

## — 話 題 —

## 体に“良い”脂質と“悪い”脂質?

日本医科大学 学生化学・分子生物学 (分子遺伝学)

菱川 大介

近代における食の西洋化は、われわれに濃厚で豊かな食文化をもたらしてくれた一方で、肥満やそれに伴う様々な代謝性疾患の増加など、“負の効果”も同時にもたらすこととなった。西洋食に使用される多量の油脂が、健康に対して負の側面を持つことは想像に難くないが、それに加えて、研究者たちの興味はその油脂の“質”にも向けられてきた。

1930年ごろに、哺乳類は脂肪酸を生体内で新生合成できるにもかかわらず、脂肪酸欠乏食を与えたラットにおいては成長の遅延や皮膚炎などが見られ、それらが食物油に含まれる特定の脂肪酸によって速やかに改善するという研究結果が報告された<sup>1</sup>。このことから、食事由来の脂肪酸には哺乳類の成長や生体恒常性維持に必要であるが生体内で新生合成できない脂肪酸、すなわち“必須脂肪酸”が存在するという考えが生まれた。脂肪酸の種類は構成する炭素の数と分子内に存在する二重結合の数とその位置によって分類される。飽和脂肪酸および二重結合が1つの一価不飽和脂肪酸などは哺乳類が新生合成可能な非必須脂肪酸である。それに対して、構造内に複数の二重結合を有する多価不飽和脂肪酸のうち、メチル基末端から数えて最初の二重結合が6番目の炭素に存在するオメガ6脂肪酸と、3番目の炭素に存在するオメガ3脂肪酸はどちらも必須脂肪酸に分類される。

西洋食においては、輸送や取り扱いが容易な上、酸化されにくく常温では固体の、飽和脂肪酸が多く含まれる油脂が多用される。過去の研究から、飽和脂肪酸の過剰な摂取は細胞のストレス反応や炎症反応を引き起こすことが報告されている<sup>2</sup>。また、植物油に多く含まれるオメガ6脂肪酸の1種であるアラキドン酸由来の代謝物は、炎症反応を引き起こす<sup>3</sup>。したがって飽和脂肪酸やオメガ6脂肪酸の過剰な摂取が、少なくとも部分的には西洋食の負の側面に寄与していると考えられている。それに対して、エイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) などのオメガ3脂肪酸は、体に“良い”とされる脂質の1つである。西洋食には油脂が多く含まれるにもかかわらず、オメガ3脂肪酸含有量が極めて低いことが知られている<sup>4</sup>。

オメガ6脂肪酸とオメガ3脂肪酸は、どちらも必須脂肪酸である。ではなぜ、その中でもオメガ3脂肪酸が体に“良い”と考えられるようになったのであろうか?

1970年代、デンマーク領グリーンランドのイヌイットは、デンマーク人に比べて血中中性脂質が低値であり、心

血管系イベント発生のリスクが低いとする報告がなされた。イヌイットの食事に豊富に含まれるオメガ3脂肪酸がその理由であると考えられたことから、オメガ3脂肪酸の機能に注目が集まった<sup>5</sup>。オメガ6脂肪酸由来の脂質には血小板凝集能を有するものもあるため、当初はオメガ3脂肪酸の摂取により結果的に生体内のオメガ6脂肪酸量が減少するという間接的な効果があるという一因であると推察された<sup>6</sup>。その後の研究により、オメガ3脂肪酸自身が肝臓における脂質合成を抑制する機能を有しており、その結果、血中中性脂質の低下を導くことが示唆されている。そのため、オメガ3脂肪酸は高脂血症などの治療薬としても利用されている。

それ以外にも、オメガ3脂肪酸は生体において様々な役割を有している。代表的なオメガ3脂肪酸であるDHAは、脳や網膜、精巣などに豊富に存在し、脳機能や視覚機能、精子の形成や運動性獲得などに寄与することが報告されている。さらに、オメガ3脂肪酸の有する抗炎症能についても数多くの報告がある。

このように、古くからオメガ3脂肪酸が体に“良い”効果を有することが明らかにされてきた。しかしながら、その効果を発揮する機序についてはいまだに不明な点も多い。それらの持つ抗炎症効果については、オメガ3脂肪酸由来の代謝物が、特異的受容体を介して炎症を抑制するという機構が長年に渡り想定されてきたが、それら代謝物の生体での存在量がごくわずかであることなどから、近年になってその機構については見直す動きが出始めている<sup>7</sup>。

細胞に取り込まれたオメガ3脂肪酸は、主として細胞膜リン脂質、もしくはトリグリセリドなどの中性脂質に組み込まれた状態で存在している。リン脂質へのDHAの組み込みにはAGPAT3が必須であることが、この酵素を欠損したマウス (AGPAT3欠損マウス) の解析から明らかとなった<sup>8</sup>。AGPAT3欠損マウスは、中性脂質中のDHA量に関してはコントロールマウスと違いが見られなかったにもかかわらず、これらのマウスは成長とともに視覚機能を失い、オスマウスに関しては精子の形態異常により完全な不妊であった。これは、視覚機能の維持や精子の形成においては、DHAが細胞膜リン脂質に組み込まれることがその機能に必須であることを示している。

重要な点として、これらの視覚や精子形成における異常は、AGPAT3欠損マウスの方がオメガ3脂肪酸欠乏食給餌マウスよりも明らかに重度であったことが挙げられる (例として、オメガ3脂肪酸給餌マウスでは視覚機能を完全には失わない<sup>9</sup>)。これらのマウスモデルの表現型の相違点は、摂取したDHAを細胞膜に組み込めないことの方が、それらが欠乏することよりも、生体において“悪い”影響を与えることを示唆しているからである。

この原因については明らかとなっていないが、オメガ3脂肪酸の構造的特徴と関係している可能性が考えられる。オメガ3脂肪酸は、海洋プランクトンが寒い海においても

自身の細胞膜が凍結するのを防ぐため、多くの二重結合を脂肪酸に持たせ、相転移温度を下げたことで生み出されたと考えられている<sup>10</sup>。しかし一方で、二重結合は酸素による障害を受けやすく、複数の二重結合を持つオメガ3脂肪酸は、過酸化脂質になりやすいという難点もある<sup>11</sup>。したがって、AGPAT3欠損マウスでは、リン脂質に取り込まれなかったDHAが過酸化脂質となり、細胞に障害をもたらすことでより表現型を悪化させることとなった可能性がある。

酸化脂質による細胞の障害はがんや組織の線維化など様々な疾患との関連が指摘されている<sup>12</sup>。今後の研究によりAGPAT3の発現や活性の調節機構を含め、生体がDHAをリン脂質に取り込む量やタイミングをどのように調節しているのかが明らかとなれば、より“良い”脂質としてのオメガ3脂肪酸の利用法の開発が期待できると考えられる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

### 文 献

- Mukhopadhyay R: Essential fatty acids: the work of George and Mildred Burr. *J Biol Chem* 2012; 287: 35439-35441.
- Estadella D, da Penha Oller do Nascimento CM, Oyama LM, Ribeiro EB, Dâmaso AR, de Piano A: Lipotoxicity: Effects of Dietary Saturated and Transfatty Acids. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 137579.
- Shimizu T: Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49: 123-150.
- Simpoulos AP: An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients* 2016; 8: 128.
- Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM: The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2657-2661.
- Bang HO, Dyerberg J: Dietary fat and thrombosis. *Lancet* 1978; 1: 152.
- Schebb NH, Kühn H, Kahnt AS, et al: Formation, Signaling and Occurrence of Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators-What is the Evidence so far? *Front Pharmacol* 2022; 13: 838782.
- Hishikawa D, Valentine WJ, Iizuka-Hishiawa Y, Shindou H, Shimizu T: Metabolism and functions of docosahexaenoic acid-containing membrane glycerophospholipids. *FEBS Lett* 2017; 591: 2730-2744.
- Senapati S, Gragg M, Samuels IS, Parmar VM, Maeda A, Park PS: Effect of dietary docosahexaenoic acid on rhodopsin content and packing in photoreceptor cell membranes. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2018; 1860: 1403-1413.
- Holm HC, Fredricks HF, Bent SM, et al: Global ocean lipidomes show a universal relationship between temperature and lipid unsaturation. *Science* 2022; 376: 1487-1491.
- Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S: Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 360438.
- Jiang X, Stockwell BR, Conrad M: Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021; 22: 266-282.

(受付：2023年2月8日)

(受理：2023年3月1日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。