

第105回日本精神神経学会総会

シンポジウム

脳を襲う油脂（あぶら）——基礎研究から——

奥山 治美（金城学院大学「脂質栄養」オープン・リサーチ・センター）

摂取油脂の種類によって、動物の脳構造、行動パターン、薬物感受性などが変わる。リノール酸（ $\omega 6$ ）群/ α -リノレン酸（ $\omega 3$ ）群の比、および油脂に含まれる微量因子の2つが、脳機能に影響を及ぼしていると考えられる。動物実験で明らかにされた“油脂の種類による行動パターンへの影響”が、過去半世紀にみられる“若年層の行動パターンの変化”に関連づけられる可能性を指摘できる。

1. はじめに

油脂を構成する脂肪酸は、体内での代謝に基づき三群に大別できる（図1）。

飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸（オレイン酸など）は体内で過剰の糖質、タンパク質から作られ、動物性脂肪の主成分である。リノール酸は植物の

みで作られ、動物の成長・生殖生理などを維持する上で必須である。摂取されたリノール酸は体内でアラキドン酸などに変換され、一部はエイコサノイドとなって多様な生理作用を示す。一方、 α -リノレン酸も植物が作るが、動物がそれを摂取すると体内でエイコサペンタエン酸（EPA）

★ 飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸の群:

飽和脂肪酸 $\Rightarrow$ 一価不飽和脂肪酸 ($\Rightarrow \Rightarrow$ ミード酸)

動物性脂肪
パーム油
(糖質、タンパク質)

動物性脂肪
高オレイン酸植物油
(オリーブ油、カノーラ油)

★ リノール酸（ $\omega 6$ ）群（陸の食物連鎖）:

リノール酸 $\Rightarrow \Rightarrow$ ジホモ- γ -リノレン酸 $\Rightarrow$ アラキドン酸 $\Rightarrow$ DPA

種子・穀類
植物油（大豆油、コーン油）
植物油食品、菓子類

肉類に少量

★ α -リノレン酸（ $\omega 3$ ）群（野菜・海の世界連鎖）:

α -リノレン酸 $\Rightarrow$ エイコサペンタエン酸（EPA） $\Rightarrow$ ドコサヘキサエン酸（DHA）

葉、植物プランクトン
シソ油（エゴマ油）
亜麻仁油（フラックス油）

魚介類

魚介類
(脳、網膜、心臓)

図1 脂肪酸代謝の三系列と食物連鎖

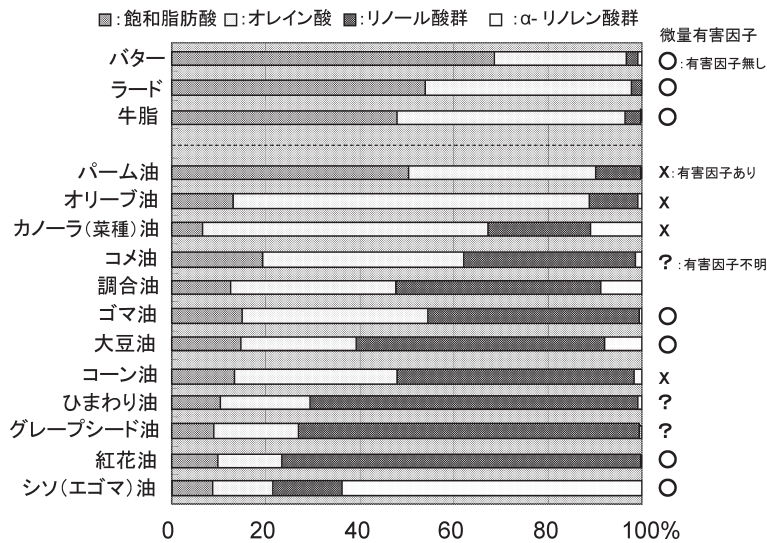


図2 油脂の脂肪酸組成と微量有害因子

図右欄の×印の油脂は動物実験で有害作用が認められている。

やドコサヘキサエン酸 (DHA) などに変換される。これらは脳や網膜の機能を保つ上で必須である。脳の不飽和脂肪酸はアラキドン酸 ($\omega 6$) と DHA ($\omega 3$) が主である。これら三系列は体内で相互変換せず、食品に含まれる脂肪酸の $\omega 6/\omega 3$ 比が大きく異なるので、長期に食物の選択が偏ると脳脂質の $\omega 6/\omega 3$ 比が変わる。これが動物の行動に影響を及ぼすことが明らかになった。

一方、油脂の栄養学的特性は脂肪酸組成のみでは評価できない。数種の植物油脂は植物ステロールや脂溶性ビタミンなど既知の微量因子のほか、多種の微量因子を含んでいると思われ、これが予想以上に大きな生理的影響を動物に及ぼすことが明らかにされつつある (図2)。本稿第3項では、微量有害因子と行動パターンの関連について説明する。

2. 脂肪酸の $\omega 6/\omega 3$ 比と行動

リノール酸の長期欠乏は、成長と生殖生理の障害をひきおこす。胎児期および授乳期における $\omega 6$ 系の欠乏は不可逆的な脳機能 (学習能など) の障害をひきおこし、離乳後の補給では機能の回

復は見られないことが古くから知られていた。リノール酸が十分存在する条件で、 α -リノレン酸 ($\omega 3$) の欠乏が脳や網膜機能に影響を与える研究は遅れて始まった。

シソ油と紅花油は、飽和脂肪酸とオレイン酸の含量は似ており、リノール酸と α -リノレン酸の比のみ大きく異なっている (図2)。母親ラットにこれらの油を含む餌を与え、交配後、仔の11週齢のときに明度識別学習能試験を負荷した。脳脂質のアラキドン酸/DHA 比は両群で大きく異なっていた (紅花油群の DHA はシソ油群の約半分)。

餌ペレットが与えられる明光時のレバー押し行動 (正反応) には両群の間に有意な差は見られなかった (図3)。しかし、餌が与えられない暗光時のレバー押し行動 (負反応) には大きな差が見られた。すなわち、無駄なレバー押し行動を抑制する能力は、シソ油群の方が優れていた。両食餌群の行動の差はラットの系統によらず再現され、明暗の条件を逆転させたときにも再現された。明度識別学習能試験における同様の差は、紅花油食群と魚油食群の間でも認められた。したがって、

(a) オリジナル スケジュール

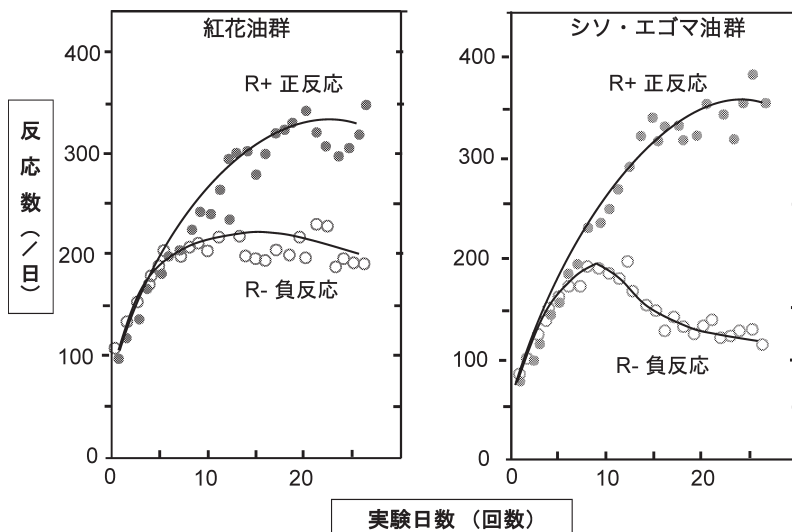


図3 明度識別学習能試験

オリジナルスケジュールでは、明光時にレバーを押すと餌ペレットが得られ、暗光時にレバーを押しても餌が得られない条件とし、毎日1回、レバー押し回数を記録した。

ω 6/ ω 3 比の大きい紅花油食群に対し、 α -リノレン酸と同様、EPA, DHA など ω 3 系脂肪酸が共通して明度識別学習能を高く保ったといえる。この現象は可逆的であり、離乳後に ω 3 系を補給すると学習能も回復した。

各種の油脂を含む餌を長期（一世代）に与えたマウスについて、各種の一般行動を比較した。これらをまとめたのが表1である。紅花油ネズミの行動パターンが、アトピッツでいわれている“集中力欠如-多動 (ADHD)”と似ていることが指摘できる。

薬物感受性への影響

シソ油食群と紅花油食群の間に、ペントバルビタール誘導の催眠やスコポリミン誘導の自発運動の差が見られた。

生化学的基盤

摂取油脂のリノール酸/ α -リノレン酸比が脳のアラキドン酸/DHA 比を変える。これにともな

い、海馬のシナプス小胞の密度に差が見られた。DNA マイクロアレイ法によっても、数種類のシナプス関連タンパクの発現が紅花油食群で低下していた。

DHA 含量の低下は網膜機能（電位図における振幅）にも影響を与える（サル、ラット）。DHA 含量の高い桿体外節の一部は日照に伴い脱落し、色素細胞層のファゴソームで消化される。このファゴソームの数と大きさの分布は日内リズムを示し、DHA/アラキドン酸比の低い群（紅花油群）では日照後、小さいファゴソームの数が多かった。これにともない、ファゴソームの数種の酵素は日内リズムを示したが、紅花油群の酵素活性（グルコシダーゼなど）の活性はシソ油群の場合より低かった。

以上のように、摂取油脂の ω 6/ ω 3 比は脳に器質的な差（顕微鏡下）や生化学的指標の差をもたらし、それに伴い、行動パターンや薬物感受性（表1）が影響を受けた。

DHA/アラキドン酸比の小さい紅花油群の行動

表 1

行動試験	項目	シソ油ネズミ	紅花油ネズミ	動物
	餌付け	遅い	早い	
明度識別学習能試験	餌をとるための反応	差なし		ラット
	ムダな行動を抑える能力	高い	低い	
	老齢時の学習・記憶能力	高い	低い	
水迷路試験 (Morris)	学習能力	良い	悪い	マウス
高架式十字迷路試験	不安誘発	少ない	多い	マウス
自発運動試験	探索活動	差なし		ラット
	場慣れ	良い	悪い	
薬物感受性	ペントバルビタール (催眠)	低い	高い	マウス
	スコポラミン (運動)	低い	高い	マウス
脳の遺伝子発現	シナプスのタンパク (数種)	多い	少ない	ラット
	エネルギー産生系酵素	高い	低い	マウス

高リノール酸紅花油を食べ、脳 DHA レベルが低いネズミの行動パターン
抑制力が弱い (切れやすい), 不安誘発が多い, 多動, うつ傾向と攻撃性が高い

パターンは, “抑制力が弱く, 不安誘発が多く, 自発運動が多い” という行動パターンであり, 近年わが国で指摘されている若年層の行動パターンの変化と関連づけられるかもしれない。

3. 植物油脂の微量因子と行動

油脂の長期投与の安全性を調べているとき, カノーラ油をはじめ数種の植物油および水素添加植物油が, シソ油, 大豆油, 紅花油 (高リノール酸型), 魚油, バター, ラードなどに比べ, 脳卒中易発症性ラットの寿命を異常に短縮することがわかった (図 4)。カノーラ油や水素添加大豆油を加水分解して遊離脂肪酸分画 (植物ステロールを含む) にすると寿命短縮活性が消失あるいは減弱するので, 脂肪酸組成や植物ステロールのかかわらない微量因子の存在を想定した。炭酸ガス-超臨界抽出法で有意な寿命短縮活性を示さない画分が得られており, 未知微量因子の探索活動が続けられている。

一方, カノーラ油, 大豆油, 紅花油など数種の植物油を長期に与えたマウスで一般行動試験を行った。カノーラ油群は他の群に比べ, 輪回し自発

運動, 立ち上がり・横切り自発運動が有意に多く, 痛覚閾値は低く, 水迷路学習能が高かった。

遺伝子発現を DNA マイクロアレイ法で調べた結果, ステロイドホルモン代謝系やビタミン K 関連遺伝子の発現に差があることが示唆された。そこで, 組織のステロイドを定量したところ, 血清, 精巣のテストステロンが有意に減少していた。大豆油を水素添加するとトランス型脂肪酸が生成するが, 同時にビタミン K1 も水素添加されジヒドロ型ビタミン K1 が生成する。これはビタミン K2 に変換されず, マトリックス Gla タンパクの関わる生理機能や骨代謝 (オステロカルシンなど) が障害を受けると考えられる。無菌マウスでビタミン K 欠乏状態にすると, テストステロンレベルが低下するという報告もあり, ビタミン K 依存性タンパクの障害とテストステロン量の低下が関連づけられそうである。

テストステロンと行動

テストステロンは脳でエストロゲンに変わり, これが男性的行動の確立に働いている。マウスでエストロゲン受容体 (ER) をノックアウトする

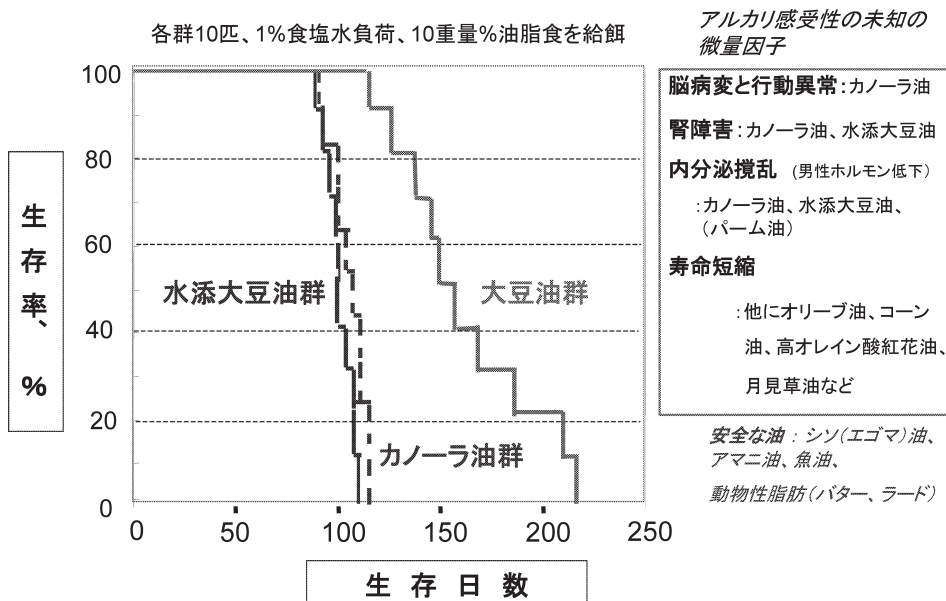


図4 脳卒中易発症性ラットの生存率を短縮する植物油と病変
安全な油は、この動物モデルで大豆油に比べて生存率を短縮しないもの

と、男性行動が失われる。女性行動の確立にもテストステロンとエストロゲンの両方が必要である。カナラ油と水素添加大豆油の微量因子はともにアルカリ感受性であり、これら油脂は脳卒中易発症性ラットの血清・精巣テストステロンレベルを低下させた。

一方、ノコギリヤシ油、ココナッツ油、メキシコパーム油、ヒマワリ油などのアルカリ耐性の未知微量因子は、テストステロンをより活性の強いデヒドロ型テストステロン（DHT）に変換する酵素を阻害することが知られている（図5）。これらは現在、前立腺肥大を抑制するものとして健康食品的に使われている。

植物油脂には比較的少量しか含まれていないダイオキシンは、脳下垂体をターゲットとしてテストステロンレベルを低下させる。その他、植物油脂に含まれるフラボノイドなどは、ステロイド代謝を乱す側面がある。これら植物油脂の微量成分がステロイド代謝の変化を通じて、どの程度、人の行動に影響を与えているかはまったくわかって

いない。しかし、脂溶性物質は脳に取り込まれやすく、その現象については種差は少ない。昨今しばしばマスコミなどで話題となっている“草食男子”・“肉食女子”の問題や出生率低下に植物油脂が影響を与えている可能性は否定できない。

4. おわりに

油脂の種類が動物行動に影響を与えることを示すデータは、多くの研究グループから発表されている。本稿では主として筆者らのグループの研究結果を要約した。他の研究では魚油（EPA, DHA, ω 3系）の補給効果を報告したものが多い。いずれも、脳のDHA/アラキドン酸比の変化が脳機能に与える影響を調べたものである。

臨床的には、摂取油脂の脂肪酸組成と脳・網膜機能、行動パターンとの相関を示す疫学調査の結果が多く発表された。一方、介入試験として ω 6/ ω 3比の高い育児用粉ミルクにDHAを補給したときの脳機能や精神障害（あるいは精神神経症状）に及ぼす影響を評価した研究も発表されてい

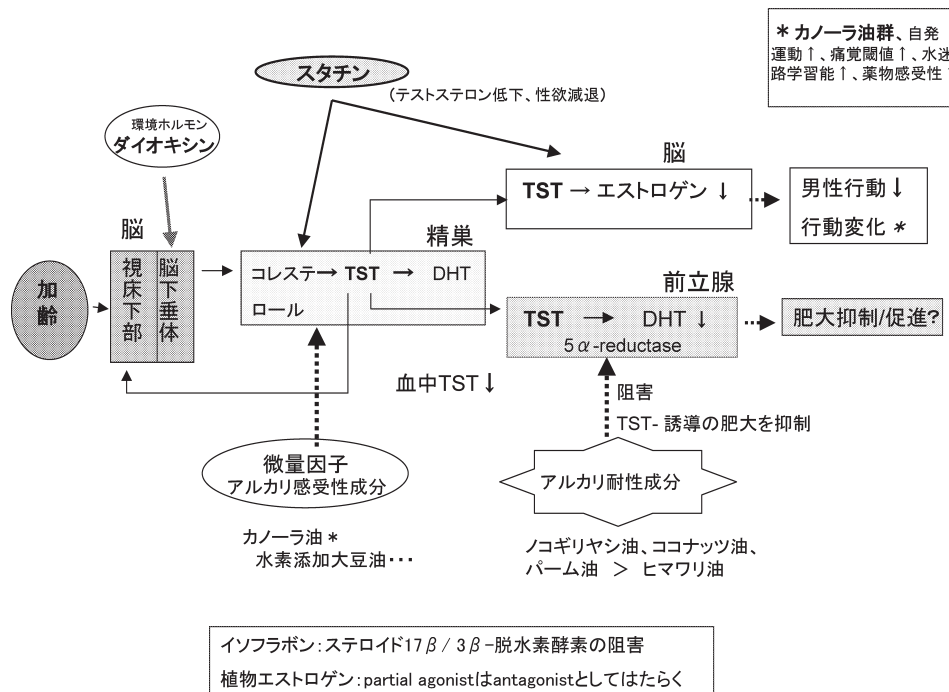


図5 油脂成分とステロイド代謝と行動パターンとの関係
TST, テストステロン; DHT, ジヒドロテストステロン

るが、動物実験の結果と合うものと合わないものがある。これらは一般に対象人数が少なく介入期間が比較的短いのが難点である。

細胞膜を構成する脂肪酸の組成は、臓器によってそれぞれ特徴がある（臓器特異性が高い）が、種差は少ない（種特異性は低い）。たとえば脳や網膜にはDHAが非常に多いが、このことはヒト、ネズミからカエル、サカナまで共通である。したがって脂肪酸組成は臓器機能と深く関わっているといえる。このような観点からも、動物で明らかにされた油脂と行動パターン・精神神経症状の関

係は無視できず、ヒトでもそれと合う臨床試験結果があることから、動物実験で危険性の認められている植物油脂の過剰摂取は避けるべきである。わが国で供給されている植物油脂の9割はω6/ω3比が高いか、あるいは微量有害因子の問題を含んでおり、過去半世紀のそれらの摂取増がヒトの行動に影響を与えている可能性は否定できない。

文 献

- 1) 奥山治美, 国枝英子, 市川祐子: 油の正しい選び方・摂り方. 農文協, 東京, 2008