

特別講演

主催 医学部 薬理学教室

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

平成25年5月29日 於 本部棟地下1階 第4講堂

脂質栄養及び肝脂肪酸合成能の脳機能への関係

五十嵐 美樹

(Department of Anatomy and Neurobiology, University of California, Irvine)

平成25年5月29日に本部棟地下1階・第4講堂に於いて薬理学教室企画による卒後教育委員会後援の学術集会を行いました。演者としてDepartment of Anatomy and Neurobiology University of California・Associate Specialist 五十嵐美樹先生をお招きし、脂質栄養と肝脂肪酸合成能の脳機能への関係について以下の内容の講演を行なっていただきました。

多価不飽和脂肪酸 (PUFA)、特にドコサヘキサエン酸 (DHA) やアラキドン酸 (AA) は、脳や心臓血管系において様々な生理活性を示す必須脂肪酸である。これらは食品から体内に直接摂取される一方で、体内の主に肝臓でそれぞれの前駆体であるリノレン酸 (ALA) やリノール酸 (LA) から生合成される。これら脂質は1日あたりの摂取量や飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸のバランスなどが設定されているが、これは臨床における経験や状況から得た推測値であり、それらの合成量や各臓器での必要量など、定量的な報告はこれまでなかった。演者らは生理的な動態モデルを用い、ラットの主な臓器におけるPUFAの生体内合成量、脂肪酸の取り込み量や代謝速度を定量的に示すことに成功した。

研究に用いた生理的動態モデルはランズパスウェイを基本として、ラット脳の脂肪酸代謝が評価可能なモデルである。アイソトープ標識された遊離脂肪酸をラットの下腿静脈から注入し、一定時間後に対象臓器にマイクロウエーブ照射により代謝を止め、脂肪酸を抽出分析する。血中から臓器へのDHA取り込み量 (J_{in})、臓器の脂肪酸 CoA プールからのDHA-CoAの取り込み量 (J_{FA})、前駆体であるALAやEPAからの合成量 (J_{synth}) を求める。さらにDHAの代謝速度 (F_{FA}) と半減期 ($t_{1/2}$) を算出する。また別のモデルを用いて臓器におけるDHA消費量 (J_{catab}) や血中への放出量 (J_{out}) を測定することも可能である (図1)。

食餌によりDHAを与えたラットに $[1-^{14}C]$ ALAを投与した後の肝臓における $[1-^{14}C]$ ALA分布は放射活性の73%が脂質画分に検出された。ALAは β 酸化を受けやすいと報告されていたが、肝臓ではまず脂質に取り込まれることが明らかとなった。そして49%が $[1-^{14}C]$ ALA、わずか0.2%が $[^{14}C]$ DHAとして検出された。DHA食ラット肝臓内でのALAからDHAへの転換率は非常に低い。ALA食を与えた場合、DHA食に比べ、ALA取り込み量は約70%程度であるが、肝臓のALA量は約10%であった。ALA食ラット肝臓においてALAが効率よくDHAに転換されている可能性が考えられた。またALA欠乏食においてはALAの肝臓への取り込みは大きく減少した。肝臓脂質内での半減期はALAが19分、EPAが1.03時間と脳に比べ短かった。

DHAの脳への取り込み量や半減期はDHA食ラットとALA食ラットで変化がなかった。これはDHAを摂取してもラット脳におけるDHA動態に影響がなかったことを示す。一方ALA欠乏食では、ALAやDHAを与えた場合に比べ、1日当たりのDHAの脳への取り込み量が97%減少するが、脳のDHA量は30%程度の減少にとどまった。さらに脳内脂質におけるDHA半減期が約10倍程度長くなった。ALA欠乏状態では脳でDHA消費をセーブする機構が働いていると考えられる。また脳のDHA消費量はALAを与えた場合においても、血中からのDHA取り込み量が変化せず、脳のDHAはほぼ血漿由来であると考えられた。脳内におけるDHA生合成は脳が含有するDHA量にさほど寄与していないことが推測された。

AA量や代謝はn-3 PUFAの摂取により影響を受けることが報告されている。しかしn-3 PUFA摂取量が、ラット脳のAA量、血中からの取り込み量、あるいは半減期に影響しないことが明らかとなった。少なくとも脳内ではAA代謝が脳のDHA量に影響されることが

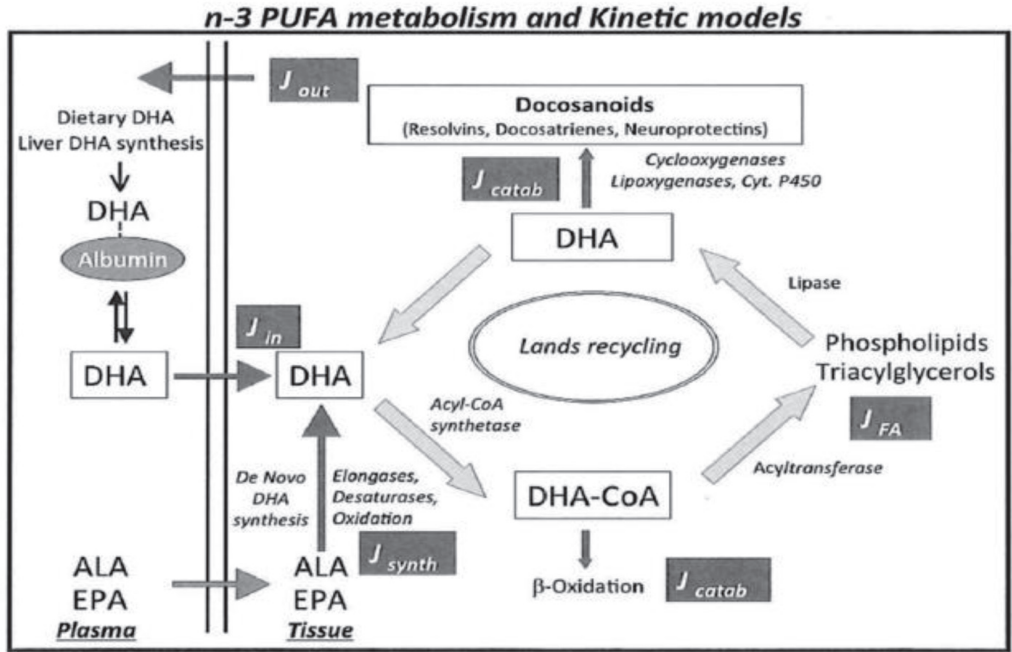


図 1. 生理的動態モデルとDHAサイクル.

なく、脳のAAはほとんどが血漿由来であった。

AAやDHAの前駆体であるALA, EPA, LAは血漿から脳へ取り込まれるが、脳への蓄積は少なく、半減期が短いことが明らかとなった。しかしながら脳におけるDHAやAAのほとんどは血漿由来と考えられ、これら脂肪酸が効率よくAAやDHAに脳内で長鎖化されているのではなく、実際は前駆体脂肪酸が脳内でβ酸化されている可能性が高いと考えられる。

本講演では、生理的動態モデルの紹介と得られた

結果が発表された。DHAを摂取しても脳内におけるDHA動態にはあまり影響がないという脂質栄養学的に大変インパクトのある発表でした。今後は発達や加齢、あるいは疾患モデルを対象として本動態モデルを応用してゆくことが期待される。さらには安定同位体を用いたヒト臨床への応用も可能であり、生活習慣病など脂質代謝異常に対する予防・治療薬開発への寄与が期待される。

(文責 薬理学 吉川圭介)