

代表的なPUFA(リノール酸とアラキドン酸)の構造式を図1に示した。通常、カルボキシル炭素から10番目のところで2つに折り示される場合が多い。カルボキシル基をもつ側は α 側鎖またはカルボキシル側鎖、メチル基は ω 側鎖またはアルキル側鎖とよばれている。 ω 側のメチル基から数えて3番目に二重結合があるものが $\omega-3$ (IUPACによりn-表示法が推奨されているため、最近n-3と示される場合が多いので、以後n-で示す)、6番目に二重結合のあるものがn-6PUFAである。図1のLA, AAともにメチル基から6番目に二重結合があるのでn-6のPUFAである。PUFAの生合成については、アセチルCoA

から生合成された飽和脂肪酸から酸素添加反応により不飽和化される⁹⁾。例えば、図2のようにC₁₈の飽和脂肪酸(ステアリン酸)は酸素添加反応によりn-9に二重結合をもつオレイン酸(C_{18:1})に変換される。原則として、動物細胞は既存の二重結合よりカルボキシル基側に不飽和化することができるが、メチル基側に不飽和化できない。このため、動物細胞ではリノール酸(C_{18:2}, n-6), α -リノレン酸(C_{18:3}, n-3)を生合成することができないが植物細胞ではメチル基側への不飽和化が可能である。動物がこれらPUFAを必須脂肪酸として主に植物から取り入れなければならない所以はここにある。

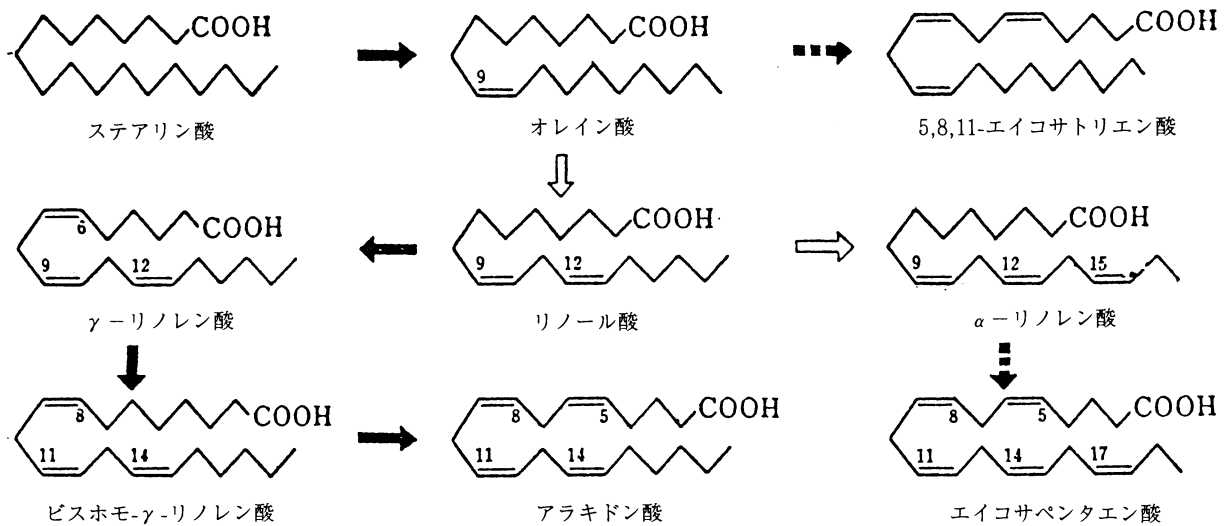


図2 PUFAの生合成⁹⁾
 → 動物で可能な生合成系 ⇨ 植物で可能な生合成系

魚介類に含まれている脂肪酸の名称と炭素数、エン数、融点を表1に示した。飽和脂肪酸は融点が高く室温で固体であるのに比し、不飽和脂肪酸はエン数が増すにつれ融点が下がり冷蔵庫内においても液体のものがほとんどである。魚介類の脂肪を構成しているPUFAのなかでもEPA(C_{20:5})やドコサヘキサ酸(DHA, C_{22:6})などエン数の多いPUFAの占める割合が哺乳動物に比べ顕著に高い理由は、様々な水温で魚の体脂肪が固まることのないように調節されているものと考えられている。

Hazel一派は5℃, 20℃で飼育されたニジマスの脂肪酸の変化を調べ、興味深い結果を得ている。5℃飼育された魚の肝臓の全てのリン脂質に飽和脂肪酸の減少、PUFAの増加が認められ⁶⁾、魚のホスホリパーゼA₂(リン脂質からの脂肪酸遊離を司る酵素)に温度補償能が備わっている⁷⁾というものであった。この結果に基づき彼らは、魚では酵素の働きによりそれぞれの環境温度に適応した脂肪酸のリン脂質への変換が行われていることを示唆した。変温動物の脂質代謝機構は長年の変遷を経て必然的に獲得された精巧な生命維持機構の一つと考えられよう。

2. n-3 PUFAの栄養学的意義

近年、n-3 PUFAがもてはやされるようになったきっかけは冒頭で述べた人の疫学調査であるが、n-3 PUFAは多くの動物にとって重要な脂肪酸である。特に魚にとっては必須脂肪酸である。タイ(*Pagrus major*)⁸⁾、コレゴヌス(*Coregonus*

Lavaratus maraena)⁹⁾、ソウギヨ(*Ctenopharyngodon idella*)¹⁰⁾シマアジ(*Pseudocaranx dentex*)¹¹⁾、Longirostris delicatissimus¹²⁾の稚魚の生育にn-3 PUFAを欠くことはできない。なかでもDHA(C_{20:6})のほうがEPA(C_{20:5})より勝っているという。ヤマネ(*On-corhynchus masou*)の必須脂肪酸としての効率は α -リノレン酸(C_{18:3})のほうがDHA, EPAより優っていたという¹³⁾。

魚ではn-3 PUFAが欠乏すると致死率が増し、n-7, n-9のPUFA含量が増加することが知られている¹⁴⁾。これらn-7, n-9のPUFAには発育阻止作用があり、異常脂肪酸とみなされている⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁵⁾。最近、C_{22:1}(n-9)のラットへの過剰な摂取が心筋に脂質蓄積をもたらしたとの報告もあり、脂肪酸の栄養学的価値に疑問がなげかけられている¹⁶⁾。n-6 PUFAに関しては、コレゴヌス(*Coregonus lavaratus maraena*)の発育には効果が認められていない¹⁵⁾がコイ(*Cyprinus carpio*)やティラピア(*Tilapia mossambica*)のような淡水魚では必須脂肪酸にあげられている¹⁰⁾。PUFAの栄養学的価値は二重結合の位置により異なっているものと考えられる。

ヒトには α -リノレン酸(LNA)からEPA, DHAをつくる系が存在するため(図2)EPA, DHAは必須脂肪酸としてあげられていないが、脳や網膜にn-3系列のPUFA(特にDHA)が多く含まれておりn-3 PUFAの欠乏により学習能

表1 魚介類に含まれている主な脂肪酸

炭素数:エン数	組 織 名	慣用名(和名)	融点(°C)
10:1	Decanoic acid	カプリン酸	
14:0	Tetradecanoic acid	ミリスチン酸	55
16:0	Hexadecanoic acid	パルミチン酸	63
16:1(n-7)	9-Hexadecenoic acid	パルミトレイン酸	
18:0	Octadecanoic acid	ステアリン酸	70
18:1(n-7)	11-Octadecenoic acid	シス-バクセン酸	44
18:1(n-9)	9-Octadecenoic acid	オレイン酸	13
18:2(n-6)	9,12-Octadecadienoic acid	リノール酸	-5
18:3(n-3)	9,12,15-Octadecatrienoic acid	α-リノレン酸	-10
18:4(n-3)	Octadecatetraenoic acid	オクタデカテトラエン酸	
20:1(n-9)	11-Icosenoic acid	ゴンドウ酸	
20:3(n-6)	8,11,14-Icosatrienoic acid	ジホモ-γ-リノレン酸	
20:4(n-6)	5,8,11,14-Icosatetraenoic acid	アラキドン酸	-50
20:5(n-3)	5,8,11,14,17-Icosapentaenoic acid	イコサペンタエン酸*	
22:0	Docosanoic acid	ベヘン酸	80
22:1(n-9)	13-Docosenoic acid	エルカ酸	34
22:5(n-3)	7,10,13,16,19-Docosapentaenoic acid	ドコサペンタエン酸	
22:6(n-3)	4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoic acid	ドコサヘキサエン酸	
24:1(n-9)	15-Tetracosenoic acid	セラコレイン酸	

* 1975年BNPAC有機化学命名法委員会によりEicosa-(エイコサ)からIcosa-(イコサ)に改められた。

力の低下¹⁷⁾、網膜の電気ポテンシャルの低下が生じる¹⁸⁾ことから、奥山はn-3 PUFAの必須性を強調している¹⁹⁾。動物の脳でLNAからEPA, DHAの合成が行われるかどうかに関する報告は殆ど見あたらない。哺乳動物の胎児の脳へのDHAの蓄積は親の肝臓から胎盤を通しての移行に依存していると考えられており、胎児の脳の発育に親の血中DHAが重要であるという事実²⁰⁾は興味深い。EPAやDHAが血小板凝集能を低下させ²¹⁾²²⁾、抗ガン効果があるという報告もなされており²³⁾²⁴⁾、わが国でも循環器系疾患の急増している昨今においてはEPA, DHAと同様それらの前駆体であるLNA(n-3)の必須脂肪酸としての重要性がクローズアップされよう。

3. PUFAの酸化

このように栄養学上優れたPUFAも二重結合を含むため酸化されやすく、生じた酸化物は多くの動物に毒作用を示し、衛生的に様々な問題を生み出している。酸素を非常に取り込みやすいという油のもつ性質(水の約10倍)²⁵⁾が、また自然界におけるPUFAの酸化を助長している。PUFAの酸化反応系を大きく2つに分けることができる。

一つは自然界の酸素が物理的、化学的な因子により二重結合部位に取り込まれる、いわゆる自動酸化とよばれるものであり、てんぷら油やポテトチップス等油を使った食品を放置しておくとも品質低下や下痢をおこすといったたぐいのものである。もう一つは生体内で酵素的、非酵素的に酸素が取り込まれる生体内酸化である。

自動酸化の研究の歴史は古く、すでに1800年代から始まっており、1940年代にヒドロペルオキシド説が出されて以来急速に進みほぼその機構が解明されている。生体内における非酵素的酸化については1969年のスーパーオキシドディスムターゼ(SOD)の発見以来生体内酸化と活性酸素の関連が取りざたされた頃から、

また酵素的酸化についてはプロスタグランジン代謝に注目が集められた時期から急速に研究がなされるにいたっている。ここではPUFAの酸化機構と酸化生成物の毒性について概説する。

3-1. 自動酸化

自然界におけるPUFAは常温においてラジカル連鎖反応を引き起こす。これを自動酸化とよぶが、この酸化は、光、高温、金属、放射線等により促進され図3のような機構で生ずるものと考えられている²⁶⁾。自然界においてはすでに微量のラジカルが存在しており、そのラジカルが例えばリノール酸の場合、11位のアリル水素を攻撃し(反応①)脂質ラジカルを生ずる。このラジカルはすみやかに共役ジエンとなった後(反応②)9,13位に酸素を付加してペルオキシラジカルとなる(反応③)。生じたペルオキシラジカルは別のPUFAを攻撃し、そのPUFAは新たなペル

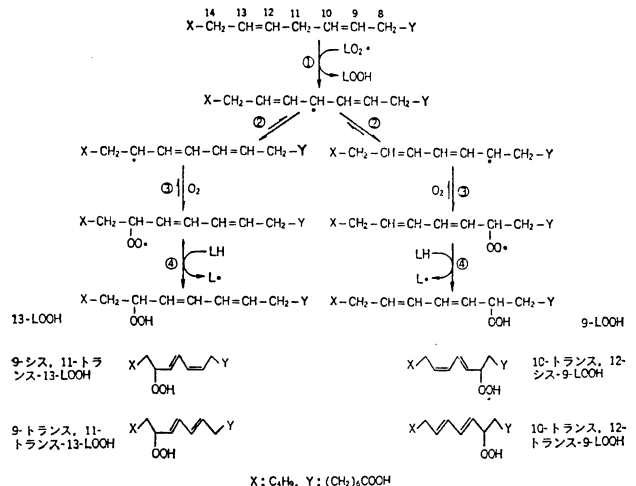


図3 リノール酸の自動酸化反応

文献 26)より引用

オキシラジカルとなる(反応④のL·)。結局、異性体をも加えると1分子のリノール酸からの自動酸化物は4種類生成されることになる。

アリル水素は非常に不安定であり、酸化を受けやすいため(2級のアリル水素の反応性は2級のアルキル水素の約300倍である²⁶⁾)、自動酸化はアリル位の水素であれば同様に生じるものと考えられ、当然二重結合数が増せば増すほど酸化のチャンスが大きく、様々な酸化物を生ずる。寺尾ら²⁷⁾は、アラキドン酸(AA)に強力な活性酸素である一重項酸素¹O₂を作用させた場合、8種類のモノペルオキシドが生じることを確認している。なお、自動酸化の場合、ラジカル連鎖反応により6種のモノヒドロペルオキシドを生じ、その一部はプロスタグランジン骨格を有する二次反応生成物に変換する事を報告している。この二次反応生成物はAAばかりでなくエイコサトリエン酸(C_{20:3})²⁸⁾、EPA²⁹⁾でも同様に生ずることが明らかになっている。

魚介類は二重結合数の多いPUFA、特にEPAやDHAを豊富に含むため、飽和脂肪酸を多く含む獣肉にくらべ自動酸化速度が早いことが予想される。そこで著者ら³⁰⁾は豚肉、二枚貝(ムラサキガイ)について、20mMのFe²⁺添加による酸化速度をPUFAの酸化生成物のTBA反応物を測定する方法(チオバルビツール酸法、TBA法)により*in vitro*で調べた。果たして、1時間あたりのTBA反応物の生成量は二枚貝50.6nmole/g、豚肉8.6nmole/gと二枚貝の酸化速度が大きかった。ちなみに、著者らが測定した魚介類の総脂質量、TBA値を表2に示す。また、著者ら³¹⁾は二重結合数の異なるPUFAの酸化度をヘモグロビン性状の変化を指標にして調べた。すなわち、PUFAはヘム鉄(Fe²⁺)の触媒により自動酸化をうけ、その際活性酸素(O₂⁻)が生成される。同時にヘム鉄も生じたO₂⁻により酸化を受けFe³⁺に変わる。Fe²⁺ヘモグロビンは鮮紅色を示すがFe³⁺ヘモグロビン(メトヘモグロビン)は暗赤色を示す。この色の変化を測定することによりPUFAの種類による酸化の度合いを知る方法であるが、結果は図4に示したとおり二重結合数の多いPUFAほど色の変化率は大きかった。この様に、PUFAの酸化度はエン数に比例することが明らかであった。

表2 豚肉、魚介類中の過酸化脂質値³⁰⁾

	N	総脂質(mg/g)	過酸化脂質値(nmole/g wet wt)
豚肉(バラ) 生	5	430.0 ± 32.7	236.3 ± 36.6
〃(バラ) 100°C 2hr加熱	5	445.7 ± 19.0	330.0 ± 57.6
〃(モモ) 生	5	25.8 ± 4.2	97.5 ± 12.9
カタクチイワシ生	3	48.7 ± 8.3	847.7 ± 90.2
ムラサキガイ生	3	22.8 ± 6.0	4291.3 ± 341.5

N: 同じ検体についてくり返し処理を行なった。

古くから、酸化した油を食べると下痢をする事が知られているが、これらPUFAの自動酸化物の生体系に及ぼす影響についてリノール酸(LA)で詳細に研究されている。LAのヒドロペルオキシドや重合物のように分子量の大きなものは吸収されにくいですが、それらの分解物である二次産物(9-オキソノナン酸や4-ヒドロキシノネナールなどの低分子アルデヒド類)は極めて吸収が良く肝臓に取り込まれ、蓄積される。さらに、これらの物質は

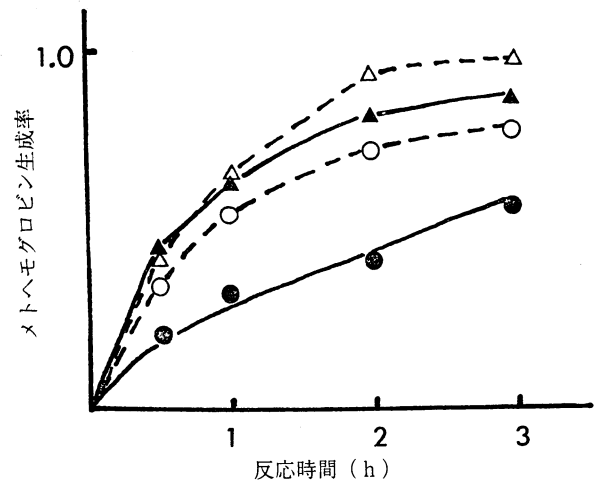


図4 1.5mMのPUFAを添加したときのヘモグロビンの変化率 ●-●; リノール酸(C_{18:2}) ○-○; リノレン酸(C_{18:3}) ▲-▲; アラキドン酸(C_{20:4}) △-△; ドコサヘキサエン酸(C_{22:6})

肝臓で解毒されず、むしろアルデヒド脱水素酵素を失活させ肝臓障害を引き起こすものと考えられている³²⁾。Oaradaら³³⁾はリノール酸ヒドロペルオキシドが胸腺のDNA合成に及ぼす毒性について報告しており、リノール酸メチルの酸化物を用いたマウス毒性実験によると、ヒドロペルオキシドの分解により生成する二次産物のアルデヒド類、とりわけヒドロペルオキシアルケナールが強い毒性を示すことが吉岡らにより報告されている³⁴⁾。おそらく二重結合を多く含むPUFAほど生体に及ぼす影響は強いものと考えられる。著者ら³⁵⁾はウサギの腸管ループ試験により下痢原性を調べ、EPAよりその自動酸化物のほうが作用が強いことを確認した。

3-2. 生体内酸化

3-2-1. 非酵素的酸化

生体内での酸素分子(O₂)は存在する金属、薬剤(パラコート、ニトロソ尿素類、ベンツピレン、抗ガン剤等)等の関連する反応により容易に還元されスーパーオキシラジカル(O₂⁻)を生じる。生体内において生理的に重要なO₂⁻の発生源はミトコンドリアの電子伝達系の働きによりO₂が水に還元される反応である。O₂⁻はさらに金属イオンの存在下でH₂O₂と反応しヒドロキシラジカル(·OH)を生じる。特に鉄の触媒により生ずる反応はHarber-Weiss反応と呼ばれている。ポルフィリンやビリルビンの存在下で光照射を受けた場合生じる溶血現象やカエルの網膜中の桿状体外節を光照射した場合生じる過酸化反応は一重項酸素による作用と考えられている。生体内で生じるこれら酸素ラジカルを活性酸素とよび、表3に示すようなものが活性酸素種と考えられている²⁶⁾。活性酸素はまた、細胞内のキサンチンオキシダーゼ³⁶⁻³⁷⁾、白血球のNADHオキシダーゼ³⁸⁾、ミクロソームのNADH-P-450レダクターゼ³⁹⁾等の酵素系によっても生成される。このような活性酸素は直接核酸やたんぱく質に損傷を与えるほか、細胞膜を構成している脂質の酸化を促進させ、動脈硬化、臓器虚血、腎疾患、皮膚疾患等各種の炎症を引き起こすことが明らかになっている。老人性色素とよばれるリポフシンやセロイドは過酸化脂質がタンパク質を巻き込んで形成された水に不溶性の黄褐色の重合体と考えられており⁴⁰⁾、近年老化への活性酸素の関連説が

表3 生体内での活性酸素発生系²⁶⁾

活性酸素	発生系	生成機構
O ₂ ⁻ H ₂ O ₂	a. NADPH-チトクロームP-450還元酵素およびNADPH-ミクロソーム系	$\begin{array}{c} \text{NADPH}_2 \xrightarrow{2fp} 2\text{O}_2^- \xrightarrow{2\text{H}^+} \text{H}_2\text{O}_2 \\ \text{NAD}^+ \xrightarrow{2fp\text{H}^+} 2\text{O}_2 \end{array}$
	b. 多核白血球の食作用	$\begin{array}{c} \text{NADPH}_2 \xrightarrow{2E} 2\text{O}_2^- \xrightarrow{2\text{H}^+} \text{H}_2\text{O}_2 \\ \text{NAD}^+ \xrightarrow{2\text{EH}^+} 2\text{O}_2 \end{array}$
	c. ヘモグロビン (またはミオグロビン) の自動酸化	$\text{Hb(Fe}^{2+}) + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{Hb(Fe}^{3+}) \cdots \text{O}_2^- \longrightarrow \text{Hb(Fe}^{3+}) + \text{O}_2^-$
	d. 原形質中のフラビン酵素類	$\begin{array}{c} \text{AH}_2 \xrightarrow{fp} 2\text{H}_2\text{O}_2 \\ \text{A} \xrightarrow{fp\text{H}_2} \text{O}_2 \end{array} \quad \left\{ \begin{array}{l} \text{または、(a)と} \\ \text{同じメカニズム} \\ \text{で進行} \end{array} \right.$
	e. キノン類の存在下における (a) の酵素または酵素系	$\begin{array}{c} \text{NADPH}_2 \xrightarrow{fp} 2\text{Q} \xrightarrow{2\text{O}_2^- \xrightarrow{2\text{H}^+}} 2\text{H}_2\text{O}_2 \\ \text{NADP}^+ \xrightarrow{fp} 2\text{QH}^+ \xrightarrow{2\text{O}_2} 2\text{O}_2 \end{array}$
	f. チロキシンの存在下でのペルオキシダーゼによるNADH(NADPH)の酸化	$\begin{array}{l} \text{T}_4^- \xrightarrow{\text{ペルオキシダーゼ, H}_2\text{O}_2} \text{T}_4^+ \\ \text{T}_4^+ + \text{NADH} \longrightarrow \text{T}_4 + \text{NAD}^+ \\ \text{NAD}^+ + \text{O}_2 \longrightarrow \text{NAD}^+ + \text{O}_2^- \end{array}$
·OH	g. 鉄-配位化合物によるH ₂ O ₂ の分解(Fe ³⁺ -ADP存在下での(a)または(d), (e)の反応)	$\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{Fe}^{3+} + \cdot\text{OH} + \cdot\text{OH}$
	h. 水のX線, ⁶⁰ Co照射	$\text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\text{H}^+, \cdot\text{OH}, e_{aq}, \text{H}_2, \text{H}_2\text{O}, \text{H}_3\text{O}^+}$
¹ O ₂	i. プロトポルフィリン (またはその誘導体), ビリルビンの光増感酸化反応	$\begin{array}{l} {}^1\text{Dye} \xrightarrow{h\nu} {}^3\text{Dye} \\ {}^3\text{Dye} + \text{O}_2 \longrightarrow {}^1\text{Dye} + {}^1\text{O}_2 \end{array} \quad \left\{ \begin{array}{l} {}^1\text{Dye} = \text{一重項} \\ {}^3\text{Dye} = \text{三重項} \\ {}^3\text{O}_2 = \text{三重項} \end{array} \right.$
	j. NADPH-チトクロームP-450還元酵素-ミクロソーム脂質リポオキシゲーション系(停止反応)	$\begin{array}{c} 2 \begin{array}{c} \text{O}-\text{O}^\cdot \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{O}-\text{O} \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \\ \\ \text{C} \end{array} \\ \longrightarrow \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} \end{array} + \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C} \\ \\ \text{C} \end{array} + {}^1\text{O}_2 \end{array}$

fp:フラビン酵素, E:ある種の酵素, Hb:ヘモグロビン, Dye:色素, T₄:チロキシン, Q:キノン類, e_{aq}:水和電子

論議をかもしている。これは加齢により、O₂⁻の代表的な生体内スカベンジャーであるスーパーオキシドディスムターゼ(SOD)の活性低下を生じるという事実⁴¹⁾⁴²⁾にもとづいている。

鉄触媒による活性酸素は生体内脂質(主としてPUFA)の酸化のイニシエーターとして重要である。鉄の取りすぎ、遺伝障害による鉄過剰で組織中に過酸化脂質が蓄積し、臓器障害が生ずることが知られている⁴³⁾⁴⁴⁾。著者らは、体外から投与したカドミウム(Cd)がラットの睾丸に炎症を引き起こすメカニズムとして、Cdにより生じた活性酸素が睾丸内の脂質酸化をひきおこすことを報告した⁴⁵⁾。水俣病の原因となった水銀(Hg)⁴⁶⁾中毒や、神経障害をひきおこすマンガン(Mn)⁴⁷⁾中毒も生体内で生じた活性酸素が細胞に損傷を与えると考えられている。生体内酸化の場合も、前述の酸素が水より油に溶けやすいという性質が災いしていることはいままでのない。活性酸素による生体内PUFAの酸化メカニズムに関しては優れた成書⁴⁸⁾⁴⁹⁾、総説⁵⁰⁾⁵¹⁾があるので参照されたい。

3-2-2 酵素的酸化

PUFAの酸化はまた種々の生体内酸化酵素により促進される。前項の活性酸素の関与による酸化が著しい害作用を示すのに比べ、酵素を介しての酸化は生理作用に深く関わっており生化学的には非常に重要である。

なかでも、炭素数20をもつPUFAの酵素を介した酸化はプロスタグランジン(PG)代謝として1930年代からその生理的な役割について研究が進められていた⁵²⁾。ところが1970年代になって、PG代謝物の中に大動脈の収縮をきたし、血小板の凝集を引き起こす物質があることが判明し⁵³⁾、以来PG代謝についての研究が盛んに行われた。1979年にはAAのリポキシゲナーゼを介したPG代謝産物が、アナフィラキシー反応の際放出されるケミカルメディエーターとして作用が明らかであったSRSA(slow reacting substance of anaphylaxis)の本体であることが解り⁵⁴⁾構造が決定され⁵⁵⁾、共役トリエンをもつ白血球の産物であることからロイコトリエン(LT)と命名された⁵⁶⁾。

ヒトをはじめ哺乳動物の生体膜のリン脂質にはAAが多く含まれているため(ヒト赤血球19.6%⁵⁷⁾, ヒト血小板12.5%⁵⁸⁾, ラット肝ミトコンドリア24.7%⁵⁹⁾, ラット肺ミクロゾーム17.4%⁵⁹⁾) PG代謝に関する研究も主としてAAについて行われておりAAカスケードのメカニズムについては成書⁶⁰⁾総説⁶²⁾が数多く出されているので, ここではアウトラインについて簡単に延べる。

AAのPG代謝系は大きく2つに分けられる。それらは脂肪酸シクロオキシゲナーゼにより酸素2分子が導入され, 二重結合の移動と炭素鎖の閉環を伴うエンドペルオキシドと15-ヒドロペルオキシドをもつPGG₂を生成するシクロオキシゲナーゼ系列(図5)とリポキシゲナーゼにより酸素1分子が導入されるリポキシゲナーゼ系列(図6)である。シクロオキシゲナーゼ系の生

理活性物質は体温維持を司るPGD₂, PGE₁, E₂⁶⁰⁾, 炎症の生成, 修復に関与するPGE₂⁶¹⁾のほか血圧調節, 免疫応答機構, 胃酸分泌, 胃粘膜保護, 生殖生理等多岐にわたっている⁶⁵⁾。血小板内で生成されるシクロオキシゲナーゼ系の代謝産物であるトロンボキサンA₂(TXA₂), 血管壁内で生成されるプロスタサイクリン(PGI₂)は血液凝固に関与しており動脈硬化等循環器疾患との関連でそれらの役割が注目されてきた。TXA₂は血小板凝集作用を促進させ⁶⁶⁾, PGI₂は抑制する⁶⁷⁾ため相互のバランスが崩れると, 血栓を生じたり, 出血傾向が強まったりすることになるらしい。一方, リポキシゲナーゼ系ではヒドロペルオキシ酸(HPETE), ヒドロキシ酸(HETE), ロイコトリエン(LT)やリポキシン(LX)が生成される。リポキシゲナーゼによる代

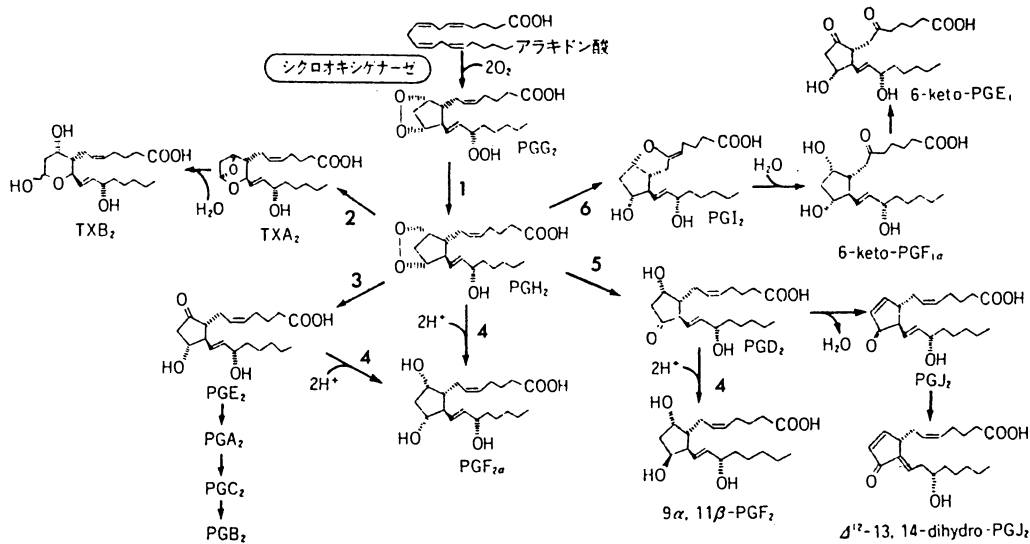


図5 プロスタグランジン生合成系(シクロオキシゲナーゼ経路)⁶⁾

- ① ヒドロペルオキシダーゼ ② TXA合成酵素 ③ PGE合成酵素
- ④ PGF合成酵素 ⑤ PGD合成酵素 ⑥ PGI合成酵素

PG: プンスタグランジン, PGI₂: プロスタサイクリン, TX: トロンボキサン

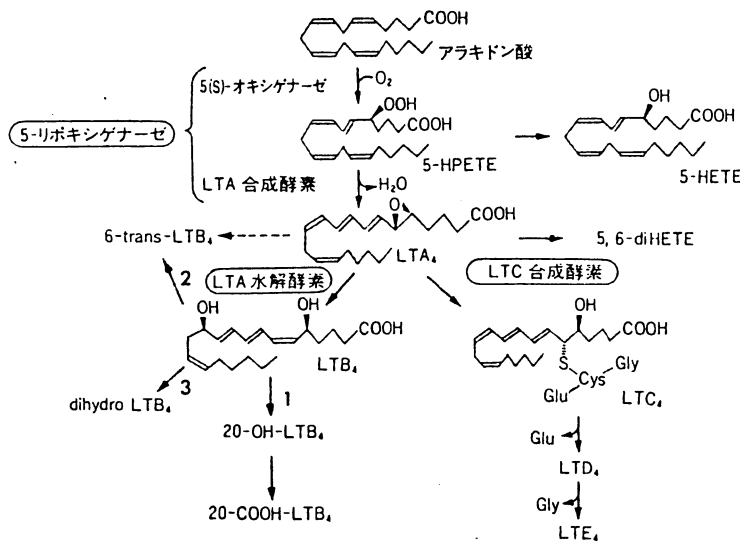


図6 プロスタグランジン生合成系(5-リポキシゲナーゼ経路)⁶⁾

- ① LTB₄の水酸化反応 ② 6-trans-LTB₄生合成経路(ラット腎)
- ③ ジヒドロ-LTB₄生合成経路(ラット白血球)

LT: ロイコトリエン, HETE: ヒドロキシエイコサテトラエン酸,
HPETE: ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸

謝はリポキシゲナーゼの種類により酸素分子の導入される位置が異なる(現在, 5-, 12-, 15-リポキシゲナーゼが見つけれられている)。図6にはAAの5位に酸素添加する反応(5-リポキシゲナーゼ)を示した。ブタの臓器分布を見ると5-, 12-, リポキシゲナーゼともに白血球中で著しく多い⁶⁸⁾。リポキシナーゼによるAA代謝物のうち, LTについてはLTA₄, B₄, C₄, D₄, E₄が同定されており⁶⁹⁾LTC₄, D₄, E₄の混合物が先に述べたSRSAの本体である。この研究は画期的なものであり, Bergstrom, S., Samuelsson, B., Vane, J. R., の三人に1982年度ノーベル医学生理学賞が授与された。その他LTの特記すべき生理作用としては, ぜんそく, リウマチ関節炎⁷⁰⁾等アレルギー性炎症への様々な関与が注目されている。LTB₄は強力な白血球遊走作用をもち⁷¹⁾, この強さは活性化補体ペプチドC5a, 血小板活性化因子(platelet activating factor: PAF)に匹敵するという。HPETE, HETE, LXも白血球の遊走, 脱顆粒, 活性酸素(O₂⁻)の生成等多彩な生理作用を持つことが知られている⁷²⁾⁷³⁾。

このようなPG代謝の前駆体となるPUFAはAAのほかジ(ビス)ホモ-γ-リノレン酸(C_{20:3}, n-6)とEPAがあり, それらの代謝系を生じた生成物の二重結合数にもとずき1シリーズ, 2シリーズ, 3シリーズと呼んでいる(図7)。

表4には著者が分析したカタクチイワシの内臓中, 筋肉中の各脂質クラス(リン脂質, 遊離脂肪酸, 中性脂質)の脂肪酸濃度を示した。魚介類の脂質を構成している脂肪酸はAAに比べ, 同じ炭素数20のPUFAであるEPAが圧倒的に多い。EPAの代謝も生体内でAAと同様の機構で行われていることが1960年代にはすでにわかっていたらしい⁶¹⁾。前述のDyerbergらによる疫学研究成果¹⁾が発表されて以来3シリーズのPG代謝産物の生理作用に関する研究に一層拍車がかげられた。その結果, エスキモー人に出血傾向が強く, 循環器疾患が少ない理由も解明された。すなわち, EPAから生産されるTXA₃の活性は低く, PGI₃の活性はPGI₂と変わらないこと⁷⁴⁾, また, EPAはヒト血小板のシクロオキシゲナーゼ, リポキシゲナーゼに対し, 親和性は強いがAAに比べ基質になりにくいこと⁷⁵⁾, さらに産生されたPGH₃, TXA₃がPGH₂と血小板上の受容体を競り合い, その結果, 血

小板凝集能が低下する⁷⁶⁾ためと考えられている。もちろん, 強い血小板凝集作用を示すTXA₂の前駆体であるAAがデンマーク人に比べエスキモー人の血清中に少ないことが最大の理由である。

ヒト好中球を¹⁴C-EPAとインキュベートするとAAと同様よく取り込まれ, カルシウムイオノフォアで刺激するとAAと同じくらい遊離する⁷⁷⁾。EPAはリポキシゲナーゼに対しAAと同じくらい良い基質になり, LTA₅, B₅, C₅, D₅, E₅が生成されることがわかっている⁷⁸⁾⁷⁹⁾。しかし, LTB₅の白血球走化活性はLTB₄の1/8~1/30と低く⁸⁰⁾⁸¹⁾, 白血球凝集作用⁸²⁾, リンソーム酵素放出作用⁸³⁾も低いという。この様に, C₂₀PUFAのPG代謝物の生理作用は多彩であるが, 反面, 代謝のバランスが崩れると各種の疾患を引き起こす。

生体内では, 以上述べた酵素系他にミクロソームやミトコンドリアに存在するヘム蛋白の役割が大きいものと考えられている。この蛋白はチトクロームP-450とよばれ一般にステロイドや芳香族化合物の酸素添加反応を触媒するが, AAのω酸化⁸²⁾, 水酸化⁸³⁾, エポキシ化⁸⁴⁾を引き起こすことが明らかになり, AAのこれらP-450による代謝産物の生理作用として下垂体前葉のLHホルモン分泌⁸⁵⁾, 腎臓のNa, K-ATPaseの阻害⁸⁶⁾などが報告されている。また, ヒト血小板からアフィニティークロマトグラフィーで生成されたTXA合成酵素(図5-2)がP-450であるという報告⁸⁷⁾もあり, PG代謝を司る酵素の本体が解明されるに連れ, P-450の生体内酸化に果たす役割の大きさがクローズアップされよう。

以上述べたように, 酵素的酸化に関する研究はAAを中心に行われてきたが, リポキシゲナーゼ, P-450はもちろん他のPUFAの酸化をも引き起こす。最近, 熱傷患者にみられる心不全などによる死亡原因(いわゆる熱傷毒素とよばれている)がリノール酸エポキシドであることが明らかにされ⁸⁸⁾, この物質が好中球により多く産生されることからロイコトキシンと命名された。ロイコトキシンの生成メカニズムとしては, 刺激を受けた好中球がホスホリパーゼにより膜のリン脂質からリノール酸を遊離し, ミクロソーム中のP-450により遊離したリノール酸がエポキシ化するものと考えられている。

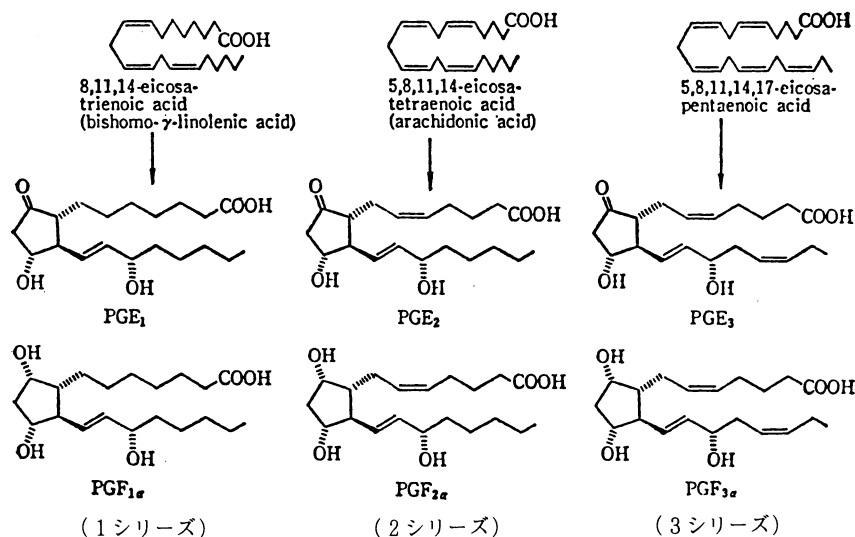


図7 プロスタグランジンの前駆体となるPUFA

文献 5)より引用

表4 カタクチイワシの内臓ならびに筋肉の各脂質クラス中の脂肪酸含量

μ mole/g wet wt. ± (SD)

	内 臓 (n = 4)			筋 肉 (n = 3)		
	リン脂質	遊離脂肪酸	中性脂質	リン脂質	遊離脂肪酸	中性脂質
14:0	0.61(0.10)	1.63(0.12)	7.57(3.60)	0.14(0.05)	0.12(0.04)	3.95(0.88)
16:0	2.79(0.24)	6.79(1.23)	14.79(6.51)	2.77(0.83)	1.45(0.49)	9.93(2.73)
16:1(n-7)	0.29(0.05)	2.22(0.24)	4.85(2.57)	0.15(0.06)	0.09(0.08)	4.01(1.44)
18:0	1.10(0.14)	2.21(0.46)	3.17(0.98)	0.57(0.04)	0.15(0.03)	2.27(0.61)
18:1(n-7)	0.46(0.10)	2.49(1.32)	6.84(6.16)	0.35(0.09)	0.10(0.02)	2.17(1.65)
18:1(n-9)	0.39(0.07)	1.63(0.73)	2.94(1.19)	0.40(0.10)	0.15(0.07)	3.33(1.79)
18:2(n-6)	0.05(0.02)	0.43(0.05)	1.07(0.82)	0.07(0.01)	0.01(0.01)	0.34(0.09)
18:3(n-3)	0.01(0.01)	0.08(0.02)	0.16(0.10)	ND	ND	0.07(0.02)
18:4(n-3)	0.05(0.02)	0.77(0.17)	1.30(0.84)	0.03(0.02)	0.02(0.02)	0.65(0.42)
20:1(n-9)	0.10(0.06)	0.94(0.82)	4.95(4.98)	0.06(0.05)	0.02(0.03)	1.04(0.91)
20:3(n-6)	0.01(0.01)	0.06(0.02)	0.15(0.11)	0.01(0.02)	ND	0.05(0.05)
20:4(n-6)	0.15(0.04)	0.81(0.27)	0.80(0.32)	0.18(0.07)	0.04(0.02)	0.56(0.22)
20:5(n-3)	0.57(0.15)	5.24(1.35)	7.02(3.78)	1.00(0.56)	0.29(0.17)	4.12(2.35)
22:0	0.06(0.02)	0.12(0.06)	0.30(0.11)	ND	ND	0.08(0.08)
22:1(n-9)	0.19(0.15)	0.62(0.49)	3.84(3.16)	0.04(0.04)	0.02(0.03)	1.73(1.50)
22:5(n-3)	0.16(0.06)	0.52(0.22)	0.75(0.30)	0.11(0.04)	0.02(0.02)	0.31(0.16)
22:6(n-3)	2.26(0.75)	4.20(1.85)	6.28(3.21)	5.65(3.09)	0.28(0.27)	3.22(2.15)
24:1(n-9)	0.49(0.24)	0.16(0.03)	0.89(0.11)	0.08(0.02)	0.01(0.01)	0.53(0.24)
飽和脂肪酸	4.57(0.24)	10.75(1.73)	25.82(11.18)	3.47(0.91)	1.72(0.55)	16.23(4.19)
モノエン酸	1.92(0.25)	8.06(1.60)	24.30(16.33)	1.08(0.18)	0.40(0.17)	11.97(0.62)
ポリエン酸	3.26(0.95)	12.11(3.55)	17.54(9.44)	7.08(3.72)	0.67(0.43)	9.33(5.23)
計	9.74(0.64)	30.94(3.34)	67.66(36.66)	11.63(4.17)	2.78(1.12)	37.54(6.71)

ND : not detected

4. 魚介毒とPUFA

魚介毒のなかでも水溶性のフグ毒やマヒ性貝毒については毒性の強さゆえに古くから研究がなされその本体が明確にされており、その取扱いについては食品衛生学上細心の注意が払われているところである。一方、ホタテガイを食べてヒトが下痢を起こしたことから通称下痢性貝毒とよばれている脂溶性の魚介類の毒については、1978年にYasumotoらによって初めて報告された⁸⁹⁾。その後、毒が有毒な植物性のプランクトンである渦鞭毛藻 (Dinophysis) の出現とよく相関するところからDinophysistoxins (DTXs) と名付けられその構造決定がなされるにいたった。DTX₁, DTX₂はすでにクロイソカイメン*Halichondria okadai*から分離され構造決定されている⁹⁰⁾ポリエーテル化合物 (オクタ酸) の誘導体であることが明らかになった⁹¹⁾。これまでに有毒ホタテガイから種々のポリエーテル化合物 (pectenotoxin⁹²⁾, yessotoxin⁹³⁾) が見つけられている。

DTXsはマウス致死作用をもつため、下痢性貝毒検査においては通常マウス致死効果が判定に用いられる。著者らは過去10年にわたり県下の二枚貝を対象に下痢性貝毒検査を行ってきた。その間、ポジティブな値を示す検体が見いだされたが、千葉県下の二枚貝 (ムラサキガイやアサリ) が示すマウス致死毒性は有毒鞭毛藻の出現と相関が認められないこと、これまでポジティブな結果を示した時期が二枚貝で遊離型のPUFAが多いと考えられている⁹⁴⁾時期 (2~7月) にあたることから、千葉県の二枚貝の示すマウス毒はDTXsをはじめとするプランクトン由来の化合物ではなく二枚貝に含まれている遊離型のPUFAならびにその関連代謝物である可能性が考えられる⁹⁵⁾。

マウス致死作用は遊離型PUFAの二重結合数が多いほど強く、

PUFAをエステル化すると毒性は低下することが知られている⁹⁶⁾。マウス致死作用が二枚貝ばかりでなく魚の脂溶性分画においても観察され、特に遊離型PUFA含量の多いイワシで強い作用が認められることから、著者らは、マウス致死を指標にした現行の下痢性貝毒検査法では魚介類に多く含まれるEPAやDHAのようなPUFAがポジティブな効果を示すことを報告した⁹⁷⁾。なお、EPAを用いたウサギ腸管ループ試験による下痢原性試験の結果、EPAの自動酸化物のみならずEPA自体も下痢原性をもつことが明らかであった。以上の結果から、下痢性貝毒検査の判定においてはPUFAの影響も無視できないものと考えられた⁹⁸⁾。

遊離脂肪酸の魚への毒性については古くから知られており、とくに水性生物に及ぼすPUFAの毒性についてもすでに報告がある⁹⁹⁾。海草はとくにPUFAに富んでおり、鰓との接触で細胞が壊れ、海草中のPUFAが放出されるものと考えられている。放出されたPUFAはアレロパシー活性 (ほかの海草の成育を阻止する作用) をもち、オキナワモズクから単離、同定されたC_{18:4}¹⁰⁰⁾は植物プランクトンに破壊的な作用を示すことが報告されている。最近、Yanagi等¹⁰¹⁾はプランクトン由来の下痢性貝毒物質であるDTX₂の構造を調べたところ、DTX₁にPUFAが結合したものであり、特にDHAが結合したものは下痢原性は低い、強いマウス毒性を示し、その毒力は飽和脂肪酸のパルミチン酸が結合したものの10倍であったという。Takagiら¹⁰²⁾もホタテガイの脂溶性画分のマウス毒性の原因の一つとして遊離型のPUFAをあげている。PUFAのマウス致死のメカニズムについては不明であるが、おそらく、すでに述べたような生体内酸化による可能性が十分考えられよう。

5. 赤潮とPUFA

わが国の水産業界にとって大きな関心事である赤潮でもPUFAが要因の一つとされている。海洋において生じる赤潮は、養殖魚の斃死を引き起こしたり、死にいたらないまでも有毒な微細藻類を魚に蓄積し、ヒトが摂食する場合食中毒として問題になることが考えられる。赤潮毒に関する研究は多くないが、PUFAに関する例をあげると、琵琶湖において毎年のように発生する黄藻類*Uroglena americana*による赤潮で斃死したアユの毒の本体は藻体から放出されるPUFAであったことが報告されている¹⁰³⁾。門田ら¹⁰⁴⁾は海洋の*Chattonella antiqua*による赤潮で斃死したブリの斃死機構について研究し、藻類あるいは藻類が分泌するPUFAが鰓に作用して膜に損傷を与えることが斃死の引き金になることをあげている。渦鞭毛藻類に属する*Gymnodinium nagasakiense*は九州北西水域、瀬戸内海、熊野灘で頻発する赤潮で養殖魚介類に大きな被害を与えているが、1984年に熊野灘で生じた赤潮より魚毒成分の分離、同定を行った結果、C_{22:6}、C_{18:5}のPUFAであったことが大島らにより報告されている¹⁰⁵⁾。

赤潮形成のために必要な化学因子としては、リン、窒素、ビタミン類、鉄、銅等があげられている¹⁰⁶⁾。藻類は、光合成により酸素を生じ特に赤潮表層では酸素過飽和状態であることが知られている¹⁰⁷⁾。このような赤潮の化学環境は活性酸素の発生にとって好条件であり、赤潮域においてはラジカルなPUFAの酸化が生じているものと考えられる。赤潮域における活性酸素に関する研究は殆どみられないが、魚の斃死原因としてPUFAそのものの毒性もさることながらPUFAの酸化と深く関係している活性酸素の毒が大きな意味を持つことが予想される。なお、晴天時に頻発する赤潮域では植物プランクトンが多いため、植物色素のクロロフィルa¹⁰⁷⁾が多いといわれるが、クロロフィルaの分解物であるフェオフォルバイドは光照射により活性酸素(¹O₂)を生じ、脂質や蛋白質を酸化することにより細胞障害を与えることが知られている¹⁰⁸⁾。クロロフィルからフェオフォルバイドへの分解はpHの低下で容易に起こること、赤潮植物のなかには至適pHが海水のpH(平均7.8-8.4)より低いものもあること¹⁰⁹⁾等を考慮すると、クロロフィルaの分解による活性酸素の関与も無視できないかもしれない。養殖魚介類の普及が著しい今日、養殖魚の脂質の安全性に関する問題は今後ますますクローズアップされるものと思われる。

湖沼に生じる赤潮は湖沼水が飲料水として利用されるため人体に対する影響が懸念されている。1985年に広島県神竜湖で発生した赤潮の原因藻体から分離された毒素(polonicumtoxin)には変異原性はなかったことが確認されている¹¹⁰⁾。湖沼水の飲料水としての安全性の確保はヒトが生活していく上で根本的な問題であり、この分野における調査、研究は特に優先されるべきである。

6. カタクチイワシ生食による集団アニサキス症とPUFA

1988年2月鴨川市を中心に腹痛69%、吐き気57%、じん麻疹52%、嘔吐37%、発疹24%、下痢19%、かゆみ16%、呼吸困難13%、悪寒13%、発熱11%を主症状とするカタクチイワシ生食による集団食中毒が発生した。患者から食中毒菌は検出されなかったが、胃痛を伴った患者の胃からアニサキス幼虫が見つかり、カタクチイワシにも病原性をもつ2.0cm以上のアニサキス幼虫が7.6%の頻度で寄生していた事実から、アニサキス症と判断された¹¹¹⁾。この

事件ではアニサキスがカタクチイワシのような小型魚にも寄生するという点で寄生虫研究者の関心を引いた。一方、7.6%という低い寄生率にもかかわらず62名という多くの患者が出たこと、これまでヒトのアニサキス症に関しては、サケ、マス、タラ等大型魚由来のものがほとんどであり発症も散発的であったのに対し小型魚の生食で集団アニサキス症をひきおこしたこと、アニサキス寄生魚がカタクチイワシのなかでも大型であったこと等、事例の特殊性を示すデータが多く集められた。カタクチイワシはマイワシに比べ粗脂肪量が低く(表5)、美味でさっぱりしていることから生食が好まれ、漁村では一度に多尾を食べるといふ。このため、魚への寄生率は低くてもアニサキスを取り込む機会はサケ、マス等の大型魚に比べ多いものと考えられる。また、著者らの分析では、アニサキスが寄生したイワシでは寄生なしのものに比べ遊離型のPUFAが増加していた¹¹²⁾。このことはアニサキスの寄生したカタクチイワシを食べると遊離型のPUFAも多く取り込むことを意味している。EPAやDHA等のPUFAはトリグリセリドやエチルエステルより遊離型の方が腸管より吸収されやすく¹¹³⁾、ヒトの体内での遊離型PUFA濃度は一時的に高まるものと思われる。PUFAのなかでもアナフィラキシーのメディエーターであるSRSAの前駆物質であるAAはカタクチイワシにも含まれている。特に、内臓においてはアニサキス寄生で遊離型のAAが有意なレベルで増加していたことから、過剰なAAの取り込みは、アニサキスによるアレルギー症状の憎悪につながることも予想される。最近、*in vitro*の実験ではあるが、低濃度のヒスタミンがLAの酸化をひきおこし、この作用はヒスタミンが鉄のredox(酸化還元)作用を強めることにより生ずることが報告されている¹¹⁴⁾。カタクチイワシの生食によるアニサキス症においても寄生虫のとりこみにより生ずるアレルギー反応と生体内鉄によるPUFAの酸化との相乗作用が様々な症状を呈する多くの患者を生みだした可能性も考えられ、アニサキス症のメカニズムについてはさらに詳細な検討が必要である。この事件で患者の中にアナフィラキシーと考えられる呼吸困難を呈した者が13%(発顕率)もいた事は注目に値する。

表5 イワシの総脂質量(g/100g 湿重量)

カタクチイワシ		
内臓	3.2 ± 1.3	(6)
丸ごと	1.9 ± 0.9	(5)
マイワシ		
内臓	33.1 ± 5.4	(3)
丸ごと	8.8 ± 4.5	(3)

()測定尾数

また、アニサキスは遊離型のPUFAの豊富なカタクチイワシの内臓、腹腔内に寄生しており、魚の内臓内でもPUFAの酸化を引き起こしていることも十分考えられる。魚における異物に対する反応は哺乳動物のそれと類似しており貧食細胞の関与が大きいものと考えられる。例えば、微胞虫が寄生したNoaway pout(*Trisopterus esmarkii*)、の筋肉中でマクロファージやgiant cellの出現が電子顕微鏡で確認されており¹¹⁵⁾、く頭虫が寄生した淡水魚でも好酸球等の浸潤が認められている¹¹⁶⁾。これら貧食細胞

がもたらす異物排除のための活性酸素の発生はPUFAの酸化を引き起こす。アニキサスが寄生したカタクチイワシの生体内でどのようなPUFAの二次産物ができているのかは全く不明である。アニキサスが寄生することによるイワシ体内の脂質過酸化物の動態を調べることは、アニキサス寄生カタクチイワシの集団中毒の原因を究明する上で貴重な情報となる。

7. 産卵期のカタクチイワシのPUFAの代謝

カタクチイワシの生食を好む房総の人たちには菜の花の時期のイワシは生で食べる。中毒をおこす。という言い伝えがあると聞く。この時期はカタクチイワシの産卵期にあたる¹¹⁷⁾。魚類の産卵期の脂質代謝についてはサケで良く調べられている¹¹⁸⁾。シロサケ*Oncorhynchus keta*, の産卵期前(9-10月)には雌雄ともに肝臓への¹⁴C-acetate, ¹⁴C-oleic acidの取り込みが増加し、ステロイドや脂肪酸の生合成が盛んであるが、産卵期(11月)には脂質の合成能は著しく低下する。一方、肝臓のリパーゼ活性は増加し、肝臓中の遊離脂肪酸含量は5倍近くまで増加している。これら遊離脂肪酸はおそらく産卵のためのエネルギーや産卵に必要なPG合成に使われるものと考えられている。著者らは産卵期のカタクチイワシの毒性ならびに脂質代謝について調べた¹¹⁹⁾。マウスへの毒性は生殖器より肝臓で強く、とくに雌の肝臓は生殖期に著しく増大した。そのため、雌の肝臓ではPUFA総量が高まっていることが明らかであった。なお、PUFAの酸化物である共役ジエン化合物も増加していた。カタクチイワシの産卵期(菜の花時期)における中毒がPUFAならびにその代謝産物と関連しているか否かに結論を出すのは早計であるが、産卵期に雌の肝臓のPUFA代謝が亢進していることは明らかである。

カタクチイワシはニシン科であり世界的に古くから食中毒の報告がなされている。その毒素はクルペオトキシンと名付けられている¹²⁰⁾が、その本体については全く不明である。カタクチイワシのPUFAならびにその代謝産物の季節による変動について調べることは、春先にしばしば起こるカタクチイワシの生食による食中毒の原因を究明する上でも興味深い。

魚の生殖におけるPUFAの役割については、とくにAAのPG代謝物について多くのデータが報告されている¹²¹⁾。最近、ふじつばのふ化時にEPAの生体内酸化物が生理活性を持つことがわかり構造決定がなされている¹²²⁾。また、魚類におけるDHAの過酸化物の存在も確認されており、その生理的意義についてまもなく解明されるものと期待される。この種の研究はようやく緒にのついた感があり、今後様々なPUFA代謝物の魚における生理的役割の解明と同時に哺乳動物がそれらを摂取した際の影響についても明らかにされよう。

おわりに

PUFAは非常に酸化されやすいため衛生学上、多くの問題を引き起こす可能性をはらんでいることは予想されてはいたが、最近、リン脂質の過酸化脂質分子種の測定法が開発されるに伴い¹²³⁾、魚油を多く摂取するとヒト血漿中の過酸化リン脂質が増加することが明らかになってきた¹²⁴⁾。

本稿においては生体内における脂肪酸酸化に対する防御機構については全くふれなかったが、健康なヒトにおいては、生体内で

生じる過酸化に十分耐え得る抗酸化機構が備わっているものと考えられている。しかしながら、必要以上にPUFAを摂取したり、他の薬剤やアルコールを同時に摂取すると、肝臓をはじめとする臓器での代謝系に破綻をきたすことが十分考えられる。確かにビタミンC、E等の抗酸化剤の投与の一時的効果は期待できよう。しかしながら、これら抗酸化剤の連続投与は数々の問題を含んでいる。ビタミンCはFe³⁺をFe²⁺に還元することにより過酸化水素の存在下でむしろ、Fenton反応(H₂O₂ + Fe²⁺ → Fe³⁺ + ·OH + OH⁻)をおこし、·OHの生成を促進し、脂質の酸化を促進することが知られている。鉄を過剰に負荷した患者にビタミンCを投与すると、激しい反応が起こるという¹²⁵⁾。また、ビタミンCがフェリチンからの鉄の遊離を促し、脂質の過酸化を増すという報告もある¹²⁶⁾。一方、高濃度のビタミンCは過酸化を抑えるものと考えられており¹²⁷⁾体外からの投与については、ビタミン剤といえど、濃度等には十分注意を払う必要がある。

もちろん魚にも抗酸化機構が備わっており、魚のビタミンEの含量は脂質を多く含むものほど高いことが明らかである¹²⁸⁾。しかしながら、この機構は魚が生存するためのものであり、斃死後著しく増加する遊離のPUFAの抗酸化能はない。このため、魚介類の加工には抗酸化剤の添加が不可欠である。ある種の植物(みつば、しそ、ネギ、セロリ等)や香辛料(コショウ、シナモン、クローブ、ニンニク、しょうが等)、種子類(ゴマ、ピーナッツ、アーモンド、カシューナッツ等)の抗酸化作用も知られている¹²⁹⁾。なかでもゴマはα-リノレン酸(n-3)に富み、抗酸化作用も備えている。ゴマの抗酸化作用は熱処理にも十分耐え得るものであり³⁰⁾、抗酸化物質(セサモール)は魚の加工でも実用化が検討されている³⁰⁾。房総に伝わるカタクチイワシのゴマ漬はPUFAに富むイワシの理にかなった料理といえよう。

最近、PUFAのn-3(α-リノレン酸)/n-6(リノール酸)比を上げることは癌や循環器系の慢性疾患(動脈硬化、脳卒中、高血圧)の予防や症状の軽減には効果があるが、腎炎³¹⁾、胃潰瘍等の急性疾患では有効でなく、むしろ増悪傾向にあることが示されている³²⁾。エスキモーに循環器系の疾患は少ないが、出血性疾患は多く、ウイルス感染等には著しく劣ることが明らかである³³⁾。本県で発生したカタクチイワシの集団アニキサス症にしても、大量のイワシを一度に摂食したことによる弊害であった。

著者はこれまでPUFAの功罪両面で研究に携わってきたが、健康なヒトが健康食品の様な形である物質を片寄って摂取することは危険であり、かえって健康を損なうことになりかねない。バランスの取れた食生活が必要なことを改めて痛感する次第である。

謝 辞

稿を終えるにあたり、始終著者の研究目的を理解し指導ならびに援助していただいた共同研究者の方々に深く感謝の意を表します。

参考文献

- 1) Dyerberg, J., Bang, H. O., Moncada, S. & Vane, J. R., *Lancet*, July 15: 117, 1978

- 2) Hirai, A., Hamazaki, T., Terano, T., Nishikawa, T., Tamura, Y., Kumagai, A. & Sajiki, J., *Lancet ii* : 1132, 1980
- 3) 佐二木順子, 浜崎智仁, 平井愛山, 寺野 隆, 田村 泰, 熊谷 朗, *動脈硬化*, 9 : 835, 1981
- 4) 柴 忠明, 瓜田有三, 武田節夫, 五十嵐紀子, 浅田敏雄, 金井 晃, 大本美彌子, *東邦医会誌*, 27 : 404, 1981
- 5) 鹿取 信, 山本尚三, 佐藤和雄, 阿部圭志, *プロスタグランジン最近の研究の進歩*, pp38, 講談社 1987
- 6) Hazel, J. R. *Am. J. Physiol.*, 236 : R91, 1979
- 7) Neas, N. P. & Hazel, J. R., *J. Exp. Zool.*, 233 : 51, 1985
- 8) Takeuchi, T., Toyota, M., Satoh, S. & Watanabe, T., *Nippon Suisan Gakkaishi*, 56 : 1263, 1990
- 9) Thongrod, S., Takeuchi, T., Satoh, S. & Watanabe, T., *Nippon Suisan Gakkaishi*, 55 : 1983, 1989
- 10) Takeuchi, T., Watanabe, K., Yong, W. Y. & Watanabe, T., *Nippon Suisan Gakkaishi*, 57 : 467, 1991
- 11) Watanabe, T., Arakawa, T., Takeuchi, T. & Satoh, S., *Nippon Suisan Gakkaishi*, 55 : 1989, 1989
- 12) Watanabe, T., Takeuchi, T. & Arakawa, T., Imaizumi, K., Sekiya, S. & Kitajima, C., *Nippon Suisan Gakkaishi*, 55 : 1111, 1989
- 13) Thongrod, S., Takeuchi, T., Satoh, S. & Watanabe, T., *Nippon Suisan Gakkaishi*, 56 : 1255, 1990
- 14) Fujii, M., Nakayama, H. & Yone, Y., *Rep. Fish. Res. Lab. Kyushu University*, 3 : 65, 1976
- 15) Watanabe, T., Thongrod, S., Takeuchi, T., Satoh, S., Kubota, S. S., Fujimaki, Y. & Cho, C. Y., *Nippon Suisan Gakkaishi*, 55 : 1977, 1989
- 16) Hang, A. & Hostmark, A. T., *J. Nutr.*, 117 : 1011, 1987
- 17) Yamamoto, N., Saitoh, M., Moriuchi, A., Nomura, M. & Okuyama, H., *J. Lipid Res.*, 28 : 144, 1987
- 18) Neuringer, M., Connor, W. E., Van Petten, C. & Barstad, L., *J. Clin. Invest.*, 73 : 272, 1984
- 19) 奥山治美, 日本薬学会関東支部第10回学術講演会, 1986
- 20) Crawford, M. A., Hassam, A. & Williams, A. G., *Lancet* 1 : 452, 1976
- 21) Von Schacky, C. & Weber, P. C., *J. Clin. Invest.*, 76 : 2446, 1985
- 22) Swann, P. G., Venton, D. L. & Le Breton, G. C., *FEBS Lett.*, 243 : 244, 1989
- 23) Guffy, M. M., Rosenberger, J. A., Simon, I. & Burns, C. P., *Cancer Res.*, 42 : 3625, 1982
- 24) Guffy, M. M., North, J. A. & Burns, C. P., *Cancer Res.*, 44 : 1863, 1984
- 25) 松下雪郎, *油化学*, 36 : 3, 1987
- 26) 金田尚志, 植田仲夫編, *過酸化脂質実験法*, 医歯薬出版 k. k. 1983
- 27) Terao, J. & Matsushita, S. *Agric. Biol. Chem.*, 45 : 587, 1981
- 28) Nugteren, D. H., Vonkeman, H. & Van Dorp, D. A., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 86 : 1237, 1967
- 29) Nakamura, T. & Hama, Y., *Nippon Suisan Gakkaishi*, 54 : 271, 1988
- 30) 矢野秀雄, 佐二木順子, 山田行雄, 昭和62年食肉に関する助成研究成果報告書 (伊藤記念財団), 318, 1987
- 31) Sajiki, J. & Takahashi, K., *Eisei Kagaku*, 36 : 51, 1990
- 32) 金沢和樹, *日本栄養食糧学会誌*, 43 : 1, 1990
- 33) Oarada, M., Majima, T., Miyazawa, T., Fujimoto, K. & Kaneda, T., *Biochim. Biophys. Acta*, 1012 : 156, 1989
- 34) 吉岡委子, 金田尚志, *油化学*, 21 : 881, 1972
- 35) Sajiki, J., Yamanaka, T., Takahashi, H., Tsuruoka, Y., Mori, K., Takahashi, K. & Hayashi, A., *Jpn. J. Toxicol. Environ. Health*, 39 : 100, 1993
- 36) 浅田浩二, *活性酸素* (中野 稔, 浅田浩二, 大柳善彦編) pp. 7-12, 共立出版, 1989
- 37) 田中寅彦, 石村 巽, *活性酸素* (中野 稔, 浅田浩二, 大柳善彦編) pp. 104, 共立出版, 1989
- 38) Babior, B. M. & Peters, W. A., *J. Biol. Chem.*, 256 : 2321, 1981
- 39) Das, M., Dixit, R., Mukhtar, H. & Bickers, D. R., *Cancer Res.*, 45 : 608, 1985
- 40) Siakotos, A. N., Watanabe, I. & Saito, A., *Biochem. Med.*, 4 : 361, 1970
- 41) Reiss, U., Gershon, D., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 73 : 255, 1976
- 42) Arai, K., Maguchi, S., Fujii, S., Ishibashi, H., Oikawa, K., Taniguchi, N., *J. Biol. Chem.*, 262 : 16969, 1987
- 43) Bacon, B. R., Healey, J. F., Brittenham, G. M., Park, C. H., Nunnari, J., Tavill, A. S. & Bonkovsky, H. L., *Gastroenterology*, 90 : 1844, 1986
- 44) Gordeuk, V. R., Bacon, B. R. & Brittenham, G. M., *Ann. Rev. Nutr.*, 7 : 485, 1987
- 45) Sajiki, J., Fukuda, Y. & Fukushima, E., *J. Appl. Biochem.*, 3 : 467, 1981
- 46) Kasuya, M., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 32 : 347, 1975
- 47) Halliwell, B., *Neuro-Toxicol.*, 5 : 113, 1984
- 48) Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (松尾光芳, 嵯峨井勝, 吉井敏一訳) *フリーラジカルと生体*, 学会出版センター, 1988
- 49) Sies, H., (井上正康訳) *活性酸素と疾患*, 学会出版センター, 1987
- 50) 斉藤衛郎, *日本栄養, 食糧学会誌*, 41 : 343, 1988
- 51) 小倉良平, *ビタミン*, 61 : 361, 1987
- 52) Kurzrok, R. & Lieb, C. C., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 28 : 268, 1930
- 53) Gryglewski, R. & Vane, J. R., *Brit. J. Pharmacol.*,

- 43 : 420, 1971
- 54) Samuelsson, B., *Science*, 220 : 568, 1983
- 55) Murphy, R. C., Hammarstrom, S. & Samuelsson, B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76 : 4275, 1979
- 56) Samuelsson, B., Borgeat, P., Hammarstrom, S. & Murphy, R. C., *Prostaglandins*, 17 : 785, 1979
- 57) Neerhout, R. C., *Pediat. Res.*, 2 : 172, 1968
- 58) Marcus, A. J., Ullman, H. C. & Safier, L. B., *J. Lipid Res.*, 10 : 108, 1969
- 59) 小澤高将, 杉山 理, *医学のあゆみ*, 143 : 264, 1987
- 60) 鹿取 信, 山本尚三, 佐藤和雄, 阿部圭志, *プロスタグランジン最近の研究の進歩*, 講談社サイエンティフィク, 1987
- 61) 山本尚三, 鹿取信編, *プロスタグランジン研究法 (上)*, 東京化学同人, 1986
- 62) 清水孝雄, *蛋白質, 核酸, 酵素*, 31 : 1744, 1986
- 63) Feldberg, W. & Milton, A. S., *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 50 (Vane, J. R. & Ferreira, S. H. eds.) pp615 Springer Verlag, 1978
- 64) Camp, R. D., Greaves, M. W., Hensby, C. N., Pulmer, N. A. & Warin, A. P., *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 6 : 145, 1978
- 65) 片山茂裕, 石井 淳, *医学のあゆみ*, 143 : 281, 1987
- 66) Bunting, S., Moncada, S. & Vane, J. R., *Brit. J. Pharmacol.*, 57 : 462, 1976
- 67) Moncada, S., *Brit. J. Pharmacol.*, 76 : 3, 1982
- 68) 吉本谷博, *医学のあゆみ*, 143, 269, 1987
- 69) 室田誠逸, *医学のあゆみ*, 143, 297, 1987
- 70) 水島 裕, *ロイコトリエンと病態*, (室田誠逸, 富岡玖夫), pp180, 医学書院, 1987
- 71) Goetzl, E. J. & Pickett, W. C., *J. Immunol.*, 125 : 1789, 1980
- 72) Goetzl, E. J. & Gorman, R. R., *J. Immunol.*, 120 : 526, 1978
- 73) Serhan, C. N., Hamberg, M. & Samuelsson, B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81 : 5335, 1984
- 74) Dyerberg, J., Bang, H. O., Moncada, S. & Vane, J. R., *Lancet*, ii : 117, 1978
- 75) Needleman, P., Raz, A., Minkes, M. S., Ferrendelli, J. A. & Sprecher, H., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76 : 944, 1979
- 76) Gryglewski, R. J., Salmon, J. A., Ubatuba, F. B., Weatherly, B. C., Moncada, S. & Vane, J. R., *Prostaglandins*, 18 : 453, 1979
- 77) Prescott, S., *J. Biol. Chem.*, 259 : 7615, 1984
- 78) Yokoyama, C., Mizuno, K., Mitachi, H., Yoshimoto, T., Yamamoto, S. & Pace-Asciak, C. R., *Biochim. Biophys. Acta*, 750 : 237, 1983
- 79) Oring, L., Bergstrom, S. & Hammarstrom, S., *Eur. J. Biochem.*, 120 : 41, 1981
- 80) Lee, T. K., Mencia-Huerta, J. M., Shih, C., Corey, E. J., Lewis, R. A. & Austen, F., *J. Biol. Chem.*, 259 : 2383, 1984
- 81) Terano, T., Salmon, J. A. & Moncada, S., *Prostaglandins*, 27 : 217, 1984
- 82) Israelsson, U., Hamberg, M. & Samuelsson, E., *Eur. J. Biochem.*, 11 : 390, 1969
- 83) Capdevila, J., Marnett, L. J., Chacos, N., Prough, R. A. & Estabrook, R. W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79 : 767, 1982
- 84) Chacos, N., Falck, J. R., Wixtrom, C. & Capdevila, J., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 104 : 916, 1982
- 85) Snyder, G. D., Capdevila, J., Chacos, N., Manna, S. & Fack, J. R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80 : 3504, 1983
- 86) Schwartzman, M., Carroll, M. A., Ibrahim, N. G., Ferreri, N. R., Songu-Mize, E. & McGiff, J. C., *Hypertension*, 7 : Suppt. I, I-136, 1985
- 87) Haurand, M. & Ullrich, V., *J. Biol. Chem.*, 260 : 15059, 1985
- 88) Ozawa, T., Hayakawa, M., Takamura, T., Sugiyama, S., Suzuki, K., Iwata, M., Taki, F. & Tomita, T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 134 : 1071, 1986
- 89) Yasumoto, T., Oshima, Y. & Yamaguchi, M., *Nippon Suisan Gakkaishi*, 44 : 1247, 1978
- 90) Tachibana, K., Scheuer, P. J., Tsukitani, Y., Kikuchi, H., Engen, D. V., Clardy, J., Gopichand, F. & Schmitz, F. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 103 : 2469, 1981
- 91) Murata, M., Shimatani, M., Sugitani, H., Oshima, Y. & Yasumoto, T., *Nippon Suisan Gakkaishi*, 48 : 549, 1982
- 92) Yasumoto, T., Murata, M., Oshima, Y., Sano, M., Matsumoto, G. K. & Clardy, J., *Tetrahedron*, 41 : 1019, 1985
- 93) Murata, M., Kumagai, M., Lee, J. S. & Yasumoto, T., *Tetrahedron Letters*, 28 : 5869, 1987
- 94) Hayashi, K., *Nippon Suisan Gakkaishi*, 52 : 1559, 1986
- 95) Sajiki, J. & Takahashi, K., *Eisei Kagaku*, 35 : 414, 1989
- 96) Takagi, T., Hayashi, K. & Itabashi, Y., *Bull. Fac. Fish Hokkaido Univ.*, 33 : 255, 1982
- 97) Sajiki, J. & Takahashi, K., *Lipids*, 27 : 988, 1992
- 98) 佐二木順子, 高橋勝弘, 第28回全国衛生化学技術協議会年会講演集, pp38, 広島市, 1991
- 99) Curtis, R. F., Coxon, D. T. & Kevett, G., *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 12 : 233, 1974
- 100) Kakisawa, H., Asari, F., Kusumi, T., Toma, T., Sakurai, T., Oofusa, T., Hara, Y. & Chihara, M., *Phytochemistry*, 27 : 731, 1988
- 101) Yanagi, T., Murata, M., Torigoe, K. & Yasumoto, T., *Agric. Biol. Chem.*, 53 : 525, 1989
- 102) Takagi, T., Hayashi, K. & Itabashi, Y., *Nippon*

- Suisan Gakkaishi, 50 : 1413, 1984
- 103) Kamiya, H., Naka, K. & Hashimoto, K., Nippon Suisan Gakkaishi, 45 : 129, 1977
- 104) 門田 元, 淡水赤潮, pp290, 恒星社厚生閣, 1987
- 105) 大島泰克, 後藤まり子, 安元 健, 昭和62年度日本水産学会講演要旨集, p169, 1987
- 106) 岡市友利編, 赤潮の科学, 恒星社厚生閣, 1987
- 107) 坂本 充, 内湾の環境科学(下), p31, 培風館, 1984
- 108) 木村修一, 活性酸素, (中野 稔, 浅田浩二, 大柳善彦編) pp151, 共立出版, 1989
- 109) 渡辺 信, 中村泰男, 国立公害研究所研究報告, 63 : 51, 1984
- 110) Oshima, M., Minami, H., Takano, Y. & Yasumoto, T., Red tides-Biology, Environmental Science and Toxicology (ed. by Okaichi, T., Anderson, D. & Nemoto, T.) pp375, Elsevier, New York, 1989
- 111) 林 幸夫, 安藤由記男, 第50回日本公衆衛生学会抄録集, pp830, 盛岡市, 1991
- 112) 佐二木順子, 高橋勝弘, 林 幸夫, 安藤由記男, 金田真理子, 浜崎智仁, 衛生化学, 38 : 361, 1992
- 113) Lawson, L. D. & Hughes, B. G., Biochem. Biophys. Res. commun., 152, 328, 1988
- 114) Uchida, K., Haraguchi, K., Mitsui, m. & Kawakishi, S., J. Agric. Food Chem., 38 : 1491, 1990
- 115) Pulsford, A & Matthews, R. A., J. Fish Disease, 14 : 67, 1991
- 116) 江草周三, 魚の感染症, pp497-511, 恒星社厚生閣, 1978
- 117) 近藤恵一, カタクチイワシの生態と資源, 水産研究叢書20, 日本水産資源保護協会, 1971
- 118) Hatano, M., Mizogami, M. & Sugawara, A., Nippon Suisan Gakkaishi, 55 : 1623, 1989
- 119) 佐二木順子, 高橋勝弘, 高橋治男, 鶴岡佳久, 日本薬学会第113年会抄録, No. 3. pp103, 大阪, 1993
- 120) 鹿山 光, 佐道哲也, 水産動物の筋肉脂質(鹿山光編) pp149-161, 水産学シリーズ57, 恒星社厚生閣, 1985
- 121) Hill, E. M., Holland, D. L., Gibson, K. H., Clayton, E. & Oldfield, A., Proc. R. Soc. Lond., B234 : 455, 1988
- 122) Halstead, B. W., Poisonous and Venomous Marine Animals of the World, pp403, Darwin Press, 1978
- 123) Miyazawa, T., Free Radical Biol. Med., 7 : 209, 1989
- 124) 宮沢陽夫, 蛋白質核酸酵素, 36 : 413, 1991
- 125) Halliwell, B. & Gutteridge, J. M. C., (松尾光芳, 嵯峨井勝, 吉川敏一訳) pp108, 学会出版センター, 1988
- 126) O'Connell, M. J., Ward, J., Baum, H. & Peters, T. J., Biochem. J., 229 : 135, 1985
- 127) Muakkassah-Kelly, Biochem. Biophys. Res. Commun., 104 : 1003, 1982
- 128) Ackman, R. G. & Cormier, M. G., Fish J. Res. Board. Can., 24 : 357 1967
- 129) Al-Jalay, B., Blank, G., McConnell, B. & Al-Khayat, M., J. Food Protection, 50 : 25, 1987
- 130) Saito, H. & Nakamura, K., Nippon Suisan Gakkaishi, 56 : 1893, 1990
- 131) Watanabe, S., Suzuki, E., Kojima, R., Suzuki, Y. & Okuyama, H., Lipids, 25 : 267, 1990
- 132) 渡辺志朗, 奥山治美, 蛋白質核酸酵素, 36 : 584, 1991
- 133) 藤川真理子, 浜崎智仁, 矢野三郎, 医薬ジャーナル, 25 : 93, 1989