

【研究題目】

α -リノレン酸の細胞内変換を促進する食品成分の探索と制御特性の解明

【背景】

水産物に特徴的な EPA (20:5n-3) や DHA (22:6n-3) は、血中脂質の低下作用や認知機能改善効果など、現代社会において大きな問題になっている健康機能や疾病予防・改善効果を示すため、国内外で幅広い利用が試みられている。特に、生体内では必須脂肪酸である α -リノレン酸 (18:3n-3) から EPA や DHA への変換・蓄積率が低いため、EPA や DHA を直接摂取することが推奨されている。一方、EPA や DHA の供給源となる水産物はその資源の枯渇が懸念されており、また養殖生産における海洋汚染問題など持続的な生産が大きな課題となっている。そこで、本研究では細胞内において必須脂肪酸である α -リノレン酸から EPA や DHA への代謝変換を活性化する食品成分の探索を行い、その特性の解明をはかることを目的とした。

【方法】

肝癌細胞 HepG2 を 24 h 前培養した後、 α -リノレン酸 50 μ M と試験物質を培養液に添加し、48-72 h 培養後に総脂質を抽出した。その後、GC にて脂肪酸組成を分析した。また、細胞から常法に従い total RNA を抽出し、リアルタイム PCR 法によって不飽和化酵素および鎖長延長酵素の mRNA 発現量を測定した。

【結果と考察】

HepG2 細胞培養液に α -リノレン酸 50 μ M を添加し、48 時間培養後の脂肪酸組成を分析した。その結果、 α -リノレン酸の蓄積に加え、EPA および DPA (22:5n-3) 組成の上昇がみられたのに対し、DHA 組成の上昇は見られなかった。

我々はこれまでに、褐藻に特徴的に含まれるフコキサンチンを投与したマウスの肝臓脂肪酸組成において、DHA 含有率が上昇することを報告している^{1,2)}。そこで、フコキサンチンの生体内代謝物であるアマロウシアキサンチン A やパラセントロンを試験物質として、 α -リノレン酸添加による HepG2 細胞の脂肪酸組成への影響を調べた。その結果、アマロウシアキサンチン A またはパラセントロン 5 μ M を α -リノレン酸と同時に添加した場合は、 α -リノレン酸の単独添加と比較して α -リノレン酸の蓄積増加に加え、DHA 組成の有意

な上昇が確認された。その際、鎖長延長酵素である ELOVL5 の mRNA 発現量に有意な増加が認められたが、 $\Delta 6$ 不飽和化酵素 (FADS2) の mRNA 発現量に変化は認められなかった。

一方、HMG-CoA 還元酵素阻害作用を示すロバスタチンは紅麹中に含まれていることが知られている。ロバスタチン 5 μM と α -リノレン酸 50 μM を培地に添加した HepG2 細胞では、EPA および DHA 組成の有意な上昇がみられたのに対し、 α -リノレン酸の組成は低下した。また、FADS2 の mRNA 発現量が増加した一方で、ELOVL5 の mRNA 発現量に変化は認められなかった。HMG-CoA に続くメバロン酸経路のファルネシルピロリン酸合成酵素に対する阻害剤であるゾレドロン酸を添加した HepG2 細胞においても、EPA に加え DHA 組成の有意な上昇が確認された。これらの結果は、細胞内における DHA 組成の上昇もしくは α -リノレン酸から DHA への代謝変換の活性化は、細胞内における複合的な代謝制御によって誘導されることを示唆するものである。

その他の食品成分として、イソフラボンの一種であるダイゼインやセサミン、セサモール等についても検討したが、DHA 組成に影響する食品成分は認められなかった。

今後、*in vivo* での検証を含め α -リノレン酸から DHA への代謝変換の活性化機構の解明を進め、健康機能評価への展開をはかりたい。

【文献】

1. T. Tsukui et al, Fucoxanthin and fucoxanthinol enhance the amount of docosahexaenoic acid in the liver of KKAY obese/diabetic mice. *J. Agric. Food Chem.*, **55**, 5025-5029 (2007).
2. T. Tsukui et al, Enhancement of hepatic docosahexaenoic acid and arachidonic acid contents in C57BL/6J mice by dietary fucoxanthin. *Fisheries Sci.*, **75**, 261-263 (2009).

【謝辞】

本研究の遂行にあたりご支援を頂きました一般財団法人杉山産業化学研究所に深く感謝申し上げます。