

DHA 結合型リン脂質 (PC) の研究開発

(日油株式会社食品研究所) 大久保 剛

2012年に消費者庁は食品の機能性評価モデル事業において、n-3系脂肪酸に対して「心血管疾患リスクの低減」「血中中性脂肪低減作用」「関節リウマチ症状緩和」の各項目で最高のA評価（機能性について明確で十分な根拠がある）をつけた。また、研究面でも脂質メディエーターの分野において、魚油に多く含まれる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n-3系脂肪酸から生成され、抗炎症作用を有する活性代謝物(レゾルビン, プロテクチン)¹⁾について、高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー(LC-MS/MS)を用いた脂肪酸代謝物の包括的メタボローム解析システムによってその生理機能が解明されつつある²⁾。このようにまだまだn-3系脂肪酸には興味深い事柄がたくさんある。

セルフメディケーションの重要性

1965年当時の日本は、現役世代(20~64歳)が約9人で1人の高齢者(65歳以上)を支えていた。しかし、出生数の減少により、2012年では、高齢者1人を現役世代3人弱で支える状況になっている。今後、さらに支え手の減少は続き、2050年には、高齢者1人をほぼ1人の現役世代が支えて行かなくてはならない社会の到来が見込まれている。このため日本では、先進諸国においてかつて例を見ない超高齢化社会を経験することが予想される。このような社会では、当然医療費の問題やQOLの問題が深刻化して来る。

このためWHOが定義するセルフメディケーションの概念「自分自身の健康に責任を持ち、軽度な身体の不調は自分で手当てすること」が重要になってくる。そこで、我々は、エビデンスのしっかりしている食品でセルフメディケーションに貢献できないかと考えている。特にn-3系脂肪酸であるDHAは前述の通り、いろいろな機能性研究が行われているため一つの重要な食品素材と考えられる。



図1. DHA 結合型PC充填カプセルの外観

DHA 結合型PCとは？

一口にDHAといっても実際にはさまざまなエステル体として存在している。世間で知られているDHAは魚油に含まれているものを指し、トリグリセライド(TG)型である。我々が研究開発を進めて来たDHAは、これとは異なりリン脂質、特にホスファチジルコリン(PC)に結合したものである。一般にPCを豊富に含有しているレシチンの起源は、大豆(約25%がPC)もしくは卵黄(約70%がPC)が主である。大豆レシチンは、DHAを含有していないが、卵黄レシチン(Egg-PC)は、DHAを数%含有している。しかし、その大半はホスファチジルエタノールアミンに局在し、PCにはほとんど含まれていない。このため、PCの立体特異性番号sn-2位にDHAが結合したDHA結合型PCは、サケ、マスなどの魚卵に含有されているユニークな脂質といえる。

DHA 結合型PCの機能性について(1)

DHA結合型PCは一般の魚油に含有されているTG型と比較して優れた機能性を有していることが、いくつかの実験で実証されている。

特に機能性を発揮するのは中枢においてであり、リン脂質の形態をとることでDHAが血液脳関門を通過することが知られている³⁾。このため、動物実験においてDHA結合型PCを腹腔内投与すると、DHA高含有TG



およびDHAエチルエステルを投与した場合と比較して、被試験動物の弁別率の向上が有意に認められ、DHA結合型PCが認知機能に何らかの影響を与えていることが示唆された⁴⁾。

また、DHAはアラキドン酸から産生されるPGE2（プロスタグランジンE2）、LTB4（ロイコトリエンB4）の産生抑制を介して、TNF- α とIL-1 β といった炎症性サイトカインの生成を抑制する機序が提唱されている。しかし、同じDHAでも分子種の差異による抗炎症効果の度合いを2,4-ジニトロ-1-フルオロベンゼンで惹起されたマウスの耳介腫脹の程度によって検証した結果、DHA結合型PCはDHA高含有TGよりも炎症を強く抑制した⁵⁾。このことは、DHAでもTG型に比べてPC型の方が強い抗アレルギー効果を発揮することを示している。

PC型とTG型など同一の脂肪酸でも組込まれる分子構造によって、生理機能に及ぼす影響が異なることを示唆した。

さらに、セルフメディケーションの観点から、抗メタボリックシンドロームに関わる生理機能に関して佐賀大・柳田晃良教授（現西九州大学教授）と以下の研究を行った。

Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットは、コレシストキニン（食欲制御ホルモン）の受容体欠損によって過食を引き起こし、2型糖尿病を発症するモデル動物である。このモデル動物に対して、AIN-76組成に準拠した配合飼料に2%のイクラ抽出油を配合した群(DHA結合型PC群)とEgg-PCを2%配合した群(コントロール群)とで実験を行った。馴化した5週齢OLETFラット(♂)を試験食で4週間飼育した。実験終了後、屠殺し、血液、肝臓、脂肪組織を摘出して分析に供した。

4週間の飼育における体重および飼料の摂取量について、群間に差は認められなかった。しかし、コントロール群に対して、内臓脂肪はDHA結合型PC摂取により有意に減少し、血清TG濃度は43%の低下傾向を示した。また、DHA結合型PC群は血糖値を有意に減少させた。さらに、糖代謝および脂質代謝の恒常性の維持に重要な役割を果たしているアディポサイトカインの1つであるアディポネクチンの血清濃度を有意に高めた⁶⁾。これらのことから、DHA結合型PCを継続的に摂取することは脂質代謝を亢進し、肝臓での脂肪蓄積を抑制し、血中の中性脂質を減少させる可能性が示唆された。

DHA結合型PCの機能性について(2)

QOL改善の観点から、DHA結合型PC摂取による睡眠への影響について、ヒトでの研究を足利工業大学・小林敏孝教授と実施した。

健康な成人男性9名(38.9 \pm 11.5歳)に、DHA結合型PCを含有している魚卵油(イクラ抽出油)をカプセルで1日1000mg、3か月間経口摂取させた。試験期間中は週1回の頻度で12週間にわたりポリソムノグラフ(PSG)による睡眠記録を取った。PSGは、睡眠中の脳波、眼球運動など複数の情報を得ることで被験者の睡眠ステージを判定することができるシステムである。試験開始前に3夜連続でPSGによる睡眠記録を取り、その第3夜を被験者の標準的な睡眠状態である基準夜(BLN)とした。全被験者のうち4名に対して、3か月以上のwash out期間経過後、再び3夜連続でPSGによる睡眠記録を取った。レム睡眠は国際睡眠段階判定法(R&Kマニュアル)に準じて、PSGの睡眠記録から目視で判定した(本研究は、インフォームドコンセントを実施し、ヘルシンキ宣言に基づいて行われた)。

レム睡眠量は、一晩に出現するレム睡眠の総出現時間(SREMP)と睡眠時間中のレム睡眠の相対値(%SREMP)で評価した。全被験者中7名で%SREMPがBLNに比べて徐々に増加傾向を示し、特に3か月目で他の期間に比べて有意な増加を示した。さらに、wash out期間後の%SREMPでは測定した4名全員がBLNの値に戻っていた(図2)。

以上の結果から、レム睡眠へ影響が現れるまでにかなり長い潜時はあるものの、イクラ抽出油はレム睡眠を増加させ、その増加量は無制限ではなく生理的な正常な範

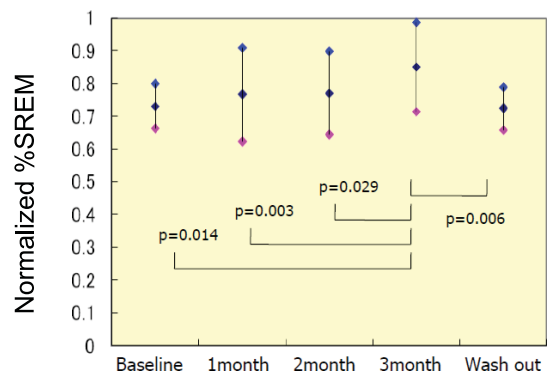


図2. DHA結合型PCの継続的摂取によるレム睡眠への影響



囲内（30%前後）にあることが観察された⁷⁾。つまり、DHA結合型PCに富むイクラ抽出油はヒトにおいてレム睡眠の調節作用をもつことが示唆された。

睡眠が不足することで、日中の過度な眠気を催したり、体調不良を感じたりする。特に高齢者では不眠傾向が顕著である。このため、睡眠の質を高めることは昼間の生活の質を高めることと密接に関係する。現在の日本人の約4, 5人に1人が何らかの睡眠問題を抱えており、日本人の20人に1人、65歳以上では8人に1人が睡眠薬を必要としている。食によるQOL改善の切り口は多様であるが、我々が研究を進めてきた、DHA結合型PCの継続的な摂取も、睡眠の質を高めるという一つの切り口として社会貢献できる可能性を示唆している。

今後もリン脂質研究を推進し、セルフメディケーショ

ンの観点から食を通した高齢者の健康維持・増進を図りたいと思っている。

文 献

- 1) Schwab, J. M. *et al.*: *Nature*, **447**, 869 (2007).
- 2) 田口 良：戦略的創造研究推進事業 CREST 研究領域「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御基盤技術」研究課題「脂質メタボロームのための基盤技術の構築とその適用」研究終了報告書 (2011).
- 3) Thies, F. *et al.*: *J. Am. J. Physiol.*, **267**(5 Pt 2), R1273 (1994).
- 4) 特許3467794号 「学習能向上剤」
- 5) 田中幸久他：油化学, **49**(1), 75 (2000).
- 6) Shirouchi, B. *et al.*: *J Agric Food Chem.*, **55**(17), 7170 (2007).
- 7) 大久保剛他：日本睡眠環境学会雑誌, **8**(1), 9 (2011).