの発症・重症化予防にもこの物質が重要な役割を担っていることが動物モデルで証明された⁷⁾。また、DHAは中枢神経系への作用として、アルツハイマー病患者のiPS細胞から分化させた神経細胞でアミロイドβ蛋白の集積による神経細胞死がDHA添加によって抑制されたこと⁸⁾や、加えて日本人の高齢者への介

入試験から DHA が認知症の予防や改善に良いことも報告されている⁹⁾。

このように魚油の研究が始まってわずか40年、科学の進歩は多価不飽和脂肪酸の研究に光を与え続け、魚油オメガ3系多価不飽和脂肪酸が生体の恒常性、そして健康維持に重要な役割を担っていることが続々と明らかにされて来たのである。

文 献

- 1) Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB: Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* **1**: 1143-1145, 1971
- 2) Hirai A, Hamazaki T, Terano T, et al.: Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet* **2**: 1132-1133, 1980
- 3) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al.: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* **369**: 1090-1098, 2007
- 4) Tatsuno I, Saito H, Chang KJ, et al.: Comparison of the effect

between leukotriene B4 and leukotriene B5 on the induction of interleukin 1-like activity and calcium mobilizing activity in human blood monocytes. *Agents Actions* **29**: 324-327, 1990

- 5) Serhan CN, Hong S, Gronert K, et al.: Resolvins: A family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* **196**: 1025-1037, 2002
- 6) Spite M, Norling LV, Summers L, et al.: Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature* **461**: 1287-1291, 2009
- 7) Morita M, Kuba K, Ichikawa A, et al.: The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. *Cell* **153**: 112-125, 2013
- 8) Kondo T, Asai M, Tsukita K, et al.: Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A β and differential drug responsiveness. *Cell Stem Cell* **12**: 487-496, 2013
- 9) Hashimoto M, et al: *J Aging Res Clin Practice*, 2013

(内科学講座糖尿病・代謝・内分泌学分野 (佐倉))

教授：龍野一郎