

奇数脂肪酸

Odd Carbon Fatty Acids

彼谷 邦光

((株) シー・アクト 生物活性物質研究所/
国立環境研究所・名誉研究員)

1 はじめに

奇数脂肪酸とは脂肪酸を構成する炭素原子の数が奇数の脂肪酸のことである。通常の脂肪酸は炭素原子2個からなるアセチル基を単位として鎖長が延長されるので、炭素数は偶数になる。最近になって奇数脂肪酸についての重要な生理的機能や栄養学的役割に関する研究が行われてきているが、まだ知見の蓄積が十分という状況ではない。歴史的に見ると、奇数炭素の飽和脂肪酸はヒトが摂取する乳製品の消費量のマーカーとしてGCやLC-MSの分析に利用されてきた¹⁾。乳製品消費の増大に伴って、奇数脂肪酸は血中に増加することになるが、その影響について調べられ始めたのは、それほど古いことではない。また、生理学や生化学から奇数脂肪酸の影響を明らかにした研究も多いとは言えない。しかし、多くの疫学的研究から奇数脂肪酸と疾病との関係が明らかにされてきている²⁾。例えば、膨大な心臓疾患に関する研究から、血中の奇数脂肪酸の増加は心臓疾患のリスクを低減させることが明らかにされ、代謝応答メカニズムが議論されている。同様に奇数脂肪酸は糖尿病やアルツハイマー症等の生活習慣病とされる症状の改善にも有効とされている。ここでは奇数脂肪酸の分子種、代謝、治療との接点、製造法等についての概略を述べる。

2 奇数脂肪酸の分子種と分布

ウシやヒツジ、ヤギ、ラクダなどは反芻動物と呼ばれ、特に第一胃にはバクテリアや原生動物など多種多様な微生物が共生している。これらの微生物が奇数脂肪酸の生産者であり、乳牛の場合、牛乳中の乳脂肪として分泌されている。奇数脂肪酸の種類としてはほとんどが飽和脂肪酸で、トリデカン酸(C13)、ペンタデカン酸(C15)、ヘプタデカン酸(C17)が主な奇数脂肪酸である。全脂肪酸に占める奇数脂肪酸の割合は、特殊な例を除けば、

数パーセント以下である。主要奇数脂肪酸は通常C15またC17であり、これらが全奇数脂肪酸の60%以上を占めている³⁾。ヒトは牛乳やチーズなどの乳製品を通して牛乳100 mL当たり38~46 mgの奇数脂肪酸を摂取しているとされている。

筆者らが扱っている従属性微細藻類に属する*Aurantiochytrium* と呼ばれている単細胞生物は細胞が分裂する対数増殖期にトリグリセリド中で奇数脂肪酸が増加し、対数増殖期の終わり(静止期のはじめ)にはトリグリセリドの全脂肪酸の25%程度まで増加し、その後急速に減少するという現象を示す例もある⁴⁾。また、ゲノム編集で改良したタイワンハチジョウナを用いて奇数脂肪酸を生産する方法も開発されている⁵⁾。

3. 生合成と代謝

3・1 生合成

通常の偶数脂肪酸から見れば、奇数脂肪酸は微量成分であり、その生合成も偶数脂肪酸の場合の副反応のような位置にある。偶数脂肪酸はブドウ糖などの解糖系を経由して炭素数2個のacetyl基にCoenzyme Aが結合したacetyl-CoAが出発物質である。acetyl-CoAの縮合によって炭素鎖が延長されて脂肪酸が作られる。一方、奇数脂肪酸の合成にはいくつかの経路がある。

3・1・1 偶数脂肪酸の α -酸化

偶数脂肪酸は通常 β 位の炭素が酸化開裂して、acetyl-CoAを生成する(β -酸化)。短くなった脂肪酸は偶数脂肪酸である。しかし、カルボキシル基の隣の炭素に水酸基を導入し、カルボキシル基を外す α -酸化が起きる場合がある。この場合、短くなった脂肪酸は奇数脂肪酸となる。

3・1・2 側鎖アミノ酸からのpropionyl-CoA経路

側鎖アミノ酸とはL-型の α -アミノ酸の中でメチル基の側鎖を持つアミノ酸のことを指す。つまり、バリン(Val)やイソロイシン(Ile)、ロイシン(Leu)などのことである(Fig. 1)。これらのアミノ酸が代謝を受けて

連絡者：彼谷 邦光
E-mail: kayakuni@seaact.com

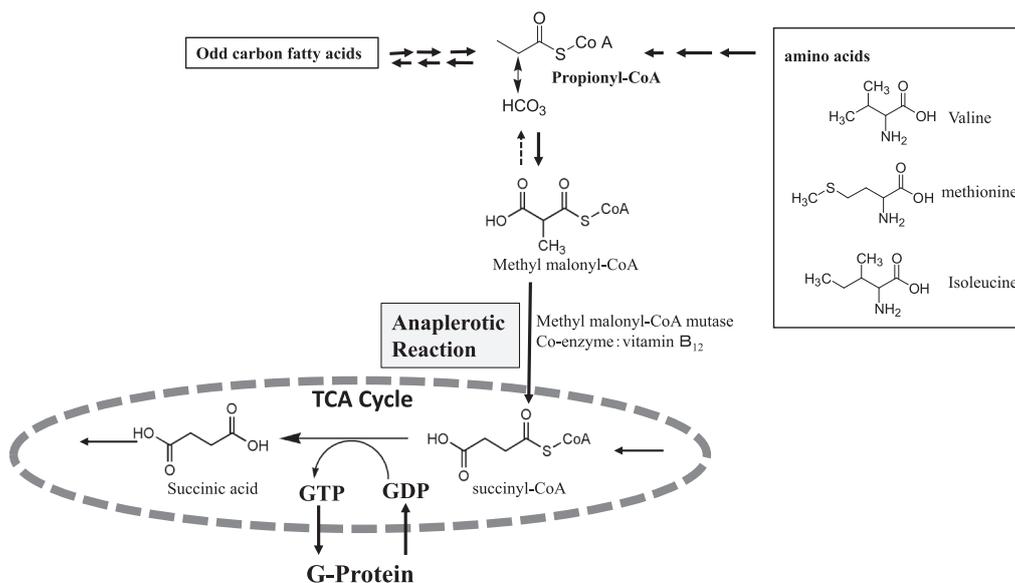


Fig. 1 プロピオン酸代謝とアミノ酸 (Valine, Methionine, Isoleucine) から奇数脂肪酸への合成経路

炭素数3の propionyl-CoA を生成するのは Val と Ile である。Leu は propionyl-CoA を生成しない。側鎖アミノ酸の他に propionyl-CoA を生成するアミノ酸にはスレオニン (Thr) や分子内にイオウを含むメチオニン (Met) がある。

生体成分として炭素数3個のピルビン酸や乳酸やトリカルボン酸サイクル (TCA Cycle, クエン酸回路) を構成する多くの有機酸があるが、これらから propionyl-CoA は生成することはない。奇数脂肪酸は propionyl-CoA を出発物質として、これに炭素数2個の acetyl-CoA が何個か縮合して奇数脂肪酸が合成される。例えば、acetyl-CoA が6個縮合した場合、C15のペンタデカン酸となる。ヒトの細胞では、C13→C15→C17と炭素鎖が伸長するが、C17からC19への鎖長延長は起こりにくいと報告されている⁶⁾。しかし、ヒトの脳のスフィンゴ糖脂質ではC15からC17へ、さらにC23, C25へと鎖長延長が起きている⁷⁾。

3・2 代謝

生体成分の生合成と分解は密接に関連している。奇数脂肪酸が代謝を受けるとβ-酸化により、カルボキシル基側から炭素数2個ずつ切り出され、何個かの acetyl-CoA が生成し、エネルギー生産に使われる。最後に炭素数3個の propionyl-CoA が生成するが、この propionyl-CoA は methyl malonyl-CoA に変換され、さらに methyl malonyl-CoA mutase という酵素によって TCA Cycle のメンバーである succinyl-CoA に変換される。この mutase は補酵素としてビタミン B12 が必要である。そして、methyl malonyl-CoA を succinyl-CoA に変換する酵素反応 (methyl malonyl-CoA mutase) は補

充反応 (anaplerosis) と呼ばれ、acetyl-CoA が不足した場合にエネルギーを緊急補充する反応の一つとされている。この補充反応における propionyl-CoA の供給源は筋肉タンパク質から遊離される Val, Ile, Met 等のアミノ酸である (Fig. 1)。TCA Cycle に入った succinyl-CoA はコハク酸 (succinate) に変換されるが、その際に GDP (guanosine diphosphate) を GTP に変換して活性化する。この GTP はエネルギーの供給源となるほか、G-タンパク質を活性化して細胞内シグナルの伝達やタンパク質機能に関与している。

methyl malonyl-CoA mutase の補酵素であるビタミン B12 を欠乏または制限すると、脂肪酸組成に変化が起きる。ビタミン B12 が十分にある場合は補充反応による propionyl-CoA から succinyl-CoA への流れが主流となり、通常の偶数脂肪酸が主成分となるが、ビタミン B12 が制限されると、側鎖アミノ酸経路で生成した propionyl-CoA 関与の補充反応が機能しなくなり、奇数脂肪酸の合成系が主流になる。特に、ペンタデカン酸 (C15) の割合が著しく増加し、代わりにパルミチン酸 (C16) が減少するようになる。

4 奇数脂肪酸と疾病の治療

2型糖尿病, アルツハイマー症, がん等は生活習慣病と呼ばれ、生活習慣と密接に関連している疾病とされている。最近になって、奇数脂肪酸を指標にした疫学調査や奇数脂肪酸を用いた医療食の事例が多く報告され、関係者の注目を集めている。特に奇数脂肪酸を用いた療法は補充反応的療法 (anaplerotic therapy) と呼ばれている。生活習慣病発症の原因には高齢化に伴い、細胞内へ

のグルコースの取り込み機能の低下とエネルギー生産に関与する TCA サイクルにおける中間代謝物のアンバランスであろうと考えられている。結果として、細胞がエネルギー不足に陥り、細胞の機能を維持できなくなるとの仮説から、propionyl-CoA による補充反応を介して、エネルギー (ATP) と GTP を補給することで、症状の緩和を目指したものである。

4・1 2型糖尿病

生体の恒常性維持機能の一つとして、高い血糖値が続くと、その値を正常値に戻すために膵臓のランゲルハンス島の β -細胞からインスリンが分泌される。一方、血糖値が低い時は、 α -細胞からグルカゴン (ペプチドホルモン) が分泌されて、血糖値を上昇させる。 β -細胞に入ったグルコースは解糖系を經由して TCA サイクルで NADH がつくられ、ATP の産生に繋がっている。2型糖尿病患者ではグルコースの取り込み能が低下し、ATP の産生能が低下することが発症の原因の一つとされている。その結果インシュリン分泌に必要な ATP 依存性カリウムチャンネルの機能が低下し、インシュリン分泌不足になると考えられている。

この2型糖尿病の治療に奇数脂肪酸が役立つそうだという研究が報告されている⁸⁾。ヨーロッパの住民から12,403人の2型糖尿病患者と16,154人の健常者を対象にした疫学調査を行った。調査では、血中の飽和脂肪酸と2型糖尿病との関係を調べ、奇数脂肪酸のペンタデカン酸 (C15) やヘプタデカン酸 (C17) は2型糖尿病の発症リスクをそれぞれ21%と33%低下させ、偶数炭素の飽和脂肪酸であるパルミチン酸 (C16) やステアリン酸 (C18) はそれぞれ、26%と6%発症リスクを上昇させるという結果が報告されている。この調査での奇数脂肪酸の供給源は乳製品摂取によるものである。2型糖尿病の改善には奇数脂肪酸の作用点とは異なるが、ドコサヘキサエン酸 (DHA) 等の ω -3高度不飽和脂肪酸も有効であると報告されている⁹⁾。

4・2 アルツハイマー症

アルツハイマー症の原因の一つとして脳神経細胞のエネルギー源であるグルコースの取り込み能や利用効率が低下し、細胞がエネルギー不足になることが指摘されている。脳神経細胞がエネルギー不足になった時、緊急対応として、肝臓で、acetyl-CoA と奇数脂肪酸から生成する propionyl-CoA から 3-hydroxypentanoic acid または 3-oxopentanoic acid (β -ヒドロキシペンタン酸または β -オキソペンタン酸) が合成され、脳神経細胞に運ばれる。3-hydroxypentanoic acid はケトン体と呼ばれ、長鎖飽和脂肪酸が通れない血液-脳関門 (Blood-Brain Barrier) を通過することができる化合物である。ケト

ン体は脳神経細胞内で再び acetyl-CoA と propionyl-CoA になり、TCA Cycle で代謝される¹⁰⁾。奇数脂肪酸を用いた医療食の実施例を見てみると、奇数脂肪酸のヘプタン酸 (C7) で構成されるトリグリセリド, triheptanoin を体重 (kg) 当たり 1.0~1.5 g (必要とされるカリリー量の約35%) を摂ることにより、アルツハイマー症の特徴であるアミロイド β 42という色素ペプチドの沈着を減少させ、認知能力および自発性運動能力の改善がみられるという¹¹⁾。

4・3 がん

奇数および偶数の飽和脂肪酸, C6~C24 のがんに対する影響を調べた研究がある。がん細胞を移植された8週令のマウスは移植後平均11日で死亡したが、移植直後から一日あたり、5mgの脂肪酸投与群では脂肪酸の炭素鎖が長くなるに従って生存期間が長くなり、C15で42.2日と最長となった。炭素数がC15より長くなるにつれて、延命効果が失われ、C24では17.2日となった。C15に近いC14とC16では32.0および34.2日であり、C15に比べて有意に低い値であった。また、C13とC21の奇数脂肪酸もC12, C14およびC20, C22より長い生存期間が有意に長くなったという¹²⁾。奇数脂肪酸が高い延命効果を示すことから、おそらく肝臓で奇数脂肪酸が代謝されて生成する3-オキソペンタン酸がガン細胞にとりこまれ、何等かの影響を及ぼすのであろうと思われるが、詳細なメカニズムは不明である。

4・4 育毛

ウサギの毛包にペンタデカンモノグリセリド (pentadecanoylmonoglyceride) を投与すると休止期の毛包細胞が活性化されて、ATP産生が増加するという研究がある¹³⁾。奇数脂肪酸であるペンタデカン酸 (C15) が代謝されて、propionyl-CoA \rightarrow methyl malonyl-CoA \rightarrow succinyl-CoA から TCA サイクルに入り、succinate (コハク酸) になって ATP 産生に寄与する。ATP 産生に寄与する TCA サイクルの有機酸の中で、succinate が最も ATP 産生の寄与が高く、citrate (クエン酸) の2倍、fumarate (フマル酸) の2.5倍の寄与率であるという¹³⁾。奇数脂肪酸が ATP 産生の補充反応の基質になっている理由なのであろう。

これまで、述べた生活習慣病の改善と奇数脂肪酸の関係は全て、奇数脂肪酸の補充反応経路で産生される ATP によってエネルギー不足に陥った細胞を活性化することであった。ここでは、奇数脂肪酸に限定して症状の改善について論文データを基に述べてきたが、症状改善には ω -3高度不飽和脂肪酸も重要な役割をはたしていることを付記しておきたい¹⁴⁾。

5 奇数脂肪酸の生産

奇数脂肪酸トリグリセリドを合成して医療食として利用されていることを前述したが、天然物由来の奇数脂肪酸を利用した報告はない。理由は動植物に奇数脂肪酸が少ないことによると思われる。しかし、牛乳中の奇数脂肪酸が牛のルーメン内微生物の代謝物に由来するように、微生物による奇数脂肪酸の生産は可能性が高いと思われる。また、ゲノム編集による品種改良も可能性がある。現状を見ると、奇数脂肪酸の大量生産を試みた研究は多くはない。前述の品種改良したタイワンハチジョウナ⁵⁾、*Aurantiochytrium* の培養液にペンタン酸(吉草酸)を添加する方法¹⁵⁾ や側鎖アミノ酸とプロピオン酸の両方を添加する方法¹⁶⁾ 等が報告されている。ここでは、筆者らがこれまで手掛けてきたL-valineとプロピオン酸を添加した培地で*Aurantiochytrium* に奇数脂肪酸を生産させる例を示す。

Aurantiochytrium を用いて奇数脂肪酸を生産するには、細胞内で側鎖アミノ酸から生成する propionyl-CoA から TCA サイクルに入るいわゆる補充反応を抑制し、propionyl-CoA を奇数脂肪酸合成に組み入れる、つまり、生体内代謝を逆流させ、奇数脂肪酸の分解を合成に切り替える方法である。原料としてはL-valineとプロピオン酸を用い、培養期間は2~3日である。プロピオン酸は細胞増殖の阻害剤であるが、奇数脂肪酸の産生には寄与する。この方法で得られたトリグリセリドには奇数脂肪酸以外の脂肪酸として、偶数飽和脂肪酸が20%、高度不飽和脂肪酸が37%含まれている。多量に含まれている不飽和脂肪酸をオゾン酸化で除くと奇数脂肪酸含有率72%のトリグリセリドが得られる。

6 おわりに

奇数脂肪酸から生成する propionyl-CoA は acetyl-CoA に比べてエネルギー生産効率が高い。グルコースの細胞内への取り込み機能の低下した生活習慣病患者や高齢者の疾病軽減や健康維持に奇数脂肪酸が役立つことを期待したい。

文 献

- 1) Smedman, A. E. M.; Gustafsson, I. B.; Berglund, L. G. T.; Vessby, B. O. H. *Am. J. Clin. Nutr.* **69**, 22-29 (1999).
- 2) Jenkins, B.; West, A. J.; Koulman, A. *Molecules* **20**, 2425-2444 (2015).
- 3) 生雲晴久, 吉田実. 日本家禽学会誌 **12**, 155-166 (1975).
- 4) Kaya, K., Ikeda, K., Kose, R., Sakakura, Y., Sano, T. *J. Biochem. & Microbial Technol.* **3**, 1-7 (2015).
- 5) 村上大, 岩田孝文. 油脂 **72**, 72-87 (2019).
- 6) Wang, Z.; Wang, D. H.; Goykhman, Y.; Yan, Y. *British J. Nutr.* **121**, 241-248 (2019).
- 7) Pfeuffer, M.; Jaudszus, A. *Am. Soc. Nutr. Adv. Nutr.* **7**, 730-734 (2016).
- 8) Forouhi, N. G. *et. al. Lancet Diabetes Endocrinol.* **2**, 810-818 (2014).
- 9) 二田哲博 他. 医学の歩み **169**, 889-890 (1994).
- 10) Kinman, R. P. *et al. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **291**, E-860-866 (2006).
- 11) Bttiglieri, T. G.; Roe C. R. *US Patent App.* 12/978, 229 (2010).
- 12) 磯田好弘 他. 油化学 **42**, 39-44 (1993).
- 13) Adachi, K. *et al. Internat. J. Cosmet. Sci.* **15**, 125-131 (1993).
- 14) 彼谷邦光. 健康寿命を延ばそう! 機能性脂肪酸入門 p. 157 裳華房 (2017).
- 15) Song, X.; Tan, Y.; Liu, Y.; Zhang, J.; Liu, G.; Feng, Y.; Cui, Q. *J. Agric. Food Chem.* **61**, 9876-9881 (2013).
- 16) Kaya, K.; Kazama, Y.; Abe, T.; Shiraishi, F. *J. Appl. Phycol.* DOI: 10.1007/s10811-020-02111-6 (2020).