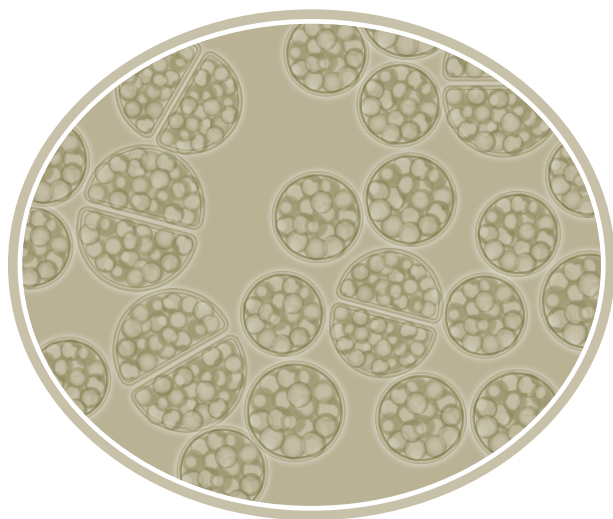


新たな必須脂肪酸ペンタデカン酸

—その多様な生理機能と生活習慣病の予防—

彼谷 邦光

著



建帛社

KENPAKUSHA

Pentadecanoic acid as a newly essential fatty acid

**—its diverse physiological functions and prevention
of lifestyle-related diseases—**

by

Kunimitsu Kaya

©Kunimitsu Kaya, 2024, Printed in Japan

Published by

KENPAKUSHA Co., Ltd.

2-15 Sengoku 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0011, Japan

はじめに

本書表題の「ペンタデカン酸」とは、奇数個の炭素（炭素原子）で構成されている奇数脂肪酸の一つである。生物を構成する99 %以上の脂肪酸は炭素数が偶数個の脂肪酸であるが、ごく微量の奇数脂肪酸が脂肪酸の中に含まれていることがある。その代表的なものが、炭素数15のペンタデカン酸（C15:0）と呼ばれる飽和脂肪酸である。その他、同じく飽和脂肪酸の炭素数17のヘプタデカン酸（C17:0）も検出されるが、いずれもごく微量のため、奇数脂肪酸の存在そのものが無視されることがほとんどであった。

健康維持の観点から積極的に摂取され、よく耳にすることのあるドコサヘキサエン酸（DHA）やエイコサペンタエン酸（EPA）は炭素数が偶数個の必須脂肪酸である。これらの脂肪酸は ω -3系高度（多価）不飽和脂肪酸として、イワシやサンマ、ニシンなどの青魚と呼ばれる海産魚に多く含まれている。最近になって、牛乳やバターなどの乳製品の脂肪から新たな生理活性脂肪酸が見つけた。牛乳の乳脂肪は食品の中で最も奇数脂肪酸が多く含まれているといわれているが、それでも、全乳脂肪の脂肪酸の1 %以下である。

かつて奇数脂肪酸は毒ではないか？ との疑いをかけられた時期もあったが、近年、奇数脂肪酸の生理機能が次々と明らかにされ、DHAやEPAにも劣らない、私たちヒトに必要な“必須脂肪酸”に違いないと考えられるようになってきた。中でもペンタデカン酸は驚くほどの生理機能を持っていることがわかってきたのである。

本書では、ペンタデカン酸を中心として、奇数脂肪酸が身体のどこに作用し、なぜ生活習慣病をはじめとする疾病に効くのかを解説した。また、自然界にごく微量にしか存在しない奇数脂肪酸を人々が十分に摂取できるようにするために、私たちは微細藻類を用いてペンタデカン酸を大量生産する方法を開発

してきた。この奇数脂肪酸の大量生産の方法についても解説した。

これから迎える超高齢社会を少しでも健康に過ごすために、ペンタデカン酸が役立つことを願って、できるだけ丁寧な解説を心がけて本書をしたためた。幅広く活用いただければ望外の喜びである。

2024年 8 月

蟬しぐれのつくばにて

彼谷 邦光

目 次

第1章 奇数脂肪酸としてのペンタデカン酸	1
1. 生物がつくる奇数脂肪酸	2
1.1 共生微生物がつくる牛乳の奇数脂肪酸	2
1.2 ヒトの奇数脂肪酸は主に食物から	3
第2章 合成と代謝	5
1. 生 合 成	5
1.1 偶数脂肪酸の α -酸化	5
1.2 側鎖アミノ酸	5
2. 代 謝	8
2.1 補充反応	8
2.2 奇数脂肪酸代謝とビタミンB ₁₂	10
第3章 ケトン体の機能	15
1. ケトン体と脳細胞のエネルギー	15
2. 偶数炭素ケトン体と記憶	17
3. β -ヒドロキシ酪酸とエピジェネティクス	21
第4章 奇数脂肪酸の生理機能	27
1. 奇数脂肪酸の生理機能の発見	27
2. 奇数脂肪酸の細胞内小器官への作用	30
3. 核におけるペンタデカン酸の機能	30
3.1 ペンタデカン酸と核内受容体との複合体	30

3. 2 PPARのリガンドとしてのペンタデカン酸	31
4. 小胞体とゴルジ体	33
4. 1 小胞体ストレス	34
4. 2 小胞体ストレス緩和の応答機構	35
4. 3 小胞体ストレスと疾患	36
第5章 ペンタデカン酸による疾患の軽減	41
1. 2型糖尿病	41
2. アルツハイマー病	44
3. 代謝性疾患(肥満, 非アルコール性脂肪肝炎)	45
4. が ん	47
5. 炎 症	50
6. 心 臓 疾 患	51
7. 育毛効果とTCAサイクル	52
8. 老化関連指標の改善	52
9. 症状を軽減するにはどのくらいの ペンタデカン酸を摂取すればよいか	54
第6章 ペンタデカン酸とDHAとのシナジー効果	61
1. 抗炎症反応における ω -3脂肪酸の代謝産物	61
2. アルツハイマー病におけるペンタデカン酸とプロテクチン	63
3. 2型糖尿病におけるペンタデカン酸とDHA	64
4. 細胞増殖におけるペンタデカン酸とDHA	66
第7章 ペンタデカン酸の製造法	71
1. ペンタデカン酸とDHAの両方をつくる微生物	72
2. オーランチオキトリウムの生育条件	78
2. 1 温度, pH, 塩濃度	78

2. 2	生育に必要な成分	78
2. 3	培養条件	79
3.	奇数脂肪酸の生産に用いるアミノ酸	80
3. 1	L-バリンによる奇数脂肪酸の生産	81
3. 2	奇数脂肪酸の生産におけるプロピオン酸の併用	82
3. 3	飽和奇数脂肪酸の高濃縮	83
第8章	オーランチオキトリウム・オイルの機能	85
1.	オーランチオキトリウム・オイルの成分と構造	85
2.	オーランチオキトリウム・オイルの安全性	88
3.	オーランチオキトリウム・オイルの小胞体ストレス緩和作用	90
3. 1	アジア型糖尿病の改善機能	90
3. 2	線維芽細胞に対する小胞体ストレス緩和作用	91
3. 3	経口摂取によるしわ改善効果	93
4.	ペンタデカン酸の細胞内挙動	93
第9章	ペンタデカン酸の必須脂肪酸としての諸要件	97
1.	既知の必須脂肪酸の種類	97
2.	必須脂肪酸の欠乏症	98
3.	必要摂取量	99
4.	副作用および安全性	100
5.	供給源	101
6.	必須脂肪酸としてのペンタデカン酸	102
7.	ヘプタデカン酸について	103
第10章	ペンタデカン酸と寿命	107
1.	老化の指標としてのエピジェネティッククロック	107
2.	ペンタデカン酸の延命効果	109

vi 目 次

おわりに 116

索 引 117

第1章

奇数脂肪酸としての ペンタデカン酸

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 (acetyl) 基[CH₃C(=O)-]を単位として炭素の鎖が延ばされるので、炭素(炭素原子)数は偶数になるが、ごく少量ではあるが、奇数脂肪酸が自然界には存在する。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、まだ蓄積されている知識は十分という状況ではない。

歴史的にみると、奇数炭素の飽和脂肪酸の中で最も多いペンタデカン酸(C15:0)はヒトが摂取する乳製品の消費量のマーカーとして分析に利用されてきた¹⁾。ペンタデカン酸はヒトの血液中には痕跡程度しかないからである。乳製品摂取の増大に伴って、奇数脂肪酸は血中に増加することになるのであるが、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いえない。しかし、多くの疫学的研究や臨床医学の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^{1, 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るようになってきた。同じように奇数脂肪酸は2型糖尿病やアルツハイマー病等の生活習慣病とされる症状³⁾や、加齢に伴うしわの改善にも有効⁴⁾とされるようになってきている。

最近になって、炭素原子数15のペンタデカン酸を必須脂肪酸として扱うように提案されてきている。その生理作用は高度(多価)不飽和脂肪酸系の必須脂肪酸とは大きく異なっている。

1. 生物がつくる奇数脂肪酸

私たちが毎日の食事で摂取している主な食品は野菜、果物などの植物系と乳・肉・卵と魚介類など動物系の2種類である。その他、キノコや乳酸菌、酵母などの菌類も食品の構成成分として含まれている。動植物や菌類の脂質を構成している脂肪酸の分子の99%は偶数の炭素数でできている。しかし、奇数の炭素数からなる脂肪酸もわずかではあるが存在する。それら奇数脂肪酸が比較的多いのがウシやヒツジなどの反芻動物である。

1.1 共生微生物がつくる牛乳の奇数脂肪酸

ウシやヒツジ、ヤギ、ラクダなどは反芻動物と呼ばれ、第一胃（ルーメンとも呼ばれる）に共生する多種類の微生物が生息しており、奇数脂肪酸の原料であるプロピオン酸の生産者となっている。反芻動物の乳脂肪には比較的奇数脂肪酸が多く含まれているとされているが、多いとはいえ、例えば、牛乳には奇数脂肪酸は1%程度しか含まれていない。多くの文献では微量脂肪酸として無視され、記載されないことが普通であった。

奇数脂肪酸の炭素数は13, 15, 17のものがほとんどで、それらは飽和脂肪酸である。主な奇数脂肪酸はペンタデカン酸（pentadecanoic acid, C15:0）とヘプタデカン酸（heptadecanoic acid, C17:0）である（図1-1）。最も多い成分は炭素数15のペンタデカン酸で、奇数脂肪酸の85%程度を占めている。

なぜ牛乳脂肪には奇数脂肪酸が比較的多く含まれるのだろうか。それはウシ

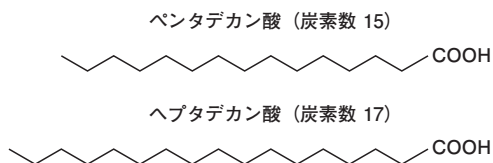


図 1-1 主な奇数脂肪酸（ペンタデカン酸、ヘプタデカン酸）

が草を食べて消化するメカニズムに理由がある。ウシが食べた草は第一胃で分解される。ウシは牧草の成分であるセルロースやヘミセルロースを分解する酵素を持っていない。実際に分解するのはウシ自身ではなく、第一胃のヒダにたくさん住みついている微生物群で、主に細菌や原生動物などである。第一胃に生息している微生物は反芻動物と共生しているのである。餌となる牧草の種類によってつくられる脂肪酸は多少異なるが、第一胃に生息する大量の微生物によってセルロースや澱粉などの炭水化物を分解してプロピオン酸を生成している。このプロピオン酸が奇数脂肪酸合成の原料となっているのである。また、ビタミン類も合成し、反芻動物に供給している。第一胃で微生物によって発酵・消化された栄養分や分解成分が胃壁から吸収され、吸収されなかった未分解部分は第二胃に送られて、さらに分解されていくことになる。ヒトでは分解できないセルロースなども反芻動物では栄養分として吸収できるのである。胃壁から吸収された奇数脂肪酸を含む栄養分は血液を通過して、体細胞や臓器細胞に供給される。乳腺細胞では、奇数脂肪酸を含む脂肪は乳脂肪として再構成されて牛乳中に分泌されている。

ヒトは牛乳やバター、チーズなどの乳製品を通して微量の奇数脂肪酸を摂取している。ペンタデカン酸 (C15:0) の平均的な含有量は牛乳脂肪の中で最も多い脂肪酸であるパルミチン酸 (C16:0) (牛乳100 g中に1,100~1,500 mg) の3~4% (38~46 mg) 程度である³⁾。また、魚や卵などにも微量の奇数脂肪酸が含まれているが、米などの穀類や野菜類にはまったく含まれていない。

1.2 ヒトの奇数脂肪酸は主に食物から

ヒトの体内にある脂肪酸のほとんどは偶数個の炭素原子（偶数脂肪酸）で構成されている。もちろん、魚や食肉にある脂肪酸もほとんどが偶数脂肪酸で構成されている。脂肪酸はアセチル-CoA（補酵素A, コエンザイム-A; coenzyme-A）から炭素2個ずつが連結されてパルミチン酸 (C16:0) やステアリン酸 (C18:0) などの脂肪酸がつくられている。しかし、このルートでは偶数脂肪酸しかつくることができないことになる。それでは奇数脂肪酸はど

4 第1章 奇数脂肪酸としてのペンタデカン酸

のようにしてつくられるのだろうか。

ヒトの腸内細菌の仲間にプロピオン酸菌がいるが、プロピオン酸菌から生成するプロピオン酸（炭素数3個）を利用してできる奇数脂肪酸がある。しかし、この量はごくわずかなので、身体が必要とする量には程遠い。

また、アミノ酸のバリン（Val）やイソロイシン（Ile）といった筋肉を構成するアミノ酸の代謝でプロピオニル（propionyl）-CoAが生成する。このプロピオニル-CoAのほとんどはエネルギーとして使われている。ごく一部のプロピオニル-CoAに炭素2個のアセチル-CoAが次々に結合していくと、奇数脂肪酸ができることになる。これらの反応については次の章で詳しく述べることにする。

文 献

- 1) Forouhi NG, *et al.* : Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes : the EPIC-Interact case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, **14**, 70146-70149 (2014)
- 2) Rosiers CD, Labarthe F, Lloyd SG, Chatham JC : Cardiac anaplerosis in health and disease : food for thought. *Cardiovasc Res*, **90**, 210-219 (2011)
- 3) Venn-Watson S, Lumpkin R, Dennis EA : Efficacy of dietary odd-chain saturated fatty acid pentadecanoic acid parallels broad associated health benefits in humans : could it be essential? *Scientific Reports*, **10**, Article no : 8161 (2020)
- 4) 坪井誠, 阪田泰子, 石川英明 : 光老化などで起こるヒト皮膚細胞における小胞体ストレスを緩和する作用について. *Fragrance Journal*, **2022-7**, 43-53 (2022)