

長鎖不飽和脂肪酸合成阻害活性を持つ植物由来成分の代謝における PPAR α の役割
○外所 真智子¹, 芦部 文一郎¹, 本島 清人¹(¹明治薬大)

【目的】核内受容体 PPAR α の新たな役割を解明する目的で、我々は、野生型と PPAR α KO マウスを各種食物種子で飼育し、応答の差から手がかりを得る手法を進めてきた。その過程で、PPAR α KO マウスは黒ゴマ食によって脂質代謝異常が引き起こされることが予想された。そこで本研究は、脂肪酸組成を比較検討することにより、予想された脂質代謝異常を分子レベルで明らかにし、黒ゴマ由来成分の代謝における PPAR α の役割を検討することを目指した。

【方法】マウス肝臓中の脂質を GC/MS により脂肪酸分子種レベルで比較解析し、PPAR α KO マウスで黒ゴマ食によって引き起こされる異常を検討した。さらに、明らかとなった脂肪酸組成の偏りが、転写レベルで起きているか、酵素阻害によって起きているかを区別するために、各代謝酵素の mRNA レベルを測定するとともに、ヒト肝がん由来細胞 HuH-7 によるモデル系で RNAi を用いた阻害研究を行った。

【結果】黒ゴマを与えた PPAR α KO マウスの肝臓で、中鎖脂肪酸の蓄積と、Docosahexaenoic acid(C22:6 n-3)の著しい減少が観察され、 β 酸化の阻害が示唆された。また、 γ Linolenic acid(C18:3 n-6)の蓄積と、Dihomo- γ -Linolenic acid(C20:3 n-6)の減少が観られた。これらはそれぞれ、脂肪酸延長酵素 elongase5 の基質、代謝物の関係にあることから、ここで明らかとなった脂肪酸組成の偏りは elongase5 の活性低下で説明できるものである。このとき、遺伝子発現に変動が観られず、RNAi により偏りを再現できたことから、elongase5 は黒ゴマ成分によって酵素的な阻害を受けていると結論した。さらに、原因となる黒ゴマ成分を検討した結果、elongase5 阻害活性を持つ黒ゴマリグナンの存在が明らかとなった。