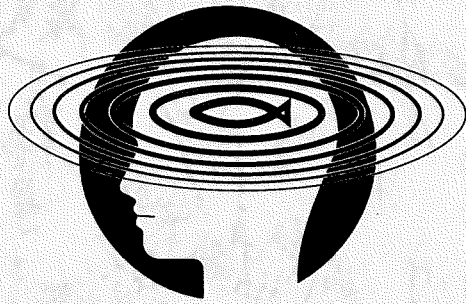


D H A シ ン ポ ジ ウ ム

# 「脳の働きとDHA」

(ドコサヘキサエン酸)



日 時：平成7年7月10日（月）午後1時～5時  
会 場：石垣記念ホール（東京・虎の門）  
主 催：社団法人 大日本水産会、日本脂質栄養学会  
後 援：日本神経化学会



## プログラム

---

- 13:00 開会の辞  
オーガナイザー挨拶
- 吉崎 清 (社団法人 大日本水産会)  
竹下 正純 (大分医科大学)
- 13:20 “Importance of DHA in the Retina in Health and Disease”  
「網膜におけるDHAの重要性」 R. E. Anderson (米国オクラホマ大学医学部)  
座長：渡邊 郁雄 (浜松医科大学)
- 14:10 「若者へのDHA投与による心理状態の変化」  
浜崎 智仁 (富山医科薬科大学医学部)  
座長：鈴木 平光 (農林水産省食品総合研究所)
- 14:40 「老人性痴呆症に対するDHAの臨床効果」  
宮永 和夫 (群馬大学医学部)  
座長：矢澤 一良 (相模中央化学研究所)
- 15:10 (休憩)
- 15:20 「新生仔期におけるDHAの代謝とその欠乏症が脳機能に与える影響」  
藤本健四郎 (東北大学農学部)  
座長：米久保明得 (明治乳業栄養科学研究所)
- 15:50 「学習と記憶におけるシナプスの形態的、生化学的変化」  
吉田 敏、竹下 正純 (大分医科大学)  
座長：小林 哲幸 (名古屋市立大学薬学部)
- 16:20 「DHAと行動パターン—社会的意義について」  
奥山 治美 (名古屋市立大学薬学部)  
座長：安藤 進 (東京都老人総合研究所)
- 16:50 閉会の辞
- 奥山 治美(オーガナイザー)
- 17:00 (懇親会)
-

## 網膜におけるDHAの重要性

講演者/R. E. Anderson

脳や網膜にはn-3系列必須脂肪酸であるドコサヘキサエン酸(DHA, 22:6n-3)が豊富に含まれている。DHAは動物体内でde novo合成できないため、食餌によりDHAあるいはその前駆体である18:3n-3を摂取しなければならない。多くの魚油にはDHAが豊富に含まれる。

過去25年間の様々な研究室での研究から、DHAが網膜において重要な役割を演じていることが分かってきた。n-3系列脂肪酸の欠乏した食餌では、網膜や脳の機能に変化をきたす。例えば、n-3系列脂肪酸欠乏食で育てたラットでは、網膜電位図(ERG)のa波、b波の振幅が小さくなり、また学習能も低下する。n-3系列脂肪酸を欠いたサルにおいても、ERGが変化し視力が低下する。DHAを添加した人工栄養乳や母乳に比べて、標準的人工栄養乳を与えたヒトの新生児では、視力の発達が遅れる。早期出産、満期出産のいずれの新生児も、18:3n-3からDHAを合成することができるが、DHAをとらない新生児では血液中のDHAレベルは低下する。ヒト新生児の発育初期におけるDHAの欠乏が、将来どのような症状になって出てくるのかは不明である。

先天的に網膜が変性しているヒトや動物のあるものは、血漿中のDHAレベルが低下している。小型プードル犬での色素性網膜炎モデルでは、その血漿や網膜中のDHAレベルが著しく低下している。トレーサー実験から、これらの動物は18:3n-3よりDHAを合成することができるので、脂肪酸合成に欠損があるのではない。これらの動物に魚油を摂取させても、網膜の変性を抑えることができなかった。しかし、魚油を与えることにより、網膜のDHAレベルは上昇しなかったが、肝臓中のDHAレベルは著しく上昇した。

我々は、これらのイヌのモデルでは、DHAの細胞内輸送に欠陥があること、また、網膜におけるDHAレベルが、長期にわたり減少することにより、網膜視細胞に変性が起きると考えている。

## Importance of DHA in the Retina in Health and Disease

R.E. Anderson<sup>1</sup>, C.L. Jensen<sup>2</sup>, D.L. Hachey<sup>2</sup>, T. Sauerwald<sup>2</sup>, M.B. Maude<sup>1</sup>, R.A. Alvarez<sup>1</sup>, and W.C. Heird<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Dean A. McGee Eye Institute and Oklahoma Center for Neurosciences, university of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK and <sup>2</sup>Dept. Pediatrics and USDA/ARS Children's Nutrition Research Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX.

The retina and brain contain high levels of docosahexaenoic acid (DHA, 22:6n-3), an essential fatty acid of the n-3 family. Since DHA cannot be synthesized *de novo* by animals, it or its precursor (18:3n-3) must be obtained from the diet. Many fish oils contain abundant amounts of DHA. Studies over the past 25 years by several laboratories have established that DHA plays an important role in the retina. Dietary deprivation of n-3 fatty acids leads to changes in retina and brain function. Rats deprived of n-3 fatty acids have smaller a- and b-wave amplitudes of their electroretinograms (ERG) and impaired learning ability. Monkeys denied n-3 acids show ERG changes and decreased visual acuities. The development of visual acuity in human infants is slower in those fed standard formulas compared to infants fed human breast milk or formula supplemented with DHA. Although both term and preterm infants can synthesize DHA from 18:3n-3, blood levels of DHA decrease in infants not receiving DHA supplements. The long term consequences of early deprivation of DHA in human infants is not known.

The plasma levels of DHA are lower in some humans and animals with inherited retinal degeneration. In the miniature poodle model of retinitis pigmentosa, both plasma and retinal levels are significantly lower in affected animals. Tracer studies show that these animals can convert 18:3n-3 to DHA, so the defect is not in fatty acid synthesis. Supplementation of affected animals with fish oil did not prevent the retinal degeneration. However, the level of DHA in the retinas of affected dogs was not raised by giving fish oil and the liver levels of DHA were significantly higher in affected dogs. Our working hypothesis is that the defect in the dogs is in the intracellular trafficking of DHA, and that the long term reduction in retinal DHA is sufficient to allow degeneration of photoreceptor cells.

ANDERSON Robert Eugene

(アンダーソン、ロバート ユージーン)

- 1940年 米国テキサス州生まれ  
1963" テキサスA&M大学卒業  
1968" テキサスA&M大学にて博士 (Ph. D.、生化学) 取得  
1969" テキサス州ベイラー医科大学 助教授  
1975" ベイラー医科大学にて医学博士号取得  
1976" テキサス州ベイラー医科大学 准教授  
1981" 同大学 教授  
1995" オクラホマ大学健康科学センター 教授、オクラホマ神経科学センター 部長

久留米大学医学部客員教授 (1988年～現在)。

網膜研究財団 Marjorie W. Margolin賞 (1994年) を受賞。

Experimental Eye Research 誌 (1991年～)、Neurochemistry International誌 (1994年～) の編集委員。International Society for Eye Researchの会計幹事 (1992年～)。

Association of Vision and Ophthalmology評議員 (1991年～)。

## 若者へのDHA投与による心理状態の変化

講演者／浜崎 智仁

n-3系多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の欠乏は、ラットで学習能力の低下につながり、最近では、未熟児でも知能に悪影響を及ぼすことが判明してきた。ところが、すでに成長したヒトにDHAを投与した場合、知能が増加するかは不明である。

そこで、学生を対象として二重盲検法により、DHAが知能に及ぼす影響を調べた。また、n-3PUFAは血小板を落ちつかせて血栓症を予防し、白血球を落ちつかせて炎症を抑え、心筋を落ちつかせて致死的不整脈を予防し、さらに、危険な細胞増殖を落ちつかせて癌を予防することから、DHAにヒトを本来の意味で落ちつかせる作用があるかを調べるため、上記の二重盲検試験に心理テスト (PFスタディ) も取り入れた。

52名の学生をランダムに二群に分け、一群 (DHA群) にはDHAカプセル (50%DHA入り魚油を3-3.6 g/日)、他群 (対象群) には大豆油97%と魚油3%の混合油カプセルを同量、3カ月間にわたって服用してもらった。服用前後に、Stroopテスト (青色で「黄」と書いてある文字を、黄色と読ませるなど)、痴呆検出テスト、PFスタディを行った。服用6週間と服用終了時には、短期記憶テストと長期記憶テストをそれぞれ行った。

カプセルの服用の足らなかったもの、体重が大きく変動したもの、またDHA群では、DHAが全く上昇しなかったものなどを除外し、DHA群では22名を、対象群では19名を調査対象とした。知能テスト (Stroopテスト、痴呆検出テスト、記憶テスト) に関しては、両群に全く差はなかった。ところがPFスタディで差が見られた。対象群では服用後攻撃性が増大し ( $\Delta=8.9\%$ 、 $P=0.0022$ )、DHA群では全く変化がなく ( $\Delta=-1.0\%$ )、両群の変化には有意差があった ( $P=0.0063$  by two-way ANOVA)。

この研究の開始時は9月4日(1994)であり、学生はまだ夏休み中であったため、のんびりしていたはずである。ところが、終了時は12月4日で、重要なテストと卒論の真っ最中で、かなりのフラストレーションがあった。そのため、対象群で攻撃性が増大したと思われる。DHA群で攻撃性に変化が出なかったのは、DHAにトランクライザー様作用があったためと思われる。

攻撃性は心筋梗塞に深くかかわるtype Aの根幹をなす特徴であり、魚油による心筋梗塞予防の機序が、この研究により一つ解明されたことになる。なお、慢性関節リウマチ等の慢性炎症性疾患に対する魚油の効果の作用機序も、DHAが攻撃性を抑える効果で一部説明可能と思われる。代々魚食の続いている日本人の文化も、この影響を受けているのかも知れない。

#### 講演者略歴

---

浜崎 智仁（はまざき ともひと）

1947年 東京都生まれ  
1971" 千葉大学医学部卒業  
1974" 米国マサチューセッツ工科大学留学  
1981" 千葉大学医学部第二内科助手  
1981" 国立佐倉病院内科医員  
1983" 富山医科薬科大学第一内科講師 現在に至る

1988年 とやま賞。1992～日本脂質栄養学会副会長。1994年 同学会ランズ学術賞受賞  
著書：『魚嫌いは早死にする』浜崎智仁著（エール出版・1994）

趣味：水泳、スキー



# 老人性痴呆症に対するDHAの臨床効果

講演者／宮永 和夫

## 1. DHAとEPAの血栓の予防作用

DHA及びその代謝物のEPAは、血小板の凝集を抑制することで、動脈内の血栓ができるのを防ぐ働きがある。そのメカニズムは、血小板中のEPAが代謝された結果、血小板の凝集作用を持たないトロンボキサンA<sub>2</sub>を作るためといわれる。

また、DHAとEPAは、血中フィブリノーゲンを低下させて血液の凝固を防ぐとともに、血液粘度を低下させ、赤血球の変形能を高める作用によって、末梢血液の流れをスムーズにし、血栓生成を予防するといわれる。

## 2. DHAとEPAの動脈硬化の予防作用

動脈硬化は、血液中のコレステロールや中性脂肪が血管壁に沈着するのが原因とされる。DHAとEPAは、総コレステロール、カイロミクロン、中性脂肪、アポ蛋白B、そして悪玉のLDLコレステロールを低下させ、代わりに善玉のHDLコレステロールを増加させる作用があり、動脈硬化の進展を抑制する。

## 3. DHAとEPAの脳梗塞の予防

DHAやEPAの血栓予防や脳動脈硬化予防の作用を通じて、脳梗塞の発症を予防するといわれる。ただし、出血時間を延長させることで、脳出血を増加させる可能性が指摘されている。

## 4. 痴呆疾患に対するDHAの臨床効果とその作用メカニズム

<臨床効果>

DHAを10~20カプセル(700~1400mg)／日で6カ月間投与した結果、臨床症状の改善は脳血管性痴呆患者で10/13(78%)、アルツハイマー型痴呆患者で5/5(100%)に認められた。なお、DHAないしEPAによる痴呆治療に関する報告は、今まで知られていない。

<作用機序>

A. 脳血管性痴呆に対してDHAが有効な理由は、脳梗塞の予防作用と同じものが考えられる。

B. アルツハイマー型痴呆に対して有効な理由は、以下の2つが考えられる。

(1) DHA欠乏状態にある脳組織を正常化

①DHAを多く含む魚類摂取群でアルツハイマー病や脳血管障害の発症率が対象群より有意に低い。

②アルツハイマー病患者の脳の一部(海馬)でDHA量が正常の半分以下である

(2) DHAの抗炎症作用

①アルツハイマー病は脳内の免疫反応が関係する。

②リウマチ疾患に罹患し、抗炎症剤の使用歴のある人のアルツハイマー病の発症は低頻度である。

---

講演者略歴

宮永 和夫 (みやなが かずお)

1951年 茨城県生まれ

1975" 群馬大学医学部卒業

1979" 群馬大学医学部神経精神医学教室助手

1986" 同教室 講師 現在に至る

1994" 米国ハーバード大学マククリーン病院短期留学

著書：1. 老人性痴呆疾患の発生頻度・早期発見及び進行予防に関する研究報告書(公衆衛生協会・1992)

2. 前痴呆状態の予後と予後予測要因(Dementia・1995)

趣味：旅行

# 新生仔期におけるDHAの代謝とその欠乏が脳機能に与える影響

講演者／藤本健四郎

## 1. 乳仔期における長鎖高度不飽和脂肪酸の必須性

哺乳動物においては、発達や加齢にともない、食事由来の炭素数18のポリエン酸からの長鎖高度不飽和脂肪酸生合成能が変化することが知られている。ヒトのモデルとして用いたニホンザルでは、新生直後においては、大脳皮質におけるin vitroでのDHA生合成能力は、発達後に比べると著しく弱かった。肝臓での合成能は、発達に伴う変化は小さかったが、いずれの場合にもDHAの合成能力は弱かった。

ヒト及びサルはともにDHAを含み、その含量はとくに初乳で高い。このことは、乳仔期は脳の発達期にあたり、DHAの要求が高いにも関わらず、生合成能が不十分なので母乳からの供給が重要なことを示唆している。出産直後のラットにn-3系脂肪酸としてリノレン酸またはDHAを与えた場合、大脳皮質リン脂質中のDHA含量は、乳仔においては顕著にDHA群で高かったが、成熟ラットでは差はわずかだった。

## 2. ラット肝臓におけるDHA代謝の特異性

ラット肝臓におけるDHAの生合成能は、新生直後で有意に低かった。また、食餌性n-3/n-6比は、EPAからのDHAの合成能に影響しなかった。一般に脂肪酸不飽和化酵素はインスリン依存性であり、アラキドン酸含量はI型糖尿病で減少するが、DHAは変化せず特異な性質を示した。

## 3. 妊娠及び授乳期間のn-3脂肪酸の欠乏と離乳後のDHA投与の脳機能への影響

n-3系脂肪酸欠乏食で飼育した親から得た仔ラットに、離乳後n-3系脂肪酸を補給する場合、DHAを与えた方がリノレン酸を与えたより明暗弁別の学習能の回復が著しかった。また、てんかんモデルとされる電撃ショックに対する抵抗性は、n-3系脂肪酸欠乏で弱まり、学習能以外の障害があることが明らかになった。

藤本健四郎（ふじもと けんしろう）

1941年 東京都生まれ

1965" 東京大学農学部卒業

1967" 東京大学大学院農学系研究科修士課程修了

1967" 東北大学農学部助手

1972" 農学博士（東北大学）

1977" 同大学 助教授

1986" 同大学 教授 現在に至る

1982～83年 米国農務省北部研究所 客員研究員

1995年 日本水産学会賞受賞

著書：『水産脂質－その特性と生理活性』藤本健四郎著（恒星社厚生閣・1994）

『食品工業における科学・技術の進歩（V）』藤本健四郎著（光琳・1992）

趣味：園芸、シュノーケリング

# 学習と記憶におけるシナプスの 形態的、生化学的変化

講演者／吉田 敏、竹下 正純

## 1. ラットの学習時のシナプス形態変化は、食餌性油脂によって影響された

ラットを、n-3系不飽和脂肪酸が豊富なシソ油で強化した餌で飼った群と、その欠乏したサフラワー油の餌で飼った群とで、明暗弁別学習行動において有意な差があり、シソ油群では欠乏群より成績がよいことは、繰り返し報告されていることである。

考えてみれば、餌の中の脂肪酸の組成の変化だけで、学習・記憶が影響されるというのは、驚くべきことであるが、その分子レベルでのメカニズムは未だ定かではない。この学習行動には、脳海馬の機能が関係していることが予想されたので、海馬CA1領域のシナプスの構造を見たところ、シナプス小胞密度に学習後の両群で有意な差があった。しかし、学習前の両群の小胞には差がなかった。これは学習する過程で、海馬領域でシナプス小胞の代謝に両群で変化が生じたことを示した。

## 2. 膜の生化学的変化も起こっていた

シナプス小胞の代謝に、食餌性油脂による膜脂肪酸組成の変化が影響を及ぼしていることが予想されたことから、脳のミクロソームでの脂肪酸伸長反応、カルシウム代謝、ホスホリパーゼA2に対する感受性、シアリダーゼに対する感受性、及び膜表面の物理化学的性質について調べた。

この結果、ミクロソームによるカルシウムの取り込み、IP3によるカルシウムの遊離については、学習後でも両群に差は認められなかったが、膜表面の性質が有意に変化していた。特に、ホスホリパーゼ、シアリダーゼに対する感受性は、学習前後及び両群の間で有意差があり、シナプス小胞の変化とよく相関していた。特に、膜のシアル酸の反応性の変化は以上の現象をよく説明でき、糖脂質の重要な関与が示唆された。

### 3. どのようなメカニズムが考えられたか？

ラットの明暗弁別学習を詳細に見ると、n-3不飽和脂肪酸欠乏食では、「誤りを修正する行動」が学習によって改善しない、という特徴を知ることができる。その時、形態学的にシナプス小胞を見ると、変化は不均一で小胞が減少し、一種の枯渇状態になっているものもあり、また、増大しているものもあり、平均すると学習前後で差がないという特徴がある。

一方、正常食群では、平均的にシナプス小胞が学習後に増大している。正常な膜組成下では、学習行動による特定の神経細胞群の活性化が進むにしたがって、「誤り行動」を抑制するような神経系が活性化できる状態になる。しかし、n-3不飽和脂肪酸欠乏では、その抑制的に働く特定の神経系の働きが、シナプス小胞の枯渇によって低下して、「誤り行動」抑制に障害が出てくる。そしてその小胞の枯渇には、膜表面の生化学的変化が寄与すると考えられる。学習における小脳を含めた脳全体の機能分担と統合化に、膜脂肪酸の変化がどのように影響しているかを、今後明らかにする必要がある。

#### 講演者略歴

---

吉田 敏 (よしだ さとし)

1951年 福島県生まれ

1973" 京都大学理学部卒業

1978" 大阪大学大学院基礎工学研究科生物工学科博士課程修了 工学博士

1979" ニューヨーク州立大学研究員

1982" 大分医科大学学生化学教室 助手

1987" 同大学 実験実習機器センター 助教授 現在に至る

1990年 日本学術振興会派遣研究者として、フランスINSERMのDr. Bourreのもとで研究に従事。

学会：日本生化学会、日本脂質栄養学会、日本神経化学会、分光学会

趣味：音楽鑑賞、スポーツ観戦、テニス、パソコン (Net Surfing)

竹下 正純 (たけした まさずみ)

- 1932年 北海道生まれ
- 1957" 金沢大学医学部卒業
- 1959" 京都大学医学部医化学教室早石修教授のもとで研究に従事
- 1965" 医学博士
- 1965" 金沢大学医学部生化学教室 助手
- 1969" バンダービルト大学 研究員
- 1970" ロチェスター大学 客員助教授
- 1972" 金沢大学医学部生化学教室 助教授
- 1972" 金沢大学医療技術短期大学部 教授
- 1979" 大分医科大学 教授 生化学講座
- 1991" 同大学 副学長
- 1992" 同大学 教授 現在に至る

学会：日本生化学会評議員、日本神経化学会評議員、国際神経化学会（I S N）正会員、  
日本脂質栄養学会評議員、日本疾患モデル学会評議員、日本臨床化学会会員

趣味：音楽鑑賞特にピアノ音楽、テニス

# DHAと行動パターン—社会的意義について

講演者/奥山 治美

## 1. $\alpha$ -リノレン酸 ( $\omega$ 3) 欠乏による行動パターンの変化とDHA

長期の $\alpha$ -リノレン酸欠乏で、脳、網膜のDHAが減少する。その結果、各種の学習試験での学習能が低下し、老齢時の記憶力が低下し、網膜反射能が低下する。そればかりでなく、情動性（不安誘発）などの行動パターンも影響を受ける。ネズミで証明されたDHA-脳機能の相関は、サルやヒトでも証明され始めており、その生化学的な基盤も解明されつつある。

## 2. $\omega$ 3欠乏症の可逆性

胎児期から乳児期までの神経細胞が活発に分裂する時期に、DHAなど $\omega$ 3系脂肪酸が必須であるとする根拠は得られていない。離乳期以後に $\omega$ 3を補給すると学習能も回復する。一方、サル脳のDHAの半減期は1カ月であり、老齢時での補給も機能回復に有効であると考えられる。

## 3. アトピッ子の集中力欠如-多動の性格、心臓発作とA型行動パターン

アトピッ子の行動パターンが「集中力欠如-多動」で特徴づけられているが、砂糖や食品添加物が原因であるという根拠は得られなかった。また、心臓発作を起こしたヒトは、特有の行動パターン（A型）を示すといわれている。 $\omega$ 3系脂肪酸の相対的な欠乏が、アレルギー過敏症の原因となり、心筋梗塞を増やすことから、これらの疾患とそれに伴う行動パターンの変化は、 $\omega$ 3欠乏に起因している可能性が高い。

## 4. 社会的意義について

動物実験では、普通食（大豆油）群の学習能、網膜機能は、シソ油食群に及ばない。これを現在の食環境に対比させると、若年層のかかなりの部分が、 $\omega$ 3欠乏状態にある可能性がある。実際、ヒトへのDHA補給が、行動パターンを変えることが示され始めた。必須脂肪酸バランスの問題は、社会医学的にも極めて重要である。



## 講演者略歴

---

奥山 治美（おくやま はるみ）

1939年 徳島県生まれ

1965〃 東京大学薬学部卒業

1968〃 東京大学大学院薬学系研究科修了 薬学博士

1968〃 東京大学薬学部 助手

1972〃 名古屋市立大学薬学部 助教授

1979〃 同大学 教授 現在に至る

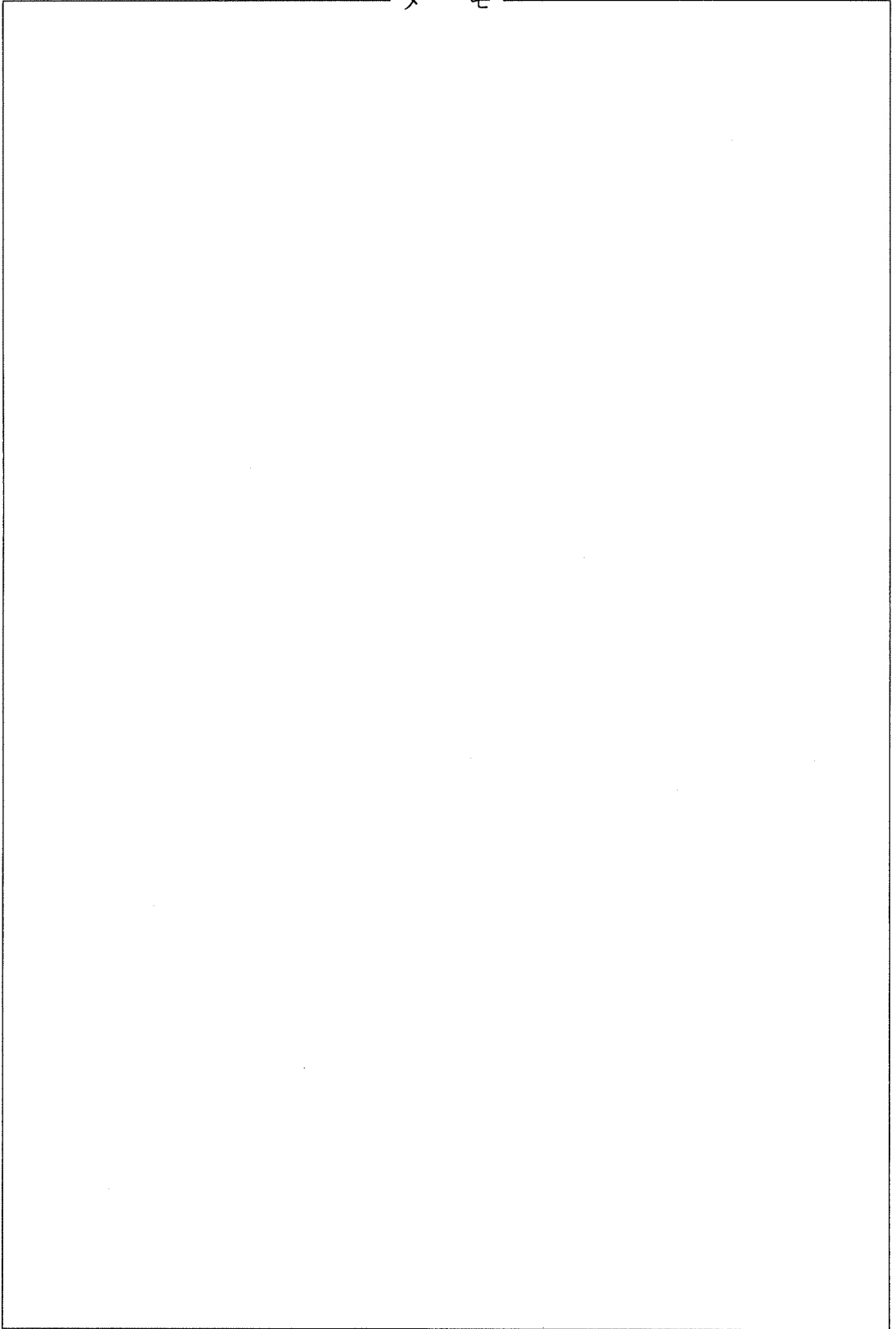
1978年 米国ベイラー医科大学客員教授、1987年米国イリノイ大学客員教授を歴任。

1992～日本脂質栄養学会 会長。日本薬学会奨励賞受賞。

著書：『油、このおいしくて不安なもの』奥山治美著（農文協・1989）

『食卓が危ない！』奥山治美著（ハート出版・1994）

趣味：テニス、鉱物収集



DHAシンポジウム

# 脳の働きとDHA (ドコサヘキサエン酸)

オーガナイザー : 竹下 正純 (大分医科大学)  
奥山 治美 (名古屋市立大学薬学部)

アドバイザー : 渡邊 郁雄 (浜松医科大学)  
安藤 進 (東京都老人総合研究所)  
浜崎 智仁 (富山医科薬科大学医学部)  
矢澤 一良 (相模中央化学研究所)  
鈴木 平光 (農林水産省食品総合研究所)  
米久保明得 (明治乳業栄養科学研究所)  
小林 哲幸 (名古屋市立大学薬学部)

協賛 : いなば食品株式会社  
株式会社 ケニー  
株式会社 佐野食品科学研究所  
日本化学飼料株式会社  
日本水産株式会社  
株式会社 バイオックス  
ハリマ化成株式会社  
備前化成株式会社  
株式会社 富士薬品  
枕崎水産加工業協同組合  
マルハ株式会社  
明治乳業株式会社  
(50音順)

連絡先 : 〒107 東京都港区赤坂 1-9-13 (三会堂ビル8階)  
(社) 大日本水産会 DHAシンポジウム係  
電話 03-3585-6684 FAX 03-3582-2337

