

ミニレビュー

[Nippon Nōgeikagaku Kaishi Vol. 69, No. 5, pp. 583~585, 1995]

栄養による脳機能の活性化—DHA†

奥山 治 美

(名古屋市立大学薬学部)

高等動物の必須脂肪酸はリノール酸 ($\omega 6$) と α -リノレン酸 ($\omega 3$) とである。前者は成長、生殖生理の維持などに必須であり、後者は脳神経の機能を保つ上で必須である⁽¹⁾。 α -リノレン酸は体内でエイコサペンタエン酸 (EPA) をへてドコサヘキサエン酸 (DHA) に変換される。この DHA は脳神経、網膜などに高濃度に存在し、比較的、一定に保たれる。しかし、長期に α -リノレン酸欠乏状態にすると、これらの組織の DHA が減少し、生理的には大きな変化を生じることがわかった。

1. α -リノレン酸欠乏—DHA 低下と脳神経機能

α -リノレン酸欠乏にしても出生、仔の成長などは正常である。ところが、行動パターンに差がみつかった。 α -リノレン酸欠乏—DHA 低下群は明度識別型学習能試験で、「簡単なこと (餌付け) は早く覚えるが、明暗の条件を識別する能力 (学習能) に劣り、餌のでない条件でもレバーをよく押す」という行動パターンであった⁽²⁾。餌が出ないときにレバーを押さなくさせる指令は、サルなどでは連合野から発せられるが、DHA 低下ラットではこの働きが不十分なのかもしれない。

α -リノレン酸エチルや DHA でも学習能を高く保つことができるので、この性質は $\omega 3$ 系脂肪酸に共通であると考えられる。なお、 $\omega 3$ 欠乏による学習能の低下は可逆的であり、離乳期まで $\omega 3$ 欠乏にしておいても離乳後に補給すれば、脳の DHA も学習能も回復した。他の研究室でもこの可逆性を証明している⁽³⁾。これらの結果は、「離乳期までの脳神経の発達に、 $\omega 3$ 系脂肪酸は必ずしも必須ではない」ことを示している。

$\omega 3$ 欠乏による学習能低下は他の型の学習能試験でも証明されており、また不安誘発が増えること、薬物感

受性にも差がでることなどもわかった⁽⁴⁾ (表 1) (他の研究者の文献は他稿⁽⁵⁾にまとめた)。

アレルギー患者にみられる「集中力欠如—多動」の行動パターンが、当初は砂糖や食品添加物の摂取増によると考えられたが、その因果関係は証明できなかった⁽⁶⁾。紅花油群ラットではアレルギー反応性が亢進しており、行動パターンが「集中力欠如—多動」に類似していることから、食物の低い $\omega 3/\omega 6$ 比がその一因である可能性を指摘できる (図 1)。

2. DHA が行動パターンに影響を及ぼす生化学的基盤

食餌性 $\omega 3/\omega 6$ 比に応じて活性が変わる酵素はいくつか報告されている。肝臓や心臓では魚油補給でペルオキシゾーム誘導がみられ、 β -酸化系酵素の活性が上がる。脳でも Na, K-ATPase や 5'-ヌクレオチダーゼ等について大きな変動が報告されている。しかし、上述の紫蘇油群と紅花油群の間でみられた行動パターンの差は、脳のこれらの酵素活性の有意な差を伴っていなかった。ただし、Na, K-ATPase アイソザイムの組成変化を伴っている可能性が提案されており⁽⁷⁾、今後の課題となっている。

一方、DHA 減少によりシナプス小胞密度が低下すること、網膜ファゴソームのサイズ分布が小さくなることが顕微鏡的につかまっている。また、イノシトールリン脂質の代謝回転の差もありそうである。他に、膜流動性変化やグルタミン酸受容体の変化も示唆されているが、細胞レベルの実験が *in vivo* に対応するか否かの問題が残っている。「 α -リノレン酸欠乏—脳神経の DHA 低下—行動パターン変化」の相関について、前段階の相関の生化学的基盤は明確であるが、後段階についてはまだほとんどわかっていないといえる。

3. 人に当てはまるか?

DHA 低下による学習能低下が動物実験で明確になりヒト未熟児でも類似の観察が数報だされている。しか

† Nutritional Regulation of Brain Functions-Docosahexaenoic acid

Harumi OKUYAMA (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University)

表 1 α -リノレン酸欠乏-DHA 低下ネズミの行動パターン

紅花油はリノール酸が多く、 α -リノレン酸は微量、紫蘇油はリノール酸が少なく α -リノレン酸が多い。紅花群の脳神経、網膜の DHA は半減している (DHA 低下ネズミ)。

試験方法	行動の特徴
明度識別型学習能試験 (オペラント型)	餌を取るためのレバー押しは早く覚えるが、餌をもらえないときのレバー押し (誤反応) が多く、学習能が低い、記憶も悪い
水迷路学習能試験	学習能 (場の認識能) が低い
高架式十字迷路試験	不安誘発が多く、情動性が低い
網膜反射能	低下
バルビタール麻酔	かかり易い
その他	多飲症*, アレルギー過敏症 (行動変化を伴う?)

* 多飲症はサルのみで報告されている。

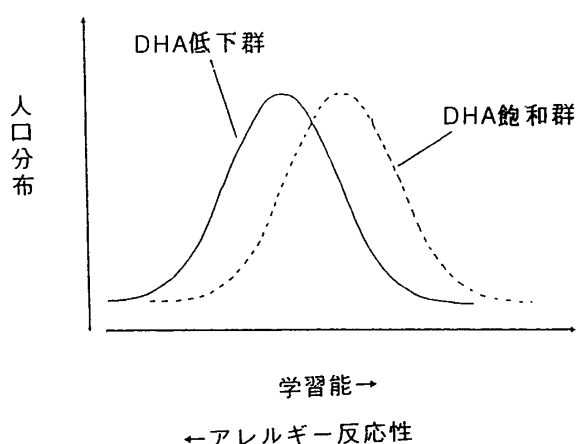


図 1 エスキモー人は天才ばかりか?

脳神経の DHA 量はある点で飽和する。しかし、一定量以下では、学習能にも用量依存性が認められる (ネズミ)。主として素質や環境因子などできまるヒトの学習能の人口分布も、DHA 低下群と飽和群との間に差が生じ得ると考える。身体のアレルギー反応性も同様に、遺伝因子と環境因子 (食物の $\omega 3/\omega 6$ 比を含む) の両要因が関与していると理解される。

し、ヒトの学習能を正確に測るのは困難であり、動物実験の結果をそのままヒトにあてはめた議論には、当然、批判がでる。ところが、サルやヒト乳児の視力は比較的客観的に測ることができる。動く物体を追って目を動かす習性を利用して視力を測る。その結果、ネズミで証明された「DHA 低下が網膜反射能を低下させる」、という結論がサルやヒトでの視力の低下として証明されたのである (文献は総説⁽⁵⁾参照)。脳神経機能における必須脂肪酸のはたらきという面では、ヒトもネズミも共通であると考えられる。

もう一つの批判は、「EPA, DHA の摂取が多いエスキモー人は天才ばかりか?」という類のものである。ヒトはヘテロであり、遺伝的因子や環境、動機などで決

まる学習能には、ある分布が考えられる (図 1)。ヒト集団を群分けした場合、DHA 低下群と DHA 飽和群の間には学習能に差が生じる、と考えてもおかしくない。

4. 老人性痴呆症への有効性—過酸化脂質との関連

老人性痴呆症の過半数は循環系障害である。 $\omega 3$ 系列は効力の差はあるものの、いずれも血栓と脳出血を抑えることが証明されたので、これらは長期的に痴呆症の予防に有効であると考えられる。また高 α -リノレン酸紫蘇油は、老齡ネズミの記憶力、学習能を高く保つこともできるし、寿命も長くなるので、老化防止に有効である⁽⁸⁾。

さて、DHA は空気中では酸化しやすく、「DHA の過剰摂取が組織の過酸化脂質を上げ、連鎖反動的にフリーラジカルを増やして老化、ガン化、動脈硬化を促進する」という説がある。しかし、生体内では空気中のような過酸化の連鎖反応は起こらず、むしろ $\omega 3$ 型脂肪酸がフリーラジカルをトラップし、その傷害を防御していると考えられる。動物丸ごとの実験では、 $\omega 3$ 系列を長期に比較的多量に投与する方が、ガン化や老化、動脈硬化を防ぐことが証明されている⁽⁹⁾。

5. 現在の食環境における DHA の必要性

過去 40 年にわたってリノール酸の摂取量が 3 倍に増えた。家畜の食物連鎖の変化もその一因である (図 2)。そして若年層の「魚離れ、野菜嫌い」がすすみ、血漿脂肪酸の $\omega 3/\omega 6$ 比が極端に低いグループが存在する (図 3)。このグループは動物実験と対比させると、脳神経、網膜機能でも $\omega 3$ 欠乏状態に陥っている可能性がある。

一方、リノール酸の血漿コレステロール低下作用は一過性であり、長期的にはむしろそれを上げることが、動物でもヒトでも明らかとなった。そして、リノール

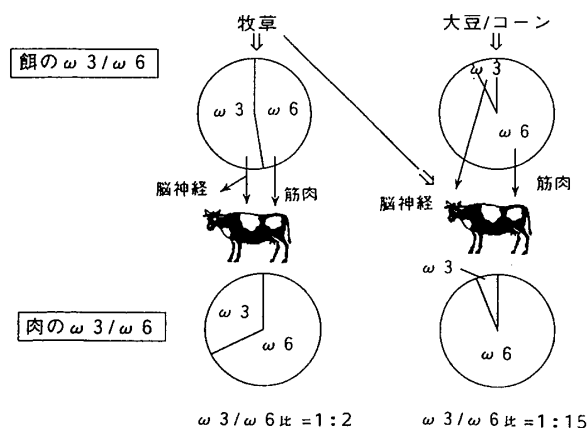


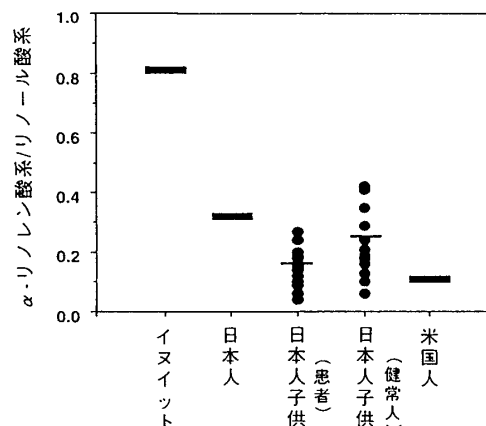
図2 家畜とヒトの食物連鎖

牧草中の少量の油と濃厚飼料中の多量の油に含まれる α -リノレン酸は、主として家畜の脳神経に集まり、筋肉部への移行は少ない。近年の餌の変化による畜産製品の $\omega 3/\omega 6$ 比の変化は驚くほど大きい。ヒトは魚介類、野菜類から $\omega 3$ 系脂肪酸を摂取できる。

酸取りすぎがガン、アレルギー、心筋梗塞、脳卒中など、実に多くの疾患を増やすことも明らかになった。脳血管傷害を予防する上でも、 $\omega 3$ 系列の摂取増加とリノール酸の摂取減少が望まれる。

この半世紀の間に人類は初めて、リノール酸を多量に摂取するという経験をした。このような食環境にあるからこそ、DHAを始め $\omega 3$ 系列は栄養学的に非常に重要な意味を持つといえる。 $\omega 3$ 系脂肪酸と行動パターンの関わりは、若年層で魚離れがかなり進行しているわが国の次世紀を展望するとき、社会医学的にも見過ごすことのできない重要な課題であると考ええる。

- (1) 奥山治美, 山田和代: 日本農芸化学会誌, **61**: 705—707 (1987).
- (2) N. Yamamoto, M. Saitoh, A. Moriuchi, M. Nomura & H. Okuyama: *J. Lipid Res.*, **28**, 144—151 (1987).
- (3) K. Fujimoto, T. Kanno, H. Koga, M.

図3 血中の中性脂肪の α -リノレン酸($\omega 3$)系列/リノール酸($\omega 6$)系列の比

血中の中性脂肪の脂肪酸は食物の脂肪酸をよく反映する。日本人の $\omega 3/\omega 6$ 比はイヌイット(エスキモー人)と米国人の間にある。アトピー患者の子供(小中学生)は健康人よりこの $\omega 3/\omega 6$ 比が低い。

Onodera & K. Maruyama: Fifth Scientific Meeting for Research on Polyunsaturated Fatty Acids (Tokyo), p 45—47, (1992).

- (4) Y. Nakashima, S. Yuasa, Y. Hukamizu, H. Okuyama, T. Ohhara, T. Kameyama & T. Nabeshima: *J. Lipid Res.*, **34**, 239—247 (1993).
- (5) 奥山治美: 現代医療, **26**, 789—802 (1994).
- (6) R.B. Kanarek, R. Marsk-Kaufman 著, 高橋久仁子, 高橋勇二訳: 栄養と行動—新たな展望—, アイビーシー (1994).
- (7) A. Gerbi, M. Zerouga, M. Debray, G. Durand, C. Chanez & J.M. Bourre: *Biochim. Biophys. Acta.*, **1165**, 291—298 (1993).
- (8) N. Yamamoto, Y. Okaniwa, S. Mori, M. Nomura & H. Okuyama: *J. Gerontol.*, **46**, B 17—22 (1991).
- (9) 奥山治美, 小林哲幸: 治療学, **26**, 563—567 (1992).