

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

ライフサイエンス専攻 食品栄養科学領域 林優里

【背景】

哺乳動物は多価不飽和脂肪酸 (PUFA) を生体内で合成できず、食事から摂取する必要があるため、リノール酸 (18:2n-6) や α -リノレン酸 (18:3n-3) などの炭素数 18 (C18) の PUFA は必須脂肪酸と呼ばれる。これらの C18PUFA は FADS1 や FADS2 による不飽和化反応と ELOVL5 による炭素鎖の伸長を経て、アラキドン酸 (20:4n-6) や DHA (22:6n-3) などの \geq C20PUFA 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、食事からの必須脂肪酸の供給が不足すると、例外的に生体内で C20PUFA であるミード酸 (20:3n-9) が産生される。FADS2 は C18PUFA からミード酸を含む \geq C20PUFA の合成における律速段階を触媒する酵素である。本研究では、FADS2 欠損マウスに必須脂肪酸欠乏食を与えることで C18 および C20 以上の PUFA を欠乏させ、 \geq C20PUFA の減少による肝臓への影響を調べた。

【方法】

雄性 C57BL6J 由来野生型マウス (WT) に 7%大豆油を脂質源とする通常食 (CONT 食) あるいは 7%トリパルミチンを脂質源とする必須脂肪酸欠乏食 (DEF 食) を与え、4 週間飼育した (WT-CONT 群または WT-DEF 群)。FADS2 欠損マウス (KO) には DEF 食を 4 週間与えた (KO-DEF 群)。

【結果および考察】

1. FADS2 欠損マウスにおける肝臓の中性脂質蓄積

必須脂肪酸欠乏食を摂食した WT-DEF 群および KO-DEF 群では、肝臓の C18PUFA は 30%程度まで減少した。 \geq C20PUFA は WT-DEF 群で WT-CONT 群の 70%程度維持されていたのに対し、KO-DEF 群では 20%以下まで減少した。肝臓の脂質蓄積は WT マウスの 2 群と比較して、FADS2 欠損マウスではトリアシルグリセロール (TAG) およびコレステロールがそれぞれ 4 倍以上増加していた。従って、必須脂肪酸欠乏状態にある WT マウスでは欠乏を補うために FADS2 を介した \geq C20PUFA の産生が亢進していること、そして、FADS2 の活性の消失により \geq C20PUFA が減少すると肝臓に中性脂質が蓄積することが明らかとなった。

肝臓に TAG が蓄積した要因を明らかにするため、脂質合成関連遺伝子の発現を調べたところ、KO-DEF 群は他の 2 群と比較して、*Fasn*, *Acc*, *Scd* といった遺伝子の発現が著しく上昇していた。そして、これらの遺伝子の転写を制御する SREBP-1 の活性化も認められた。さらに、KO-DEF 群では血漿の TAG 濃度や ApoB100 タンパク質量、肝臓から血中の脂質の移行を

担う VLDL の TAG 量が減少していたことから、FADS2 欠損マウスでは VLDL 分泌を介した肝臓から血中への脂質移行が低下したことが示された。次に、KO-DEF 群におけるコレステロール蓄積の要因を調べたところ、コレステロール合成に関わる酵素の遺伝子発現が有意に上昇していた。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する遺伝子の発現に変化は見られなかった。以上の結果より、肝臓における \geq C20PUFA の減少は TAG およびコレステロールの合成亢進と血中への脂質分泌が低下することで、脂肪肝を誘導する可能性が示唆された。FADS2 を介した \geq C20PUFA の合成は肝臓における正常な脂質合成および分泌の制御に重要であると考えられる。

2. FADS2 欠損マウスにおける特異的なリン脂質の脂肪酸鎖の変化

PUFA は膜リン脂質のアシル鎖として存在して膜に可動性をもたらすことから、PUFA 含有リン脂質は生体機能の維持に必須である。生体内で \geq C20PUFA が欠乏すると、欠乏を代償する脂肪酸代謝の変化が生じて恒常性が保たれる可能性がある。そこで本研究では、必須脂肪酸欠乏食を与えた FADS2 欠損マウスにおける肝臓のリン脂質脂肪酸鎖の網羅的な解析を行った。

リン脂質の脂肪酸鎖の組成を解析した結果、FADS2 欠損マウスで測定した全てのリン脂質において特異的にシアドン酸(20:3^{5,11,14})が検出された。シアドン酸はアラキドン酸における Δ 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 による不飽和化反応を受けて産生されたと考えられる。また、測定したリン脂質のうち、FADS2 欠損マウスの PE (Phosphatidylethanolamine)において 20:5n-3 や 22:5n-3 が著しく増加していたことから、PE におけるアラキドン酸などの PUFA の減少を補うための代償性の代謝が働いた可能性が示唆された。以上のことから、肝臓において、 \geq C20PUFA が欠乏すると、代償性の代謝を介して、不飽和脂肪酸の合成やリン脂質における PUFA の保持が行われることが示唆された。