

(様式2)

社団法人日本栄養・食糧学会 研究業績

<奨励賞>

1. 候補者

研究題目:(和)	高度多価不飽和脂肪酸の定量的生合成速度に関する研究		
(英)	Quantitative analysis of highly unsaturated fatty acid synthesis rates in rats		
氏名:(和)	五十嵐 美樹		
(英)	Miki Igarashi		
所属機関:(和)	カリフォルニア大学アーバイン校 研究員		
(英)	University of California, Irvine Associate specialist		
学位:	博士(農学)	最終学歴:	平成13年3月東北大学大学院農学研究科応用生命科学専攻博士後期課程修了
会員番号:	0096934516	入会年度:	平成8年度3月

2. 研究業績要旨(1,000字以内)

高度多価不飽和脂肪酸(HUFA)、とくにドコサヘキサエン酸(DHA, 22:6n3)やアラキドン酸(AA, 20:4n6)は、脳や心臓血管系で様々な生理活性を示す不可欠な脂肪酸である。これらは食品から体内に直接摂取される一方で、体内の主に肝臓でリノレン酸(ALA, 18:3n3)やリノール酸(LA, 18:2n6)からも合成される。ただ、こうした合成に関わる一連の鎖長化・不飽和化酵素の活性は低く、栄養状態や発達・加齢などによる活性の変化も報告され、HUFAの全合成量は生体維持に十分でないと考えられてきた。このため、HUFA、とくにDHAは食品からの摂取が推奨されている。しかし、実際には、HUFAの合成速度や量を定量的に示した研究はこれまでになかった。

そこで本研究では、はじめに薬物動態モデル(短時モデル)を駆使し、成熟ラットを用いて、血液から脳へのDHAの取込量を調べた。その結果、脳へのDHAの取込量は、ALA欠乏で大きく減少するが、ALAを与えた場合とDHAを与えた場合で大差ないことを見出した。また、ALAを与えた時の脳へのDHAの取込量は、脳でのDHAの消費量と同等であることがわかった。次に、脳や肝臓などの臓器のALAからのDHA合成量を算出し、脳でのDHAの合成量は、消費量の1%にも満たないことを明らかにした。さらに、ALAを与えると肝臓で脳の消費量の約6倍ものDHAを合成できること、逆にALA欠乏では肝臓の合成量が低下し、これが脳や抹消組織のDHA量低下を引き起こすことを示した。これらの結果から、成熟ラットでは、肝臓のDHA合成能が極めて活発で、その合成量は脳および抹消のDHA量と機能の維持に十分であることをはじめて示唆した。

また、肝臓で合成されるDHAの血中への放出量を測定できる長時モデルの開発にも取り組み、ラットの肝臓で合成されるDHAの血中放出量も、脳のDHA消費量をはるかに上回ることを見出した。この長時モデルは臨床への応用も可能であり、将来的にはヒトでのDHAをはじめとするHUFAの肝臓内合成量の解明につながると期待される。

この他にも、いくつかのHUFAの生体内動態や共役脂肪酸の機能性についての研究も行ってきた。さらに、脳の発達段階でのHUFAやコレステロールの役割についても研究を進めている。今後も脂質栄養に関する研究を行っていきたいと考えている。

### 3. 報文等のリスト

(1) 論文等(20編以内)

主要な5編に○印を付すこと。

1. Igarashi, M., Ma, K., Gao, F., Kim, H.W., Greenstein, D., Rapoport, S.I. and Rao, J.S. Brain lipid concentrations in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, 44, 177-182 (2010).
2. Igarashi, M., Gao, F., Kim, H.W., Ma, K., Bell, J.M. and Rapoport, S.I. Dietary n-6 PUFA deprivation for 15 weeks reduces arachidonic acid concentrations while increasing n-3 PUFA concentrations in organs of post-weaning male rats. *Biochim Biophys Acta*, 1791, 132-139 (2009)
3. Gao, F., Kiesewetter, D., Chang, L., Ma, K., Rapoport, S.I. and Igarashi, M. Whole-body synthesis secretion of docosahexaenoic acid from circulating eicosapentaenoic acid in unanesthetized rats. *J Lipid Res*, 50, 2463-2470 (2009)
- ④ 4. Gao, F., Kiesewetter, D., Chang, L., Ma, K., Bell, J.M., Rapoport, S.I. and Igarashi, M. Whole-body synthesis-secretion rates of long-chain n-3 PUFAs from circulating unesterified  $\alpha$ -linolenic acid in unanesthetized rats. *J Lipid Res*, 50, 749-758 (2009)
- 5\*. 都築毅, 武鹿直樹, 中村祐美子, 仲川清隆, 五十嵐美樹, 宮澤陽夫, 現代日本食と現代米国食を給与したラットの肝臓における網羅的遺伝子発現解析. *日本栄養・食糧学会誌*, 61, 255-264 (2008)
6. Oarada, M., Tsuzuki, T., Gono, T., Igarashi, M., Kamei, K., Nikawa, T., Hirasaka, K., Ogawa, T., Miyazawa, T., Nakagawa, K. and Kurita, N. Effects of dietary fish oil on lipid peroxidation and serum triacylglycerol levels in psychologically stressed mice. *Nutrition*, 24, 67-75 (2008)
- ⑦ 7. Igarashi, M., Ma, K., Chang, L., Bell, J.M. and Rapoport, S.I. Rat heart cannot synthesize docosahexaenoic acid from circulating alpha-linolenic acid because it lacks elongase-2. *J Lipid Res*, 49, 1735-1745 (2008)
- ⑧ 8. Rapoport, S.I., Rao, J.S. and Igarashi, M. Brain metabolism of nutritionally essential polyunsaturated fatty acids depends on both the diet and the liver. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 77, 251-61 (2007)
9. Igarashi, M., Ma, K., Chang, L., Bell, J.M. and Rapoport, S.I. Dietary n-3 PUFA deprivation for 15 weeks upregulates elongase and desaturase expression in rat liver but not brain. *J Lipid Res*, 48, 2463-2470 (2007)
- ⑩ 10. Igarashi, M., DeMar, J.C., Jr., Ma, K., Chang, L., Bell, J.M. and Rapoport, S.I. Docosahexaenoic acid synthesis from alpha-linolenic acid by rat brain is unaffected by dietary n-3 PUFA deprivation. *J Lipid Res*, 48, 1150-1158 (2007).
- ⑪ 11. Igarashi, M., DeMar, J.C., Jr., Ma, K., Chang, L., Bell, J.M. and Rapoport, S.I. Upregulated liver conversion of alpha-linolenic acid to docosahexaenoic acid in rats on a 15 week n-3 PUFA-deficient diet. *J Lipid Res*, 48, 152-164 (2007)
12. Igarashi, M., Ma, K., Chang, L., Bell, J.M., Rapoport, S.I. and DeMar, J.C., Jr. Low liver conversion rate of alpha-linolenic to docosahexaenoic acid in awake rats on a high-docosahexaenoate-containing diet. *J Lipid Res*, 47, 1812-1822 (2006)
13. DeMar, J.C., Jr., Ma, K., Bell, J.M., Igarashi, M., Greenstein, D. and Rapoport, S.I. One generation of n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation increases depression and aggression test scores in rats. *J Lipid Res*, 47, 172-180 (2006)
14. Igarashi, M. and Miyazawa, T. Preparation and fractionation of conjugated trienes from alpha-linolenic acid and their growth-inhibitory effects on human tumor cells and fibroblasts. *Lipids*, 40, 109-113 (2005)
15. Tsuzuki, T., Tokuyama, Y., Igarashi, M. and Miyazawa, T. Tumor growth suppression by alpha-eleostearic acid, a linolenic acid isomer with a conjugated triene system, via lipid peroxidation. *Carcinogenesis*, 25, 1417-1425 (2005)
- 16\*. Igarashi, M., Tsuzuki, T., Kambe, T. and Miyazawa, T. Recommended methods of

- fatty acid methylester preparation for conjugated dienes and trienes in food and biological samples. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 50, 121-128 (2004).
- 17\*. Tsuzuki, T., Igarashi, M., Komai, M. and Miyazawa, T. The metabolic conversion of 9,11,13-eleostearic acid (18:3) to 9,11-conjugated linoleic acid (18:2) in the rat. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 49, 195-200 (2003)
18. Igarashi, M. and Miyazawa, T. The growth inhibitory effect of conjugated linoleic acid on a human hepatoma cell line, HepG2, is induced by a change in fatty acid metabolism, but not the facilitation of lipid peroxidation in the cells. *Biochim Biophys Acta*, 1530, 162-171 (2001)
19. Igarashi, M. and Miyazawa, T. Do conjugated eicosapentaenoic acid and conjugated docosahexaenoic acid induce apoptosis via lipid peroxidation in cultured human tumor cells? *Biochem Biophys Res Commun*, 270, 649-656 (2000)
20. Igarashi, M. and Miyazawa, T. Newly recognized cytotoxic effect of conjugated trienoic fatty acids on cultured human tumor cells. *Cancer Lett*, 148, 173-179 (2000)

(2) 過去5年間の本学会での活動状況  
本大会において共同演者としての発表がある。

(3) 特記事項

- 第99回アメリカ油化学会(2009年5月)にて、優秀ポスター賞(Dietary n-6 PUFA deprivation in rats post-weaning reduces AA concentrations in plasma and multiple organs, but reciprocally increases n-3 PUFA concentrations)を受賞。
- 第91回アメリカ油化学会(2000年4月)にて、優秀ポスター賞(Newly recognized cytotoxic effect of conjugated n-3 polyunsaturated fatty acid on cultured human tumor cells)を受賞。