

学位論文審査の要旨

学位申請者	林 優里 ライフサイエンス専攻2018年度生		論文題目	多価不飽和脂肪酸欠乏で生じる代謝変化と生理的意義に関する研究
審査委員	主 査:	市 育代 講 師	インターネット 公表	学位論文の全文公表の可否 : 否
	副 査:	藤原 葉子 教授		「否」の場合の理由
	副 査:	飯田 薫子 教授		<input type="checkbox"/> ア. 当該論文に立体形状による表現を含む
	審査委員:	小林 哲幸 教授		<input type="checkbox"/> イ. 著作権や個人情報に係る制約がある
	審査委員:	森光 康次郎 教授		<input type="checkbox"/> ウ. 出版刊行されている、もしくは予定されている
学位名称	博 士 (生活科学)			<input checked="" type="checkbox"/> エ. 学術ジャーナルへ掲載されている、もしくは予定されている
(英語名)	(Ph. D. in Nutritional biochemistry)			<input type="checkbox"/> オ. 特許の申請がある、もしくは予定されている
				※本学学位規則に基づく学位論文全文のインターネット公表について

学位論文審査・内容の要旨

哺乳動物はn-3系やn-6系多価不飽和脂肪酸(PUFA)を生体内で合成できず、食事から摂取する必要がある。食事由来のPUFAのうち、C18PUFAは生体内でアラキドン酸(20:4n-6)やDHA(22:6n-3)などのC20以上のPUFAへと代謝され、免疫応答や膜機能の維持に重要な役割を果たす。また、食事からのPUFAの供給が不足すると、通常は存在しないミード酸(20:3n-9)というn-9系PUFAがオレイン酸(18:1n-9)から産生される。脂肪酸不飽和化酵素FADS2は、C18PUFAからC20以上のPUFAの合成における律速酵素である。本研究は、FADS2を遺伝的に欠損させたマウスにPUFA欠乏食を与えることで、C18PUFA及びC20以上のPUFAが著しく欠乏したマウスを作成し、肝臓に対する影響を調べた。PUFA欠乏食を与えたFADS2欠損マウスの肝臓では、ミード酸は全く産生されず、C18PUFAとともにC20以上のPUFAが著しく減少した。肝臓の中性脂肪およびコレステロールは約4倍増加し、肝臓において顕著な中性脂質の蓄積が確認された。そこで、中性脂肪蓄積の要因を調べたところ、FADS2欠損マウスでは転写因子SREBP-1の活性化に伴う脂質合成の亢進と、肝臓から血中への脂質分泌を担うVLDL粒子の分泌障害が生じていることがわかった。次に、コレステロール蓄積の要因を調べたところ、FADS2欠損マウスではコレステロール合成酵素の遺伝子発現が著しく上昇していた。しかし、これらの遺伝子の発現を制御する転写因子SREBP-2の活性化は認められなかった。また、胆管へのコレステロールの排出や、コレステロールから胆汁酸への変換に関与する遺伝子の発現変化も確認できなかった。したがって、肝臓のコレステロール蓄積もSREBP-1の活性化を介している可能性が考えられた。以上の結果より、C20以上のPUFAが欠乏は、肝臓における中性脂肪およびコレステロールの合成を亢進させ、脂肪肝を悪化させることが示唆された。

PUFAはリン脂質のアシル鎖として存在し膜に可動性をもたらすことから、PUFA含有リン脂質は膜機能の維持に必須である。食事由来のPUFAが欠乏すると、生体内ではn-9系PUFAのミード酸が産生されるが、ミード酸が産生されない条件下でどのような脂肪酸代謝の変化が生じるかは不明である。本研究において、FADS2欠損マウスのリン脂質の脂肪酸組成を解析した結果、FADS2欠損マウスでは測定した全てのリン脂質にシアドン酸(20:3^{5,11,14})という脂肪酸が検出された。特に、ホスファチジルエタノールアミンというリン脂質で多く存在していることがわかった。シアドン酸は、アラキドン酸における△8位の二重結合を欠いた構造をとる非メチレン介在型不飽和脂肪酸であり、FADS2欠損マウスにおいて、リノール酸がELOVL5による炭素鎖の伸長とFADS1による二重結合の導入を受けて産生されたと考えられる。また、PUFA欠乏食を与えたFADS2欠損マウスでは、シアドン酸以外の非メチレン介在型不飽和脂肪酸が存在することも示唆された。

本研究の成果は第一著者として、“Biochem. Biophys. Res. Commun., 496, 2018”及び“Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty., 164, 2021”に掲載されている。本研究では、PUFAの中でも炭素数20以上かつ不飽和度の高い脂肪酸が欠乏すると、脂肪肝の病態が悪化すること、そのメカニズムを明らかにした。また、PUFAが欠乏すると代替的に産生される脂肪酸の存在も明らかにした。本研究の結果は、栄養不良における脂肪酸栄養の重要性と、欠乏時に代替的な代謝変化が生じることを示す知見であり、その意義も含めて、今後の発展が期待される。以上、本審査委員会は本論文を本学大学院人間文化創成科学研究科における博士(生活科学)、Ph. D. in Nutritional Biochemistryの学位を受けるに相応しいものと判断した。