

総 説

魚油 (n 3系脂肪酸) の摂取と疾患予防

宮本 賢一, 桑波田 雅士, 瀬川 博子, 伊藤 美紀子

徳島大学医学部栄養化学講座

(平成14年9月10日受付)

(平成14年9月12日受理)

はじめに

グリーンランドに住むイヌイットでの一連の先駆的な疫学調査を発端として、魚油に特異的に豊富に含まれる n 3系脂肪酸のエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) の生理機能、特に循環器疾患の予防効果を中心とした機能の解明が急速に進展した。

FAO と WHO のデータを利用した、1961-1991年の30年間における36カ国に及ぶ地域相関研究でも、魚の摂取量と全死因、虚血性心疾患、脳卒中の死亡率との間に逆相関が観察され、魚摂取の有効性が立証されている¹⁾。

一方、これらの高度不飽和脂肪酸は非常に酸化を受けやすく、油そのものとしての酸化はいうに及ばず、体内に摂取されてからも酸化を受けて、過酸化脂質・フリーラジカルを生成しやすい性質を併せもっていることも事実である。サプリメントとしての摂取も考慮する時、その生理的有効性のみならず、多量摂取の安全性についても検討する必要がある。本稿では、n 3/n 6系脂肪酸の摂取の問題点について解説する。

EPA/DHA の構造

n 3系脂肪酸である α リノレン酸、およびエイコサペンタエン酸 (EPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) の化学構造式を図1に示す。ヒトは、n 3系脂肪酸の α リノレン酸と n 6系脂肪酸のリノール酸を体内で合成できないので、それぞれ食事から摂取する必要がある。従って、n 3系脂肪酸の EPA と DHA は食事、特に魚介類から直接摂取あるいは、 α リノレン酸から生合成される必要がある。

生体内の脂肪酸代謝変換

n 3系と n 6系脂肪酸は生体内で相互変換している。n 3系脂肪酸の α リノレン酸は、EPA を経て DHA に変換される。また、n 6系のリノール酸は、 γ リノレン酸を経てアラキドン酸に変換される。これらの代謝過程においては、n 3系と n 6系脂肪酸がお互いの代謝過程において干渉しあうことが考えられる。つまり、サプリメントのような形で片方の系列の脂肪酸を多量に摂取すると、もう一つの代謝系が抑制される。このことより、n 3系と n 6系脂肪酸は適正な比率で摂取する必要がある^{1,3)}。このため、n 6/n 3比が4となるような食事が推奨されている。

n 3系脂肪酸の生理作用

すでに n 3系脂肪酸の生理機能について多くの報告

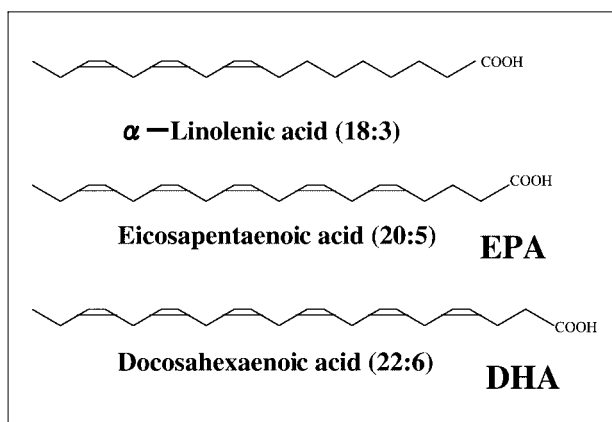


図1 n 3系脂肪酸である α リノレン酸、およびエイコサペンタエン酸 (EPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) の化学構造式
これらの脂肪酸は魚油に多く含まれている。

がなされている(表1)。EPA, DHAの摂取とその生理作用を考える上で、重要な疫学調査がある。これは、全く魚を食べない研究対象が存在したことである。この研究はオランダのZutphenで実施されたので、Zutphen Studyと呼ばれている^{4,5)}。この研究では、852人の中年男性を1960年から20年間追跡し、その間78人が冠動脈性心疾患で死亡した。魚食と死亡は逆相関し、一日平均30gの魚(週に1-2回の魚料理)を食べるだけで、全く食べない人(全体の約19%)と比較して冠動脈性心疾患による死亡が半分以下となることが明らかになった。この報告では、魚の摂取量が最も多い群で、一日に平均67gの魚から、EPAを平均0.4g摂取したと報告されている。これらの報告をもとに、世界中で行われた疫学調査を総括すると、EPAおよびDHAによる冠動脈性心疾患の予防効果が得られる最小量は、一日当たり0.45g程度と考えられる。平成10年国民栄養調査では、ほぼ倍量のEPAとDHAを、毎日の食事から摂取していることになる^{2,3)}。

n 3系脂肪酸の多量摂取による影響

魚油に含まれる高度不飽和脂肪酸には心疾患予防効果などの生理作用が明らかにされているが^{6,7)}、反対に多量摂取における問題点も指摘されている。EPA/DHAのような高度不飽和脂肪酸は、非常に酸化を受けやすく、過酸化脂質・フリーラジカルを生成しやすい(表2)。これらの脂肪酸の多量摂取が長期間に及び、過酸化脂質の生成が高レベルで維持され続けると、抗酸化剤としてのビタミンEの低下を伴って生体に障害を与えることが危惧される。

表1 n 3系脂肪酸の生理作用

1. 抗心血管系疾患
2. 抗アレルギー作用
3. 抗炎症作用
4. 抗がん作用
5. 記憶学習機能維持作用
6. 情緒安定化作用
7. 抗糖尿病作用
8. 抗皮膚炎作用
9. 体脂肪蓄積抑制作用
10. その他

血液凝固に関して

グリーンランドのイヌイットを対象にした研究では、傷口からの出血時間が長く、鼻、尿路、分娩等でも出血傾向がある^{8,9)}。また、脳卒中(脳出血)の発症率も高く、n 3系脂肪酸摂取による血小板凝集低下との関連が示唆されている。おそらく、n 3系脂肪酸として7-10g/日程度、EPAとDHAとして6-8g/日程度の摂取量で出血時間が長くなるものと考えられる。

心臓ミトコンドリア機能障害

DHAは心臓に蓄積しやすく、心筋ミトコンドリア構成リン脂質の一種であるカルジオリピン中のリノール酸と置き換わることにより、電子伝達系のチトクロームcオキシダーゼ活性を阻害し、ミトコンドリアのエネルギー産生機能が障害されることが、動物実験で報告されている^{10,11)}。

腎臓障害

魚油の豊富な飼料(21.1%魚油)を6カ月間、動物に投与すると、対照のサフラワー油群と比べて腎尿細管と腎糸球体の機能変化をもたらすことが報告されている。すなわち、たんぱく尿の発現と糸球体濾過量の低下が起こる。これらは、腎臓での長鎖n 3系脂肪酸の取り込みによるアラキドン酸代謝(プロスタノイド生成)の変

表2 n 3系脂肪酸の酸化されやすさ

Peroxidization Index (P-Index)

不飽和脂肪酸の過酸化反応速度は、二重結合に挟まれた活性メチレン基の数によって異なる

$DHA > EPA > \text{アラキドン酸} > \alpha\text{-リノレン酸} > \text{リノール酸}$

DHAやEPAを摂取することで、生体内の脂質過酸化反応を著しく亢進させる可能性がある。同時にビタミンE、ビタミンCを摂取する。

フリーラジカル病; 動脈硬化, 糖尿病, 心疾患, アルツハイマー

これらの高度不飽和脂肪酸は非常に酸化を受けやすく、油そのものとしての酸化はいうに及ばず、体内に摂取されてからも酸化を受けて、過酸化脂質・フリーラジカルを生成しやすい性質を併せもっていることも事実である。n 3系脂肪酸の過剰摂取はフリーラジカル病発症との関与も報告されている。

化と脂質過酸化との関連が示唆されている^{12,13)}。さらに、糖尿病や高血圧において、n 3系脂肪酸多量摂取により、病態が悪化するケースが報告されている¹⁴⁾。

サプリメントとしての EPA/DHA の摂取

近年、n 3系脂肪酸、特に DHA の神経系及び網膜に対する有効作用や炎症および癌細胞の増殖抑制効果等も解明されつつある(図2)。従って、魚を食べる習慣が少なく、心臓病を始めとした循環器疾患が上位を占める欧米では、これらの脂肪酸をサプリメントとして摂取し、その生理的有効性を積極的に健康の保持・増進に利用しようとする傾向がうかがえる。日本においても、DHA の「健脳効果」というようなキャッチフレーズの下に、記憶・学習能に対する作用が一般の人々の関心と呼び、いわゆる健康食品の一つとして、EPA/DHA のサプリメントは安定した市場を確保している。

EPA/DHA の摂取量 (上限値)

過去の報告を参考にすると、健康人では一日当たり長鎖 n 3系脂肪酸の総摂取量として 5 g 程度、EPA と DHA としては 4 g 程度までなら安全上特に問題はないと考えられる。また、前述したように n 6/n 3脂肪酸比は 4 が推奨されている(表3)。一方、EPA/DHA をサプリメントとして摂取する場合を考えると、国民栄養調査の結果からは、一人一日当たり EPA と DHA として 0.9 g 程度摂取しているので、この分を差し引いた量をサプリメントとしての許容上限摂取量と考えるべきであり、一日当たり 3 g 程度と考えられる¹³⁾。

おわりに

食事の中の n 6/n 3系脂肪酸のバランスが成長、発達

表3 推奨される n 6/n 3系脂肪酸比

・脂肪摂取に関して
1) 脂肪酸摂取比率 n 6/n 3比: 4/1 が適正 (現状は 4/1。即ち、全く良好。)
2) DHA や EPA アレルギー改善作用 アレルギー性の人では、n 6/n 3比: 3/1 or 2/1 とする

および心疾患や慢性疾患の予防に重要であることが知られている。その適切な摂取比は、国際委員会等で公表されている。とくに、欧米では、食事の中の n 6系脂肪酸の摂取を制限し、n 3系脂肪酸の摂取を増やすよう勧告している。しかしながら、とくに n 3系脂肪酸は酸化を受けやすく、過酸化脂質やフリーラジカルを生成しやすい。よって、許容量を考える場合には、n 3系脂肪酸(エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸)の薬理学的作用も考慮する必要がある。

文 献

- 1) Zang, J., Sasaki, S., Amano, K., Kesteloot, H.: Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: An ecological study. *Prevent. Med.*, 28 : 520-529, 1999
- 2) 平原文子: 日本人の食事脂質の質と量の年次変化. *脂質栄養学* 4 : 73-82, 1995
- 3) Sugano, M., and Hirahara, F.: Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Japan. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71(Suppl.): 189S-196S, 2000
- 4) Kromhout, D., Bosschieter, E. B. and Coulander, C. L.: The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 312 : 1205-1209, 1985
- 5) Exler, J. and Weihrauch, J. L.: Comprehensive evaluation of fatty acids in foods. *J. Am. Diet. Assoc.*, 69 : 234-248, 1976
- 6) Simopoulos, A.P.: Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 70 : 560-569, 1999
- 7) Dewailly, E.E., Blanchet, C., Gingras, S., Lemieux, S., *et al.*: Relations between n-3 fatty acid status and cardiovascular disease risk factors among Quebecers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 74 : 603-611, 2001
- 8) Bang, H. O., Dyerberg, J. and Hjorne, N.: The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta. Med. Scand.*, 200 : 69-73, 1976
- 9) Dyerberg, J., Bang, H.O. and Hjorne, N.: Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am. J. Clin. Nutr.*, 28 : 958-966, 1975
- 10) Bang, H.O. and Dyerberg, J.: Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N. Engl. J.*

- Med., 313 : 822-823, 1985
- 11) Yamaoka, S., Urade, R. and Kito, M. : Mitochondrial function in rats is affected by modification of membrane phospholipids with dietary sardine oil. *J. Nutr.*, 118 : 290-296, 1988
- 12) Logan, J. L., Michael, U. F. and Benson, B. : Dietary fish oil interferes with renal arachidonic acid metabolism in rats : correlation with renal physiology. *Metabolism* 41 : 382-389, 1992
- 13) Wickwire, K., Kras, K., Gunnett, C., Hartle, D., et al. : Menhaden oil feeding increases potential for renal free radical production in BHE/cdb rats. *Pros. Soc. Exp. Biol. Med.*, 209 : 397-402, 1995
- 14) Berdanier, C.D. : ω -3 Fatty acids : a panacea? *Nutr. Today* 29 : 28-32, 1994

Roles of fish oil (n-3 fatty acids) in health and chronic disease

Ken-ichi Miyamoto, Masashi Kuwahata, Hiroko Segawa, and Mikiko Ito

Nutritional Science, Department of Nutrition, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

A balance n-6/n-3 ratio in the diet is essential for normal growth and development and should lead to decrease in cardiovascular disease and other chronic disease. An adequate intake has been estimated for n-6 and n-3 essential fatty acids by an international scientific working group. For Western Societies, it will be necessary to decrease the intake of n-6 fatty acids and increase the intake of n-3 fatty acids. However, they are highly unsaturated and therefore more sensitive to oxidation damage. Nutritional recommendations for disease prevention should take into account the pharmacological properties of n-3 fatty acids (eicosapentaenoic acid, EPA and docosahexaenoic acid, DHA).

Key words : fish oil, oxidation, fatty acid, EPA, DHA