

乳牛における大豆レシチンの多彩な栄養生理機能の考察(4)

誌名	畜産の研究 = Animal-husbandry
ISSN	00093874
著者名	西田, 諱衛
発行元	養賢堂
巻/号	60巻2号
掲載ページ	p. 281-285
発行年月	2006年2月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



乳牛における大豆レシチンの多彩な栄養生理機能の考察(4)

西田 諦衛*

B) レシチンリン脂質とEFA

(2) レシチンリン脂質と移行期中における体内インフラ整備

1) インフラ

インフラストラクチャ (Infrastructure) の略で、道路網、や交通、通信などの機関、さらには、水道、電気およびガスなどの基幹施設ネットワークを意味する。つまり、緊急時の際の必要物資の供給ネットワークの整備に万全を期するとした危機管理対策のコンセプトを有する。

このコンセプトが、より表面に浮上してきた背景には、最近の少子—高齢化社会対策の一環として、老化速度を低下させ、健康維持を發揮させるのを目的としたもので、従来の成人病予防法と異なり、視点を高齢化対策に絞り、とくに血管障害(血管、血流、血液粘度)や脂質代謝障害などの由来の成人病を対策にしていると思われる。

ヒトは「血管と共に老いる」といわれるように、加齢の影響を大きく受ける。それゆえ、血管内環境の整備(損傷や老化)に配慮し、血管ネットワーク機能維持、いわゆるインフラケアを介して、老化防止と健康維持につなげるためのアンチエイジング (Antiaging) 対策が注目を浴びている。アンチエイジングとは、その文字が示す如く、「抗加齢医学」を指し、加齢に伴う生体機能の低下防止に関する医学的研究である。

2) 移行期牛への体内インフラケアの適用

乳牛の移行期(分娩後)にあっては、分娩後の移行期栄養要求量は、分娩前移行期のそれと比し、大幅な増大が見られる。たとえば、グルコースについては、約3倍近くに、アミノ酸の要求量については約2倍、脂肪については約5倍に要求量は増加する。なおグルコースについては、肝臓における糖新生による生成量であり、脂肪は体脂動員量も含まれる。

いずれにしても、移行期における栄養管理は、

生産性と健康に決定的役割を果たし、酪農経済や収益性に最も重要な時期である。と同時に、移行期牛に対する危機管理対策も肝要となる。

つまり、上記の如く栄養要求量の急激かつ大幅の増加と共に、栄養代謝もホメオレシスの調節なども要求されることになる。このような状況下において、生理的、栄養的にもさまざまな代謝的变化が生じ、同時に、乳汁生産もさることながら、種々代謝性疾患や繁殖障害発症リスクも高まる時期でもある。

このような状況にあって、栄養分の体内の臓器、組織における細胞レベルでの隅々まで、血管ネットワークを介して、十分な供給が行われるために、移行期牛にあっては、やはり、体内インフラケアの中心的役割を果たす血管内環境整備のコンセプトの適用が望ましいと思われる。

3) レシチンリン脂質と血管内環境整備

血管内環境整備となるインフラケアとなれば、多くの要因が絡む。たとえば、血液成分としての血清脂質、リン脂質、コレステロールとそれらの比率および血球(赤血球、血小板)であるが、ここでは、血管内環境整備のパラメーターとして、血管弾力や柔軟性、血流や血液粘度を挙げることにする。移行期牛の緊急課題あるいは最優先順位となる酸素を始め、他の栄養分の運搬の重要性の観点から二つの血球のパラメーターに影響を及ぼす(貢献への背景) $n-6$ 系列脂肪酸EFAのリノール酸や、その母体としているアラキドン酸(AAと記す)の関与の一端を見ることにする。

イ) アラキドン酸の血小板機能を介しての血流への影響

●血小板細胞膜リン脂質種と、その分子種

血小板膜リン脂質は、PC、PE、PIとPSであるが、主要なものとしては、PC、PEとPIであり、これらの分子種脂肪酸として、AAが相当量含まれている。もちろん、含有量については、リ

* ウェストルミナントニュートリションコンサルタント
(Taiei Nishida)

ノール酸の摂取量により変動する。一つの実験例(ヒト)の結果のみを紹介する。

図1は血小板に、放射能でラベルしたAA, EPAおよびDHAの3種のPUFA, (AAとEPAは, $n-6$ と $n-3$ 系列のEFAおよびDHAは, 同 $n-3$ 系PUFA)を血小板に取り込ませた実験で, AAとEPAは, 取り込まれた量の60%~70%近くがPCに存在し, DHAの場合は同様に取り込まれた約40~50%がPEに含まれたとされている。

図2は, 図1の実験に用いられた同様なEFAとPUFAを 9×10^8 個の血小板に $10 \mu\text{M}$ 加え, リン脂質1モル当たり, 何モル取り込まれたか定量されたもの。結果は, 血小板リン脂質種のPIに, AAは40nM, EPAが20nM, DHAは5nMが取り込まれ, DHAが最も取り込まれにくかったことを示している。一方, PEでは, AAが2nM, EPAで1nM, DHAが2nMであったと報告されている。

以上, 血小板の細胞膜のリン脂質分子種脂肪酸としては, $n-6$ 系列 $C_{18:2}$, のリノール酸を母体として生成されたアラキドン酸, (AA), $C_{20:4} \cdot n$

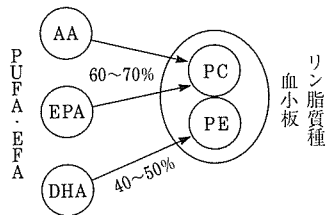


図1 血小板リン脂質種へのPUFA・EFAの取込率例

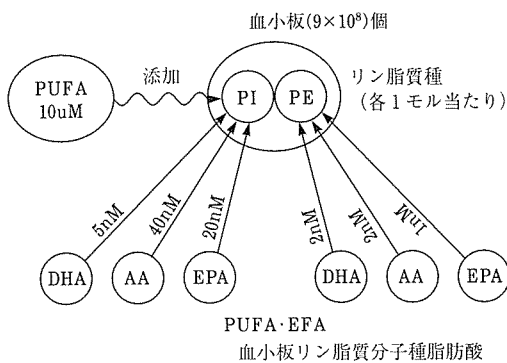


図2 血小板へのPUFA・EFAの添加によるPUFA・EFAのリン種への取込量例
「油脂の栄養と疾病」より抜粋図 1990)

-6が含まれている。このAAが血管内血栓形成に深く関与することになるため, その背景概要について触れて見る。

●アラキドン酸カスケード

AAは, リン脂質のグリセロール骨格のC-2位に結合しているが, (本誌シリーズ59巻7号参照。)刺激により, ホスホリパーゼA2の酵素の活性化により膜から遊離する。この酵素は同じ膜中に局在する(図3参照)。

次いで遊離されたAAは, シクロオキシゲナーゼ(酸素添加酵素- $2O_2$)により, プロスタグランジン PGG_2 が生成され, さらに, ヒドロペルオキシダーゼにより, PGH_2 が生成される。さらに, トロンボキサン A_2 が, (TXA₂)TX合成酵素により生成される。一方, PGH_2 から, プロスタサイクリンと呼ばれるプロスタグランジン PGI_2 が生成される。ちなみに, PGH_2 からは黄体退行因子として知られている $PGF_{2\alpha}$ などのPGが生成されるほか, AAからは種々酵素系が働き, ロイコトリエンと呼ばれる一連のAA代謝産物としての生理活性物質(薬理的生理作用)も生成されることになり, このようなAAを反応開始物質として, あたかも段滝状にPG, TAそしてLT(ロイコトリエン)などの脂質代謝産物が生成されることになることから, アラキドン酸カスケードと呼ばれる。

●TXA₂とPGI₂の血栓形成への関与

血小板で生成されるTXA₂は血小板凝集の促進作用を有し, 血管を収縮させ, 血栓性を増大させる。一方, PGI_2 は, TXA₂の作用に拮抗作用を有し, 強力に血小板凝集を抑制する働きがある。通常は, TXA₂と PGI_2 は適度に生成され, 適度な血小板凝集能が保たれている。したがって, 血管内皮細胞に障害が起こると PGI_2 の産生が低下をきたし, TXA₂と PGI_2 のバランスが崩れて血栓性を増大することになる。 PGI_2 の産生はTXA₂の生成部位が血小板であるのと異なり, 血管内皮細胞で生成されるため, 血管壁(内膜)の損傷は血流に大きな負の影響, つまり円滑な血行を阻害することになる。

ちなみに, 大部分のPGは, 1回の肺循環で分解されるといわれており, 半減期- $T_{1/2}$ は高いことが, ホルモンのそれと異なる点でもあり, AAの細

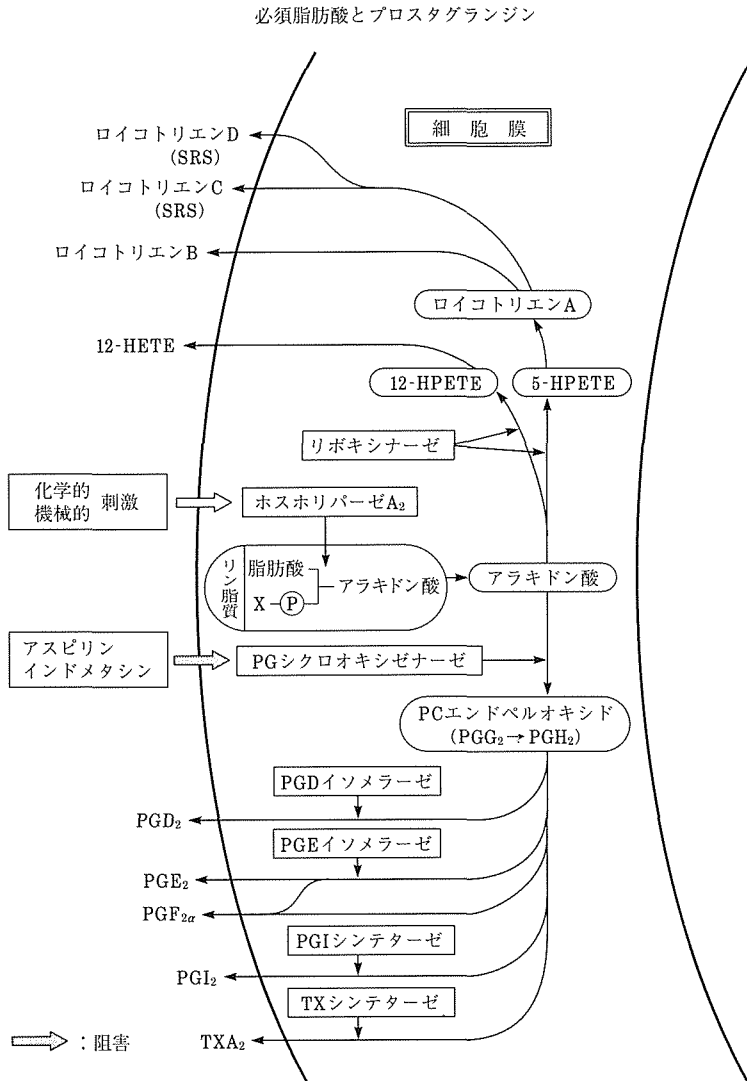


図3 細胞膜におけるアラキドン酸遊離とアラキドン酸代謝物の生合成過程

胞膜中にリン脂質の形態で——貯蔵されることには意義があるものと思われる。ただし、膜内外での抗酸化剤、とくに、ビタミンEやカロテノイドなど脂溶性抗酸化物質の存在は必須条件となる。なぜなら、EFAはフリーラジカルあるいは活性酸素（種）に攻撃されることなどにより容易に過酸化脂質に変換される。この過酸化脂質も血管内皮細胞を損傷させることになり、内皮の損傷や剥離は、それ自体がコラーゲンを露出させ、血小板の集合粘着を促進させ凝集をも亢進させ、血栓形成を加速させるリスクも高まることになる。

以上、AA (Arachidonic acid), C_{20:4}・n-6は、哺乳動物の組織中に最も広く存在するEFAである。このEFAからPGI₂が生成されることで、血管自体の損傷と血小板凝集塊の沈着から正常な血流を確保することが出来る。

が、しかしながら、血流ハイパフォーマンスを得ることは、以上のPGI₂の生理機能のみの血管内環境のパラメーターだけでは不十分である。血漿中や肝臓中のコレステロールの上昇の抑制が要求される。つまりコレステロール代謝の円滑化も同時に必要となる。なぜなら、高泌乳牛の移行期に

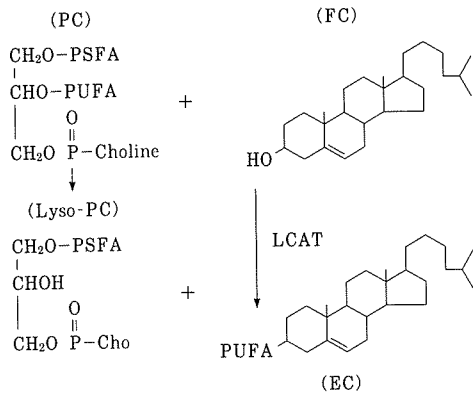


図4 LCATによるコレステロールエステル化反応機構

においては、一過性の高脂血症、とくに高コレステロール血症のリスクが高まる。この背景には、乳牛のルーメン内における脂質代謝の、単胃動物と異なるいわゆる特異性が大きく影響を及ぼしている。いずれにしても、過剰のコレステロールは、その代謝過程において結果的に種々細胞レベルでの弊害を及ぼすことになり、血行や血管自体の機能性（血管の弾力性あるいは柔軟性）に大きく影響を及ぼすことになり、さらには、血漿粘度にも波及することになる。

ロ) レシチンリン脂質とコレステロール

●過剰コレステロールは血管の老化を促進する

老化の意味は、加齢的な意味ではなく、血管の機能あるいは血管内環境不備から生じる血管の弾力性、血液正常な流れ、血管内皮細胞機能または膜機能などの低下を意味し、また過酸化脂質生成による内皮細胞膜の損傷、血小板凝集塊形成に継発する動脈硬化症など、さらには、赤血球細胞膜の性状なども、血液の粘度に影響を及ぼすなどといった広範囲に及ぶ。いずれにしても、上記の血管老化あるいは劣化要因の重複は、コレステロール値の上昇度合によって異なる。

しかしながら、生体においては、それなりに肝臓と血漿中において、コレステロールの上昇抑制手段の一つとして、悪玉コレステロールと嫌われている（ただし過剰のケースではある）遊離型コレステロール (FC) のエステル化が計られ、LDL-HDLコレステロール代謝を介し、コレステロールの異化と排泄などによりコレステロールの

低下に努めている。このコレステロールのエステル化過程に、リノール酸あるいはPCが貢献することになる。

このエステル化代謝過程の概要について見ることにする。

●コレステロールのエステル化

コレステロールのエステル化は、血漿中に存在する酵素、LCAT、レシチン；コレステロールアシルトランスフェラーゼ、によって行われる。図4から判るように、この酵素のレシチン、あるいはPCのC-2位にある不飽和脂肪酸（残基）を、FCのC-3位の水酸基に転移させ、エステル型コレステロール (EC) を生成させる反応をLCATは触媒することになる。このPUFAはリノール酸である。

つまり、 $PC + FC \rightarrow LysoPC + EC$ 。なお、リゾレシチンとは、PCのグリセロールC-2位のレシチン=PC1分子が転移された後のPCをLysoPCと呼ぶ。なお、このLCATは肝臓で合成され、血漿中で作用する。また、この酵素活性は、HDLの主要蛋白質であるアポA-1とされている。

ちなみに、HDLとLDLは共にコレステロールを含んでいるが、HDLの生成は、肝臓および腸管からアポAとEをもつ原始HDLとして分泌されるものと、キロミクロンやVLDLの代謝過程で、その表面部分から生成されるものとがあるとされている。

この原子HDLにおいては、上記LCATの作用により、血流中でHDLの表面に存在するFCからECが生成される。次いで、このECが、HDLの中心部へ移動することで、球状粒子に変化していく。このHDLはHDL₃と名付けられており、以前はVHDL、超高密度リポタンパク質と呼ばれていた。またHDLのFCとECレベルは、HDL₃の方がより低くなっている。

一方、LDLは、主に肝臓と末梢組織で、その細胞表面に存在するLDLレセプターを介して代謝される。このLDLは肝臓から分泌されたVLDLが変換されたもので、コレステロールを多く含み、このECには、リノール酸コレステリルの型である。

次いで、LDLレセプターにより取り込まれた

表1 血漿コレステロールに及ぼすレシチン投与の影響

投与期間 (W)	投与前	投与後	変化率%
(2W)	(mg/dl)		
Tcho	228.9	222.9	- 2.6
HDL - Cho	65.8	71.7	+ 8.9
LDL - Cho	163.1	151.2	- 7.3
(4W)			
Tcho	190.5	179.5	- 5.8
HDL	62.8	69.6	+ 3.5
LDL	127.7	118.9	- 6.9

油脂 Vol. 36, No10.

LDLのECと、そのアポ蛋白質は、リソソームにそれぞれ運ばれ、酸性リパーゼと蛋白分解酵素により水解され、遊離されたコレステロールは細胞膜のリン脂質二重層の構成成分として取込まれ利用される。一方遊離されたアミノ酸は、アミノ酸プールに戻るようになる。

なお、このとき生成されたFCは、細胞内コレステロール合成の律速酵素（HMG - CA還元酵素）の活性を抑制したり、一方でACAT、アシルCoAコレステロールアシルトランスフェラーゼを活性化し、EC合成し、脂肪滴として細胞に蓄える。また、LDLレセプターの生成を抑制し、過剰のLDLを取り込まないようにする。なお、この蓄えられるECはオレイン酸コレステリルの型である。また、一方で余剰のFCは、細胞を離れ、血漿HDLに結合し、肝臓に向かうとされている。

以上、リノール酸とHDLが、血管への過剰なコレステロールの蓄積と沈着を防止するスカベンジャーとして大きな役割を果たすことになる。

● LDLと過酸化脂質

血管内皮壁に侵入してくるLDLは過酸化脂質を含むケースにおいては、血小板凝集の亢進リス

クが高まる。*in vivo*の実験で、リノール酸過酸化を静注すると、コレステロール過酸化物質が生じたケースで、このLDL中の過酸化物質とは、コレステロールの自動酸化されたPeroxidesが形成されることが判明されている。このパーオキサイドは、動脈硬化促進作用を有する一方、PGI₂合成酵素の働きが抑制され、血小板凝集を生じさせることになる。このLDL-過酸化物質は、PGI₂合成酵素に対し感受性が高いことが知られている。ちなみに、MDA、マロンジアルデヒド（TBA試薬との反応で染みのある）とPGI₂との間に逆相関があることから、このことは支持されるであろう。また、他の脂質過酸化物質として、15-ハイドロパーオキシエイコサテトラエン酸、15-HPETEも（AAからのLT生成）のケースも同様であるともいわれている。

● 血漿コレステロールに及ぼすレシチンの影響

以前から、ヒトにおいてレシチンの血漿中コレステロールの低下作用や、肝臓における異化作用を介しての効果などが明らかにされ、いち早く健康食品としての位置づけがなされている。参考までに、健康人に対するレシチンの投与による血漿中のコレステロールに及ぼす影響を見た実例を紹介する（表1参照）。

レシチン投与は健康人を対照として行われた。なおレシチン投与量は1日当たり6gである。

以上、*n*-6系列のEFAによる血管とその内部環境の整備を血管の劣化防止あるいは血小板凝集による血管内皮細胞の損傷などを介しての血管インフラケアーの一端について触れた。次号では、血小板以外のもう一つの赤血球の血管内部環境整備への貢献とLCATによる脂肪肝予防への貢献の一端について見る予定。