

第34回麻布環境科学研究会 一般演題6

Δ6 不飽和化酵素欠損マウスのアラキドン酸と ドコサヘキサエン酸の相互作用

○畑中 えりさ¹, 原馬 明子², 安田 秀美³, 渡邊 淳乃介²,
小西 良子^{1,2}, 中村 学⁴, Norman Salem Jr⁵, 守口 徹²

¹麻布大学大学院環境保健学研究科, ²麻布大学生命・環境科学部,
³麻布大学大学院獣医学研究科, ⁴イリノイ大学食品栄養学部,
⁵DSM Nutritional Products, USA

【緒言】脂肪酸中の多価不飽和脂肪酸は、n-6系脂肪酸とn-3系脂肪酸に分類される。これらの脂肪酸は、生体内で合成することが出来ないため、必須脂肪酸と呼ばれており、食事等から摂取しなければならない。n-6系脂肪酸であるリノール酸(LA, 18:2n-6)は、ほとんどの動植物性油に含まれ、その代謝物であるアラキドン酸(ARA, 20:4n-6)も、主に肉類に含まれるため、現代の食生活で不足することはないと考えられている。また、ARAは乳児期の脳の成長や発達、機能維持に重要な脂肪酸であると言われており、母乳中にも多く含まれている。欧米ではすでに母乳中のARAと同程度の量を乳児用粉ミルクに添加することが、一般的となっており、日本でも添加が推奨されている。

一方、n-3系脂肪酸であるα-リノレン酸(ALA, 18:3n-3)はエゴマや亜麻仁油の限られた植物油に含まれ、その代謝物であるエイコサペンタエン酸(EPA, 20:5n-3)、ドコサヘキサエン酸(DHA, 22:6n-3)は、オキアミ油や魚油に多く含まれている。これらn-3系脂肪酸は、学習能を含む脳機能の向上や、動脈硬化、心筋梗塞、脳梗塞、うつを予防する効果があることが報告されている。特にDHAは、血液脳関門を通過し、脳内に運ばれて機能性維持のために利用されると言われており、ARAと同様に乳児用粉ミルクに添加されるようになった。

しかし、近年、食の欧米化による魚食離れが進んで

いるため、このn-3系脂肪酸の摂取量が低下するとともに、肉類に多く含まれるn-6系脂肪酸の摂取量が増加している。このため、n-3系脂肪酸の欠乏によるみられる脳機能の低下や、集中力の低下、視力障害など、生体の機能低下が懸念され、社会問題になりつつある。

これら一連の現象は、n-6系ならびにn-3系脂肪酸のバランスの崩れによって生じていると考えられているが、両系列ともに生体内で一様に代謝されるために、主要因となる脂肪酸や個々の脂肪酸の役割は、現在も明確となっていない。その解決のために、両系列の脂肪酸の代謝酵素であるΔ6不飽和化酵素(D6D)欠損マウス(D6D KOマウス)が開発された。D6D KOマウスはLA, ALAを与えてもD6Dで代謝されないために下流のARAやEPAを産生することができず、

また、ARAやEPAを与えてもDPAn-6やDHAに変換することができないため、特定の脂肪酸を加えることで、その脂肪酸の作用を検討することができる。

本研究では、このD6D KO新生仔マウスを用いて、LA, ALAのみを含む人工乳を基本として、授乳期の身体・脳機能の成長発達に必須とされるARAとDHAを加えて、人工哺育し、それぞれの脂肪酸の役割とその相互作用について検討した。

【方法】D6D欠損(KO)と正常(WT)の新生雄性マウスを誕生後48時間以内に母獣から引き離し、午前

8:00 から 3 時間おきに 1 日 5 回, 3 週齢まで人工哺育を行った。人工乳は, リノール酸, α -リノレン酸のみを含む人工乳 (Cont) と, Cont 人工乳に 0.2% ARA もしくは 0.2% DHA, または両方をそれぞれ添加した計 4 種類を調製した。離乳後は, 人工乳と同量の各脂肪酸を添加した精製飼料を自由摂取させた。体重推移を観察しながら, 9 週齢時に自発運動量の測定, 高架式十字迷路試験, 運動協調性試験を実施して行動学的評価を行った後に, 脳の視床下部, 海馬, 線条体, 皮質, 小脳を部位分け採取し, 各部位の脂肪酸組成とモノアミン類の測定を行った。

【結果】 KO, WT マウスともに 2 週齢までは同様の体重増加を示したが, それ以降, WT-Cont 群の体重上昇に対して, KO-Cont 群は, 著しい体重上昇の抑制が観察され, 週齢が進むにつれその差は顕著となった。また, KO-DHA 群は, 6 週齢までは, WT-Cont と著差はなかったが, それ以降, 徐々に体重の上昇量が低下した。一方, KO-ARA 群と KO-ARA+DHA 群は, WT とほぼ同等の体重増加を示した。行動試験では, KO-Cont 群と KO-DHA 群の自発運動量は, WT と比べて低値を示したのに対して, KO-ARA 群は明

らかに上昇していた。運動協調性試験では, KO-Cont 群と KO-ARA 群に運動機能の低下が観察されたが, KO-DHA 群と KO-ARA+DHA 群では, 歩行時間が延長し, WT レベルまで回復した。高架式十字迷路試験でのオープンアームへの侵入回数や滞在時間は, KO-ARA 群で高く, KO-DHA 群と KO-Cont 群は低値を示した。小脳の脂肪酸分析では, KO-Cont 群では, LA は, 代謝されないまま蓄積して高値を示し, ARA と DHA は著しく低下していた。KO-ARA 群では, ARA の過剰な蓄積と DHA の減少が観察された。一方, KO-DHA 群と KO-ARA+DHA 群の DHA の割合は, WT レベルまで回復していた。

【考察】 授乳期での ARA と DHA の摂取は, 共に身体形成を促進するがその効果は, ARA の方が高かった。しかし, ARA は, 脳内脂肪酸組成のバランスを崩し, n-3 系脂肪酸欠乏を亢進させて, 運動協調性を低下させたが, DHA 添加により, それを緩和することもわかった。これらのことから, 心身の形成・発達に ARA や DHA は有効であるが, 両方のバランスが重要となることが示唆された。