

講演番号：3D02-07

質疑応答日時、会場：3月20日 09:30～ ミーティングルームD

高度不飽和脂肪酸欠乏における肝臓の中性脂肪及びコレステロールの合成亢進と制御機構

Increased hepatic synthesis of triacylglycerol and cholesterol in highly unsaturated fatty acid deficient mice

○林 優里¹、藤原 葉子^{2,3}、市 育代^{2,3} (1お茶大院・ライフ、²お茶大・基幹研究院、³お茶大・HLI研)

○Yuri HAYASHI¹, Yoko FUJIWARA^{2,3}, Ikuyo ICHI^{2,3} (¹Grad. Sch. Life Sci., Ochanomizu Univ., ²Fac. Core Res., Ochanomizu Univ., ³Inst. HLI, Ochanomizu Univ.)

【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、リノール酸などの C18PUFA は必須脂肪酸と呼ばれる。C18PUFA は不飽和化反応と炭素鎖の伸長を経て炭素数 20 以上 ($\geq C20$) の高度不飽和脂肪酸へと代謝され、免疫応答や膜機能の維持に重要な役割を果たす。FADS2 は C18PUFA から $\geq C20$ PUFA の合成における律速段階を触媒する不飽和化酵素である。本研究では、FADS2 欠損マウスに必須脂肪酸欠乏食を与えた際の $\geq C20$ PUFA の減少が肝臓の中性脂肪 (TAG) 及びコレステロール蓄積に与える影響を調べた。

【方法】雄性 C57BL6J 野生型マウス (WT) に通常食 (CONT 食) あるいは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】肝臓における $\geq C20$ PUFA の総量を比較すると、WT-CONT 群に比べて WT-DEF 群では $\geq C20$ PUFA が 70% 程度維持されていたのに対し、KO-DEF 群では 20% 以下となり、KO マウスの肝臓では高度不飽和脂肪酸が著しく減少した。そして、KO マウスの肝臓では TAG 及びコレステロールが WT の 2 群と比較して 4 倍以上に増加した。次にその要因を調べたところ、KO マウスの肝臓では脂肪酸合成に関与する転写因子 SREBP-1 の活性化と標的遺伝子の発現が増加していた。また、コレステロール合成に関わる酵素の遺伝子発現も KO-DEF 群において有意に上昇していた。しかし、これらの遺伝子の転写を制御する SREBP-2 の活性化は認められなかった。さらに、KO-DEF 群ではコレステロール合成経路のうち Bloch 経路の中間体である lanosterol や desmosterol の増加が顕著であったことから、Bloch 経路によるコレステロール合成の亢進が示唆された。以上の結果より、肝臓における高度不飽和脂肪酸の減少は TAG およびコレステロールの合成を亢進させ、脂肪肝を誘導する可能性が示唆された。

Highly unsaturated fatty acids [polyunsaturated fatty acids (PUFAs) with ≥ 20 carbons and ≥ 3 double bonds], are essential components of membranes and important for maintaining physiological functions. In this study, FADS2-deficient mice fed a PUFA-deficient diet showed the decrease of $\geq C20$ PUFAs and hepatic accumulation of triacylglycerol (TAG) and cholesterol. The expression of genes involved in TAG and cholesterol synthesis were enhanced in FADS2-deficient mice. These results suggested that $\geq C20$ PUFAs-deficiency enhanced the synthesis of lipids such as TAG and cholesterol, and induced hepatic steatosis.

polyunsaturated fatty acid, hepatic steatosis, cholesterogenesis