

## 第60回日本小児保健協会学術集会 シンポジウム 4

健やかな成育のための食育を考える

## 脂肪酸代謝からみた思春期栄養について

阿部 百合子 (日本大学医学部小児科学系小児科学分野)

## I. はじめに

近年、小児の肥満は世界的な問題となっている。小児肥満の増加は、将来の冠動脈疾患の増加や発症の早期化に繋がると予想されており、深刻な問題である。

われわれが摂取する脂質のほとんどはトリグリセロールであり、これは1つのグリセロールに3つの脂肪酸が結合することで形成されている。最近の肥満に関する研究では、血中や組織中の脂肪酸組成が、メタボリックシンドロームや心血管疾患、インスリン抵抗性、2型糖尿病に関係すると報告されている。

## II. 脂肪酸とは

脂肪酸は炭素と水素と酸素の3種類の元素で構成され、炭素が鎖状に繋がった一方の端にカルボキシル基(-COOH)が付いた構造である。この中で二重結合がない脂肪酸は飽和脂肪酸、二重結合のある脂肪酸は不飽和脂肪酸と呼ぶ。さらに、二重結合が1個の脂肪酸を一価不飽和脂肪酸と呼び、2個以上有する脂肪酸を多価不飽和脂肪酸と呼ぶ。組織中における脂肪酸の組成は、食事の影響を受けることはもちろんだが、年齢によっても変化している。さらに stearoyl-CoA desaturase (SCD) や delta-6 desaturase (D6D), delta-5 desaturase (D5D) といった不飽和化酵素活性の影響も受けている。脂肪酸は生体内では重要なエネルギー源となり、また生体膜脂質の構成成分でもあるため生命の維持に必須である。しかし、生体内における脂肪酸組成の動態は未だ不明な点も多く、さらに小児肥満に関する報告は限られているのが現状である。

## III. 飽和脂肪酸と一価不飽和脂肪酸の動態

飽和脂肪酸で主なものはパルミチン酸とステアリン酸であり、体内では SCD という不飽和化酵素によって二重結合が導入され、パルミトレイン酸とオレイン酸に生成される(図1)。このため、ステアリン酸とオレイン酸の比率、パルミチン酸とパルミトレイン酸の比率は、SCD 活性を示す指標とされている。近年、飽和脂肪酸やパルミトレイン酸の増加は動脈硬化に影響すると報告されているが、それだけではなく、SCD 活性が脂肪合成を高め、インスリン抵抗性に関与していることがわかってきた。

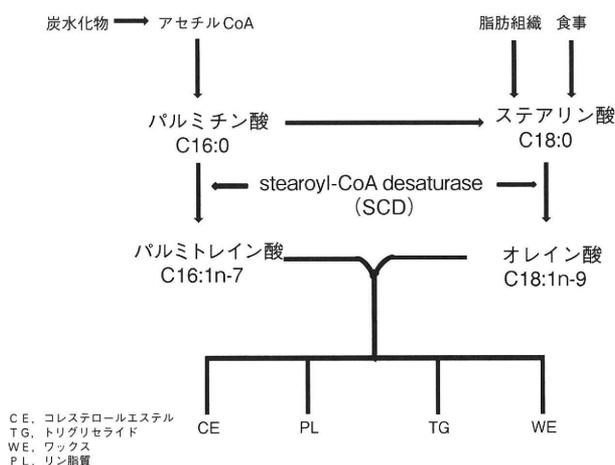


図1 飽和脂肪酸と一価不飽和脂肪酸の動態  
(文献2より抜粋, 一部改変)

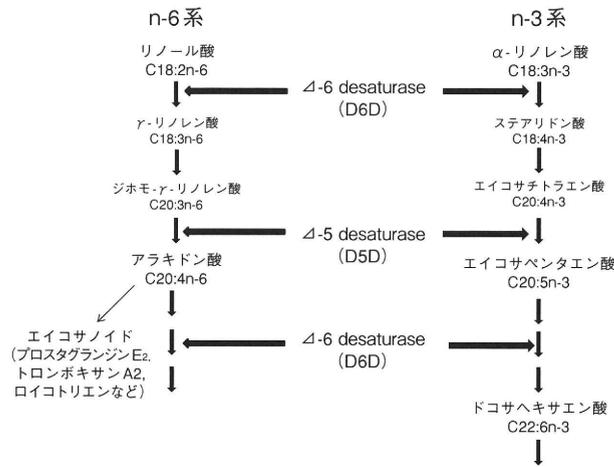


図2 多価不飽和脂肪酸の動態

IV. 多価不飽和脂肪酸の動態

多価不飽和脂肪酸は、2つ以上の二重結合を持つ脂肪酸であり、生体内や食物に広く存在している。多価不飽和脂肪酸の中で、鎖状に結合した3個目の炭素に二重結合があるものをn-3系多価不飽和脂肪酸、6個目の炭素に二重結合があるものをn-6系多価不飽和脂肪酸という。n-3系多価不飽和脂肪酸は魚類に多く含まれるが、近年、このn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取が動脈硬化性疾患の予防に有用であることが明らかになってきた。また、n-6系多価不飽和脂肪酸は、プロスタグランジン、ロイコトリエン、トロンボキサンなどの炎症を引き起こす化学物質の前駆体となる。これら多価不飽和脂肪酸の動態は図2に示すように、体内で二重結合を導入する不飽和化反応や炭素鎖伸長反応の調整を受けている。この一連の反応の律

速酵素が、必須脂肪酸からエイコサノイドへの変換を調整するD6D、D5Dという不飽和化酵素である。

V. SCD と肥満の関係

SCDの研究はこれまで動物実験によるものが多かったが、岡田ら<sup>1)</sup>は、SCD活性と肥満小児との関係を検討した(図3)。一価不飽和脂肪酸であるパルミトレイン酸は、非肥満小児と比較して肥満小児で上昇を認めており、SCD活性も肥満小児において上昇を認めた。また、肥満小児において、パルミトレイン酸は、内臓脂肪蓄積の指標となる腹囲・腹囲身長比や肥満度と正の相関を認めた。さらに、肥満小児において、SCD活性と腹囲は正の相関を認めた。SCD活性の亢進は肥満増悪因子の1つであり、内臓脂肪蓄積と相関すると考えられた。

VI. タラ肝油投与の検討

近年の動物実験の結果では、SCD活性は食事・ホルモン・環境因子などさまざまな因子によって調節を受けている<sup>2)</sup>。その中でも重要なSCD抑制因子と考えられるのが、n-3系多価不飽和脂肪酸とレプチンである。そこでわれわれは、肥満の小児に対し、n-3系多価不飽和脂肪酸であるDHAを豊富に含むタラ肝油を12週間投与し検討を行った(図4)。

投与前は、DHAが低値である程、肥満度と腹囲身長比が上昇していた。投与前のDHAが低い群では、タラ肝油投与後にDHAが増加し、SCD活性が低下した。残念ながら肥満の改善までは認められなかった

De novo lipogenesis in obese children

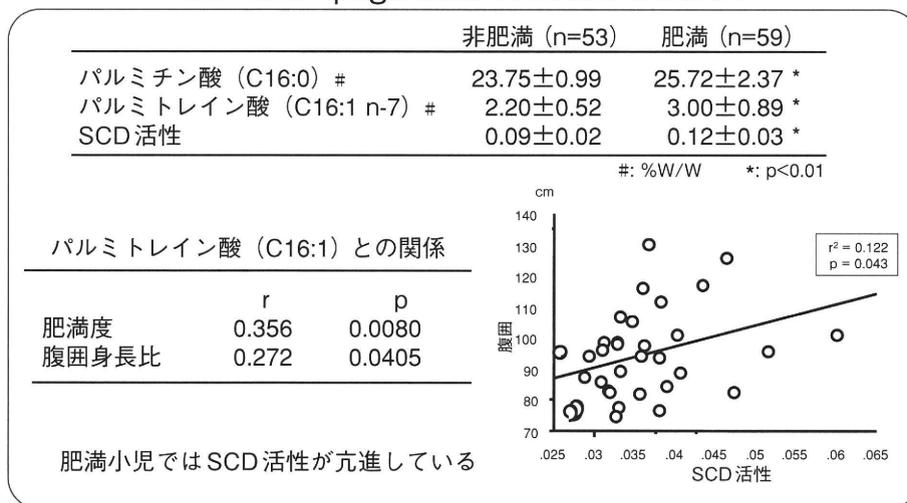


図3 SCD活性と小児肥満 (文献1より)

が、今後は、投与量あるいは投与期間について再検討し、対象をDHA低値でSCDが亢進し腹囲身長比が大きい症例に限れば、SCD活性がより低下して治療効果が期待できる可能性が考えられた。

VII. 脂肪酸組成と体脂肪の縦断的变化の検討

われわれは、小学4年生の小児77人を対象に脂肪酸組成と体脂肪の調査を行い、さらに同一者を対象として、3年後に2回目の調査を行った<sup>3)</sup>。男女ともに、腹部肥満の指標となる腹囲身長比の変化は、D6D活性の変化と正の相関を、D5D活性の変化と負の相関を認めた(図5)。肥満度の変化では、男児では腹囲

身長比と同じようにD6D活性と正の相関を、D5D活性と負の相関を認めたが、女児では相関は認めなかった。体格が変化する思春期では、肥満の中でも特に腹部肥満が、血漿リン脂質中の脂肪酸組成や不飽和化酵素活性を規定する因子となることが示唆された。

VIII. 肥満小児における治療効果と多価不飽和脂肪酸との検討

岡田らの研究では<sup>4)</sup>、小児の肥満治療において、改善しなかった群はDHAが低く、D6D活性が上昇しD5D活性が低下していた(表)。また、肥満小児の血漿リン脂質中の多価不飽和脂肪酸は、体脂肪量や内

スタディーデザイン

対象： 肥満小児10人 (男児9人, 女児1人)  
 年齢： 11~16歳 (12.9±1.5)  
 肥満度： 37.0~93.5% (52.0±17.3)  
 投与量： 毎日4粒(5.4g, DHA 440mg, EPA 400mgを含む)を12週間投与

結果

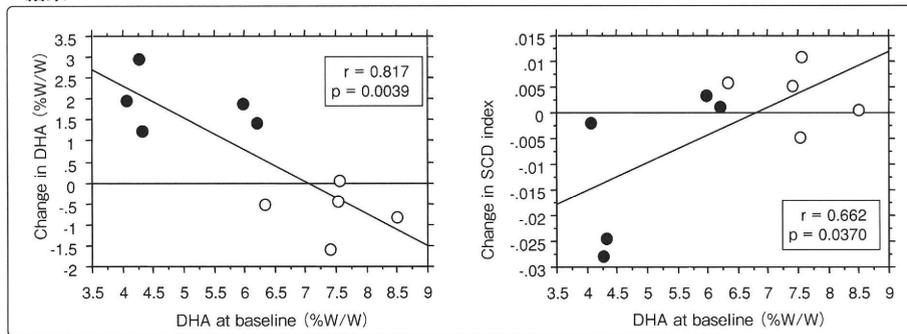


図4 肥満小児に対するタラ肝油投与の効果  
 投与前のDHAの濃度が、高値群は白色、低値群は黒色に分けて示す。

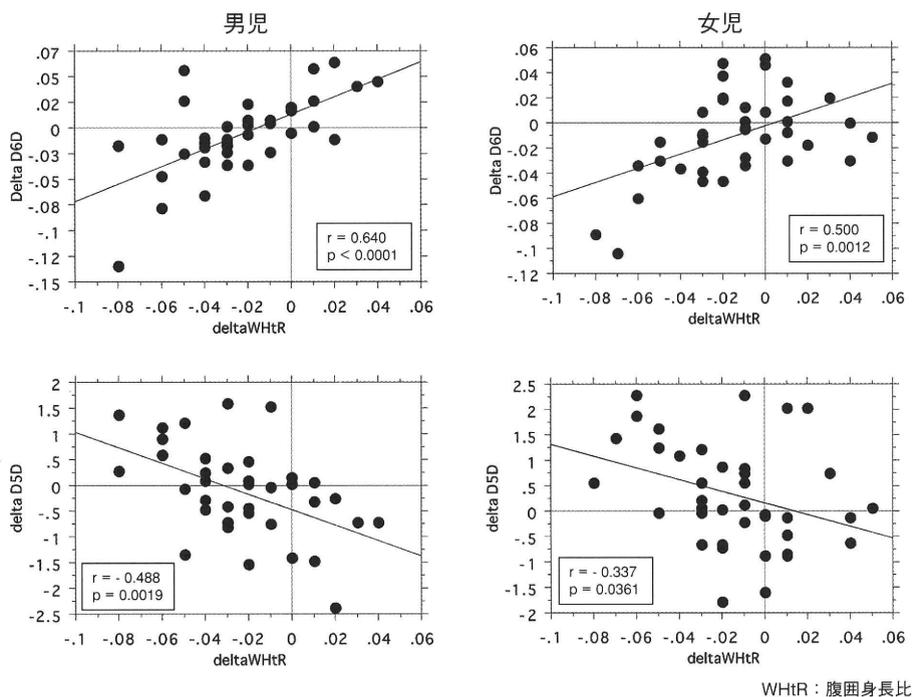


図5 脂肪酸組成と体脂肪の縦断的变化の検討(文献3より)

表 肥満小児における治療効果と多価不飽和脂肪酸との検討 (文献4より)

		改善 (n=27)	改善なし (n=12)
C18:2n-6	リノール酸	27.5±3.7	24.3±2.1*
C18:3n-6	γリノレン酸	0.30±0.16	0.50±0.12**
C18:3n-3	αリノレン酸	0.51±0.17	0.54±0.23
C20:3n-6	ジホモγリノレン酸	1.06±0.29	1.39±0.25**
C20:4n-6	アラキドン酸	5.99±1.29	4.82±0.81*
C20:5n-3	エイコサペンタエン酸	1.73±1.21	1.14±0.16
C22:6n-3	ドコサヘキサエン酸	3.92±1.00	2.92±0.86**
	D6D 活性	0.05±0.02	0.08±0.02***
	D5D 活性	6.26±2.77	3.55±0.75**

%W/W \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

対象：肥満小児35人(男児24人, 女児11人), 平均年齢：11.8±3.6歳  
期間：3~40週, 改善：治療の前後で腹囲が3cm以上減少

臓脂肪量とも相関して変動していた。小児の肥満治療において、n-3系多価不飽和脂肪酸の含有量、D6D活性、D5D活性は治療効果に影響を与えていると考えられた。

## IX. ま と め

脂肪酸の不飽和化酵素の変化は腹部脂肪蓄積や肥満による影響が強いと考えられる。また、魚類の摂取不足が、肥満の増悪因子となる可能性が考えられた。18歳以上では、1g/日以上の上のEPA + DHA摂取が望ま

しいとされており(日本人の食事摂取基準 [2010年度版]), 18歳未満の基準はないが, 子どもの頃から魚を食べる習慣を形成すること等は重要である。また, 思春期・小児期の健やかな成長のためには, その摂取栄養を考えるうえで, 脂肪酸の種類を考慮することは重要である。

## 文 献

- 1) Okada T, Furuhashi N, Kuromori Y, et al. Plasma palmitoleic acid content and obesity in children. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 747-750.
- 2) Ntambi JM, Miyazaki M. Regulation of stearoyl-CoA desaturases and role in metabolism. *Prog Lipid Res* 2004; 43: 91-104.
- 3) Abe Y, Okada T, Iguchi H, et al. Association of changes in body fatness and fatty acid composition of plasma phospholipids during early puberty in Japanese children. *J Atheroscler Thromb* 2012; 9: 1102-1109.
- 4) Okada T, Sato N, Kuromori Y, et al. Characteristics of obese children with low content of arachidonic acid in plasma lipids. *Pediatrics International* 2007; 49: 437-442.