

ジャパニーズ・パラドクス (Japanese Paradox)

衛生看護学科 久保和弘

1年間に冠動脈疾患によって死亡する人数はアジアで少なく、欧米では多い（人口10万人あたり）。ところが、フランス人は高脂肪食を好むにもかかわらず、欧米諸国の中で唯一、冠動脈疾患による死亡率が低い。これを「フレンチ・パラドクス」といい、1992年に報告された。この死亡率低下の原因は地中海式の食生活と大量の赤ワイン消費にあること、さらにその作用本体についても特定され、これが、我が国におけるワインブームの火付け役になったことは記憶に新しい。

オリーブ油、ナッツなどからオレイン酸などの不飽和脂肪酸を多くとり、肉や乳製品は控え目で飽和脂肪酸を少なくとる。豆、穀類、魚、そして果実や野菜をたっぷり食べる——。このような地中海スタイルの食事をしている人々は心臓病やアルツハイマー病の発症が少ない。近年、この地中海型食生活と並んで、日本型食生活もまた、健康食として世界的なコンセンサスを得たように思う。その背景には、日本が世界の長寿国であるという事実があるのだろう。

コメ、大豆、魚を中心とした日本型食生活は、温暖で豊富な水が得られる気候条件に加えて、大量の魚が回遊する海に囲まれた生態環境がもたらしたものである。この魚食は、虚血性心疾患や脳梗塞などに対して絶大な予防効果を発揮する。その作用本体は、魚に含まれる高度不飽和脂肪酸（PUFA）であり、後述するように、特にドコサヘキサエン酸（DHA）の生理効果には注目すべきものがある。

しかし、DHAは分子構造上、体内に存在する物質の中でも極めて酸化され易く、その関連物質は、虚血性心疾患や脳梗塞などの発生や増悪を亢進させることが明らかにされている。実際に、動物試験では、魚油を長期間摂取すると、大動脈と心筋組織の石灰化や、腎臓における糸球体硬化症などを引き起こし、加齢と共にタンパク質尿症を悪化させることが報告されている。

日本人に長寿をもたらすと考えられる日本型食生活と、その作用本体であるDHA——。本稿では、このDHAをめぐる対極的な現象、ジャパニーズ・パラドクスについて考えてみたい。

1 日本人の主要な死因

近年、我が国では食生活の欧米化に伴い生活習慣病と呼ばれる病態・疾患が幅広い年齢層で増えている。厚生労働省の人口動態統計（2005年）によると日本人の死因は1位に癌（悪性新生物）30.1%、2位に心筋梗塞などの心疾患16.0%、3位に脳梗塞などの脳血管疾患12.3%である。すなわち、日本人の死因のうち約6割がこれらの三大疾病によるものである。これらの疾病は、糖尿病等も含めて、従来、い

いわゆる“成人病”と呼ばれていたが、生活習慣（ライフスタイル）との関わりが深いことから、生活習慣病と呼ばれるようになった。最近では、内臓脂肪型肥満（内臓肥満・腹部肥満）に高血糖・高血圧・脂質代謝異常のうち2つ以上を合併した状態を指すメタボリックシンドローム（Metabolic Syndrome）が周知されている。

1980年代前半まで、生活習慣病の三大要素（高血糖・高血圧・脂質代謝異常）と内臓脂肪型肥満（いわゆるリング型肥満）は、ほぼ同時進行で悪化の過程をたどったが、あくまで個別の事象であるとの見方が主流だった。しかし、これらには密接な関係があることがSyndrome Xとして1988年に報告され、その翌年には死の四重奏（肥満・高血糖・高血圧・脂質代謝異常）が報告されたのを契機に、蓄積された内臓脂肪を“主犯”とする研究が活発化した。そして2001年にWHO（世界保健機関）がメタボリックシンドロームという名称と、その診断基準を発表したことにより、一般に知られる病態名となった。

これら生活習慣病やメタボリックシンドロームの要因については完全に特定されていないが、近年ではライフスタイルが原因となって生じる酸化ストレス、すなわち活性酸素・フリーラジカルによる非特異的反応が、その要因として有力視されている。

2 酸化ストレス

身体にとって必要な栄養素でも、多すぎれば害になるように、過剰の酸素は活性酸素を生じ易く危険である。過剰の酸素による害は、重症患者や早産児の酸素吸入から見出された。例えば、保育器の乳幼児に過剰な酸素を与えると、乳児網膜症で失明する。また肺機能が低下した場合も、50%以上の濃い酸素を長期吸入させるとことは禁止されている。そのため集中治療室では酸素の過剰を知らせる警報機がある。これらの過剰な酸素による有害作用は、酸化ストレスとよばれ、活性酸素・フリーラジカルに起因している。

活性酸素・フリーラジカルは、過剰な酸素からつくられるが、運動・スポーツや白血球の活動でも生じ、さらに毎日浴びている自然の放射線の作用や炎症反応でも生じる。実は、日常生活における種々の疾患の発生や増悪、並びに予防や治療には、生体内での活性酸素・フリーラジカルの生成と消去のバランスの変化が密接に関連しているのである。

特に生体膜に局在する高度不飽和脂肪酸（PUFA）は活性酸素によって攻撃され易く、フリーラジカル連鎖反応を介して生体にとって大変有害な過酸化脂質を生成する。特にPUFAを多く含む魚油を摂取すると脂質過酸化反応に対する組織の感受性が増加し、それと共にビタミンEの要求量が高まることが知られている。魚油の摂取でビタミンEが減少するのは膜に取り込まれた脂肪酸を過酸化から保護するためと考えられる。ビタミンEの要求量は組織で生成する過酸化脂質量によって決まり、この量は食事性脂肪の種類と不飽和度に依存している。

3 酸化ストレスのメカニズム

ドコサヘキサエン酸 (DHA) のようなPUFAの摂取は、生体内過酸化反応を亢進させる。その理由は、生体膜の構成リン脂質が極めて多くのPUFAを含んでおり、このPUFAが生体内酸化反応の主要な標的となるからである。すなわち、PUFA分子中の不飽和結合に挟まれたエネルギー的に不安定な活性メチレン基にフリーラジカルが形成され易いことにある。実際に、DHAの過酸化反応物の一つである4-ヒドロキシ-2-ヘキサナールは、極めて傷害性の高い物質であるが、動脈硬化壁のマクロファージに多く見出される。このように、生体内におけるDHAの酸化 (脂質過酸化反応) は、細胞傷害を引き起こし、組織傷害から、さらに種々の疾患につながっていくと考えられる。

脂質過酸化反応は、ラジカル連鎖反応によって進行する。活性酸素やラジカルによって活性メチレン基から水素が引き抜かれ連鎖開始反応が起こり、炭素ラジカル (R·) が生成する。このとき二重結合の移動を伴いながらラジカルが移動してエネルギー的により安定な共役ジェンを形成する。この炭素ラジカルに不活性な3重項酸素分子 ($^3\text{O}_2$) が付加すると、極めて反応性の高いペルオキシラジカル (ROO·) に変換する。ROO·が少量でも生成すると未反応のPUFA分子の活性メチレン基から容易に水素を引き抜きR·を生成する。再び酸素分子が付加し、連鎖成長反応が繰り返し続いていく。その結果ROO·は準安定なPUFAのヒドロペルオキシド (ROOH) になる (以上、1st stage)。

ROO·やROOHは2nd stageの反応によって重合や分解を起こす。ROOHはFe (II) やFe (III) などの遷移金属イオンによって容易にアルコキシルラジカル (RO·) やROO·を生じ、再び連鎖成長反応に関与すると同時に、分解や重合反応を起こす。二重結合が3個以上のPUFAから生じたROO·は分子内付加反応が起こり易く、ROOHに加えて、プロスタグランジン様の環状ペルオキシドや環状エンドペルオキシドを生ずる。RO·は多種の重合物、アルデヒド類、炭化水素、低級脂肪酸を生成する。

3rd stageでは、2nd stageの生成物のうち化学的に活性な成分 (アルデヒドやケトン) がタンパク質と非酵素的に反応し、リジンのε-アミノ基、ヒスチジン残基と反応することで架橋や蛍光団を形成して、酵素などのタンパク質の機能を傷害したり、リポフシン等の生理的に不活性な修復不能なタンパク質複合体のような成分として蓄積したりする。また、DNAと反応すると、グアニン残基の8位をヒドロキシル化したりDNA鎖を切断したりする。

脂質の酸化はその不飽和度に依存し、酸化され易さの指標 (Peroxidizability index) として算出できる。不飽和脂肪酸の過酸化反応速度は、二重結合に挟まれた活性メチレン基の数に依存する。すなわち、活性メチレン基の数が1、2、3、4、5個の不飽和脂肪酸の相対速度定数は、それぞれ1、2、3、4、5とされる。Peroxidizability indexは、次式に示すように各脂肪酸組成比 (%) にこの定数を乗じたものの合計として算出され、脂質の酸化し易さの指標となる。

$$\begin{aligned} \text{Peroxidizability index} = & (\text{dienoic}\% \times 1) + (\text{trienoic}\% \times 2) + (\text{tetraenoic}\% \times 3) \\ & + (\text{pentaenoic}\% \times 4) + (\text{hexaenoic}\% \times 5) \end{aligned}$$

この相対速度定数に基づく主なPUFAの空気中での酸化し易さは DHA (C22:6 n-3) > イコサペンタエン酸 (C20:5 n-3) > アラキドン酸 (C20:4 n-6) > α-リノレン酸 (C18:3 n-3) = γ-リノレン酸 (C18:3 n-6) > リノール酸 (C18:2 n-6) の順となり、DHAが最も酸化され易い。PUFAの中でも不飽和度が極めて高いDHAを摂取することは、生体内の脂質過酸化反応を著しく亢進させ、種々の疾患の発生や増悪を亢進させる可能性がある。

4 日本型食生活

食生活の欧米化に伴い著しく増加している血栓形成や動脈硬化を基盤とする疾患、すなわち虚血性心疾患、脳梗塞などに対して予防、治療、食事療法が試みられているが、なかでも魚油中に含まれるイコサペンタエン酸やDHAの予防効果は際立っている。

この予防効果の発見は、1970年前後より始まったイヌイットについての疫学調査に端を発する。本調査で、グリーンランド（デンマーク領）に居住するイヌイットは虚血性疾患や血栓性疾患の罹患率が非常に少ないこと、その原因がイコサペンタエン酸やDHAの摂取にあることが明らかにされた。すなわちグリーンランドのイヌイットは総カロリーの35～40%を脂肪から摂るにもかかわらず、血清LDL-コレステロールが低値で、HDL-コレステロールが高値を呈していた。またデンマーク人（欧米白人）の血清に比べてイヌイットでは血小板、リン脂質、その他いずれの脂質画分においてもリノール酸、アラキドン酸の割合は著明に減少し、イコサペンタエン酸、DHAの割合が著増していた。これは人種による脂肪酸の代謝の相違や遺伝的要因によるものではなく、食事脂質の脂肪酸組成を反映するものであり、海獣や魚肉を多く摂取するイヌイットと獣肉を多く摂取するデンマーク人との食事性脂肪酸の相違によることが明らかにされた。その後の研究でイコサペンタエン酸とDHAは血中脂質の改善効果とともに、血小板凝集作用を低下させ、血栓症や動脈硬化症を防ぐ効果があることが証明された。

我が国では食生活の欧米化により心筋梗塞や脳血栓の罹患率も急速に増加したが、いまだ欧米ほどではない。その理由の一つとして日本人は主要タンパク質源としての魚介類の摂取量が多く、それに伴ってDHAを含む魚油の摂取量が欧米白人と比較して多いことが挙げられる。さらに、DHAの摂取は日本人の平均寿命が長いことにも関与していると考えられている。すなわち、日本人の平均寿命は第2次世界大戦前40歳代であったが、戦後の昭和22年には50歳に達し、その後、日本は約30年という短期間で男女ともに世界一の最長寿国となった。その理由には公衆衛生の改善、医療の進歩など様々な要因が考えられるが、ここでも欧米の食事の長所を取り入れてバランスがとれた「日本型食生活」が深く関与し、その果たした役割は非常に重要と考えられる。

5 ドコサヘキサエン酸 (DHA)

DHAは、生命維持と種の保存に関わる重要な組織ほど多く存在する。DHAの動物組織における分布には偏りがあり、血球系、血しょう成分、脂肪組織には少なく、脳、特に記憶や学習能に関与する大脳皮質の海馬、神経系、光レセプターが存在する網膜桿状体細胞の外節膜、心筋、精子に種にかかわらず多く存在している。また、新生児や他の哺乳動物ではDHAが脳や網膜の発達に必須といわれている。従って、市販の乳児用の調製粉乳には、必ずDHAが強化されている。

脳から水を除き、その残りの成分を調べると、半分は脂質でできていることが分かる。脳は極めて脂

質の多い組織であるが、その脂質を構成する脂肪酸を調べるとDHAが最も多いことが分かる。これは、血液脳関門が選択的にDHAを通過させて、積極的に脳に取り込む性質による。一方、イコサペンタエン酸は魚油に多く含まれるのにも関わらず、私たちの脳内には検出されないし、他の組織中の量も極めて少ない。DHAは、神経組織や心臓など、特に最終分化細胞からなる組織に積極的に取り込まれ易いことから分かるように、私たち動物にとって特別な存在なのである。

ヒトの体内では、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸を生合成できるが、DHAはde novo（新生）合成できない。また体内では、植物性食品に由来する α -リノレン酸から、イコサペンタエン酸を経てDHAへと代謝する変換経路が存在するが、ヒトにおける変換効率は非常に低い。従って、DHAは必須脂肪酸といえる。体内に含まれるDHAの量は主としてこれらを含む魚（あるいは魚油）の摂取量を反映しているのである。

DHAの生理機能については以下のような報告がある。1.記憶、学習能維持作用 2.血中脂質低下作用（中性脂質、コレステロール低下作用） 3.網膜反射能維持作用（視力低下抑制作用） 4.抗血栓作用（血小板凝集抑制作用） 5.抗アレルギー・抗炎症作用 6.制癌作用（細胞増殖の抑制と正常な分化の促進）等の効果が期待されている。近年では、虚血性疾患や血栓性疾患の予防効果だけでなく、記憶・学習能や目の網膜の機能に対するDHAの関与を示唆する報告が増えている。しかし、これらの生理作用の多くは確証が得られておらず、作用機序についても充分には明らかにされていない。

6 ジャパニーズ・パラドクス (Japanese Paradox)

DHAは極めて酸化され易く、その摂取は各種疾患との関連が危惧される。それにも関わらず、私たちの体は積極的に、この酸化的に不安定なDHAを脳や心臓などの特に最終分化細胞からなる組織に取り込むのである。この事実は、生体の合目的性に相反しているように思われる。日本型の食事は、欧米型に比べて、DHAを多く含む魚介類消費の多いことを特徴の一つとしており、DHAの摂取については「生体内過酸化反応の増加」と「虚血性疾患や血栓性疾患の減少」という対極的な現象、パラドクスが成り立っている。

従って、生体内には、DHAを酸化（脂質過酸化反応）から防御するために高度に発達した特異的なメカニズムが存在していると想像される。生体脂質の酸化を抑制するものとして、生体には抗酸化物質（スカベンジャー）が存在する。抗酸化物質の生体内局在部位は、細胞内外、及び脂溶性-水溶性区分に大別できる。水溶性抗酸化物質では、グルタチオン（GSH）とビタミンC（アスコルビン酸）が重要なものとして挙げられる。一方、脂溶性抗酸化物質ではビタミンEが中心的な役割を果たし、生体膜脂質内でラジカルを捕捉することによって連鎖的な脂質過酸化反応を停止させる抗酸化作用を発現している。そして、動物組織中のアスコルビン酸とGSHの量はビタミンEに比べて圧倒的に多いこと、肝臓の可溶性画分にはデヒドロアスコルビン酸レダクターゼやグルタチオンレダクターゼなどの還元酵素が存在すること、さらに α -トコフェロール（動物体内の主要なビタミンE）の抗酸化活性がアスコルビン酸やGSHによって長く持続することなどから、ビタミンEはアスコルビン酸やGSHの再生系と共役したビ

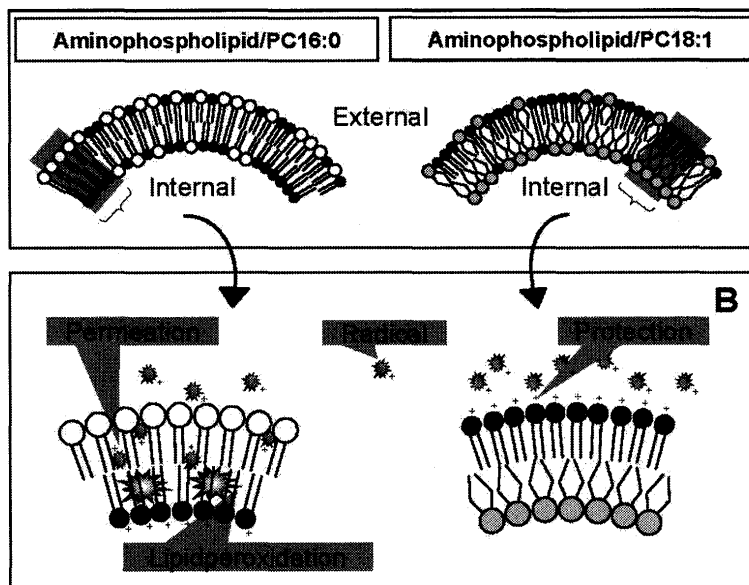
タミンE再生機構によって生体内で通常見られるようなわずかな量で効率のよい抗酸化作用を発現しているものと考えられる。これら抗酸化成分の体内量は、高レベルの魚油やDHAの摂取で減少する。

ところが、ビタミンE、アスコルビン酸およびGSHの組織内濃度を増加させても、DHA摂取に伴う組織の過酸化脂質生成を十分に抑制できないことが明らかにされている。また、この場合、セレン依存性グルタチオンペルオキシダーゼやグルタチオンレダクターゼなどの抗酸化酵素系の応答もほとんどみられない。これらの事実は、生体内のDHAの酸化速度が極めて大きいために、既知の抗酸化物質や抗酸化酵素ではその酸化を十分に抑制できないことを示唆している。では、何がDHAを酸化から守っているのだろうか？

7 新たな抗酸化システム

細胞膜の主要なリン脂質であるホスファチジルコリン (PC) は、水溶液中で自動的に膜を形成できる。この自然の力が細胞膜を形成しているのである。細胞膜はリン脂質の二重層で構成されている。リン脂質にはいくつかの種類があり、膜におけるその分布には普遍性がある。すなわち、細胞原形質膜の主要なリン脂質をみると、ホスファチジルコリン (PC) やホスファチジルイノシトール (PI) は外層に多く、ホスファチジルエタノールアミン (PE) やホスファチジルセリン (PS) などのアミノリン脂質は内層に多い。特にPEは、その約8割がリン脂質二重層の内層に分布しており、この傾向は「種」を超えて観察される。しかし、リン脂質の非対称分布の意義については不明である。また、PEには単独で膜を形成する能力がなく、PEの存在は生物学上の大きな謎とされている。

動物組織のDHAは、アミノリン脂質中に、特にPE中に局在している。従って、DHAは細胞膜（原形質膜）の内層に局在していることになる。細胞における活性酸素・フリーラジカルの発生源は、主にミ



(図1)

(A) 膜のリン脂質二重層において、DHAの含有量が多いアミノリン脂質 (PE、PS、plasmalogenなど) の配向 (外層/内層への分布) をコントロールする方法 (特開2004-51538)、(B) アミノリン脂質の抗酸化能発現のメカニズム (仮説)

もしも、PEが抗酸化能力を有するならば、同分子中に優先的に取り込まれたDHAは酸化的に安定化する可能性がある。その酸化安定化には膜におけるPEの分布が大きく関与するのかもしれない。先の研究で、生体がDHAを摂取したとき、組織PE量の増加を伴うことを、また最近の研究では、生体膜のモデルであるリン脂質二重層から成るリポソームを用いて、DHAを含有するPE（および同分子中のDHA）の酸化安定性が増加する分布形態を発見した（図1）。後者は、リン脂質二重層において、ラジカルがアタックしてくる方向（膜側）にPEを多く分布させた場合、同分子（PE）中のDHAの酸化安定性が高まる（酸化されにくくなる）現象である。しかし、この抗酸化力が何に由来するのかは、まだ解明されていない。

10年前、科学誌Nature（386:129-130（1997））に生物学上の大きな謎が掲載された。「なぜ、これほど多くのPEが生体膜中に存在しているのか？」。これを解く手がかりが、ここにあるように思う。

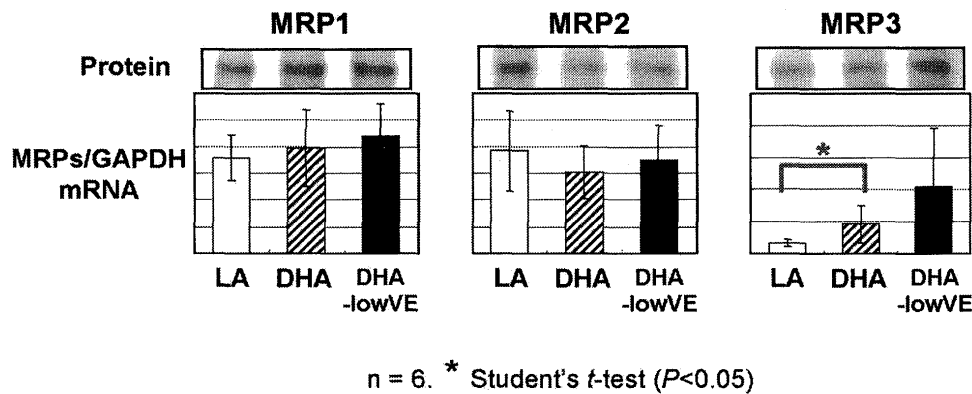
8 多剤耐性関連遺伝子

前述した抗酸化防御系の網の目をかいくぐって一旦生成した過酸化脂質はどうなるのか？おそらく各種の抗酸化酵素・タンパク質系によって解毒代謝され体外へ排出されると考えられる。DHAを摂取すると生体組織では、脂質過酸化反応の1st stageおよび2nd stageにおける過酸化物が増加し、特に2nd stageの化学的に活性なアルデヒド類の増加が観察される。しかし、反応の最終産物であるリポフシン（3rd stage）は増加しないことから、2nd stageの傷害性の高いアルデヒド類が積極的に解毒代謝・排出されている可能性が高い。生体内で生成する傷害性の高い反応性低分子アルデヒド等は生体にとって異物である。生体異物を解毒代謝・排出する機構は、Phase IとしてP450代謝酵素（CYP: Cytochrome P450）による薬物代謝系があり、生体異物の溶解性と反応性を高める。ついで、Phase IIではその代謝産物をGSH等で抱合化してその反応性を低下させる。さらに、Phase IIにおいて生成した各種抱合体はPhase IIIにおいて細胞外へ排出される。

最近、多くのPhase IIIの輸送体（トランスポーター）と考えられるタンパク群が見つかっており、（1）アニオン性薬物の排泄を担う多選択性有機アニオントランスポーター（OAT: Organic Anion Transporter）ファミリー、（2）OATファミリーと一次構造上弱い相同性（約30%）を有しこれらとスーパーファミリーを形成する有機カチオントランスポーター（OCT: Organic Cation Transporter）ファミリー、（3）OATファミリーとの間に一次構造上の相同性はないOATP（Organic Anion Transporting Polypeptide）ファミリー、（4）抗ガン剤に対する多剤耐性を癌細胞に付与するP糖タンパク（MDR: Multidrug Resistance Protein）ファミリー、（5）P糖タンパクを発現しない多剤耐性株から新しい多剤耐性機構として単離された多剤耐性関連タンパク質（MRP: Multidrug Resistance-associated Protein）ファミリー、（6）さらに4-ヒドロキシ-2-ノネナール（HNE）のGSH抱合体を基質とする主要なトランスポーターとして新たに報告されたRLIP76（76 kDa Ral-binding GTPase activating protein（RalBP1））に大別される。これらPhase I～IIIの解毒代謝・排出機構は生体防御機構の一つである。

これまでの研究から、DHAを摂取した場合に、生体内で過酸化脂質が生成されても酸化反応の最終

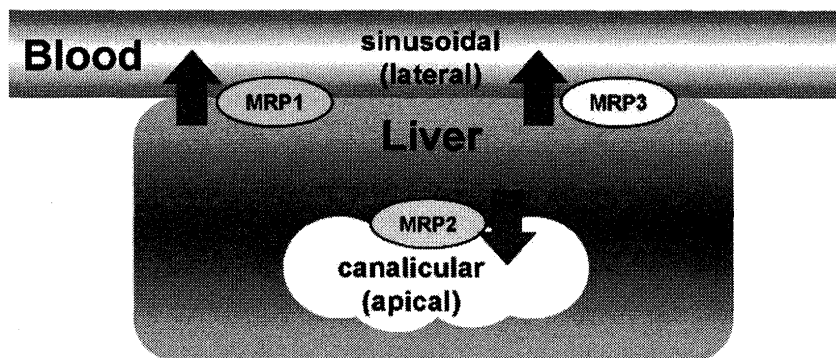
産物（リポフシン）が増加しないこと、ならびにグルタチオン（GSH）が増加することから、GSH抱合体による過酸化脂質の解毒・排出機構の存在が推定されている。最近、DHAの摂取に伴ってアルデヒド類とGSHの抱合体から生成されるメルカプツール酸の尿中への排出亢進と、老廃物や生体異物の膜輸送を担う多剤耐性関連タンパク質MRP1およびMRP3の遺伝子発現の変動が観察されることを見出した（図2）。



(図2)

DHAとその低ビタミンE食 (lowVE) を摂取させた動物における肝臓のMRP発現を示す (LAはコントロール)。上段はウェスタンブロット法によるタンパク質発現、下段はリアルタイムPCR法による遺伝子発現の結果。

従って、DHA摂取に伴い組織で生成する過酸化脂質は、MRP1およびMRP3によって、血中に排出され腎臓を経て尿中へと排泄されることが示唆される (図3)。



(図3)

肝細胞における多剤耐性関連タンパク質 (MRPs) による生体異物排出を示している。MRP1とMRP3は細胞膜の頭頂側に発現し、細胞内の異物を血液中へ排出する。MRP2は基底側に発現し、胆管へ排出する。

メルカプツール酸 (mercapturic acid) の語源は、水銀 (mercury) である。摂取された水銀は解毒され体外に排出される。このときの解毒はGSH抱合体化であり、その代謝物はn-アセチルシステイン、すなわちメルカプツール酸として尿中に見出される。DHA摂取に伴う多剤耐性関連遺伝子の発現とメルカプツール酸排泄の亢進は、DHAの摂取が生体異物に対する解毒排出機構を賦活することを示している。

日本人の水銀摂取量は世界でも極めて多い。それにも関わらず、その中毒症状が報告されないのはなぜか? DHAの摂取と関係があるのかも知れない。

9 日本民族の遺産

各家庭の食卓という場を通して、生活習慣の基本的なものが涵養される。最近、若い世代に対して懸念されている急激な食生活の変化は、同時に日本民族が連綿と守ってきた文化の継続性を永久に寸断する危険性を持っているといえる。私たちの体は、頭髮から爪先まで、食品からできている。変なものを食べれば、変な体になって当然である。とはいえ、例えば、タンパク質は消化管内で分解されてアミノ酸という分子になり、血流を介して各組織・細胞に輸送された後に、各個人の遺伝情報に従って再構築され、固有のタンパク質になる。従って、魚を食べても、ブタを食べても、ウシを食べても、体内で作られるタンパク質は最初から基本的には決まっている。

しかし、脂質だけは違う。身体のあらゆる生体膜は、食事脂質の脂肪酸組成を反映する。つまり、魚を食べれば魚の、ブタを食べればブタの、ウシを食べればウシの脂肪酸組成が、そのまま、私たちの体を構成する100兆個の細胞の膜組成に置き換わるのである。このとき、DHAはPEに優先的に取り込まれることによって、その極めて高い酸化感受性を制御する。このことと、特に生体において大脳灰白質、心筋、精子、網膜桿体外節など、生命維持と種の保存に関わる重要な組織にDHAが多く存在することを考え合わせると、特にDHAに対して発現されるPEの抗酸化能は、生物が大気下で生きるための防御システムの一部と考えられ、長い進化の過程で獲得した極めて重要な形質の一つであると想像される。

この抗酸化システムで守りきれずに生成してしまったDHA由来の傷害性の高い酸化物については、生体防御機構の最後の砦として、生体膜上にある多剤耐性関連タンパク質MRPsによって体外に排出される。このように網の目のように張り巡らされ、幾重にも階層化された生体防御機構によって、DHAが現す多様な生理活性を生体に傷害を与えることなく、十分に引き出すことが可能になり、DHAをめぐる対極的な現象、ジャパニーズ・パラドクスが成り立っているのである。

各民族が営む食習慣、食文化は、それぞれの生態環境で得られる食材を巧みに利用した長い試行錯誤の歴史の中で練り上げられた、栄養学的にも子々孫々にわたって健康を保持できるような工夫がこらされた民族の遺産である。この食習慣、食文化は、民族が持つ固有の遺伝素因、特に負の因子（体質）までも補い、人々の環境への適応を図り、その調和を保っている。

もともと、日本人は軽肥満で容易に合併症を発症し易い。肥満し易く、しかも肥満に弱い、かよわい民族である。白人や黒人にみられる超肥満は、日本人にほとんどみられない理由がここにある。日本人は、モンゴロイドに特有の肥満関連遺伝子（例えば、 $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子の変異型）を持っている。この遺伝子は、エネルギーを節約し脂肪として体内に蓄積する。飢餓に耐えるために、私たちの祖先が進化の過程で獲得した遺伝子である。しかし、飽食の時代において（食生活の欧米化によって）、肥満から糖尿病、さらに合併症（高血圧症・高脂血症）を引き起こし、網膜症や腎症、動脈硬化から、虚血性心疾患や脳梗塞を発症する元凶となっているのである。

従って日本人は、長い歴史の中で生き長らえるために、この日本型食生活を選択してきた。私たちは、魚を食べなければならなかった、食べる必要があったのである。私たちの体の中、100兆個もの細胞の中心にある遺伝子に、そう書かれているのである。

毎日、魚を食べていますか？

(参考文献)

- M. Saito, K. Kubo & S. Ikegami (1996) An assessment of docosahexaenoic acid (DHA) intake with special reference to lipid metabolism in rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)* 42: 195-207.
- K. Kubo, M. Saito, T. Tadokoro & A. Maekawa (1997) Changes in susceptibility of tissues to lipid peroxidation after ingestion of various levels of docosahexaenoic acid and vitamin E. *British Journal of Nutrition* 78: 655-669.
- M. Saito, M. Ueno, K. Kubo & M. Yamaguchi (1998) Dose-response effect of dietary docosahexaenoic acid on fatty acid profiles of serum and tissue lipids in rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 46: 184-193.
- K. Kubo, M. Saito, T. Tadokoro & A. Maekawa (1998) Dietary docosahexaenoic acid dose not lipid peroxidation in rat tissue to the extent expected from peroxidizability index of the lipid. *Bioscience Biotechnology & Biochemistry* 62: 1698-1706.
- K. Kubo, M. Saito, T. Tadokoro & A. Maekawa (2000) Preferential incorporation of docosahexaenoic acid into nonphosphorus lipids and phosphatidylethanolamine protects rats from dietary DHA-stimulated lipid peroxidation. *Journal of Nutrition* 130: 1749-1759.
- M. Saito & K. Kubo (2002) An assessment of docosahexaenoic acid intake from a viewpoint of safety and physiological efficacy in matured rats. *Annals of Nutrition & Metabolism* 46: 176-181.
- M. Saito & K. Kubo (2003) Relationship between tissue lipid peroxidation and peroxidizability index after ω -linolenic, eicosapentaenoic, or docosahexaenoic acid intake in rats. *British Journal of Nutrition* 89: 19-28.
- K. Kubo, S. Sekine & M. Saito (2003) Docosahexaenoic Acid-Containing Phosphatidylethanolamine in the External Layer of Liposomes Protects Docosahexaenoic Acid Itself from AAPH-Mediated Lipid Peroxidation. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 410: 141-148.
- S. Sekine, K. Kubo, T. Tadokoro, A. Maekawa & Morio Saito (2003) Dietary docosahexaenoic acid-induced production of tissue lipid peroxides is not suppressed by higher intake of ascorbic acid in genetically scorbutic Osteogenic Disorder Shionogi/Shi-od/od rats. *British Journal of Nutrition* 90: 385-394.
- K. Kubo, S. Sekine & M. Saito (2004) Transbilayer Distribution of Aminophospholipids and the Oxidative Stability of Their Component Polyunsaturated Fatty Acids. *BioFactors* 21: 235-239.
- K. Kubo, S. Sekine and M. Saito (2005) Primary Aminophospholipids in the External Layer of Liposomes Protect Their Component Polyunsaturated Fatty Acids from 2,2'-Azobis-(2-amidinopropane) dihydrochloride-Mediated Lipid Peroxidation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53: 750-758.
- S. Sekine, K. Kubo & M. Saito (2006) Dietary docosahexaenoic acid-induced generation of liver lipid peroxides is not suppressed further by elevated levels of glutathione in ODS rats. *Nutrition* 22: 385-394.
- S. Sekine, K. Kubo, T. Tadokoro & M. Saito (2006) Docosahexaenoic Acid-Induced Lipid Peroxidation and Urinary Excretion of Mercapturic Acid in Rats. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 39: 40-45.
- K. Kubo, S. Sekine & M. Saito (2006) Induction of Multidrug Resistance-Associated Protein MRP3 in Liver of Rats Fed Docosahexaenoic Acid. *Bioscience Biotechnology & Biochemistry* 70: 1672-1680.