

11 ドコサヘキサエン酸が脳機能を改善する新奇メカニズム 坂根 郁夫

【目的】 長年ドコサヘキサエン酸 (DHA、22:6) の摂取が不安やうつ、認知症に効果があるとされているが、そのメカニズムは未だハッキリしていない。我々は最近、その効果が DHA そのものではなく、DHA を取り込んだホスファチジン酸 (18:0/22:6-PA) がセロトニントランスポーター (SERT) を分解する新奇経路を介することを示した (下図)。しかし、その分子メカニズムは未だ不明な点が多いので明らかにすることを試みた。

【方法】 免疫沈降法やリボソーム沈降法を用いて、蛋白質 - 蛋白質相互作用、及び、蛋白質 - 脂質相互作用を検出した。

【結果】 18:0/22:6-PA と結合して活性化する SERT ユビキチン (Ub) 化酵素 Praja-1 は、18:0/22:6-PA と N 末領域 (NN) で相互作用すること、更に、その中の Lys144 が結合に重要であることが明らかになった (下図)。また、Praja-1 は 18:0/22:6-PA 産生酵素ジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) δ と C 末領域 (C) で結合することが分かった。また、DGK δ は主に N 末側の触媒領域 (C4-a) が Praja-1 と結合することが分かった (下図)。18:0/22:6-PA はシナプス小胞リサイクリングに関与する Synaptojanin-1 (SYNJ1) と強く結合して、D4-phosphatase 活性を選択的に亢進した (下図)。18:0/22:6-PA はやはりシナプス小胞リサイクリングに関与する Clathrin coat assembly protein AP180 にも強く結合し、AP180 と clathrin との相互作用を阻害した (下図)。以上より、今回、DGK δ -18:0/22:6-PA による SERT の分解促進 (セロトニンのシナプス間隙からの取り込み阻害) の分子機構の理解を一步進めることができ、また、DGK δ -18:0/22:6-PA がシナプス小胞のリサイクリング (セロトニン放出) も連動して亢進している可能性も示した (下図)。

DGK δ -18:0/22:6-PA による serotonin 再取り込み・合成・分解とシナプス顆粒リサイクリングの連動制御

